

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON PATOLOGIE INFIAMMATORIE DI TIPO 2

Maria Vittoria Di Sangro, Gabriele Licheri, Eleonora Mazzone



PREFAZIONE

Ignazio Zullo
Senatore della Repubblica Italiana, Fratelli d'Italia

La cronicità rappresenta ormai una sfida per il nostro Paese e per il nostro SSN, grazie alla ricerca e all'innovazione molte patologie si sono cronicizzate.

In Italia ci sono circa 24 milioni di pazienti cronici, destinati ad aumentare negli anni visto che la cronicità aumenta con l'invecchiamento e l'aspettativa di vita si sta allungando grazie alla ricerca.

Dobbiamo però sottolineare che ci sono alcune patologie caratterizzate da elementi di cronicità che si manifestano già dai primi anni di vita, o nei giovani adulti. Questo rafforza l'impatto negativo di queste patologie anche a livello sociale e sulla quotidianità delle persone, dalla partecipazione alla vita lavorativa e scolastica, spesso proprio negli anni di più piena attività.

Con l'evoluzione delle conoscenze in ambito immuno-allergologico, è migliorata la comprensione dei processi infiammatori alla base di molteplici patologie, come ad esempio la dermatite atopica o l'esofagite eosinofila, che hanno in comune il fatto di essere causate da un'inflammatione cronica definita di tipo 2.

Parliamo di patologie impattanti e debilitanti che possono insorgere in età precoci, coesistere o anche alternarsi durante l'intero ciclo di vita di un paziente. Le loro caratteristiche, pur tipiche delle cronicità, richiedono un approccio specifico ma allo stesso tempo olistico, dalla diagnosi alla presa in carico, sino alla scelta della terapia e all'aderenza lungo il ciclo di vita.

Sono convinto che in questo caso, più che mai, sia fondamentale che la persona sia valutata nella sua interezza, e che sia imprescindibile assicurare ai pazienti sia interventi di assistenza sanitaria che di protezione sociale, garantendo una valutazione multidimensionale dei bisogni.

La salute oggi è al centro della nostra agenda politica ma dobbiamo continuare a garantire un accesso precoce ed equo alle cure più adeguate e migliorare la qualità dei servizi offerti alle persone.

Perciò crediamo in progetti come questo e auspichiamo che possano supportare il lavoro che ancora c'è da fare in questa direzione, perché il confronto collettivo è più produttivo di ogni sforzo individuale. Attività come questa rappresentano quello che la politica deve fare, predisporre all'ascolto e mettersi a disposizione delle persone e degli operatori sanitari che quotidianamente lavorano sul campo per assisterli al meglio.

Fulvia Filippini
Public Affairs Country Head, Sanofi Italia

Sanofi ha dato il proprio contributo alla comunità medico scientifica per chiarire il meccanismo comune di patologie apparentemente non collegate, spesso coesistenti o che si alternano nel corso della vita, così da portare ai pazienti soluzioni terapeutiche trasformative nel trattamento delle malattie causate dall'infiammazione di tipo 2, quali l'asma, la dermatite atopica, la rinosinusite cronica con poliposi nasale o la esofagite eosinofila.

Per supportare questa ricerca a favore dei pazienti, però, non servono solo risorse e conoscenze ma è fondamentale sviluppare nuovi standard di diagnosi per una presa in carico non solo efficace ma anche efficiente.

Grazie a tre tavoli di lavoro e alla partecipazione di Società Scientifiche, Associazioni Pazienti ed istituzioni, il progetto *“La gestione del paziente con patologie infiammatorie di tipo 2”* si pone l'obiettivo di alimentare la discussione su alcuni temi cogenti e di interesse comune, con la speranza di stimolare le migliori soluzioni anche organizzative, attraverso la condivisione di conoscenze e diversi punti di vista degli interlocutori coinvolti.

Il presente policy brief sintetizza il lavoro svolto dai partecipanti ai gruppi di lavoro e rappresenta quindi per Sanofi un contributo al dibattito di politica sanitaria per diffondere conoscenza sull'impatto che queste patologie hanno e sulla opportunità di azioni concrete a beneficio dei pazienti e dei loro familiari. Riteniamo, infatti che la nostra missione sia sviluppare e mettere a disposizione dei pazienti soluzioni innovative soprattutto nelle aree dove ci sono bisogni insoddisfatti ma anche contribuire al dibattito su temi di politica sanitaria.

Ringraziamo quindi tutti coloro che hanno partecipato a questo percorso.

EXECUTIVE SUMMARY

La cronicità e la multimorbilità rappresentano sfide cruciali per ogni servizio sanitario. Se queste ultime sono tipicamente crescenti con il progressivo invecchiamento della popolazione, esistono invece patologie caratterizzate da elementi tipici della cronicità che possono manifestarsi già dai primi anni di vita e/o nei giovani adulti e sono riconducibili ad un meccanismo eziopatogenetico comune sottostante: l'infiammazione di tipo 2. Tra queste patologie figurano asma, dermatite atopica, rinosinusite cronica con poliposi nasale, esofagite eosinofila. Tradizionalmente indicate come disturbi atopici, sono patologie debilitanti che presentano complesse esigenze di cura e un grande impatto sulla qualità della vita delle persone affette, nonché dei loro *caregiver*. Se in passato la maggiore attenzione era diretta all'organo bersaglio e al sintomo della malattia, negli ultimi anni invece la ricerca clinica è stata sempre più indirizzata a comprendere i meccanismi comuni alla base del funzionamento del sistema immunitario. Una maggiore comprensione della fisiopatologia ha perciò portato a riconoscere che un'eccessiva risposta infiammatoria di tipo 2 sia alla base di queste diverse malattie infiammatorie. Secondo i dati oggi disponibili, il 50- 70% dei pazienti adulti con asma presenta evidenze di una sottostante infiammazione di tipo 2, come anche l'80% dei pazienti con rinosinusite cronica con poliposi nasale. Inoltre, queste patologie sono così fortemente correlate che possono presentarsi contemporaneamente (es rinosinusite cronica con poliposi nasale e asma) oppure in momenti successivi nel corso della vita del singolo paziente.

Nell'ambito del percorso di cura di questi pazienti la multidisciplinarietà e la collaborazione tra professionisti della salute assumono un'importanza senza precedenti. Il team di specialisti che segue un paziente affetto da patologie infiammatorie di tipo 2 deve collaborare con l'obiettivo di integrare le competenze e le abilità di ogni figura professionale allo scopo di ottenere migliori risultati per la cura e la qualità della vita del paziente.

Numerosi sono gli esempi dei benefici della digitalizzazione in ambito sanitario, molti focalizzati sulla facilitazione della creazione di piani di cura congiunti. L'utilizzo delle innovazioni digitali nell'integrazione dell'assistenza territoriale e ospedaliera si traduce in processi decisionali più veloci, che portano a tempi di attesa più brevi e ad una migliore qualità dell'assistenza sanitaria dei pazienti. L'attuale impostazione assistenziale presenta invece diverse criticità, che spesso il sistema non è in grado di riconoscere tempestivamente e che pertanto sono responsabili di potenziali inefficienze associate ad *outcome* di salute relativamente bassi. In questo contesto i pazienti riferiscono di essere frequentemente disorientati e di investire notevoli risorse personali nella gestione della propria salute, non sempre con gli esiti auspicati.

Il presente Policy Paper indaga le diversità e le similitudini dei pazienti affetti da patologie infiammatorie di tipo 2 e le loro esigenze, e approfondisce sia le criticità che le buone pratiche per la gestione delle patologie di tipo 2 all'interno del Servizio Sanitario Nazionale, dalla diagnosi fino alla definizione dei percorsi di cura e delle strategie di aderenza terapeutica, con lo scopo di portare alla attenzione dei decisori pubblici alcune priorità di intervento tra cui il riconoscimento formale all'interno del Piano Nazionale Cronicità.

Il Paper è il frutto di un progetto nato dalla collaborazione tra l'Istituto per la Competitività e Sanofi, che ha visto un ampio gruppo di stakeholder composti da rappresentanti di 4 Associazioni di Pazienti

e 16 Società Scientifiche, oltre a esponenti delle Istituzioni a confronto durante tre tavoli di lavoro a porte chiuse.

1. IL CONTESTO DELLA CRONICITÀ E LE PATOLOGIE INFIAMMATORIE DI TIPO 2

È risaputo che la cronicità e la multimorbidità rappresentano sfide cruciali per ogni servizio sanitario. Il nostro Paese presenta, per entrambe, livelli di prevalenza molto alti soprattutto nelle età più avanzate.

