

EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELL'ASMA

Aggiornamento 2024

A cura di Sara Maio (coordinatore), Alessandro Marcon, Stefania La Grutta, Giuseppe Verlato, Giovanni Viegi

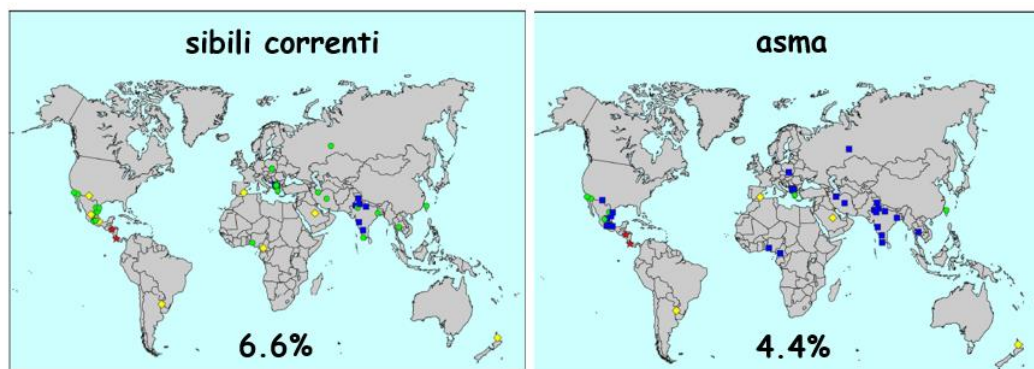
A) PREVALENZA ED INCIDENZA DELL'ASMA NEL MONDO

Secondo quanto riportato dal Global Burden of Disease (GBD) Study, nel 2017 vi sono stati circa 4 milioni di morti per malattie respiratorie nel mondo, di cui 500 mila per asma (GBD 2017 Causes of Death Collaborators, Lancet 2018); i casi prevalenti di asma sono stati 273 milioni e quelli incidenti 43 milioni (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, Lancet 2018).

Recentemente il Global Asthma Network (GAN) ha mostrato i valori di prevalenza di asma e sibili correnti a livello mondiale in adulti, bambini e adolescenti ottenuti mediante l'utilizzo di questionari standardizzati. Nel periodo 2015-2020, la prevalenza negli adulti è risultata del 6.6% per i sibili respiratori e 4.4% per asma (Mortimer K et al., ERJ 2022) (Figura 1). Tali valori sono risultati più elevati nei bambini (6-7 anni) e negli adolescenti (13-14 anni): 9.1% di sibili e 7.6% di asma nei bambini e 11.0% di sibili e 10.5% di asma negli adolescenti (García-Marcos L et al., ERJ 2022) (Figura 2a e 2b).

Nello stesso studio è stata valutata anche la prevalenza di sintomi gravi negli ultimi 12 mesi (4 o più attacchi di sibili, 1 o più risvegli notturni per sibili, sibili con difficoltà a parlare) con valori del 2.6% negli adulti, 3.9% nei bambini e 5.2% negli adolescenti (Mortimer K et al., ERJ 2022; García-Marcos L et al., ERJ 2022).

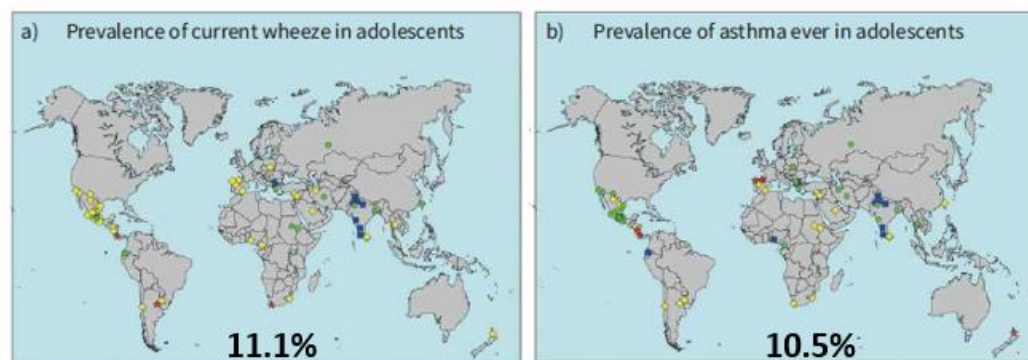
Figura 1. Dati GAN su 193912 adulti in 43 centri di 17 Paesi (2015-2020)



<5% (blue), 5 to <10% (green), 10 to <20%, (yellow), ≥20% (red)

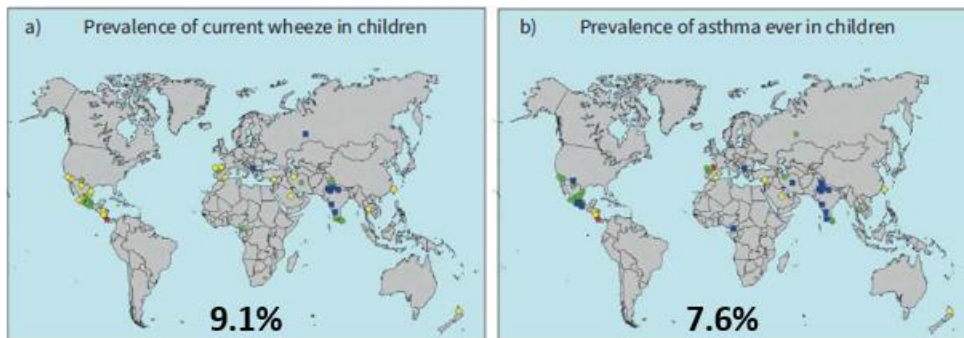
Modificato da: Mortimer et al., ERJ 2022

Figura 2a. Dati GAN su 157784 adolescenti (13-14 anni) in 63 centri di 25 Paesi (2015-2020)



<5% (blue), 5 to <10% (green), 10 to <20%, (yellow), ≥20% (red)

Figura 2b. Dati GAN su 101777 bambini (6-7 anni) in 44 centri di 16 Paesi (2015-2020)



<5% (blue), 5 to <10% (green), 10 to <20%, (yellow), ≥20% (red)

Modificato da: García-Marcos et al., ERJ 2022

B) PREVALENZA ED INCIDENZA DELL'ASMA NEGLI ADULTI IN ITALIA

Tra la metà degli anni Ottanta ed il primo decennio del secolo XXI, si è osservato un aumento della prevalenza di sintomi e diagnosi di asma nella popolazione generale italiana (Maio S et al., Respir Med 2016).

Recentemente lo studio BIGEPI (“Uso di BIG data per la valutazione degli Effetti sanitari acuti e cronici dell’inquinamento atmosferico nella Popolazione Italiana”), finanziato da INAIL, ha mostrato valori di prevalenza di asma e sintomi asmatici variabili in base alle città considerate, con i valori più elevati a Sassari: 13,2% per l’asma, 8,5% per gli attacchi di asma, 14,5% per i sibili (Figura 3) (Maio S et al., Environ Res 2023).

Figura 3. Prevalenza di diagnosi, sintomi e uso di farmaci per malattie respiratori/allergiche

Prevalence of respiratory/allergic diagnosis, symptoms, use of medicines (%).

