

L'impatto dell'asma sui costi sanitari e di gestione: un approccio data-driven

Alessandro Malatto, Luca Gandullia, Lucia Leporatti, Marcello Montefiori, Paolo Petralia*

Background. L'asma è una patologia cronica molto diffusa a livello globale che determina elevati costi economici e sociali.

Objective. L'obiettivo dello studio è stimare i costi diretti riconducibili ai pazienti asmatici, focalizzandosi sulle eventuali differenze in termini di assorbimento delle risorse tra pazienti affetti da asma grave e non grave.

Methods. A questo fine è stato adottato un approccio data-driven per condurre un'analisi economico-quantitativa sui dati amministrativi dell'Azienda Sanitaria Locale n. 4 della Regione Liguria. Quindi, dopo aver individuato un campione di pazienti asmatici e distinto quelli con forma grave, sono stati calcolati i costi per ospedalizzazioni, esami e test diagnostici, nonché quelli relativi alla spesa farmaceutica, tenendo conto della gravità della patologia.

Results. Le analisi sono state condotte su un campione di oltre 7 mila

pazienti, con un 11% di pazienti affetti da asma grave. In media, i costi diretti annui per paziente ammontano a € 1.800, e la spesa per farmaci ne rappresenta il 52%. Ogni anno, i pazienti con asma grave costano al SSN quasi € 1.000 in più rispetto ai pazienti affetti da asma lieve (€ 2.644 vs € 1.689, $p < 0,001$). Questa differenza è principalmente imputabile al consumo di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie.

Conclusion. La gravità della patologia asmatica è un fattore altamente predittivo dei costi diretti associati alla gestione della patologia. Il contributo maggiore di questo differenziale in termini di costi risiede nel più intenso trattamento farmacologico della patologia, necessario per mantenere sotto controllo i sintomi e scongiurare le esacerbazioni.

Parole chiave: asma, asma grave, costi diretti, management, valutazione economica, data-driven.

The Impact of Asthma on Healthcare and Management Costs: A Data-Driven Approach

Background. Asthma is a chronic disease with a large global prevalence, leading to significant economic and social costs.

Objective. The aim of this study is to estimate the direct costs associated with asthmatic patients, focusing on potential differ-

S O M M A R I O

1. Introduzione
2. Review della letteratura
3. Dati e metodi
4. Risultati ottenuti
5. Discussione
6. Conclusioni
7. Ringraziamenti

* Alessandro Malatto, Dipartimento di Economia, Università degli Studi di Genova, e-mail: ale.malatto@gmail.com.

Luca Gandullia, Liguria Ricerche S.p.A., Dipartimento di Scienze Politiche e Internazionali, Università degli Studi di Genova, e-mail: luca.gandullia@unige.it.

Lucia Leporatti, Dipartimento di Economia, Università degli Studi di Genova, e-mail: lucia.leporatti@unige.it.

Marcello Montefiori, Dipartimento di Economia, Università degli Studi di Genova, e-mail: montefiori@unige.it.

Paolo Petralia, Azienda Sanitaria Locale 4 Chiavarese, Sistema Sanitario Regione Liguria, e-mail: paolo.petralia@asl4.liguria.it.

ences in resource utilization between patients with severe and non-severe asthma.

Methods. *A data-driven approach was adopted to perform an economic-quantitative analysis of administrative data from Azienda Sanitaria Locale n. 4 (Local Health Authority) in the Liguria Region. After identifying a cohort of asthmatic patients and distinguishing those with severe asthma, costs related to hospitalizations, diagnostic tests, and pharmaceutical expenditures were calculated, taking into account disease severity.*

Results. *The analysis was conducted on a sample of over 7,000 patients, 11% of whom were diagnosed with severe asthma. On average, the annual direct costs per patient amount to €1,800, with pharmaceutical expenses accounting for 52% of the total. Each year, patients with severe asthma cost the Italian National Health Service (NHS) nearly €1,000 more than patients with mild asthma (€2,644 vs. €1,689, $p < 0.001$). This difference is primarily attributable to the consumption of drugs for obstructive respiratory syndromes.*

Conclusion. *The severity of asthma is a strong predictive factor for the direct costs associated with the disease. The main driver of the higher costs is the more intensive pharmacological treatment required to control symptoms and prevent exacerbations.*

Keywords: asthma, severe asthma, direct costs, management, economic assessment, data-driven.

Articolo sottomesso: 30/09/2024,
accettato: 13/11/2024

1. Introduzione

L'asma è una malattia respiratoria cronica molto diffusa a livello globale e caratterizzata da una forte eterogeneità degli

aspetti clinici e patogenetici (McCracken *et al.*, 2017; Papi *et al.*, 2018; Pavord *et al.*, 2018; Reddel *et al.*, 2009). Questa condizione comporta considerevoli e preoccupanti conseguenze economiche e sociali (Accordini *et al.*, 2008; Bahadori *et al.*, 2009). In particolare, la patologia è responsabile di alti costi in prestazioni e servizi sanitari, oltre a incidere sullo svolgimento di attività quotidiane (*Activities Of Daily Living*) e sulle opportunità lavorative, traducendosi in costi sociali e perdita di produttività.

Gli studi real-world su dati amministrativi permettono di ottenere una valutazione completa e attendibile del consumo di risorse economiche e sanitarie, producendo stime accurate dell'impatto delle diverse patologie sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Tutto ciò, appare di fondamentale importanza in quanto rappresenta uno strumento utile alla politica sanitaria in grado di fornire un solido supporto decisionale in un'ottica di data-driven policy making. L'utilizzo di database amministrativi comporta diversi vantaggi rispetto ad altre fonti di dati (tra le quali menzioniamo, per esempio, i dati derivanti da indagini). Difatti, i flussi amministrativi permettono di studiare un fenomeno su una popolazione decisamente più ampia rispetto a quella osservabile tramite survey (prendendo in considerazione la totalità degli eventi/pazienti) e sono quindi cruciali nell'analisi, per esempio, di patologie rare o sotto-gruppi ristretti della popolazione. Inoltre, i miglioramenti nel livello di integrazione tra i diversi flussi consentono al ricercatore di collegare tra loro informazioni di diversa natura (per esempio ricoveri ospedalieri, accessi in pronto soccorso e consumo di farmaci), fornendo un'analisi completa del consumo di risorse

sanitarie da parte del singolo paziente (Yousif *et al.*, 2022).

Il presente studio adotta un approccio data-driven per condurre un'analisi economico-quantitativa su flussi di dati amministrativi delle strutture appartenenti alla Azienda Socio-sanitaria Ligure n. 4 (ASL4 Chiavarese) della Regione Liguria con l'obiettivo di stimare i costi diretti legati alla patologia asmatica e a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La domanda alla quale si vuole dare risposta è: qual è la spesa sanitaria effettivamente imputabile ai pazienti asmatici? In particolare, è importante distinguere tra asma grave e altre forme (lieve e moderata) in termini di costi per ospedalizzazioni, farmaci, visite ed esami diagnostici?