L'impatto sulla spesa sanitaria delle malattie croniche (nel loro complesso) non è indifferente: l'80% delle spese sanitarie in medicina generale sono assorbite dalla gestione delle patologie croniche¹

Le malattie croniche interessano il 39,9% della popolazione italiana, ovvero quasi 24 milioni di italiani. Mentre la prevalenza delle patologie croniche aumenta generalmente con l'età (le persone tra i 75 e gli 84 anni affette da almeno una patologia cronica sono il 66%), le patologie infiammatorie di tipo 2 possono insorgere già in giovane età per poi manifestarsi in diversi momenti successivi nel corso della vita del paziente oppure possono manifestarsi in concomitanza fin dai primi anni di vita.

Si parla di patologie frequenti, debilitanti e con un grande impatto sulla qualità della vita quali asma, dermatite atopica, esofagite eosinofila e rinosinusite cronica con poliposi nasale che pongono in capo al Servizio Sanitario Nazionale la necessità di rivedere le risposte alle necessità di cura delle popolazioni affette, visto che tali necessità sono differenti da quelle della popolazione più anziana. Le loro caratteristiche, pur tipiche delle cronicità, richiedono un approccio specifico ma allo stesso tempo olistico, dalla diagnosi alla presa in carico, sino alla scelta e all'aderenza alle terapie prescritte lungo l'arco della vita.

I benefici di un tale approccio, oggi embrionale e quindi ancora frammentario, sarebbero anche di tipo economico per il SSN. Come noto, infatti, l'impatto sulla spesa sanitaria delle malattie croniche (nel loro complesso, inclusa la popolazione anziana) non è indifferente: l'80% delle spese sanitarie in medicina generale sono assorbite dalla gestione delle patologie croniche. Stando agli studi Istat nel 2028 la spesa per la cura e la gestione dei malati cronici potrebbe aumentare fino a 70,7 miliardi di euro.

1.1. L'infiammazione di tipo 2

La risposta immunitaria di tipo 2, sia essa innata o adattativa, è presente in tutti gli individui a naturale protezione da specifici agenti patogeni esterni, quali ad esempio i parassiti (elminti).

¹ <https://osservatoriosullasalute.it/wp-content/uploads/2019/05/ro-2018-cronicita.pdf>

In alcune persone predisposte, però, questa risposta immunitaria si attiva in maniera abnorme ed anomala in risposta a fattori scatenanti (trigger) esogeni ed endogeni che attivano il rilascio di mediatori della infiammazione, anche in assenza di infezione/infestazione da contrastare, danneggiando l'organismo stesso. In questi casi ci si trova di fronte ad una risposta immunitaria incontrollata. Negli anni è emerso come la disregolazione della risposta immunitaria di tipo 2 giochi un ruolo fondamentale nell'eziopatogenesi di diverse malattie croniche, quali la rinosinusite cronica con poliposi nasale, l'asma, la dermatite atopica, l'esofagite eosinofila, l'orticaria cronica spontanea, la prurigo nodularis e una sottopopolazione importante di soggetti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Le patologie croniche infiammatorie di tipo 2 condividono cellule e mediatori comuni e spesso coesistono nello stesso momento oppure in momenti differenti della vita del paziente

È il meccanismo alla base che spiega perché molte persone affette da patologie caratterizzate da sottostante infiammazione di tipo 2 possano presentare contemporaneamente due o più di queste condizioni nello stesso momento oppure nelle diverse fasi ed età della vita (Fig.1.1).

L'impatto dell'infiammazione di tipo 2 non è certo trascurabile potendo essere riconosciuta come la causa sottostante di molte malattie croniche ad importante prevalenza e/o severità

Fig.1.1: Le patologie infiammatorie di tipo 2 nella vita dei pazienti

Fonte: Sintesi I-Com



Le patologie causate da un meccanismo infiammatorio di tipo 2 condividono il meccanismo alla base ed alcune caratteristiche, ma sono identificate da varie specificità.

La **dermatite atopica** (DA) è una patologia cutanea infiammatoria di tipo 2 ad andamento cronicorecidivante, caratterizzata da lesioni eczematose e da intenso prurito che interferisce con le relazioni sociali e con le attività quotidiane, come lo studio e il lavoro. Anch'essa può presentarsi come comorbidità nell'asma e nelle altre patologie infiammatorie di tipo 2 o viceversa. La dermatite atopica è una tra le condizioni dermatologiche più frequenti nei Paesi industrializzati: colpisce circa il 20% dei bambini e il 3% degli adulti. In base alle statistiche, i casi di asma connessi alla dermatite atopica sono tre volte superiori nei Paesi avanzati rispetto ai Paesi in via di sviluppo. Nel 60% dei casi la dermatite atopica insorta in età infantile tende ad andare incontro a remissione durante l'adolescenza. Negli altri casi può persistere fino all'età adulta, oppure, dopo un periodo di apparente quiescenza, andare incontro a recidiva. Esistono anche casi più rari ma non così infrequenti di esordio della malattia in età adulta. I fattori che predicono la persistenza della patologia nell'età adulta sono: una malattia severa con esordio entro i primi 2 anni di vita, l'associazione ad asma bronchiale e rinocongiuntivite allergica, una storia familiare di dermatite atopica. Si stima che circa un terzo dei pazienti con DA siano affetti da malattia da moderata a grave, che si associa a un rischio più elevato di presentare altre patologie di tipo 2 coesistenti e a un maggiore carico di malattia. Il prurito estremamente intenso e spesso incoercibile, in associazione alla conseguente perdita di sonno, e la natura cronica e recidivante della patologia influenzano molto negativamente la qualità della vita (QoL) dei pazienti e delle loro famiglie. La DA negli adolescenti è associata a un peggior rendimento scolastico, ad episodi di bullismo e/o autoisolamento, a difficoltà sociali². La terapia di base suggerita per questa patologia consiste nella cura costante della cute che esercita una funzione di barriera, attraverso trattamenti topici idratanti ed emollienti, adottando inoltre abitudini e comportamenti che evitano i fattori scatenanti. Inoltre, sono previsti altri approcci terapeutici, tra i quali la terapia antinfiammatoria topica per trattare le riacutizzazioni (corticosteroidi e inibitori della calcineurina) e, nei casi più gravi, trattamenti immunosoppressori sistemici (es. corticosteroidi orali e ciclosporina). Solo di recente sono stati sviluppate terapie mirate a spegnere specificatamente il processo infiammatorio che causa e sostiene le manifestazioni cliniche.

L'asma è anch'essa una malattia infiammatoria cronica delle vie respiratorie caratterizzata da sintomi quali dispnea, respiro sibilante, difficoltà a respirare, senso di costrizione toracica e tosse. Grazie ai progressi scientifici è emerso che l'infiammazione tipo 2, è presente nel 50-70% delle persone affette da asma³. A livello mondiale, le morti associate all'asma, secondo i dati dell'OMS, sono circa 250mila ogni anno con una perdita di 15 milioni di DALY (*"Disability Adjusted Life Years"* - anni di vita aggiustati per la disabilità). Si stima che, solo in Europa, siano affette da asma bronchiale più di 30 milioni di persone, circa 4 milioni in Italia di cui poco meno di 200.000 sofferenti delle forme più gravi. La gestione dell'asma prevede la somministrazione di corticosteroidi per via inalatoria in associazione anche farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione. I pazienti con asma severo sviluppano episodi gravi di riacutizzazione che richiedono ospedalizzazioni e/o accessi in pronto soccorso.

² Stingeni L, Belloni Fortina A, et al.. *Atopic Dermatitis and Patient Perspectives: Insights of Bullying at School and Career Discrimination at Work. J Asthma Allergy. (2021)*

³ Peters MC et al. *"Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma"* (2014) - Fahy et al. *"Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many"* (2015)

Nelle forme più gravi di asma severo, si ricorre in modo continuativo ai corticosteroidi sistemici per via orale, nonostante i numerosi e gravi effetti collaterali⁴.

Il registro SANI (Severe Asthma Network in Italy) ha documentato un utilizzo cronico di corticosteroidi orali in circa il 64,1% dei pazienti affetti da asma severo.⁵ Sono ben noti gli effetti a breve e lungo termine di tali farmaci, tra cui: osteoporosi, obesità, ansia, depressione e disturbi del sonno, diabete di tipo 2.⁶ Inoltre, uno studio italiano ha messo in evidenza i costi nascosti (*shadow cost*) associati agli eventi avversi dovuti all'uso prolungato nel tempo dei corticosteroidi. Lo studio ha stimato 123,988 asmatici gravi trattati con OCS con un conseguente costo associato di eventi avversi di 242.7 milioni di euro⁷.

Negli ultimi anni, l'avvento dei farmaci biologici ha avuto come obiettivo terapeutico quello di limitare/eliminare l'utilizzo dei corticosteroidi orali per evitarne gli eventi avversi a breve e a lungo termine.