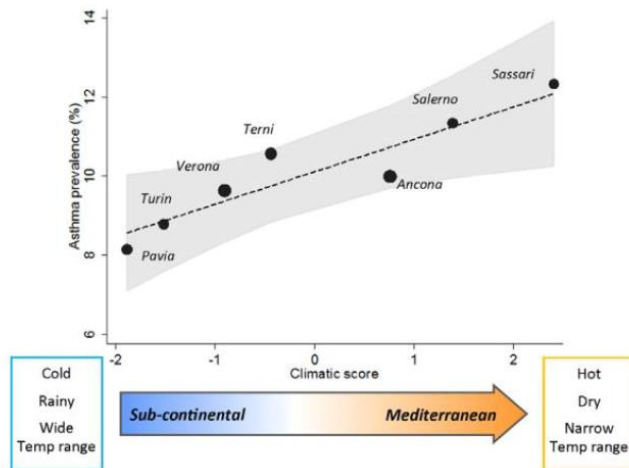
	Pisa	Verona	Pavia	Turin	Ancona	Sassari	p-value
<i>Rhinitis</i>							
Allergic rhinitis	15.5	22.2	23.3	24.2	28.6	25.3	<0.001
Rhinitis symptoms	33.2	31.2	32.9	3.8	40.5	34.0	<0.001
Rhinitis medications	30.4	14.2	14.8	15.8	23.6	18.6	<0.001
Rhinitis (combined) ^a	48.7	35.9	36.9	30.7	45.5	37.2	<0.001
<i>Asthma</i>							
Asthma diagnosis	8.3	8.9	7.8	8.2	10.7	13.2	<0.001
Attacks of asthma	3.2	5.2	4.4	6.5	4.8	8.5	<0.001
Asthma medications	7.2	3.5	3.2	4.3	3.9	7.5	<0.001
Asthma (combined) ^b	10.7	9.3	9.6	9.3	11.3	14.3	<0.001
<i>Asthma-like symptoms</i>							
Wheezing	7.6	6.4	10.3	10.8	11.3	14.5	<0.001
Attacks of breathlessness with wheezing	7.6	7.0	2.9	3.4	1.7	8.5	<0.001
Night awakenings	6.8	9.0	9.8	12.5	9.2	11.7	<0.001

^a allergic rhinitis or rhinitis symptoms or rhinitis medications; ^b asthma diagnosis or asthma attacks or asthma medications.

Tratto da: Maio S et al., Environ Res 2023.

La prevalenza di asma non è quindi omogenea in Italia. Nell’ambito dello studio GEIRD (*Genes-Environment Interactions in Respiratory Diseases*), condotto su adulti della popolazione residenti in 7 città italiane, l’analisi ha confermato la variabilità climatica come uno dei fattori correlati all’eterogeneità geografica dell’asma in Italia. Le aree a clima mediterraneo (clima caldo, siccità) sono infatti caratterizzate da prevalenze di asma superiori rispetto alle aree a clima subcontinentale (clima freddo e piovoso). La prevalenza di asma è risultata compresa tra l’8,1% (Pavia) e il 12,3% (Sassari); la prevalenza di sintomi asmatiformi variava invece tra il 23,0% (Pavia) e il 27,8% (Sassari) (Figura 4) (Pesce G et al., Sci Total Environ 2016).

Figura 4. Prevalenza di asma e aree climatiche



Tratto da: Pesce G et al., Sci Total Environ 2016.

Uno dei potenziali fattori di rischio correlati al clima è la variabilità nella distribuzione geografica delle piante arboree ed erbe di interesse allergologico. Tra le principali famiglie in Italia ricordiamo le Poaceae (per es. frumento), le Urticaceae (parietaria), le Oleaceae (ulivo), le Cupressaceae (cipresso), le Coryloideae (nocciolo), le Betulaceae (betulla) e l’Ambrosia. Per valutare i possibili effetti a lungo termine dell’esposizione ai pollini, è stata condotta un’analisi dei dati GEIRD nel sottocampione dei rispondenti al questionario postale afferenti a 6 città (8,834 soggetti) per le quali è stato possibile ricavare indicatori “ecologici” di esposizione. Tale analisi non ha però supportato l’ipotesi che la variabilità nelle concentrazioni dei pollini tra i centri coinvolti sia un fattore centrale per spiegare la distribuzione geografica dell’asma in Italia (Marchetti P et al., Sci Total Environ 2017).

Più recentemente, sulla base di dati raccolti in 13 centri italiani, è stato mostrato come le variazioni climatiche possano influenzare l’incidenza dell’asma su lunghi intervalli di tempo, condividendo la stessa periodicità (6 anni), cioè periodi di massima siccità corrispondono a periodi di massima incidenza di asma (Figura 5) (Bonomo S et al., Sci Rep 2023).

Figura 5. Comparazione del trend temporale di indicatori climatici e incidenza di asma

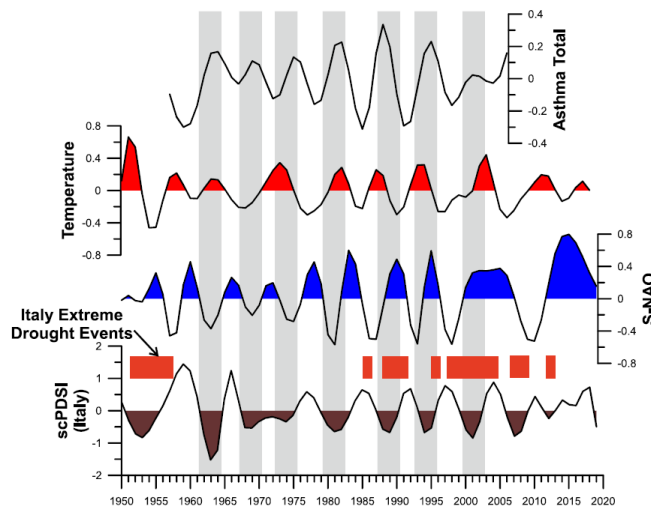


Figure 3. Comparison in time domain between the IMFs2 of the self-calibrated palmer drought severity index (scPDSI), Summer North Atlantic Oscillation index (S-NAO), summer mean data of the Italy land Temperature, and annual asthma total incidence. Italy extreme drought events (modified from Spinoni et al.⁵⁰) were reported.

Tratto da: Bonomo E et al., Sci Rep 2023

Un altro studio condotto sugli stessi dati ha valutato l'incidenza di asma dal 1940 al 2010 mostrando un aumento percentuale del +3,9% (IC95% 3,1-4,5) dal 1940 fino al 1995 e poi una stabilizzazione dell'incidenza dell'asma dovuta principalmente ad una diminuzione dei tassi di asma atopica dopo il 1995, mentre l'asma non atopica ha continuato ad aumentare (Pesce G et al., PLoS One 2015).

Prendendo in considerazione due indagini epidemiologiche condotte a Pisa nel 1991-93 e nel 2009-2011, è stato possibile stimare i tassi di incidenza cumulativa e quelli di incidenza annuale derivati da un follow-up di 18 anni (Maio S et al., Respir Med 2019). I tassi di incidenza cumulativa osservati erano: 3,2% per diagnosi di asma, 6,6% per attacchi di asma e 4,5% per sibili (Figura 6). I corrispondenti tassi di incidenza annuale erano: 1,8‰/anno per diagnosi di asma, 3,8‰/anno per attacchi di asma, 2,6‰/anno per sibili.

