



**Università degli Studi di Cagliari**

**DOTTORATO DI RICERCA**

**Scienze della Vita, dell'Ambiente e del Farmaco**

**Ciclo XXXIII**

**TITOLO TESI**

*Programma d'intervento educativo per la promozione dell'aderenza terapeutica, controllo della patologia e funzione polmonare nei pazienti asmatici nel setting della farmacia di comunità*

Settore scientifico disciplinare di afferenza  
**CHIM/09 FARMACEUTICO TECNOLOGICO APPLICATIVO**

Presentata da:

*Dott. Enrico Keber*

Tutor

*Prof.ssa Anna Maria Fadda*

Esame finale anno accademico 2019 – 2020  
Tesi discussa nella sessione d'esame di marzo 2021



## **\*\*Indice\*\***

1. Le malattie respiratorie croniche: l'asma bronchiale.....	1
1.1 <i>Patogenesi dell'asma bronchiale</i> .....	2
1.2 <i>Fattori predisponenti e scatenanti l'asma bronchiale</i> .....	4
1.3 <i>I sintomi caratteristici dell'asma bronchiale</i> .....	5
2. L'asma bronchiale: gestione della patologia .....	7
2.1 <i>La terapia inalatoria cronica</i> .....	8
2.2 <i>Pressurized Metered dose inhaler (pMDI)</i> .....	9
2.3 <i>Dry Powder Inhaler (DPI)</i> .....	10
3. Aderenza alle terapie .....	14
4. Il ruolo del farmacista nel supporto al paziente con asma bronchiale .....	18
4.1 <i>Monitoraggio dell'aderenza alla terapia farmacologica nel paziente asmatico</i> .....	18
4.2 <i>Formazione sulla corretta tecnica inalatoria</i> .....	20
4.3 <i>Educazione sanitaria nel paziente asmatico: aree d'intervento del farmacista</i> .....	21
5. Introduzione al progetto di ricerca sperimentale.....	22
6. Programma educativo per pazienti asmatici afferenti alla farmacia di comunità .....	24
6.1 <i>Obiettivo</i> .....	24
6.2 <i>Materiali e metodi</i> .....	24
6.2.1 <i>Disegno dello studio</i> .....	24
6.2.2 <i>Strumenti</i> .....	26
6.2.3 <i>Analisi statistica</i> .....	30
6.2.4 <i>Etica</i> .....	30
6.3 <i>Risultati</i> .....	31
6.3.1 <i>Caratteristiche demografiche e cliniche gruppo d'intervento vs gruppo di controllo</i> .....	31
6.3.2 <i>Outcome clinici gruppo intervento vs controllo tra visita baseline e follow-up</i> .....	31
6.4 <i>Discussione</i> .....	35
6.5 <i>Conclusioni</i> .....	37
7. Validazione della versione italiana del questionario TAI .....	38
<i>Bibliografia</i> .....	40
<i>Allegati</i> .....	54



### **\*\*\*GLOSSARIO\*\*\***

**NCD's**= *non communicable disease*

**SSN**= *Sistema Sanitario Nazionale*

**CRD**= *Chronic Respiratory Disease*

**BPCO**= *Broncopneumopatia Cronico Ostruttiva*

**GINA**= *Global Initiative for Asthma*

**Th2**= *T-helper T2*

**ILC2**= *Cellule linfoidi innate di tipo 2*

**IL-4**= *Interleuchina 4*

**IL-5**= *Interleuchina 5*

**IL-6**= *Interleuchina 13*

**IgE**= *Immunoglobuline di tipo E*

**ICS**= *Corticosteroidi inalatori*

**LABA**=  *$\beta_2$  agonisti a lunga durata d'azione*

**SABA**=  *$\beta_2$  agonisti breve durata d'azione*

**LTRA**= *Antagonisti dei recettori dei leucotrieni*

**pMDI**= *Pressurized Metered dose inhalers*

**DPI**= *Dry Powder Inhalers*

**OMS**= *Organizzazione Mondiale della Sanità*

**ABC Taxonomy**= *Ascertaining Barriers to Compliance Taxonomy*

**TAI<sup>®</sup> test**= *Test of Adherence to Inhaler*

**NICE**= *National Institute for Health and Care Excellence*

**PGEU**= *Pharmaceutical Group of the European Union*

**SIFAC**= *Società Italiana di Farmacia Clinica*

**ACT<sup>®</sup>**= *Asthma Control Test*

**FEV1**= *Volume Espiratorio Massimo nel I Secondo*

**PEF**= *Picco di flusso espiratorio*

## 1. Le malattie respiratorie croniche: l'asma bronchiale

L'aumento della aspettativa di vita e l'invecchiamento della popolazione hanno causato un considerevole incremento della prevalenza delle patologie croniche. Le patologie croniche (*noncommunicable diseases*, NCDs) vengono definite come condizioni di lunga durata che si sviluppano a causa di fattori genetici, psicologici, ambientali e comportamentali, richiedono cure mediche continue e/o limitano le attività quotidiane [1,2]. L'impatto delle NCDs è significativo sul paziente sia in termini di disabilità e diminuzione della qualità di vita, che in termini economici, per terapie ed ospedalizzazioni a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). E' stato stimato che, in tutto il mondo, circa l'80% delle cause di morte per patologie croniche rientri all'interno di soli quattro gruppi di malattie: cardiovascolari, respiratorie, oncologiche e metaboliche (diabete) [3].

Le malattie respiratorie croniche (*Chronic Respiratory Disease*, CRD) sono condizioni che colpiscono le vie aeree o altre strutture del polmone [4]. Tali patologie sono frequenti nella popolazione generale e potenzialmente gravi e fatali: recenti studi hanno rilevato che più di 500 milioni di persone soffrono di CRD, rappresentando una delle più comuni cause di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie [5]. Tra le malattie respiratorie croniche, l'asma bronchiale è seconda per prevalenza solo alla broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) [5]: il suo impatto varia da Paese a Paese [5–7], con una tendenza all'aumento dei casi nel corso degli ultimi decenni. I Paesi maggiormente colpiti sono quelli d'origine anglosassone (Inghilterra, Irlanda, Nord America ed Australia) Nord Europa (Svezia, Norvegia e Paesi Bassi) e parte del Sud America [6,7]. In Europa, nelle aree non precedentemente citate, l'impatto e la penetrazione della malattia nella popolazione generale si aggira attorno al 2.5-10%. Anche in Italia l'asma bronchiale è una patologia non trascurabile. Nel nostro Paese i dati indicano valori di prevalenza compresi tra il 7.0-8.0% [7,8], con picchi nelle regioni del nord/nord-ovest, e con un trend in crescita nell'ultimo decennio. Dal punto di vista del genere, il sesso femminile sembra essere quello maggiormente colpito (7.9% vs 6.8% uomini) [8].

La definizione di asma bronchiale ad oggi condivisa dalla comunità scientifica internazionale, è quella fornita dal *Global Initiative for Asthma (GINA)* attraverso il documento *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Il documento, aggiornato annualmente, rappresenta la più importante linea guida per clinici, ricercatori ed esperti che si occupano di asma, che raccoglie le principali evidenze scientifiche riguardanti la patologia. L'asma bronchiale viene definita dal *GINA* come “una malattia eterogenea, caratterizzata normalmente da un'inflammatione cronica delle vie aeree, definita dalla storia dei sintomi respiratori come sibili, dispnea (respiro corto), costrizione toracica e tosse che variano nel tempo e nell'intensità e sono associati ad una limitazione del flusso aereo” [9].

Quattro sono gli aspetti caratterizzanti l'asma bronchiale messi in risalto dalla definizione: *l'infiammazione*, i *sintomi caratteristici*, la *variazione nel tempo e nell'intensità degli stessi* e la *limitazione del flusso aereo*.

Uno dei punti peculiari della patologia è dato dal fatto che i sintomi variano nel tempo e nell'intensità con uno schema che frequentemente segue un andamento ciclico. Periodi di totale benessere possono alternarsi a momenti di deterioramento grave della condizione respiratoria che coincidono con un aumento della limitazione del flusso aereo (*ostruzione bronchiale*). Questa considerazione è importante sia dal punto di vista clinico che dell'interazione che i diversi professionisti della salute hanno con il paziente. La mancanza di sintomi "*visibili*" può portare il paziente a non gestire il problema con un trattamento farmacologico, causando l'interruzione della terapia e, di conseguenza, condurre l'asmatico ad una gestione scorretta della patologia. L'andamento ciclico dell'asma è da ricercare nella sua patogenesi: *l'infiammazione*.

### *1.1 Patogenesi dell'asma bronchiale*

L'infiammazione delle vie aeree è al centro della patogenesi della malattia. L'asma è un'affezione infiammatoria cronica: il fenomeno persiste anche quando i sintomi non sono percepiti dal paziente. La flogosi induce una maggiore reattività delle vie aeree, in particolare nelle cellule muscolari lisce attorno ai bronchi che, in presenza di alcuni stimoli specifici, si contraggono causando un'ostruzione bronchiale intensa [10]. L'ostruzione è caratterizzata da reversibilità. Tale reversibilità può essere spontanea, oppure indotta da un trattamento farmacologico (farmaci broncodilatatori) in grado di ripristinare la pervietà delle vie aeree nell'arco di pochi minuti. In entrambe i casi la flogosi sottostante continua a persistere e questa è una delle ragioni per cui è fondamentale l'impiego di una terapia antinfiammatoria a lungo termine.

L'infiammazione, come la patologia, può essere eterogena [11] ma la forma più comune è quella che viene definita infiammazione di tipo 2 (*Type-2 inflammation*) [12–14]. Nel fenomeno infiammatorio sono coinvolte numerose cellule e mediatori in grado di produrre cambiamenti clinici e fisiopatologici caratteristici della malattia [15]. L'infiammazione di tipo 2 è mediata principalmente dai linfociti T-helper T2 (*Th2*) e dalle cellule linfoidi innate di tipo 2 (*ILC2*). I due cluster cellulari sono molto simili tra loro ed in grado di produrre le medesime citochine. Le *ILC2*, a differenza dei *Th2*, non hanno bisogno di stimoli antigenici specifici per essere attivate. Le *ILC2* possono essere innescate a seguito di un "dialogo diretto" con l'epitelio delle vie aeree che, quando irritato anche in maniera aspecifica, induce le cellule a produrre citochine.

Diverse sono le citochine prodotte, ma tre sembrano svolgere un ruolo centrale nel processo fisiopatologico: *l'Interleuchina 4 (IL-4)*, *l'interleuchina 5 (IL-5)* e *l'Interleuchina 13 (IL-13)*.

Ognuno di questi mediatori (*Figura 1*) è in grado di generare un effetto specifico che giustifica uno o più sintomi caratteristici dell'asma bronchiale.

L'*Interleuchina 4 (IL-4)* è responsabile della produzione di immunoglobuline di tipo E (IgE), condizione comune nei pazienti che presentano una predisposizione genetica, ad esempio atopia. L'esposizione a specifiche e rilevanti quantità di allergeni induce, attraverso l'attivazione di Th2, una cascata IgE per quel determinato antigene [16]. Possedere le IgE per l'allergene consente al paziente, ogniqualvolta lo incontrerà, di avere a disposizione le "armi" per indurre la degranolazione delle cellule effettrici della reazione allergica: i mastociti. Quando queste cellule degranulano, attivano a cascata una serie di mediatori in grado di indurre le principali caratteristiche della patologia asmatica: perpetuano l'infiammazione ed inducono l'ostruzione bronchiale.

L'*interleuchina 5 (IL-5)* è la citochina che guida la vita di un altro tipo di cellule i *granulociti eosinofili*, elemento caratterizzante l'infiammazione dei pazienti asmatici [17]. Analizzando l'espettorato di un paziente asmatico, la maggioranza dei soggetti presenta un'alta concentrazione di eosinofili, cellule in grado di mediare il danno bronchiale.

L'*interleuchina 13 (IL-13)* coordina il fenomeno infiammatorio di tipo II e risulta direttamente coinvolta nei meccanismi che portano, da un lato all'iperproduzione di muco e dall'altro al rimodellamento delle vie aeree [18]. Questo processo conduce ad un aumento della componente fibrosa e, contemporaneamente, ad una ipertrofia del muscolo liscio attorno al bronco. Il processo, con il passare del tempo, favorisce l'ostruzione bronchiale aumentando la probabilità che diventi meno reversibile e persistente, aggravando la patologia del paziente.