La **rinosinusite cronica con poliposi nasale** è una patologia cronica severa dei seni nasali e paranasali delle vie aeree superiori. Dal punto di vista epidemiologico, circa l'80% dei pazienti con rinosinusite cronica con poliposi nasale presenta infiammazione di tipo 2⁸. Quando la poliposi nasale è associata ad asma severo e rinite allergica i sintomi dell'asma sono più acuti, le riacutizzazioni più frequenti e la perdita di olfatto più severa⁹. Secondo i dati attualmente a disposizione, l'asma grave in Italia è associato a rinite allergica in circa il 45% dei pazienti e a poliposi nasale nel 43% circa dei pazienti. Il 9,6% dei pazienti italiani con asma grave soffre anche di dermatite atopica¹⁰. Nonostante l'Accademia Italiana di Rinologia abbia recentemente proposto PTDA per questa patologia¹¹, la terapia standard per la rinosinusite cronica con poliposi nasale è rappresentata essenzialmente da corticosteroidi, assunti sotto forma di spray nasale (farmaci non coperti dal SSN) e/o in forma orale (farmaci coperti dal SSN). La terapia nelle forme non controllate è rappresentata dal trattamento chirurgico, costituito, nella maggior parte dei casi, da chirurgia endoscopica sinusale (ESS), finalizzata alla rimozione dei polipi che, a distanza di qualche anno, tendono a ripresentarsi in quanto l'approccio chirurgico non contrasta l'infiammazione che è il vero fattore scatenante alla base e quindi ha alte probabilità di portare a recidive. Il 32% dei pazienti affetti da CRSwNP, infatti, va incontro a più di 2 interventi a causa di persistenza di malattia e non è inusuale subire 3 o più interventi. In alternativa all'intervento

⁴ Vedi step 5 Gina 23

⁵ SANI: The Severe Asthma Network in Italy - findings and perspectives. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in practise*. Volume 7, Issue May-June 2019, pag 1462-1468

⁶ Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*. Updated July 2022. <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Accessed August 22, 2022. 2. Sullivan PW, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):110-116.e7. 3. Bleeker ER, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):276-293. 4. Asthma and Allergy Foundation of America. *Oral corticosteroids stewardship statement 2018*. Accessed August 22, 2022. <https://www.aafa.org/media/2244/oral-corticosteroid-stewardship-statement-november-2018.pdf>

⁷ Canonica GW, Colombo GL, et al. *Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry*. *World Allergy Organ J*. (2019)

⁸ Chaaban MR et al. "Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps."(2013)

⁹ Langdon C, Mullol J. "Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges"(2016)

¹⁰ Heffler E et al. "The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives" (2019)

¹¹ Canevari FR, Giorli A, Monti G et al., on behalf of the Working Group of the Italian Academy of Rhinology *Frontiers in Allergy TYPE Method*, "Diagnostic therapeutic assistance pathway (PTDA) of type 2 chronic rhinosinusitis" (2023) – *Frontiers in Allergy journal*

chirurgico, i corticosteroidi orali vengono utilizzati in caso di peggioramento dei sintomi e di non controllo della patologia. Tuttavia, l'utilizzo intensivo e prolungato di steroidi, purtroppo non sempre efficace, può portare a eventi avversi anche gravi. Per questo motivo se ne sconsiglia l'utilizzo per più di 2 cicli l'anno, ma in Italia è stato dimostrato, da una recente pubblicazione¹², che sia il dosaggio che il numero di cicli sono estremamente variabili e spesso il paziente ricorre ad un'auto prescrizione non controllata degli stessi. In aggiunta tale standard di cura non sempre è in grado di ripristinare la funzione olfattiva, uno dei sintomi più invalidanti della CRSwNP, la cui perdita non dipende solo dall'ostruzione nasale dovuta alla presenza dei polipi, ma prevalentemente dai meccanismi fisiopatologici legati ad una disregolazione dell'infiammazione di tipo 2¹³.

L'esofagite eosinofila è una malattia infiammatoria cronica progressiva immuno-mediata di tipo 2 - a volte associata all'asma severo o alla dermatite atopica¹⁴ - localizzata all'esofago. La patologia si manifesta con sintomi aspecifici, molto simili a quelli della malattia da reflusso gastroesofageo. I sintomi più comuni sono: difficoltà a far passare il cibo attraverso l'esofago (disfagia) con sensazione soggettiva della presenza di cibo che progredisce con difficoltà lungo l'esofago, dolore e/o bruciore alla "bocca dello stomaco" (epigastrio), al torace e dietro lo sterno (dolore e pirosi retrosternale), episodi ricorrenti di ostruzione acuta da bolo alimentare dove l'unica soluzione è molto spesso eseguire un intervento endoscopico di urgenza per estrarre il cibo rimasto intrappolato nell'esofago. La rarità della patologia, il suo recente riconoscimento come entità a sé stante, unite ad una ridotta conoscenza dei pazienti della sintomatologia, così come i meccanismi di adattamento (ad es. mangiare lentamente, bere frequentemente durante i pasti, etc.) rendono il ritardo diagnostico un vero problema, arrivando a volte ad anni di distanza tra l'insorgenza dei primi sintomi e l'effettiva diagnosi. Questo può determinare un quadro esofageo già grave alla diagnosi, complicando l'approccio terapeutico.

Le possibilità di trattamento dell'esofagite eosinofila comprendono ad oggi, alcuni approcci terapeutici non standardizzati come, ad esempio, gli inibitori della pompa protonica (PPI), diverse forme galeniche di corticosteroidi ad uso topico, dieta di eliminazione e nei casi in cui si presenta il blocco del bolo, eventuale dilatazione endoscopica, procedura purtroppo non sempre risolutiva nel medio e lungo periodo. L'approccio terapeutico è molto spesso combinato, qualche volta ripetuto nel tempo senza tenere in considerazione eventuali effetti collaterali, oltre al fatto che tutti questi trattamenti non sono spesso risolutivi per il paziente. Da qui la necessità oggi di offrire ai pazienti nuove prospettive terapeutiche. Il denominatore comune di queste patologie emerge anche dai dati riguardo le patologie concomitanti: circa il 48% dei pazienti con esofagite eosinofila presenta anche rinite allergica, circa la metà ha allergie alimentari, tra il 19 e il 39% dei pazienti soffre anche di asma e circa un paziente su 5 presenta anche dermatite atopica¹⁵.

¹² Eugenio de Corso et al. "Survey on Use of Local and Systemic Corticosteroids in the Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Identification of Unmet Clinical Needs" (2022) – *Journal of personalized Medicine*

¹³ Cantone et al J. Pers. Med. 2022

¹⁴ C Caruso, "Comorbidità di tipo2"(2021)

¹⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253567/>

In definitiva, emerge sempre più chiaramente che il pattern comune sottostante a diverse manifestazioni croniche sia l'infiammazione di tipo 2, che rappresenta una nuova sfida per la gestione di queste patologie concomitanti, dove emerge fortemente la necessità di un approccio olistico.

Fino all'84%¹⁶ dei pazienti adulti con asma presenta infiammazione di tipo 2, come anche l'80%¹⁷ dei pazienti con rinosinusite cronica con poliposi nasale

Le caratteristiche specifiche di queste patologie le rendono causa di effetti indiretti in termini di costi per il SSN e di perdita di produttività per le persone affette nel lungo periodo, assumendo una rilevanza ancor più marcata rispetto al resto delle cronicità e multimorbidità, che sono tipiche delle età adulta o dell'anziano. Purtroppo, in passato è mancato un inquadramento omogeneo di queste patologie e pertanto non sono disponibili esperienze consolidate di protocolli di approccio multidisciplinare e/o di Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA).

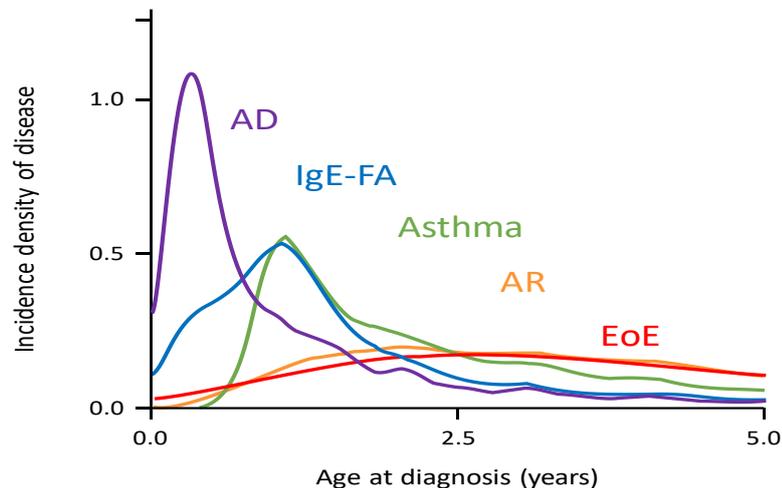
Le difficoltà nascono sin dal momento della diagnosi e proseguono nella presa in carico dei pazienti. Nei pazienti affetti da patologie infiammatorie di tipo 2, infatti, la correlazione delle patologie può spesso non apparire in maniera evidente. Basti pensare, ad esempio, ad un paziente che ha esordio di una patologia (per esempio la DA) in età pediatrica e a distanza di anni sviluppa un'altra patologia con sottostante infiammazione di tipo 2 (come l'asma). Allo stesso tempo però un paziente potrebbe improvvisamente sviluppare patologie infiammatorie di tipo 2 concomitanti come asma e rinosinusite cronica con poliposi nasale oppure dermatite atopica ed esofagite eosinofila. Proprio per questo motivo la presa in carico di questi pazienti non può prescindere da una visione d'insieme, che tenga conto della storia clinica del paziente (compresa la familiarità per questo tipo di patologie). Proprio per descrivere queste dinamiche è stato coniato anni fa il termine "marcia atopica". Il concetto di marcia atopica ben descrive la progressione, avvicendamento nonché la possibile alternanza o coesistenza delle malattie atopiche (Fig.1.2).

