

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E  
FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN  
MEDICINA E CHIRURGIA**



**TESI DI LAUREA**

***“Sviluppo e validazione del questionario “Subjective Remodeling” nei pazienti affetti da asma grave in trattamento con farmaci biologici”.***

**RELATORI:**

*Chiar.mo Prof. Diego Bagnasco*

**CORRELATRICI:**

*Dott.ssa Benedetta Bondi*

*Dott.ssa Ilaria Baiardini*

**CANDIDATO:**

*Mihail Felix Gheorghiu*

Anno accademico 2025-2026



## SOMMARIO

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT (ENGLISH).....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>5</b>
1.1 ASMA BRONCHIALE: DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA .....	5
1.2 ASMA GRAVE: DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE CLINICHE .....	6
1.3 IMPATTO DELL'ASMA GRAVE SULLA QUALITÀ DI VITA E SUL BENESSERE PSICOLOGICO .....	8
1.4 FARMACI BIOLOGICI NELL'ASMA GRAVE .....	11
<b>2. PATIENT-REPORTED OUTCOMES: STATO DELL'ARTE.....</b>	<b>15</b>
2.1 DEFINIZIONE DI PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PROS).....	15
2.2 PROS NELL'ASMA.....	15
2.3 PRINCIPALI STRUMENTI UTILIZZATI NELL'ASMA GRAVE.....	16
2.4 LIMITI DEGLI STRUMENTI ATTUALMENTE DISPONIBILI .....	16
2.5 PROS E BIOLOGICI: NUOVE PROSPETTIVE .....	17
2.6 GAP DELLA LETTERATURA E RAZIONALE DELLO STUDIO .....	18
2.7 OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	19
<b>3. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>19</b>
3.1 DISEGNO DELLO STUDIO E POPOLAZIONE.....	19
3.2 RACCOLTA DATI .....	20
3.3 STRUTTURA DEL QUESTIONARIO "SUBJECTIVE REMODELING".....	21
3.4 ANALISI STATISTICA .....	22
<b>4. RISULTATI .....</b>	<b>25</b>
<b>5. DISCUSSIONE .....</b>	<b>34</b>
5.1 FATTIBILITÀ, ACCETTABILITÀ E ANALISI ITEM-LEVEL .....	34
5.2 AFFIDABILITÀ, COERENZA INTERNA E STRUTTURA FATTORIALE.....	35
5.3 VALIDITÀ DI COSTRUTTO CONVERGENTE E DIVERGENTE.....	36
5.4 RESPONSIVENESS E MINIMAL IMPORTANT DIFFERENCE (MID).....	36
5.5 LIMITI DELLO STUDIO E PROSPETTIVE FUTURE.....	37
<b>6. CONCLUSIONI.....</b>	<b>39</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>40</b>
<b>8. RINGRAZIAMENTI .....</b>	<b>46</b>

## ABSTRACT

**Introduzione:** L'asma grave ha un impatto multidimensionale su sintomi, funzionalità respiratoria, sfera emotiva, relazioni sociali e percezione di sé. I patient-reported outcomes disponibili non sempre colgono pienamente il beneficio soggettivo durante la terapia biologica.

**Obiettivo:** Sviluppare e validare il questionario Subjective Remodeling, composto da 30 item, per valutare l'impatto olistico dell'asma grave e il cambiamento percepito durante il trattamento con farmaci biologici.

**Metodi:** È stato condotto uno studio osservazionale monocentrico su pazienti adulti con asma grave in trattamento biologico. La coorte di validazione includeva 98 pazienti con questionario al basale e un controllo a 6 mesi. Sono stati analizzati missing, effetti floor/ceiling, alpha di Cronbach, correlazioni item-totale, analisi fattoriale esplorativa, test-retest nei pazienti stabili, validità di costrutto tramite correlazione con altri questionari e minimal important difference (MID) usando l'ACT come anchor.

**Risultati:** Il questionario ha mostrato buona accettabilità, senza item con missing >5% e senza ceiling effect rilevante; alcuni item presentavano floor effect. La coerenza interna è risultata elevata ( $\alpha$  0,971). L'analisi fattoriale ha supportato una struttura prevalentemente monodimensionale (KMO 0,933; primo fattore 55,7% della varianza), con possibile revisione degli item 10 e 22. Nei pazienti stabili l'affidabilità test-retest è stata buona (ICC 0,883). La validità di costrutto è stata confermata da correlazioni significative con ACT, ACQ5, AQLQ, SAQ, RAPP, SNOT-22 e altri PROs. La MID stimata per il passaggio da asma non controllata a controllata è risultata di circa 6 punti grezzi, pari al 5% dello score trasformato.

**Conclusioni:** Il Subjective Remodeling è uno strumento affidabile e promettente per misurare l'impatto soggettivo dell'asma grave e il cambiamento percepito durante la terapia biologica, integrando i questionari tradizionali.

## **ABSTRACT (ENGLISH)**

**Background:** Severe asthma has a multidimensional impact on symptoms, functional status, emotional well-being, social relationships, and self-perception. Available patient-reported outcomes do not always fully capture the subjective benefits of biologic therapy.

**Objective:** To develop and validate the 30-item Subjective Remodeling Questionnaire to assess the holistic impact of severe asthma and perceived change during biologic therapy.

**Methods:** A single-center observational study was conducted in adult patients with severe asthma receiving biologic therapy. The validation cohort included 98 patients who completed the questionnaire at baseline and at a 6-month follow-up. The analysis included missing data, floor/ceiling effects, Cronbach's alpha, item-total correlations, exploratory factor analysis, test-retest reliability in stable patients, construct validity through correlation with other questionnaires, and the minimal important difference (MID) using the ACT as an anchor.

**Results:** The questionnaire showed good acceptability, with no items having a missing rate of more than 5% and no significant ceiling effect; some items exhibited a floor effect. Internal consistency was high ( $\alpha$  0.971). Factor analysis supported a predominantly unidimensional structure (KMO 0.933; first factor explaining 55.7% of the variance), with possible revision of items 10 and 22. In stable patients, test-retest reliability was good (ICC 0.883). Construct validity was confirmed by significant correlations with the ACT, ACQ5, AQLQ, SAQ, RAPP, SNOT-22, and other PROs. The estimated MID for the transition from uncontrolled to controlled asthma was approximately 6 raw points, equivalent to 5% of the transformed score.

**Conclusions:** Subjective Remodeling is a reliable and promising tool for measuring the subjective impact of severe asthma and perceived changes during biologic therapy, complementing traditional questionnaires.

# **1. INTRODUZIONE**

## **1.1 ASMA BRONCHIALE: DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA**

L'asma bronchiale è una patologia infiammatoria cronica su base immunologica. Secondo la definizione del Global Initiative for Asthma (GINA), è caratterizzata dalla presenza di sintomi respiratori come respiro sibilante, dispnea, tosse ed oppressione toracica che variano nel tempo e nell'intensità, associati a una limitazione variabile del flusso espiratorio. [1] L'iperreattività bronchiale e l'infiammazione delle vie aeree sono caratteristiche associate alla malattia, ma non sono né necessarie né sufficienti per porre diagnosi. [1] La diagnosi si basa sulla combinazione dell'anamnesi, della clinica e mediante la spirometria con test di reversibilità o test di provocazione bronchiale. [2]

L'asma è una delle patologie croniche non trasmissibili più diffuse a livello globale. Secondo l'analisi sistematica del Global Burden of Disease (GBD) 2021, nel mondo si stimano circa 260 milioni di persone affette da asma. [3] Sebbene il numero assoluto di casi sia aumentato nel corso degli ultimi decenni, il tasso di prevalenza standardizzato per età ha mostrato una tendenza alla riduzione rispetto al 1990, riflettendo il miglioramento del trattamento. [3,4] La prevalenza presenta una marcata variabilità geografica: le stime più recenti indicano una prevalenza di sintomi asmatici intorno al 10% nei bambini e adolescenti e del 6-7% negli adulti, con un range che va dal 2-3% in alcuni paesi a basso reddito fino al 10% nei paesi ad alto reddito. [2] Il picco di prevalenza si osserva nella fascia d'età 5-9 anni, con una successiva riduzione e un nuovo incremento nell'età adulta. [3,4]

Dal punto di vista dell'impatto socioeconomico, l'asma rappresenta un onere significativo per i sistemi sanitari. Negli Stati Uniti, i costi sanitari correlati all'asma sono aumentati da 53 miliardi di dollari nel 2007 a 82 miliardi nel 2013. [2] A livello globale, l'asma è responsabile di oltre l'1% dei disability-adjusted life-years (DALYs) totali, e la maggior parte dei costi è attribuibile alle cure d'emergenza e alla malattia grave persistente. [2] Esiste una correlazione tra gravità della malattia e assenteismo al lavoro e perdita di produttività. [2] L'elevato BMI rappresenta il principale fattore che concorre al carico di malattia, seguito dal fumo e dall'esposizione occupazionale a fattori di rischio. [4]

In Italia, la prevalenza dell'asma nella popolazione adulta è stimata intorno al 3,4% secondo i dati del sistema di sorveglianza PASSI (2013-2015), mentre studi epidemiologici

longitudinali hanno documentato un incremento della prevalenza del 38% nell'arco di due decenni (dal 4,1% nel 1991 al 6,6% nel 2010), questo ci permette di dire che l'epidemia da asma non si è ancora esaurita in Italia. [1,3] Uno studio europeo recente su cinque paesi (Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito) ha confermato una prevalenza complessiva del 6,7%, con il 20,1% dei pazienti classificati come affetti da asma grave, i quali presentano una qualità di vita significativamente peggiore, una maggiore compromissione della produttività lavorativa e un livello più alto di utilizzo delle risorse sanitarie rispetto ai pazienti con asma lieve. [5]

## **1.2 ASMA GRAVE: DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE CLINICHE**

La definizione di asma grave si basa su un concetto retrospettivo di gravità, questa viene valutata in base alla difficoltà di trattamento, ovvero al livello terapeutico necessario per controllare i sintomi e prevenire le riacutizzazioni. [3,6] Per comprendere questa definizione è necessario distinguere tre livelli progressivi di complessità clinica.

**L'asma non controllata** include una o entrambe le seguenti condizioni: scarso controllo dei sintomi (sintomi frequenti, uso eccessivo del farmaco al bisogno, limitazione delle attività, risvegli notturni) oppure riacutizzazioni frequenti ( $\geq 2$ /anno che richiedono corticosteroidi orali, o  $\geq 1$ /anno con ospedalizzazione). [1,2]

**L'asma difficile da trattare** (difficult-to-treat asthma) è definita come asma non controllata nonostante la prescrizione di ICS a medio-alto dosaggio associati a un secondo controller (generalmente un LABA), oppure che richiede tali dosaggi elevati per mantenere il controllo. In molti casi, il mancato controllo è attribuibile a fattori modificabili quali tecnica inalatoria scorretta, scarsa aderenza terapeutica, fumo o comorbidità non trattate. [1,2]

**L'asma grave** rappresenta un sottogruppo dell'asma difficile da trattare. Essa è definita come asma che rimane non controllata nonostante l'aderenza a una terapia massimale ottimizzata con ICS ad alto dosaggio associato a LABA e la gestione dei fattori di esposizione, oppure che peggiora quando il trattamento ad alto dosaggio viene ridotto. [6] Se la malattia migliora correggendo la tecnica inalatoria e l'aderenza non si può definire asma grave. [2] Sebbene solamente il 3-10% dei pazienti asmatici presenta asma grave, questa quota è responsabile della maggior parte dei costi sanitari associati alla malattia, a

causa delle frequenti riacutizzazioni, della necessità di corticosteroidi sistemici di mantenimento, dell'utilizzo di terapie biologiche e dell'elevato utilizzo delle risorse sanitarie. [1,3]

### **Fenotipi ed endotipi**

L'asma grave è una malattia biologicamente eterogenea. Viene classificata in fenotipi (manifestazioni cliniche) ed endotipi (meccanismi molecolari). Questa classificazione risulta essere ancor più importante dopo l'avvento delle terapie biologiche, poiché gli studi dimostrano che la medicina di precisione, basata sull'andare a identificare e quindi trattare il “motore” molecolare che sottostà alla malattia, dà outcome migliori nei pazienti. [3,7] I principali **fenotipi** clinici riconosciuti dalle linee guida GINA includono: [1,2]

- Asma allergica: è il più facile da riconoscere poiché ha solitamente esordio in età pediatrica ed è spesso associato ad atopia (dermatite atopica, allergia alimentare, rinite). L'espettorato indotto mostra frequentemente infiammazione eosinofila e la risposta agli ICS è generalmente buona.
- Asma non allergica: non associata a sensibilizzazione allergica; il profilo cellulare dell'espettorato può essere neutrofilo, eosinofilo o paucigranulocitico, con risposta agli ICS spesso inferiore.
- Asma a esordio tardivo (late-onset): colpisce prevalentemente donne adulte, tende a essere non allergica oltre a necessitare di dosi più importanti di ICS o ad esserne refrattario.
- Asma con limitazione persistente del flusso aereo: si sviluppa in pazienti con malattia di lunga durata, per effetto del rimodellamento delle vie aeree.
- Asma associata a obesità: caratterizzata da sintomi respiratori importanti con scarsa infiammazione eosinofila.