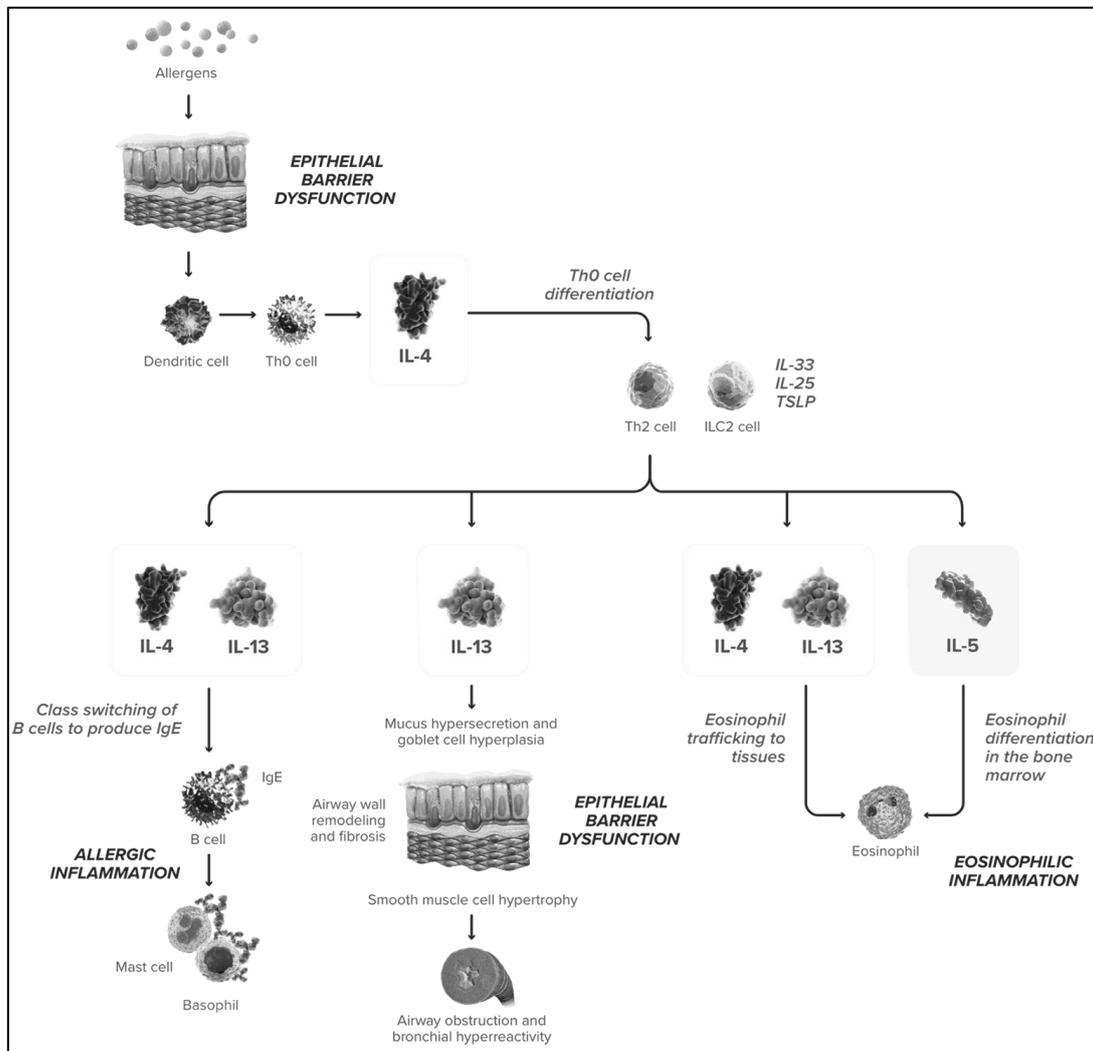


Figura 1: Interleuchine chiave nell'infiammazione di tipo II nell'asma bronchiale [19]

### 1.2 Fattori predisponenti e scatenanti l'asma bronchiale

L'asma è una malattia multifattoriale la cui patogenesi non può essere ascritta all'azione di un unico fattore, vengono coinvolte complesse interazioni tra *fattori individuali* e *condizionamenti ambientali* [9]. Tra i fattori individuali è possibile ricordare la *predisposizione genetica* [20,21], in particolare *l'atopia*. L'esposizione a specifici allergeni domestici (es. acari, polvere...) o ambientali (pollini...) favorisce, in un paziente atopico, la sensibilizzazione a questi antigeni e successivamente la cascata infiammatoria caratteristica della patologia. Sebbene la maggior parte dei casi d'asma insorga nell'infanzia associata ad una sensibilizzazione IgE-dipendente ai comuni allergeni ambientali [22], la patologia può manifestarsi anche in età adulta. L'asma ad esordio tardivo, si rivela spesso in assenza di allergia e viene definita *late on-set asthma* [23].

Un altro fattore in grado di influenzare la patogenesi dell'asma bronchiale è l'obesità [24]: nei pazienti obesi, l'asma sembra presentarsi più frequentemente e con una maggiore gravità. Numerosi sono gli aspetti che sembrano essere coinvolti [25,26]: condizionamenti genetici, meccanica respiratoria

alterata oppure vie e meccanismi infiammatori differenti rispetto alla “classica” forma eosinofila, IgE mediata. In particolare, ruolo rilevante appare ricoprire la *leptina* [27], citochina pro-infiammatoria presente nel tessuto adiposo, che sembrerebbe essere in grado di attivare cascate infiammatorie di tipo *neutrofilico*. Questo aspetto è particolarmente interessante perché i pazienti che presentano una forma d’asma “neutrofilica” tendono a non essere responsivi alle comuni terapie inalatorie croniche impiegate per la gestione della patologia.

Inquinanti ambientali e fumo di sigaretta, *fattori ambientali*, sembrerebbero avere un effetto sull’incidenza dell’asma bronchiale [28] anche se, soprattutto nella pratica clinica, la correlazione tra questi agenti causali e la patologia è di difficile definizione [29]. È certo però che questi fattori siano in grado di peggiorare la malattia in pazienti con asma bronchiale conclamata [30,31].

### *1.3 I sintomi caratteristici dell’asma bronchiale*

Broncocostrizione, ispessimento della parete delle vie aeree ed aumento del secreto mucoso rappresentano le principali cause che sottendono all’insorgenza di segni e sintomi caratteristici della malattia. Di seguito vengono sinteticamente descritti i principali quadri clinici che il paziente asmatico può presentare:

- *Dispnea* (o fame d’aria): viene definita come la difficoltà o l’alterazione soggettiva del respiro. È frequente che il paziente riferisca limitazioni correlate all’atto respiratorio, in particolare in sede di espirazione. La dispnea si associa frequentemente a costrizione toracica.
- *Sibili*: suono respiratorio udibile in maniera definita come un sibilo o un fischio. Il sibilo nei pazienti asmatici si manifesta principalmente all’atto dell’espirazione.
- *Tosse*: nel paziente asmatico la tosse è secca ed irritante (si differenzia da quella grassa e produttiva caratteristica del paziente con BPCO), tipica all’inizio della crisi, rappresenta spesso l’unico sintomo. Soprattutto nelle fasi acute della patologia la tosse è accompagnata da espettorato.
- *Oppressione toracica*: sensazione che il paziente percepisce "come pressione" a livello del petto durante l’atto della respirazione.

Una riacutizzazione (*o esacerbazione*) dell’asma bronchiale viene definita come un peggioramento acuto della patologia che richiede l’uso di trattamenti sistemici per prevenire un esito grave [32]. Il termine "esacerbazione" o “riacutizzazione” ha un significato diverso rispetto ad "asma non ben controllata" o "asma incontrollata", che rappresentano di per sé delle indicazioni in merito alla situazione di controllo della patologia. Secondo le linee guida *GINA*, le esacerbazioni si manifestano attraverso una diminuzione progressiva del respiro, respiro sibilante o tosse che possono causare

affanno più o meno marcato con impedimenti sulla capacità di parola e svolgimento delle normali attività quotidiane [9].

Durante gli attacchi acuti d'asma le vie aeree inferiori subiscono modifiche sostanziali. Il peggioramento induce un aumento dell'infiammazione, della contrazione dello strato muscolare liscio e conseguente diminuzione della pervietà dei bronchi (*broncocostrizione*); aumenta infine la produzione di muco (*ipersecrezione*) che porta ad un'ulteriore ostruzione delle vie respiratorie.

Diversi possono essere i fattori in grado di produrre un peggioramento transitorio della patologia: infezione virali (molto comuni nel periodo autunnale e invernale), esposizione a specifici allergeni, inquinanti atmosferici oppure assunzione di farmaci come ad esempio aspirina ed altri FANS [33].

È comprensibile, in base a quanto descritto, che dal punto di vista sanitario, l'asma rappresenti un problema significativo di salute pubblica. Può essere associata a limitazioni fisiche, sociali e professionali di coloro che ne soffrono, soprattutto quando non controllata [6,9]. Livelli di gravità crescenti della patologia conducono all'utilizzo di ingenti risorse mediche e concorrono a costi diretti e indiretti per il Sistema Sanitario Nazionale [34–36]. Tenere sotto controllo l'asma bronchiale rappresenta non solo un imperativo clinico ma anche economico [34] e tale obiettivo può essere raggiunto grazie alle gestione terapeutica dei sintomi.

## 2. L'asma bronchiale: gestione della patologia

La gestione della asma bronchiale prevede un approccio di tipo circolare (Figura 2) i cui cardini sono rappresentati dalla *valutazione della patologia*, *l'aggiustamento della terapia* e la sua successiva *rivalutazione*. Il monitoraggio costante e cadenzato del paziente garantisce che tutti gli aspetti principali (diagnosi, presenza dei sintomi, riacutizzazioni, tipo di terapie anche non farmacologiche) possano essere tenuti sotto controllo e monitorati.

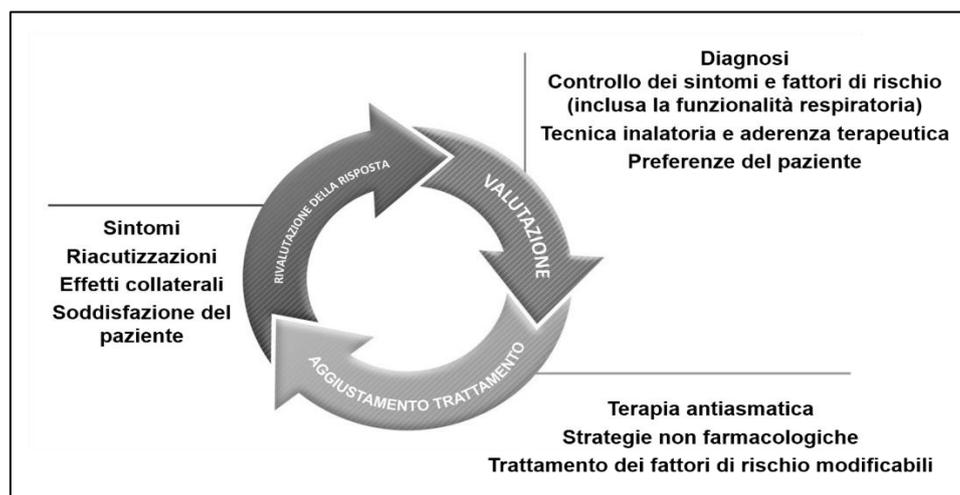


Figura 2: Approccio alla patologia secondo le linee guida GINA

Ottenere un buon controllo dei sintomi e ridurre al minimo il rischio futuro di mortalità, esacerbazione e limitazione del flusso aereo rappresentano i principali obiettivi che la gestione dell'asma a lungo termine si prefigge [9]. Il controllo della patologia si ottiene quando il paziente è asintomatico, non assume farmaci d'emergenza, conserva una buona funzionalità polmonare e la sua quotidianità, in termini di attività e capacità fisica, non è compromessa. Una gestione efficace della patologia è fondamentale nel miglioramento degli outcome clinici ed economici. Grazie alla continua ricerca in campo terapeutico ed alla maggior comprensione della malattia, attuata negli ultimi decenni, l'asma può oggi essere controllata consentendo al paziente di condurre una vita senza eccessive limitazioni.