Figura 6. Incidenza cumulativa di sintomi/diagnosi respiratori e allergici nell'arco di 18 anni

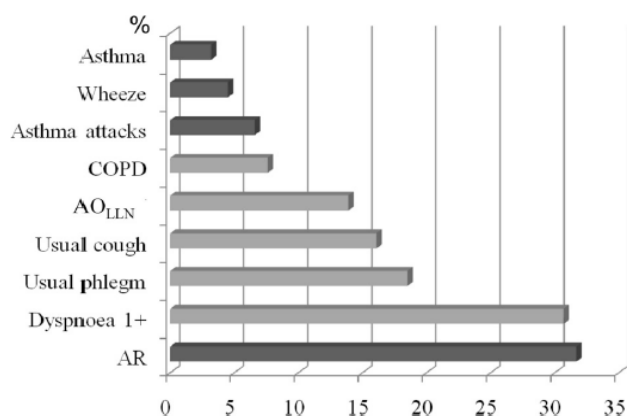


Fig. 1. 18-yr cumulative incidence of respiratory and allergic symptoms/diseases (%). COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; AO_{LLN}: Airway obstruction computed according to the lower limit of normal; AR: allergic rhinitis. In dark grey, asthma/allergic symptoms/diseases; in light grey, bronchitic symptoms/diseases.

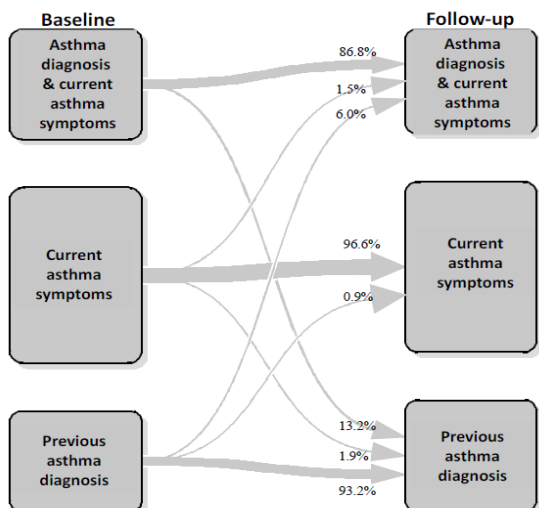
Tratto da: Maio S et al., Respir Med 2019.

Tra i determinanti delle incidenze osservate, sono risultati statisticamente significativi: l'esposizione lavorativa persistente (OR 4,4, intervallo di confidenza al 95% - IC95% - 1,4 – 13,6) per la diagnosi di asma; l'abitudine al fumo persistente (OR 2,7, IC95% 1,1 - 6,4) e l'incidenza di esposizione al traffico autoveicolare (OR 5 2,2, IC95% 1,1 – 4,5) per gli attacchi di asma (Maio S et al., Respir Med 2019). Dati recenti dello studio BIGEPI confermano il ruolo delle esposizioni lavorative regolari a polveri, gas e fumi nell'eziopatogenesi di asma, documentando la maggiore prevalenza di asma con bronchite cronica/BPCO (OR 1,80, IC95% 1,14-2,85) e la più intensa attività della malattia (OR 1,77, IC95% 1,20-2,60) nei soggetti esposti rispetto ai non esposti (Locatelli et al., E&P 2023)

Nell'ambito del progetto di ricerca indipendente finanziato da AIFA e denominato AGAVE ("Severe Asthma: epidemiological and clinical cohorts follow up by registry and questionnaires; therapeutic appropriateness and outcome assessment, according to GINA guidelines"), è stato possibile valutare l'andamento longitudinale dei pattern di asma in soggetti con sintomi/diagnosi di asma facenti parte dei campioni di popolazione generale dell'area urbana-suburbana di Pisa e della zona del delta del Po (Maio S et al., J Clin Med 2020). Utilizzando una *latent transition analysis* sono stati valutati i fenotipi asmatici al basale ed al follow-up ad un anno nonché i pattern longitudinali.

Per i primi, è stata osservata un'elevata stabilità dei fenotipi tra lo studio basale ed il follow-up, con valori intervallati tra 86,8% per il fenotipo "diagnosi di asma e sintomi asmatici correnti", 93,2% per il fenotipo "diagnosi di asma pregressa" e 96,6% per il fenotipo "sintomi asmatici correnti" (Figura 7).

Figura 7. Variazioni dei fenotipi di asma dal basale al follow-up nello studio AGAVE (braccio epidemiologico)



Tratto da: Maio S et al., J Clin Med 2020.

Per quanto riguarda i pattern longitudinali, ne sono stati identificati quattro, in ordine di frequenza: “sintomi asmatici persistenti senza diagnosi di asma”; “diagnosi di asma persistente con sintomi asmatici persistenti/incidenti”; “diagnosi di asma persistente con sintomi asmatici remittenti”; “asma progressa” (Figura 8).

Figura 8. Pattern di asma longitudinali

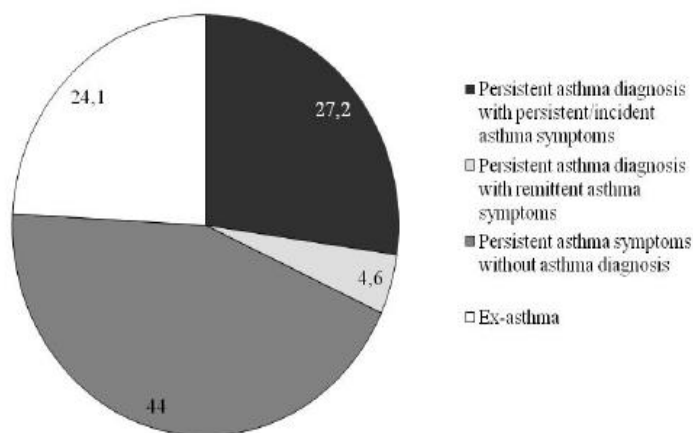


Figure 3. Longitudinal asthma patterns.

Tratto da: Maio S et al., J Clin Med 2020.

Informazioni sulla prevalenza di asma sono state ottenute anche dai dati sull’assunzione di farmaci. Un’indagine condotta nell’Unione Europea (*European Community Respiratory Health Survey III*) ha evidenziato che, negli anni 2011–2014, il 4% di un campione della popolazione adulta italiana aveva assunto corticosteroidi per via inalatoria negli ultimi 12 mesi, a fronte di una prevalenza di asma corrente del 9,7%. È stata inoltre evidenziata una tendenza all’aumento nell’utilizzo dei corticosteroidi inalati negli ultimi vent’anni, più marcato nella popolazione europea (variazione percentuale +4,30%, IC95% 3,63% - 4,96%), e meno marcato in Italia (1,07%, IC95%: -1,48% - 3,62%) (Figura 9) (Janson C et al., ERJ Open Res 2019).