Generalmente i costi diretti dell'asma, che si stima rappresentino approssimativamente l'1%-3% della spesa sanitaria complessiva di molti Paesi (Bousquet *et al.*, 2005), sono considerati una componente rilevante e tangibile dell'onere totale connesso alla patologia.

Numerosi studi hanno evidenziato come i pazienti con asma grave determinino costi complessivi maggiori (Accordini *et al.*, 2008; Antonicelli *et al.*, 2004; Bahadori *et al.*, 2009; Costa *et al.*, 2018; Dal Negro *et al.*, 2007, 2016; O'Neill *et al.*, 2015; Suruki *et al.*, 2017; Van Ganse *et al.*, 2006). Il che è ragionevolmente imputabile alla maggiore difficoltà di questi pazienti nel controllare i sintomi nonostante una terapia ottimizzata e alti dosaggi, con conseguenti esacerbazioni e ospedalizzazioni (Bilò *et al.*, 2021).

L'innovatività di questo lavoro risiede nell'utilizzo di dati real-world, i quali, offrendo una visione completa e accurata, consentono di comprendere l'impatto dell'asma sul Servizio Sanitario Nazionale e di ottimizzare l'allocazione

delle risorse per garantire una gestione più efficiente della patologia.

Il lavoro è così strutturato: nella prima sezione viene proposta una review della letteratura così da meglio contestualizzare il problema, focalizzandosi principalmente sugli aspetti economici della patologia. La seconda sezione descrive i dati e le metodologie di analisi impiegate, illustrando in particolare i criteri di inclusione sviluppati per identificare i pazienti affetti da asma e asma grave. Infine, nella terza sezione sono presentati e discussi i risultati ottenuti dall'analisi al fine di mettere a disposizione del decision-making strumenti informativi idonei a supportare strategie e politiche per una gestione sempre più efficiente della patologia.

2. Review della letteratura

Alcuni recenti studi hanno stimato che l'asma costa ogni anno complessivamente 81,9 miliardi di \$ negli USA (Nurmamgametov *et al.*, 2018) e 19,3 miliardi di € in Europa¹ (Accordini *et al.*, 2013).

A conferma dell'interesse e della preoccupazione per le conseguenze economiche di questa patologia, si rileva una vasta letteratura sul tema del cost-of-illness. Generalmente questi studi adottano una prospettiva di valutazione sociale, includendo costi e aspetti sociali (Bahadori *et al.*, 2009), altre volte prediligono una prospettiva individuale (Weiss & Sullivan, 2001) o la prospettiva del sistema sanitario pubblico (O'Neill *et al.*, 2015).

Nonostante questa abbondanza di fonti, i risultati ottenuti sono spesso difficili da confrontare tra loro a causa delle differenze nella struttura delle ricerche, nei dati utilizzati, nella definizione dei costi e nelle unità di misura adottate, oltre che

¹ È stata considerata la popolazione tra 15-64 anni.

per i diversi periodi temporali presi in considerazione (Bahadori *et al.*, 2009; Weiss & Sullivan, 2001).

I costi totali derivanti dall'asma si possono dividere in due macro-categorie: costi diretti e costi indiretti (Nguyen *et al.*, 2017). Nel presente studio ci concentreremo sui costi diretti, particolarmente rilevanti dal punto di vista del sistema sanitario pubblico, tra i quali rientrano gli oneri sostenuti per ricoveri, per visite specialistiche ed esami diagnostici, e per medicinali.

Dal Negro *et al.* (2016) hanno stimato che i costi diretti annui di ciascun asmatico ammontano in media tra € 955,85 e € 1.054,56, imputabili principalmente alla spesa per medicinali respiratori stimata tra € 636,68 e € 851,30. Altri studi (Costa *et al.*, 2018; Doz *et al.*, 2013; O'Neill *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2020) hanno confermato come il consumo di farmaci sia il driver principale dei costi diretti, soprattutto tra i pazienti con asma grave (Bavbek *et al.*, 2021). In particolare, Costa *et al.* (2018) hanno stimato che questa componente rappresenta il 62,2% dei costi diretti di ciascun asmatico.

Al contrario, Antonicelli *et al.* (2004) hanno rilevato un maggiore contributo da parte delle spese per i servizi di emergenza e le ospedalizzazioni, che rappresentano il 42% dei costi diretti totali.

In generale, è stato comunemente rilevato come l'onere dell'asma sia significativamente maggiore nei soggetti affetti da asma grave (Bahadori *et al.*, 2009; Costa *et al.*, 2018; O'Neill *et al.*, 2015; Princic *et al.*, 2023). Song *et al.* (2020) hanno stimato che il costo diretto degli asmatici affetti da forma grave risulta quasi tre volte quello relativo ai soggetti con asma lieve. Settipane *et al.* (2019) hanno invece rilevato che il consumo di farmaci per l'asma (ATC²: R03) rappresenta il contributo principale ai maggiori costi diretti nei quali incorrono i pazienti con forma grave. Altri studi si sono concentrati sul livello di controllo dei sintomi della patologia, evidenziando come l'asma non controllato risulti correlato con un maggiore utilizzo di risorse sanitarie e, di conseguenza, con costi diretti maggiori (Allegra *et al.*, 2012; De Marco *et al.*, 2003; Sullivan *et al.*, 2014).

3. Dati e metodi

I dati analizzati nell'ambito del presente progetto si riferiscono ai flussi amministrativi della ASL4 per il periodo 2019-2022. L'ASL4 copre il territo-

² Il sistema di classificazione noto come ATC, ovvero Anatomical Therapeutic Chemical classification system, è uno strumento internazionale per categorizzare i farmaci in funzione delle loro caratteristiche chimiche e degli scopi terapeutici.

Tab. 1 – Dataset dei flussi amministrativi e relativo numero di osservazioni disponibili

Dataset	N. di osservazioni
Anagrafe assistiti	167.403
Farmaceutica Diretta (DD)	248.702
Farmaceutica Convenzionata (CONV)	5.303.224
Pronto Soccorso (PS)	149.040
Schede di dimissione ospedaliera (SDO)	48.848
Specialistica Ambulatoriale (SPEC)	6.171.072
Esenzioni (ESEN)	96.596

rio del Golfo del Tigullio e il relativo entroterra, un'area che comprende trenta comuni del centro-est della Liguria per un totale di 140.678 residenti, circa il 9,33% della popolazione ligure (dati Istat al 1° gennaio 2023). I dati dei flussi amministrativi utilizzati comprendono (Tab. 1):

- dati anagrafici degli assistiti, opportunamente anonimizzati³;
- farmaci rimborsati dal SSN ed erogati tramite distribuzione diretta e per conto o distribuzione convenzionata⁴;
- ricoveri ospedalieri (schede di dimissione ospedaliera);
- accessi al pronto soccorso;
- prestazioni specialistiche ambulatoriali e di diagnostica strumentale;
- codici di esenzione dal ticket concessi alla presenza di determinate patologie.

3.1. Criteri di inclusione

L'utilizzo di dati amministrativi ha reso necessario lo sviluppo di un algoritmo in grado di identificare i pazienti asmatici e di distinguerli in funzione della gravità.