La *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [9] suggerisce una strategia farmacoterapeutica che stratifica i pazienti asmatici in base a cinque livelli (*step*). Attraverso ogni livello GINA mira ad ottenere un controllo della patologia il più adeguato possibile in base al grado di intensità della malattia. I pazienti lievi, inseriti negli step 1 e 2, sono quei soggetti che presentano pochi sintomi e che di conseguenza necessitano di un livello basso di terapia per non essere sintomatici. I soggetti con un livello moderato di patologia, inseriti nello step 3, rappresentano i pazienti che, per tenere sotto controllo l'asma, devono assumere un livello di terapia, in termini di

dosaggio e potenza delle molecole, più alto. Infine, i pazienti gravi, inseriti negli step 4 e 5, devono essere gestiti con i più alti livelli di terapia per essere controllati.

Le terapie farmacologiche per la gestione dell'asma possono essere suddivise in tre grandi gruppi: 1) *farmaci e terapie di controllo* 2) *farmaci per gli attacchi acuti d'asma* (o "d'emergenza") e 3) *terapie aggiuntive per pazienti con asma severa*.

*Farmaci e terapie di controllo* vengono prescritti con lo scopo di ridurre l'infiammazione delle vie aeree, gestire i sintomi caratteristici della patologia, ridurre i rischi futuri di esacerbazioni e declino della funzione polmonare. Queste terapie vengono assunte quotidianamente per periodi prolungati, anche in assenza di sintomi. Tra le classi di farmaci è possibile ricordare i corticosteroidi (ICS) e  $\beta_2$  agonisti a lunga durata d'azione (LABA) somministrati per via inalatoria a basse dosi già a partire dalle forme lievi (step 1 e 2), intermedie nelle forme moderate (step 3) e molto alte nei casi di asma grave (step 4 e 5).

I *farmaci di soccorso*, o per la gestione delle esacerbazioni, vengono prescritti a tutti i pazienti quando si manifesta un peggioramento della condizione respiratoria (broncocostrizione). Tra i farmaci d'emergenza è possibile ricordare i  $\beta_2$  agonisti a breve durata d'azione (SABA).

Nelle forme più gravi d'asma la terapia inalatoria cronica, normalmente ad alto dosaggio, è associata a trattamenti sistemici quali antagonisti dei recettori dei leucotrieni (LTRA) oppure ad anticorpi monoclonali anti-IgE (es. *omalizumab*).

### *2.1 La terapia inalatoria cronica*

I polmoni costituiscono una via d'elezione per la somministrazione di diversi farmaci in particolare per le patologie respiratorie; la terapia inalatoria cronica rappresenta una pietra miliare nell'approccio e gestione alla patologia asmatica in tutti i suoi step [9,37]. L'erogazione del medicinale per via inalatoria consente di indirizzare il principio attivo direttamente ai polmoni, offrendo un on-set d'azione rapido ad una dose inferiore rispetto a quella che sarebbe richiesta attraverso la somministrazione orale, riducendo al contempo il rischio di possibili effetti avversi [38].

ICS, SABA e LABA vengono somministrati attraverso specifici dispositivi respiratori, progettati e sviluppati in modo che possano essere utilizzati autonomamente dal paziente. Device inalatori e principio attivo rappresentano il "prodotto inalatorio": i due fattori agiscono in maniera sinergica. Un dispositivo non adatto alle caratteristiche del paziente può inficiare l'efficacia della terapia così come una formulazione farmaceutica, un dosaggio o una molecola non adatta al livello di gravità dell'asma bronchiale. Quattro sono le categorie di dispositivi attraverso le quali è possibile somministrare la terapia inalatoria cronica: nebulizzatori, pMDI (pressurized Metered dose inhalers), Multi-Dose Liquid Inhaler e DPI (Dry powder inhalers). Sono disponibili più di 200 combinazioni farmaco-inalatore [39]. Ogni classe di dispositivo è associata ad un approccio diverso all'inalazione e, a sua

volta, ogni dispositivo all'interno di ogni classe può richiedere tecniche di manipolazione e inalazione diverse. Tra tutti i dispositivi i pMDI ed i DPI sono quelli maggiormente impiegati nella patologia asmatica.

## 2.2 Pressurized Metered dose inhaler (pMDI)

I pMDI costituiscono i primi dispositivi multi dose utilizzati per la terapia inalatoria [40], tutt'oggi sono ampiamente impiegati nei pazienti asmatici. Sono device piccoli, portatili che presentano il principio attivo in soluzione o in sospensione. Sono composti da un contenitore pressurizzato, capace di resistere a elevate pressioni, da una valvola dosatrice, da un attuatore e dal boccaglio [41]. La valvola dosatrice è concepita per erogare una dose precisa di aerosol (20-100  $\mu$ l) ed è preceduta all'interno del dispositivo da una valvola di sicurezza che si apre solo all'atto della pressurizzazione da parte del paziente. L'attuatore consente al gas, presente nel contenitore, di espandersi al fine di favorire l'erogazione del nebulizzato. I pMDI sono sistemi bifasici o trifasici. I bifasici sono costituiti da una miscela eterogenea di gas e polvere medicamentosa mentre i trifasici da una miscela eterogenea di gas, xenobiota ed altri eccipienti impiegati come solventi, surfattanti o stabilizzanti.



Figura 3: Esempio di pMDI

Per l'erogazione del medicinale tali dispositivi richiedono flussi di inspirazione bassi. Uno dei problemi più comuni relativi alla somministrazione, riguarda la coordinazione tra attivazione del device e l'inspirazione da parte del paziente: la sincronia mano-respiro non è facilmente ottenibile da tutti i pazienti. *In tabella 1* vengono indicati i principali vantaggi e svantaggi riconducibili all'impiego dei pMDI.

	Vantaggi	Svantaggi
<b>Metered dose inhalers (pMDI)</b>	<i>Portatili e compatti</i>	<i>Necessario un coordinamento tra inspirazione ed attivazione dispositivo</i>
	<i>Rapidità dell'erogazione</i>	<i>Necessaria l'attivazione del dispositivo da parte del paziente (pressione)</i>
	<i>Non è necessario preparare il dispositivo</i>	<i>Alta deposizione del p.a. a livello della faringe</i>
	<i>Nessuna contaminazione del contenuto</i>	<i>Numero di dosi rimanenti difficile da determinare</i>
	<i>Alta riproducibilità e costanza della dose</i>	<i>Potenziale di abuso</i>

*Tabella 1: principali vantaggi e svantaggi pMDI [42]*

### 2.3 Dry Powder Inhaler (DPI)

I DPI sono dispositivi ampiamente utilizzati per la terapia asmatica, contengono farmaci sotto forma di polvere e rilasciano particelle secche micronizzate [37]. Le polveri contenute nel device sono costituite da xenobiota micronizzato in particelle del diametro di 1-5  $\mu\text{m}$ , agglomerate ad un eccipiente inerte (40 $\mu\text{m}$ ) come il lattosio o il mannitolo, tramite forze deboli (es. forze di Van der Waals).

Nei DPI, a differenza dei pMDI, l'erogazione della dose avviene grazie al respiro del paziente: l'energia emessa dal flusso d'aria inspiratorio è la forza trainante per la dispersione della polvere [37]. Il processo di de-agglomerazione è indotto dall'inalazione che induce l'impatto delle particelle con sé stesse o con la camera del dispositivo, favorendo l'inspirazione dello medicinale [43,44]. I DPI richiedono un coordinamento minimo [37] però la dose emessa dipende dal flusso respiratorio: questo non è un fatto trascurabile, infatti, non tutti i pazienti hanno la capacità di mantenere un flusso adeguato al device che devono utilizzare. Esistono diverse tipologie di dispositivi in commercio [45]: questa varietà può costituire un problema in quanto ogni tipo di device presenta specifiche istruzioni d'uso e differente tecnica inalatoria. In *tabella 2* vengono descritti vantaggi e svantaggi dell'impiego di questo tipo di device.

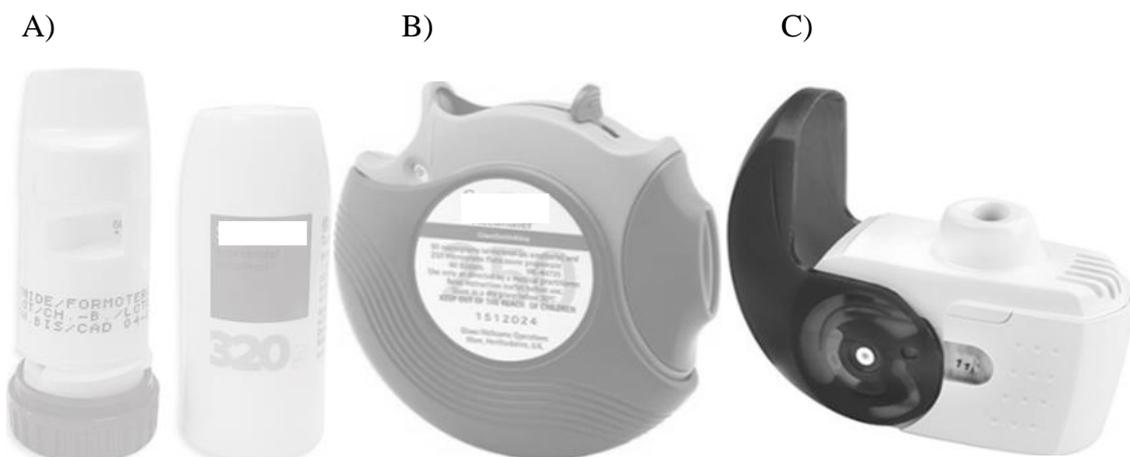


Figura 4: esempi di DPI. A) Turbohaler B) Diskus C) Nexthaler

	Vantaggi	Svantaggi
<b>Dry powder inhalers (DPI)</b>	<i>Azionati dall'inspirazione del paziente</i>	<i>Può essere richiesto al paziente un flusso inspiratorio da moderato ad elevato</i>
	<i>Richiesta una minor coordinazione respiratoria da parte del paziente</i>	<i>Alcuni farmaci presentano la monodose (capsule)</i>
	<i>Non sono necessari propellenti</i>	<i>Può provocare la deposizione di polveri a livello faringeo</i>
	<i>Piccolo e portatile</i>	
	<i>Rapidità dell'erogazione</i>	
	<i>Possibilità di monitorare il numero di dosi utilizzate (contatori)</i>	

Tabella 2: principali vantaggi e svantaggi DPI [42]

#### 2.4 Medical device e tecnica inalatoria

Una tecnica inalatoria inadeguata può influenzare l'efficacia della terapia. È inutile, infatti, che il paziente sia aderente al trattamento ma utilizzi impropriamente il device. Un uso scorretto dello strumento inalatorio può condurre ad una serie di conseguenze negative quali:

- Assunzione inferiore del principio attivo a causa della mancata deposizione nei siti d'azione;
- Insorgenza di effetti secondari locali (es. deposizione a livello orale del p.a.);
- Inefficacia della terapia con conseguente riduzione della qualità della vita del paziente;
- Instabilità della patologia;

Gli errori inerenti l'utilizzo dei dispositivi inalatori sono comuni ed ampiamente distribuiti tra i diversi tipi di device [46]. A seconda degli studi considerati si stima che un uso inappropriato possa coinvolgere una percentuale superiore al 50% dei pazienti [47]. Le deviazioni rispetto alla corretta tecnica inalatoria riguardano prevalentemente la preparazione dello strumento o l'atto inalatorio stesso. Rientrano tra gli errori più comuni riguardanti gli MDI: la mancata sincronia mano-respiro,

velocità e/o profondità di ispirazione non adeguata, mancanza di apnea post-inspiratoria, mancata agitazione della bomboletta prima dell'uso [48,49].

Nel caso degli altri dispositivi, i DPI, i tassi d'errore commessi dai pazienti variano tra 9-53% a seconda del device impiegato [50]. L'errore più comune riguarda l'incapacità di eseguire un'inspirazione forzata e adeguata: la percentuale di errori aumenta con l'età e con l'aumento della severità dell'ostruzione delle vie aeree [50]. Alcuni degli errori commessi dal paziente possono essere banali ma condurre a conseguenze negative nella terapia. In *tabella 3* vengono descritti alcuni degli errori più comuni commessi dai pazienti, con relativi esempi e possibili soluzioni al problema.