¹⁶ Seys SF, Scheers H, Van den Brande P, et al. "Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients"(2017) - Jackson DJ, Aljamil N, Roxas C, et al. "The 'T2-low' asthma phenotype: could it just be T2-high asthma treated with corticosteroids?" (2018)

¹⁷ Gandhi NA, Bennett BL, et al. "Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease"(2016) - Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. "Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps"(2013)

Fig.1.2: La marcia atopica, incidenza per età

Fonte: Hill DA, Grundmeier et al. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. J Allergy Clin Immunol Pract. (2018)



Solitamente la dermatite atopica compare nei primi mesi di vita, e nel corso del primo anno di vita l'evento è accompagnato da una sensibilizzazione al latte vaccino, alle uova o alla frutta con guscio (come nocchie e arachidi). Spesso si verificano episodi asmatici, la maggior parte in concomitanza con infezioni virali del tratto respiratorio. Successivamente il bambino diventa sensibile anche agli allergeni esterni, come il polline e manifesta episodi di rinocongiuntivite. Lo stesso percorso si può riscontrare per esofagite eosinofila.

In passato è mancato un inquadramento omogeneo di queste patologie e pertanto non sono disponibili esperienze consolidate di protocolli di approccio multidisciplinare o di Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)

Durante l'adolescenza i sintomi dell'asma tendono a scomparire o diventano meno pronunciati. Tuttavia, dopo alcuni anni "silenti", i sintomi respiratori e cutanei tendono a ricomparire in alcuni pazienti. Nell'età adulta le manifestazioni respiratorie e cutanee possono comparire in qualsiasi momento, scatenate dall'esposizione a fattori ambientali o da determinati stili di vita. Gran parte dei pazienti manifesta una o due malattie atopiche, il cui sviluppo può anche essere non concomitante, ma distanziato nel tempo. Con l'avanzare dell'età i sintomi allergici sono meno frequenti, sebbene nella popolazione anziana non sia rara la comparsa di nuove allergie.

Le terapie di frequente includono l'utilizzo, protratto nel tempo, di farmaci sistemici a base di cortisone. Questo rappresenta un comune denominatore per molte patologie infiammatorie di tipo 2. Tale utilizzo, a volte anche gestito in autonomia dai pazienti, senza la supervisione del personale medico, è causa di molteplici effetti collaterali, con potenziali danni a carico di molteplici organi e

apparati. Gli effetti collaterali frequenti comprendono ipertensione arteriosa, aumento dei livelli di glicemia (talora con rischio di sviluppare diabete), cataratta, obesità, rallentata guarigione delle ferite, ritardo di crescita nei bambini, perdita di calcio nelle ossa (che può portare a osteoporosi) e cambiamenti/sbalzi di umore, assottigliamento della cute, e formazione di smagliature. I corticosteroidi per inalazione e quelli topici causano decisamente meno effetti collaterali rispetto a quelli somministrati per via sistemica, ma nel caso delle patologie infiammatorie di tipo 2, gli steroidi inalatori e topici non sono spesso sufficienti per una efficace gestione dei segni e sintomi.

2. LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON PATOLOGIE DI TIPO 2

Nel nostro Paese, l'orientamento verso modelli di cura per la gestione del paziente cronico, è prima avvenuta attraverso esperienze e sperimentazioni locali¹⁸ e si è via via consolidata arrivando alla realizzazione del Piano Nazionale della Cronicità (PNC) del 2016. Il Piano ha inteso incoraggiare le regioni ad adottare le logiche dei modelli di **Chronic Care**, auspicando la costruzione di alcuni passaggi essenziali, come: la stratificazione e il targeting della popolazione, gli interventi di prevenzione sugli stili di vita, interventi per favorire le diagnosi precoci, il piano di cura personalizzato, il patto di cura e la valutazione della qualità delle cure erogate (orientamento *all'outcome*) impegnandosi a monitorarne l'applicazione attraverso appositi sistemi di indicatori. Tuttavia, queste raccomandazioni non sono state accompagnate da veri e propri strumenti operativi, lasciando alle regioni l'effettiva responsabilità della concreta implementazione.

Il cuore del Piano Nazionale della Cronicità è poi rappresentato da approfondimenti su alcuni Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PTDA), aspetto che sembra riduttivo rispetto alle logiche auspiccate dai modelli internazionali di agire, non sulle singole patologie ma, in chiave olistica, sulle esigenze della persona nel suo complesso. Come evidenziato infatti dallo stesso PNC *“nell'ambito di una stessa patologia cronica i pazienti possono avere caratteristiche cliniche molto diverse, legate, ad esempio, allo stadio evolutivo di malattia. Pertanto, nella programmazione degli interventi assistenziali è necessario almeno differenziare i pazienti in base alla fase di storia naturale della malattia, più o meno avanzata, correlata con la complessità assistenziale”* e quindi i percorsi assistenziali devono essere uno strumento di governance multidisciplinare incentrato sulla persona. Infine, attualmente il Piano Nazionale della Cronicità sembra rimanere uno strumento separato dal resto della programmazione sanitaria, che resta governata e amministrata per compartimenti stagni inadatti all'implementazione della visione olistica voluta dal Piano stesso.

Per quanto riguarda le patologie infiammatorie di tipo 2, nella seconda parte del PNC si fa riferimento esclusivamente a BPCO e insufficienza respiratoria cronica e asma in età evolutiva.

Sia per la BPCO che per l'asma in età evolutiva il Piano prevede, oltre alle indicazioni generali valide per tutte le patologie croniche, alcune linee di intervento specifiche. Queste ultime sono in entrambi i casi particolarmente rivolte alla creazione e utilizzo di PDTA condivisi come strumento per

¹⁸ Si pensi ad esempio all'introduzione dei Creg (Chronic Related Groups) in Lombardia oppure del sistema Acg (Adjusted Clinical Group) in Veneto

l'integrazione multidisciplinare e multiprofessionale¹⁹. È il caso di ricordare che il PNC è stato pubblicato nel 2016: la mancanza di un suo periodico aggiornamento resta il primo ostacolo per una equa e adeguata presa in carico dei pazienti cronici, ed in questa sede se ne richiama l'esigenza.

Nel dettaglio delle persone affette da patologie infiammatorie di tipo 2, la situazione è ancora più complessa: oltre alle peculiarità della singola cronicità, di per sé debilitante, si aggiunge il fatto che una parte dei pazienti presenta più di una patologia (non necessariamente nello stesso momento) e che queste sintomatologie croniche sono tutte correlate all'infiammazione di tipo 2. I pazienti affetti da patologie infiammatorie di tipo 2 necessitano quindi di una gestione prolungata e prospettica, incentrata sul paziente in un'ottica olistica, e non solamente sulla sintomatologia che si manifesta in un dato momento della loro vita. È imprescindibile in questi casi arrivare ad una reale medicina personalizzata, che coniughi i trattamenti migliori con le esigenze del singolo paziente, evitando i rischi legati alle interazioni tra farmaci e più in generale l'aggravio di terapie concomitanti se non strettamente necessarie, portando così ad una semplificazione dei regimi terapeutici, eliminando quelli potenzialmente nocivi quando ritenuti non necessari.

Nella gestione della multimorbilità risiede la capacità della medicina di dirsi effettivamente personalizzata, ovvero laddove essa riesca a coniugare i trattamenti migliori con le esigenze del singolo paziente

Il team di specialisti che segue un paziente affetto da patologie infiammatorie di tipo 2 deve collaborare con l'obiettivo di integrare le competenze, le conoscenze e le abilità di ogni figura professionale allo scopo di ottenere migliori risultati per la cura e la qualità della vita del paziente. Questo vale sia in fase di diagnosi (visto che la causa del problema, cioè l'infiammazione di tipo 2, spesso non emerge nei primi consulti) che durante il vero e proprio percorso terapeutico (che, nel caso di queste patologie croniche si può modificare nel tempo).