Anche sulla base della letteratura scientifica consultata, è stata definita una strategia *ad hoc*, adattando i criteri suggeriti dalle linee guida ministeriali alle informazioni disponibili. Pertanto, un individuo è stato considerato asmatico se soddisfa almeno una delle seguenti condizioni:

- rilascio dell'esenzione per la patologia asmatica, con codice 007.493, avvenuto negli ultimi 10 anni;
- almeno un ricovero o accesso al pronto soccorso con diagnosi, principale o secondaria, di asma identificata dai codici ICD-9-CM 493.xx;
- almeno un acquisto di medicinali impiegati esclusivamente nella cura dell'asma (zafirlukast e montelukast), oppure l'acquisto di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (ATC R03) tali per cui la copertura terapeutica⁵ risulti superiore al 30% e con esclusione dei soggetti affetti da BPCO, individuati dal codice di esenzione (057) o da una diagnosi con codice ICD-9-CM 491*, 492*, 494*, 496*.

I criteri di inclusione appena descritti sono riassunti in Tab. 2.

Una volta definito il campione di pazienti asmatici residenti in ASL4, si è proceduto all'identificazione di quei soggetti affetti da forma grave della patologia in funzione della "difficoltà di trattamento" della patologia.

A tal fine, sono stati selezionati gli individui in terapia secondo il livello massimo (5° step) raccomandato da GINA (*Global Initiative for Asthma*) per le forme più severe di asma (GINA, 2023), ovvero trattati con anticorpi monoclonali, con dosi elevate di LABA+ICS, con farmaci LAMA come soluzione aggiuntiva di mantenimento, oppure che hanno necessitato di OCS. In Appendice è riportata la Tab. A.1 contenente le categorie terapeutiche dei farmaci utilizzati nella terapia dell'asma e i relativi codici

³ Al fine di rispettare la normativa a tutela della privacy (Regolamento UE 2016/679 – GDPR) i dati sono stati preventivamente pseudo-anonimizzati, associando a ciascun individuo un codice univoco a 64bit, generato in modo casuale e irreversibile, che ne tutela l'identità. Inoltre, l'età dei soggetti è stata aggregata "a monte" in fasce di consistente ampiezza (0 – 45; 46 – 65; 66+), per prevenire l'identificazione degli assistiti tramite la combinazione con altri campi.

⁴ I dati utilizzati non comprendono solamente la farmaceutica ospedaliera.

⁵ La copertura terapeutica è stata calcolata rapportando la somma delle giornate di terapia previste da ogni specifica confezione al periodo tra il primo e l'ultimo acquisto (almeno trenta giorni).

Tab. 2 – Criteri implementati per l'identificazione della popolazione asmatica

CRITERI DI INCLUSIONE	Arco temporale	Fonti
I. Codice di esenzione per asma (007.493)	2013 – 2022	ESEN
II. Diagnosi per asma (ICD-9-CM: 493.xx)	2019 – 2022	SDO e PS
III. Acquisto di farmaci per l'asma:		
• almeno 1 acquisto di zafirlukast e/o montelukast (ATC: R03CD01, R03CD03) oppure	2019-2022	DD e CONV
• acquisto di farmaci "respiratori" (ATC: R03) – con copertura > 30% – esclusione dei soggetti affetti da BPCO**		

** Soggetti individuati dal codice di esenzione (057) o da una diagnosi principale o secondaria con codici ICD-9-CM 491*, 492*, 494*, 496*.

ATC (Tab. A.1). A causa della difficoltà a valutare l'alto dosaggio, si è preferito utilizzare come proxy la copertura terapeutica garantita dagli acquisti effettuati durante il periodo di osservazione. Quindi, un paziente asmatico è stato considerato affetto dalla forma grave della patologia se rispetta almeno una delle condizioni riportate in Tab. 3.

3.2. Stima dei costi sanitari

Nel presente studio sono state analizzate le risorse sanitarie consumate dai pazienti asmatici, stimando il costo diretto medio in termini di ospedalizzazioni, visite ed esami specialistici e consumo farmaceutico.

Nel dettaglio, l'onere relativo all'assunzione di medicinali è stato individuato sommando l'importo lordo di ciascuna prescrizione, indipendente-

mente dalla modalità di distribuzione. Il costo dei ricoveri, qualunque sia la diagnosi di ingresso, è rappresentato dalla somma delle tariffe dei DRG (*Diagnosis Related Group*) riportata all'interno delle schede di dimissione ospedaliera. La spesa per visite ed esami specialistici, anche non strettamente connessi alla patologia, corrisponde all'importo totale delle prestazioni erogate in base a quanto previsto dal tariffario nazionale⁶.

Al fine di permettere il confronto tra i diversi pazienti, è stato calcolato il costo annuo, corrispondente al rapporto tra il costo totale e i giorni di osservazione⁷ di ciascun soggetto moltiplicato per

⁶ Gli accessi in pronto soccorso sono stati trascurati a causa dell'impossibilità di stimarne il costo.

⁷ Il periodo di osservazione corrisponde al numero di giorni tra l'inclusione nel campione e l'ultima occorrenza rilevata in uno qualsiasi dei dataset a disposizione.

Tab. 3 – Criteri per l'identificazione dell'asma grave

ASMA GRAVE

- LAMA: copertura > 90% del periodo di osservazione
- LABA+ICS: copertura > 90% del periodo di osservazione
- Almeno un acquisto di anticorpi monoclonali
- Almeno un acquisto di OCS con codice di esenzione "007"

365 (numero di giorni in un anno), utilizzando la seguente formula:

$$\text{costo}_{\text{annuo}} = \frac{\text{costo}_{\text{totale}}}{\text{giorni di osservazione}} \times 365$$

Per limitare la sovrastima dei risultati, sono stati esclusi gli individui con meno di 180 giorni di osservazione.

3.3. Aderenza alla terapia farmacologica

L'aderenza al trattamento è stata valutata stimando il Medication Possession Rate (MPR), ovvero il rapporto tra il numero di giorni di terapia, calcolati in base alle DDD⁸, dispensati dai farmaci per il "mantenimento" della patologia secondo GINA (LABA+ICS, ICS, LTRA, anticorpi monoclonali, Ultra-LABA+ICS, LAMA+LABA+ICS) e l'intervallo temporale di osservazione di ciascun paziente.

$$\text{MPR} = \frac{\text{N. giorni di terapia}}{\text{Periodo di osservazione (aggiustato per l'ultimo acquisto)}} \times 100$$

In funzione di questo indicatore, l'alta aderenza è definita come una copertura terapeutica maggiore o uguale all'80% del periodo di osservazione (MPR ≥ 80%). Inoltre, sono state calcolate due variabili corrispondenti rispettivamente al numero di acquisti annui di farmaci per il rapido sollievo dei sintomi (c.d. "reliever": SABA, SABA+ICS, SAMA, SABA+SAMA) e di corticosteroidi per via orale⁹ (OCS), utili come proxy del

⁸ La Defined Daily Dose (DDD) è una misura di riferimento standard, stabilita a livello internazionale, che indica la dose media giornaliera di un farmaco per la sua principale indicazione terapeutica nei pazienti adulti. La DDD permette di confrontare le diverse terapie e ad analizzare il consumo di farmaci tra diverse aree geografiche e nazioni, in quanto rappresenta un'unità di misura fissa indipendente dal prezzo, dalle valute, dalle dimensioni della confezione e dal dosaggio.