Altro aspetto importante che caratterizza i diversi device è rappresentato dal flusso inspiratorio che il paziente deve esercitare affinché la dose possa essere erogata. La somministrazione del farmaco mediante MDI dovrebbe essere accompagnata da un flusso inspiratorio basso e costante da parte del paziente. Per i DPI il flusso inspiratorio che il paziente dovrebbe esercitare è variabile e dipende dal tipo di device; alcuni abbisognano di flussi medi o ad alta intensità [51]. Non tutti i pazienti sono in grado di eseguire un'inspirazione forzata e prolungata, tale da poter indurre una corretta erogazione del medicinale. Sono disponibili strumenti atti a misurare il picco inspiratorio, utili a valutare se il soggetto presenta una capacità di flusso adatta per il device che sta utilizzando [52]. Stabilire se il paziente presenta la "potenza inspiratoria" appropriata è fondamentale al fine di garantire l'efficacia della terapia. La valutazione dovrebbe avvenire all'atto della prima prescrizione ma anche periodicamente, durante i momenti di revisione del paziente, in particolare quando viene rilevato un mancato controllo della patologia.

Un altro aspetto importante che incide sulla tecnica inalatoria è il numero di passaggi che devono essere eseguiti per preparare il device e realizzare l'inalazione [53]. Alcuni dispositivi, presentano un basso numero di passaggi altri invece, soprattutto DPI, possono arrivare ad un numero superiore a dieci. Ogni singolo passaggio introduce la possibilità di un errore e la probabilità di incorrere in uno sbaglio aumenta con l'aumentare del numero di passaggi che il paziente deve compiere per erogare il medicinale [54].

Tipo errore	Esempio errore	Possibile soluzione a errore
Mancata apertura del dispositivo	Non rimuovere il tappo nel caso di MDI; non aprire l'inalatore nel caso di DPI	Illustrare le corrette modalità di rimozione ed apertura del dispositivo inalatore
Mancata attivazione del dispositivo inalatore	Il paziente inserisce scorrettamente l'MDI nella camera; non carica correttamente la dose del medicinale (DPI)	I dispositivi devono essere attivati (per verificare che erogino correttamente la dose) al primo utilizzo, o se non impiegati da tempo (a partire da cinque/sette giorni). Ricordare al paziente le modalità di attivazione della dose nei DPI.
Posizione errata del dispositivo inalatore	Il paziente non tiene in posizione eretta MDI, posiziona il dispositivo verso il basso dopo la preparazione dell'inalazione (DPI), soffia nel dispositivo prima dell'inalazione (DPI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>I pazienti devono essere istruiti a non posizionare un DPI, con l'apertura per l'inspirazione rivolta verso il basso durante o dopo il caricamento: potrebbe esserci una perdita totale o parziale della dose di medicinale. Il dispositivo dovrebbe essere tenuto in posizione orizzontale o verticale.</li> <li>L'MDI deve essere utilizzato in posizione eretta</li> <li>Il paziente dovrebbe tenere il mento indirizzato leggermente verso l'alto o la testa leggermente piegata all'indietro quando utilizza l'inalatore. Dovrebbe essere posizionato correttamente in bocca e le labbra poste ermeticamente sul dispositivo. Non soffiare nel dispositivo (DPI)</li> </ul>
Mancanza di coordinamento tra attivazione del dispositivo (MDI) e inspirazione del paziente	Premere prima di inalare, interrompe l'inalazione, attivare più volte il dispositivo nell'ambito di un'unica inalazione, tossire durante l'inalazione	Per far sì che il medicinale arrivi correttamente ai polmoni è importante che il paziente coordini la respirazione con l'attivazione/pressione del dispositivo (MDI)
Alterata velocità del flusso inspiratorio: troppo veloce o troppo lenta	L'inalazione è troppo veloce o energica (MDI)  L'inalazione non è abbastanza energica (DPI)	<p>La deposizione polmonare totale di un medicinale inalato è fortemente influenzata dalla velocità di inalazione.</p> <p>MDI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Richiedono una inalazione lenta e costante per aumentare la deposizione a livello polmonare. Un'inspirazione troppo rapida aumenterà la velocità delle particelle di farmaco, aumentando così l'impatto inerziale nei punti di snodo delle vie aeree (soprattutto gola e dove le vie principali del polmone diramano).</li> <li>Il dispositivo genera l'aerosol attraverso un proprio propellente e rilascia le particelle ad una data velocità; necessario raccomandare un'inalazione lenta per favorire e "guidare" il farmaco affinché giunga al sito d'azione. Attraverso tali dispositivi è relativamente facile inalare in quanto c'è poca resistenza al flusso d'aria, ciò può portare i pazienti ad inspirare rapidamente.</li> </ul> <p>DPI</p> <p>Sarà necessario eseguire un'inalazione rapida e profonda per generare una forza di flusso interna al dispositivo che favorisca la rottura/liberazione della formulazione, con lo scopo di ottimizzare la dimensione delle particelle e la deposizione polmonare. L'inalazione dovrebbe essere forte ed il mancato raggiungimento di tale attività può far sì che la formulazione si depositi nella bocca e nella gola. Tali dispositivi hanno un'alta resistenza al flusso d'aria, che limita la portata dell'inalazione attraverso il dispositivo e, di conseguenza, i pazienti che usano un DPI devono applicare uno sforzo maggiore per generare il flusso ottimale necessario per l'erogazione del medicinale.</p>
Non trattenere il respiro dopo l'inalazione	Assenza di apnea	Trattenere il respiro a seguito dell'inalazione aumenta la deposizione del p.a a livello polmonare (processo di sedimentazione). Trattenendo l'aria ancora per alcuni secondi, si ottiene una maggior sedimentazione del p.a. sui siti recettoriali.

Tabella 3: Errori più comuni nella tecnica inalatoria e relative soluzioni suggerite [55]

### 3. Aderenza alle terapie

Nel contesto delle patologie croniche la mancata aderenza alle terapie rappresenta un tema prioritario di salute pubblica [56]. Si stima che una percentuale di pazienti che varia dal 20% al 50% non assuma i farmaci prescritti come indicato [57] anche se, tale valore, può variare da patologia acuta a patologia cronica.

La definizione di aderenza universalmente riconosciuta è quella attribuita dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), che la definisce come il grado di *effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente – assumere un medicinale, seguire un regime alimentare e eseguire dei cambi nello stile di vita - e le raccomandazioni/prescrizioni ricevute dal personale sanitario curante*. [58]

L'OMS ha classificato i fattori che intervengono nell'aderenza alla terapia in cinque dimensioni ognuna delle quali è in grado di influenzarla: socioeconomica, sistema sanitario, trattamento/terapia, patologia e paziente. Le cinque dimensioni sono a loro volta influenzate da una moltitudine di condizioni e situazioni. In *tabella 4* vengono descritte le dimensioni e le relative condizioni/situazioni che la possono influenzare.

<b>Dimensione</b>	<b>Condizioni influenzanti</b>
Paziente	<ul style="list-style-type: none"><li>• Età</li><li>• Genere</li><li>• Livello di educazione</li><li>• Conoscenza malattia/trattamento</li><li>• Personalità</li></ul>
Malattia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gravità della malattia</li><li>• Tipo di malattia</li></ul>
Trattamento	<ul style="list-style-type: none"><li>• Complessità del regime terapeutico,</li><li>• Modalità di somministrazione</li><li>• Effetti collaterali causati dalla terapia,</li><li>• Durata della terapia</li><li>• Politerapia</li></ul>
Sistema sanitario	<ul style="list-style-type: none"><li>• Relazione professionale operatore sanitario-paziente</li></ul>
Socio-economica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Supporto familiare e/o sociale</li><li>• Costo del trattamento</li><li>• Mancanza di copertura sanitaria</li><li>• Basso livello sociale</li><li>• Situazione lavorativa</li></ul>

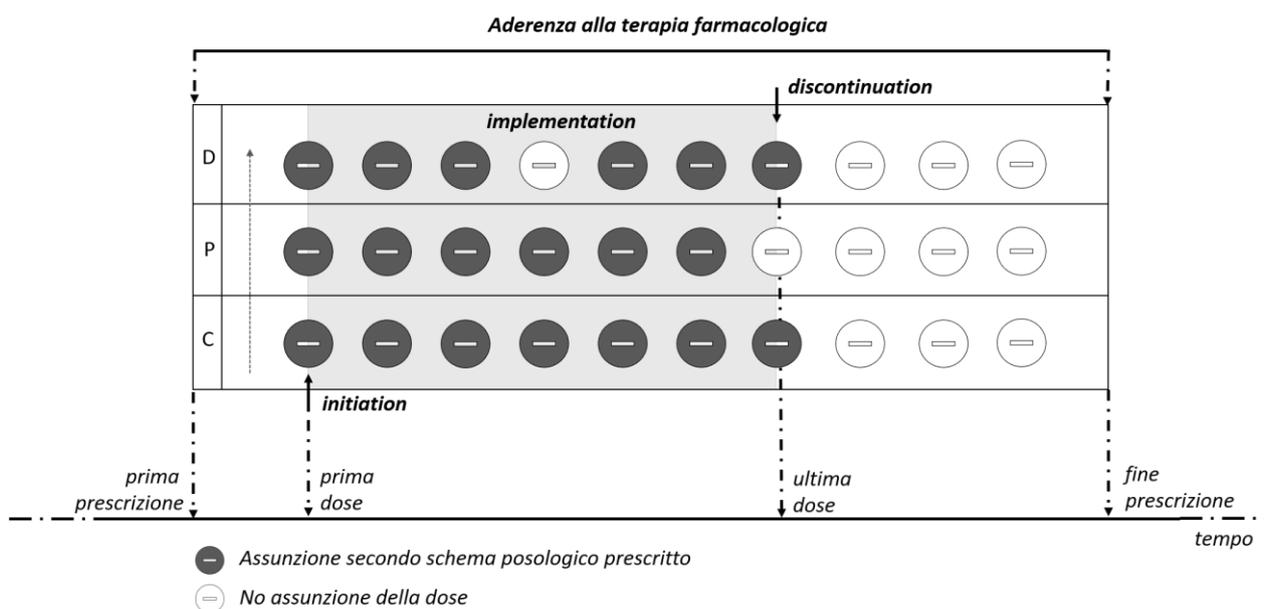
*Tabella 4:* Le cinque dimensioni dell'aderenza alla terapia [58]

La terminologia impiegata per indicare “l'aderenza alla terapia farmacologica” ha rappresentato per un lungo periodo un'area di incomprensione e dibattito nel mondo della ricerca: termini quali aderenza, compliance, persistenza e concordanza sono stati spesso usati, più o meno erroneamente,

in modo intercambiabile. Solo recentemente, nel 2012, è stato possibile mettere ordine nel vocabolario utilizzato nell'ambito della *medication adherence research* grazie alla pubblicazione della ABC taxonomy ad opera di Vrijenes et al. [59]. Tra i termini e le definizioni più rilevanti descritte nella nuova tassonomia è possibile ricordare: adherence to medications (*aderenza alla terapia farmacologica*), initiation (*avvio della terapia*), implementation (*attuazione della terapia*), discontinuation (*interruzione della terapia*) e persistence (*persistenza*).

Vrijenes e colleghi [59] hanno descritto l'*aderenza alla terapia farmacologica* come quel processo in cui il paziente assume il farmaco come prescritto, concentrandosi sulla frequenza, momento di somministrazione e dose. L'ABC Taxonomy identifica l'aderenza alla terapia farmacologica come un processo costituito da tre diverse fasi: initiation, implementation and discontinuation (*Figura 5*). L'*initiation* (*avvio della terapia*) coincide con la prima somministrazione del medicinale dopo la prescrizione. Un esempio di non aderenza in questa fase può essere costituito dal paziente che si fa prescrivere la terapia, ma decide di non recarsi in farmacia a ritirare il farmaco, non iniziando il proprio trattamento. È stato stimato che una percentuale superiore al 15% dei pazienti che riceve una nuova prescrizione, non inizia il trattamento [60]. Il processo continua con l'*implementation* (*attuazione della terapia*) della terapia, definita come la misura in cui il dosaggio assunto da un paziente corrisponde al regime prescritto, dall'inizio fino all'assunzione dell'ultima dose. Un eventuale salto della dose può avvenire in maniera più o meno volontaria [61].