Figura 9. Cambiamento nella percentuale di uso di farmaci corticosteroidi inalatori

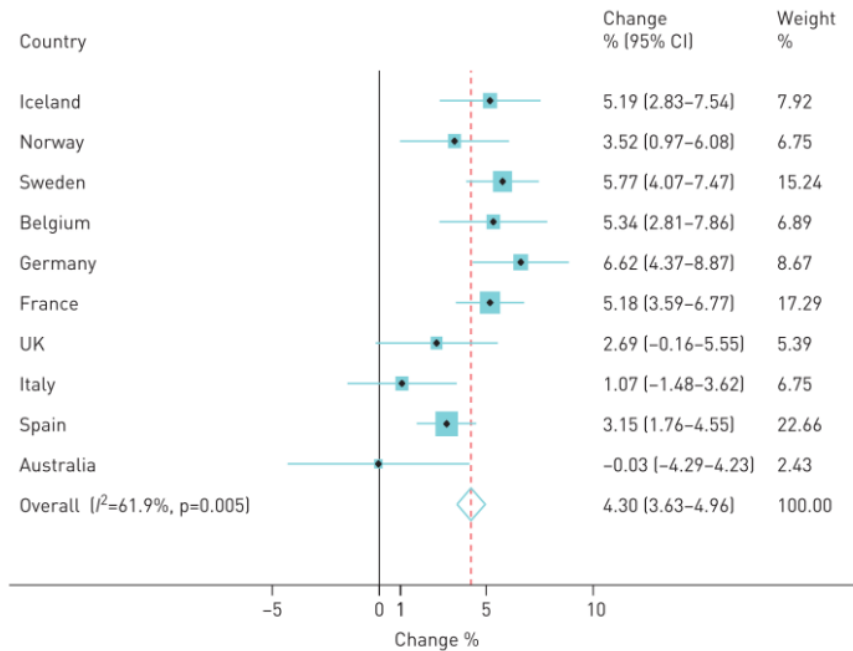


FIGURE 2 Change in the use of inhaled corticosteroids [as a single inhaler or in combination; any use in the last 12 months] in the random sample between European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) I and III analysed by country and combined in a meta-analysis. Analysis was not possible for Estonia due to the limited number of participants. The area of each square is proportional to the reciprocal of the variance of the estimate for the country. The combined random effects estimate is shown by the dashed line; the width of the diamond is the 95% confidence interval.

Tratto da: Janson C et al., ERJ Open Res 2019.

Nello stesso periodo (2011–2014), la prevalenza di asma con coesistente BPCO è risultata compresa tra il 2,4% (volume espiratorio forzato nel primo secondo/capacità vitale forzata - FEV₁/FVC - minore del limite inferiore di normalità) e il 3,5% (FEV₁/FVC minore di 0.70): la variabilità nella stima è legata alla definizione utilizzata per identificare l'ostruzione bronchiale persistente (Marcon et al., Eur Respir J 2022).

GEIRD ha contribuito alla valutazione dei fattori di rischio e alla caratterizzazione clinica dell'asma anche mediante la raccolta di dati obiettivi e la somministrazione di questionari dettagliati. Utilizzando un disegno di studio multicaso-controllo, lo studio ha evidenziato associazioni significative dell'asma con un indicatore di arteriopatia periferica sintomatica, la claudicatio intermittens (Rapporto tra Rischi Relativi [RRR] 1,51, IC95% 1,04 – 2,21) (Ferrari M et al., PLoS One 2019). Nei fumatori correnti la presenza di asma aumentava la probabilità di smettere di fumare, dal 32% al 49% durante un periodo di osservazione di 9 anni (Finocchio E et al., Int J Environ Res Public Health 2021). Per quanto riguarda la relazione inversa, il fumo scatenava attacchi d'asma nei soggetti con asma, ma non modificava l'insorgenza della malattia nei soggetti non-asmatici, che era pari al 4,6% nei non-fumatori ed al 4,4% nei fumatori durante un follow-up di 9 anni (Verlato G et al., Int Arch Allergy Immunol 2016). La presenza di asma corrente è stata inoltre messa in relazione a una minore qualità della vita. Confrontati con il gruppo di riferimento (individui non affetti da asma, rinite o bronchite cronica/BPCO), i soggetti con asma corrente hanno mostrato punteggi più bassi nella scala di qualità della vita SF36 sia per la componente mentale (-1,7, IC95% -2,8, -0,6) sia per la componente fisica (-2,2, IC95% -4,1 - 0,3) (Cappa V et al., BMC Pulm Med 2019). Tali soggetti hanno anche riferito più frequentemente umore depresso e anedonia, sintomi suggestivi di disturbo depressivo maggiore ricavati dal Patient Health Questionnaire (PHQ-2). La prevalenza di depressione è risultata del 16,7% nei soggetti con asma e del 5,1% nel gruppo di controllo (RRR 5,02, IC95% 3,17 -7,97). Nell'asma la depressione è anche risultata associata a un minore controllo della malattia (Grosso A et al., Respir Med 2019).

Recentemente lo studio BIGEPI ha analizzato l'associazione fra esposizione a lungo termine ad inquinamento atmosferico e morbosità in 6 città italiane, mostrando attraverso analisi con modelli multi-inquinanti una incrementata probabilità di asma per incrementi di 10 µg/m³ di esposizione a PM e NO₂ (OR 1,26, IC95% 1,08-1,47 per PM_{2.5}; OR 1,23, IC95% 1,08-1,40 per PM₁₀; OR 1,08, IC95% 1,03-1,12 per NO₂). L'esposizione all'O₃ estivo è risultata associata con gli attacchi di asma (OR 1,37, IC95% 1,08-1,75) (Maio S et al., Environ Res 2023).

C) PREVALENZA ED INCIDENZA DELL'ASMA IN ITALIA SU CAMPIONI DI POPOLAZIONE PEDIATRICA

In Italia, i risultati degli studi analitici in età pediatrica riportano dati sulla prevalenza dell'asma e sui determinanti ambientali di esposizione.

Uno studio condotto su circa 2000 scolari esaminati tramite questionario respiratorio, Skin Prick Test (SPT) e spirometria a Palermo ha quantificato la distribuzione dell'asma corrente riportando una prevalenza di 4,2%. L'asma corrente atopica è risultata tre volte più frequente dell'asma non atopica. Inoltre, è stato mostrato che evitare l'esposizione ai fattori di rischio ambientali considerati (traffico autoveicolare, muffe e fumo passivo) preverrebbe una quota importante di asma (Figura 10) (Cibella F et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2011).

Figura 10. Percentuale di malattie prevenibili eliminando l'esposizione ai fattori di rischio

Table 4 Population attributable risk, expressed as percent (PAR%), for different variables and relevant to current asthma, rhinoconjunctivitis not associated with asthma, and impaired lung function (FEV₁/FVC% below the 5th percentile of its normal distribution)

	Current asthma	Rhinoconjunctivitis	Impaired lung function	Eczema
Atopy	54.5	17.2	–	–
Parental asthma	29.8	–	–	–
Current asthma	NA	8.6	8.5	6.7
Rhinoconjunctivitis	32.2	NA	–	23.1
Eczema	10.1	7.4	–	NA
Environmental tobacco smoke	18.1	18.8	–	–
Mold/dampness exposure	7.6	7.0	–	–
Exposure to traffic	15.1	7.8	14.1	–

Missing PAR values were not computed because of very low ORs in the relevant logistic models.

NA, value not available.