## **Infiammazione T2-high e T2-low**

Dal punto di vista degli **endotipi**, la distinzione fondamentale è tra asma T2-high e asma T2-low. [8,9] L'asma T2-high è caratterizzata dall'attivazione delle vie immunitarie di tipo 2, con produzione di citochine chiave quali IL-4, IL-5 e IL-13 da parte dei linfociti Th2 e delle cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2). Questa cascata infiammatoria può essere attivata sia dall'immunità innata sia da quella adattativa (riconoscimento di allergeni da parte delle cellule dendritiche) sia dalla via innata, attraverso il rilascio di citochine (TSLP, IL-33, IL-25) in risposta a virus, batteri e inquinanti. [6,8] I biomarcatori clinici dell'infiammazione T2 includono gli eosinofili ematici (>300 cellule/ $\mu$ L) e la FeNO (>25 ppb). [3] L'infiammazione T2-high è presente nella maggioranza dei pazienti con asma grave e rappresenta il bersaglio delle attuali terapie biologiche. [6]

L'asma T2-low comprende il fenotipo neutrofilo e quello paucigranulocitico. [10] L'asma neutrofila, che rappresenta il 16-28% della popolazione asmatica adulta, è caratterizzata da un'infiammazione prevalentemente Th1/Th17 con produzione di IL-17, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , esordio tardivo, maggiore frequenza di riacutizzazioni e scarsa risposta ai corticosteroidi. [11] L'asma paucigranulocitica è definita dall'assenza sia di infiammazione eosinofila che neutrofila ed è ancora poco compresa. [10,12] Attualmente non esistono terapie biologiche approvate specificamente per l'asma T2-low, che rappresenta un'importante obiettivo nel campo della pneumologia. [13]

Dati provenienti dal registro internazionale ISAR (International Severe Asthma Registry) hanno dimostrato che il fenotipo eosinofilo è più prevalente di quanto precedentemente stimato nell'asma grave: utilizzando un algoritmo multicomponente basato su conta eosinofila, uso di OCS, FeNO, poliposi nasale ed età di esordio, oltre il 90% dei pazienti con asma grave presentava un fenotipo eosinofilo probabile o molto probabile. [14]

### **1.3 IMPATTO DELL'ASMA GRAVE SULLA QUALITÀ DI VITA E SUL BENESSERE PSICOLOGICO**

L'asma grave impone un carico multidimensionale che va ben oltre la compromissione della funzione respiratoria. Le linee guida GINA sottolineano che i pazienti con asma grave sperimentano un pesante burden di sintomi, riacutizzazioni ed effetti collaterali dei farmaci, con dispnea, respiro sibilante, oppressione toracica e tosse che interferiscono con le attività

quotidiane, il sonno e l'attività fisica. L'asma grave interferisce frequentemente con la vita familiare, sociale e lavorativa, limita le scelte professionali e le possibilità di svago, e compromette la salute emotiva e mentale; i pazienti si sentono spesso soli e incompresi, poiché la loro esperienza è profondamente diversa da quella della maggior parte delle persone con asma. [1,6]

### **Limitazioni funzionali: fatica, sonno, attività fisica e lavoro**

Una review recente pubblicata sull'European Respiratory Review ha identificato quattro bisogni prioritari dei pazienti con asma grave che si estendono oltre i sintomi fisici tradizionali: fatica, disturbi del sonno, inattività fisica e ridotta produttività lavorativa. La fatica colpisce fino al 90% dei pazienti con asma grave, mentre i disturbi del sonno interessano il 70-75% dei casi, contribuendo a una compromissione significativa della funzionalità quotidiana e della qualità di vita. L'inattività fisica rappresenta sia una conseguenza sia un fattore aggravante della malattia non controllata; sia la qualità di vita che il controllo della patologia sono migliorabili con la promozione dell'attività fisica. [15]

La perdita di produttività lavorativa è particolarmente rilevante nell'asma grave; infatti, uno studio statunitense ha documentato che i pazienti con asma in terapia GINA Step 4/5 perdono in media diversi giorni in più per disabilità a breve termine rispetto ai pazienti con asma non grave. [16] Uno studio francese ha dimostrato che la ridotta produttività lavorativa raggiunge una mediana del 30% nei pazienti con asma grave prima dell'avvio della terapia biologica, con una correlazione significativa con il grado di controllo dell'asma, dato che migliora notevolmente sotto biologico. [17]

### **L'esperienza vissuta: studi qualitativi**

La ricerca qualitativa, quindi l'andare a capire i "perché", ha fornito una comprensione più profonda del burden soggettivo dell'asma grave. Uno studio intitolato significativamente: "I have lost in every facet of my life", ha identificato quattro temi fondamentali attraverso interviste semistrutturate a 25 pazienti: [18]

"Il corpo come ostacolo": l'asma grave pone limiti estesi alla vita quotidiana, dalla carriera alle relazioni familiari, generando un profondo distress emotivo.

"Il peso del trattamento": i pazienti accettano la necessità della terapia, ma sono particolarmente preoccupati dagli effetti collaterali dei corticosteroidi orali.

"Soli con l'asma": i pazienti si sentono isolati nella loro esperienza di dispnea e riacutizzazioni; la mancanza di supporto pratico ed emotivo amplifica il distress.

"Lo sforzo di adattarsi": i pazienti adottano strategie sia positive (acquisizione di competenze di autogestione) sia negative (evitamento dello sforzo fisico).

Una revisione sistematica degli studi qualitativi ha confermato che l'asma grave è percepita come una condizione disempowering, che minaccia l'identità e i ruoli di vita del paziente; ciò che conta maggiormente per questi pazienti è il raggiungimento di un maggiore controllo personale sulla propria condizione, ma questi sforzi ricevono scarso supporto dai professionisti sanitari. [19]

### **Il burden familiare e dei caregiver**

L'impatto dell'asma grave si estende anche ai familiari e ai caregiver. Uno studio ha osservato che la qualità di vita dei caregiver di pazienti con asma grave è compromessa in misura paragonabile a quella dei caregiver di pazienti con BPCO o con patologie oncologiche, con il 65% dei caregiver che presta assistenza da oltre 10 anni. [20] Questi dati evidenziano la necessità di interventi di supporto dedicati non solo ai pazienti, ma anche ai loro nuclei familiari.

### **Impatto psicologico: ansia, depressione e paura**

I disturbi d'ansia e la depressione rappresentano comorbidità frequenti e clinicamente rilevanti nell'asma grave. Le linee guida GINA riconoscono che i sintomi ansiosi e i disturbi psichiatrici, in particolare i disturbi depressivi e d'ansia, sono più prevalenti nelle persone con asma e sono associati a un peggior controllo dei sintomi, a una ridotta aderenza terapeutica e a una peggiore qualità di vita correlata all'asma. [1] A seconda della gravità dell'asma, la prevalenza della depressione è stimata tra il 22% e il 45%, mentre quella dell'ansia e del disturbo di panico tra il 6,5% e il 26%. [21]

Lo studio europeo U-BIOPRED ha dimostrato che i pazienti con asma grave presentano livelli significativamente più elevati di ansia e depressione rispetto ai pazienti con asma lieve-moderata e ai controlli sani, e che marcatori infiammatori come IL-6 e MCP-1 sono associati ai sintomi depressivi, suggerendo un possibile substrato biologico della comorbidità psichiatrica. [22] Uno studio australiano su 140 pazienti con asma grave ha evidenziato che il 26% presentava sintomi depressivi e il 13% sintomi combinati di ansia e depressione, con una qualità di vita significativamente peggiore e un peggior controllo

dell'asma in questi sottogruppi; la dispnea, la respirazione disfunzionale e l'obesità sono risultati fattori associati a tali sintomi. [23]

Uno studio di popolazione svedese ha riscontrato che i pazienti con asma grave presentano una qualità di vita fisica e mentale peggiore rispetto ai pazienti con asma non grave e ai soggetti sani, in particolare nelle donne; l'ansia è risultata il principale predittore della qualità di vita mentale, mentre il controllo dell'asma predice la qualità di vita fisica. [24]

### **Il ruolo dei corticosteroidi orali nel burden psicologico**

Uno dei fattori più rilevanti per quanto riguarda il distress psicologico nel paziente è probabilmente l'uso dei corticosteroidi orali. Gli effetti avversi neuropsichiatrici dei glucocorticoidi includono depressione, mania, psicosi, disturbo di panico, delirium e alterazioni cognitive, con un 15% di rischio di sviluppare conseguenze neuropsichiatriche severe. [25] La maggior parte dei pazienti sperimenta alterazioni meno gravi ma comunque disturbanti e potenzialmente persistenti dell'umore, della cognizione, della memoria o del comportamento durante il trattamento o la sospensione dei glucocorticoidi. [25] Una review focalizzata sugli effetti collaterali degli OCS nell'asma grave ha confermato che il rischio di sviluppare complicanze associate ai OCS, inclusi i disturbi psichiatrici, è significativamente più elevato nei pazienti con esposizione a lungo termine, con un aumento dose-dipendente. [26]

Questi dati suggeriscono che l'asma grave dovrebbe essere considerata una malattia sistemica con un impatto che trascende la dimensione respiratoria, coinvolgendo la sfera funzionale, emotiva, sociale e familiare del paziente. Tale complessità multidimensionale rappresenta la ratio per lo sviluppo di strumenti di valutazione che vadano oltre i parametri clinici tradizionali, catturando l'intera esperienza soggettiva del paziente.

## **1.4 FARMACI BIOLOGICI NELL'ASMA GRAVE**

L'introduzione dei farmaci biologici ha rappresentato una svolta terapeutica nella gestione dell'asma grave. Si tratta di anticorpi monoclonali, diretti contro specifici mediatori della cascata infiammatoria di tipo 2, hanno modificato concretamente la prognosi dei pazienti che non hanno un controllo della patologia, riducendo significativamente le riacutizzazioni, migliorando la funzione polmonare e la qualità di vita, permettono inoltre la diminuzione

della dose di OCS o la sua eliminazione, riducendo quindi i diversi effetti collaterali legati a questi. [8,27]

### **Panoramica dei farmaci approvati**

Attualmente sono approvati sette anticorpi monoclonali per l'asma grave, ciascuno diretto contro un bersaglio specifico della cascata infiammatoria T2: [28]

- Omalizumab (anti-IgE): il primo biologico approvato per l'asma, indicato nell'asma allergica grave. Lega le IgE circolanti, quindi ne impedisce il legame con i recettori ad alta affinità su mastociti e basofili, riducendo la degranolazione e la risposta allergica. [8]
- Mepolizumab e Reslizumab (anti-IL-5): legano l'IL-5 circolante, fattore chiave per la maturazione, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili, riducendone il numero nel sangue e nelle vie aeree. [8,27]
- Benralizumab (anti-IL-5R $\alpha$ ): si lega al recettore  $\alpha$  dell'IL-5 sugli eosinofili e sui basofili, inducendone la deplezione attraverso citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC). [8]
- Dupilumab (anti-IL-4R $\alpha$ ): blocca la subunità  $\alpha$  del recettore dell'IL-4, inibendo contemporaneamente la segnalazione di IL-4 e IL-13, due citochine centrali nell'infiammazione T2, nella produzione di IgE, nel reclutamento eosinofilo e nel rimodellamento delle vie aeree. [8,27]
- Tezepelumab (anti-TSLP): il biologico più recente, diretto contro la linfopoietina stromale timica (TSLP), una citochina che agisce a monte della cascata infiammatoria. A differenza degli altri biologici, somministrabile anche nei pazienti con asma T2-low. [8]
- Depemokimab (anti-IL-5): anticorpo di nuova generazione con emivita prolungata che consente una somministrazione ogni 6 mesi, approvato recentemente per il mantenimento della remissione eosinofila. [28]

### **Efficacia clinica: evidenze da RCT e real-world**

Una meta-analisi completa di 48 RCT su 16.350 pazienti ha dimostrato che i biologici approvati riducono del 44% il tasso annualizzato di riacutizzazioni, del 60% le ospedalizzazioni, migliorano il FEV<sub>1</sub> di 0,11 L e il punteggio AQLQ di 0,38 punti. [29] Ciascun biologico ha dimostrato una riduzione del 30-70% del rischio relativo di

riacutizzazioni gravi rispetto al placebo. [30] Mepolizumab, benralizumab e dupilumab hanno inoltre dimostrato con elevata certezza di evidenza la capacità di ridurre la dose giornaliera di corticosteroidi orali. [31,32]

Nel contesto real-world, i dati del registro internazionale ISAR hanno confermato che il 59% dei pazienti ottiene una riduzione  $\geq 50\%$  delle riacutizzazioni, il 54% un miglioramento del FEV<sub>1</sub> e il 49% un miglior controllo dell'asma, con il 19-39% che raggiunge criteri di super-risposta. [33] Una quota di pazienti può raggiungere la remissione clinica sotto terapia biologica continuativa. [34], Sicuramente uno degli obiettivi da porsi nei prossimi anni sarà ampliare la quota di questi pazienti.

