

**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**

*“Triplice terapia in asma”*

**RELATORI:**

*Chiar.mo Prof. Diego Bagnasco*

**CANDIDATA:**

*Djullye Miduri Da Silva Nakano*

**CORRELATORE:**

*Chiar.mo Prof Fulvio Braido*

Anno accademico 2022-2023

Ai nonni, Mineko Nakano e Kazuo Nakano,  
A mio padre, Roberto Masuo Nakano.

Shippai wo osoreru yori, nanimo shinai koto wo osoreru,  
akirameru mae ni mou inchido, yatte miyou.  
Jibun wo shinjiru koto ga, seikou no kagi da.

## **SOMMARIO**

<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>4</b>
1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA .....	4
1.2 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO .....	5
1.3 FATTORI SCATENANTI.....	10
1.4 PATOGENESI.....	11
1.5 DIAGNOSI .....	14
1.5 TERAPIA.....	18
1.6 FOLLOW-UP.....	21
<b>2. OBIETTIVO DELLO STUDIO .....</b>	<b>22</b>
<b>3. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>22</b>
3.1 SURVEY .....	22
3.2 ANALISI STATISTICA.....	23
<b>4. RISULTATI .....</b>	<b>24</b>
<b>5. DISCUSSIONE .....</b>	<b>30</b>
<b>6. CONCLUSIONI.....</b>	<b>34</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>35</b>
<b>8. RINGRAZIAMENTI .....</b>	<b>39</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'asma è una patologia caratterizzata da un'inflammatione cronica delle vie aeree, potenzialmente grave, caratterizzata clinicamente da sintomi respiratori come respiro sibilante, senso di costrizione toracica, dispnea, tosse, che può essere accompagnata da espettorato bianco e tenace, e da ostruzione bronchiale, reversibile spontaneamente o seguito di terapia<sup>1</sup>. Tali sintomi variano nel corso del tempo anche con riferimento all'intensità, consensualmente alla limitazione del flusso d'aria espiratorio<sup>2</sup>.

Le caratteristiche peculiari della malattia sono rappresentate da un quadro di ostruzione bronchiale variabile, iperproduzione di muco e aumentata responsività dei bronchi a diversi stimoli, come risultato di uno stato infiammatorio testimoniato da un'infiltrazione della mucosa da parte di cellule infiammatorie (in particolare, granulociti eosinofili, mastociti e linfociti CD4 a profilo Th2, responsabili del rilascio di mediatori infiammatori). Nel corso del tempo, se non adeguatamente trattata, l'inflammatione può determinare rimodellamento strutturale delle vie aeree e declino della funzione respiratoria, con sviluppo di una limitazione al flusso d'aria non del tutto reversibile<sup>2,3</sup>.

I sintomi possono essere assenti anche per settimane o mesi; tuttavia, possono presentarsi sotto forma di riacutizzazione episodica che può potenzialmente mettere a rischio la vita del soggetto<sup>2</sup>. Durante una crisi asmatica, dal momento che la situazione può evolvere velocemente in arresto respiratorio, bisogna prestare particolare attenzione a sintomi clinici come sopore, ipossia, ipercapnia, bradicardia, cianosi e silenzio respiratorio, mettendo in atto le azioni mediche necessarie<sup>1</sup>.

È una patologia cronica fra le più frequenti a livello mondiale; colpisce più di 300 milioni di persone al mondo<sup>2</sup>, con potenziale crescita di questo numero, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, come, ad esempio, Scandinavia e Nuova Zelanda. Secondo le linee guida GINA, l'asma può insorgere a qualsiasi età al di sopra dei 3 anni, generalmente prima del 25 anni. L'incidenza dell'asma in Gran Bretagna e Irlanda è aumentata circa 5 volte negli ultimi 25 anni. Anche in paesi con reddito più basso, i numeri sono alti; in Brasile, Costa Rica, Panama, Perù e Uruguay una

percentuale variabile dal 20% al 30% di bambini manifesta i sintomi della malattia, in Kenia circa il 20% e in India il 10%-15% di bambini di età compresa fra i 5 e 11 anni. Sono soprattutto le popolazioni a basso reddito a sperimentare una maggior prevalenza e mortalità dovuta l'asma<sup>4</sup>.

In Italia la prevalenza della patologia è più alta nei bambini e negli anziani, dove va distinta dalla BPCO<sup>1</sup>, con cui l'asma condivide alcune caratteristiche cliniche. Si stima che circa 3 milioni di persone siano affette da asma bronchiale e che il 10% presenti una forma di asma grave<sup>5</sup>. Tale forma possiede un impatto importante sulla vita delle persone affette, condizionando in senso negativo la qualità della vita, causando limitazione nelle attività quotidiane; interferisce spesso con la vita sociale e lavorativa, limitando le scelte di carriera con influenza sulla salute emotiva e mentale di pazienti.

Più frequente è l'insorgenza in età pediatrica, dove è spesso associata alla presenza di atopia. In questi casi la patologia tende ad avere una prognosi più favorevole, con regressione durante la vita adulta. Meno frequente è l'esordio in seconda o terza decade di vita, caratterizzato da una maggiore gravità delle manifestazioni cliniche e da un controllo dei sintomi più difficile da ottenere<sup>4</sup>.

Essendo una patologia complessa da gestire, in cui un uso improprio di farmaci da parte del paziente può portare ad un peggioramento della patologia con scarso controllo dei sintomi, l'individualizzazione del trattamento e l'indirizzamento dei soggetti affetti ad un centro specializzato, è di grande importanza per un corretto follow-up e una terapia adeguata<sup>5</sup>.

## **1.2 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

Derivante dall'interazione di fattori scatenanti ambientali e la predisposizione genetica dell'individuo, l'asma bronchiale è una patologia eterogenea, la cui eziologia si divide in fattori individuali ed ambientali <sup>2,6</sup>.

È, inoltre, importante comprendere e identificare quali siano i fattori scatenanti la sintomatologia, come l'esposizione al fumo di tabacco, anche in forma passiva, all'inquinamento, sia in ambiente aperto sia al chiuso<sup>6</sup> e ad allergeni inalanti. In alcuni casi, l'agente scatenante rimane non identificabile, e questo rende più difficile la comprensione della patogenesi della malattia e il controllo dei sintomi <sup>1</sup>.

I fattori di rischio individuali sono:

### **Suscettibilità Genetica**

Il condizionamento genetico per questa malattia non è ancora del tutto chiaro, uno studio eseguito su gemelli monozigoti dimostra che l'asma è più frequente nei gemelli monozigoti rispetto dizigoti, rafforzando l'ipotesi di una base genetica. Sono stati identificati diversi geni che possono avere un ruolo determinante sullo sviluppo della patologia. In particolare, a livello del cromosoma 5q22, sono presenti i geni codificanti per la linfopoiatina stromale timica (TSLP), un'allarmina prodotta dalle cellule epiteliale dei bronchi che induce un'inflammatione di tipo Th2, che svolge un ruolo chiave nella patogenesi dell'asma bronchiale<sup>6</sup>.

Nello studio GAWS, è stato identificato un gran numero di loci associati alle malattie allergiche che suggeriscono un ruolo della barriera epiteliale delle vie aeree nel determinare la patologia. L'epitelio bronchiale, difatti, una volta attivato da allergeni, virus o inquinanti, produce citochine, tra cui TSLP, IL-2 e IL33 che attivano lo stato infiammatorio. Nello stesso studio si dimostra che i livelli di TSLP e IL-33 sono più alti nelle vie aeree di pazienti asmatici, correlando con la gravità della malattia.

Uno studio condotto su 16.110 pazienti, ha identificato sette loci sensibili codificanti per IL1RL1, HLA-DQ, IL33, SMAD3, ORMDL3, GSDMB e IL2RB, come geni che intervengono nella genesi della patologia. In particolare, IL-33 ha mostrato un ruolo determinante nell'indurre rimodellamento delle vie aeree e nella produzione di citochine Th2<sup>6</sup>.

Negli ultimi decenni, sono stati identificati, inoltre, diversi linkage tra asma, atopia ed iperreatività bronchiale, identificando come regioni cromosomiche candidate 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q21-13, 12q24-12 e 17q21<sup>1,6</sup>.

Le regioni IL1RL1, HLA, IL13 e C11orf30 si sovrappongono, in termini di patogenesi, nella dermatite atopica, asma bronchiale e rinite allergica<sup>1</sup>.

Sono stati identificati nuovi geni associati ad asma, come i ADAM-33, DPP-10 e ARMDL3, ma la loro funzione nella patogenesi della malattia è ancora da determinare. Alcuni polimorfismi genetici, inoltre, possono essere importanti per prevedere la risposta al trattamento, come la variazione del Arg-Gly-16 del recettore beta2, associata ad una risposta attenuata al b2-agonista<sup>3</sup>.

## **Atopia**

L'atopia viene definita come un'ipersensibilità di origine genetica agli allergeni presenti nell'ambiente, che determina un'iperproduzione di anticorpi IgE in pazienti con familiarità positiva a malattia allergica.

Gli allergeni inalanti, generalmente, sono proteine con attività proteasica; i più comuni sono i pollini, gli acari della polvere e della farina e gli epiteli o la saliva degli animali.

Si tratta di una condizione definita clinicamente dalla presenza di sintomi oculorinotici o respiratori, che in circa l'80% è collegata all'insorgere di patologie come asma bronchiale, la rinite allergica, orticaria e l'eczema<sup>3,7</sup>.

Nel soggetto, sensibilizzato per lo stimolo ambientale, al primo contatto con l'allergene, avviene una produzione di IgE, che si legano alla membrana dei basofili e dei mastociti, infiltranti le mucose delle vie aeree.

Ad un successivo contatto con l'allergene, i basofili e i mastociti vanno incontro a degranulazione con liberazione dei mediatori chimici, che causano infiammazione e broncocostrizione. La conferma della sensibilizzazione ad allergeni ambientali comuni, come alimenti o inalanti, si effettua tramite il prick test o con riscontro di elevati livelli sierici di IgE<sup>8,9</sup>.

## **Genere**

Nell'età pediatrica, l'asma si può manifestare a qualsiasi età con una differenza di 2:1 a favore del sesso maschile<sup>3</sup>.

Nell'adolescenza, la prevalenza di asma tra i ragazzi e ragazze non ha dimostrato una differenza di genere. Nell'età adulta, si verifica un'inversione della prevalenza rispetto all'infanzia, con una prevalenza maggiore nel sesso femminile. Si ipotizza che il motivo di questa diversa prevalenza sia determinato dall'aumento ormonale del progesterone e degli estrogeni durante la fase luteale.

Circa il 30- 40% delle donne con diagnosi di asma sperimenta un peggioramento della malattia nel periodo premenstruale<sup>10</sup>.

Durante la menopausa, è stato dimostrato che la terapia sostitutiva con estrogeni possa rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo o il peggioramento di asma; al contrario, nel sesso maschile, non si riscontra un peggioramento della malattia fino all'età più avanzata<sup>11</sup>.

Uno studio su animali, ha dimostrato che la segnalazione avviata dal recettore per androgeni, può attenuare l'infiammazione delle vie aeree Th2.

Questo suggerisce che gli ormoni sessuali svolgono un ruolo importante nella patogenesi dell'asma, ma i meccanismi alla base, non sono ancora completamente chiariti <sup>12</sup>.

### **Etnia**

Le manifestazioni cliniche della patologia e la risposta al trattamento possono variare in riferimento all'etnia dei pazienti, con meccanismi e rapporti non ancora del tutto chiariti.

Uno studio condotto su afroamericani, dimostra che tale popolazione possiede un carico sintomatologico maggiore rispetto alle popolazioni caucasiche, con maggiore probabilità di presentare infiammazione eosinofila e minore reattività al trattamento con corticosteroidi inalatori (ICS). Mostra, inoltre, una maggior tendenza al ricovero ospedaliero ed una maggior probabilità di decesso a causa dell'asma. Questi risultati hanno suggerito che la popolazione afroamericana potesse giovare di una terapia specifica per ottenere un migliore controllo dei sintomi<sup>13,14</sup>.

