

# Asma grave: definizione, burden e costi sociali

FULVIO BRAIDO

*Ospedale Policlinico IRCCS San Martino di Genova  
Università degli Studi di Genova*

**L'**asma è una malattia essenzialmente associata a infiammazione cronica delle vie aeree con espressioni cliniche eterogenee, ed è caratterizzata da variabilità dei sintomi e della funzionalità respiratoria. È una malattia cronica potenzialmente grave che può essere controllata ma non curata, e per questo richiede un trattamento cronico.

La gravità dell'asma, al momento della diagnosi, viene definita dall'entità dei sintomi diurni e notturni. Nei pazienti in trattamento la gravità dell'asma è valutata retrospettivamente dal livello del trattamento richiesto per controllare i sintomi e le riacutizzazioni.<sup>1</sup>

Si è sviluppata un'attenzione crescente alla corretta identificazione del livello di gravità della malattia al fine di adeguare l'intensità del trattamento necessario a mantenerla sotto controllo secondo il modello "step up-step down" (incremento-decremento di intensità di trattamento) indicato dai principali documenti internazionali.

Le società scientifiche internazionali come la European Respiratory Society (ERS) e l'American Thoracic Society (ATS), l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e consorzi di ricerca quali lo US Severe Asthma Research Programme (SARP) hanno prodotto documenti in merito.

*L'asma grave è  
incluso in tutte  
le principali  
linee guida  
internazionali*

## **Definizione**

Il documento **ERS/ATS** definisce asma grave la forma che necessita del trattamento con steroidi inalatorio (ICS) ad alte dosi associato a un altro farmaco controller per prevenire che diventi non controllata, oppure che rimane non controllata nonostante questa terapia.<sup>2</sup>

Il **SARP** definisce asma grave il caso che presenti uno dei due criteri maggiori: alta dose di ICS oppure corticosteroidi orali (OCS) per almeno il 50% dei giorni dell'anno precedente; e almeno due dei sette criteri minori: uso concomitante di un altro controller, sintomi quotidiana-

ni richiedenti il trattamento con beta-agonisti a breve durata d'azione (SABA), FEV<sub>1</sub> <80% del predetto, necessità di almeno tre cicli di OCS durante l'anno precedente, una o più visite urgenti nell'anno precedente, deterioramento delle condizioni in caso di riduzione del 25% della dose di ICS o OCS, anamnesi di crisi asmatiche causa di rischio di vita.<sup>3</sup>

A partire dal 2017 il documento **GINA** definisce asmatici gravi i pazienti in trattamento step 4 o 5 ma solo quelli con alte dosi di ICS o quelli in trattamento con OCS.<sup>1</sup>

Uno studio di coorte su 1006 asmatici ha evidenziato che le tre definizioni non sono del tutto sovrapponibili; in questa popolazione, infatti, la prevalenza di asma grave era del 3.6% usando la definizione SARP, del 4.8% secondo ERS/ATS e del 6.1% secondo GINA.<sup>4</sup>

In tutte le definizioni, però, sono considerate gravi le forme di asma che non raggiungono il controllo nonostante una terapia con ICS a dosi alte in aggiunta a un altro farmaco di controllo o che raggiungono il controllo solo utilizzando dosaggi di farmaci antiasmatici, con potenziali effetti avversi.

*L'approccio alla gestione dell'asma è basato sul controllo della malattia*

### **Controllo**

Poiché i sintomi rappresentano solo un aspetto della malattia, le linee guida internazionali hanno da tempo recepito l'importanza, nella gestione dell'asma, non tanto della sua gravità, quanto piuttosto del controllo, essendo questo un indice multidimensionale, suggerendo adeguamenti della terapia dell'asma in base a esso.<sup>1</sup>

La letteratura scientifica degli ultimi anni, gli studi di farmacologia clinica, le survey internazionali, i lavori in *real life* hanno ampiamente esplorato il controllo dell'asma, la sua relazione con gli outcome clinici e funzionali, le ricadute assistenziali, il significato che assume in rapporto alla qualità di vita del paziente.<sup>5</sup>