Nonostante sia evidente l'importanza della multidisciplinarietà, questa continua a non trovare una giusta realizzazione nella pratica clinica, se non per virtuose eccezioni

All'interno del team multidisciplinare (o anche interdisciplinare) potranno collaborare, in base alle esigenze, i medici specialisti come pneumologi, dermatologi, gastroenterologi, otorini, allergologi, pediatri ma anche infermieri, farmacisti e psicologi. Da qui nasce anche la volontà di ricercare l'eccellenza per la gestione delle patologie infiammatorie di tipo 2²⁰.

Per i pazienti affetti da patologie infiammatorie di tipo 2 anche la salute mentale rappresenta una priorità, a causa sia delle diverse manifestazioni cui il paziente può essere soggetto nel corso della sua vita, sia del forte impatto che i sintomi hanno sulla qualità della vita stessa e delle interazioni

¹⁹ https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf

²⁰ N. Bardach et al. "Depression, Anxiety, and Emergency Department Use for Asthma" (2019)

sociali, in molti casi già dalla prima infanzia. Le persone affette da patologie infiammatorie di tipo 2 possono infatti presentare sintomi persistenti e invalidanti che tendono a manifestarsi frequentemente, nonostante i molteplici trattamenti a cui sono sottoposte.

Per i pazienti affetti da patologie infiammatorie di tipo 2 anche la salute mentale rappresenta una priorità, sia a causa delle diverse manifestazioni cui il paziente può essere soggetto nel corso della sua vita, sia del forte impatto che i sintomi hanno sulla qualità della vita stessa e delle interazioni sociali

I pazienti affetti da più patologie croniche concomitanti di tipo 2 richiedono accesso a cure adeguate, assistenza qualificata e potrebbero risultare più esposti ai rischi di reazioni avverse ai farmaci. Infine, le linee guida utilizzate sono generalmente relative alla gestione di una singola patologia e, salvo rari casi, sono spesso frutto di studi clinici che escludono soggetti con condizioni croniche multiple e pertanto rischiano di rivelarsi strumenti non adatti per una corretta pratica clinica²¹.

In questo caso, la frammentazione delle cure, che deriva da approcci che si concentrano ogni volta su una singola malattia (e in un singolo momento della vita dell'individuo), ha effetti negativi su pazienti e caregiver²². Un approccio centrato sulla persona risponde alla combinazione originale di problemi di salute di ogni individuo. Ne è un esempio la gestione dei disturbi respiratori tipici dei pazienti affetti da patologie infiammatorie di tipo 2 (come l'asma). Questa dovrebbe concentrarsi su un'assistenza completa che includa in particolar modo il miglioramento della funzione polmonare, la riduzione delle riacutizzazioni, la riduzione/eliminazione dei corticosteroidi orali con il conseguente miglioramento della qualità della vita²³. In tal senso, le stesse linee guida, essendo centrate sulle singole malattie, presentano alcune limitazioni intrinseche che le espongono alla necessità di un ripensamento, almeno parziale, della loro impostazione di fondo. Le raccomandazioni che emergono da questi strumenti sono per lo più limitate al paziente "ideale" e non contemplano l'eterogeneità del paziente in termini di comorbidità, oltre che polifarmacoterapia, stato funzionale e cognitivo e situazione socio-familiare.

Ciò deriva dal fatto che, nella pratica clinica quotidiana, ogni specialista esercita la propria responsabilità sul trattamento della singola malattia mentre, come anticipato, le patologie infiammatorie di tipo 2 richiedono un approccio integrato. Questo rappresenta tra l'altro l'unico modo per evitare duplicazioni e sprechi nell'accesso ai servizi sanitari, oltre che disagio, disorientamento e potenzialmente scarsi esiti per gli stessi pazienti. L'integrazione delle competenze deve essere ulteriormente incentivata come pratica standard per le patologie derivanti da infiammazione di tipo 2, ed è auspicabile disegnare una linea guida nazionale a supporto della realizzazione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) da applicare alle patologie

²¹ A. Bierman, M. Tinetti "Precision medicine to precision care: managing multimorbidity" *The Lancet* (2016)

²² J. Belche et al. "Dalle malattie croniche alla multimorbilità: quale impatto sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria?" (2015)

²³ Global Initiative for Asthma. *Global strategy for Asthma management and prevention* (2018)

derivanti da infiammazione di tipo 2 per supportare l'applicazione di approcci di cura multidisciplinari in questo campo.

I pazienti affetti da patologie infiammatorie di tipo 2 necessitano di una gestione dinamica, a lungo termine, focalizzata, da un lato, sull'evoluzione di segni e sintomi e sulla riduzione dei fenomeni di riacutizzazione e dall'altro sulla gestione dei fattori responsabili della malattia

2.1. Dalla diagnosi alle terapie: una questione di accesso

Nonostante l'avanzamento delle tecnologie diagnostiche il percorso dei pazienti verso una diagnosi corretta può richiedere molto tempo a causa della conoscenza ancora non pienamente diffusa dell'infiammazione di tipo 2, di cui il paziente stesso dovrebbe essere reso consapevole. Non di rado l'invio da parte del medico di medicina generale ad uno specialista tarda ad avvenire e a questo si aggiunge il fatto che non sono presenti Centri di riferimento in maniera capillare sul territorio. Ne derivano spostamenti tra regioni, a carico del paziente. Inoltre, come noto, molti fattori hanno negli anni contribuito a importanti ritardi nell'accesso dei pazienti a servizi e prestazioni (fenomeno delle liste d'attesa), questo fa sì che anche nel caso in cui le prestazioni siano comprese all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza la loro esigibilità sia di fatto minata.

Il tanto atteso aggiornamento dei LEA avvenuto con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del 4 agosto 2023 del Decreto del Ministero della Salute del 23 giugno 2023, in attuazione del DPCM 12 gennaio 2017) rappresenta un punto di partenza nella garanzia di equità voluta dal nostro SSN da cui non è possibile prescindere. L'effettiva esigibilità delle nuove prestazioni dovrà rappresentare la massima priorità nell'agenda istituzionale e politica per il governo del nostro Paese. Il tema impatta fortemente anche le patologie sottese da infiammazione di tipo 2. In questo caso è stata accolta con particolare soddisfazione da parte delle Associazioni Pazienti e delle Società Scientifiche la recente introduzione al loro interno della tariffa relativa alla procedura di misurazione della concentrazione frazionale dell'ossido nitrico esalato (FeNO) con il codice 93.99.4.

Il test del FeNO è stato definito e standardizzato in un documento congiunto dell'*American Thoracic Society (ATS)* e della *European Respiratory Society (ERS)* e ad oggi rappresenta una metodologia economica e non invasiva che consente di determinare l'infiammazione delle vie aeree. Nell'asma la misurazione del FeNO correla con altri marcatori di infiammazione di tipo T2, quali gli eosinofili del sangue e dell'espettorato ed insieme ad essi viene utilizzato per descrivere diversi fenotipi di asma. Si tratta di un test di fondamentale importanza per la diagnosi precoce nelle patologie infiammatorie di tipo 2. A seguito dell'approvazione del tariffario bisognerà ancora aspettare il mese di gennaio 2024 per l'omologazione del costo a livello nazionale e il successivo recepimento a livello delle singole regioni.

A tal proposito si sottolinea l'esigenza di intervenire sul riconoscimento delle altre patologie infiammatorie di tipo 2 come croniche rendendole adatte a ricevere idonei codici di esenzione per le visite specialistiche e gli esami di diagnostica strumentale e di laboratorio. Ad oggi, è

presente una oggettiva disparità in termini di codici di esenzione per le patologie infiammatorie di tipo 2. Tra queste, infatti, solo l'asma beneficia dell'esenzione, mentre la dermatite atopica e la rinosinusite cronica con poliposi nasale ne sono sprovviste. A questo gruppo si aggiunge anche il caso della esofagite eosinofila che fino al 2022 beneficiava di un codice di esenzione afferente all'area delle malattie rare. Oggi chi è affetto da tale patologia vive in una situazione limbo in tema di esenzioni, in quanto l'esofagite eosinofila non rientra né tra le malattie croniche con esenzione del ticket né tra quelle di tipo raro. Il tema è di fondamentale importanza perché l'assenza di un riconoscimento formale di ciascuna di queste patologie nega di fatto la possibilità di accedere alle prestazioni necessarie alla loro gestione nel tempo.

L'effetto del mancato riconoscimento delle patologie concomitanti infiammatorie di tipo 2 come gruppo di malattie a sé stante può essere rintracciato, in sintesi, nella mancanza di un approccio unificato e coerente al loro trattamento. Il rischio è che gli operatori sanitari non indaghino o riconoscano la causa sottostante le patologie e, di conseguenza, ne trattino solamente o principalmente i sintomi, facendo affidamento ai diversi cicli di trattamenti non standardizzati come ad esempio, i corticosteroidi sistemici che per via dei potenziali effetti collaterali non sono idonei per queste patologie.