Un altro studio, svolto nel 2018, ha analizzato le popolazioni ispaniche ed asiatiche, riscontrando una prevalenza più bassa della patologia rispetto a quella riscontrata fra gli indiani nativi dell'Alaska e gli afroamericani<sup>15</sup>.

### **Obesità**

L'obesità è una sindrome complessa, riconosciuta come fattore di rischio per lo sviluppo dell'asma. I pazienti obesi possiedono più sintomi, esacerbazioni più frequenti e di maggiore gravità, una ridotta risposta al trattamento standard (ICS da solo o in combinazione con un beta agonista a lunga durata di azione). Mostrano, inoltre, un peggiore controllo dei sintomi, un rischio aumentato di essere ricoverati in ambito ospedaliero (circa 4-6 volte maggiore) e una peggiore qualità di vita.

Il rapporto esistente tra obesità ed asma è stato oggetto di diversi studi ed è stato trattato più volte in di letteratura. Nei pazienti asmatici con un indice di massa corporea (IMC) >30 Kg/m<sup>2</sup>, i sintomi della patologia sono più intensi e difficili da controllare. Questo aspetto potrebbe essere determinato da uno squilibrio fra citochine pro-infiammatorie e quelle antinfiammatorie, a favore delle prime, liberate dagli adipociti, che amplificano la sintomatologia asmatica <sup>3</sup>.

Inoltre, i macrofagi presenti nel tessuto adiposo, in maggior misura nel soggetto obeso, sono responsabili di un' aumentata produzione di IL-6, il cui livello sierico rappresenta un marcatore della gravità dell' asma.

I soggetti obesi mostrano più frequentemente un fenotipo asmatico neutrofilico, con un miglioramento dello stato infiammatorio consensuale alla perdita di peso. Alcuni studi mostrano come, per ottenere un miglior controllo della sintomatologia asmatica, sia necessaria una perdita di peso di almeno il 5%.

Sia l' asma bronchiale, sia l' obesità, mostrano una predisposizione genetica, per cui la ricerca del gene che potesse rappresentare un punto di legame fra le due patologie, è stato ricercato a lungo, senza molto successo. Tra i geni associati ad entrambe le patologie ricordiamo PRKCA e ADRB3. In altri studi, sono emersi, come collegamento fra le due patologie, i geni 19q21 e, in particolare, CHI3L1, che può essere indotto da una dieta ricca di grassi e la sua espressione può contribuire sia alla presenza di obesità sia alla comparsa di sintomi asmatiformi.

### **Fattori ambientali**

L' esposizione ai fattori ambientali può scatenare o esacerbare i sintomi della patologia. Gli allergeni, che possono indurre una crisi asmatica, sono innumerevoli. In soggetti predisposti, il contatto fra l' allergene e le vie aeree, induce una sensibilizzazione con iperproduzione di IgE, che, ad un secondo contatto, inducono un attacco d' asma, tramite un meccanismo già spiegato precedentemente <sup>16</sup>.

Oltre ad allergeni inalanti esistenti in natura, come polveri, acari, pollini, esistono anche inquinanti, sostanze chimiche e vapori che possono contribuire all' esacerbazione dei sintomi dell' asma. Il fumo di sigaretta gioca un ruolo importante nella patologia asmatica<sup>17</sup>.

Nei soggetti esposti, sia in attivamente, sia passivamente al fumo di sigaretta, le vie aeree mostrano una maggiore sensibilità e ipereattività ai fattori scatenanti una crisi asmatica, in quanto il tabacco determina un danno a carico dell' apparato muco-ciliare, con riduzione della capacità di clearance, che, associata ad un' iperproduzione di muco, determina una protezione meno efficace delle vie aeree <sup>1,16</sup>.

Il fumo, inoltre, riduce la risposta al trattamento, può scatenare una riacutizzazione con aumento della sintomatologia e, può determinare un più rapido declino della funzionalità respiratoria.

Un soggetto asmatico, che interrompa la sua abitudine tabagica, mostra un recupero della funzionalità respiratoria, con un miglioramento significativo del FEV1, un migliore controllo della sintomatologia e un miglioramento nella risposta al trattamento con corticosteroide<sup>1,18</sup>.

L'aumento della prevalenza dell'asma che è stata registrata nei paesi industrializzati, può essere spiegata dalla maggiore concentrazione a livello ambientale di inquinanti come anidride carbonica, anidride solforosa, ozono e piccole particelle di scarico di diesel, in grado di raggiungere le porzioni più distali del polmone. Tali inquinanti, difatti, sono associati sia alla genesi della patologia, sia alle sue esacerbazioni. In particolare, l'ozono e il diesel sono stati collegati ad un peggioramento delle malattie allergiche e respiratorie e aumento del rischio di decesso per tali patologie di circa 2,52%<sup>19</sup>. L'ozono, difatti, causa una riduzione transitoria della funzionalità respiratoria, determinando uno stimolo irritativo a livello delle mucose delle vie aeree superiori<sup>20</sup>.

Il particolato e gli inquinanti gassosi possono agire sia sulle vie aeree superiori, sia sulle vie aeree inferiori, determinando un incremento dello stato infiammatorio, con produzione di citochine e chemochine, attivazione delle diverse cellule dell'immunità, sia adattativa sia specifica e aumento della permeabilità delle vie aeree<sup>21,22</sup>.

### **1.3 FATTORI SCATENANTI**

Sono diversi i fattori capaci di determinare iperreattività bronchiale che devono essere evitati per ottenere un buon controllo dei sintomi della patologia.

Tra i fattori più comuni, annoveriamo gli allergeni, responsabili della risposta broncocostrittoria, generalmente reversibile con il ricorso a broncodilatatori. Tali sostanze, possono essere anche responsabili di una risposta tardiva, caratterizzata dalla comparsa di edema delle vie aeree, con infiltrazione eosinofila e neutrofila, che non regredisce completamente con l'uso di broncodilatatori. Gli allergeni inalanti più comuni sono pollini, derivati di animali come gatti, cani, conigli, cavalli, spore fungine ed acari quali il *dermathophagoides farinae* o *pteronyssinus*<sup>1,3</sup>.

Nei soggetti asmatici, le infezioni delle vie aeree superiore o inferiore, possono frequentemente causare una crisi asmatica, anche potenzialmente responsabile di un ricovero ospedaliero. Tra i patogeni più comuni ricordiamo i virus influenzali A e B,

il rinovirus (RV), il virus respiratorio sinciziale (RSV) e il coronavirus e alcuni batteri intracellulari come *Chlamydia Pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*<sup>1,3,23</sup>.

Nel soggetto asmatico, le infezioni virali sono capaci di promuovere la produzione di mediatori infiammatori, edema con rilascio di muco e contrazione della muscolatura liscia peribronchiale, determinando comparsa della sintomatologia. Questo aspetto può essere determinato dalla maggiore suscettibilità del soggetto asmatico alle infezioni virali, causato da un'alterata capacità di difesa al virus, che consente allo stesso di replicarsi con maggiore facilità determinando una comparsa di un corteo di sintomi di maggiore gravità<sup>1</sup>.

Un altro fattore scatenante è lo sforzo fisico, che, a livello respiratorio, è associato ad iperventilazione che aumenta l'osmolarità e porta ad un rilascio dei mastociti ed eosinofili. Generalmente, la comparsa dei sintomi tende a regredire spontaneamente circa 30 minuti dopo l'esercizio, a causa di modifiche nella temperatura e nell'umidità dell'aria respirata. Questo aspetto ipotizza che, in parte, l'ostruzione possa essere legata ad un meccanismo di termoregolazione dell'aria e al microcircolo dell'albero bronchiale<sup>1,3</sup>.

Anche alcuni farmaci possono scatenare l'asma, come i beta-bloccanti (da evitare nel soggetto asmatico), inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina e i FANS. In particolare, i soggetti che mostrano ipersensibilità all'acido acetilsalicilico, rientrano spesso in un fenotipo tipico, sintetizzabile nella triade di Samter, caratterizzata da rinite, asma bronchiale e intolleranza ai FANS.

Oltre questi fattori già citati, ricordiamo come fattori predisponenti lo stress emotivo, il reflusso gastroesofageo che causa broncocostrizione riflessa e alimenti che producono una maggiore liberazione di anidride solforosa a livello dello stomaco<sup>3</sup>.

## **1.4 PATOGENESI**

L'asma è una patologia multifattoriale complessa, definibile, in sintesi, da una triade clinica caratterizzata da dispnea, tosse e respiro sibilante.

Questi sintomi sono determinati dall'intreccio di: infiammazione dell'albero bronchiale, iperattività bronchiale e ostruzione delle vie aeree. Questi aspetti rappresentano i meccanismi fisiopatologici centrali della malattia; tuttavia, anche trattandosi di aspetti universalmente riconosciuti come base fisiopatologica della malattia, si tratta di un argomento complesso, la cui conoscenza è di fondamentale

importanza per una migliore comprensione dell'effetto dei farmaci, in particolare, dei nuovi farmaci biologici<sup>24</sup>.

### **Infiammazione delle vie aeree**

La relazione tra infiammazione e sintomi non è del tutto chiarita che anche se rappresenta uno degli aspetti patognomonici della patologia. Essa, infatti, svolge un ruolo determinante, nella genesi dell'ostruzione e ipereattività bronchiale. Sono coinvolti diversi elementi cellulari, alcuni di essi sono predominanti, come i mastociti, che determinano la risposta infiammatoria a seguito dell'esposizione agli allergeni, i macrofagi, eosinofili e linfociti. Anche le cellule epiteliali producono mediatori chimici come le citochine proinfiammatorie che svolgono un ruolo importante nel mantenimento della risposta infiammatoria cronica<sup>25</sup>. Ruolo chiave nella patogenesi dell'asma è svolto dalla risposta Th2, caratterizzata da un differenziamento delle cellule T CD4+ naive verso i Th2, legato ad una produzione di immunoglobuline di classe IgE. Questo processo di differenziamento è guidato, in primis, da IL-4, da IL-5 e IL-9, anche responsabili dell'attivazione e del reclutamento di eosinofili, basofili e dei mastociti, e da IL-13, che induce iperplasia delle cellule caliciformi mucipare, responsabili della produzione di muco. Gli eosinofili, inoltre, oltre ad orchestrare la risposta Th2, sono responsabili della produzione di mediatori che aumentano la permeabilità vascolare e la contrazione della muscolatura liscia<sup>24</sup>. Oltre agli eosinofili, un ruolo importante è svolto anche dai neutrofili, prime cellule immunitarie reclutate a livello polmonare durante le risposte allergiche. Tali cellule producono radicali dell'ossigeno (ROS) che danneggiano l'epitelio delle vie aeree, contribuendo alla genesi del danno e dell'ipereattività bronchiale<sup>26</sup>.

Diversi studi hanno dimostrato una partecipazione dell'immunità adattativa nella genesi dell'asma, permettendo una più completa comprensione della patogenesi della malattia, aprendo nuove prospettive per la prevenzione e per il trattamento dei sintomi.

La disfunzione della barriera epiteliale e la perdita della sua integrità anatomica possono rappresentare i punti di partenza della cascata infiammatoria responsabile dell'attivazione della risposta immunitaria nell'asma<sup>27</sup>. Il danno all'epitelio, infatti, oltre a determinare liberazione di citochine, aumenta la produzione di NO, che

aumenta la permeabilità delle vie e causa vasodilatazione, implementando la risposta infiammatoria<sup>23,25</sup>.