Tratto da: Cibella F et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2011

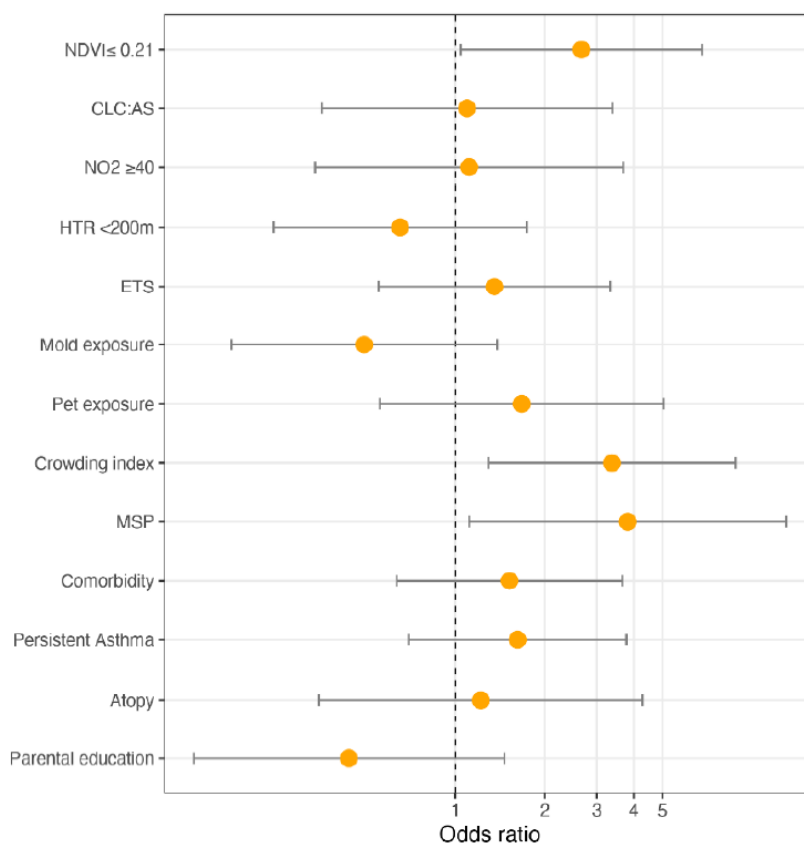
Più recentemente, uno studio su bambini di età compresa tra 7 e 16 anni e residenti nel sud Italia, ha mostrato come il fumo materno durante la gravidanza sia associato (OR 1,79, IC95% 1,30-2,48) a malattie respiratorie acute nei primi due anni di vita e questa associazione sia influenzata dal sesso. Inoltre, le malattie respiratorie acute nei primi due anni di vita sono, a loro volta, un fattore di rischio significativo (OR 8,53, IC95% 4,15-17,52) per asma corrente. Riguardo alla funzionalità polmonare, i maschi esposti a fumo materno durante la gravidanza avevano un flusso espiratorio forzato dal 25 al 75% della FVC (FEF_{25-75%}) significativamente inferiore rispetto ai maschi non esposti (Drago G et al., *Int J Environ Res Public Health* 2020). In un recente studio su adolescenti (10-14 anni) residenti a Viadana e a Palermo è emerso come un importante determinante

dell'abitudine al fumo in gravidanza, associata allo sviluppo di asma nel bambino, sia il basso livello di istruzione. Questi risultati suggeriscono l'importanza di promuovere politiche sanitarie ad hoc per favorire la cessazione del fumo, soprattutto durante la gravidanza (Rocco I, et al., *Int J Environ Res Public Health*. 2022).

Tra i determinanti dell'impatto dell'asma, il ruolo di una assunzione dietetica sbilanciata, ed in particolare di una dieta pro-infiammatoria è stato valutato in uno studio su 415 bambini di età compresa tra 5 e 14 anni. I bambini con una dieta pro-infiammatoria avevano un carico di sintomi più elevato ed una funzione polmonare peggiore (Cilluffo G et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2022).

Il ruolo dei fattori ambientali esterni e interni su controllo dell'asma è stato investigato in una coorte di 179 bambini asmatici (5–16 anni). Una bassa esposizione alle aree “verdi” (valutata come indice di vegetazione differenziale normalizzato - NDVI) è risultata un fattore di rischio significativamente associato ad asma non controllato (OR 2,66, IC95% 1,04–6,80), insieme all'esposizione al fumo passivo durante la gravidanza (OR 3,82, IC95% 1,11–13,06) e al sovraffollamento dell'abitazione (OR 3,38, IC95% 1.29–8.81, per un aumento unitario dell'indice di affollamento domestico) (Figura 11). I risultati di questo studio forniscono una valutazione completa di esposizioni ambientali legate alle aree urbane sul controllo dell'asma nei bambini (Cilluffo G et al., *Int J Environ Res Public Health* 2022).

Figura 11. Risultati del modello di regressione logistica a effetti misti per il controllo dell'asma



Tratto da: Cilluffo G et al., *Int J Environ Res Public Health* 2022

Recentemente, l'effetto sulla funzione respiratoria dell'esposizione “verde”, “grigia” e dell'inquinamento atmosferico è stato valutato contemporaneamente sulle condizioni respiratorie/allergiche e sui sintomi generali negli scolari di Palermo (Cilluffo G et al., *Environ Health* 2018). Un'esposizione molto bassa alle aree verdi, vivere in aree con intenso tessuto urbano, vivere in prossimità (≤ 200 m) di strade ad alto traffico ed un'elevata esposizione a NO_2 ($\geq 60 \mu\text{g}/\text{m}^3$) sono stati associati a sintomi oculari (bruciore, arrossamento, prurito, secchezza, gonfiore, sensazione di sabbia negli occhi) o sintomi generali (gola secca, mal di gola, sensazione di freddo, cefalea, malessere, disagio fisico, stanchezza eccessiva, influenza o febbre, brividi

di freddo). L'effetto dell'esposizione a spazi "verdi" o "grigi" sulla funzione respiratoria è stato valutato in bambini-adolescenti (10–15 anni) di Palermo, mostrando come vivere all'interno di spazi verdi fosse associato ad un FEV₁ ed un FVC più alto rispetto al vivere in spazi grigi (Cilluffo G et al., Int J Hyg Environ Health 2022).

D) REGISTRI DELL'ASMA GRAVE IN ITALIA

In Italia, negli ultimi anni sono stati sviluppati registri e iniziative per il monitoraggio dell'asma grave/non controllato in pazienti adulti, quali il Registro Italiano dell'Asma grave/non controllato (RitA) (Maio S et al., Allergy 2018), la Rete Italiana dell'Asma Grave (SANI) (Heffler E et al., J Allergy Clin Immunol Pract 2019; Puggioni F et al., J Asthma Allergy 2020), il Registro Italiano sull'Asma Grave (IRSA) (Bilò B et al., Eur Ann Allergy Clin Immunol 2021).

In un recente editoriale (Maio S et al., Eur Ann Allergy Clin Immunol 2021), sono stati paragonati i dati di queste tre iniziative italiane: emerge chiaramente che le caratteristiche descrittive dei pazienti sono ampiamente comparabili, anche se in RiTA ci sono più soggetti obesi e in IRSA più fumatori. Anche i dati sulle comorbidità sono comparabili, ad eccezione di rinite allergica e atopia, più frequenti in RiTA, e di polipi nasali e sinusiti in IRSA. I pazienti RiTA sembrano avere meno riacutizzazioni e accesso ai servizi sanitari, un pattern ostruttivo più basso, valori di FE_{NO} e IgE più bassi, ma valori di eosinofilia più elevati. Infine, per quanto riguarda i farmaci, in SANI si registra un maggiore utilizzo di corticosteroidi orali e un minore utilizzo di antileucotrienici. Pertanto, nel complesso, i pazienti con asma grave/non controllato arruolati sono caratterizzati da caratteristiche simili, con alcune variabilità probabilmente dovute alle diverse peculiarità dei centri clinici coinvolti (vedi tabella seguente).

Table 1 - Comparison among patients' characteristics of IRSA (9) registry, SANI network (8) and RiTA registry (7).