L'insieme delle precedenti evidenze può portare i pazienti ad uscire dal raggio di azione e monitoraggio da parte del Servizio Sanitario Nazionale, gestendo in autonomia i sintomi, estrapolando dal Web informazioni non sempre verificate e utilizzando farmaci di facile accesso quali corticosteroidi o anche antistaminici, inibitori di pompa protonica, etc. Questo accade ancora nonostante nel tempo siano state pubblicate molte linee guida a carattere nazionale ed internazionale in merito²⁴, ed aumentate a conoscenza e la disponibilità di trattamenti mirati, di maggior efficacia e sicurezza, la cui appropriatezza è di fatto garantita dalla prescrivibilità limitata a centri ospedalieri identificati a livello delle singole regioni e a professionisti altamente qualificati.

Ad essere necessario è un cambiamento nei processi, a partire dalle linee di governance immaginate a livello centrale

In mancanza di un approccio standardizzato nella gestione di patologie infiammatorie di tipo 2 concomitanti, c'è un utilizzo sproporzionato di terapie con effetto cumulativo (esempio diverse formulazioni di CS – topico + orale o inalatorio + orale), con conseguente effetti collaterali aggiuntivi. Questo ha un impatto molto forte nei soggetti che presentano patologie infiammatorie di tipo 2 concomitanti (ad esempio asma e dermatite atopica) che assumono quantità raddoppiate di corticosteroidi rispetto ai pazienti con una sola patologia, aumentando l'urgenza di adottare un

²⁴ GINA 2023 main report <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>

Global initiative for chronic obstructive lung disease <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/>

Linee guida europee basate sul consenso per il trattamento dell'eczema atopico (dermatite atopica) negli adulti e nei bambini <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676534/>

Linee guida AAD: consapevolezza delle comorbidità associate alla dermatite atopica negli adulti [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(22\)00080-9/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(22)00080-9/fulltext)

Le linee guida internazionali EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI per la definizione, classificazione, diagnosi e gestione dell'orticaria <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15090>

approccio multidisciplinare e sottolineando il vantaggio di utilizzare terapie che riescono ad intervenire contemporaneamente su tali condizioni concomitanti.

Secondo la comunità scientifica, il sovradosaggio e l'abuso di corticosteroidi orali sono sotto sottostimati e non adeguatamente affrontati dai sistemi sanitari

I costosi e gravosi effetti avversi associati all'uso di corticosteroidi orali hanno spinto gli esperti di tutto il mondo a richiedere un approccio strutturato di gestione dell'utilizzo di questa classe di farmaci (*OCS-stewardship*) per proteggere i pazienti dall'uso inappropriato e dalle sue conseguenze²⁵.

2.2. Il team multidisciplinare e il processo decisionale condiviso

La realizzazione di modelli di cura multidisciplinare è un argomento trattato già da tempo in numerosi ambiti, ma solamente in pochi casi viene realmente implementato. Come si è visto all'inizio di questo documento spesso i pazienti affetti da patologie infiammatorie di tipo 2 hanno bisogno di rivolgersi a specialisti afferenti a diversi ambiti sia nello stesso momento, quando si manifestano patologie concomitanti, sia in momenti diversi della propria vita.

Man mano che la comprensione dell'infiammazione di tipo 2 si evolve è necessario che si evolva anche l'approccio utilizzato nella pratica clinica

E' necessario che ogni specialista coinvolto vada oltre la propria competenza per inquadrare il reale *burden of disease* del paziente con patologie infiammatorie di tipo 2.

Un esempio di reale integrazione multidisciplinare è quanto implementato dal centro di eccellenza della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Qui inizialmente l'unità di dermatologia ha iniziato una collaborazione informale con oftalmologi, allergologi, pneumologi, otorinolaringoiatri e psichiatri per ottimizzare la gestione dei pazienti e rispondere alla necessità di confronto che nasce negli specialisti quando hanno in cura un paziente con patologie infiammatorie di tipo 2. Proprio sulla base di questa esperienza è stato successivamente fondato un gruppo denominato "Gruppo Multidisciplinare Type 2 Disorders". Gli obiettivi del gruppo (che successivamente ha coinvolto anche uno statistico), oltre l'ottimizzazione della gestione a lungo termine del paziente e dei suoi outcome di salute, sono quelli di approfondire le conoscenze scientifiche in questo ambito e la creazione di un percorso di specializzazione in disturbi infiammatori di tipo 2. Il gruppo si riunisce periodicamente (generalmente ogni tre mesi) per

²⁵ McBrien CN, Menzies-Gow A. "Time to FOCUS on oral corticosteroid stewardship in asthma management" - John Blakey, Li Ping Chung, Vanessa M. McDonald, "Oral corticosteroids stewardship for asthma in adults and adolescents: A position paper from the Thoracic Society of Australia and New Zealand" (2021)

discutere i casi particolari, criticità su database e raccolta dati, programmazione di corsi e congressi e valutazione di nuove pubblicazioni. La gestione congiunta permette di accertarsi che il paziente abbia accesso tempestivo alle varie visite specialistiche necessarie sia in fase di diagnosi sia durante il follow up per le rivalutazioni periodiche.. Alla prima visita specialistica viene confermata la diagnosi e vengono somministrati questionari e test ad hoc per la valutazione della gravità della patologia. In un secondo momento viene indagata la presenza di altre patologie correlate all'infiammazione di tipo 2 attraverso un questionario multidisciplinare. Se il risultato suggerisce la presenza di altre patologie infiammatorie di tipo 2 il paziente viene inviato allo specialista competente e qualora venga confermata un'eventuale seconda patologia, il paziente entra a far parte della gestione condivisa del gruppo²⁶.

I singoli specialisti nell'esercizio delle loro funzioni dovrebbero sempre tenere in considerazione il potenziale apporto del paziente. Nell'era della medicina personalizzata, i pazienti possono avere infatti un ruolo cruciale nei processi decisionali terapeutici

L'avvento degli strumenti digitali e la diffusione delle conoscenze scientifiche hanno migliorato la conoscenza dei pazienti rispetto alla propria salute, consentendo più facilmente di prepararsi alle visite ambulatoriali portando sia informazioni personali che domande. In un sondaggio condotto su 300 pazienti che hanno frequentato una clinica allergologica, il 53% ha indicato di aver cercato online informazioni sull'allergia prima della consultazione²⁷. In considerazione dell'informazione e della crescente responsabilizzazione dei pazienti nelle decisioni sanitarie, la medicina personalizzata non può prescindere dall'applicazione di un processo decisionale condiviso o *shared decision making* (SDM) tra pazienti e operatori sanitari (Fig.2.1).

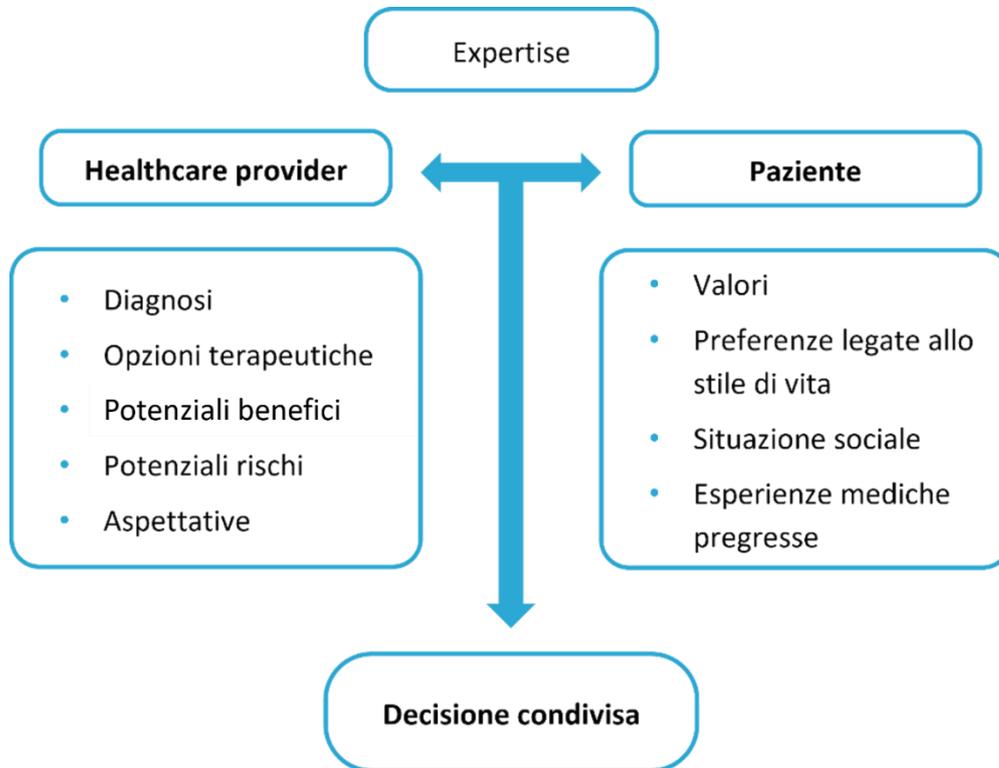
Lo SDM è importante sia perché porta ad incentivare l'aderenza terapeutica, limitando quindi l'inefficacia delle cure, sia nel caso in cui non emerga chiaramente la presenza di una terapia ottimale per la gestione della malattia. Asma, rinosinusite cronica con poliposi nasale, dermatite atopica, ed esofagite eosinofila, rappresentano un esempio particolarmente calzante per questo framework decisionale.