L'epitelio bronchiale, inoltre, a seguito del riconoscimento di segnali di danno, è in grado di produrre citochine come le allarmine, in particolare la linfopoietina stromale timica (TSLP), IL-25 e IL-33 in grado di stimolare i linfociti Th2 e i mastociti e di dare il via alla cascata immunologica<sup>24,28</sup>.

### **Ostruzione e rimodellamento delle vie aeree.**

Nel caso in cui l'asma non venga efficacemente trattata, si possono verificare dei cambiamenti strutturali a carico delle vie aeree, che comportano un marcato declino della funzione polmonare. Il ricorso precoce ad un trattamento con ICS si è dimostrato in grado di prevenire le modifiche irreversibili a carico dell'albero bronchiale caratteristiche dei pazienti con asma scarsamente controllata<sup>25</sup>.

L'infiammazione, in combinazione con l'iperplasia delle ghiandole mucose, determina un'eccessiva produzione di muco con conseguente ostruzione delle vie aeree che può interessare sia grandi sia piccole vie aeree. Tale ostruzione conduce all'aumento delle resistenze delle vie aeree, ad una diminuzione del FEV1, associata a iperinsufflazione polmonare con espansione della gabbia toracica, intrappolamento aereo che esita in una maggiore difficoltà nell'espiazione con un lavoro respiratorio aumentato ed una alterata funzionalità dei muscoli respiratori<sup>3,27,29</sup>

È ragionevole ipotizzare che il rimodellamento delle vie aeree avvenga sia per una risposta di riparazione delle lesioni, guidata da un processo infiammatorio a livello dell'epitelio superficiale, sia per un processo mitotico, determinato dal richiamo di una varietà di citochine proinfiammatorie e di fattori di crescita.

Alcuni autori sostengono che un aumento dello spessore della parete bronchiale localizzata tra epitelio e lo strato muscolare liscio, possa alterare la meccanica respiratoria, causando ipertrofia muscolare, dilatazione dei vasi della mucosa, edema, e fibrosi che conducono all'ostruzione cronica con rimodellamento delle vie<sup>29,30</sup>.

La gravità del rimodellamento è tempo dipendente; l'asma possiede come caratteristica patognomonica un'ostruzione reversibile, ma in corso di patologia poco trattata o di lunga data, si può assistere alla presenza di un'ostruzione irreversibile e di rimodellamento delle vie aeree<sup>29,31</sup>.

## **Iperresponsività bronchiale**

L'iperresponsività bronchiale (AHR) è una caratteristica fisiopatologica dell'asma, che indica una risposta broncocostrittrice esagerata a vari stimoli inalati che non causerebbero effetto dannoso alle vie aeree sane<sup>3</sup>.

I meccanismi patogenetici che sostengono l'ipereattività bronchiale non sono ancora completamente noti; essa è per definizione aspecifica, ma si riconosce una predisposizione genetica, un'associazione con fattori stimolanti, che potrebbero attivare i riflessi assonali, e con l'infiammazione bronchiale, che causa attivazione delle cellule immunitarie e ipertrofia della muscolatura liscia bronchiale<sup>1</sup>.

Gli eosinofili, cellule particolarmente coinvolte nella genesi della patologia, producono citochine che provocano danno endoteliale, causando inibizione dei recettori muscarinici, alterazioni nel processo di riparazione e induzione di fibrosi, portando all'iperattività delle vie aeree e al rimodellamento<sup>27</sup>.

Il danno epiteliale può contribuire all'AHR in vari modi diversi: con la perdita della sua funzione di barriera, permettendo la penetrazione degli allergeni, tramite la perdita di enzimi che degradano i mediatori infiammatori e con l'esposizione dei nervi sensitivi che possono portare ad un riflesso neurale che esita nell'ipereattività<sup>25,32</sup>.

## **1.5 DIAGNOSI**

La diagnosi dell'asma si basa su un'accurata anamnesi, con particolare attenzione alla clinica e ai sintomi respiratori caratteristici come respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica o tosse. Occorre, tuttavia basarsi anche sulla dimostrazione della presenza di un'ostruzione bronchiale reversibile o di un'ipereattività bronchiale<sup>2,3</sup>.

Generalmente la diagnosi viene effettuata in ambito ambulatoriale, tenendo in considerazione la storia clinica del paziente potenzialmente caratterizzata da crisi stagionali, esposizione agli allergeni, presenza di fattori scatenanti, familiarità per l'asma e atopia. D'altro canto, può essere diagnosticata durante una crisi acuta in ambito emergenziale.

Per effettuare una diagnosi certa e per l'impostazione di una terapia efficace è necessario effettuare esami strumentali, primo fra tutti la spirometria, che costituisce il gold standard per identificare l'ostruzione bronchiale e quindi arrivare alla diagnosi di asma. Altre indagini utili comprendono esami di imaging, test di

broncodilatazione, test di broncospasmo, saturimetria percutanea ed esame dell'espettorato<sup>2,3,31</sup>.

Nei pazienti con asma lieve o in buon controllo, non è raro trovare una spirometria nei limiti della norma.

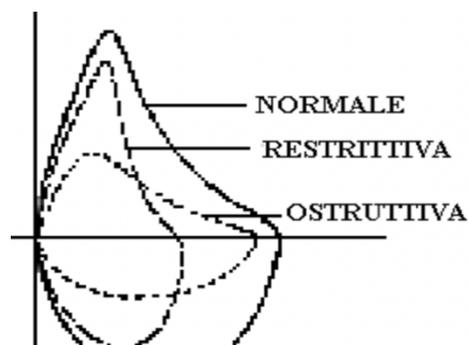
### **Spirometria**

La spirometria è un test fisiologico che ha come obiettivo la misurazione dei volumi di aria che un individuo può inspirare ed espirare con il massimo sforzo in funzione del tempo.

È di fondamentale importanza nella valutazione del benessere dell'apparato respiratorio e consente di valutare l'eventuale l'effetto della malattia sul polmone, valutare la reattività delle vie aeree, monitorare il decorso di moltissime patologie polmonare o valutare interventi terapeutici<sup>31</sup>.

L'esecuzione della tecnica spirometria si basa su 3 momenti: chiedere al paziente di compiere 3 o 4 atti respiratori normali, successivamente, si richiede l'esecuzione di un'inspirazione massima, arrivando a capacità polmonare totale (TLC), in seguito, si richiede un'espirazione forzata fino a raggiungere il volume residuo (RV), in modo da valutare la capacità vitale forzata (FVC). È importante che questa fase è importante duri almeno 6 secondi minimo per la validità del test. Importante è anche la valutazione del parametro FEV1, ovvero la quantità di aria espirata durante il primo secondo di espirazione forzata.

Dal momento che, nell'asma, l'aria rimane intrappolata, la FVC si riduce in maniera minore rispetto alla FEV1. Questo fa sì che l'indice di Tiffenau, ovvero il rapporto fra FEV1/FVC sia inferiore ai limiti della normalità. Nella curva flusso volume, questo aspetto viene evidenziato da una curva con aspetto "a cucchiaio"; tanto maggiore è la concavità, tanto maggiore è il grado di severità dell'ostruzione.



*Figura 1: Esempi di pattern patologici alla spirometria semplice.*

Nel caso in cui la spirometria risulti ostruita, per la conferma della diagnosi di asma si pone necessario il test della reversibilità bronchiale, che evidenzia la reversibilità dell'ostruzione, caratteristica della malattia. In questa prova, si somministra un farmaco broncodilatatore, in genere 400 mcg di salbutamolo (SABA, Short-acting  $\beta$ 2-agonistic) e dopo circa 15 minuti, si ripete la spirometria. Il test risulta positivo quando si rileva un miglioramento del 10% e di 200 ml di FVC o FEV1 rispetto al predetto<sup>33,34</sup>.

Nel periodo intercritico, lontano dalle riacutizzazioni, la spirometria di un paziente asmatico può risultare nella norma. Si rende, dunque, necessario il test di provocazione bronchiale, capace di testare l'iperreattività delle vie aeree. La stimolazione dei bronchi avviene tramite la somministrazione di sostanze che stimolino in maniera diretta la muscolatura bronchiale, come la metacolina, l'istamina, le prostaglandine o i leucotrieni<sup>33,35</sup>. La stimolazione può avvenire anche in forma indiretta, tramite l'applicazione di stimoli che determinino il rilascio di mediatori infiammatori, come avviene per il freddo, l'iperventilazione, il mannitolo e una soluzione ipertonica. La sostanza più utilizzata è la metacolina, somministrata in dose crescente partendo da <0,4 mcg. La prova viene considerata positiva nel momento in cui si ottiene una riduzione del FEV1 del 20% dal valore iniziale<sup>35</sup>. Quando tale riduzione viene ottenuta con una dose di metacolina <0.4 mcg, l'iperreattività viene definita di grado elevato; di grado medio con una dose compresa fra gli 0.4 e 0.8 mcg e di grado lieve con una dose >1.6 mg<sup>33</sup>.

Alla fine dell'esame è importante che venga somministrato in caso di positività, la terapia broncodilatatrice<sup>33</sup>.

La spirometria deve essere effettuata con cautela in pazienti con malattie cardiache perché il test aumenta la richiesta del cuore e seguito dello sforzo richiesto per l'esecuzione del test<sup>31</sup>.

### **Oscilometria (IOS)**

L'oscilometria è una tecnica che permette di misurare le resistenze presenti a livello delle vie aeree. Mentre la spirometria è una misurazione che difficilmente permette una valutazione precisa delle porzioni più distali del polmone; l'oscilometria consente una migliore valutazione delle resistenze presenti a carico delle piccole vie. Essa ci consente, dunque, di controllare lo stato di benessere di una porzione dell'albero bronchiale difficilmente indagata dalla spirometria, ma che, in alcuni pazienti, rappresenta un punto nodale nella patogenesi dei sintomi. La disponibilità di tale tecnica, ci consente dunque, di effettuare una valutazione e un monitoraggio del paziente, affiancando la spirometria nella gestione clinica e terapeutica del soggetto asmatico<sup>36,37</sup>.

Un altro aspetto che la rende complementare alla spirometria consiste nel fatto che, mentre quest'ultima richiede manovre forzate, le misurazioni oscillometriche vengono eseguite a volume corrente, rendendola di più facile esecuzione, soprattutto per soggetti anziani e bambini<sup>36</sup>.

### **Ossido Nitrico Esalato (FeNO)**

L'ossido nitrico è un importante biomarcatore che viene prodotto dalle cellule epiteliale e dai macrofagi presenti nelle vie aeree dei pazienti asmatici ed è generalmente associato a una infiammazione di tipo eosinofila<sup>32</sup>. La misurazione dell'ossido nitrico esalato è un test non invasivo capace di misurare la concentrazione di tale sostanza nelle vie aeree dei pazienti affetti dell'asma, correlandone i livelli con la presenza e il grado di infiammazione<sup>38</sup>.

È in grado difatti di valutare la presenza di infiammazione eosinofila indipendentemente dal grado di sintomi mostrati dal paziente o da anomalie nella funzione polmonare<sup>38</sup>.

Può essere utilizzato anche per dimostrare una buona aderenza alla terapia antinfiammatoria, o nel caso il paziente abbia una buona compliance alla terapia con ICS inalatori, una scarsa risposta ad essa<sup>3</sup>.

Nelle Linee guida dell'American Thoracic Society (ATS) viene riportato che si possieda un buon controllo dell'infiammazione quando la misurazione del FeNO bronchiale sia inferiore a 25 parti per miliardo (ppb); si ha uno scarso controllo dell'infiammazione e un maggiore rischio di esacerbazione con un valore superiore a 50 ppb<sup>39</sup>.

## 1.5 TERAPIA

Per scegliere il trattamento farmacologico più adeguato al paziente che abbiamo di fronte, è necessario avere una accurata conoscenza della sua storia clinica, dei fattori che scatenano la crisi, del controllo dei sintomi, essere certi della diagnosi ed essere consapevoli della gravità della patologia, al fine di evitare che il soggetto sia sovra o sottotrattato<sup>40</sup>.