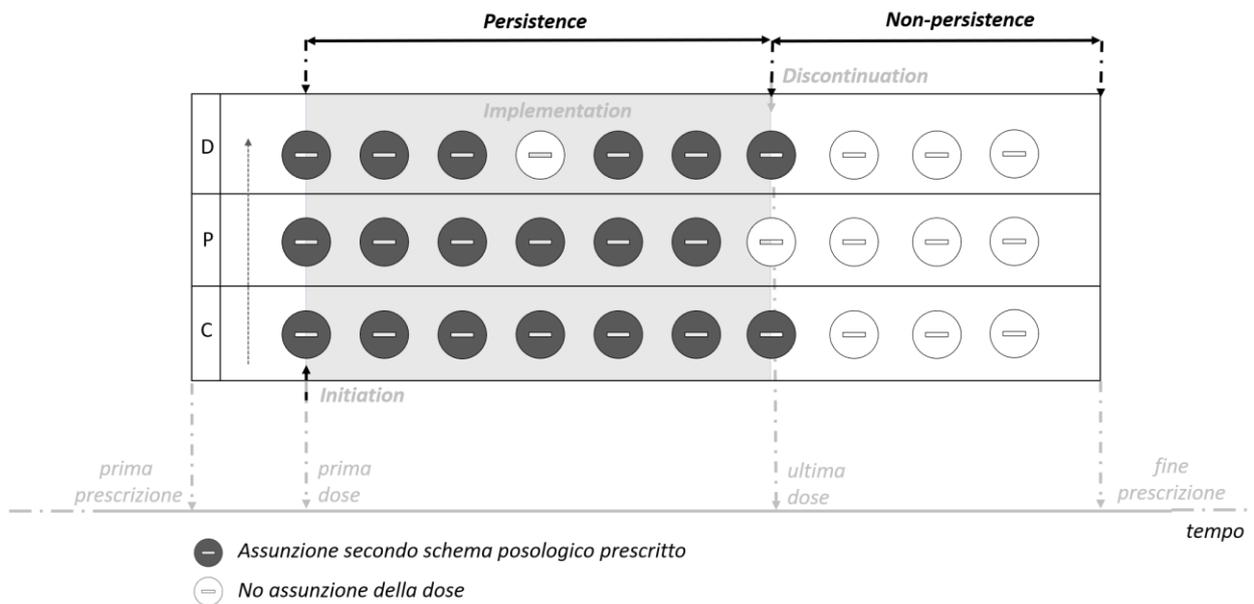
La discontinuation (*interruzione della terapia*) descrive la cessazione dell'assunzione della terapia: il paziente decide di sospendere la somministrazione a seguito del verificarsi di effetti collaterali [62] o per una formazione non adeguata relativamente al trattamento [63].



*Figura 5: ABC taxonomy - Aderenza alla terapia farmacologica, le tre fasi. Modificato da Vrijenes et al [59]  
C=colazione; P=pranzo; D=cena*

La persistence (*persistenza*) ad un regime terapeutico è strettamente correlata al concetto di discontinuation (*interruzione*). Rappresenta una misura di continuità del trattamento e viene definita come il periodo di tempo dall'avvio della terapia alla sua completa cessazione [59,64], *figura 6*.

Un paziente considerato persistente al trattamento prescritto può non necessariamente qualificarsi come aderente. Per chiarire, un soggetto che completa un regime di trattamento per una malattia acuta entro il periodo concordato può essere considerato persistente. Tuttavia, se nel corso di questo trattamento, il regime d'assunzione del paziente fosse discordante da quello prescritto (ad esempio errori nella dose o nei tempi di somministrazione), il soggetto sarebbe considerato non aderente.



*Figura 6:* ABC taxonomy - Persistenza alla terapia farmacologica. Modificato da Vrijenes et al [59]  
C=colazione; P=pranzo; D=cena

Molteplici sono le cause che possono indurre i pazienti a non aderire al proprio regime terapeutico (*inadempienze*). In base al motivo, la non aderenza può essere classificata come intenzionale, non intenzionale oppure inconsapevole:

- *intenzionale* si riferisce ad una deliberata volontà del paziente di non assumere la terapia [65]. Il soggetto decide, più o meno consapevolmente, di non iniziare o continuare un trattamento prescritto dal medico. Questa forma di non aderenza è correlata alle convinzioni negative del paziente [66] dubbi in merito alla reale utilità della terapia, agli effetti avversi del medicinale oppure alla percezione della malattia [67].
- *non intenzionale* descrive una situazione di tipo passivo in cui si riscontra un'involontaria alterazione del regime di assunzione della terapia. Il soggetto "vorrebbe" essere aderente alle prescrizioni, ma fattori contingenti lo impediscono [65]. La conseguenza è un occasionale o ricorrente "salto" della dose del farmaco. Questa tipologia di non aderenza è comune quando il

paziente dimentica di assumere il medicinale [68], oppure presenta un regime terapeutico particolarmente complesso che lo induce, di tanto in tanto, a non assumere una o più dosi.

- *Inconsapevole* è quella condizione in cui i pazienti possono essere inavvertitamente non aderenti non avendo compreso appieno le specifiche della terapia o la necessità del trattamento [69,70]. Il paziente assume regolarmente e coscientemente il farmaco ma, inconsapevolmente, non lo somministra correttamente o non conosce/ricorda male la posologia prescritta.

#### **4. Il ruolo del farmacista nel supporto al paziente con asma bronchiale**

Il mancato controllo della patologia rappresenta il principale problema nella gestione della dell'asma bronchiale. Circa un paziente su quattro non è controllato e soltanto il 35% tende ad avere una buona governance della patologia [71]. Il problema non coinvolge solamente le forme più gravi di asma ma anche quelle lievi: alcuni studi hanno rilevato che fino al 15% dei pazienti con una forma lieve potrebbero non essere totalmente controllati [72]. Numerosi sono i fattori potenzialmente implicati nel mancata governance della patologia, tra quelli segnalati più frequentemente ci sono la scarsa aderenza ai trattamenti farmacologici ed una tecnica inalatoria scorretta [73]. In questi due ambiti e nel supporto educativo al paziente, il farmacista di comunità può svolgere un ruolo importante attraverso interventi mirati atti a favorire il controllo della patologia.

##### *4.1 Monitoraggio dell'aderenza alla terapia farmacologica nel paziente asmatico*

Come per tutte le patologie respiratorie croniche, l'aderenza alla terapia rappresenta un problema concreto nella gestione dell'asma bronchiale. Si stima che fino al 70% dei pazienti a cui viene prescritto un trattamento a lungo termine non siano aderenti [74], anche solo per un periodo di tempo [75]. Le ragioni che contribuiscono ad un'aderenza non ottimale sono molteplici e possono essere correlate ai pazienti, alla gravità della patologia, al trattamento, al rapporto medico-paziente oppure alle risorse e strutture sanitarie [75]. Esiste un consenso generale sul fatto che una migliore aderenza alla terapia inalatoria cronica consenta di migliorare i risultati terapeutici. L'aderenza alla terapia porta a miglioramenti nella funzione polmonare [76], è associata a tassi di esacerbazione e riacutizzazione della patologia ridotti [77,78] ed è connessa alla riduzione dell'utilizzo di risorse sanitarie [79,80].

In tal senso, il primo passo che il farmacista dovrebbe compiere nel processo di supporto al paziente è quello di rilevare, periodicamente, l'effettiva aderenza alla terapia. In letteratura sono stati descritti vari e numerosi metodi utili monitorare il livello di adesione al trattamento. Tecnicamente è possibile suddividere le modalità in due grandi aree (*tabella 5*): metodi diretti o metodi indiretti [81,82]. I metodi diretti si basano principalmente sulla determinazione analitica del medicinale in un campione biologico o in un'osservazione diretta della terapia assunta. I metodi indiretti fondano i loro principi d'indagine su interviste cliniche, monitoraggio mediante dispositivi elettronici o ancora analisi dei database di consumo o dispensazione dei farmaci, quest'ultimi indicati soprattutto per indagini sulla popolazione piuttosto che per monitoraggi personalizzati. La validità dei metodi viene descritta in base alla loro sensibilità e specificità. Più un metodo è sensibile più è alta la probabilità di classificare il paziente come aderente, mentre la specificità rappresenta la probabilità di classificare correttamente il paziente come non aderente al trattamento.

Il grado di aderenza rilevato con i diversi metodi è variabile: può essere dicotomico (si/no), può basarsi su percentuali oppure su punteggi. Alcuni metodi permettono inoltre di categorizzare il paziente in base al livello di aderenza (ad esempio basso, intermedio, alto).

<b>Metodi diretti</b>	<b>Metodi indiretti</b>
- Rilevazione della concentrazione del p.a. nell'urina	- Intervista clinica al paziente
- Rilevazione dei valori dell'emoglobina glicata	- Utilizzo di questionari validati (es. Morisky green, SMAQ, Scala MARS, etc...)
- Rilevazione dell'INR	- Conteggio delle dosi mancanti di un farmaco
- Osservazione diretta della terapia assunta dal paziente	- Dispositivi elettronici per il monitoraggio dell'aderenza (MEMS, cerepack, etc...)
	- Analisi dei database di dispensazione o di consumo dei farmaci

*Tabella 5: esempi di metodi di rilevazione dell'aderenza alla terapie*

In linea generale, non esiste un metodo ottimale per la rilevare l'aderenza anche se, per quanto concerne il monitoraggio nel setting della farmacia di comunità, è bene tenere in considerazione che la modalità selezionata possa essere:

- agilmente utilizzata nella pratica clinica;
- valida ed affidabile;
- economica;
- rapida da impiegare;
- semplice da interpretare.

Tra i metodi che soddisfano tali requisiti, le interviste condotte mediante questionari validati ed il monitoraggio dell'aderenza impiegando specifici dispositivi elettronici (es. MEMS) rappresentano le modalità più adatte e facilmente riproducibili nel contesto della farmacia di comunità. I questionari di monitoraggio permettono di sfruttare le competenze cliniche del farmacista, consentendo al paziente di effettuare una consulenza diretta attraverso il professionista del farmaco. Sono inoltre rapidi da eseguire e più economici rispetto ai MEMS.

Numerosi sono i questionari validati disponibili in letterature utilizzati anche nella pratica clinica per il monitoraggio dell'aderenza alla terapia. Ognuno dei test presenta una propria specificità e sensibilità, alcuni sono stati sviluppati esclusivamente per il monitoraggio di alcune patologie altri ancora sono aspecifici, e possono essere impiegati per il monitoraggio di molteplici condizioni. In *tabella 6* vengono descritti alcuni dei questionari validati più utilizzati in ambito clinico per il monitoraggio dell'aderenza.

---

### Esempi di questionari per il monitoraggio e valutazione aderenza

---

The Beliefs about Medicines Questionnaire [83,84]

---

Brief Medication Questionnaire (BMQ) [85]

---

Morisky Medication Adherence Scale (MMAS): MMAS-4 (4 item)[86] e MMAS-8 (8 item)[87]

---

Hill-Bone Compliance Scale (HBCS) [88]

---

Test Haynes-Sackett [89]

---

The Medication Adherence Report Scale (MARS)[90]

---

*Tabella 6: esempi di questionari per il monitoraggio dell'aderenza alla terapia*

Per quanto riguarda il monitoraggio dell'aderenza nel paziente con asma bronchiale alcuni questionari sono stati sviluppati nel corso degli ultimi anni [91,92]. Solo recentemente è stato validato, dalla comunità scientifica, uno strumento sensibile e specifico per la valutazione dell'aderenza alla terapia inalatoria cronica per pazienti con asma o BPCO, il *Test of Adherence to Inhaler (TAI test)* [93]. Tale strumento rappresenta un *unicum* e raccoglie tutte le caratteristiche necessarie per un facile impiego nel setting della farmacia di comunità.

#### 4.2 Formazione sulla corretta tecnica inalatoria

Oltre all'adesione a lungo termine alla terapia inalatoria una gestione efficace della asma bronchiale richiede il corretto utilizzo del device da parte del paziente [9]. La formazione sulla tecnica inalatoria ricopre un ruolo cruciale per il controllo della patologia. Studi hanno rilevato quanto il training possa avere un effetto positivo sui pazienti [94]. La percentuale di soggetti che non commette errori è di gran lunga più elevata (superiore al 90%) quando riceve un training da professionisti formati rispetto a pazienti non educati o autodidatti, ad esempio attraverso la lettura del foglietto illustrativo [94].

Il *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* [95] e la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* [9] raccomandano che il paziente, prima della prescrizione di una terapia, riceva un training specifico relativamente all'utilizzo del device e che la tecnica inalatoria venga regolarmente valutata ad ogni visita di controllo. Nonostante le raccomandazioni si stima che più di un paziente su quattro non riceva istruzioni sul corretto impiego degli inalatori [96–98].