⁹ Le linee guida redatte da GINA ne consentono l'utilizzo per un periodo limitato esclusivamente nella

forma più grave e non controllata dell'asma. Infatti, un maggiore utilizzo di questi farmaci è associato a una minore capacità di controllare i sintomi e le esacerbazioni (Sullivan *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2023). Nella Tab. A.2, riportata in Appendice, sono descritte le diverse terapie per la cura dell'asma con le relative categorie di farmaci che ne fanno parte.

3.4. Metodologia

Nella Tab. 4 sono presentate e descritte le variabili utilizzate.

Per valutare l'associazione tra la gravità dell'asma e le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti sono stati utilizzati diversi test statistici. Nel dettaglio, per testare l'associazione tra livello di gravità dell'asma e le variabili categoriche¹⁰ (per esempio il genere, l'età del paziente) si è fatto ricorso alle tabelle di contingenza e al test del chi-quadrato di Pearson (omogeneità di distribuzione) (Conover, 1980; Pearson, 1900). Invece, per l'analisi delle variabili continue (per esempio i costi) è stato impiegato il test della somma dei ranghi di Wilcoxon (Mann & Whitney, 1947; Wilcoxon, 1945). Per entrambi è stato considerato significativo un *p*-value < 0,05.

In aggiunta, è stato implementato un modello di regressione GLM (Generalized Linear Model) con l'obiettivo di stimare l'impatto dell'asma grave sui costi diretti complessivi, controllando per sesso, fascia d'età, aderenza alla terapia di mantenimento, comorbidità e controllo dei sintomi. Come già fatto in precedenza (Sullivan *et al.*, 2014), è stata scelta come funzione di collegamento il logaritmo (log link) e si è assunto che la variabile dipendente segua una distribuzione Gamma.

forma più grave e non controllata dell'asma.

¹⁰ Variabili il cui insieme di valori possibili è costituito da un numero finito di categorie (2 o più).

Tab. 4 – Descrizione delle variabili

Variabili	Tipologia	Descrizione
Sesso	Dummy $\in \{0,1\}$	0 = Donna; 1 = Uomo
Età	Categorical $\in \{0,1,2\}$	0 = 0 – 45 anni; 1 = 46 – 65 anni; 2 = > 65
Asma grave	Dummy $\in \{0,1\}$	0 = non grave; 1 = grave
CCI	Count $\in \{0,33\}$	Charlson Comorbidity Index
Alta aderenza	Dummy $\in \{0,1\}$	0 = MPR < 80%; 1 = MPR \geq 80%
Giorni di osservazione	Count $\in \mathbb{N} \geq 180$	Numero di giorni tra l'inclusione nel campione e l'ultima occorrenza osservata
Costo ospedalizzazioni	Countinuous $\in \mathbb{R}^+$	Costo annuo in base al tariffario DRG
Costo per visite ed esami	Countinuous $\in \mathbb{R}^+$	Costo annuo in base al tariffario nazionale
Costo per farmaci	Countinuous $\in \mathbb{R}^+$	Costo annuo per le prescrizioni di qualsiasi medicinale
Costo per farmaci R03	Countinuous $\in \mathbb{R}^+$	Costo annuo per le prescrizioni di medicinali appartenenti alla classe ATC R03
Costo per altri farmaci	Countinuous $\in \mathbb{R}^+$	Costo annuo per le prescrizioni di medicinali con altri ATC
N. di OCS/anno	Count $\in \mathbb{N}$	Numero di prescrizioni di OCS all'anno
N. di reliever/anno	Count $\in \mathbb{N}$	Numero di prescrizioni di farmaci di rapido sollievo all'anno

Tab. 5 – Distribuzione delle variabili di interesse in funzione della gravità della patologia

	Asma non grave (n = 6.546)	Asma grave (n = 800)	Totale (n = 7.346)	p-value*
Giorni osservati (media)	1100,33	1209,71	1112,245	< 0,001
Sesso (%)				0,248
Donne	50,29	48,12	50,05	
Uomini	49,71	51,88	49,95	
Età (%)				< 0,001
0-45	31,84	16,38	30,15	
46-65	23,77	25,50	23,96	
> 65	44,39	58,13	45,89	
CCI (media \pm SD)	0,24 \pm 0,9	0,31 \pm 1,03	0,24 \pm 0,92	0,001
Alta aderenza (%)	8,19	62,25	14,08	< 0,001
Utilizzatori (%)				
Ospedalizzazioni	23,51	29,50	24,16	< 0,001
Visite ed esami	89,05	94,00	89,59	< 0,001
Farmaci	98,90	100,00	99,02	0,003
OCS/anno (media \pm SD)	0,63 \pm 1,81	0,84 \pm 1,90	0,65 \pm 1,82	< 0,001
Rel./anno (media \pm SD)	0,72 \pm 1,51	0,70 \pm 2,01	0,72 \pm 1,57	< 0,001

* Il p-value si riferisce al test del Chi-quadrato di Pearson per le variabili categoriche e al test della somma dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue

4. Risultati ottenuti

L'analisi condotta ha permesso di identificare 7.346 asmatici residenti nel territorio di competenza di ASL4 nel periodo 2019-2022. Il 10,89% di questo campione, ovvero 800 soggetti, è risultato affetto da una forma grave della patologia. Il periodo di osservazione medio degli individui considerati è stato di 1.112 giorni, corrispondenti all'incirca a tre anni.

Nella Tab. 5 sono descritte, tramite le variabili presentate in precedenza, le principali caratteristiche dei pazienti individuati, stratificando il campione in funzione della gravità della patologia.

Gli individui con asma grave sono in prevalenza uomini (51,88%) e, rispetto a quelli con forme più lievi, risultano più anziani (over 65: 58,13% vs 44,39%, $p < 0,001$) e affetti da un numero maggiore di comorbidità (CCI: 0,31 vs 0,24, $p = 0,001$). Inoltre, la porzione di asmatici gravi con un'alta aderenza (MPR $\geq 80\%$) alla terapia di mantenimento risulta molto superiore rispetto a quelli con asma non grave (62,25% vs 8,19%, $< 0,001$).

I soggetti con asma grave hanno una probabilità maggiore di necessitare di ricoveri (29,5% vs 23,51%, $p < 0,001$), di effettuare visite ed esami specialistici (94% vs 89,05%, $p < 0,001$) o di consumare farmaci (100% vs 98,9%, $p < 0,01$). Infine, gli asmatici gravi acquistano un

numero superiore di OCS all'anno (0,84 vs 0,63, $p < 0,001$).

Nella Tab. 6 sono riassunte le principali statistiche descrittive relative alle variabili di costo.