L'obiettivo della terapia farmacologica nell' asma è quella di ottenere un buon controllo clinico della malattia e ridurre i rischi in termini di morbidità e mortalità<sup>1,2</sup>.

Per la gestione dei sintomi, è possibile adottare un approccio non farmacologico, che include l'eliminazione dell'allergene inalatorio scatenante la crisi, sempre se possibile, oppure un approccio farmacologico<sup>1,3</sup>.

Nel percorso gestionale del paziente con asma, è fondamentale effettuare un costante monitoraggio della gestione dei sintomi, dei fattori di rischio per riacutizzazione, della funzionalità respiratoria. Una volta stabilita la terapia, inoltre, è necessario assicurarsi che la tecnica di utilizzo degli inalatori sia corretta, che vi sia una buona aderenza alla terapia, tenendo sempre presenti le comorbidità associate.

Una revisione del trattamento e degli obiettivi, con riadattamento della terapia, nel caso sia necessario, rientra nelle strategie attuabili per ottenere un miglior controllo della malattia.

Le linee guida GINA, non raccomandano l'uso isolato del SABA per la terapia di mantenimento, che ha dimostrato avere un effetto di aumentata mortalità a lungo termine se somministrato in monoterapia. Per contro, alla base del trattamento a lungo termine della malattia, si collocano i corticosteroidi inalatori, spesso in associazione ai LABA (long-acting B2 agonist). L'utilizzo del solo LABA, come terapia di mantenimento, è fortemente scoraggiato dalle linee guida GINA, dal momento che il suo uso in questa modalità ha mostrato un aumento del rischio di riacutizzazione.

Le linee guida GINA consigliano due strategie farmacologiche per il controllo dell'asma (track 1 track e 2, raffigurati nella figura 2), che si differenziano sulla base del farmaco utilizzato come reliever; nel track 1 viene utilizzata l'associazione ICS-LABA, nel 2 viene utilizzato il SABA.

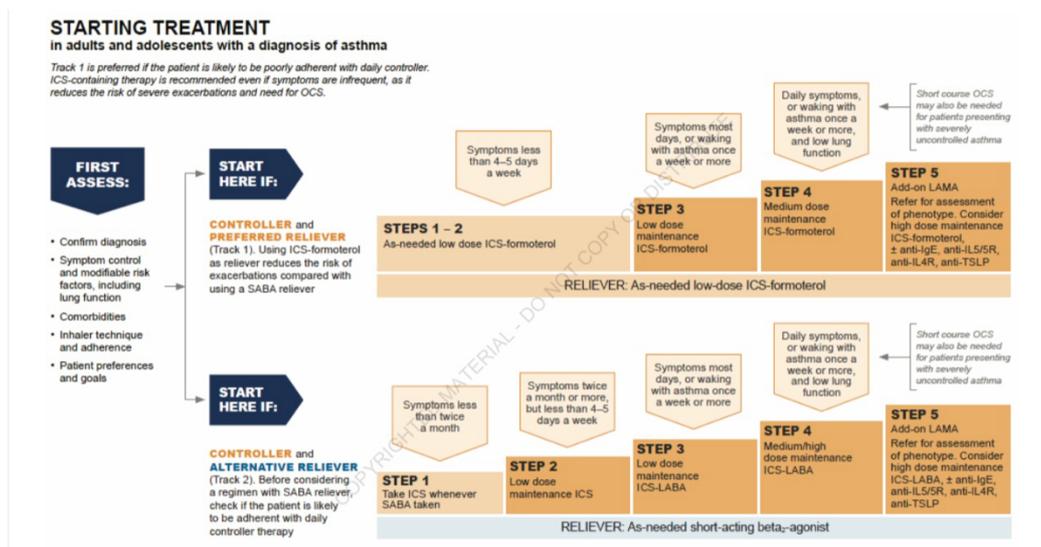


Figura 2: Strategie e step terapeutici secondo le linee guida GINA 2022

**Track 1:** Questo è l'approccio preferibile secondo le linee guida GINA. Utilizzando, infatti, l'associazione del ICS-formoterolo in luogo del SABA, riduce il rischio di esacerbazione severa e permette un buon controllo dei sintomi. La divisione per step prevede:

- **Step 1 e Step 2:** In questa categoria rientrano i pazienti che hanno meno di due esacerbazioni al mese, senza particolari fattori di rischio. In questi soggetti non è prevista l'assunzione di una terapia quotidiana, ma si effettua una somministrazione di una bassa dose de ICS-formoterolo, ogni volta sia necessario (come ICS viene utilizzata frequentemente la budesonide e, in alternativa, il beclometasone).
- **Step 3:** Fanno parte di questo gruppo i pazienti che lamentano sintomi per per più giorni alla settimana o che vengono svegliati dai sintomi più di una volta alla settimana. In questi soggetti è prevista una terapia di mantenimento, per cui si utilizza ICS formoterolo sia al bisogno sia come terapia da assumere giornalmente (MART: maintenance and reliever therapy).
- **Step 4:** Nei pazienti appartenenti a questa classe, si utilizza una media dose di ICS-formoterolo, sia come mantenimento, sia come terapia di

sollievo. In un'asma severa o poco controllata può essere necessario l'uso di corticosteroidi orali (OCS) a breve cicli.

- **Step 5:** In questo gruppo rientrano i pazienti che pur con una media dose di ICS/LABA presentano uno scarso controllo dei sintomi. In questi casi, dopo avere indagato se la tecnica di utilizzo dell'inalatore è adeguata e se l'aderenza al trattamento è buona, si può aumentare la dose dell'ICS-formoterolo e si può aggiungere un LAMA (long-acting muscarinics-agonists). Questo add-on può essere fatto con una triplice terapia aperta, utilizzando due dispositivi separati per LAMA e ICS-formoterolo, oppure con una triplice chiusa in un unico dispositivo. Possiamo eventualmente utilizzare leucotrienici, teofilina o farmaci biologici.

**Track 2:** Questa strategia prevede l'utilizzo di SABA come reliever, assicurandosi che il paziente assuma sempre l'ICS ogni volta che lo utilizza.

- **Step 1:** Per questo gruppo è consigliato l'uso di ICS a basso dosaggio quando sia necessario l'utilizzo del SABA.
- **Step 2:** In questo gruppo rientrano i pazienti che fanno uso di una bassa dose giornaliera di ICS e quando hanno bisogno ricorrono al SABA.
- **Step 3:** a questo livello viene introdotta la terapia di mantenimento con un basso dosaggio di ICS-LABA e, al bisogno SABA.
- **Step 4:** in questi pazienti si somministra una dose moderata di ICS-LABA come terapia di controllo e si mantiene il SABA al bisogno;
- **Step 5:** in questo step sono sempre valide le indicazioni dello step 5 del track 1, ma in caso di bisogno, viene utilizzato il salbutamolo.<sup>3</sup>

I pazienti affetti da asma grave vengono definiti come quei pazienti che, nonostante una terapia massimale (come quella descritta dagli step 4 e 5), mostrino uno scarso controllo dei sintomi o necessitino di assunzione di corticosteroide sistemico per più del 50% dell'anno precedente per evitare che diventi scarsamente controllata. Non esiste una definizione univoca, ma le linee guida più utilizzate in Italia sono le ATS/ERS<sup>3,41</sup>.

Nell'asma grave, in caso di sintomi residuali, si può fare ricorso alle terapie biologiche attualmente disponibili, la cui scelta viene guidata dal fenotipo mostrato dal paziente.

Nell'asma allergica, si può utilizzare l'Omalizumab (anti IgE), il Mepolizumab (anti IL-5), il Benralizumab (anti-5R) e il Dupilumab (anti IL-4R) per l'asma eosinofila.

## 1.6 FOLLOW-UP

Il follow-up dei pazienti con asma è fondamentale. Dopo la diagnosi, il paziente dovrebbe essere rivalutato dopo 1-3 mesi, per eventuali l'aggiustamenti della terapia e per valutare il controllo della malattia. Successivamente si possono fare controlli ogni 6-12 mesi a seconda delle necessità del singolo paziente. In queste occasioni, al di là della valutazione dell'obiettività polmonare o delle prove di funzionalità respiratoria, è importante indagare il controllo dei sintomi e lo stato di benessere del paziente. In ausilio alla valutazione clinica, sono disponibili alcuni questionari (in figura 3 è riportato uno dei più diffusi) composti da domande semplici e dirette che indagano il controllo dei sintomi dalla prospettiva del paziente. In queste occasioni, dovrebbe essere sempre valutato se il paziente assuma la terapia inalatoria correttamente, in quanto, circa il 20% dei fallimenti terapeutici è dovuto all'utilizzo inadeguato dei devices<sup>42</sup>.

**ACT™ Test per il controllo dell'Asma®**

**1° passo**

Per ciascuna domanda cerchiare attorno al numero che corrisponde alla risposta e scrivere il numero nella casella a destra.

**Domanda 1** Nella ultime 4 settimane, quanto spesso l'asma ti ha impedito di fare tutto ciò che avresti fatto di solito al lavoro, a scuola/università o a casa? PUNTI

Sempre 1 Molto spesso 2 A volte 3 Raramente 4 Mai 5

**Domanda 2** Nella ultime 4 settimane, quanto spesso hai avuto il fiato corto?

Più di una volta al giorno 1 Una volta al giorno 2 Da 2 a 3 volte alla settimana 3 Una volta alla settimana 4 Mai 5

**Domanda 3** Nella ultime 4 settimane, quanto spesso i sintomi dell'asma (fiatone, tosse, fiato corto, costrizione e dolore al petto) ti hanno svegliato di notte o più presto del solito al mattino?

Da 2 a 3 volte alla settimana 1 Da 1 a 2 volte alla settimana 2 Una volta alla settimana 3 Due o più volte alla settimana 4 Mai 5

**Domanda 4** Nella ultime 4 settimane, quanto spesso hai usato il farmaco di emergenza per inalazione o per aerosol (come Salbutamolo)?

3 o più volte al giorno 1 1 o 2 volte al giorno 2 2 o 3 volte alla settimana 3 Una volta alla settimana 4 Mai 5

**Domanda 5** Nella ultime 4 settimane, quanto credi di aver tenuto sotto controllo la tua asma?

Più del 50% del tempo 1 Sicuramente sotto controllo 2 Probabilmente sotto controllo 3 Ben sotto controllo 4 Completamente sotto controllo 5

**2° passo**

Sommare i punti per ottenere il totale. TOTALE

**3° passo**

Sotto il significato del punteggio.

<b>Punteggio: 25</b> <b>Complimenti!</b> Nelle ultime 4 settimane la tua asma è stata <b>COMPLETAMENTE SOTTO CONTROLLO</b> . <sup>1)</sup> <small>Senza sintomi né limitazioni dovute all'asma.</small>	<b>Punteggio: da 20 a 24</b> <b>Sei dentro il bersaglio</b> Nelle ultime 4 settimane probabilmente la tua asma è stata <b>BEN SOTTO CONTROLLO</b> ma non <b>COMPLETAMENTE SOTTO CONTROLLO</b> .	<b>Punteggio: meno di 20</b> <b>Sei fuori dal bersaglio</b> Nelle ultime 4 settimane probabilmente la tua asma <b>NON</b> è stata <b>SOTTO CONTROLLO</b> . <sup>2)</sup>
--	---	--

Figura 3: Esempio di ACT (Asthma Control Test)

## **2. OBIETTIVO DELLO STUDIO**

In relazione a quanto affermato dal Manifesto sulla triplice terapia inalatoria (TT) in asma, l'utilizzo di tale opzione terapeutica ha mostrato diversi vantaggi, in termini di funzionalità respiratoria (aumento del FEV1 e del picco espiratorio), di riacutizzazioni (riduzione in numero delle riacutizzazioni moderate e severe) e, in alcuni casi, di controllo dei sintomi (miglioramento dei punteggi dei questionari ACQ7). Tale manifesto ha anche sottolineato quanto l'uso della triplice terapia nei pazienti con asma grave non controllata, sia ancora limitato. Alla luce di ciò, come obiettivo primario, abbiamo mirato ad esplorare in "real world" le credenze e le pratiche degli specialisti nell'uso della triplice terapia inalatoria nell'asma bronchiale, tramite la somministrazione di un questionario online.