### **Impatto sulla qualità di vita e sul benessere psicologico**

Oltre ai benefici clinici misurabili, i farmaci biologici hanno dimostrato un impatto significativo sulla sfera psicologica dei pazienti con asma grave. Uno studio del 2022 su 90 pazienti in trattamento con biologico ha documentato, dopo sole 16 settimane di trattamento, un miglioramento significativo non solo del controllo dell'asma (ACT), ma anche dello stress percepito, dell'ansia e dei sintomi depressivi, indipendentemente dal tipo di biologico utilizzato e nonostante la copresenza della pandemia COVID-19. [35]

Dati ancora più robusti provengono dall'Australian Mepolizumab Registry: in 412 pazienti seguiti per 24 mesi, la prevalenza di depressione clinicamente significativa (HADS-D  $\geq 8$ ) si è ridotta dal 37% al 15%, e quella di ansia (HADS-A  $\geq 8$ ) dal 44% al 25%. Questo miglioramento psicologico correlava con il miglioramento della qualità di vita (AQLQ) e con la riduzione dell'esposizione a livelli tossici di OCS. [36] Questi dati ci dimostrano un doppio vantaggio dal punto di vista psicologico: da un lato il miglior controllo della malattia riduce la paura delle riacutizzazioni e le limitazioni funzionali; dall'altro, la riduzione dei corticosteroidi orali elimina gli effetti neuropsichiatrici iatrogeni associati al loro uso cronico.

Uno studio ha esplorato l'esperienza dei "super-responder" ai biologici, documentando come questi pazienti descrivano il trattamento come un'esperienza "life-changing". I temi emergenti includono la cessazione della disruzione della vita familiare e sociale causata dalle riacutizzazioni, il miglioramento della salute mentale e il recupero di attività precedentemente abbandonate. Tuttavia, gli autori sottolineano che questi

benefici sociali e familiari non sono adeguatamente catturati dagli strumenti di valutazione attualmente utilizzati negli studi clinici. [37]

### **Medicina di precisione e scelta del biologico**

La selezione del biologico più appropriato si basa su un approccio di medicina di precisione guidato dai biomarcatori e dalle caratteristiche fenotipiche del paziente. [27,30] I principali predittori di risposta includono la conta degli eosinofili ematici, i livelli di FeNO, le IgE totali, la presenza di comorbidità T2 (poliposi nasale, dermatite atopica, esofagite eosinofila) e il numero di riacutizzazioni nell'anno precedente. [6] Le linee guida GINA 2025 raccomandano di considerare le comorbidità del paziente nella scelta: dupilumab è preferibile in presenza di dermatite atopica o esofagite eosinofila concomitante, mentre sia dupilumab che mepolizumab possono essere considerati nella rinosinusite cronica con poliposi nasale. [6,32]

## **2. PATIENT-REPORTED OUTCOMES: STATO DELL'ARTE**

### **2.1 DEFINIZIONE DI PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PROS)**

I Patient-Reported Outcomes (PROs) da definizione sono informazioni sullo stato di salute provenienti dai pazienti stessi, senza interpretazione da parte del medico. I PROs vengono considerati endpoint legittimi negli studi clinici e strumenti fondamentali per la valutazione dell'efficacia terapeutica dal punto di vista del paziente. [38]

Gli strumenti utilizzati per quantificare i PROs sono denominati Patient-Reported Outcome Measures (PROMs), questi consentono una valutazione standardizzata di dimensioni della salute che non possono essere misurate fisicamente, tra cui sintomi, limitazioni funzionali, benessere emotivo, funzionamento sociale e qualità di vita complessiva. [39] A livello individuale, i PROMs forniscono un quadro multidimensionale delle conseguenze della malattia e del trattamento sulla vita del paziente; inoltre supportano la ricerca sull'efficacia delle cure. [40]

I PROs stanno assumendo sempre più importante levatura scientifica nell'ottica di una medicina patient-centred, in cui le decisioni cliniche integrano non solo i parametri oggettivi (spirometria, biomarcatori), ma anche la prospettiva soggettiva del paziente. I pazienti stessi percepiscono i PROMs come strumenti utili per facilitare l'autoriflessione e migliorare la comunicazione con il medico, a condizione che siano semplici, rilevanti per la propria condizione e che il loro scopo sia chiaramente spiegato. [41]

### **2.2 PROS NELL'ASMA**

Nell'asma, i PROs svolgono un ruolo centrale nella valutazione del controllo della malattia, dell'aderenza terapeutica e dell'impatto sulla vita quotidiana. Le linee guida GINA raccomandano la valutazione del controllo dei sintomi ad ogni visita, utilizzando questionari validati come l'Asthma Control Test (ACT) e l'Asthma Control Questionnaire (ACQ), accanto alla valutazione separata dei fattori di rischio per riacutizzazioni. [6] Poiché i sintomi respiratori e la funzione polmonare possono non correlare bene tra loro, la misurazione di entrambi è necessaria per guidare le decisioni terapeutiche; questo è un aspetto fondamentale nelle patologie croniche come l'asma. [42]

Una review aggiornata su Chest ha sottolineato che i PROMs per l'asma sono stati sviluppati per misurare più aspetti della malattia, inclusi sintomi, uso di farmaci, riacutizzazioni e compromissione della funzione emotiva e fisica. [39]

### **2.3 PRINCIPALI STRUMENTI UTILIZZATI NELL'ASMA GRAVE**

- Asthma Control Test (ACT): questionario di 5 item (4 domande su sintomi/uso del farmaco al bisogno + 1 autovalutazione del controllo) con punteggio da 5 a 25 (punteggio più alto = miglior controllo). Punteggi di 20-25 indicano asma ben controllata, 16-19 non ben controllata, 5-15 molto scarsamente controllata. [6]
- Asthma Control Questionnaire (ACQ): disponibile in versioni a 5, 6 e 7 item, con punteggio da 0 a 6 (punteggio più alto = peggior controllo).  $ACQ \leq 0,75$  indica alta probabilità di asma ben controllata;  $\geq 1,5$  alta probabilità di asma scarsamente controllata; il punto di crossover è circa 1,0. Le linee guida GINA raccomandano l'ACQ-5 rispetto all'ACQ-6 o ACQ-7. [6]
- Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ): questionario di 32 item suddiviso in 4 domini (sintomi, limitazione delle attività, funzione emotiva, stimoli ambientali), con punteggio da 1 a 7 (punteggio più alto = migliore qualità di vita). È utilizzato negli studi clinici sui biologici come endpoint secondario di efficacia. [43]
- Severe Asthma Questionnaire (SAQ): produce due punteggi: un SAQ score (media di 16 item) e un SAQ-global (scala globale di qualità di vita su 100 punti). Il SAQ è l'unico questionario specifico per l'asma grave. [44]

### **2.4 LIMITI DEGLI STRUMENTI ATTUALMENTE DISPONIBILI**

Nonostante l'ampio utilizzo, gli strumenti PRO attualmente disponibili presentano limiti significativi nel contesto dell'asma grave trattata con biologici.

Un primo limite riguarda la discrepanza tra controllo dei sintomi e qualità di vita percepita. Uno studio recente ha dimostrato che, nei pazienti trattati con biologici, le discrepanze tra ACT e AQLQ sono ampie per quanto riguarda la limitazione delle attività: la metà dei pazienti con  $ACT \geq 20$  (asma "ben controllata") riportava ancora difficoltà con l'esercizio fisico intenso e l'evitamento dei trigger ambientali. [45]

Un secondo limite, forse il più rilevante per la ratio di questa tesi, riguarda la scarsa capacità di catturare dimensioni emotive, sociali e identitarie. La revisione sistematica COMSA ha evidenziato che solo il SAQ e il Childhood ACT sono stati sviluppati con input diretto di pazienti con asma grave; la certezza dell'evidenza sulle proprietà di misurazione era "bassa" o "molto bassa" per la maggior parte degli strumenti prioritari, e nessuno soddisfaceva tutti gli standard di qualità COSMIN. [46] Uno studio sui super-responder ai biologici ha documentato che i benefici sociali e familiari percepiti dai pazienti (cessazione della disruzione della vita familiare, miglioramento della salute mentale, recupero di attività abbandonate) non sono adeguatamente rappresentati dagli strumenti utilizzati negli studi clinici. [37] Inoltre, alcuni studi hanno sottolineato che la riduzione delle riacutizzazioni non è sempre associata a una riduzione dell'impairment quotidiano, ciò suggerisce che gli strumenti attuali non prendono adeguatamente in considerazione la dimensione dell'impatto giornaliero della malattia. [47]

## **2.5 PROS E BIOLOGICI: NUOVE PROSPETTIVE**

La valutazione dei PROs sta assumendo un ruolo sempre più centrale nel monitoraggio della risposta ai biologici. Le linee guida GINA raccomandano di valutare la risposta alla terapia biologica dopo 3-4 mesi e successivamente ogni 3-6 mesi, includendo il controllo dei sintomi (con ACT o ACQ), la frequenza delle riacutizzazioni, la funzione polmonare, le variazioni nelle comorbidità, l'intensità del trattamento e la soddisfazione del paziente. [2] Uno studio ha evidenziato che, nonostante non esistano ancora criteri ben definiti per una buona risposta a un biologico, la riduzione delle riacutizzazioni e il miglioramento di sintomi e qualità di vita sono gli outcome chiave, che dovrebbero essere definiti a priori da medico e paziente insieme. [8]

Nuovi strumenti stanno emergendo per colmare le lacune esistenti. Il FEOS score (FEV<sub>1</sub>, Exacerbations, Oral Corticosteroids, Symptoms) è stato sviluppato specificamente per quantificare la risposta clinica ai biologici nell'asma grave, integrando quattro domini con pesi differenziati. [48] L'AIQ (Asthma Impairment and Risk Questionnaire) incorpora domini relativi sia all'impairment che al rischio di riacutizzazione, superando la limitazione degli strumenti tradizionali che valutano solo il controllo dei sintomi recenti. [39] Tuttavia, nessuno di questi strumenti è stato progettato specificamente per catturare il beneficio

multidimensionale percepito dal paziente in terapia biologica, incluse le dimensioni psicologiche, sociali e identitarie.

## **2.6 GAP DELLA LETTERATURA E RAZIONALE DELLO STUDIO**

L'analisi della letteratura evidenzia un gap significativo: manca uno strumento validato che esplori la valutazione dell'impatto multidimensionale e olistico dell'asma grave (fisico, emotivo, sociale, familiare e identitario) con la misurazione del beneficio soggettivo percepito dopo l'avvio della terapia biologica. Gli strumenti esistenti presentano limiti nella validità del contenuto per l'asma grave (la maggior parte non è stata sviluppata con pazienti gravi), nella sensibilità al cambiamento indotto dai biologici e nella capacità di catturare dimensioni che i pazienti stessi identificano come trasformative (recupero di ruoli sociali, riduzione della paura, miglioramento dell'identità personale). [43,46]

Il presente studio si propone di validare un questionario specificamente orientato a colmare queste lacune, offrendo uno strumento multidimensionale capace di misurare non solo il controllo clinico, ma l'intera esperienza soggettiva del paziente con asma grave prima e dopo il trattamento con farmaci biologici.

### 3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Questo lavoro si pone l'obiettivo di strutturare, e validare clinicamente il questionario multidimensionale: “**Subjective Remodeling**” uno strumento composto da 30 item ideato per andare a valutare l'impatto olistico e psicologico dell'asma grave nei pazienti in trattamento con farmaci biologici.