²⁶ Rossi, Camiciottoli, Castelnuovo, Chiricozzi, D'Erme, Ferrucci, Gallo, Licari, Maddalone, Perini, Perlato, Ronchi, Rossi, Russo, Savarino " infiammazione di tipo 2 e disfunzione di barriera" (2022)

²⁷ LV Carpio-Escalona, D Gonzalez-de-Olano, "Use of the Internet by patients attending allergy clinics and its potential as a tool that better meets patients' needs" (2018)

Fig.2.1: Lo shared decision making

Fonte: Elaborazione I-Com su [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(18\)30710-5/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(18)30710-5/fulltext)



3. IL POTENZIALE DEL DIGITALE A SERVIZIO DELL'ASSISTENZA INTEGRATA

L'evoluzione tecnologica e l'adozione di soluzioni digitali stanno contribuendo a migliorare l'accesso e la qualità dell'assistenza sanitaria in ogni ambito. Tra le principali applicazioni del digitale che potrebbero sensibilmente migliorare e facilitare la gestione dei pazienti con patologie infiammatorie di tipo 2 possiamo ipotizzare:

- **Telemedicina:** consente ai pazienti di ricevere assistenza medica a distanza tramite videochiamate o piattaforme online. Già Molte strutture sanitarie italiane offrono servizi di telemedicina per la consulenza medica, la gestione delle terapie e il monitoraggio dei pazienti a domicilio. Nel caso dei pazienti affetti da patologie infiammatorie di tipo 2 potrebbe rivelarsi particolarmente utile per consulti con specialisti presenti in differenti strutture, per il monitoraggio (laddove non sia strettamente necessaria la visita di persona) così da evitare gli spostamenti spesso molto frequenti da un centro all'altro all'interno della stessa regione o anche al di fuori.

- **Cartella clinica elettronica:** l'implementazione di una cartella clinica elettronica consente agli operatori sanitari di accedere alla cronologia di diagnosi e cura del paziente in modo rapido e sicuro. Questo sistema permetterebbe una immediata condivisione delle informazioni tra i vari professionisti sanitari coinvolti nella cura del paziente, facilitando la continuità e la modulazione dell'assistenza. Per i pazienti affetti da una o più patologie infiammatorie di tipo 2 questo faciliterebbe di molto la realizzazione di percorsi multidisciplinari.
- **App per la salute:** applicazioni mobili che offrono servizi e strumenti per il monitoraggio della salute e la gestione delle malattie croniche. Alcune di queste app consentono ai pazienti di tenere traccia dei propri parametri vitali, registrare sintomi, gestire le terapie farmacologiche e ricevere promemoria per appuntamenti medici. Una gestione ottimizzata delle terapie (e in particolare di quelle cortisoniche) potrebbe ridurre di molto l'entità degli effetti collaterali. La semplificazione derivante dall'utilizzo di queste app può contribuire a ridurre il rischio che i pazienti ricorrano all'autogestione della terapia.
- **Portali online per prenotazioni:** molte strutture sanitarie italiane dispongono di portali online che consentono ai pazienti di prenotare visite specialistiche, esami diagnostici e interventi chirurgici. Questo sistema semplifica il processo di prenotazione e riduce i tempi di attesa. Come noto, i pazienti con una o più patologie infiammatorie di tipo 2 devono effettuare diverse visite mediche, spesso in diversi centri. Un sistema semplificato di prenotazione rappresenterebbe uno strumento molto utile per avvicinare i pazienti alle cure di cui hanno bisogno.
- **Progetti di telemonitoraggio remoto:** alcuni progetti pilota in Italia stanno esplorando il monitoraggio remoto dei pazienti con patologie croniche. Attraverso l'utilizzo di dispositivi di monitoraggio a distanza, i pazienti possono trasmettere i dati dei propri parametri vitali ai medici, consentendo un telemonitoraggio continuo e una tempestiva identificazione di eventuali variazioni quali ad esempio peggioramenti delle condizioni di salute.
- **Piattaforme di condivisione di informazioni:** sono state sviluppate piattaforme che consentono la condivisione di informazioni tra operatori sanitari di diversi settori e livelli territoriali. Queste piattaforme favoriscono la comunicazione e la collaborazione tra medici di famiglia, specialisti, strutture ospedaliere e servizi territoriali, promuovendo una gestione integrata e multidisciplinare dell'assistenza, come abbiamo visto fondamentale nella gestione dei pazienti affetti da patologie infiammatorie di tipo 2.

Un grande sostegno alla medicina personalizzata e alle cure per le patologie infiammatorie di tipo 2 arriverà negli anni a venire anche dall'utilizzo dei Big Data. Il loro potenziale è stato recepito dal Ministero della Salute con la realizzazione del progetto "Big Data & Health"²⁸. L'obiettivo è quello di raccogliere e analizzare grandi quantità di dati sanitari per migliorare la gestione delle malattie croniche e la prevenzione delle patologie. Attraverso l'analisi dei big data, è possibile individuare tendenze, modelli e fattori di rischio, consentendo una personalizzazione delle cure e un intervento preventivo decisamente più efficace.

²⁸ <https://www.pnrr.salute.gov.it/portale/pnrrsalute/dettaglioAvvisiPNRRSalute.jsp?lingua=italiano&id=1595>

L'utilizzo dei big data nella gestione dei pazienti con patologie infiammatorie di tipo 2 può favorire la personalizzazione delle iniziative, una presa di decisioni più informata, una migliore collaborazione tra i professionisti sanitari, nonché l'aumento della conoscenza medica di queste patologie e della marcia atopica

Alcune regioni come la Lombardia e l'Emilia-Romagna hanno implementato un sistema di big data chiamato "Healthcare Information System" (HIS)²⁹, per raccogliere, archiviare e analizzare dati sanitari. Questo sistema integra le informazioni provenienti da diverse fonti, come le cartelle cliniche elettroniche, i referti di laboratorio e le immagini diagnostiche, al fine di fornire una visione completa del paziente. I dati vengono utilizzati per supportare le decisioni cliniche, monitorare la qualità dell'assistenza e pianificare le risorse sanitarie.

È inevitabile che l'attenzione ricada anche sui rischi che riguardano il trattamento dei dati personali in ambito sanitario. Questi ultimi, come ribadito dal Reg. 679/2016 (GDPR), attengono alla salute fisica e mentale di una persona, e comprendono anche la prestazione di servizi di assistenza che rivelano informazioni sullo stato di salute del paziente. La categoria di riferimento è quella dei dati particolari di cui all'art. 9 del GDPR, che richiede un trattamento speciale e una tutela rafforzata in virtù della sfera infima che verrebbe intaccata in caso di manipolazione inadeguata. La normativa cerca di bilanciare il progresso tecnico-scientifico e l'esigenza di proteggere le informazioni personali degli individui, prevedendo un generale divieto di trattamento a cui possono essere affiancate alcune eccezioni, come ad esempio nel caso di motivi di interesse pubblico, oltre che per finalità di medicina preventiva, diagnosi, assistenza, terapia sanitaria o gestione dei sistemi e servizi sanitari. Inoltre, il trattamento dei dati per finalità di diagnosi e cura è efficace solo quando: è effettuato da (o è svolto sotto la responsabilità di) un professionista sanitario soggetto al segreto professionale. I dati possono essere utilizzati esclusivamente per finalità connesse alla salute, per la supervisione del Sistema Sanitario Nazionale, per la ricerca e per motivi di interesse pubblico, per esempio in relazione a gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero o la garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria, dei medicinali e dei dispositivi medici. I soggetti che possono trattare dati sanitari appartengono a due tipologie: organismi sanitari pubblici ed esercenti una professione sanitaria. Per entrambi sono obbligatorie la redazione del registro dei trattamenti e, solo per gli organismi pubblici, anche l'attività di controllo del Responsabile della protezione dei dati. La parte più articolata per il trattamento dei dati sanitari è però quella in cui si affronta, nel Codice di deontologia medica, il tema dell'uso delle tecnologie informatiche e, in questo particolare contesto, si afferma che il medico deve garantire l'acquisizione del consenso, la tutela della riservatezza, la pertinenza dei dati raccolti e, per quanto di propria competenza, la sicurezza delle tecniche.