## **3. MATERIALI E METODI**

### **3.1 SURVEY**

È stato creato un questionario online, composto da 20 domande in lingua inglese. Per lo sviluppo di tale questionario sono stati coinvolti 10 esperti (3 pneumologi, 3 allergologi, 2 specialisti in medicina interna e 2 pediatri), a cui è stato chiesto di generare una lista di domande che indagassero l'utilizzo in "real life" della triplice terapia per il trattamento dell'asma bronchiale. Per la scelta delle domande che dovessero essere incluse nel questionario definitivo, è stato applicato il metodo Delphi a due step. Secondo tale modello, in una prima fase, agli esperti è stato chiesto di proporre nuovi item e di selezionare, attribuendo un punteggio da 0 a 10, quali di questi fossero di maggiore rilevanza e il grado di accordo con la formulazione degli stessi. Gli elementi con punteggio di rilevanza mediano (punteggio 6) sono stati esclusi, così come gli elementi ridondanti. In una seconda fase, invece, agli esperti è stato chiesto di rivalutare il loro accordo per ogni elemento incluso nel nuovo elenco. Gli elementi con un punteggio di rilevanza  $\geq 7$  sono stati inclusi nel sondaggio elettronico finale. La survey è composta da 20 domande, di cui 19 prevedono che il soggetto esprima la sua posizione rispetto ad un'affermazione, attribuendo un punteggio da 1 a 5, dove 1 indica il massimo disaccordo e 5 il massimo accordo rispetto a quanto espresso. Una domanda, invece, prevede multiple alternative, a cui si può attribuire più di una risposta. Il questionario è stato diffuso attraverso la rete

INESNET, fra i membri di INTERASMA e tramite i social media fra Giugno e Settembre 2018. Sono state raccolte e comparate le risposte di specialisti pneumologi.

### **3.2 ANALISI STATISTICA**

Per effettuare una comparazione delle risposte che sono state ottenute dal questionario, è stata utilizzata una misura statistica non parametrica di correlazione, tramite l'indice di correlazione per ranghi di Spearman, a coppie per ognuna delle 19 domande. Sono state considerate statisticamente significative le comparazioni che possiedono un  $r_s \geq 0.30$  e un  $p \text{ value} < 0.05$ . Per quanto riguarda, invece, la domanda con alternative multiple, data la possibilità di fornire più risposte, è stato necessario duplicare i questionari per ciascuna opzione, analizzando ciascuna risposta selezionata, non potendone individuare una sola preferita fra le scelte.

## 4. RISULTATI

Sono stati analizzati i risultati di 314 questionari (un esempio di questionario è riportato in *figura 4*, la domanda 19 è riportata a parte, essendo a scelta multipla).

<b>TRIPLE INHALED TREATMENT IN ASTHMA</b>					
<b>GAA survey on specialists' perspectives</b>					
1) GINA 2022 report and meta-analysis present a result of 17% exacerbation reduction showed in meta-analysis using triple therapy vs ICS plus LABA ( <i>Lisa HY Kim et al, JAMA 2021</i> ). How much do you agree in considering 17% of reduction a remarkable result?	1	2	3	4	5
2) Do you agree with GINA statement that triple therapy modestly improve lung function?	1	2	3	4	5
3) How often do you consider medium ICS dose triple therapy for your patients?	1	2	3	4	5
4) Do you agree triple therapy is a second option after having reached high dose ICS-LABA?	1	2	3	4	5
5) How much do you agree optimizing inhalation therapy should always be attempted before considering biologics?	1	2	3	4	5
6) Biologics should always be given with high dose ICS-LABA	1	2	3	4	5
7) Biologics should always be given with triple therapy	1	2	3	4	5
8) Have you ever considered stepping down from high dose triple therapy or high ICS-LABA to medium dose triple therapy?	1	2	3	4	5
9) Have you ever considered stepping down from high dose triple therapy to high dose of ICS/LABA?	1	2	3	4	5
10) In general, do you think GINA's treatment algorithm can be easily transferred to clinical practice?	1	2	3	4	5
11) How often do you check persistent airflow limitation in your current practice for prescribing the treatment?	1	2	3	4	5
12) How much do you consider airflow limitation as a treatable trait to base treatment choice in your current practice in asthma?	1	2	3	4	5
13) Do you agree persistent airflow limitation can be a strong predictor of better results with triple therapy?	1	2	3	4	5
14) Do you agree higher reversibility can be a strong predictor of better results with triple therapy?	1	2	3	4	5
15) Do you agree severe obstruction (FEV1<50%) can be a treatable trait to be addressed by triple therapy?	1	2	3	4	5
16) Triple therapy is still an under-used treatment in your country or local reality.	1	2	3	4	5
17) Would you consider different phenotypes for the use of triple therapy?	1	2	3	4	5

18) According to the available evidence, how do you consider eosinophilic inflammation to guide the adoption of triple therapy?	1	2	3	4	5
20) How do you consider the availability of triple therapy in a single inhaler?	1	2	3	4	5

19) What are the clinical features (treatable traits) you consider more predictive of good response to triple therapy?

- a. High Reversibility
- b. Low Reversibility
- c. Low lung function
- d. Lung remodelling
- e. Small airways disease
- f. Mucus
- g. Steroid resistance
- h. Neutrophilic inflammation
- i. Eosinophilic inflammation

*Figura 4: Copia della survey online. La domanda 19 è riportata a parte dal momento che era possibile fornire risposte multiple.*

Per l'analisi dei risultati, possiamo suddividere le domande in tre sottogruppi: le domande che indagano le attitudini dei clinici sui tempi e modi della prescrizione della triplice terapia e analizzano le loro impressioni sull'effetto raggiunto; le domande che si riferiscono al rapporto tra tale terapia e i farmaci biologici; e le domande che hanno come prospettiva studiare quali aspetti, per i clinici, possano rappresentare fattori predittivi per una buona efficacia della triplice terapia nell'asma.

### **Tempi e modi della prescrizione**

Il 35.6% (112) dei clinici ritiene che la triplice terapia possa essere molto spesso una possibilità terapeutica per i propri pazienti, al contrario circa il 30.8% (97) la utilizza poco o quasi mai. Il 33.4% (105) del campione, si pone in posizione intermedia rispetto a questo item (Q3).

Il 61.7% (194) dei destinatari del questionario considera la TT come una seconda opzione, dopo aver raggiunto un'alta dose di ICS-LABA, mentre un 15.5% (58) non è d'accordo con tale affermazione; un 19.7% (62) non possiede un'opinione netta (Q4).

174 (48.8%) specialisti effettua spesso una descalation da un'alta dose di ICS-LABA o di TT a una media dose di TT, 112 (35.6%) lo fanno poco o mai. La restante parte del campione (50, 15.9%) effettua la riduzione della dose e il passaggio alla TT circa la metà delle volte (Q8).

Inoltre, il 37.9% (119) del campione, non effettua lo stepping down opposto, ovvero non effettua il passaggio da una alta dose di TT ad un'alta dose di ICS-LABA. Un 33.7% (106) lo effettua raramente o mai. Un 28.34% (89) lo effettua in circa la metà dei casi (Q9).

Riguardo all'immediatezza e la facilità di applicazione delle linee guida GINA, il campione ha mostrato maggiore unanimità di risposta, in quanto 191 specialisti sui 314 totali (60.8%), le considera molto facilmente trasferibili nella pratica clinica e 87 (27.2%) specialisti le ritiene mediamente applicabili in *real life*. Solamente l'11,4% (36) le ritengono di difficile applicazione (Q10).

Circa il vantaggio della disponibilità di avere un singolo inalatore per la TT, quasi la totalità dei clinici è d'accordo: 84.7% (266) lo considera estremamente importante contro uno 0% che lo considera ininfluenza. Il 15.2% (48) lo ritiene mediamente rilevante (Q20).

Circa, gli effetti dell'introduzione della TT, gli specialisti si sono espressi nelle due domande riportate di seguito.

In riferimento a quanto riportato dal report GINA 2022, il 64.3% (202) ritiene che la riduzione delle esacerbazioni del 17% con l'uso della TT, possa essere considerato un risultato degno di nota. Solo un 5.73% (18) dei medici lo ritiene poco rilevante, mentre un 29.9% (94) lo ritiene di media importanza (Q1).

Inoltre, il 67.2% è concorde sul fatto che la TT migliori la funzionalità polmonare, mentre il 15.0% (47) non è del tutto d'accordo. Il 19.8% non ha un'opinione ancora chiara circa tale aspetto (Q2).

Il 71,3% (224) del campione, riferisce che, nel proprio contesto, la TT sia ancora poco utilizzata come trattamento, mentre solo un 4.14% (13) riporta un utilizzo più diffuso. Il 15.60% (49) si attesta in una posizione intermedia di utilizzo (Q16).

### **Triplice terapia e farmaci biologici**

Quasi tutti gli specialisti (N=280, 85.7%) concordano sul fatto che un buon controllo dei sintomi con ottimizzazione della terapia inalatoria debba essere tentato prima di ricorrere all'uso dei farmaci biologici, il 7.1% (5) non è d'accordo con tale approccio e il 5.73% (18) non ha ancora un'opinione netta riguardo a questo aspetto (Q5).

Il 50.0% (156) del campione di medici preso in analisi, ritiene che i biologici debbano essere sempre somministrati in associazione con un trattamento inalatorio; al

contrario il 26.4% (83) non ritiene l'associazione di questi due trattamenti particolarmente stringente (Q6).

La domanda successiva ha invece diviso quasi equamente gli pneumologi: il 42.6% (134), ritiene che il biologico debba essere somministrato in associazione a TT, mentre il 39.2% (123) è in disaccordo, con un 18,2% (57) di astenuti (Q7).

### **Fattori predittivi**

Nella pratica clinica abituale, la maggior parte degli specialisti (79.6%, N=250), per stabilire la strategia terapeutica più adatta al paziente, considera molto importante basarsi sulla limitazione al flusso espiratorio. Solo un 4.44% (14) la ritiene poco influente nel guidare la scelta terapeutica, un 15.9% (50) ritiene abbia un'influenza media (Q12).

Un 79.7% (266) del campione, inoltre, nel prescrivere la terapia inalatoria, controlla vi sia una limitazione persistente al flusso, una piccola percentuale (2.22%, N=7) invece, raramente effettua questa valutazione, un 10.5% (33) nella metà delle volte (Q11).

Il 66.5% (209) degli pneumologi, reputa la presenza di una limitazione espiratoria persistente un forte predittore di una buona risposta al trattamento con TT (Q13); al contrario, un 59.9% (157) ritiene l'alta reversibilità possa rappresentare un elemento capace di predire una risposta ottimale (Q14). Nel primo caso, i medici non d'accordo sono stati un 8.3% (26), con 24.5% (77) di astenuti; nel secondo caso, erano 16,5% (52) di discordi con un 33.4% (105) di astenuti.

Anche una severa ostruzione con un FEV1<50% del predetto, è stata considerata da un 71,3% (224) un criterio per indicare una migliore efficacia della TT, con il disaccordo del 17,5% (41) del campione (Q15).

La maggior parte degli specialisti (68.6% N=217), inoltre, ritiene che la definizione di diversi fenotipi sia importante nella scelta della TT (Q17); in particolare un 44.58% (140) ritiene che il fenotipo Th2, con una infiammazione di carattere eosinofilo possa rappresentare una guida nella scelta della TT (Q18).