Parlando di controllo dell'asma, si fa riferimento a una componente attuale e a una componente a lungo termine (Tab. 1): con l'espressione "**controllo attuale**" si indicano i sintomi e lo stato funzionale del paziente nel periodo corrente; parlando di "**lungo termine**" ci si riferisce al rischio di esacerbazioni, all'instabilità clinica (ripetuti episodi di mancato controllo dell'asma), al permanere di una riduzione della funzionalità polmonare, agli effetti collaterali del trattamento correlati

**Tabella 1. Fattori che influenzano il controllo dell’asma**

<b>Fattori correlati alla malattia</b>	Comorbidità	Rinite, rinosinusite, poliposi nasale, reflusso gastro-esofageo, OSAS, obesità
	Fattori esacerbanti	Esposizione ad allergeni ambientali e occupazionali
<b>Fattori relativi al paziente</b>	Fattori socio-demografici	Sesso femminile, basso livello culturale, età avanzata
	Aderenza	Modifiche del regime terapeutico, irregolarità nelle visite di follow-up, inadeguato monitoraggio dei sintomi, mancate modificazioni dello stile di vita (fumo, obesità, scarsa attività fisica)
	Comorbidità psichiatrica	Ansia, disturbi depressivi
	Caratteristiche psicologiche	Alessitimia (tratto di personalità caratterizzato dalla difficoltà a identificare ed esprimere le emozioni)
	Percezioni e adattamento	Tendenza a tollerare i sintomi e ad adattarsi ai limiti imposti dalla malattia
	Aspettative	Basse aspettative personali rispetto alla possibilità di raggiungere il controllo
	Comportamenti	Fumo Tecnica inalatoria inadeguata
	Conoscenze	Informazioni inadeguate su malattia e trattamento
<b>Fattori assistenziali</b>	Mancata diagnosi di asma	Inadeguata consapevolezza della prevalenza di asma – relazione medico/paziente
	Conoscenza delle linee guida	Scarsa familiarità con le linee guida
	Atteggiamento rispetto alle linee guida	Difficoltà ad accettare un particolare documento, o il concetto stesso di linee guida Scarsa fiducia nelle proprie possibilità di applicare le linee guida alla pratica clinica Aspettative di difficoltà e fallimento nel seguire le linee guida
	Implementazione delle linee guida	Difficoltà a modificare procedure e routine ormai consolidate
<b>Fattori legati al rapporto medico-paziente</b>	Comunicazione medico-paziente	Comunicazione inefficace Cattiva intesa Inadeguatezza nel comportamento o nell’atteggiamento da parte del medico e/o del paziente Incapacità del medico a cogliere il punto di vista del paziente rispetto alla malattia e al trattamento Insoddisfazione da parte del medico e del paziente

OSAS: sindrome delle apnee ostruttive nel sonno

in particolare all'uso cronico di OCS. Questi argomenti saranno approfonditi nei capitoli successivi del volume (N.d.R.).

Vengono definiti **non controllati**:

- i pazienti sintomatici (cioè che presentano frequenti sintomi diurni, che ricorrono a farmaci broncodilatatori al bisogno, che presentano limitazioni dell'attività quotidiana, che vengono svegliati di notte dall'asma)
- i pazienti con buon controllo dei sintomi, ma con due o più riacutizzazioni nell'anno precedente che abbiano richiesto l'utilizzo di OCS
- i pazienti con buon controllo dei sintomi, ma con una o più riacutizzazioni nell'anno precedente che abbiano comportato il ricovero ospedaliero
- i pazienti che presentano sia sintomi di non controllo sia riacutizzazioni.