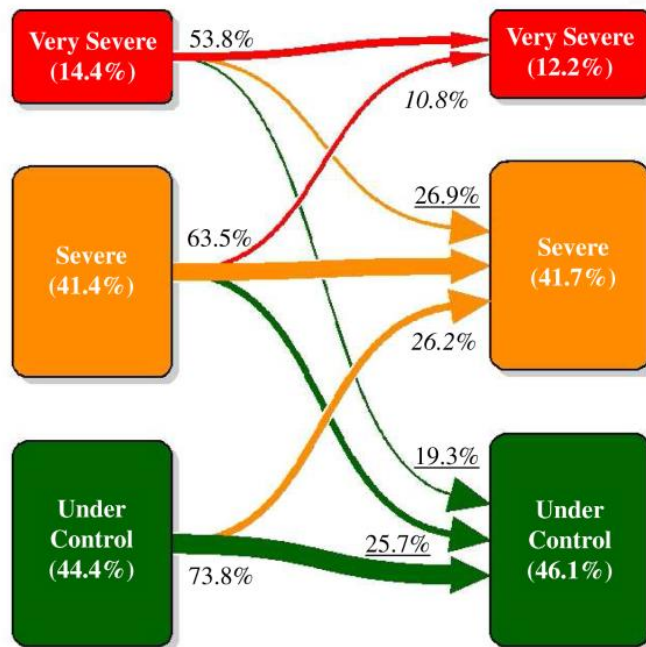
	IRSA	SANI	RITA
N	851	437	493
Females (%)	61.1	57.2	60.6
Age (mean ± SD), yrs	54.8 ± 13.8	54.1 ± 13.7	53.8 ± 13.4
Age at symptoms' onset (mean ± SD), yrs	29.0 ± 16.7	32.4 ± 17.1	30.2 ± 16.8
Late asthma diagnosis (> 40 yrs) (%)	---	38.2	37.6
Late asthma symptoms (> 40 yrs) (%)	25.0	---	29.8
BMI (mean ± SD), Kg/m ²	26.6 ± 5.0	26.2 ± 5.0	27.3 ± 5.0
BMI groups (%):			
underweight/normal	39.5	45.1	35.4
overweight	40.9	35.0	38.2
obese	19.6	19.9	26.4
Smoking habits (%):			
smoker	6.3	2.7	2.8
ex-smoker	21.4	20.1	33.2
no smoker	72.3	77.2	64.0
Allergic rhinitis (%)	---	44.6	62.4
Bronchiectasis (%)	---	16.0	13.9
Nasal polyps (%)	42.7	---	30.2
Sinusitis (%)	51.8	---	37.9
	IRSA	SANI	RITA
CRSwNP (%)	---	42.6	---
GERD (%)	43.5	---	42.1
Aspirin intolerance (%)	16.1	---	22.0
Psychic disorders (%)	8.9	---	9.2
Atopy (%)	73.1	70.7	81.9
Occupational related asthma (%)	6.0	---	4.8
At least one exacerbation last 12 months (%)	83.1	82.6	55.7
At least one hospitalization last 12 months (%)	17.9	---	7.3
At least one ED visit last 12 months (%)	23.6	---	9.7
ACT score (mean ± SD), pts	17.2 ± 4.9	17.2 ± 5.4	19.4 ± 4.6
FENO level > 25 ppb (%)	---	59.1	48.3
FEV ₁ % pred (mean ± SD)	70.8 ± 19.9	71.4 ± 20.2	75.1 ± 20.5
FVC % pred (mean ± SD)	86.4 ± 18.3	85.7 ± 21.1	91.3 ± 19.8
FEV ₁ /FVC % (mean ± SD)	69.5 ± 15.3	65.3 ± 14.2	70.0 ± 31.0
Blood Eosinophils level ≥ 300 (mm ³) (%)	53.7	58.8	71.2
Total IgE (median, IQR) (kU/l)	---	---	323.0 (152.5-598.5)
Total IgE (mean ± SD) (kU/l)	448.2 ± 930.6	470.3 ± 812.9	---
ICS + LABA (%)	94.2	100	93.6
Omalizumab (%)	32.2	57.0	64.1
Mepolizumab (%)	28.2	11.2	---
Benralizumab (%)	4.1	---	---
Oral corticosteroids (%)	31.8	64.1	16.0
LTRAs (%)	51.9	46.4	53.3
LAMA (%)	39.1	35.7	---

SD: standard deviation; BMI: body mass index; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyps; GERD: gastroesophageal reflux disease; ED: emergency department; ACT: asthma control test; FENO: fractional exhaled nitric oxide; FEV₁ % pred: percentage of predicted values of forced expiratory volume in the first second; FVC % pred: percentage of predicted values of forced vital capacity; IgE: immunoglobulin E; IQR: interquartile range; ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta agonists; LTRAs: leukotriene receptor antagonists; LAMA: long-acting muscarinic antagonist.

Tratto da: Maio S et al., Eur Ann Allergy Clin Immunol 2021.

Lo studio AGAVE, attraverso i dati inseriti nel registro RiTA, ha valutato i cambiamenti longitudinali (a 12 mesi) in 180 pazienti con asma grave/non controllato gestiti nell'ambito della normale routine clinica dai centri clinici di Pisa, Ancona e Perugia. I dati hanno mostrato un'elevata stabilità nei fenotipi che variava dal 53,8% per l'asma "molto grave" al 73,8% per l'asma "sotto controllo". Un miglioramento del fenotipo è emerso nel 46,2% e il 25,7% dei pazienti "molto gravi" e "gravi". Il peggioramento della malattia è risultato in percentuale minore con il 10,8% dei pazienti "gravi" diventati "molto gravi" e il 26,2% dei pazienti "sotto controllo" diventati "gravi" (Figura 12) (Maio et al., Respir Med 2022).

Figura 12. Variazioni dei fenotipi di asma dal basale al follow-up nello studio AGAVE (braccio clinico)



Tratto da: Maio S et al., Respir Med 2022

La Rete Italiana Pediatrica Asma Grave (IPSAN) della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) ha fornito una caratterizzazione dettagliata dei bambini con asma grave arruolati e trattati in 16 centri specializzati per l'asma pediatrico nel Nord, Centro e Sud Italia. La raccolta di dati è stata eseguita su 41 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con SA e 78 coetanei di pari età con asma persistente non grave. Le caratteristiche indipendentemente e significativamente associate a asma grave includevano la sensibilizzazione agli allergeni alimentari (OR 4,73, IC 95% 1,21–18,53), il ricovero per asma durante la vita (OR 3,71, IC 95% 1,11–12,33), le visite al pronto soccorso per asma durante l'ultimo anno (OR 11,98, IC 95% 2,70–53,11) ed i sintomi determinati dall'attività fisica (OR 12,78, 95%IC 2,66–61,40). I bambini con asma grave avevano valori spirometrici inferiori rispetto ai coetanei con asma non grave, sebbene il 56% di loro avesse un FEV₁ nella norma per l'età. Il punteggio della qualità della vita (QoL) era peggiore nei pazienti con asma grave rispetto ai soggetti con asma persistente non grave (5,9 contro 6,6, p-value 0,005) (Montella S, et al., Ital J Pediatr 2016). Successivamente, lo stesso gruppo IPSAN SIMRI ha condotto uno studio multicentrico caso-controllo su 47 bambini con SA e 94 bambini con asma moderata (MA), applicando un'analisi *Multiple Indicator Multiple Cause (MIMIC model)*, per studiare l'effetto della asma grave (SA) e dell'asma non controllato (NC) sulla QoL ed i disturbi del comportamento. Il modello MIMIC ha mostrato che le entità dell'effetto di SA e NC erano maggiori su QoL (β -0,37 e β -0,30, rispettivamente), rispetto ai problemi comportamentali (β 0,27), confermando che i bambini con SA sono fortemente colpiti da una ridotta QoL e da problemi comportamentali (Montalbano L et al., Sci Rep 2020).