Infine, i medici hanno identificato come *treatable traits* predittivi di una buona risposta alla terapia con TT, una ridotta funzionalità polmonare (217, 20.1%), la presenza di una disfunzione delle piccole vie aeree (177, 16,4%) e il rimodellamento polmonare (12, 11.3%), seguiti dalla resistenza agli steroidi (102, 9.4%) e dalla infiammazione neutrofila (101, 9.3%) (Q19).

Successivamente, tramite la correlazione non parametrica di Spearman, abbiamo evidenziato diverse correlazioni fra le risposte attribuite al questionario (riportate in figura 5).

	perc17_remarkable	TT_modestly_improve	consider_of_ten_ICs_TT	TT_second_option	Inhalation_before_biologics	Biologics_always_with_high_ICs	Biologics_always_with_TT	stepping_down_to_my_own_high_ICs	stepping_down_to_my_own_high_ICs	ed_to_clinical_practice	often_check_k_airflow	airflow_treatable	airflow_predictor_for_TT	reversibility_predictor_for_TT	obstruction_treatable_by_TT	TT_underused	different_phenotypes_for_TT	Inflammation_guide_TT	availability_TT_inhaler
Spearman's rho	1,000	.227	.282	.053	.173	.134	.262	.232	.144	-.079	.153	.216	.108	.240	.347	.304	-.096	-.097	.032
Correlation Coefficient																			
Sig. (2-tailed)		.000	.000	.345	.002	.017	.000	.000	.010	.162	.006	.000	.055	.000	.000	.000	.089	.086	.572
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
TT_modestly_improve	Correlation Coefficient	1,000	.095	.178	.050	.243	.191	.100	.264	-.058	.240	.038	-.044	-.172	.012	.045	-.066	.149	-.063
Sig. (2-tailed)			.000	.000	.000	.000	.001	.076	.000	.307	.000	.508	.438	.002	.839	.427	.247	.008	.264
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
consider_of_ten_ICs_TT	Correlation Coefficient	.095	1,000	.194	.012	-.029	.129	.490	.117	.092	.425	-.030	.320	-.179	.048	.151	-.171	.023	
Sig. (2-tailed)		.000		.001	.826	.605	.022	.000	.039	.104	.000	.591	.000	.000	.001	.393	.007	.002	.679
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
TT_second_option	Correlation Coefficient	.053	.178	.194	1,000	.271	.255	.022	.324	.183	.074	.187	-.138	-.071	-.067	.193	-.038	.151	-.012
Sig. (2-tailed)		.345	.002	.001		.000	.000	.698	.000	.001	.193	.001	.014	.210	.728	.419	.001	.503	.328
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
Inhalation_before_biologics	Correlation Coefficient	.173	.095	.194	.271	1,000	.286	.250	-.025	.193	-.080	.077	.011	.205	-.146	-.067	-.030	-.195	-.382
Sig. (2-tailed)		.002	.375	.826	.000		.000	.000	.665	.001	.157	.173	.845	.000	.010	.236	.595	.001	.000
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
Biologics_always_with_high_ICs	Correlation Coefficient	.134	.243	.191	.255	.286	1,000	.515	-.006	.183	.085	.302	.086	.158	-.133	-.190	.177	-.056	-.057
Sig. (2-tailed)		.017	.000	.605	.000	.000		.000	.913	.001	.133	.000	.130	.005	.018	.112	.002	.319	.317
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
Biologics_always_with_TT	Correlation Coefficient	.262	.191	.129	.022	.250	.515	1,000	.315	.055	-.074	.246	-.007	.349	.333	.074	.278	-.235	.071
Sig. (2-tailed)		.000	.001	.022	.698	.000	.000		.000	.334	.190	.000	.902	.000	.000	.190	.000	.000	.207
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
stepping_down_to_my_own_high_ICs	Correlation Coefficient	.232	.100	.490	.324	-.025	.315	.315	1,000	.221	-.026	.284	-.024	.175	.275	.115	.056	-.106	.087
Sig. (2-tailed)		.000	.076	.000	.000	.665	.913	.000		.000	.643	.000	.669	.002	.000	.043	.324	.060	.125
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
stepping_down_to_my_own_high_ICs	Correlation Coefficient	.144	.264	.117	.183	.193	.055	.221	.221	1,000	-.038	.032	.094	-.163	-.230	.037	-.030	-.135	-.250
Sig. (2-tailed)		.010	.000	.039	.001	.001	.001	.334	.000		.504	.576	.096	.004	.000	.519	.591	.016	.000
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
GINA_easily_transferred_to_clinical_practice	Correlation Coefficient	-.079	-.058	.092	.074	-.080	.085	-.074	-.026	-.038	1,000	.257	.297	.199	.084	.154	-.014	.141	-.013
Sig. (2-tailed)		.162	.307	.104	.193	.157	.133	.190	.643	.504		.000	.000	.000	.136	.006	.806	.012	.818
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
often_check_k_airflow	Correlation Coefficient	.153	.240	.425	.187	.077	.302	.246	.284	.032	.257	1,000	.417	.357	.210	.115	.161	.034	.097
Sig. (2-tailed)		.006	.000	.000	.001	.173	.000	.000	.000	.576	.000		.000	.000	.000	.042	.004	.547	.085
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
airflow_treatable	Correlation Coefficient	.216	.038	-.030	-.138	.011	.086	-.007	-.024	.084	.299	.417	1,000	.309	.151	.269	.048	.097	-.024
Sig. (2-tailed)		.000	.508	.591	.014	.845	.130	.902	.669	.086	.000	.000		.000	.007	.000	.397	.086	.675
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
airflow_predictor_for_TT	Correlation Coefficient	.108	-.044	.320	-.071	.205	.198	.349	.175	.163	.199	.397	.309	1,000	.464	.039	-.173	.093	.023
Sig. (2-tailed)		.055	.438	.000	.210	.000	.005	.000	.002	.004	.000	.000	.000		.000	.489	.002	.101	.690
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
reversibility_predictor_for_TT	Correlation Coefficient	.240	-.172	.328	.020	-.146	-.133	.333	.275	-.230	.084	.210	.151	.464	1,000	.170	.342	.122	.286
Sig. (2-tailed)		.000	.002	.000	.728	.010	.018	.000	.000	.000	.136	.000	.007	.000		.002	.000	.031	.000
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
obstruction_treatable_by_TT	Correlation Coefficient	.347	.012	.179	-.046	-.067	-.090	.074	.115	.037	.154	.115	.269	.039	.170	1,000	.308	.051	-.227
Sig. (2-tailed)		.000	.839	.001	.419	.236	.112	.190	.043	.519	.006	.042	.000	.489	.002		.000	.365	.000
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
TT_underused	Correlation Coefficient	.304	.045	.048	.193	-.030	.177	.278	.056	-.030	-.074	.161	.048	.173	.342	.308	1,000	-.181	-.201
Sig. (2-tailed)		.000	.427	.393	.001	.595	.002	.000	.324	.591	.805	.004	.397	.002	.000	.000		.001	.000
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
different_phenotypes_for_TT	Correlation Coefficient	-.096	-.066	.151	-.038	-.195	-.056	-.235	-.106	-.135	.141	.034	.097	.063	.122	.051	-.181	1,000	.308
Sig. (2-tailed)		.089	.247	.007	.503	.001	.319	.000	.060	.016	.012	.547	.086	.101	.031	.365	.001		.000
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
eosinophilic_inflammation_guide_TT	Correlation Coefficient	-.097	.149	-.171	.055	-.382	-.057	.071	.087	-.250	-.013	.097	-.024	.023	.286	-.227	-.201	.308	1,000
Sig. (2-tailed)		.086	.008	.002	.328	.000	.317	.207	.125	.000	.816	.085	.675	.690	.000	.000	.000	.000	
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314
availability_TT_inhaler	Correlation Coefficient	.032	-.063	.023	-.050	-.069	-.012	-.051	.044	-.006	-.011	.056	.066	.146	.060	.022	.025	.041	-.049
Sig. (2-tailed)		.572	.264	.679	.379	.224	.826	.364	.436	.909	.841	.299	.240	.010	.286	.700	.659	.464	.383
N	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314	314

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Fra le diverse correlazioni descritte e identificare, la domanda 3: “*Quanto spesso prescrive una media dose di TT inalatoria?*” mostra una correlazione con la domanda 8, che chiede ai clinici quanto frequentemente effettuino uno stepping-down da un’alta dose di triplice terapia o da un’alta dose di ICS-LABA (Spearman=4.90, P=0.00), e con la domanda 11, che indaga se gli pneumologi si basino sulla presenza

di una limitazione persistente al flusso per indirizzare la terapia inalatoria (Spearman=0.43, p=0.00). Tali correlazioni rimangono significative anche se viene effettuata la correzione per il numero di correlazioni effettuate. Tale domanda, risulta essere correlata anche con i quesiti 13 e 14, che indagano se, rispettivamente, una persistente limitazione al flusso (Spearman=0.32, p=0.00) e un'alta reversibilità (Spearman=0.33, p=0.00) vengano considerate dai clinici fattori predittivi una buona risposta al trattamento con TT.

La domanda 7, invece, ovvero: *“I biologici dovrebbero essere sempre somministrati con la TT”*, ha anch'essa mostrato una correlazione con i quesiti 8 (Spearman=0.32, P=0.00), 13 (Spearman=0.35, p=0.000) e 14 (Spearman=0.33, p=0.000). Tuttavia, queste associazioni non sopravvivono se viene effettuata la correzione per il numero di correlazioni effettuate.

Il quesito 11: *“Quando frequentemente controlla la presenza di una limitazione al flusso persistente nella pratica clinica per la prescrizione di un trattamento”* mostra una correlazione (resistente alla correzione) con il quesito (Q12) che identifica come *treatable trait* per la formulazione di un piano terapeutico la presenza di una limitazione al flusso persistente (Spearman=0.42, p=0.00). Anche la domanda che identifica questo aspetto come un predittore di un buon outcome per il trattamento dell'asma con la triplice terapia inalatoria(Q13), risulta correlata (Spearman=0.36, p=0.00).

## 5. DISCUSSIONE

Il documento delle linee guida GINA 2021<sup>2</sup> suggerisce che la triplice terapia inalatoria venga utilizzata come un'ulteriore opzione da aggiungere allo step 4 o come trattamento di scelta nello step 5 negli adulti con asma non controllata in trattamento con una media o alta dose di ICS-LABA.

Nella pratica clinica, più frequentemente si osserva uno step up da una media o alta dose di ICS-LABA ad una TT, tuttavia, è frequente anche la somministrazione della TT in associazione con antagonisti del recettore dei leucotrieni, xantine, farmaci biologici o corticosteroidi orali (OCS)<sup>43</sup>.

Un 61.7% del campione di specialisti in studio, ha dimostrato di seguire tale linea di comportamento, considerando la triplice terapia inalatoria come una seconda alternativa dopo aver raggiunto un'alta dose di ICS-LABA. Tuttavia, in alcuni casi, sarebbe raccomandabile valutare l'utilizzo di una dose media di triplice terapia anche prima di raggiungere un'alta dose di corticosteroidi inalatorio, soprattutto in quei pazienti che mostrano sintomi residui, nonostante una buona aderenza alla terapia, una peggiore funzionalità polmonare, maggior riacutizzazioni e una minore qualità della vita dovuta alla patologia. Questo perché l'aggiunta di un LAMA ad un trattamento con media o alta dose di ICS/LABA, ha dimostrato un miglioramento delle prove di funzionalità respiratoria, soprattutto in termini di FEV1 e di picco espiratorio, indipendentemente dalle caratteristiche demografiche (sesso, età, atopia, età al momento della diagnosi) e funzionali (grado di ostruzione) del paziente. In alcuni studi, inoltre, l'introduzione di un farmaco anti-muscarinico ha dimostrato una riduzione del rischio di incorrere in nuove riacutizzazioni della malattia, riducendo il tasso di esacerbazioni fino al 17%<sup>44</sup>, aumentando, inoltre, il tempo che separa il paziente dalla prima ricaduta severa<sup>43</sup>.