Il documento ERS/ATS definisce più dettagliatamente come non controllato un paziente che presenti almeno uno di questi parametri: ACQ >1.5; ACT <20; due o più cicli con corticosteroidi per almeno 3 giorni nell'anno precedente; almeno un'ospedalizzazione o ricovero in terapia intensiva o ventilazione meccanica nell'anno precedente; FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore <80% del predetto.<sup>2</sup>

Sulla base di quanto sopra, si definisce **asma lieve** la forma ben controllata con farmaci dello step 1 o 2, mentre l'asma è definito **moderato** in presenza di quadri ben controllati con farmaci dello step 3.

Si parla di **asma difficile da trattare** nei casi che non risultano controllati nonostante il trattamento degli step 4 e 5 GINA (per esempio, dose medio-alta di ICS più un secondo controller; terapia di mantenimento con OCS), oppure che necessitano di questo trattamento per raggiungere e mantenere un buon controllo dei sintomi e ridurre il rischio di riacutizzazioni.<sup>6</sup>

In molti casi l'apparente asma di difficile trattamento trova la sua ragione d'essere in fattori modificabili dipendenti dal paziente e dal medico. Tra i primi, la scarsa aderenza al trattamento o la scarsa tecnica inalatoria, il fumo di sigaretta, la presenza di comorbidità (per esempio, rinite, sinusite, poliposi nasale, bronchiectasie, obesità); tra i secondi, un'errata diagnosi di asma o una terapia errata.

L'**asma grave** rappresenta un sottogruppo dell'asma difficile da trattare

*Esiste una popolazione scarsamente responsiva ai trattamenti ai quali rispondono invece la maggior parte dei pazienti asmatici*

(Fig. 1). È caratterizzato dal rimanere non controllato nonostante un trattamento inalatorio ottimale e il controllo delle comorbidità, oppure dalla perdita del controllo quando si prova a ridurre il trattamento con alte dosi di ICS e beta-agonisti a lunga durata d’azione (LABA) e/o che richiedono l’uso di steroidi sistemici (SCS).



**Figura 1. Percentuale di pazienti con asma difficile da trattare affetti da asma grave refrattario**

(Elaboraz. dati testuali Ref. 9)

## **Burden**

Peggiora il livello di controllo dell’asma raggiunto, maggiore è la probabilità di incorrere in riacutizzazioni della patologia; questo fenomeno, che va ad alterare la qualità della vita, viene definito come impatto (burden) della malattia e del suo trattamento dal punto di vista del paziente.<sup>7</sup> Il termine “misura dello stato di salute” è generalmente usato per descrivere il processo di quantificazione dell’impatto della malattia sulla salute e sul benessere dei pazienti in modo standardizzato.

In sintesi, l’asma viene a interessare tre aspetti:

- la qualità della vita correlata alla salute (benessere, stigmatizzazioni, aspettative, aspirazioni)
- lo stato di salute (funzionalità fisica, psicologica, cognitiva, emozionale)
- l’impatto sociale (influenza dell’asma sulla famiglia, sugli amici, sul lavoro e sulla scuola, sulla comunità).

Le conseguenze sociali dell’asma si traducono nel disturbare la qualità della vita o indurre un handicap; con quest’ultimo termine si indica uno svantaggio che risulta da un danno o disabilità che limita o impe-

*L’asma ha un impatto importante sullo stato di salute, sui costi sociali e sulla qualità di vita*

disce il raggiungimento di un ruolo che altrimenti sarebbe raggiungibile da parte dell'individuo.

### **Costo sociale**

Gli aspetti assistenziali correlati all'asma non impattano solo sulla qualità della vita, ma rappresentano un costo per l'intera società;<sup>8</sup> infatti, i pazienti affetti da asma grave sono responsabili di circa il 50% dei costi assistenziali per patologia.<sup>9-12</sup>

Nell'**analisi dei costi** dell'asma dobbiamo distinguere:

- i costi diretti, legati a prevenzione, diagnosi, trattamento e assistenza a lungo termine dei pazienti affetti da una malattia cronica
- i costi indiretti, ovvero la perdita di produttività (in termini di lavoro, scuola ecc.) che la patologia induce quando viene a intaccare lo stile di vita del paziente
- i costi intangibili, correlati all'alterazione della qualità della vita del paziente e del suo stato di benessere; infatti, per le persone con asma grave le paure e l'ansia correlate alla morbilità della malattia possono influenzare sia le scelte a breve termine sia i progetti ad ampio raggio.