In media, ciascun paziente asmatico costa complessivamente € 1.792,67 ogni anno. La voce di spesa principale riguarda l'acquisto di farmaci, che rappresenta il 52% dei costi diretti totali, con un valore medio annuo che ammonta a € 934,59. Una buona parte di questi sono dovuti al consumo dei medicinali per le malattie ostruttive delle vie aeree, appartenenti alla classe ATC R03, il cui costo rappresenta un terzo (34%) del costo totale per i farmaci, con una spesa media annua di € 320,47. Risulta, invece, meno rilevante il costo medio annuo dovuto alle ospedalizzazioni (€ 654,62/anno) e alle visite ed esami (€ 203,47/anno). La Tab. 7 mette a confronto l'impatto economico dei pazienti asmatici gravi con gli altri.

I soggetti affetti da asma grave costano in media € 2.644,28 all'anno, ovvero € 955,69 in più rispetto ai pazienti affetti da forme più lievi (€ 1.688,59/anno).

Tutte le voci di spesa considerate risultano maggiori per gli asmatici con forma grave. In particolare, quella che mostra un divario maggiore è la spesa per medicinali, il cui valore medio (€ 1.714,76/anno) risulta raddoppiato

Tab. 6 – Statistiche descrittive delle variabili di costo

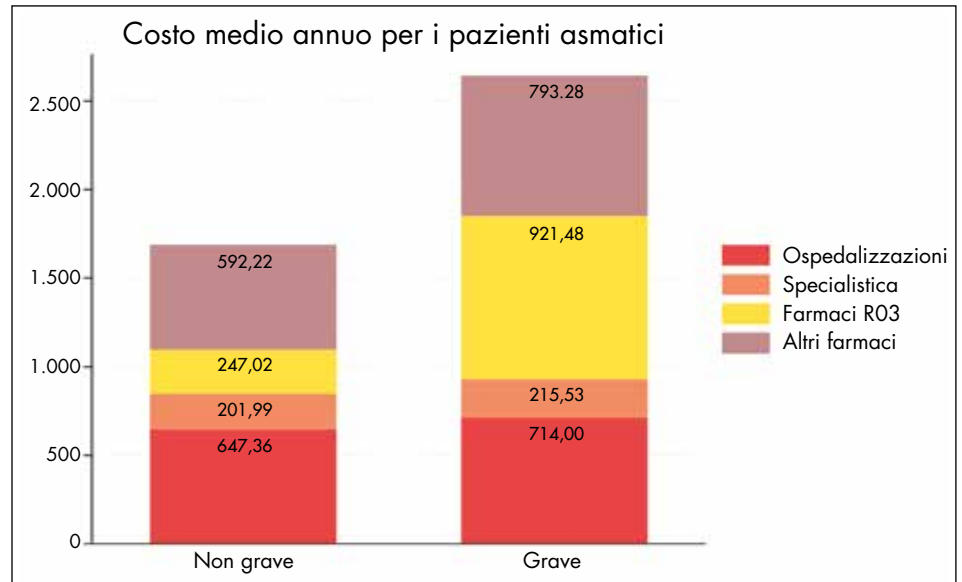
Costo	Media (€)	p50	SD	Min	Max
Ospedalizzazioni	654,62	0	2.313,60	0	44.449,28
Visite ed esami	203,47	99,72	783,77	0	40.490,44
Farmaci	934,59	472,28	2.839,96	0	78.288,53
Farmaci R03*	320,47	213,81	489,89	0	12.763,03
Altri farmaci	614,12	162,72	2.779,88	0	78.228,28
Costo totale	1.792,67	746,69	4.099,56	0	78.288,53

Tab. 7 – Statistiche descrittive delle diverse voci di costo, stratificando in funzione della gravità dell'asma

Costo	Asma non grave			Asma grave			p-value
	Media	p50	SD	Media	p50	SD	
per ospedalizzazioni	647,36	0	2303,70	714,00	0	2393,73	< 0,001
per visite ed esami	201,99	96,64	824,80	215,53	128,48	272,32	< 0,001
per farmaci	839,24	407,55	2805,70	1714,76	1147,37	2995,97	< 0,001
per farmaci R03*	247,02	186,51	243,03	921,48	691,08	1147,38	< 0,001
per altri farmaci	592,22	144,22	2780,87	793,28	326,23	2767,03	< 0,001
Costo totale	1688,59	655,88	4086,42	2644,28	1637,87	4110,25	< 0,001

Fig. 1

Composizione media del costo diretto annuo dei pazienti asmatici



rispetto agli altri pazienti (€ 839,24/anno) (Fig. 1). Tale differenza è imputabile principalmente al maggior consumo di farmaci R03, il cui costo medio (€ 921,48/anno) per gli individui con asma grave risulta quasi quattro volte maggiore a quelli affetti da forma più lieve (€ 247,02/anno) (Fig. 1).

Dalla regressione implementata, i cui risultati sono presentati nella Tab. 8, si può notare come, aggiustando per età, sesso, comorbidità e aderenza, la forma grave della patologia risulti aumentare il costo

diretto totale in modo statisticamente significativo. Altri appaiono statisticamente significative e positive le correlazioni tra il numero di OCS e il numero di farmaci "reliever" e il costo complessivo.

5. Discussione

Applicando i criteri descritti in precedenza sui dati amministrativi a disposizione è stato possibile individuare e analizzare un campione di 7.346 asmatici, il 10,89% del quale è risultato affetto da una forma grave della patologia.

Tab. 8 – Risultati del modello di regressione GLM sul costo diretto totale

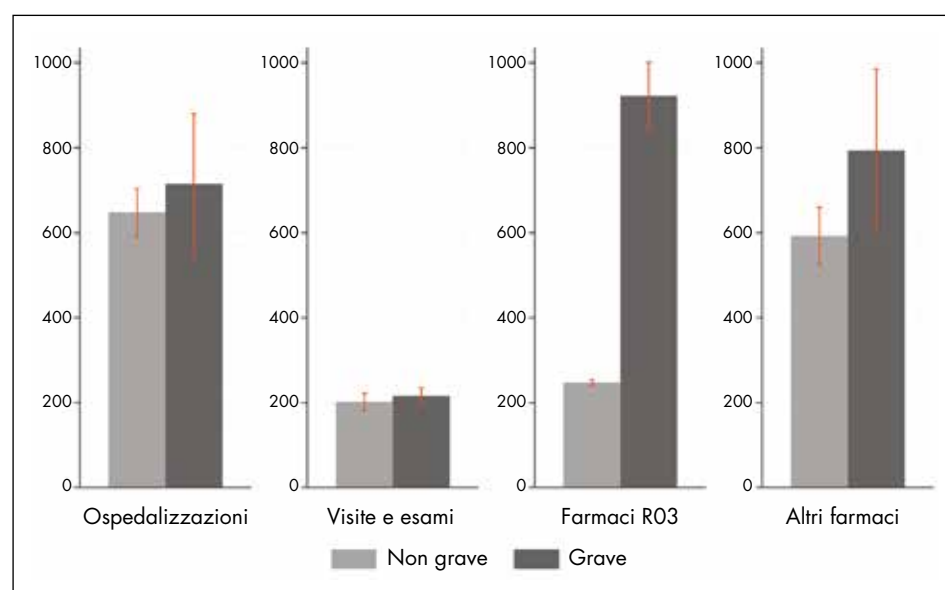
	Coefficiente	std. err.	z	P > z	
Sesso:					
M	0,095	0,057	1,67	0,094	
Età:					
46-65	0,641	0,081	7,94	0,000	***
> 65	1,324	0,071	18,69	0,000	***
CCI	0,341	0,043	7,97	0,000	***
Alta Aderenza	0,265	0,092	2,87	0,004	**
Asma Grave	0,382	0,103	3,70	0,000	***
OCS/anno	0,139	0,019	7,43	0,000	***
Rel./anno	0,168	0,018	9,13	0,000	***
_cons	5,989	0,065	91,78	0,000	***

*** $p < 0.001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

In media, gli individui con asma comportano ogni anno una spesa di € 1.792,67, confermando il rilevante impatto economico della patologia sul SSN ampiamente evidenziato in letteratura (Bousquet *et al.*, 2005). Come rilevato da Dal Negro *et al.* (2016) e Doz *et al.* (2013), l'acquisto di farmaci rappresenta il driver principale (52%) dei costi diretti complessivi.