²⁹ <https://www.salute.gov.it/resources/static/primopiano/unione/03.pdf>

3.1. Alcune esperienze digitali per la gestione delle patologie infiammatorie di tipo 2

Le principali esperienze in merito per quanto sporadiche e dedicate alla gestione di singole patologie, dimostrano un grande potenziale. Una delle principali criticità riguardo l'utilizzo di applicazioni innovative legate alla salute, però, risiede nel fatto che spesso queste app vengono scaricate ed attivate, ma se i vantaggi che apportano e la l'esperienza d'uso (user experience) non soddisfano gli utenti, queste non vengono utilizzate con regolarità per poi venir eliminate dai dispositivi.

L'asma è probabilmente la patologia per cui sono stati già avviati il maggior numero di progetti³⁰ che dimostrano un maggiore potenziale di scalabilità e adattabilità anche per le altre patologie infiammatorie di tipo 2.

- Nell'ambito pneumologico nasce a Milano il progetto "mHealth per la gestione dell'asma"³¹. Il programma si basa sull'utilizzo di applicazioni mobili e dispositivi digitali per monitorare e gestire l'asma in modo personalizzato. Attraverso un'app mobile dedicata, i pazienti possono registrare i sintomi, l'assunzione di farmaci, le misurazioni della funzionalità respiratoria e l'esposizione a fattori scatenanti come l'inquinamento atmosferico o l'allergia. Questi dati vengono automaticamente sincronizzati con un sistema di gestione online, consentendo ai medici di monitorare in tempo reale il quadro clinico del paziente e fornire indicazioni personalizzate per il controllo dell'asma. Il progetto utilizza anche dispositivi digitali, come spirometri portatili o sensori di ossigeno nel sangue, che consentono ai pazienti di effettuare misurazioni della funzionalità respiratoria e di monitorare i livelli di ossigeno a casa. Questi dispositivi trasmettono i dati all'app mobile e al sistema di gestione online, fornendo un quadro più completo delle condizioni respiratorie del paziente. Inoltre, l'app mobile, sviluppata ad hoc, può fornire promemoria per l'assunzione dei farmaci, offrire consigli per evitare i fattori scatenanti dell'asma e fornire indicazioni personalizzate per affrontare le crisi asmatiche. L'app può anche integrare dati ambientali, come la qualità dell'aria, per aiutare i pazienti a evitare situazioni ad alto rischio. Questo approccio personalizzato consente ai pazienti con asma di monitorare in modo continuo la loro condizione, di rilevare precocemente i sintomi o i trigger della patologia e di attuare misure preventive. Inoltre,

³⁰ Per quanto riguarda la rinosinusite cronica, è importante rilevare il progetto RINET che è stato realizzato dall'Accademia Italiana di Rinologia e dall'Accademia Italiana di Citologia Nasale, con AIITO, SIAAIC, SIO e CHF, FederAsma ed Allergie, Respiraio insieme, Associazione Italiana Apnoici italiani. RINET ha come principale obiettivo l'istituzione di un registro che raccolga in maniera quanto più possibile estesa la casistica italiana di pazienti affetti da CRS non controllata e seguiti presso centri di riferimento afferenti alla rete, con approccio multidisciplinare (gestione dei pazienti condivisa tra allergologi ed otorinolaringoiatri) ed in un contesto di real-life. Perseguendo questo obiettivo, il Registro si prefigge di raccogliere dati real-life prospettici per indagare diversi aspetti epidemiologici, feno-endotipici, e di risposta alle diverse terapie ancora ad oggi non completamente chiariti o sui quali persistono diversi quesiti scientifici e clinici ancora aperti.

I dati verranno registrati in una apposita eCRF accessibile via web. La eCRF sarà implementata tramite un'installazione del software REDCap (Research Electronic Data Capture)

Per ulteriori informazioni: <https://rinet-registry.org/>

³¹ https://eventi.infomed-online.it/wp-content/uploads/2019/10/asma_digital.pdf - <https://qinasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

consente ai professionisti sanitari di intervenire in modo più tempestivo e fornire un supporto personalizzato ai pazienti per gestire l'asma in modo sempre più efficace.

- Recentemente diversi algoritmi sono stati sviluppati all'interno di applicazioni mobili per *smart device* destinati all'uso nei bambini con asma. *DragONE*³² è un'applicazione mobile innovativa che interfacciandosi con uno spirometro portatile grazie all'algoritmo implementato al suo interno restituisce l'esito della spirometria attraverso pittogrammi di semplice comprensione per bambini³³. La disponibilità di questa applicazione sugli app store è momentaneamente sospesa, ma ci si augura possa tornare presto operativa. L'educazione terapeutica è infatti in grado di generare un processo di *empowerment* della persona, attraverso la conquista della consapevolezza e del controllo delle proprie scelte in relazione allo stato di salute/malattia. Il paziente non solo acquisisce delle conoscenze, ma viene motivato a gestire in prima persona la propria patologia e a prendere decisioni informate.

4. CALL TO POLICY ACTION

Alla luce della complessità che caratterizza i pazienti con patologie infiammatorie di tipo 2 e dei limiti dell'attuale impostazione assistenziale si individuano le seguenti priorità di azione:

- Riconoscere, nelle more del Piano Nazionale delle Cronicità, le diverse manifestazioni croniche delle patologie infiammatorie di tipo 2, evidenziandone la interconnessione.
- Rendere equo l'accesso alle prestazioni diagnostiche e specialistiche per le patologie infiammatorie di tipo 2 intervenendo sul loro riconoscimento nell'ambito dei Livelli Essenziali di Assistenza e sulle esenzioni dal ticket. Il sistema deve essere in grado di garantire in primis l'accesso equo e tempestivo alla diagnosi (a partire dal test FeNO la cui introduzione in tutte le regione è prevista dal 1 gennaio 2023) e, a seguire, la possibilità di accedere in regime di esenzione alle prestazioni specialistiche necessarie ad ogni manifestazione delle patologie infiammatorie di tipo 2 lungo il ciclo di vita dell'individuo.
- Agire per una reale integrazione dell'assistenza a partire dagli strumenti già esistenti (PNC, LEA e centri di eccellenza). In questo contesto gli strumenti resi disponibili dalle applicazioni digitali devono essere valorizzati come supporto dell'assistenza integrata e multidisciplinare.
- Disegnare una linea di indirizzo nazionale a supporto della realizzazione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale da applicare alle patologie derivanti da infiammazione di tipo 2, così da garantire un approccio unitario e coerente come voluto dal Piano Nazionale della Cronicità. Non è infatti possibile trattare ogni singola patologia con un PDTA individuale che escluda l'integrazione della presa in carico e cura dalle altre

³² <http://apps.pa.itd.cnr.it/dragone/>

³³ Montalbano L, Ferrante G, Cilluffo G, et al. Targeting quality of life in asthmatic children: The MyTEP pilot randomized trial. *Respir Med.* (2019)

manifestazioni di questa patologia: serve unitarietà, flessibilità e lungimiranza. Si auspica l'inclusione del punto di vista di associazioni di pazienti e società scientifiche nel disegno di tale schema.

- Supportare lo sviluppo di programmi di *awareness* sia per i medici che per i pazienti, in modo da migliorare a partire dal coinvolgimento delle persone il disegno dei percorsi di cura. Tali programmi devono mettere in guardia sugli effetti a lungo termine dell'utilizzo eccessivo dei corticosteroidi, Questo deve fare parte di un piano che incentivi l'appropriatezza terapeutica e l'aderenza da parte dei pazienti.

Il progetto è stato realizzato con il contributo di:

AAIITO - Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri

ADOI - Associazione Dermatologi Venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica

AICNA - Accademia Italiana di Citologia Nasale

AIPO - Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri

ANDeA – Associazione Nazionale Dermatite Atopica

ESEO Italia - Associazione di famiglie contro l'esofagite eosinofila

FederASMA e Allergie - Federazione Italiana Pazienti ODV

IAR - Accademia Italiana di Rinologia

RESPIRIAMO INSIEME - Associazione Nazionale Pazienti

SIAAIC - Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica

SIAIP - Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

SIDAPA - Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale

SIDeMaST - Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e di Malattie Sessualmente Trasmesse

SIDeRP - Società Italiana di Dermatologia Pediatrica

SIGE - Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

SIGENP - Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica

SIMRI – Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

SIO - Società Italiana Di Otorinolaringoiatria E Chirurgia Cervico-Facciale

SIP/IRS - Società Italiana di Pneumologia / Italian Respiratory Society

SIR - Società Italiana di Rinologia