Diverse analisi, hanno dimostrato l'importanza di prendere in considerazione la triplice terapia come strategia alternativa all'aumento della dose di ICS.

Per quanto riguarda lo stepping down terapeutico, nei pazienti con buon controllo di malattia, sarebbe raccomandabile passare da un'alta dose di TT ad una media dose della stessa combinazione e ad un'alta dose di ICS/LABA<sup>43</sup>.

Il nostro campione ha dimostrato di seguire tale indicazione, passando ad una media dose di TT da un trattamento a dosi maggiori di ICS, nel 48.40% dei casi. Permane tuttavia un 35.6% di specialisti che raramente effettua la descalation con questo approccio, con un 33.7% che esegue uno switch da un'alta dose di triplice terapia ad un'alta dose di ICS/LABA. Inoltre, riguardo agli item descritti da queste domande (Q8 e Q9), troviamo una buona percentuale di soggetti, rispettivamente 15.9% e 28.34% che si localizzano in una posizione intermedia, dimostrando la presenza di incertezza riguardo a come eseguire il passaggio da un approccio terapeutico all'altro.

Utile per chiarire la questione e per creare una linea capace di indirizzare la scelta terapeutica del clinico, sarebbe trovare alcune caratteristiche cliniche e funzionali in grado di predire quale terapia sia più adatta per lo specifico paziente.

Nella nostra survey abbiamo chiesto ai clinici quanto spesso valutassero la presenza di una limitazione persistente al flusso espiratorio e quanto considerassero questo elemento centrale nello stabilire la strategia terapeutica più adeguata al soggetto che si trovano di fronte. I risultati hanno mostrato come la maggior parte degli specialisti valuti la presenza dell'ostruzione persistente (84.71%) e che la consideri come un tassello importante nel percorso decisionale di una terapia (79.6%). Questo quesito ha mostrato una correlazione statisticamente significativa anche con la domanda 13, a dimostrazione dell'importanza attribuita alla valutazione della presenza di limitazione espiratoria nella prescrizione della TT; molti specialisti, infatti, concordano sul fatto che tale aspetto costituisca un "predictor" di una migliore efficacia della TT. Tale convinzione presenta diversi riscontri in letteratura: lo studio TRIMARAN e lo studio TRIGGER avevano dimostrato un'efficacia maggiore della triplice terapia in termini di miglioramento del FEV1 e di esacerbazioni nei pazienti con ostruzione persistente (definita come  $FEV1/FVC < 0.7$  dopo broncodilatazione)<sup>43,45</sup>. In sintesi, infatti, la TT, sia somministrata in unico device, sia somministrata separatamente, ha mostrato un effetto maggiore sui soggetti fumatori attivi o con una storia di fumo e con un'ostruzione poco reversibile. Tuttavia, nonostante la disponibilità di studi che confermino tali considerazioni in ambito di ricerca, nel nostro campione, il 50.0% dei clinici ritiene che un'elevata reversibilità sia considerabile un fattore predittivo di migliori risultati con la TT (con un percentuale di astenuti 33.4%).

Un altro aspetto utile nell'indirizzare le scelte del clinico è rappresentato dal fenotipo clinico mostrato dal paziente, secondo un 68.6% % degli pneumologi partecipanti alla survey. Un paziente che presenta un fenotipo infiammatorio di tipo Th2 con una elevata conta eosinofila potrebbe difatti beneficiare di un trattamento a dosi più elevate di ICS; in senso opposto, un paziente che possiede caratteristiche che si discostano dalle precedenti, mostrando un fenotipo neutrofilico. Un 44.6% popolazione di medici in esame, difatti, basa la propria strategia di trattamento anche sull'identificazione di un pattern infiammatorio di tipo Th2 e l'infiammazione neutrofila è stata considerata fattore capace di predire una buona risposta alla TT dal 9.3% degli specialisti. Tra gli altri fattori riconosciuti come validi predittori di efficacia, i destinatari del questionario hanno identificato: una ridotta funzionalità polmonare (217, 20.1%), dato confermato anche dal 71.33% del campione che ha attribuito 4-5 come punteggio al quesito 15 (fattore predittivo FEV1>50%), la presenza di una disfunzione delle piccole vie aeree (177, 16,4%) e il rimodellamento polmonare (12, 11.3%).

Quasi la totalità del campione di medici preso in esame (85.7%) ritiene che debba essere ottimizzata la terapia inalatoria al fine di un buon controllo dei sintomi prima di valutare l'avvio alla terapia con farmaco biologico. Tuttavia, la popolazione in studio, si divide abbastanza equamente circa l'utilizzo della TT in concomitanza del farmaco biologico: il 39.2% ritiene che non debbano essere somministrati in associazione, mentre il 42.6% utilizza quasi sempre questa associazione. Una percentuale più importante invece, ritiene che i biologici debbano essere sempre somministrati in associazione ad una terapia inalatoria costituita da un'alta dose di ICS-LABA. Riguardo a questo aspetto, il manifesto della GAA (Global Asthma Association) si è espresso, affermando che un controllo dei sintomi con la triplice terapia inalatoria dovrebbe essere tentato prima del ricorso dei farmaci biologici <sup>43</sup>. Afferma, tuttavia, che la TT possa essere utilizzata indipendentemente dalla terapia con biologici.

Circa l'efficacia della triplice terapia nell'asma, il 64.3% della coorte in studio è concorde al fatto che l'uso della TT riduce le esacerbazioni, fino ad un 17%, riconoscendo la rilevanza e l'importanza clinica di tale risultato. Un 67.2%, inoltre, ritiene che migliori la funzionalità polmonare, riconoscendo, dunque, le potenzialità

che questa terapia fornisce nel trattamento dei pazienti che mostrano sintomi residui dal trattamento con ICS-LABA o che presentano frequenti riacutizzazioni. Tuttavia, il 71,3% degli specialisti, riferisce che nel proprio contesto, la TT sia ancora poco utilizzata. Difatti, è ancora poco diffusa l'abitudine di pensare alla triplice terapia come alternativa terapeutica nell'asma severa; una buona porzione di specialisti (30.8%) la utilizza raramente o quasi mai e circa un terzo del campione (33.4%) solo nella metà dei casi.

Questa tendenza si può osservare anche nel registro SANI (Severe Asthma Network Italy), in cui viene registrato uno scarso utilizzo del LAMA nei pazienti con asma grave, circa il 40% in concomitanza o meno con farmaci biologici<sup>46</sup>.

In conclusione, alla luce di tutte le evidenze disponibili che dimostrano l'efficacia e i vantaggi che l'utilizzo della triplice terapia può portare nel trattamento dell'asma, tale opzione terapeutica dovrebbe essere presa in considerazione soprattutto nei soggetti fumatori, con riacutizzazioni frequenti, una peggiore funzionalità polmonare, un'ostruzione al flusso persistente e persistenza di sintomi nonostante una media o alta dose di ICS-LABA.

## 6. CONCLUSIONI

Come è ben noto, l'asma bronchiale è una delle patologie infiammatorie croniche più diffuse al mondo, con un onere significativo sulla morbilità, mortalità e qualità di vita dei soggetti affetti. L'uso di terapie combinate per il trattamento della patologia ha mostrato risultati significativi in termini di funzionalità respiratoria e di riacutizzazioni. In particolare, la triplice terapia, ovvero la concomitante somministrazione fra ICS, LABA e LAMA, erogata sia con multipli inalatori, sia in associazione fissa, è stata indicata dal documento GINA come alternativa alla terapia classica nello step 4 e come terapia preferibile nello step 5, nei pazienti con scarso controllo dei sintomi.

Tuttavia, la scelta dei tempi e delle modalità di somministrazione varia in base all'esperienza del clinico. I risultati della survey ci dimostrano come, nonostante la maggior parte degli specialisti sia consapevole dell'efficacia della triplice terapia nell'asma, il ricorso a tale strategia terapeutica è ancora poco diffuso nella pratica clinica. La triplice terapia dovrebbe essere considerata una valida opzione terapeutica soprattutto in quei pazienti che mostrano sintomi residuali e frequenti riacutizzazioni nonostante una dose medio/alta di ICS-LABA, indagando sempre la presenza di ostruzione al flusso persistente nonostante la broncodilatazione, come fattore predittivo di buona efficacia. Tale strategia di trattamento, inoltre, dovrebbe essere presa in considerazione prima di avviare il paziente al trattamento con farmaco biologico e può essere mantenuta dopo l'introduzione di quest'ultimo.

Tuttavia, dal momento che vi sono ancora incertezze fra i clinici, sarebbero necessarie maggiori misure informative per integrare efficacemente i risultati della ricerca nella pratica clinica.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Rugarli C. *Rugarli-Medicina Interna Sistemica*.
2. Global Initiative for Asthma - Global Initiative for Asthma - GINA. Accessed April 16, 2022. <https://ginasthma.org/>
3. Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Harrison's - Principles of Internal Medicine*. Edizione Italiana. (Casa Editrice Ambrosiana, ed.); 2017.
4. Asma - EpiCentro - Istituto Superiore di Sanità. Accessed June 29, 2023. <https://www.epicentro.iss.it/asma/>
5. Asma Grave. Accessed June 29, 2023. <https://www.salute.gov.it/portale/gard/dettaglioContenutiGard.jsp?lingua=italiano&id=5822&area=gard&menu=attivita>
6. Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergology International*. 2013;62(1):21-28. doi:10.2332/allergolint.13-RAI-0539
7. zubeldia manuel. *Libro de Las Enfermedades Alérgicas*.
8. Cruz Mena E, Moreno Bolto R. *Aparato Respiratorio, Fisiologia e Clinica*. 5th ed.; 2017.
9. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(2):252-262. doi:10.1067/MAI.2003.1595
10. Home Page: Journal of Allergy and Clinical Immunology. Accessed June 29, 2023. <https://www.jacionline.org/>
11. Raghavan D, Jain R. Increasing awareness of sex differences in airway diseases. *Respirology*. 2016;21(3):449-459. doi:10.1111/RESP.12702
12. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;120(5):488-494. doi:10.1016/J.ANAI.2018.01.016
13. Nyenhuis SM, Krishnan JA, Berry A, et al. Race is Associated with Differences in Airway Inflammation in Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):257. doi:10.1016/J.JACI.2016.10.024

14. Why is asthma worse in black patients? -- ScienceDaily. Accessed June 29, 2023. <https://www.sciencedaily.com/releases/2017/01/170106133056.htm>
15. Current Asthma Demographics | American Lung Association. Accessed June 29, 2023. <https://www.lung.org/research/trends-in-lung-disease/asthma-trends-brief/current-demographics>
16. ATSDR - Environmental Health and Medicine Education. Accessed June 29, 2023. <https://www.atsdr.cdc.gov/emes/index.html>
17. Chatkin JM, Dullius CR. The management of asthmatic smokers. *Asthma Research and Practice* 2016 2:1. 2016;2(1):1-8. doi:10.1186/S40733-016-0025-7
18. Health Effects of Cigarette Smoking | CDC. Accessed June 29, 2023. [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/health\\_effects/effects\\_cig\\_smoking/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/effects_cig_smoking/index.htm)
19. Kehrl HR, Peden DB, Ball B, Folinsbee LJ, Horstman D. Increased specific airway reactivity of persons with mild allergic asthma after 7.6 hours of exposure to 0.16 ppm ozone. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(6):1198-1204. doi:10.1016/S0091-6749(99)70013-8
20. WHO Guidelines. Accessed June 29, 2023. <https://www.who.int/publications/who-guidelines>
21. Bonay M, Aubier M. [Air pollution and allergic airway diseases]. *Med Sci (Paris)*. 2007;23(2):187-192. doi:10.1051/MEDSCI/2007232187
22. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1113-1124. doi:10.1111/J.1365-2222.2005.02328.X
23. Schwarze J, Openshaw P, Jha A, et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. *Allergy*. 2018;73(6):1151-1181. doi:10.1111/ALL.13333
24. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med*. 2012;18(5):673-683. doi:10.1038/NM.2731
25. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(1):3-10. doi:10.1046/J.1365-2125.1996.03721.X
26. Radermecker C, Louis R, Bureau F, Marichal T. Role of neutrophils in allergic asthma. *Curr Opin Immunol*. 2018;54:28-34. doi:10.1016/J.COI.2018.05.006