In particolare, lo studio si propone i seguenti endpoint:

1. **Valutare la validità e la coerenza interna** del questionario (attraverso l'analisi statistica dell'Alfa di Cronbach) per verificare se gli item misurano in maniera affidabile la sfera psicologica, identitaria e comportamentale del paziente;
2. **Misurare il beneficio soggettivo** percepito dal paziente (come la riduzione della paura, il recupero del ruolo sociale e la percezione del sé) che i questionari tradizionali non valutano, andando a concentrarsi sui sintomi fisici;
3. **Calcolare la MID (minimal important difference)**, quindi capire qual è la variazione di score necessaria per poter affermare con certezza statistica che è avvenuto un miglioramento nel paziente.

### 4. MATERIALI E METODI

#### 4.1 DISEGNO DELLO STUDIO E POPOLAZIONE

È stato condotto uno studio osservazionale ambispettivo monocentrico, che ha preso in considerazione dati di 98 pazienti affetti da asma grave in trattamento con farmaci biologici, afferenti alla Clinica Malattie Respiratorie e Allergologia dell'IRCCS Azienda Ospedaliera Metropolitana (AOM) di Genova, da aprile 2024 a fine maggio 2026.

#### **Criteri di inclusione:**

- Età  $> 0 = 18$  anni;
- Diagnosi di asma grave, definita secondo le linee guida AST/ERS [49];
- Trattamento in corso con uno dei seguenti farmaci: Omalizumab (anti-IgE), Mepolizumab (anti-IL-5), Benralizumab (anti-IL-5R $\alpha$ ), Dupilumab (anti-IL-4R $\alpha$ ) o Tezepelumab (anti-TSLP).

#### **Criteri di esclusione:**

- Obesità grave (BMI >40 kg/m<sup>2</sup>), in quanto può rappresentare un fenotipo di asma distinto con meccanismi fisiopatologici differenti e risposta ridotta ai biologici;
- Comorbidità internistiche gravi (insufficienza cardiaca avanzata, insufficienza renale cronica in stadio avanzato, neoplasie attive, patologie neurologiche o psichiatriche maggiori) che potrebbero confondere la valutazione della qualità di vita e dell'impatto psicologico dell'asma;
- Incapacità di comprendere o completare autonomamente i questionari in lingua italiana.

## 4.2 RACCOLTA DATI

### *a) Somministrazione questionari e collezione dati clinici*

In considerazione della natura ambispettiva dello studio, la raccolta dei questionari ha seguito due traiettorie differenti:

Raccolta prospettica:

I pazienti naive hanno compilato il questionario "Subjective Remodeling" in quattro momenti temporali: T0 (baseline, immediatamente prima dell'inizio della terapia biologica), T1 (a 3 mesi dall'inizio della terapia), T2 (a 6 mesi dall'inizio della terapia) e T3 (a 12 mesi dall'inizio del trattamento).

Raccolta retrospettiva:

Per i pazienti già in trattamento biologico al momento dell'arruolamento o in switch terapeutico, è stata eseguita una valutazione retrospettiva del periodo pre-biologico, con metodo recall.

Per la validazione del questionario sono stati analizzati i risultati dei questionari a T0 e a T2 (6 mesi).

Contestualmente sono stati raccolti:

- Dati demografici: età, sesso, BMI, occupazione;-
- Dati clinici: durata dell'asma, comorbidità T2 (poliposi nasale, dermatite atopica, esofagite eosinofila), valori spirometrici, conta degli eosinofili ematici, FeNO (Fractional exhaled Nitric Oxide);
- Terapia in atto: tipo di biologico, corticosteroidi orali, spray nasali, antistaminici;

- Dati relativi al controllo di malattia: numero di riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti, numero di accessi in pronto soccorso per asma, ricoveri per asma;
- Questionari per la valutazione dei PROs: Asthma Control Test (ACT), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), Test sull’Aderenza alle terapie inalatorie (TAI), Rhinitis and Asthma Patient Perspective (RAPP), Questionario sul controllo dell’asma (ACQ5), Chronic Cough Patient Perspective (CCPP), Severe Asthma Questionnaire (SAQ), Asthma Awareness questionnaire (AAQ).

La valutazione dei dati clinici e i PROs sono stati ripetuti anche ai controlli successivi (T1-T2-T3).

#### ***b) Misurazioni spirometriche e valutazione dell’ossido nitrico esalato***

La spirometria è stata eseguita in triplicato, in conformità con le linee guida della European Respiratory Society, utilizzando uno spirometro Vyntus PNEUMO-PC (VyAire Medical, Chicago, III) [50]. Il FeNO bronchiale e alveolare è stato eseguito utilizzando HypAir FeNO (Medi-Soft, Sorinnes, Belgio), a una velocità di flusso standard di 50 ml/s per il FeNO bronchiale e a flussi progressivi di 50 ml/s, 100 ml/s e 150 ml/s per il FeNO alveolare, secondo le linee guida del produttore e dell’American Thoracic Society[51].

### **4.3 STRUTTURA DEL QUESTIONARIO “SUBJECTIVE REMODELING”**

Il nome del questionario (rimodellamento soggettivo) è stato scelto per rispecchiare il fatto che nel paziente con patologia cronica come l’asma grave, si verifica un rimodellamento della sfera psicologica attinente all’**identità personale, alle relazioni sociali e alla percezione del sé** a causa della malattia stessa e del carico dovuto al trattamento. Questo concetto è nato da studi su pazienti che descrivono la terapia biologica come “life-changing”, ripristinando rapporti sociali e familiari precedentemente compromessi. [37]

I 30 item che compongono il questionario sono stati pensati in maniera tale da coprire gli aspetti **emotivi, cognitivi e comportamentali** della percezione del remodeling e quindi del cambiamento nella vita dei pazienti. Gli item sono stati scelti da un board composto da: pneumologi, allergologi, psicologo, infermiere, pazienti affetti da asma grave e sulla base dello studio di risultati scientifici precedenti. Successivamente, tramite il metodo Delphi, sono stati ridotti gli items da 40 a 30.

L'intestazione del questionario è: "La presenza di una patologia grave come l'asma può modificare le emozioni, i pensieri e i comportamenti del paziente. Per cortesia indichi se da quando ha avuto la diagnosi di asma, le è capitato di:".

Ciascun item è valutato su una scala a 5 punti per indicare la frequenza della sensazione riportata (mai, raramente, qualche volta, spesso, quasi sempre). Punteggi più alti rispecchiano un maggior impatto negativo della malattia, punteggi più bassi indicano migliore qualità di vita, ad eccezione delle domande 10 e 22, dove tale rapporto era invertito. Le domande e la struttura del questionario sono riportate in *figura 1*.

La presenza di una patologia come l'asma può modificare le emozioni, i pensieri e i comportamenti del paziente. Per cortesia indichi se da quando ha avuto la diagnosi di asma, le è capitato di...

<input type="checkbox"/> Mai	<input type="checkbox"/> Raramente	<input type="checkbox"/> Qualche volta	<input type="checkbox"/> Spesso	<input type="checkbox"/> Quasi sempre
1) Prestare attenzione ai fattori che potrebbero scatenare l'asma				
2) Sentirsi vulnerabile a causa della sua malattia				
3) Sentire che la sua salute è instabile				
4) Sentire di non potere far affidamento sulla sua salute				
5) Pensare a sé come ad una persona malata				
6) Sentirsi più malato rispetto ai suoi coetanei				
7) Sentirsi sfortunato				
8) Dover fare i conti con la sua malattia				
9) Sentire che le altre persone hanno di pregiudizi nei suoi confronti a causa dell'asma				
10) Avere fiducia nei farmaci				
11) Pensare spesso alla sua malattia				
12) Essere focalizzato sul suo corpo per cogliere ogni sintomo della sua malattia				
13) Aspettarsi che la sua salute peggiorerà				
14) Temere che i farmaci, a lungo andare, diventeranno meno efficaci				
15) Cambiare le sue aspettative a causa della malattia				
16) Fare delle rinunce a causa della malattia				
17) Sentirsi svantaggiato a causa della sua malattia				
18) Accorgersi che il suo atteggiamento nei confronti delle cose è influenzato dalla malattia				
19) Le sue abitudini sono influenzate dalla malattia				
20) Sentirsi in allarme				
21) Provare paura				
22) Avere fiducia suo corpo				
23) Sentirsi una persona debole				
24) Provare ansia				
25) Essere apprensivo				
26) Essere preoccupato				
27) Sentirsi a disagio				
28) Sentirsi inadeguato				
29) Sentirsi demoralizzato				
30) Sentirsi irritabile				

Figura 1: Struttura del questionario.

#### 4.4 ANALISI STATISTICA

Le analisi statistiche sono state condotte con l'obiettivo di valutare le proprietà psicometriche preliminari del questionario *subjective remodeling* nei pazienti con asma grave. Il percorso metodologico è stato impostato in analogia con quello utilizzato per la validazione degli altri questionari presenti in letteratura, nel quale gli autori hanno valutato

missing data, floor e ceiling effect, coerenza interna, struttura fattoriale, affidabilità test-retest, responsiveness e minimal important difference.

Prima dell'analisi, gli item del questionario sono stati controllati dal punto di vista semantico per verificare che tutti fossero orientati nella stessa direzione clinica. Poiché gli item 10 e 22 erano formulati in senso positivo, questi sono stati ricodificati mediante reverse scoring. In questo modo, per tutti gli item, un punteggio più elevato indica un maggiore impatto negativo della malattia o un peggior vissuto del paziente. Lo score totale del questionario è stato calcolato come somma dei 30 item, con range teorico compreso tra 30 e 150. È stato inoltre calcolato uno score percentuale normalizzato da 0 a 100. Lo score è stato considerato valido se almeno 24 item su 30 risultavano compilati.

La qualità degli item è stata valutata calcolando, per ciascuna domanda, la percentuale di risposte mancanti, il floor effect e il ceiling effect. In accordo con la strategia descritta in letteratura, un item è stato considerato potenzialmente problematico in presenza di una percentuale di missing superiore al 5%. Il floor effect e il ceiling effect sono stati definiti rispettivamente come una proporzione superiore al 25% di risposte al valore minimo o massimo della scala. Questi criteri sono stati utilizzati per identificare item con possibile scarsa capacità discriminativa.

La coerenza interna del questionario è stata valutata mediante l'alpha di Cronbach. Inoltre, per ogni item è stato calcolato l'alpha di Cronbach dopo l'eliminazione dell'item, al fine di verificare se la rimozione di una specifica domanda migliorasse la consistenza interna complessiva dello strumento. È stata inoltre calcolata la correlazione item-totale corretta, cioè la correlazione tra il singolo item e lo score totale calcolato escludendo l'item stesso. La struttura latente del questionario è stata esplorata mediante analisi fattoriale esplorativa sugli item.

L'affidabilità test-retest è stata valutata nei pazienti clinicamente stabili. In assenza di una Global Rating Scale specifica, la stabilità clinica è stata definita utilizzando l'ACT come anchor esterno. Sono stati considerati stabili i pazienti con variazione assoluta dell'ACT non superiore a 1 punto tra la prima osservazione disponibile e il follow-up successivo.

In questo sottogruppo sono stati calcolati il coefficiente di correlazione di Pearson, il coefficiente di correlazione di Spearman, l'intraclass correlation coefficient con accordo assoluto e il coefficiente di concordanza di Lin. Questi indicatori sono stati scelti in analogia con l'articolo di riferimento, nel quale la stabilità del questionario veniva valutata

tramite ICC e coefficiente di concordanza nei soggetti clinicamente invariati. Sono stati inoltre calcolati lo standard error of measurement e il minimal detectable change al 95%. La responsiveness, cioè la capacità del questionario di cogliere un cambiamento clinico, è stata valutata analizzando la correlazione tra la variazione dello score *subjective remodeling* e la variazione dell'ACT. Poiché una riduzione dello score *subjective remodeling* indica un miglioramento del vissuto del paziente, è stata considerata la riduzione dello score tra prima osservazione e follow-up. La correlazione tra riduzione del *subjective remodeling* e incremento dell'ACT è stata stimata mediante il coefficiente di Spearman.