I pazienti con asma grave sono generalmente più anziani rispetto agli altri, e hanno una maggiore probabilità di necessitare di ricoveri, di effettuare visite ed esami specialistici o di consumare farmaci.

Dall'analisi dei costi diretti è emerso come le conseguenze economiche della patologia siano strettamente correlate con la sua gravità, ribadendo quanto con-

**Fig. 2**

Valore medio annuo e relativo intervallo di confidenza delle categorie di spesa

stato da Costa *et al.* (2018) e O'Neill *et al.* (2015). Infatti, i pazienti con asma grave risultano mediamente più costosi rispetto agli altri e questa differenza è in gran parte imputabile al consumo di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (Fig. 2), confermando quanto rilevato da Settipane *et al.* (2019). Questo risultato è ragionevolmente attribuibile al fatto che è più complicato tenere sotto controllo l'asma in forma grave, rendendo necessaria una terapia ad alti dosaggi finalizzata ad alleviare i sintomi e a evitare episodi acuti.

I risultati del modello GLM hanno ribadito quanto appena detto, mostrando come l'asma grave abbia un effetto positivo e statisticamente significativo sui costi diretti complessivi (Fig. 3).

Inoltre, dalle stime ottenute è apparso evidente come anche un maggiore utilizzo di farmaci "reliever" e di OCS, e quindi il presumibile minore controllo dei sintomi, sia associato a un più alto costo diretto dei pazienti (Fig. 3). È bene ricordare che le più recenti linee guida redatte

da GINA sconsigliano l'utilizzo ricorrente di OCS, se non come ultima opzione, a causa dei possibili effetti collaterali (GINA, 2023). Nonostante ciò, è stato spesso evidenziato un uso ancora eccessivo di questa tipologia di farmaci (Canonica *et al.*, 2019). Anche l'assunzione eccessiva di farmaci "reliever", che può diminuire la capacità di controllo della patologia (GINA, 2023), dovrebbe essere limitata tramite la corretta terapia di mantenimento necessaria per la prevenzione di sintomi e di episodi acuti.

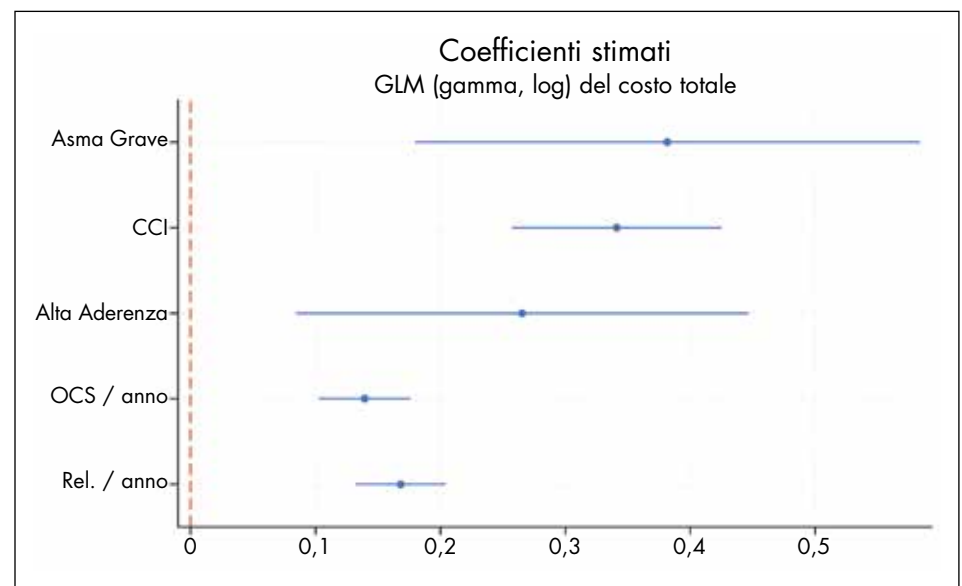
Alla luce di tutto ciò, è ragionevole ipotizzare che alcuni asmatici analizzati ricevano un trattamento inappropriato alle loro caratteristiche e che, non essendo quindi in grado di controllare la sintomatologia della malattia, comportino un costo sanitario maggiore (Dal Negro *et al.*, 2007).

6. Conclusioni

L'asma è una patologia cronica molto diffusa che comporta un importante

Fig. 3

Coefficienti stimati tramite GLM sul costo diretto totale



impatto economico sul Sistema Sanitario Nazionale.

In particolare, i pazienti con forma grave della patologia, pur costituendo un sottogruppo piuttosto ristretto, determinano mediamente costi sanitari molto più elevati rispetto agli altri asmatici. Tale differenza è ragionevolmente imputabile alla maggiore difficoltà a controllare la sintomatologia e quindi alla conseguente necessità di consumare una più alta quantità di medicinali per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (ATC: R03).

In questo scenario appare fondamentale la tempestiva diagnosi della forma grave di asma e il consulto di un medico specialista al fine di consentire l'individuazione del trattamento adeguato e un buon controllo della sintomatologia. Tale rapidità, oltre a permettere un risparmio di risorse sanitarie, garantirebbe al tempo stesso un miglioramento della qualità di vita degli individui e la riduzione degli impedimenti allo svolgimento delle attività quotidiane (Doz *et al.*, 2013; Sullivan *et al.*, 2014; Vollmer *et al.*, 1999).

I dati utilizzati in questo studio rappresentano i flussi informativi di dati amministrativi e offrono il grande vantaggio di seguire i pazienti durante il loro percorso diagnostico-terapeutico nella reale pratica clinica. Ciononostante, il loro utilizzo comporta alcune difficoltà, soprattutto nella definizione degli indicatori per l'analisi della patologia asmatica (soprattutto per quanto riguarda il consumo di medicinali), i quali potrebbero aver influenzato i risultati ottenuti. Inoltre, essendo l'ASL4 la più piccola per numero di abitanti e dimensioni geografiche delle cinque ASL presenti in Regione Liguria, non si esclude la possibilità che i cittadini residenti in ASL4 possano aver utilizzato servizi offerti al di fuori

del territorio di competenza, sfuggendo quindi all'osservazione.