Anche in quest'ambito i farmacisti di comunità possono supportare il paziente per ridurre le probabilità di un uso improprio del device [99] affiancando gli altri operatori sanitari, attraverso rivalutazioni periodiche della tecnica inalatoria. La formazione può risultare efficace se fornita da operatori preparati e qualificati e se erogata ripetutamente ad intervalli regolari. In letteratura esistono numerosi esempi di studi che valutano l'effetto del training sui pazienti asmatici. *Buist e colleghi* [100] hanno verificato come il training ripetuto ed il follow-up siano in grado di ridurre la percentuale

di errori in pazienti che utilizzano device inalatori. Inoltre, gli interventi educativi per migliorare la tecnica inalatoria sono particolarmente efficaci a breve termine per questo è importante rivalutare periodicamente il paziente [101].

#### *4.3 Educazione sanitaria nel paziente asmatico: aree d'intervento del farmacista*

Con il termine *Health Literacy*, alfabetizzazione sanitaria, si definisce "il grado in cui gli individui hanno la capacità di ottenere, elaborare e comprendere le informazioni sanitarie di base ed i servizi utili per prendere decisioni sanitarie appropriate" [102]. Vi sono crescenti evidenze in merito all'impatto che la bassa alfabetizzazione sanitaria può avere sulla salute dei pazienti che soffrono di asma bronchiale [103]: un basso livello di alfabetizzazione sanitaria è associato a un peggior controllo della patologia [104].

Un interessante studio è stato condotto in merito all'importanza dell'educazione alla terapia nelle farmacie di comunità spagnole [105]. L'obiettivo del lavoro è stato quello di valutare la conoscenza dei pazienti che afferivano alla farmacia relativamente alla terapia che si apprestavano a intraprendere e a stimare, nel caso di una precedente assunzione, la percezione su sicurezza ed efficacia. Dai risultati si evince come i dubbi in merito alla terapia non siano trascurabili: il 5% dei pazienti ignora le indicazioni terapeutiche mentre il 40% non sa per quanto tempo assumere il medicinale. I pazienti che non comprendono completamente indicazioni e modalità d'utilizzo del farmaco percepiscono la terapia come meno efficace e sicura [105]. In tali condizioni un paziente potrebbe essere incline ad abbandonare o non assumere come indicato la propria terapia. L'alfabetizzazione sanitaria può avere un impatto positivo sull'aderenza alle terapie nei pazienti con patologie croniche. [106]

L'intervento educativo rappresenta quindi un altro importante aspetto nella gestione delle patologie croniche e quindi anche dell'asma. Una buona educazione erogata da parte dei professionisti della salute è fondamentale per il raggiungimento degli outcome terapeutici [107,108] e questo vale anche per il farmacista di comunità [109]. Diverse sono le aree d'intervento educativo che il professionista del farmaco può trattare con il paziente ma le più rilevanti sono:

- La prevenzione dei fattori di rischio esacerbazione;
- L'educazione sui meccanismi della patologia e meccanismi d'azione dei farmaci;
- Educazione sui farmaci e gli eventi avversi;
- Dimostrazione della tecnica inalatoria.

Tale intervento educativo deve essere guidato da strumenti specifici che possano permettere al farmacista di offrire una formazione personalizzata in base ai problemi rilevati nel paziente. I miglioramenti nella conoscenza sono realizzabili e sostenibili se i farmacisti utilizzano interventi educativi mirati [110].

## 5. Introduzione al progetto di ricerca sperimentale

Il farmacista e la farmacia di comunità rappresentano uno dei punti di riferimento per le cure primarie e, essendo presidi territoriali facilmente accessibili, possono ricoprire un ruolo centrale nella prevenzione e gestione delle cronicità. Numerosi studi in letteratura hanno dimostrato i possibili benefici dell'intervento del farmacista nel miglioramento degli outcome clinici nelle patologie croniche [111] tra cui anche l'asma bronchiale [112–115]. Recentemente il *Pharmaceutical Group of the European Union* (PGEU) ha posto all'attenzione dei legislatori dell'Unione il ruolo che il professionista dovrà ricoprire nell'ambito delle cronicità nel futuro prossimo. Il documento [116] segnala la necessità di ottimizzare i benefici apportati dall'intervento del farmacista di comunità promuovendo servizi strutturati che migliorino l'aderenza e l'efficacia della terapia, minimizzandone al contempo i rischi. Il *Position Statement* sprona inoltre le istituzioni europee, nazionali e le Società Scientifiche a supportare il farmacista nelle attività di screening, promozione della salute ed educazione al paziente per contribuire a diminuire il carico delle malattie croniche e favorirne l'autocontrollo.

Per poter condurre attività dedicate alla prevenzione o al controllo delle patologie croniche è fondamentale che il professionista possieda conoscenze teoriche e disponga di strumenti appropriati. Protocolli costruiti per il farmacista di comunità, validati e fondati su solide basi scientifiche, sono indispensabili per poter raggiungere gli obiettivi descritti dalla PGEU. Questi strumenti devono essere in grado di guidare il farmacista nella valutazione e monitoraggio della terapia prescritta e nella costruzione di un'educazione sanitaria personalizzata fornita in base alle reali esigenze del paziente. Infine, gli interventi devono poter essere misurabili e quantificabili in termini di miglioramenti clinici apportati al paziente. La ricerca scientifica atta a testare l'efficacia di tali programmi ricopre dunque un ruolo fondamentale.

Il mio progetto di dottorato, nato dalla collaborazione tra Università degli Studi di Cagliari e la *Società Italiana di Farmacia Clinica* (SIFAC) [117], si propone di sviluppare e testare un programma di intervento educativo per la promozione dell'aderenza terapeutica, controllo della patologia e funzione polmonare dedicato ai pazienti asmatici che afferiscono alla farmacia di comunità. Il progetto coglie la sfida di delineare un nuovo ruolo "clinico" per il farmacista inserendolo idealmente in un gruppo multidisciplinare che assieme a pneumologi, allergologi e psicologi possa garantire il controllo ed una corretta gestione della patologia, diminuendo al contempo il rischio di complicanze. Nella prima parte generale, sono stati discussi i principali aspetti correlati alla progettualità del dottorato, utili alla comprensione della struttura e delle motivazioni che sottendono allo sviluppo dello studio. Nella parte sperimentale vengono invece presentati 1) i risultati dello studio atto a valutare l'efficacia del programma d'intervento educativo condotto dal farmacista di comunità ed indirizzato ai pazienti

asmatici; 2) i dati relativi alla validazione italiana del *questionario TAI*, strumento principale utilizzato nello studio, ottenuta attraverso il testing del programma educativo.

L'attività di analisi dei dati ed interpretazione delle risultanze, oltre che al percorso che ha condotto alla validazione del questionario TAI per il contesto italiano, è avvenuta grazie alla stretta collaborazione tra SIFAC ed il gruppo di ricerca asma grave dell'*Humanitas Research Hospital*, eccellenza scientifica in ambito mondiale, a cui va il mio sentito ringraziamento.

## 6. Programma educativo per pazienti asmatici afferenti alla farmacia di comunità

### 6.1 Obiettivo

Lo scopo del progetto di ricerca è stato quello di valutare l'efficacia di un programma educativo, guidato dalla profilazione del paziente attraverso questionari cognitivi e strumenti analitici disponibili nella farmacia di comunità. Lo studio, condotto da farmacisti clinici formati, è stato diretto a pazienti con asma bronchiale in trattamento con terapia inalatoria cronica.

Ai fini della determinazione dell'efficacia del programma educativo, sono stati valutati i seguenti outcome: aderenza alla terapia inalatoria cronica (primari); controllo della patologia, funzione polmonare - FEV1% e PEF%, valori normali previsti – (secondari).

### 6.2 Materiali e metodi

#### 6.2.1 Disegno dello studio

A questo studio multicentrico prospettico comparativo hanno partecipato 34 farmacie di comunità dislocate su tutto il territorio italiano (*Figura 7*).



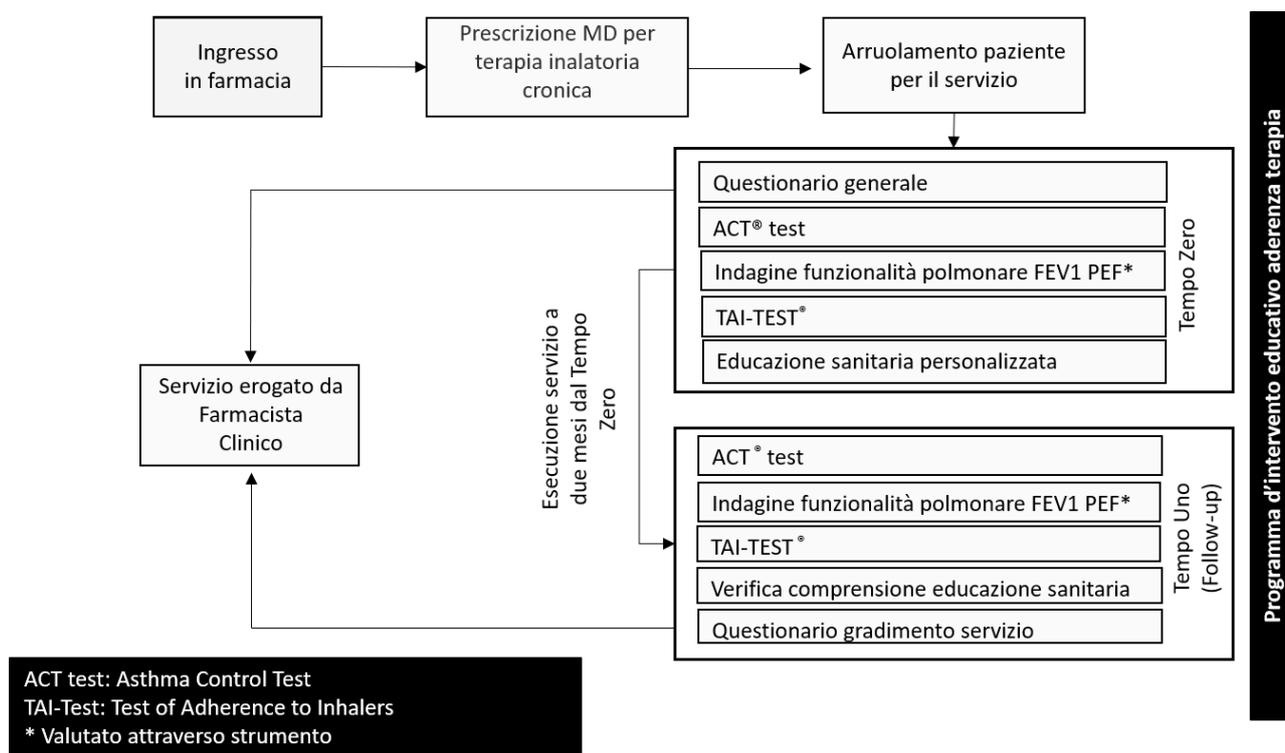
*Figura 7:* Distribuzione farmacie coinvolte nello studio

In ognuno dei centri partecipanti operava un farmacista clinico (FC). Il programma di intervento è stato strutturato in due diversi momenti: al tempo zero (Tzero) ed a due mesi dal primo intervento (Tuno).

Al tempo zero (Tzero), a tutti i soggetti che afferivano alla farmacia con una prescrizione di terapia inalatoria cronica con pMDI o DPI per il controllo dell'asma, è stato offerto di partecipare al programma. I soggetti che hanno accettato sono stati arruolati. I pazienti reclutati hanno risposto ad

un questionario generale, è stata loro monitorata la funzionalità polmonare, l'aderenza alla terapia inalatoria cronica ed il controllo della patologia. In base alle risultanze ottenute, il FC ha erogato l'intervento educativo personalizzato.

Al tempo uno (Tuno), dopo due mesi dalla prima valutazione, il paziente è stato ricontattato e sottoposto ad un follow-up per verificare se l'approccio alla patologia ed alla terapia era variato rispetto al Tzero. Al Tuno, è stata rivalutata la funzionalità polmonare, l'aderenza ed il controllo della patologia. In *figura 8* viene riassunta la struttura del programma di intervento educativo al tempo zero ed al tempo uno.



*Figura 8:* struttura del programma educativo nelle farmacie gruppo d'intervento

Le 34 farmacie partecipanti allo studio sono state suddivise in due gruppi. Ventitré costituivano il gruppo d'intervento, undici quelle di controllo. Preliminarmente, tutti i farmacisti afferenti al gruppo d'intervento hanno ricevuto una formazione specifica da parte di un medico. La formazione ha riguardato la patologia, la gestione del paziente e le modalità attraverso cui erogare l'intervento educativo. I farmacisti facenti parte del gruppo di controllo non hanno condotto alcun intervento formativo verso il paziente. Il gruppo d'intervento è stato confrontato con quello di controllo. I centri sono stati equamente suddivisi su tutto il territorio nazionale in modo tale da garantirne la rappresentatività geografica. In *figura 9* viene descritta la struttura dello studio atto a valutare l'efficacia del programma di intervento.