Infine, la minimal important difference è stata stimata con approccio anchor-based mediante curva ROC, seguendo la logica metodologica descritta nell'articolo di riferimento. Come anchor clinico principale è stato utilizzato il passaggio da asma non controllato ad asma controllato secondo ACT, definito come soggetti che alla prima valutazione apparivano non controllati secondo ACT ( $ACT < 20$ ) e al successivo controllo risultavano controllati ( $ACT > 20$ ). Il valore di MID è stato identificato come il cut-off con il miglior equilibrio tra sensibilità e specificità. Sono state inoltre eseguite analisi di sensibilità utilizzando come anchor alternativo un miglioramento dell'ACT pari ad almeno 3 punti. Per le analisi statistiche sono stati considerati significativi i valori di  $p < 0.05$  e di  $\rho \geq 0.30$ .

## 5. RISULTATI

Sono stati analizzati i dati di 98 pazienti al baseline e dopo 6 mesi dall'avvio del trattamento con uno dei farmaci biologici a disposizione per il trattamento dell'asma grave.

La popolazione era prevalentemente femminile, con 67 donne su 98 pazienti (69,1%). L'età mediana all'osservazione iniziale era pari a  $56,8 \pm 15,4$  anni. Il trattamento biologico più frequente era dupilumab (31,6%), seguito da tezepelumab (24,5%), benralizumab (21,4%) e mepolizumab (20,4%). Dal punto di vista funzionale, il FEV1 medio era pari al 78,4 % del predetto, l'FVC medio all'88,7% del predetto e l'indice di Tiffeneau al 69,8 % del predetto. I biomarcatori di infiammazione di tipo 2 mostravano eosinofili medi pari a 409 cellule/mcl e FeNO bronchiale medio pari a 36,1 ppb.

Per quanto riguarda i questionari, l'ACT medio era pari a 15,2, indicando un controllo dell'asma non ottimale. Lo score del "subjective remodeling", calcolato con reverse scoring degli item 10 e 22, aveva una mediana di 82,2 punti grezzi, corrispondente a 43,5% sullo score normalizzato. Questi dati confermano che la coorte utilizzata per la validazione comprendeva pazienti con burden clinico e patient-reported rilevante. Altre caratteristiche cliniche demografiche sono rappresentate *in tabella 1*.

Tabella 1: Caratteristiche cliniche e demografiche del campione

VARIABILE	DESCRIZIONE	VARIABILE	DESCRIZIONE
Genere, Femmine (N; %)	67 (69,1%)	Età all'osservazione, anni (media $\pm$ ds)	$56,8 \pm 15,4$
Dupilumab (N; %)	31 (31,6%)	BMI, kg/m <sup>2</sup> (media $\pm$ ds)	$26,3 \pm 5,7$
Tezepelumab (N; %)	24 (24,5%)	Abitudine tabagica (N; %)	Fumatori attivi: 6 (6,3%) Ex fumatori: 39 (40,6%) Non fumatori: 51, (53,1%)
Benralizumab (N; %)	21 (21,4%)	Fumo, pack/year (media $\pm$ ds)	$6,9 \pm 11,1$
Mepolizumab (N; %)	20 (20,4%)	Eosinofili, % (media $\pm$ ds)	$5,0 \pm 4,3$
Omalizumab (N; %)	2 (2,0%)	Eosinofili, cell/mcl (media $\pm$ ds)	$409 \pm 394$
Riacutizzazioni, 12 mesi (media $\pm$ ds)	$3,7 \pm 3,8$	FeNO bronchiale, ppb (media $\pm$ ds)	$36,1 \pm 29,3$
OCS, cicli/anno (media $\pm$ ds)	$3,0 \pm 2,4$	FeNO alveolare, ppb (media $\pm$ ds)	$7,7 \pm 10,2$
IgE totali, kU/L (media $\pm$ ds)	$406 \pm 476$	Indice di Tiffeneau, % (media $\pm$ ds)	$69,8 \pm 12,6$

<b>FEV1, % predetto (media ± ds)</b>	78,4 ± 20,6	<b>FVC, % predetto (media ± ds)</b>	88,7 ± 15,9
<b>FEV1, L (media ± ds)</b>	2,3 ± 0,8	<b>FVC, L (media ± ds)</b>	3,2 ± 0,9
<b>ACT, score (media ± ds)</b>	15,2 ± 5,3	<b>CCPP, score (media ± ds)</b>	9,9 ± 8,2
<b>ACQ5, score (media ± ds)</b>	11,0 ± 6,7	<b>RAPP, score (media ± ds)</b>	20,5 ± 8,1
<b>SNOT22, score (media ± ds)</b>	42,9 ± 25,9	<b>Subjective Remodeling (media ± ds)</b>	82,2 ± 25,7

Nel campione complessivo di validazione, lo score del Personal Remodeling grezzo si è ridotto da  $82,2 \pm 25,7$  a  $80,9 \pm 27,1$  nei 97 pazienti valutabili. La variazione media osservata è stata di -1,3 punti e non è risultata statisticamente significativa al test t per dati appaiati ( $p=0,456$ ).

Nessun item ha mostrato una percentuale di missing superiore al 5%. Dopo reverse scoring degli item 10 e 22, non sono emersi ceiling effect superiori alla soglia prefissata. Gli item con floor effect superiore al 25% sono risultati: 5, 7, 9, 10, 17 e 28.

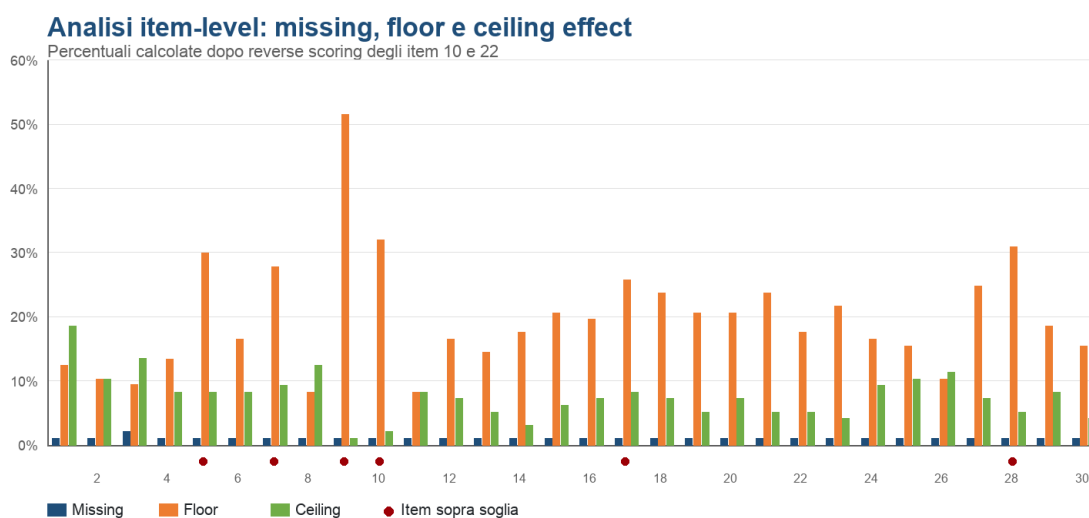


Figura 2: Distribuzione percentuale di missing, floor e ceiling effect per item.

La coerenza interna, valutata con il test di Cronbach, è risultata molto elevata sia all'osservazione iniziale (Alpha di Cronbach 0,971) sia al follow-up (Alpha di Cronbach 0,948). L'analisi dell'alpha dopo l'eliminazione di ciascun item non ha evidenziato un miglioramento sostanziale della consistenza interna complessiva in seguito alla rimozione della maggior parte delle domande. Questo suggerisce che, nel complesso, gli item contribuiscono in modo coerente alla misura del costrutto generale esplorato dal

questionario. Gli item 10 e 22 presentavano le correlazioni item-totale più basse e un lieve incremento dell'alpha se rimossi; tuttavia, data l'entità minima del miglioramento e l'alpha già elevato, non vi è indicazione statistica forte alla loro eliminazione.

Per l'eventuale clusterizzazione e divisione in domini è stata eseguita un'analisi fattoriale esplorativa. Prima dell'estrazione fattoriale è stata verificata l'adeguatezza della matrice di correlazione. L'indice KMO è risultato pari a 0,933, indicando un'ottima adeguatezza dei dati all'analisi fattoriale. Il test di Bartlett è risultato elevato, suggerendo che la matrice di correlazione non fosse casuale e che fosse appropriato procedere con l'analisi.

Tale analisi non ha supportato una suddivisione robusta degli item in domini distinti. Gli item 10 e 22 hanno mostrato loading fattoriali inferiori rispetto agli altri item e bassa comunalità, suggerendo una possibile minore coerenza con il costrutto generale misurato dal questionario.

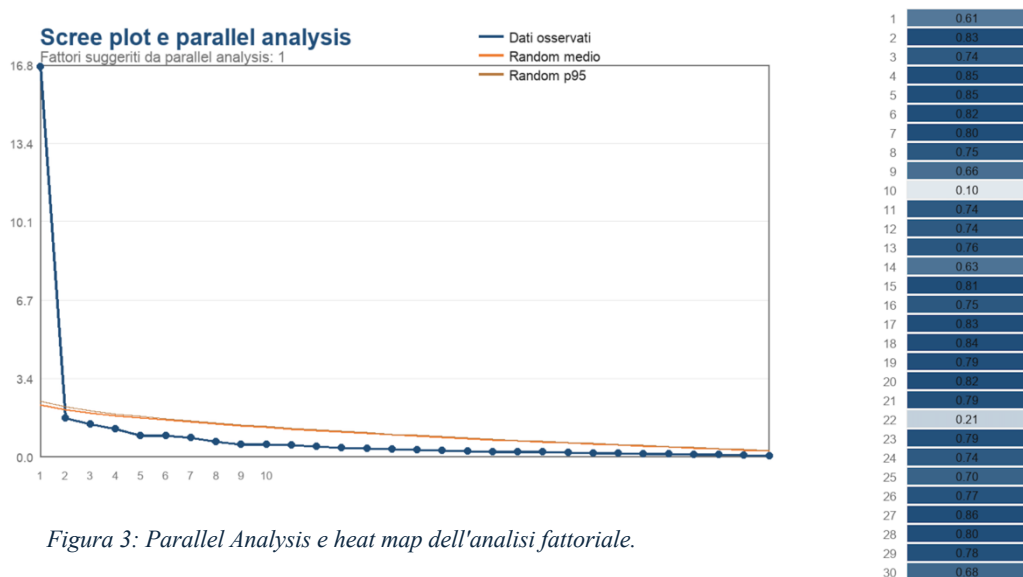
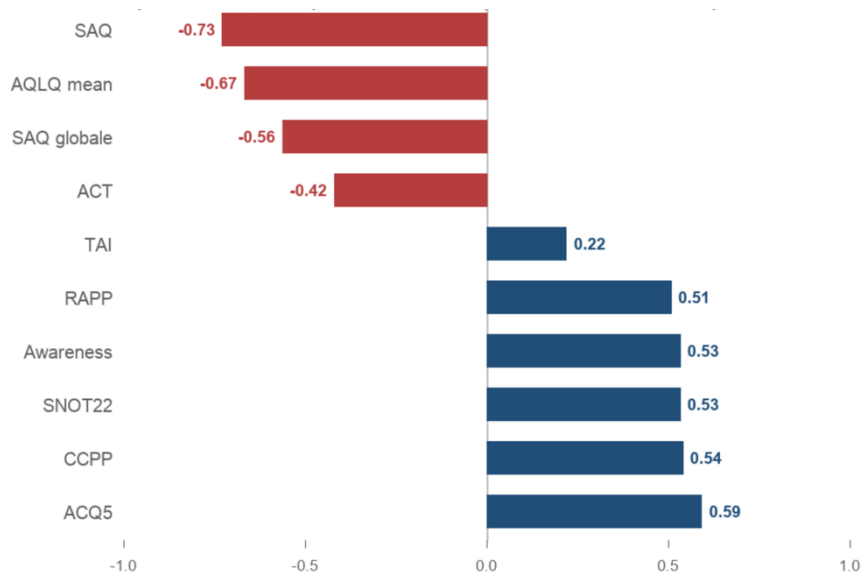


Figura 3: Parallel Analysis e heat map dell'analisi fattoriale.