Un ulteriore limite, dovuto alla legge sulla privacy, è rappresentato dall'impossibilità di poter avere informazioni riguardanti eventuali decessi o trasferimenti. Altresì, il raggruppamento degli individui in classi di età, derivante dalle stesse motivazioni di cui al punto precedente, potrebbe aver inciso sull'accuratezza dell'analisi. In particolare, la classe di età "0-45" risulta di ampiezza eccessiva, includendo peraltro anche minori di 18 anni, per i quali potrebbero essere previste indicazioni mediche differenti. Ulteriori limiti derivano dalla metodologia scelta per identificare i pazienti asmatici. Infatti, i criteri basati su diagnosi ed esenzioni non sono in grado di catturare quei soggetti con asma lieve o non diagnosticata, mentre la condizione fondata sul consumo di farmaci con codice ATC R03* (per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie) è sensibile alla ridotta aderenza alla terapia e alle sovrapposizioni terapeutiche con altre patologie. Il contributo preponderante di quest'ultimo criterio all'identificazione di asmatici e la cospicua presenza di soggetti con più di 65 anni nel campione ottenuto potrebbero quindi segnalare una possibile sovrastima della prevalenza e l'inclusione impropria di individui affetti da BPCO, patologia diffusa soprattutto tra i più anziani. Infine, è bene segnalare che per semplicità viene dato per scontato che i medicinali acquistati siano effettivamente assunti dai pazienti.

7. Ringraziamenti

Si ringrazia AstraZeneca per il contributo incondizionato.

Si ringrazia ASL4 – Azienda Socio-sanitaria Ligure n. 4 per la preziosa collaborazione nel fornire i dati necessari al presente studio.

BIBLIOGRAFIA

- Accordini, S., Corsico, A., Cerveri, I., Gislason, D., Gulsvik, A., Janson, C., Jarvis, D., Marcon, A., Pin, I., Vermeire, P., Almar, E., Bugiani, M., Cazzoletti, L., Duran-Tauleria, E., Jögi, R., Marinoni, A., Martínez-Moratalla, J., Leynaert, B., De Marco, R., ... Wjst, M. (2008). The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 63(1), 116-124. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01523.x.
- Accordini, S., Corsico, A. G., Braggion, M., Gerbase, M. W., Gislason, D., Gulsvik, A., Heinrich, J., Janson, C., Jarvis, D., Jögi, R., Pin, I., Schoefer, Y., Bugiani, M., Cazzoletti, L., Cerveri, I., Marcon, A., & De Marco, R. (2013). The Cost of Persistent Asthma in Europe: An International Population-Based Study in Adults. *International Archives of Allergy and Immunology*, 160(1), 93-101. DOI: 10.1159/000338998.
- Allegra, L., Cremonesi, G., Girbino, G., Ingrassia, E., Marsico, S., Nicolini, G., & Terzano, C. (2012). Real-life prospective study on asthma control in Italy: Cross-sectional phase results. *Respiratory Medicine*, 106(2), 205-214. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
- Antonicelli, L., Bucca, C., Neri, M., de Benedetto, F., Sabbatani, P., Bonifazi, F., Eichler, H. G., Zhang, Q., & Yin, D. D. (2004). Asthma severity and medical resource utilisation. *European Respiratory Journal*, 23(5), 723-729. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00004904>
- Bahadori, K., Doyle-Waters, M. M., Marra, C., Lynd, L., Alasaly, K., Swiston, J., & FitzGerald, J. M. (2009). Economic burden of asthma: A systematic review. In *BMC Pulmonary Medicine* (Vol. 9). <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-24>
- Bavbek, S., Malhan, S., Mungan, D., Misirligil, Z., Erdinc, M., Gemicioglu, B., Kivilcim Oguzulgen, L., Oksuz, E., Yildiz, F., & Yorgancioglu, A. (2021). Economic burden of severe asthma in turkey: A cost of illness study from payer perspective. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 53(3), 128-137. <https://doi.org/10.23822/EURANNACI.1764-1489.149>
- Bilò, M. B., Antonicelli, L., Carone, M., De Michele, F., Menzella, F., Musarra, A., Tognella, S., Vaghi, A., & Micheletto, C. (2021). Severe asthma management in the era of biologics: Insights of the italian registry on severe asthma (irsa). *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 53(3): 103-114. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.196>
- Bousquet, J., Bousquet, P. J., Godard, P., & Daures, J.-P. (2005). The public health implications of asthma. In *Bulletin of the World Health Organization* (Vol. 83, Issue 7). www.who.int/
- Canonica, G. W., Colombo, G. L., Bruno, G. M., Di Matteo, S., Martinotti, C., Blasi, F., Bucca, C., Crimi, N., Paggiaro, P., Pelaia, G., Passalacqua, G., Senna, G., Heffler, E., Stefano, A., Diego, B., Sarah, B., Gianna, C., Marco, C., Giselda, C., ... Massimo, T. (2019). Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organization Journal*, 12(1). <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2018.12.001>.
- Conover, W. J. (1980). *Practical Nonparametric Statistics* (3rd edition, Ed.). John Wiley & Sons. <http://www.amazon.com/Practical-Nonparametric-Statistics-Series-Probability/dp/0471160687>
- Costa, E., Caetano, R., Werneck, G. L., Bregman, M., Araújo, D. V., & Rufino, R. (2018). Estimated cost of asthma in outpatient treatment: A real-world study. *Revista de Saude Publica*, 52. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000153>.
- Dal Negro, R. W., Distanti, C., Bonadiman, L., Turco, P., & Iannazzo, S. (2016). Cost of persistent asthma in Italy. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0080-1>.
- Dal Negro, R. W., Micheletto, C., Tosatto, R., Dionisi, M., Turco, P., & Donner, C. F. (2007). Costs of asthma in Italy: Results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study. *Respiratory Medicine*, 101(12), 2511-2519. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.07.011>.
- De Marco, R., Bugiani, M., Cazzoletti, L., Carosso, A., Accordini, S., Buriani, O., Carozzi, L., Dallari, R., Giammanco, G., Ginesu, F., Marinoni, A., Lo Cascio, V., Poli, A., Struzzo, P., & Janson, C. (2003). The control of asthma in Italy. A multicentre descriptive study on young adults with doctor diagnosed current asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 58(3), 221-228. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00059.x>