E) IMPATTO SOCIO-ECONOMICO

Uno studio Europeo su adulti (30-54 anni) con asma persistente, in cui sono stati analizzati anche dati italiani, ha mostrato come il costo totale medio per paziente sia di 1583 euro, in gran parte determinato da costi indiretti (ovvero giorni lavorativi persi e giorni con limitazioni alle attività quotidiane 62,5%). Il costo totale previsto per la popolazione di età compresa tra 30 e 54 anni degli 11 paesi europei era di 4,3 miliardi di euro (19,3 miliardi di euro se esteso all'intera popolazione europea di età compresa tra 15 e 64 anni). Il costo totale medio per paziente variava da 509 euro per asma controllato a 2281 euro per asma non controllato (Accordini S et al., *Int Arch Allergy Immunol* 2013).

Un più recente studio Italiano ha analizzato i dati di adulti e bambini con accesso al pronto soccorso per asma nel Lazio. Tra i pazienti adulti ricoverati con diagnosi di asma, il costo medio per la gestione di un paziente in codice verde al pronto soccorso è di 330 euro. Per quanto riguarda il codice giallo ed il codice rosso il costo sale rispettivamente a 444 euro e 808 euro. La popolazione pediatrica ha un costo leggermente più alto: per quanto riguarda il codice verde, il costo medio è di 356 euro, per il codice giallo 562 euro e per il codice rosso 1042 euro. Considerando l'asma grave, i costi salgono a 1495 euro per il codice rosso negli adulti e 1064 euro per il codice giallo nei bambini (Pugliese FR et al., *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020).

BIBLIOGRAFIA

1. **Accordini S**, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, David D, Gulsvik A, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Jøgi R, Pin I, Schoefer Y, Bugiani M, Cazzoletti L, Cerveri I, Marcon A, de Marco R. *The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. Int Arch Allergy Immunol.* **2013**;160(1):93-101.
2. **Bilò MB**, Antonicelli L, Carone M, De Michele F, Menzella F, Musarra A, Tognella S, Vaghi A, Micheletto C. Severe asthma management in the era of biologics: insights of the Italian Registry on Severe Asthma (IRSA). *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* **2021**;53(3):103-114.
3. **Bonomo S**, Marchetti P, Fasola S, Vesentini R, Marcon A, Ferrante G, Antonicelli L, Battaglia S, Bono R, Squillacioti G, Murgia N, Pirina P, Villani S, La Grutta S, Verlato G, Viegi G. *Asthma incidence can be influenced by climate change in Italy: findings from the GEIRD study-a climatological and epidemiological assessment. Sci Rep.* **2023**;13(1):19047.
4. **Cappa V**, Marcon A, Di Gennaro G, Chamitava L, Cazzoletti L, Bombieri C, Nicolis M, Perbellini L, Sembeni S, de Marco R, Spelta F, Ferrari M, Zanolin ME. *Health-related quality of life varies in different respiratory disorders: a multi-case control population based study. BMC Pulm Med.* **2019**;19(1):32.
5. **Cibella F**, Cuttitta G, La Grutta S, Melis MR, Lospalluti ML, Uasuf CG, Bucchieri S, Viegi G. *Proportional Venn diagram and determinants of allergic respiratory diseases in Italian adolescents. Pediatr Allergy Immunol.* **2011**(1 Pt 1):60-8.
6. **Cilluffo G**, Ferrante G, Fasola S, Montalbano L, Malizia V, Piscini A, Romaniello V, Silvestri M, Stramondo S, Stafoggia M, Ranzi A, Viegi G, La Grutta S. *Associations of greenness, greyness and air pollution exposure with children's health: a cross-sectional study in Southern Italy. Environ Health.* **2018**;17(1):86.
7. **Cilluffo G**, Ferrante G, Fasola S, Drago G, Ruggieri, Viegi G, Cibella F, La Grutta S. *Association between greenspace and lung function in Italian children-adolescents. Int J Hyg Environ Health.* **2022**;113947.
8. **Cilluffo G**, Ferrante G, Fasola S, Malizia V, Montalbano L, Ranzi A, Badaloni C, Viegi G, La Grutta S. *Association between Asthma Control and Exposure to Greenness and Other Outdoor and Indoor*

- Environmental Factors: A Longitudinal Study on a Cohort of Asthmatic Children.* **Int J Environ Res Public Health.** **2022**;19(1):512.
9. **Cilluffo G**, Han YY, Ferrante G, Dello Russo M, Lauria F, Fasola S, Montalbano L, Malizia V, Forno E, La Grutta S. *The Dietary Inflammatory Index and asthma burden in children: A latent class analysis.* **Pediatr Allergy Immunol.** **2022**;33(1):e13667.
 10. **Drago G**, Ruggieri S, Cuttitta G, La Grutta S, Ferrante G, Cibella F. *Determinants of Allergic Sensitization, Asthma and Lung Function: Results from a Cross-Sectional Study in Italian Schoolchildren.* **Int J Environ Res Public Health.** **2020**;17(14):5087.
 11. **Ferrari M**, Piccinno E, Marcon A, Marchetti P, Cazzoletti L, Pirina P, Battaglia S, Grosso A, Squillacioti G, Antonicelli L, Verlato G, Pesce G. *Chronic bronchitis without airflow obstruction, asthma and rhinitis are differently associated with cardiovascular risk factors and diseases.* **PLoS One.** **2019**;14(11):e0224999
 12. **Finocchio E**, Olivieri M, Nguyen G, Bortolami O, Marchetti P, Vesentini R, Torroni L, Spiteri G, Locatelli F, Moretti F, Fois A, Pirina P, Ferrari M, Verlato G. *Effects of Respiratory Disorders on Smoking Cessation and Re-Initiation in an Italian Cohort Study.* **Int J Environ Res Public Health.** **2021**;18(3):903.
 13. **García-Marcos L**, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang C-Y, Sony AE, Ellwood P, Marks GB, Mortimer K, Martínez-Torres AE, Morales E, Perez-Fernandez V, Robertson S, Rutter CE, Silverwood RJ, Strachan DP; Global Asthma Network Phase I Study Group. *The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study.* **Eur Respir J.** **2022**;60(3):2102866.
 14. **GBD 2017 Causes of Death Collaborators.** *Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* **Lancet.** **2018**;392(10159):1736-1788.
 15. **GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators.** *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* **Lancet.** **2018**;392(10159):1789-1858.
 16. **Grosso A**, Pesce G, Marcon A, Piloni D, Albicini F, Gini E, Marchetti P, Battaglia S, Ferrari M, Fois A, Piccioni P, Antonicelli L, Verlato G, Corsico AG. *Depression is associated with poor control of symptoms in asthma and rhinitis: A population-based study.* **Respir Med.** **2019**;155:6-12.
 17. **Heffler E**, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia G, Senna G, Canonica GW; SANI Network. *The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives.* **J Allergy Clin Immunol Pract.** **2019**;7:1462-68.
 18. **Janson C**, Accordini S, Cazzoletti L, Cerveri I, Chanoine S, Corsico A, Ferreira DS, Garcia-Aymerich J, Gislason D, Nielsen R, Johannessen A, Jogi R, Malinovschi A, Martinez-Moratalla Rovira J, Marcon A, Pin I, Quint J, Siroux V, Almar E, Bellisario V, Franklin KA, Gullón JA, Holm M, Heinrich J, Nowak D, Sánchez-Ramos JL, Weyler JJ, Jarvis D. *Pharmacological treatment of asthma in a cohort of adults during a 20-year period: results from the European Community Respiratory Health Survey I, II and III.* **ERJ Open Res.** **2019**;5(1):00073-2018.
 19. **Locatelli F**, Murgia N, Baldacci S, Battaglia S, Bilò MB, Calciano L, Squillacioti G, Corsico A, Gariazzo C, Marchetti P, Massari S, Pirina P, Spiteri G, Torroni L, Viegi G, Verlato G, Marcon A, Maio S; Gruppo Collaborativo BIGEPI. *The role of exposure to airborne pollutants in the workplace on the prevalence and severity of chronic respiratory disease in Italy.* **Epidemiol Prev.** **2023** Nov-Dec;47(6):56-66.
 20. **Maio S**, Baldacci S, Carrozzi L, Pistelli F, Angino A, Simoni M, Sarno G, Cerrai S, Martini F, Fresta M, Silvi P, Di Pede F, Guerriero M, Viegi G. *Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25-yr population study.* **Respir Med.** **2016**;110:58-65.
 21. **Maio S**, Baldacci S, Bresciani M, Simoni M, Latorre M, Murgia N, et al; AGAVE group. *RIa: The Italian severe/uncontrolled asthma registry.* **Allergy.** **2018**;73:683-95.