La validità del costrutto del questionario *Subjective Remodeling* è stata valutata analizzando la correlazione tra lo score complessivo del questionario e gli altri strumenti disponibili al basale. Il pattern delle correlazioni è risultato coerente con l'ipotesi di validità convergente. Lo score *Subjective Remodeling* mostrava correlazioni negative con strumenti in cui punteggi più elevati indicano un miglior stato clinico o una migliore qualità di vita, come SAQ ( $\rho = -0,729$ ), AQLQ medio ( $\rho = -0,667$ ), SAQ globale ( $\rho = -0,562$ ) e ACT ( $\rho = -0,419$ ). Al contrario, sono state osservate correlazioni positive con strumenti nei quali punteggi più elevati indicano maggiore compromissione o peggior controllo, come ACQ5

( $\rho = 0,592$ ), CCPP ( $\rho = 0,540$ ), SNOT22 ( $\rho = 0,533$ ), Awareness ( $\rho = 0,533$ ) e RAPP ( $\rho = 0,509$ ). Questi risultati supportano la validità di costrutto del questionario, suggerendo che il *Subjective Remodeling* misuri un dominio coerente con il burden percepito dal paziente e con l'impatto clinico della malattia. Le correlazioni tra *Subjective Remodeling* e gli altri questionari sono risultate tutte statisticamente significative, ad eccezione del TAI, che aveva anche una numerosità molto bassa ( $n=10$ ).



## Construct validity: matrice di correlazione Spearman

Score basali: SURVEY con item 10 e 22 invertiti

	SURVEY %	ACT	ACQ5	CCPP	RAPP	AQLQ mean	Awareness	SAQ	SAQ globale	TAI	SNOT22
SURVEY %	1.00	-0.42	0.59	0.54	0.51	-0.67	0.53	-0.73	-0.56	0.22	0.53
ACT	-0.42	1.00	-0.81	-0.75	-0.64	0.73	-0.47	0.64	0.59	-0.68	-0.53
ACQ5	0.59	-0.81	1.00	0.74	0.70	-0.72	0.35	-0.60	-0.55	0.72	0.64
CCPP	0.54	-0.75	0.74	1.00	0.69	-0.62	0.46	-0.55	-0.54	0.62	0.71
RAPP	0.51	-0.64	0.70	0.69	1.00	-0.65	0.43	-0.59	-0.50	0.24	0.74
AQLQ mean	-0.67	0.73	-0.72	-0.62	-0.65	1.00	-0.48	0.86	0.49	-0.63	-0.59
Awareness	0.53	-0.47	0.35	0.46	0.43	-0.48	1.00	-0.54	-0.31	0.07	0.48
SAQ	-0.73	0.64	-0.60	-0.55	-0.59	0.86	-0.54	1.00	0.60	-0.28	-0.61
SAQ globale	-0.56	0.59	-0.55	-0.54	-0.50	0.49	-0.31	0.60	1.00	-0.70	-0.45
TAI	0.22	-0.68	0.72	0.62	0.24	-0.63	0.07	-0.28	-0.70	1.00	0.10
SNOT22	0.53	-0.53	0.64	0.71	0.74	-0.59	0.48	-0.61	-0.45	0.10	1.00

Figura 4: Heatmap-Construct validity e correlazione con altri questionari validati.

L'affidabilità test-retest è stata valutata nei pazienti clinicamente stabili. In assenza di una Global Rating Scale specifica, la stabilità clinica è stata definita utilizzando l'ACT come anchor esterno. Sono stati considerati stabili i pazienti con variazione assoluta dell'ACT non superiore a 1 punto tra la prima osservazione disponibile e il follow-up successivo. L'affidabilità test-retest è stata analizzata nei pazienti clinicamente stabili, definiti come soggetti con variazione dell'ACT non superiore a 1 punto tra la prima osservazione disponibile e il follow-up successivo. In questo sottogruppo, composto da 29 pazienti, il questionario ha mostrato una buona stabilità temporale. L'intraclass correlation coefficient (ICC) ad accordo assoluto era pari a 0,883, mentre il coefficiente di concordanza di Lin era pari a 0,879. Anche le correlazioni tra le due misurazioni erano elevate, con Pearson  $r = 0,882$  e Spearman  $\rho = 0,865$ . Questi risultati indicano una buona riproducibilità dello score *Subjective Remodeling* nei pazienti clinicamente stabili.

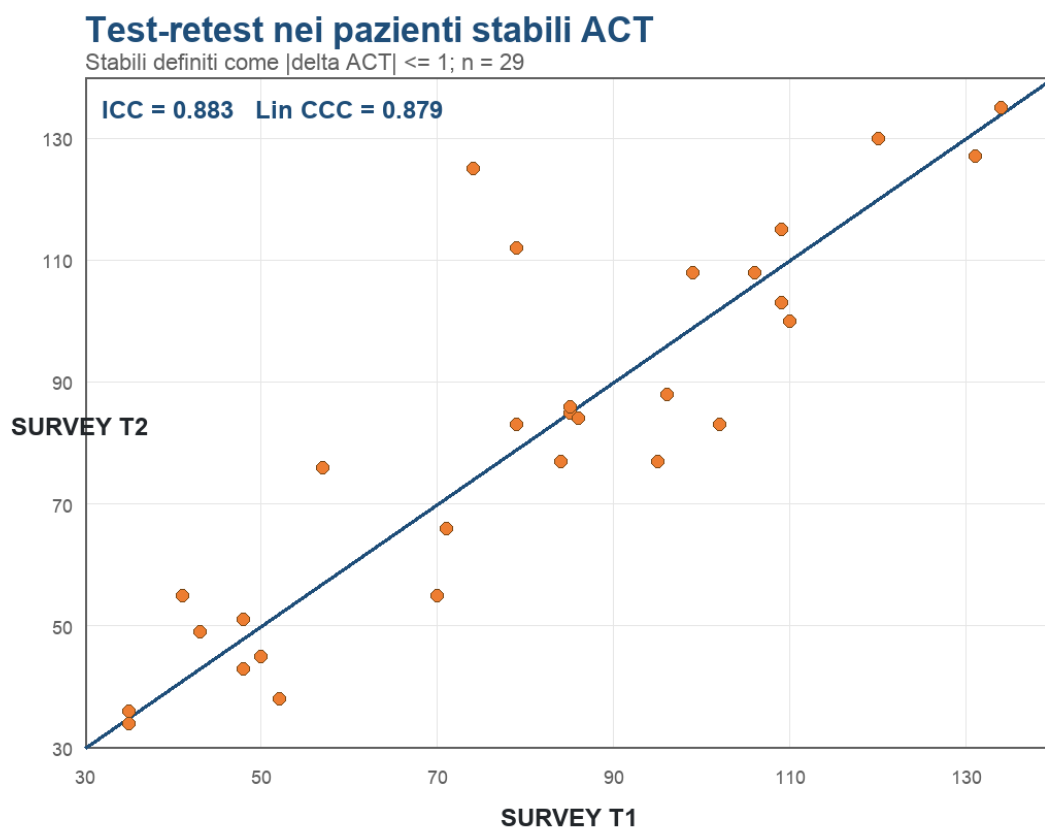


Figura 5: Test-Retest nei pazienti con ACT stabile

La responsiveness è stata esplorata correlando la riduzione dello score del *Subjective Remodeling* con il miglioramento dell'ACT. La MID è stata stimata con approccio anchor-based tramite curva ROC, usando come anchor principale il passaggio da ACT <20 ad ACT  $\geq$ 20, cioè da asma non controllato a controllato secondo la soglia ACT standard.

La riduzione dello score del *Subjective remodeling* è stata utilizzata per discriminare i pazienti clinicamente migliorati dai pazienti stabili mediante la curva ROC. La MID stimata era pari a 6 punti sullo score grezzo, corrispondenti a circa 5 punti percentuali sullo score normalizzato. Questo valore può essere interpretato come la minima riduzione dello score del *Subjective Remodeling* potenzialmente associata a un miglioramento clinicamente rilevante percepibile nel contesto del controllo dell'asma.

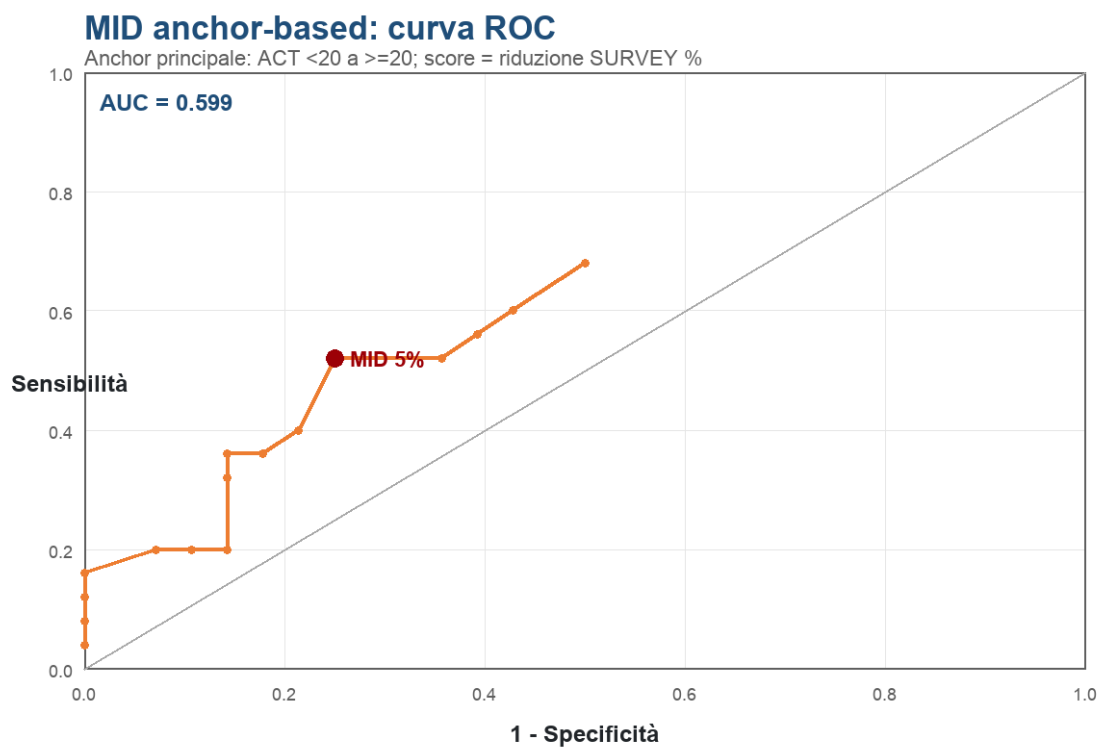


Figura 6: Curva ROC per la MID basata su passaggio ACT <20 ad ACT  $\geq$ 20.

Per valutare se la tempistica di avvio del farmaco biologico e quindi la compilazione da parte di un gruppo di pazienti in modalità recall potessero influenzare la modalità di compilazione del questionario, gli outcome basali e le principali metriche del processo di validazione, abbiamo diviso i pazienti in due gruppi, quelli che avevano compilato il questionario al momento di avvio del farmaco biologico e quelli che lo avevano compilato in modalità recall.

74 pazienti avevano compilato il questionario prima dell'avvio del biologico, mentre 24 lo avevano compilato in modalità recall.

La modalità di compilazione è risultata sovrapponibile nei due gruppi. La compilazione completa di tutti i 30 item era presente in 72/74 pazienti (97,3%) nel gruppo con compilazione al basale e in 24/24 pazienti (100%) nel gruppo precedente, senza differenza significativa (test esatto di Fisher  $p=1,000$ ). Il numero mediano di item mancanti era pari a 0 in entrambi i gruppi.

Non sono emerse differenze significative negli outcome iniziali. Lo score Subjective Remodeling percentuale era pari a 41,7% nel primo gruppo e 40,8% nel gruppo precedente ( $p=0,735$ ). Anche ACT, ACQ5, CCPP, RAPP, SNOT-22, FeNO bronchiale e FEV1% non mostravano differenze statisticamente significative.

Le metriche psicometriche sono risultate complessivamente coerenti nei due sottogruppi. L'alpha di Cronbach era molto elevata sia nel gruppo con compilazione al baseline (0,969) sia nel gruppo recall (0,974). L'adeguatezza campionaria per l'analisi fattoriale era elevata nel primo gruppo (KMO 0,912) e accettabile nel gruppo recall (KMO 0,745); la varianza spiegata dal primo fattore era rispettivamente 55,0% e 58,5%.

Il test-retest nei pazienti clinicamente stabili secondo ACT ha mostrato ICC pari a 0,865 nel gruppo con compilazione al baseline in poi e 0,961 nel gruppo recall. Tuttavia, il dato del gruppo recall deve essere interpretato con cautela, poiché basato soltanto su 4 pazienti stabili. Nel complesso, il confronto non suggerisce differenze sostanziali nella compilazione, negli outcome iniziali o nella struttura psicometrica del questionario in relazione alla data di prima compilazione.