- Demo – Statistiche demografiche. (n.d.). Retrieved October 20, 2023, from <https://demo.istat.it/>.
- Doz, M., Chouaid, C., Com-Ruelle, L., Calvo, E., Brosa, M., Robert, J., Decuyper, L., Pribil, C., Huerta, A., & Detournay, B. (2013). The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulmonary Medicine*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-15>.
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2023). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*.
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. <https://doi.org/10.1214/Aoms/1177730491>, 18(1): 50-60. <https://doi.org/10.1214/AOMS/1177730491>
- McCracken, J. L., Veeranki, S. P., Ameredes, B. T., & Calhoun, W. J. (2017). Diagnosis and management of asthma in adults a review. In *JAMA – Journal of the American Medical Association*, 318(3): 279-290. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8372>
- Nguyen, H. V., Nadkarni, N. V., Sankari, U., Mital, S., Lye, W. K., & Tan, N. C. (2017). Association between asthma control and asthma cost: Results from a longitudinal study in a primary care setting. *Respirology*, 22(3): 454-459. <https://doi.org/10.1111/resp.12930>.
- Nurmagambetov, T., Kuwahara, R., & Garbe, P. (2018). The economic burden of asthma in the United States, 2008-2013. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(3): 348-356. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-259OC>.
- O'Neill, S., Sweeney, J., Patterson, C. C., Menzies-Gow, A., Niven, R., Mansur, A. H., Bucknall, C., Chaudhuri, R., Thomson, N. C., Brightling, C. E., O'Neill, C., & Heaney, L. G. (2015). The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*, 70(4): 376-378. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204114>.
- Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S. E., & Reddel, H. K. (2018). Asthma. *The Lancet*, 391(10122): 783-800. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1).
- Pavord, I. D., Beasley, R., Agusti, A., Anderson, G. P., Bel, E., Brusselle, G., Cullinan, P., Custovic, A., Ducharme, F. M., Fahy, J. V., Frey, U., Gibson, P., Heaney, L. G., Holt, P. G., Humbert, M., Lloyd, C. M., Marks, G., Martinez, F. D., Sly, P. D., ... Bush, A. (2018). After asthma: redefining airways diseases. *The Lancet*, 391(10118): 350-400. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30879-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30879-6).
- Pearson, K. (1900). On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 50(302): 157-175. <https://doi.org/10.1080/14786440009463897>.
- Princic, N., Burnette, A., Wang, Y., Pallavi, Rane, B., Chung, Y., Park, J., Llanos, J.-P., Lindsley, A. W., Christopher, & Ambrose, S. (2023). Incremental cost burden among patients with severe uncontrolled asthma in the United States. In *JMCP.org* (Vol. 29, Issue 7).
- Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L. P., Boushey, H. A., Busse, W. W., Casale, T. B., Chaney, P., Enright, P. L., Gibson, P. G., De Jongste, J. C., Kerstjens, H. A. M., Lazarus, S. C., Levy, M. L., O'Byrne, P. M., Partridge, M. R., Pavord, I. D., Sears, M. R., Sterk, P. J., ... Wenzel, S. E. (2009). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations – Standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(1): 59-99. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>.
- Settipane, R. A., Kreindler, J. L., Chung, Y., & Tkacz, J. (2019). Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 123(6): 564-572. e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.462>.
- Song, H. J., Blake, K. V., Wilson, D. L., Winterstein, A. G., & Park, H. (2020). Medical costs and productivity loss due to mild, moderate, and severe asthma in the United States. *Journal of Asthma and Allergy*, 13: 545-555. <https://doi.org/10.2147/JAA.S272681>.
- Sullivan, P. W., Slejko, J. F., Ghushchyan, V. H., Sucher, B., Globe, D. R., Lin, S. L., & Globe, G. (2014). The relationship between asthma, asthma control and economic outcomes in the United States. *Journal of Asthma*, 51(7): 769-778. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.906607>.
- Suruki, R. Y., Daugherty, J. B., Boudiaf, N., & Albers, F. C. (2017). The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulmonary Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0409-3>.
- Van Ganse, E., Antonicelli, L., Zhang, Q., Laforest, L., Yin, D. D., Nocea, G., & Sazonov Kocevar, V. (2006). Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. *Respiratory Medicine*, 100(1): 140-147. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.03.041>.
- Vollmer, W. M., Markson, L. E., O'connor, E., Sanocki, L. L., Fitterman, L., Berger, M., & Buist,

A. S. (1999). Association of Asthma Control with Health Care Utilization and Quality of Life. In *Am J Respir Crit Care Med* (Vol. 160). www.ats-journals.org.

Weiss, K. B., & Sullivan, S. D. (2001). The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107(1): 3-8. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.112262>.

Wilcoxon, F. (1945). Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6): 83. <https://doi.org/10.2307/3001968>.

Yousif, A., Dault, R., Courteau, M., Blais, L., Clout-

ier, A. M., Lacasse, A., & Vanasse, A. (2022). The validity of diagnostic algorithms to identify asthma patients in healthcare administrative databases: a systematic literature review. In *Journal of Asthma* (Vol. 59, Issue 1, pp. 152-168). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1827425>.

Zhang, S., White, J., Hunter, A. G., Hinds, D., Fowler, A., Gardiner, F., Slade, D., Murali, S., & Meeraus, W. (2023). Suboptimally controlled asthma in patients treated with inhaled ICS/LABA: prevalence, risk factors, and outcomes. *Npj Primary Care Respiratory Medicine*, 33(1). <https://doi.org/10.1038/s41533-023-00336-9>.

Appendice

Tab. A.1 – Principali categorie terapeutiche impiegate nel trattamento dell'asma e corrispondenti codici ATC

CATEGORIA TERAPEUTICA	Descrizione	Codice ATC
Antic_monoc	Anticorpi monoclonali	R03DX05, R03DX09, R03DX10
LTRA	Antileucotrienici	R03DC01, R03DC03
Teof	Broncodilatatori teofillinici	R03DA, R03DA01, R03DA04, R03DA05, R03DA08, R03DA11
Cromoni		R03BC01, R03BC03
ICS	Corticosteroidi inalatori	R03BA01, R03BA02, R03BA03, R03BA04, R03BA05, R03BA06, R03BA07, R03BA08, R03BA09
Inib_PDE-4	Inibitori PDE-4	R03DX07
LABA	Beta-2 agonisti a lunga durata d'azione	R03AC12, R03AC13, R03AC19, R03CC13
LABA+ICS		R03AK06, R03AK07, R03AK08, R03AK11
LAMA	Antimuscarinici/anticolinergici a lunga durata d'azione	R03BB06, R03BB04, R03BB07, R03BB05
LABA+LAMA		R03AL03, R03AL04, R03AL05, R03AL06, R03AL07
LAMA+LABA+ICS		R03AL08, R03AL09
SABA	Beta-2 agonisti a breve durata d'azione	R03AC02, R03AC03, R03AC04, R03CC02
SABA+ICS		R03AK, R03AK04, R03AK13
SAMA	Antimuscarinici/anticolinergici a breve durata d'azione	R03BB01, R03BB02
SABA+SAMA		R03AK03, R03AL01, R03AL02
Ultra-LABA		R03AC18
Ultra-LABA+ICS		R03AK10





Tab. A.2 – Tipologie di trattamento e principali indicazioni

TIPOLOGIA DI TRATTAMENTO	Descrizione	Farmaci
Trattamento di mantenimento	Assunti in modo continuativo, anche in assenza di sintomi, per migliorare il controllo della patologia e diminuire il rischio di episodi acuti	ICS LABA+ICS, Ultra-LABA+ICS, LAMA+LABA+ICS, LTRA OCS Anticorpi monoclonali
Trattamento di sollievo	Assunti soltanto in caso di necessità per alleviare rapidamente i sintomi	SABA SABA+ICS SAMA SAMA+SABA