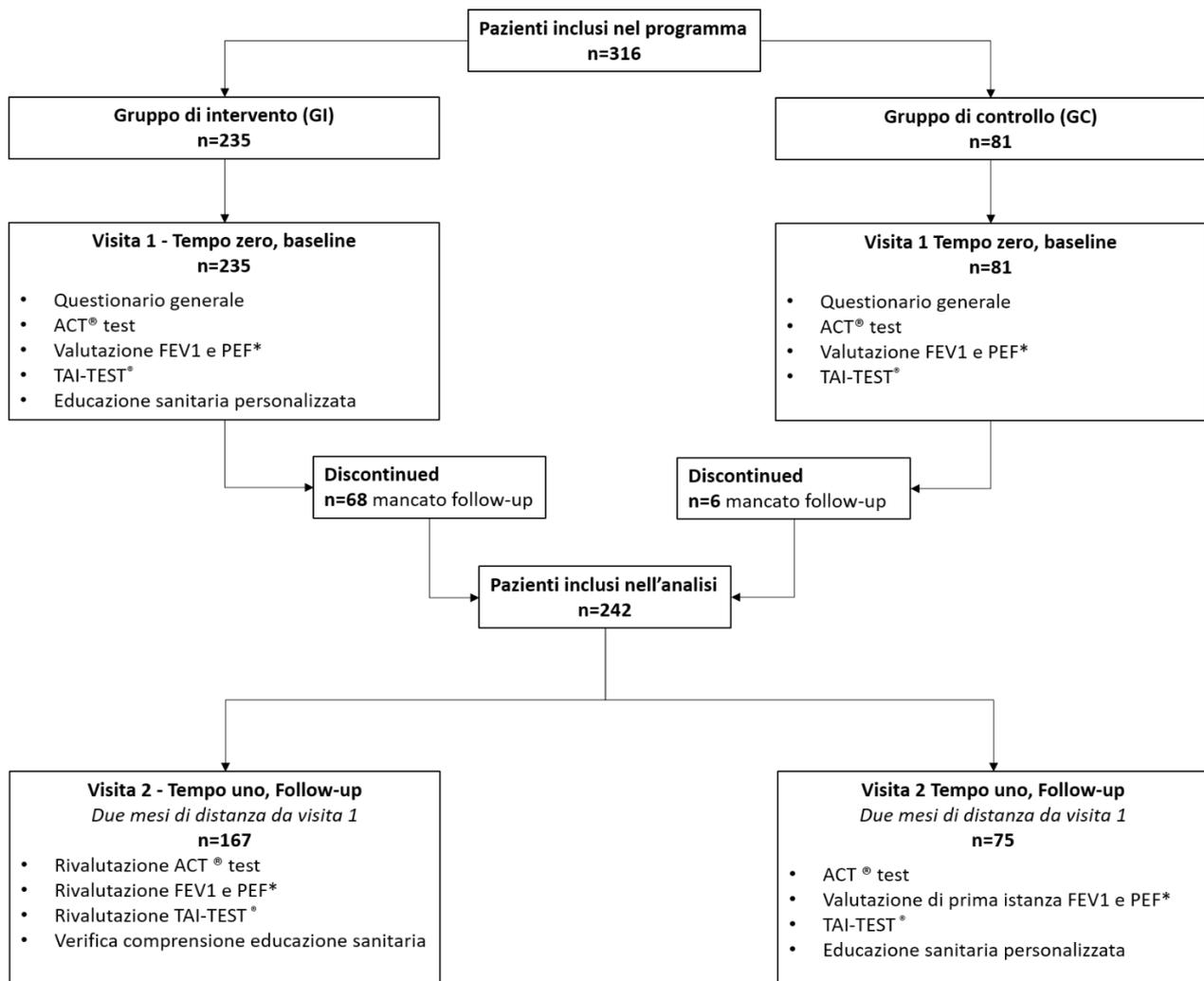


Figura 9: disegno dello studio a valutare l'efficacia del programma d'intervento educativo

Sono stati arruolati tutti i pazienti asmatici adulti, con età superiore ai 18 anni, in trattamento con terapia inalatoria cronica che si sono recati in farmacia durante un periodo di sei mesi ed hanno accettato di partecipare allo studio. I soggetti alla prima prescrizione dell'inalatore e/o incapaci di auto-somministrarsi la terapia inalatoria sono stati esclusi. Nel caso in cui il paziente fosse incorso, durante il periodo di svolgimento dello studio, in un cambio di dispositivo oppure di dose del medicinale, il soggetto veniva escluso dalla rivalutazione. Il cambiamento nel dispositivo e/o nella terapia poteva avere un'influenza sull'intervento educativo condotto dai farmacisti clinici, dato che quest'ultimo includeva anche la valutazione e la correzione della tecnica inalatoria.

### 6.2.2 Strumenti

Gli strumenti utilizzati per lo sviluppo del programma educativo somministrati ai pazienti sono stati i seguenti: *questionario generale*, *Test sull'Aderenza alla terapia Inalatoria (TAI test)*, *Asthma Control Test (ACT test)*, *flussimetria tramite strumento MIR SMART ONE* ed *intervento educativo*.

### *Questionario generale*

Attraverso il questionario generale (*allegato 1*) sono stati raccolti dati demografici (età, sesso, livello d'istruzione e abitudine al fumo), informazioni in merito alla diagnosi della patologia asmatica, alle terapie croniche, tipo di farmaci e dispositivi utilizzati per il controllo dell'asma.

### *Monitoraggio aderenza alla terapia inalatoria*

L'aderenza alla terapia è stata valutata attraverso il TAI test [93,118] (*allegato 2*). Il questionario TAI permette di determinare l'aderenza alla terapia inalatoria, in particolare la sua intensità ed il tipo di inadempienze. Con il termine *inadempienze* ci si riferisce alle cause che possono sottendere ad una mancata aderenza. La loro individuazione rappresenta un aspetto innovativo del test, utile per impostare una strategia educativa adeguata. Lo strumento è suddiviso in due parti: la prima, costituita da dieci domande, che può essere facilmente auto compilata e la seconda, da due item, per la quale è necessaria la presenza di un operatore sanitario. Le prime dieci domande vengono valutate secondo una scala Likert a cinque opzioni (item 1: 1=tutte, 5=nessuna; item 2-10: 1= sempre, 5=mai). Sommando il punteggio ottenuto per i primi dieci item è possibile ottenere una valutazione relativamente al grado di aderenza alla terapia. Se il paziente è aderente (aderenza buona) il punteggio sarà massimo (50), se compreso tra 46 e 49 indicherà un'aderenza intermedia, infine un punteggio inferiore a 45 determinerà una scarsa adesione alla terapia. Utilizzando il medesimo questionario, e prendendo in considerazione nella sua integrità i dodici item, è possibile ottenere informazioni in merito al tipo di inadempienze correlate alla terapia. Tre sono quelle rilevabili: l'irregolare, l'intenzionale e l'inconsapevole. Considerando il punteggio delle prime cinque domande viene valutata l'inadempienza irregolare: tale situazione viene riscontrata quando il paziente presenta un punteggio inferiore a 25. Le domande dal sei al dieci permettono di comprendere se il paziente è un inadempiente intenzionale, punteggio inferiore a 25. Infine, è possibile riscontrare l'inadempienza inconsapevole analizzando gli score della domanda 11 e 12. Per tali item viene utilizzata una scala dicotomica (tutto o nulla). Il massimo punteggio per ciascun item è 2, per un punteggio totale di 4: un punteggio inferiore conferma tale inadempienza. Il questionario è semplice, economico, rapido, di facile somministrazione ed utilizzabile da tutti gli operatori sanitari.

### *Monitoraggio controllo della patologia asmatica*

Il controllo dell'asma è stato valutato attraverso l'Asthma Control Test (*allegato 3*). L'ACT test è un questionario erogabile ai pazienti asmatici, che permette di rilevare, con buona sensibilità e affidabilità, il livello di controllo della patologia nelle quattro settimane antecedenti la data di erogazione del questionario [119,120].

Il test è composto da cinque item, quantifica l'asma con le sue manifestazioni in fase acuta (fiato corto, tosse, costrizione, fischio) e il ricorso da parte del paziente asmatico alla terapia d'emergenza. A ciascuno degli item è possibile attribuire un punteggio da 1 (riporta sempre o molto frequente il rispettivo sintomo) a 5 (non riporta mai il rispettivo sintomo). Il punteggio totale può essere compreso tra 5 e 25: più il punteggio è basso più scarso è il controllo della patologia. Un punteggio inferiore a venti segnala un paziente con asma non sotto controllo, valori compresi tra 20 e 24 indicano un'asma parzialmente controllata, mentre un punteggio di 25 indica un controllo completo della patologia.

### *Rilevazione funzione polmonare*

L'asma è caratterizzata da una limitazione variabile del flusso d'aria espiratorio. La funzione polmonare espiratoria varia nel tempo e in ampiezza, in misura maggiore rispetto alla popolazione sana. La misurazione della funzione polmonare rappresenta un momento fondamentale nel controllo della patologia. La rilevazione di alcuni valori, facilmente ottenibili anche nel setting della farmacia di comunità, può essere utile per inquadrare l'andamento della patologia ed il suo controllo. In particolare, due sono i parametri che dovrebbero essere monitorati: FEV1 (volume espiratorio massimo nel I secondo durante la rilevazione di una espirazione forzata) e PEF (picco di flusso espiratorio). Il FEV 1 stima il grado di pervietà delle grandi vie aeree. Il PEF invece consente una valutazione quantitativa della resistenza delle vie aeree e quindi determina il grado di ostruzione delle stesse. Per ogni paziente esiste un valore atteso normale per i due parametri che fa riferimento a studi epidemiologici condotti su gruppi di soggetti sani. Dal confronto tra valore atteso e numero rilevato è possibile determinare, approssimativamente, la funzione polmonare ed il grado di controllo della patologia.

Per la conduzione dello studio è stato impiegato uno strumento specifico per la rilevazione di PEF e FEV1: *Mir Smart One* (MIR Medical International Research, Italia, scheda tecnica *allegato 4*). Il dispositivo portatile ha permesso di calcolare, in base alle caratteristiche specifiche del paziente, le percentuali di PEF e FEV1 rispetto ai valori attesi (valore rilevazione/valore atteso x 100). Più il valore si avvicinava al 100% più era vicino all'ottimale, più era distante peggiore era la funzionalità polmonare. Valori inferiori al 60% rappresentano idealmente una situazione di non controllo, valori tra il 60% e 80% condizioni non perfettamente sotto controllo, infine valori superiori al 80% segnalano che il problema respiratorio è sotto controllo.

*Mir Smart One* è un dispositivo utile per l'autogestione dell'asma e di altre problematiche respiratorie. È uno strumento maneggevole e dotato di sistema wireless che può essere facilmente connesso tramite Bluetooth a smartphone e tablet iOS. È uno strumento innovativo, di facile utilizzo nelle farmacie di

comunità. I due valori clinici forniti, FEV1 e PEF, affiancati al questionario ACT permettono di avere un'indicazione complessiva preliminare del controllo della patologia del paziente asmatico.

### *Intervento educativo*

Tutti i FC coinvolti nel braccio di intervento erano membri della “*Società Italiana di Farmacia Clinica*” (SIFAC) ed hanno ricevuto una formazione specifica per gestire i risultati ottenuti, monitorare i problemi di aderenza e fornire interventi educativi specifici nel paziente asmatico. I FC avevano familiarità con la somministrazione e l'interpretazione del test TAI ed hanno eseguito un intervento educativo su misura sulla base del punteggio e dei cluster di non aderenza rilevati. In *tabella 7* sono sintetizzate le principali aree e gli interventi educativi condotti dai FC a seconda delle criticità rilevate. Quando sono stati rilevati più pattern di non aderenza, il paziente riceveva un numero corrispondente di interventi specifici atti a risolvere i problemi intercettati. Inoltre, tutti i pazienti nel braccio di intervento hanno ricevuto una brochure (*allegato 5*) ed informazioni in merito a:

- aspetti clinici e terapeutici dell'asma;
- come gestire l'attacco acuto di asma;
- fattori modificabili per ottenere il controllo dell'asma;
- effetti secondari dei farmaci;
- in quali situazioni consultare il medico.