27. McFadden ER. The chronicity of acute attacks of asthma--mechanical and therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;56(1):18-26. doi:10.1016/0091-6749(75)90030-5
28. Barrett NA, Austen KF. Innate cells and T helper 2 cell immunity in airway inflammation. *Immunity*. 2009;31(3):425-437. doi:10.1016/J.IMMUNI.2009.08.014
29. Fish JE, Peters SP. Airway remodeling and persistent airway obstruction in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;104(3):509-516. doi:10.1016/S0091-6749(99)70315-5
30. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 2). doi:10.1164/AJRCCM.164.SUPPLEMENT\_2.2106061
31. Jeffery PK. Remodeling in Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. [https://doi.org/10.1164/ajrccm164.supplement\\_22106061](https://doi.org/10.1164/ajrccm164.supplement_22106061). 2012;164(10 Pt 2). doi:10.1164/AJRCCM.164.SUPPLEMENT\_2.2106061
32. Sinyor B, Perez LC. Pathophysiology Of Asthma. *StatPearls*. Published online May 1, 2023. Accessed June 29, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/>
33. 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(8):E70-E88. doi:10.1164/RCCM.201908-1590ST
34. Cerveri I, Rossi A. *Manuale Di Fisiopatologia Respiratoria*.; 2014.
35. CHEST Home. Accessed June 29, 2023. <https://journal.chestnet.org/>
36. Li LY, Yan TS, Yang J, et al. Impulse oscillometry for detection of small airway dysfunction in subjects with chronic respiratory symptoms and preserved pulmonary function. *Respir Res*. 2021;22(1):1-10. doi:10.1186/S12931-021-01662-7/FIGURES/4
37. L'Oscillometria a impulsi nuovo test di funzionalità respiratoria per i bambini con asma. Accessed June 29, 2023. <https://arpi.unipi.it/handle/11568/1170468>
38. Stewart L, Katial RK. Exhaled Nitric Oxide. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(3):347-362. doi:10.1016/J.IAC.2012.06.005

39. Yamamoto M, Tochino Y, Chibana K, Trudeau JB, Holguin F, Wenzel SE. Nitric oxide and related enzymes in asthma: relation to severity, enzyme function and inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):760-768.  
doi:10.1111/J.1365-2222.2011.03860.X
40. Cottini M, Lombardi C, Passalacqua G, et al. Small Airways: The “Silent Zone” of 2021 GINA Report? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9.  
doi:10.3389/FMED.2022.884679
41. 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(2):343-373. doi:10.1183/09031936.00202013
42. Mahon J, Fitzgerald A, Glanville J, et al. Misuse and/or treatment delivery failure of inhalers among patients with asthma or COPD: A review and recommendations for the conduct of future research. *Respir Med*. 2017;129:98-116. doi:10.1016/J.RMED.2017.05.004
43. Braido F, Tiotiu A, Guidos-Fogelbach G, et al. Manifesto on inhaled triple therapy in asthma: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) document. *J Asthma*. 2022;59(12):2402-2412.  
doi:10.1080/02770903.2021.2022160
44. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O’Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021;325(24):2466-2479.  
doi:10.1001/JAMA.2021.7872
45. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2019;394(10210):1737-1749. doi:10.1016/S0140-6736(19)32215-9
46. Charriot J, Maravic M, Huguet M, Vachier I, Suehs C, Bourdin A. “Real-life” management of patients with severe asthma in the biologics era: Can we do better? *World Allergy Organ J*. 2021;14(4).  
doi:10.1016/J.WAOJOU.2021.100528

## 8. RINGRAZIAMENTI

Tutto può essere fatto, se qualcuno ci è riuscito, ci puoi riuscire anche tu; se non è stato ancora fatto puoi essere tu il primo, proprio come mi ha sempre detto mia nonna.

È stata una sfida, una delle più belle sfide che abbia mai avuto fino ad oggi.

Guardarmi indietro e vedere quello che ho fatto e quello che ho conquistato, mi fa emozionare.

Vorrei tanto dire alla Djullye di cinque anni fa che non c'è bisogno di farsi prendere dal panico, perché alla fine andrà tutto bene.

Ho imparato tanto, non soltanto a livello universitario, ma anche come esperienza di vita.

Vorrei ringraziare molte persone in questo mio percorso perché ovviamente non ho fatto tutto da sola.

Grazie al Professor Diego Bagnasco, che con tranquillità, conoscenza, competenza e umanità, mi ha guidato e dato la possibilità di svolgere questa tesi e chiudere questo bellissimo capitolo della mia storia. Senza questa fiducia, gentilezza e totale disponibilità nel venire incontro ai miei bisogni, questo non sarebbe stato possibile.

Ringrazio il Professor Fulvio Braido, per avermi dato fiducia e l'opportunità di svolgere questo lavoro sotto la sua guida. La sua vasta esperienza e le sue conoscenze hanno reso possibile chiudere un ciclo molto importante della mia vita.

Grazie alla Dottoressa Benedetta Bondi, per essere stata un angelo custode in questo percorso. Credo sempre che Dio mi prepari il meglio ogni giorno, ma con te è stato veramente molto generoso.

Parlare con te in questo percorso è stato sempre utile per tranquillizzarmi, con le tue parole riuscivi a calmarmi. La tua gentilezza e la tua umanità sono due cose che custodirò nel cuore, la delicatezza che possiedi nel metterti nei panni degli altri è veramente nobile. Grazie per il tuo appoggio, per le tue parole, per la tua pazienza, per il tuo prezioso tempo dedicato a me.

La camminata fino a questo giorno è fatta da molte persone insieme a me. Principalmente dalla mia famiglia, italiana e brasiliana/giapponese.

Un cammino in cui non sono mai stata da sola, anche quando pensavo di esserlo. Nel momento più buio c'era sempre la mano di Dio a sostenermi per aiutarmi in questa strada.

Grazie alla mamma che mi ha appoggiato e mi ha sostenuta in tutti i modi possibili immaginabili, che ogni volta quando la strada si faceva dura e dove credevo di non potercela fare, lei mi ricordava sempre di che pasta ero fatta.

La nostra vita è stata sempre di sacrifici e te mamma hai sacrificato più di me per me, anzi per noi, c'è anche Joaquim e Elena. Grazie di ogni preghiera per noi, grazie di ogni parola per stimolarmi, di ogni volta in che sei stata accanto. Grazie per sempre vedere mi me quello che ancora io non vedo, per incoraggiarmi in ogni momento, per tutte le chiamate pre- esame per farne sentirmi meglio e calmarmi. Ti amo.

.

Grazie a Pierpaolo mio padrigno che mi sei sempre stato accanto, grazie per insegnarmi la ricetta del sugo, per spiegarmi la differenza del “gi e sci” e per esserci stato per me da quando avevo 15 anni e che adesso è sempre presente anche per i miei figli.

Grazie a mio fratello Jhony che mi ascoltava ogni volta e mi dava dei consigli saggi. Di aver sempre fatto il tifo per me. Delle barzellette che raccontavi per spiegarmi qualcosa. Sento ancora che ridi ogni volta che qualcosa va storto e dei consigli. “Pazienza sorella, Dio non ha fatto il mondo in una sola giornata”.

Ringrazio anche mio fratello Kazuo, eri accanto a me nei momenti più gioiosi, ma ci sei stato anche nei più bui. Mi manca tanto la nostra domenica di passeggiate e dei mercoledì al cinema.

Grazie a mia nipote Thauanne, sei più di una nipote, sei una amica che confido e mi fido. Vederti crescere emozionalmente è stato una esperienza meravigliosa. Lo so che sono arrivata tardi nella tua vita, ma per me è stato nel momento giusto. Ci sarò sempre quando avrai bisogno, hai preso la tua strada e stai facendo un

percorso decisamente bello. Continua così non mollare mai. Ricordati sempre, la tua vittoria viene sempre nella stessa intensità in cui ti dedichi ai tuoi sogni.

Grazie a Francesco, che ha aperto uno spazio nel suo cuore a noi 3. E che ha ricevuto Joaquim, Elena e io con le braccia aperte. Mi sostieni in ogni cosa di cui ho bisogno. Da quando ti ho conosciuto non mi sono mai più sentita persa e sola. La tua vita era troppo tranquilla, avevi bisogno di emozioni e di quella forte intendo. Ti prendi sempre cura di noi, ci sei sempre stato per noi. Tu riempi la nostra vita di allegria e gioia.

Grazie per le tante e tante volte che mi hai aiutato a parlare meglio e a scrivere meglio, utilizzando sempre delle parole belle per stimolarmi come per esempio scema.

Di spiegarmi ogni volta la differenza tra “ha e è”, che ancora non riesco a capire. Reciti sempre la parte del buono con i bimbi e mi lasci sempre recitare la parte più dura, forse è per questo che Elena vuole soltanto te nella sua villa con un scivolo gigante. Grazie alla tua famiglia che ha accolto anche la mia. Per aver sempre capito come e quando sostenermi nel momento in cui stavo male. Di tutte le volte che mi hai guardato e con quello sguardo sapevi se stavo bene o male e dicevi: bambini oggi la mamma non sta bene, non facciamo casino altrimenti sono guai. Grazie per ogni giorno che tu c’eri. Grazie per sempre essere stato per noi. Ti amo.

Grazie a te Patrizia per essere la nonna senza distinzione dei miei figli. Per me non sei una suocera lo sai, sei molto di più.

Grazie ai figli miei, Joaquim e a Elena, senza di voi forse non mi sarei spinta tanto per essere una persona migliore, per lasciare almeno da parte mia un mondo migliore. Dicono sempre che i genitori educano i figli, ma ho sempre creduto che sia il contrario. Siete stati voi ad educarmi. A insegnarmi la pazienza, l’immaginazione, ad amare ogni debolezza e ogni forza, a credere in un mondo migliore attraverso i vostri occhi pieni di speranza e amore. Quando vieni te da me chiedendo qualcosa e dico no e iniziate a negoziare il vostro volere, mi fa sentire più tranquilla ed è così che vedo che siete nella strada giusta. La vita è un eterno negoziare. Per guadagnare devi perdere, è la bilancia del destino.

Voi due siete speciali, perché con la vostra età riuscite a vedere il profondo della mia anima. Mi avete rispettato quando avevo bisogno di studiare e non avete fatti casino. Elena grazie per tutte le volte che ero stanca e tu mi hai preparato la colazione, un panino con la Philadelphia, e mi baciavi la fronte per darmi il buongiorno. Joaquim grazie per gli abbracci infiniti e film che piacciono soltanto a noi.

Mi fate provare ogni giorno la gioia dell'amore. Senza di voi non esisto io.

Grazie a Veronica e Nisita per avermi accolta a casa vostra ogni volta che andavo a dare l'esame, che mi ascoltavate a raccontare delle cose incredibili per tutte le mie "fortune" Oggi vi tengo nel cuore perché siete delle persone speciale.

Vorrei ringraziare anche me, per non aver mollato, di aver creduto che fosse possibile anche pensando che il cammino fosse più lungo, ma era il giusto; Di aver trovato una forza dentro di me per continuare anche quando tutto mi crollava addosso. Di quando ogni cosa cattiva e assurda che succedeva io credevo ancora nelle buone cose.