Alcuni esempi rendono ragione di quanto sopra.

Il trattamento dei pazienti con asma grave include l'uso di SCS, essi stessi causa di morbilità. Uno studio condotto su 808 pazienti con asma grave in trattamento step 5 secondo GINA ha dimostrato un costo paziente/anno di 2603-4533 sterline, decisamente più alto di quello dei pazienti con asma lieve o moderato (978-2072 sterline). I pazienti in trattamento con SCS costavano approssimativamente 800 sterline/anno in più rispetto ai pazienti non trattati con questa classe di farmaci, e i costi erano essenzialmente dovuti all'importo dei farmaci per trattare le comorbidità indotte dallo steroide.<sup>13</sup>

Interessanti sono anche i dati della coorte francese COBRA nel descrivere il burden clinico ed economico dell'asma grave. In un anno di osservazione, l'83% dei pazienti considerati ha presentato almeno una riacutizzazione, il 14% di essi è stato ospedalizzato, l'86% ha avuto sintomi continui al di fuori del periodo di riacutizzazione e il 55% dei pazienti ha presentato limitazioni della vita quotidiana. Il costo diretto medio stimato di questi asmatici è stato di 8222 euro.<sup>14</sup>

*Gli effetti  
collaterali  
dei farmaci  
impattano  
sui costi sociali*

## KEY POINTS

- Sono considerate gravi le forme di asma che non raggiungono il controllo nonostante una terapia con alte dosi di steroidi inalatori più un secondo controller e/o l’uso di steroidi sistemici.
- La definizione di asma grave non si basa su un’analisi estemporanea, ma prevede l’analisi del trattamento in atto e pregresso e del livello di controllo raggiunto con esso; non è, inoltre, un tratto stabile, in quanto può cambiare nel tempo.<sup>2</sup>
- L’effetto primario dell’asma grave è rappresentato dai sintomi, che inducono come effetto secondario o globale un’alterazione dello stato di salute, e come effetto terziario un impatto sociale e un’alterazione della qualità della vita.
- Il concetto di impatto sociale racchiude in sé una serie di fattori quali il ruolo dell’individuo nella società, l’integrazione sociale, l’impatto sul nucleo familiare, sulla produttività lavorativa e scolastica.

## Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Disponibile sul sito web: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
3. Wenzel SE, Fahy JV, Irvin CG, et al. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: Current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.
4. Backman H, Jansson SA, Stridsman C, et al. Severe asthma - A population study perspective. *Clin Exp Allergy* 2019;49(6):819-28.
5. Oppenheimer JJ, Li J. Attaining asthma control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(2):119-23.
6. GINA Pocket Guide for Health Professionals. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. V2.0; April 2019.
7. Schipper H, Clinch J, Olweny CLM. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. In: Spilker B Editors. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven Press, 1990:11-23.
8. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract* 2017;3:1.
9. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):896-902.
10. Lang DM. Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(6):418-24.
11. McDonald VM, Hiles SA, Jones KA, et al. Health-related quality of life burden in severe asthma. *Med J Aust* 2018;209(S2):S28-S33.
12. European Lung White Book. Brussels, Belgium: European Respiratory Society and the European Lung Foundation; 2003.
13. Costa E, Caetano R, Werneck GL, et al. Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. *Rev Saude Publica* 2018;52:27.
14. Nordon C, Grimaldi-Bensouda L, Pribil C, et al. Clinical and economic burden of severe asthma: A French cohort study. *Respir Med* 2018;144:42-9.