22. **Maio S**, Baldacci S, Carrozzi L, Pistelli F, Simoni M, Angino A, La Grutta S, Muggeo V, Viegi G. 18-yr cumulative incidence of respiratory/allergic symptoms/diseases and risk factors in the Pisa epidemiological study. **Respir Med.** **2019**;158:33-41.
23. **Maio S**, Baldacci S, Simoni M, Angino A, La Grutta S, Muggeo V, Fasola S, Viegi G, On Behalf Of The Agave Pisa Group. Longitudinal Asthma Patterns in Italian Adult General Population Samples: Host and Environmental Risk Factors. **J Clin Med.** **2020**;9(11):3632.
24. **Maio S**, Baldacci S, Cecchi L, Viegi G. The severe asthma registries: a way to better know and fight the disease. **Eur Ann Allergy Clin Immunol.** **2021**;53(3):99-102.
25. **Maio S**, Murgia N, Tagliaferro S, Angino A, Sarno G, Carrozzi L, Pistelli F, Bacci E, Paggiaro PL, Latorre M, Baldacci S, Viegi. *The Italian severe/uncontrolled asthma registry (RIa): A 12-month clinical follow-up.* **Respir Med.** **2022**:205:107030.
26. **Maio S**, Fasola S, Marcon A, Angino A, Baldacci S, Bilò MB, Bono R, La Grutta S, Marchetti P, Sarno G, Squillacioti G, Stanisci I, Pirina P, Tagliaferro S, Verlato G, Villani S, Gariazzo C, Stafoggia M, Viegi G; BIGEPI group. *Relationship of long-term air pollution exposure with asthma and rhinitis in Italy: an innovative multipollutant approach.* **Environ Res.** **2023**;224:115455.
27. **Marchetti P**, Pesce G, Villani S, Antonicelli L, Ariano R, Attena F, Bono R, Bellisario V, Fois A, Gibelli N, Nicolis M, Olivieri M, Pirina P, Scopano E, Siniscalco C, Verlato G, Marcon A. *Pollen concentrations and prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy: Evidence from the GEIRD study.* **Sci Total Environ.** **2017**;584-585:1093-1099.
28. **Marcon A**, Locatelli F, Accordini S. *The coexistence of asthma and COPD: some considerations about prevalence and lung function decline.* **Eur Respir J** **2022**;59(3):2200096.
29. **Montella S**, Baraldi E, Cazzato S, Aralla R, Berardi M, Brunetti LM, Cardinale F, Cutrera R, de Benedictis FM, di Palma E, Di Pillo S, Fenu G, La Grutta S, Lombardi E, Piacentini G, Santamaria F, Ullmann N, Rusconi F; Italian Pediatric Severe Asthma Network (IPSAN) on behalf of the Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases (SIMRI). *Severe asthma features in children: a case-control online survey.* **Ital J Pediatr.** **2016**;42:9.
30. **Montalbano L**, Ferrante G, Montella S, Cilluffo G, Di Marco A, Bozzetto S, Di Palma E, Licari A, Leonardi L, Caldarelli V, Ghezzi M, La Grutta S, Rusconi F; Italian Pediatric Severe Asthma Network (IPSAN) Program of Italian Paediatric Respiratory Society (IPRS). *Relationship between quality of life and behavioural disorders in children with persistent asthma: a Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) model.* **Sci Rep.** **2020**;10(1):6957.
31. **Mortimer K**, Lesosky M, García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, El Sony A, Ellwood P, Marks GB, Martínez-Torres A, Morales E, Perez-Fernandez V, Robertson S, Rutter CE, Silverwood RJ, Strachan DP, Chiang C-Y; Global Asthma Network Phase I Study Group. *The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study.* **Eur Respir J.** **2022**;60(3):2102865.
32. **Pesce G**, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Pirina P, Johannessen A, Accordini S, Zanolin ME, Verlato G, de Marco R. *Seventy Years of Asthma in Italy: Age, Period and Cohort Effects on Incidence and Remission of Self-Reported Asthma from 1940 to 2010.* **PLoS One** **2015**;10(10):e0138570.
33. **Pesce G**, Bugiani M, Marcon A, Marchetti P, Carosso A, Accordini S, Antonicelli L, Cogliani E, Pirina P, Pocetta G, Spinelli F, Villani S, de Marco R. *Geo-climatic heterogeneity in self-reported asthma, allergic rhinitis and chronic bronchitis in Italy.* **Sci Total Environ.** **2016**:544:645-52.
34. **Puggioni F**, Brussino L, Canonica GW, Blasi F, Paggiaro P, Caminati M, Latorre M, Heffler E, Senna G; Severe Asthma Network in Italy (SANI) group. Frequency of Tiotropium Bromide Use and Clinical Features of Patients with Severe Asthma in a Real-Life Setting: Data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) Registry. **J Asthma Allergy.** **2020**;13:599-604.
35. **Pugliese FR**, Guglielmelli E, Angelini D, Cicchini C, Castaldo E, Di Girolamo F, Fedeli A, Ronzoni D, Rumi F, Franceschi F. *Pharmacoeconomic management of patient with severe asthma in the Emergency*

Department: retrospective multicentric and cost of illness study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. **2020**;24(22):11729-11739.

36. **Rocco I**, Cilluffo G, Ferrante G, Cibella F, Marcon A, Marchetti P, Ricci P, Minicuci N, La Grutta S, Corso B. *Investigating the Relationship between Parental Education, Asthma and Rhinitis in Children Using Path Analysis.* **Int J Environ Res Public Health.** **2022**;19(21):14551.
37. **Verlato G**, Nguyen G, Marchetti P, Accordini S, Marcon A, Marconcini R, Bono R, Fois A, Pirina P, de Marco R. *Smoking and New-Onset Asthma in a Prospective Study on Italian Adults.* **Int Arch Allergy Immunol.** **2016**;170(3):149-57.