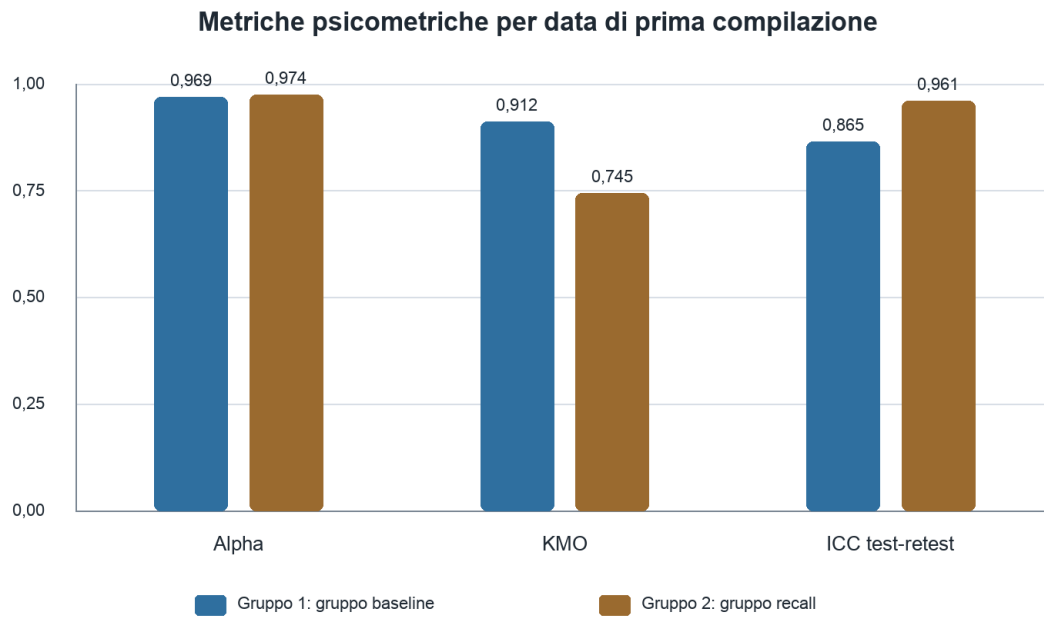


Figura 7: Confronto delle principali metriche psicometriche nei due gruppi.

## 6. DISCUSSIONE

L'introduzione dei farmaci biologici nella gestione dell'asma grave ha radicalmente modificato l'approccio terapeutico e la prognosi dei pazienti affetti da questa patologia. Tuttavia, come ampiamente evidenziato dalla letteratura scientifica recente, i parametri clinici e funzionali tradizionali, quali la spirometria ( $FEV_1$ ) e i biomarcatori di tipo 2 (eosinofili ematici, FeNO), pur essendo fondamentali per la fenotipizzazione e il monitoraggio biologico, non riescono a catturare appieno la complessità dell'esperienza soggettiva del malato.

Il presente studio di ricerca si è posto l'obiettivo di colmare un significativo gap conoscitivo attraverso lo sviluppo e la validazione clinica del questionario "Subjective Remodeling". Questo strumento PROM (Patient-Reported Outcome Measure) a 30 item è stato concepito specificamente per esplorare la ristrutturazione e il rimodellamento della sfera psicologica, emotiva, comportamentale e identitaria che si verifica nei pazienti affetti da asma grave prima e durante il trattamento con anticorpi monoclonali (Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab, Dupilumab, Tezepelumab).

### 6.1 FATTIBILITÀ, ACCETTABILITÀ E ANALISI ITEM-LEVEL

Un primo dato di fondamentale importanza clinica e metodologica emerge dall'analisi della fattibilità e dell'accettabilità dello strumento. Nessuno dei 30 item che compongono il questionario ha registrato una percentuale di dati mancanti (missing data) superiore alla soglia critica del 5%. Questo riscontro indica un'ottima comprensibilità e tollerabilità del questionario da parte del campione esaminato (N=98) confermando l'adeguatezza del processo di selezione e riduzione degli item effettuato a monte tramite il metodo Delphi.

Per quanto riguarda la distribuzione dei punteggi, l'assenza di un ceiling effect (effetto soffitto) rilevante dimostra che lo strumento possiede una buona capacità discriminativa anche nei pazienti che sperimentano un carico di malattia estremamente severo, evitando la saturazione del punteggio verso i valori massimi della scala. Al contrario, l'evidenza di un floor effect (effetto pavimento) superiore al 25% per gli item 5, 7, 9, 10, 17 e 28 merita un'attenta riflessione clinica:

- Gli item formulati in senso negativo che hanno mostrato un floor effect riflettono dimensioni fenotipiche o contesti situazionali specifici che potrebbero non riguardare l'intera coorte di pazienti asmatici gravi al basale (ad esempio, paure specifiche legate a determinati trigger ambientali o limitazioni relazionali acute).

- Gli item 10 e 22, originariamente formulati in senso positivo e successivamente sottoposti a reverse scoring, hanno mostrato una tendenza alla concentrazione sui valori minimi della scala invertita. Questo fenomeno, riscontrato frequentemente nella validazione psicometrica di strumenti clinici, suggerisce che l'inversione semantica della domanda può indurre una sottile variazione nella risposta psicologica del soggetto, portando a una minore variabilità della risposta grezza nelle fasi di severità di malattia.

## **6.2 AFFIDABILITÀ, COERENZA INTERNA E STRUTTURA FATTORIALE**

Le proprietà di affidabilità del questionario “Subjective Remodeling” si sono dimostrate eccellenti. La coerenza interna, valutata mediante il coefficiente  $\alpha$  di Cronbach, ha raggiunto valori estremamente elevati sia al basale ( $\alpha = 0,971$ ) sia al follow-up a 6 mesi ( $\alpha = 0,948$ ). Valori così prossimi all'unità, se da un lato confermano l'omogeneità interna del costrutto, dall'altro riflettono una forte inter-correlazione tra le domande.

L'analisi dell'alfa di Cronbach in seguito all'eliminazione del singolo item ha confermato la solidità del questionario nel suo insieme: la rimozione di nessuna domanda ha determinato un incremento clinicamente o statisticamente rilevante della consistenza interna globale. Anche per gli item 10 e 22, che presentavano le correlazioni item-totale più basse, l'impatto sulla stabilità della scala è risultato minimo. Si è pertanto deciso di mantenere la struttura originale a 30 item per preservare l'integrità olistica e il valore qualitativo delle dimensioni esplorate, in linea con le scelte metodologiche effettuate per lo sviluppo del Severe Asthma Questionnaire (SAQ). [44]

La natura prevalentemente monodimensionale dello strumento è stata ulteriormente supportata dall'analisi fattoriale esplorativa. L'indice di adeguatezza campionaria di Kaiser-Meyer-Olkin ( $KMO = 0,933$ ) e la significatività del test di sfericità di Bartlett indicano un'ottima strutturazione dei dati. La Parallel Analysis ha confermato che il primo fattore estratto è in grado di spiegare il 55,7% della varianza totale, suggerendo che il questionario, pur esplorando sfaccettature diverse (emotive, cognitive e comportamentali), mappa un nucleo psicologico centrale e coerente: la percezione soggettiva dell'impatto trasformativo della malattia e della terapia.

L'affidabilità temporale (test-retest) valutata nei pazienti clinicamente stabili (identificati mediante un'ancora esterna basata sull'Asthma Control Test, con variazione  $\Delta ACT \leq 1$  punto) ha mostrato un Intraclass Correlation Coefficient (ICC) pari a 0,883. Questo dato

attesta che lo strumento possiede un'elevata stabilità e riproducibilità nel tempo, garantendo che le variazioni registrate nei punteggi non siano attribuibili a fluttuazioni casuali o a bias di misurazione, ma riflettano reali cambiamenti clinici e psicologici.

### **6.3 VALIDITÀ DI COSTRUTTO CONVERGENTE E DIVERGENTE**

La validità di costrutto del questionario è stata solidamente confermata dal pattern delle correlazioni di Spearman con gli altri strumenti validati inclusi nel protocollo dello studio.

Come ipotizzato, lo score del "Subjective Remodeling" mostra correlazioni negative di grado elevato con i questionari specifici per la qualità della vita: la correlazione con il SAQ ( $\rho = -0,729$ ) e con l'AQLQ medio ( $\rho = -0,667$ ) indica una forte convergenza teorica. I pazienti che riportano un peggior vissuto psicologico e identitario (punteggio *Subjective Remodeling* più alto) presentano parallelamente una compromissione severa della qualità di vita correlata allo stato di salute.

Di particolare interesse è la correlazione moderata riscontrata con l'ACT ( $\rho = -0,419$ ) e con l'ACQ-5 ( $\rho = 0,592$ ). Questo legame, quantitativamente inferiore rispetto a quello osservato con i questionari di qualità della vita, dimostra che il *Subjective Remodeling* non è una duplicazione degli strumenti che misurano il controllo dei sintomi clinici acuti. Come evidenziato dallo studio real-world di Sunadome et al. (2026), sussistono ampie discrepanze tra la stabilità sintomatologica recente (esplorata nelle 4 settimane precedenti dall'ACT) e la reale percezione di limitazione esistenziale quotidiana o la paura delle riacutizzazioni future. [45] Lo strumento qui validato dimostra di potersi inserire precisamente in questo gap, intercettando il carico psicologico cronico che permane anche a fronte di un parziale controllo clinico dei sintomi respiratori.

Le correlazioni positive e significative con SNOT-22 ( $\rho = 0,533$ ) e CCPP ( $\rho = 0,540$ ) confermano inoltre la sensibilità del questionario nel risentire dell'impatto di comorbidità T2 rilevanti, come la rinosinusite cronica con poliposi nasale e la tosse cronica, che concorrono pesantemente a determinare il burden globale del paziente. L'assenza di una correlazione statisticamente significativa con il TAI ( $\rho = 0,22$ ) è da ascrivere principalmente alla ridotta numerosità campionaria disponibile per questo specifico sub-test ( $n = 10$ ).

### **6.4 RESPONSIVENESS E MINIMAL IMPORTANT DIFFERENCE (MID)**

La capacità dello strumento di rilevare il cambiamento clinico nel tempo (responsiveness) è stata indagata correlando la riduzione del punteggio del questionario al follow-up con

l'incremento dell'ACT. Attraverso un approccio anchor-based, basato sulla curva ROC, e utilizzando come ancora clinica principale il passaggio critico da un asma non controllato ( $ACT < 20$ ) a un'asma controllato ( $ACT \geq 20$ ), è stata stimata una Minimal Important Difference (MID) pari a 6 punti grezzi, corrispondenti a circa il 5% dello score trasformato e normalizzato.

L'area sotto la curva ( $AUC = 0,599$ ) si è rivelata modesta se interpretata secondo i puri criteri psicometrici classici. Tuttavia, questo risultato riflette un preciso fenomeno clinico ed epidemiologico ampiamente discusso nella letteratura internazionale sui super-responder il cambiamento indotto dalla terapia biologica sul piano esistenziale, psicosociale e della riappropriazione della propria identità segue dinamiche temporali e qualitative che non sono perfettamente sovrapponibili all'andamento del controllo sintomatologico acuto misurato dall'ACT. [37]

Un paziente può sperimentare una ristrutturazione soggettiva straordinaria (definita come esperienza “life-changing”), legata alla cessazione della paura di morire per un attacco acuto o alla drastica riduzione dei cicli tossici di corticosteroidi orali (OCS), pur mantenendo una limitazione funzionale residua o sintomi sub-continui che frenano l'ascesa del punteggio ACT sopra la soglia di controllo. [37] La MID di 6 punti rappresenta pertanto un parametro preliminare di grande valore per identificare la minima variazione dello score percepibile dal paziente come un effettivo beneficio clinico soggettivo.

## **6.5 LIMITI DELLO STUDIO E PROSPETTIVE FUTURE**

I risultati del presente lavoro devono essere interpretati tenendo in considerazione alcuni limiti metodologici. In primo luogo, lo studio presenta una natura monocentrica ed è stato condotto su una coorte di 98 pazienti afferenti a un singolo centro di terzo livello (Clinica Malattie Respiratorie e Allergologia dell'IRCCS AOM di Genova); ciò potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati a contesti assistenziali differenti. Inoltre, il disegno ambispettivo ha comportato l'utilizzo del metodo recall per la raccolta dei dati retrospettivi in una quota di pazienti già in trattamento biologico o in switch terapeutico, introducendo un potenziale bias, dovuto eventualmente a un non corretto ricordo del sintomo o della sensazione.

Le prospettive future includono la pianificazione di studi multicentrici nazionali o internazionali finalizzati a confermare la struttura fattoriale del questionario su coorti più ampie e biologicamente stratificate. Sarà inoltre di fondamentale importanza valutare la

stabilità della MID a lungo termine (a 12 e 24 mesi) e approfondire la sensibilità del questionario nel differenziare la risposta psicologica tra i diversi anticorpi monoclonali, in particolare confrontando i farmaci diretti contro target specifici di tipo 2 (anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-4R $\alpha$ ) con i biologici agenti a monte della cascata infiammatoria come l'anti-TSLP (Tezepelumab), che aprono nuove frontiere anche nei fenotipi T2-low.

## 7. CONCLUSIONI

Il percorso di ricerca clinica e validazione psicometrica condotto in questo lavoro di tesi permette di trarre conclusioni solide e innovative nel panorama della medicina di precisione applicata all'asma grave:

- Il questionario “Subjective Remodeling” si è dimostrato uno strumento dotato di eccellenti proprietà psicometriche in termini di accettabilità, coerenza interna ( $\alpha = 0,971$ ) e stabilità temporale ( $ICC = 0,883$ ).
- La validazione di costrutto ha confermato la capacità dello strumento di misurare in modo accurato e specifico l'impatto olistico della patologia, evidenziando una forte convergenza con i principali indici di qualità della vita (SAQ, AQLQ) e, al contempo, preservando una chiara autonomia concettuale rispetto ai tradizionali questionari di controllo dei sintomi respiratori (ACT, ACQ-5).
- L'identificazione di una Minimal Important Difference (MID) pari a 6 punti grezzi (5% dello score normalizzato) fornisce al clinico un parametro pratico e sensibile per quantificare il reale beneficio soggettivo percepito dal paziente durante la terapia biologica.

In conclusione, il questionario "Subjective Remodeling" si propone come un PROM innovativo, affidabile e di rapida somministrazione, ideale da integrare nella routine clinica dei centri specialistici. In un'epoca caratterizzata dall'avvento di terapie biologiche mirate e altamente efficaci, questo strumento permette di compiere un passo avanti fondamentale verso una medicina realmente patient-centred, offrendo al medico la possibilità di guardare oltre il dato spirometrico o laboratoristico e di misurare l'effettiva riconquista, da parte del paziente, della propria vita e del proprio benessere psicologico.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] GINA-2023-Report-WMSA n.d.
- [2] GINA-2024-Strategy-Report-24\_05\_22\_WMS n.d.
- [3] Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, et al. Asthma. *Lancet* 2023;401:858–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02125-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02125-0).
- [4] Gallagher A, Edwards M, Nair P, et al. Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for people with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;2021. [https://doi.org/10.1002/14651858.CD012929.PUB2/MEDIA/CDSR/CD012929/IMAGE\\_N/NCD012929-CMP-003.02.SVG](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012929.PUB2/MEDIA/CDSR/CD012929/IMAGE_N/NCD012929-CMP-003.02.SVG).
- [5] Safiri S, Carson-Chahhoud K, Karamzad N, et al. Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life-Years Due to Asthma and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019. *Chest* 2022;161:318–29. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2021.09.042>.
- [6] GINA-2025-Update-25\_11\_08-WMS n.d.
- [7] Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1–12. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2019.05.031>.
- [8] Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* 2022;386:157–71. [https://doi.org/10.1056/NEJMRA2032506/SUPPL\\_FILE/NEJMRA2032506\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMRA2032506/SUPPL_FILE/NEJMRA2032506_DISCLOSURES.PDF).
- [9] Grunwell JR, Fitzpatrick AM. Asthma Phenotypes and Biomarkers. *Respir Care* 2025;70:649–74. <https://doi.org/10.1089/RESPCARE.12352>.
- [10] Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol* 2020;66:123–8. <https://doi.org/10.1016/J.COI.2020.10.002>.
- [11] Iwaszko I, Specjalski K, Chelmińska M, et al. Neutrophilic Asthma-From Mechanisms to New Perspectives of Therapy. *J Clin Med* 2025;14. <https://doi.org/10.3390/JCM14207137>.

- [12] Yue M, Gaietto K, Han YY, et al. Transcriptomic Profiles in Nasal Epithelium and Asthma Endotypes in Youth. *JAMA* 2025;333:307–18. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2024.22684>.
- [13] Thomas D, Hamada Y, Gibson P, et al. Diagnosis and Treatment Options for T2-Low Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13:1527–39. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2025.04.055>.
- [14] 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;160:814–30. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2021.04.013>.
- [15] Ten Have L, Meulmeester FL, de Jong K, et al. Patient-centred outcomes in severe asthma: fatigue, sleep, physical activity and work. *Eur Respir Rev* 2025;34. <https://doi.org/10.1183/16000617.0122-2024>.
- [16] Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, et al. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:564-572.e3. <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2019.08.462>.
- [17] Subocz J, Stoup T, Giovannelli J, et al. Evolution and factors associated with presenteeism in severe asthma after treatment with biologics. *Respir Med* 2026;251:108587. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2025.108587>.
- [18] Foster JM, McDonald VM, Guo M, et al. “I have lost in every facet of my life”: the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J* 2017;50. <https://doi.org/10.1183/13993003.00765-2017>.
- [19] Eassey D, Reddel HK, Foster JM, et al. “...I’ve said I wish I was dead, you’d be better off without me”: A systematic review of people’s experiences of living with severe asthma. *J Asthma* 2019;56:311–22. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1452034>.
- [20] Majellano EC, Clark VL, Gibson PG, et al. The needs and well-being of severe asthma and COPD carers: A cross-sectional study. *Respirology* 2022;27:134–43. <https://doi.org/10.1111/RESP.14167>.

- [21] Kew KM, Nashed M, Dulay V, et al. Cognitive behavioural therapy (CBT) for adults and adolescents with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2016. [https://doi.org/10.1002/14651858.CD011818.PUB2/MEDIA/CDSR/CD011818/IMAGE\\_N/NCD011818-CMP-002-03.PNG](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011818.PUB2/MEDIA/CDSR/CD011818/IMAGE_N/NCD011818-CMP-002-03.PNG).
- [22] Hou R, Ye G, Cheng X, et al. The role of inflammation in anxiety and depression in the European U-BIOPRED asthma cohorts. *Brain Behav Immun* 2023;111:249–58. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2023.04.011>.
- [23] Stubbs MA, Clark VL, Gibson PG, et al. Associations of symptoms of anxiety and depression with health-status, asthma control, dyspnoea, dysfunction breathing and obesity in people with severe asthma. *Respir Res* 2022;23. <https://doi.org/10.1186/S12931-022-02266-5>.
- [24] Rönnebjerg L, Axelsson M, Kankaanranta H, et al. Health-related quality of life, anxiety, depression, beliefs of medication, and self-efficacy in individuals with severe asthma - a population-based study. *J Asthma* 2024;61:148–59. <https://doi.org/10.1080/02770903.2023.2248512>.
- [25] Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *Am J Psychiatry* 2014;171:1045–51. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2014.13091264>.
- [26] Volmer T, Effenberger T, Trautner C, et al. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J* 2018;52. <https://doi.org/10.1183/13993003.00703-2018>.
- [27] Israel E, Wechsler ME, Jackson DJ, et al. Anti-cytokine biologics for asthma in adults. *Lancet* 2025;406:2282–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01625-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01625-3).
- [28] Cazzola M, Matera MG, Ora J, et al. Current and Emerging Biologic Therapies for Severe Asthma. *Drugs* 2026. <https://doi.org/10.1007/S40265-026-02310-4>.
- [29] Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, et al. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev* 2024;33. <https://doi.org/10.1183/16000617.0238-2023>.

- [30] Dennis RJ, Solarte I, Fitzgerald JM. Asthma in adults. *BMJ Clin Evid* 2007;2007. [https://doi.org/10.1056/NEJMCP2304871/SUPPL\\_FILE/NEJMCP2304871\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMCP2304871/SUPPL_FILE/NEJMCP2304871_DISCLOSURES.PDF).
- [31] Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75:1023–42. <https://doi.org/10.1111/ALL.14221>.
- [32] Oberle AJ, Abbas F, Adrish M, et al. Biologic Management in Severe Asthma for Adults. *Chest* 2025;169:336–48. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2025.08.042>.
- [33] Denton E, Hew M, Peters MJ, et al. Real-world biologics response and super-response in the International Severe Asthma Registry cohort. *Allergy* 2024;79:2700–16. <https://doi.org/10.1111/ALL.16178>.
- [34] Mümmler C, Milger K. Biologics for severe asthma and beyond. *Pharmacol Ther* 2023;252. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2023.108551>.
- [35] Patella V, Pelaia C, Zunno R, et al. Biologicals decrease psychological distress, anxiety and depression in severe asthma, despite Covid-19 pandemic. *Respir Med* 2022;200. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2022.106916>.
- [36] Harvey ES, Hamada Y, Hiles SA, et al. Mepolizumab treatment and reduced oral corticosteroid exposure improves symptoms of depression and anxiety in severe eosinophilic asthma: data from the Australian Mepolizumab Registry. *Respir Med* 2025;248. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2025.108340>.
- [37] Lanario JW, Cartwright L, Jones RC, et al. “Life-changing”: the experience of super-responders to biologics in severe asthma. *BMC Pulm Med* 2022;22. <https://doi.org/10.1186/S12890-022-02241-2>.
- [38] Ciani O, Federici CB. Value Lies in the Eye of the Patients: The Why, What, and How of Patient-reported Outcomes Measures. *Clin Ther* 2020;42:25–33. <https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2019.11.016>.
- [39] Wu TD, Diamant Z, Hanania NA. An Update on Patient-Reported Outcomes in Asthma. *Chest* 2024;165:1049–57. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2024.02.010>.

- [40] Bingham CO, Noonan VK, Auger C, et al. Montreal Accord on Patient-Reported Outcomes (PROs) use series - Paper 4: patient-reported outcomes can inform clinical decision making in chronic care. *J Clin Epidemiol* 2017;89:136–41. <https://doi.org/10.1016/J.JCLINEPI.2017.04.014>.
- [41] Carfora L, Foley CM, Hagi-Diakou P, et al. Patients' experiences and perspectives of patient-reported outcome measures in clinical care: A systematic review and qualitative meta-synthesis. *PLoS One* 2022;17. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0267030>.
- [42] McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, et al. Diagnosis and Management of Asthma in Adults: A Review. *JAMA* 2017;318:279–90. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.8372>.
- [43] Bateman ED, Esser D, Chirila C, et al. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:914–22. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2015.03.023>.
- [44] Hyland ME, Jones RC, Lanario JW, et al. The construction and validation of the Severe Asthma Questionnaire. *Eur Respir J* 2018;52. <https://doi.org/10.1183/13993003.00618-2018>.
- [45] Sunadome H, Matsumoto H, Hayashi Y, et al. Discrepancies between the asthma control test and quality of life scores among biologic- and nonbiologic-treated asthma patients. *Allergol Int* 2026;75. <https://doi.org/10.1016/J.ALIT.2025.11.003>.
- [46] Rattu A, Khaleva E, Brightling C, et al. Identifying and appraising outcome measures for severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J* 2023;61. <https://doi.org/10.1183/13993003.01231-2022>.
- [47] Stempel DA, Szeffler SJ. Is the assessment of asthma treatment efficacy sufficiently comprehensive? *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:629–36. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2023.12.006>.
- [48] Pérez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, et al. Development of a Tool to Measure the Clinical Response to Biologic Therapy in Uncontrolled Severe Asthma:

- The FEV1, Exacerbations, Oral Corticosteroids, Symptoms Score. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2725–31. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2021.01.033>.
- [49] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal* 2014;43:343–73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- [50] Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:E70–88. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201908-1590ST>.
- [51] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602. <https://doi.org/10.1164/RCCM.9120-11ST>.

## **9. RINGRAZIAMENTI**

Ringrazio il mio relatore, il Professor Diego Bagnasco per avermi dato l'opportunità di avvicinarmi e appassionarmi alla pneumologia, oltre ad avermi ispirato fin da subito fiducia e aver guidato il mio lavoro di tesi con autorevolezza e rigore scientifico.

Ringrazio la mia correlatrice, la Dottoressa Benedetta Bondi, non solo per la presenza costante, il supporto e la pazienza infinita che ha dimostrato nei miei confronti nell'ultimo anno, ma anche per la disponibilità umana, fino a diventare per me un amichevole punto di riferimento. Condividere questo lavoro a stretto contatto ha reso l'esperienza della tesi un momento di crescita sia professionale che personale.

Ringrazio la mia correlatrice, la Dottoressa Ilaria Baiardini per il supporto e per avermi dato l'opportunità di lavorare su uno strumento di sua ideazione.