Tipo di educazione	Cluster pazienti	Proposta di intervento
<b>Educazione generale</b>	<b>Tutti i pazienti partecipanti al servizio</b>	- <i>Misure non farmacologiche per il controllo dell'asma (controllo ambientale, dieta, esercizio fisico).</i>
	<b>Irregolari</b> <i>Se il paziente per una motivazione non data da una sua precisa volontà non assume il medicinale, ad esempio si dimentica di assumere la terapia inalatoria cronica</i>	- <i>Educazione sulla patologia: importanza assunzione regolare terapia per controllo dell'asma.</i> - <i>Educazione su possibili metodi per evitare dimenticanze, utilizzo sveglia, promemoria cartaceo, utilizzo di specifiche App.</i>
<b>Educazione aderenza</b>	<b>Intenzionali</b> <i>Se il paziente volutamente non assume la terapia, ad esempio non la ritiene utile per la gestione del problema perché si sente bene</i>	- <i>Informazioni specifiche sulla terapia assunta: importanza persistenza della terapia, importanza corretto dosaggio, chiarimenti e rassicurazione in merito a timori su effetti collaterali della terapia.</i>
	<b>Inconsapevoli</b> <i>Tecnica inalatoria scorretta</i>  <i>Posologia scorretta</i>	- <i>Descrizione e dimostrazione del corretto utilizzo del device (dimostrazione pratica o utilizzo di video esplicativi tramite tablet).</i> - <i>Descrizione corretta posologia e se del caso contatto farmacista medico per chiarimenti.</i>

Tabella 7: principali interventi educativi condotti in base ai risultati ottenuti dal programma d'intervento

### 6.2.3 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per valutare la normalità della distribuzione di ciascuna variabile continua e, a seconda del risultato del test, il test t di Student o il test di Mann-Whitney sono stati impiegati per confrontare le variabili. Le variabili categoriche sono state raffrontate mediante il test esatto di Fisher. I valori sono presentati come media (intervallo di confidenza al 95%). L'analisi della differenza nelle differenze (DD) è stata condotta per le variabili degli outcome primari e secondari mediante analisi della regressione lineare.

### 6.2.4 Etica

Lo studio è stato condotto in conformità con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki del 1964 e nei suoi successivi emendamenti. Il protocollo dello studio è stato approvato dall'*Ethical Review Board* della Società Italiana di Farmacia Clinica. Il consenso informato è stato ottenuto, al momento dell'arruolamento, da tutti i soggetti inclusi nello studio.

## 6.3 Risultati

### 6.3.1 Caratteristiche demografiche e cliniche gruppo d'intervento vs gruppo di controllo

316 pazienti sono stati reclutati per lo studio: 235 nel gruppo d'intervento e 81 nel braccio di controllo. Sessantotto pazienti del gruppo di intervento e 6 del gruppo di controllo non hanno partecipato al follow-up. Nell'analisi finale sono stati inclusi 242 soggetti (167 nel gruppo di intervento e 75 nel gruppo di controllo). Considerando nella loro totalità i soggetti reclutati, l'età media era pari a 53,9 ( $\pm 17,6$ ) anni mentre il 59,9% era di sesso femminile. Il 21,5% dei partecipanti era fumatore abituale e il 79,3% assumeva meno di 4 medicinali per la gestione di patologie croniche. La maggior parte dei pazienti (78,9%) presentava da più di tre anni la patologia; la proporzione di prescrizioni di inalatori MDI-DPI era simile (51,2% vs 48,8%, rispettivamente). In *tabella 8* vengono presentati i risultati relativi alle caratteristiche demografiche e cliniche dei due distinti gruppi: intervento e controllo.

### 6.3.2 Outcome clinici gruppo intervento vs controllo tra visita baseline e follow-up

Nel gruppo d'intervento i valori dell'ACT sono aumentati dopo l'educazione condotta dal farmacista clinico ( $19.9 \pm 4.1$  vs  $21.6 \pm 3.7$ ), così come la percentuale di pazienti che teneva parzialmente o totalmente sotto controllo la patologia 59.9% vs 76.0% (punteggio ACT  $\geq 20$ ). Per quanto riguarda la funzione polmonare è stato rilevato un incremento sia dei valori % di FEV1 ( $80.0 \pm 23.9$  vs  $85.7 \pm 22.3$ ) che di quelli % di PEF ( $75.7 \pm 26.3$  vs  $82.9 \pm 24.7$ ). Mediamente i pazienti reclutati al tzero hanno ottenuto un punteggio pari a  $46.1 \pm 5.2$  mediante il questionario TAI a 10-item; al follow-up il punteggio medio raggiungeva  $48.2 \pm 3.5$ .

Lo score medio calcolato attraverso il TAI test a 12-item ha subito un incremento tra Tzero e Tuno per tutti i pattern di non-aderenza (intenzionale, irregolare ed inconsapevole).

L'analisi statistica ha permesso di rilevare dei miglioramenti statisticamente significativi (p-value  $< 0,001$ ) per tutti i parametri presi in considerazione prima e dopo il programma educativo. I risultati del confronto tra baseline e follow up per il gruppo d'intervento vengono descritti in *tabella 9*.

	<b>Gruppo d'intervento (n=167)</b>	<b>Gruppo di controllo (n=75)</b>	<b>p value</b>
<b>Sesso, n di donne (%)</b>	105 (62.9%)	40 (53.3%)	0.161
<b>Età</b>	54.07 ± 18.23	53.57 ± 16.25	0.187
<b>Grado d'istruzione</b>			0.373
<i>Licenza elementare, n (%)</i>	19 (11.4%)	11 (14.7%)	
<i>Licenza media, n (%)</i>	46 (27.5%)	13 (17.3%)	
<i>Diploma, n (%)</i>	70 (41.9%)	36 (48.0%)	
<i>Laurea, n (%)</i>	32 (19.2%)	15 (20.0%)	
<b>Fumatori, n (%)</b>	31 (18.6%)	21 (28.0%)	0.098
<b>Farmaci per terapie croniche</b>			0.134
<i>0 - 4, n (%)</i>	129 (77.2%)	63 (84.0%)	
<i>5 - 9, n (%)</i>	25 (15.0%)	11 (14.7%)	
<i>&gt; = 10, n (%)</i>	13 (7.8%)	1 (1.3%)	
<b>Diagnosi asma</b>			0.129
<i>&lt;= 3 mesi, n (%)</i>	7 (4.2%)	9 (12.0%)	
<i>3 mesi - 1 anno, n (%)</i>	9 (5.4%)	5 (6.7%)	
<i>1 anno - 3 anni, n (%)</i>	16 (9.6%)	5 (6.7%)	
<i>&gt; 3 anni, n (%)</i>	135 (80.8%)	56 (74.7%)	
<b>Dispositivo inalatore</b>			0.662
<i>pMDI, n (%)</i>	84 (50.3%) vs	40 (53.3%) vs	
<i>DPI, n (%)</i>	83 (49.7%)	35 (46.7%)	
<b>Controllo della patologia</b>			
<i>ACT</i>	19.9 (4.1)	19.0 (4.5)	0.112
<i>ACT &lt; 20</i>	67 (40.1%)	31 (41.3%)	0.859
<b>Valutazione funzione polmonare</b>			
<i>FEV1% normali</i>	80.0 (23.9)	76.4 (25.9)	0.289
<i>PEF% normali</i>	75.7 (26.3)	75.5 (28.8)	0.968
<b>Monitoraggio aderenza</b>			
<i>Punteggio TAI 10 domande</i>	46.1 (5.2)	44.2 (6.6)	0.014
<i>Punteggio TAI 12 domande</i>			
<i>Irregolare</i>	22.3 (3.7)	20.8 (4.8)	0.006
<i>Intenzionale</i>	23.8 (2.2)	23.4 (2.5)	0.225
<i>Inconsapevole</i>	3.7 (0.5)	3.9 (0.3)	0.001

Variabili continue espresse come media (deviazione standard) e variabili categoriche espresse come n e (%).

Tabella 8: caratteristiche demografiche e cliniche gruppo d'intervento vs gruppo di controllo

	Tempo Zero	Tempo Uno	p value
<b>Controllo della patologia</b>			
ACT	19.9 ± 4.1	21.6 ± 3.7	<0.001
ACT ≥ 20 (%)	59.9	76.0	<0.001
<b>Valutazione funzione polmonare</b>			
FEV1 % normali	80.0 ± 23.9	85.7 ± 22.3	<0.001
PEF % normali	75.7 ± 26.3	82.9 ± 24.7	<0.001
<b>Monitoraggio aderenza</b>			
Punteggio TAI 10 domande	46.1 ± 5.2	48.2 ± 3.5	<0.001
Punteggio TAI 12 domande			
Irregolare	22.3 ± 3.7	23.8 ± 2.4	<0.001
Intenzionale	23.8 ± 2.2	24.4 ± 1.7	<0.001
Inconsapevole	3.7 ± 0.5	3.9 ± 0.2	<0.001

Variabili continue espresse come media (deviazione standard) e variabili categoriche espresse come (%).

*Tabella 9:* gruppo d'intervento, confronto punteggi parametri clinici e funzionali tempo zero vs tempo uno

Nei pazienti appartenenti al gruppo di controllo non è stato osservato alcun miglioramento dei parametri clinici e funzionali rilevati. I risultati vengono presentati in *tabella 10*.

	Tempo Zero	Tempo Uno	p value
<b>Controllo della patologia</b>			
ACT	19.0 ± 4.5	19.7 ± 3.9	0.134
ACT ≥ 20 (%)	58.7	58.7	<0.001
<b>Valutazione funzione polmonare</b>			
FEV1 % normali	76.4 ± 25.9	76.7 ± 22.4	0.865
PEF % normali	75.5 ± 28.8	74.2 ± 25.4	0.502
<b>Monitoraggio aderenza</b>			
Punteggio TAI 10 domande	44.2 ± 6.6	44.7 ± 6.8	0.810
Punteggio TAI 12 domande			
Irregolare	20.8 ± 4.8	21.2 ± 4.5	0.789
Intenzionale	23.4 ± 2.5	23.5 ± 2.9	0.804
Inconsapevole	3.9 ± 0.3	4.0 ± .02	0.238

Variabili continue espresse come media (deviazione standard) e variabili categoriche espresse come (%).

*Tabella 10:* gruppo di controllo, confronto punteggi parametri clinici e funzionali tempo zero vs tempo uno

Il confronto delle differenze dei gruppi di intervento e controllo è risultato statisticamente significativo per tutte le variabili di esito (TAI p = 0,03; ACT p = 0,04; FEV1 p = 0,01; PEF p <0,01). L'analisi della differenza nelle differenze (DD) degli outcome primari e secondari tra i due gruppi di trattamento, alle due visite programmate, restituisce i risultati descritti in *tabella 11*.

	<b>DD</b>	<b>p value</b>
<i>ACT</i>	1.65 (0.8)	0.04
<i>FEV1% normali</i>	6.6% (4.4)	0.136
<i>PEF% normali</i>	9.9% (4.9)	0.04
<i>Punteggio TAI 10 domande</i>	2.07 (1.03)	0.04

*Tabella 11: Analisi della differenza nelle differenze*

Infine, i pazienti con un controllo ottimale dell'asma ( $ACT \geq 20$ ) al tzero hanno mantenuto punteggi elevati più frequentemente nel gruppo di intervento rispetto quello di controllo (95% vs 79,5%,  $p = 0,004$ ). Tra i soggetti reclutati che presentavano un punteggio ACT al Tzero  $< 20$ , la percentuale di coloro i quali hanno raggiunto il controllo dell'asma non era diversa confrontando i due gruppi (47,8% contro 29,0%,  $p = 0,082$ ).

## 6.4 Discussione

Il principale risultato ottenuto attraverso questo progetto di ricerca è rappresentato dai dati acquisiti dalla misurazione dell'outcome primario: i punteggi del TAI test. Dagli esiti rilevati si evince come l'intervento educativo, condotto dal farmacista clinico, sia risultato efficace nel migliorare l'aderenza alla terapia inalatoria cronica nei pazienti asmatici. Diversi studi hanno valutato, nel corso degli ultimi anni, gli esiti degli interventi condotti dai farmacisti sul monitoraggio ed il miglioramento dell'aderenza alla terapia. I dati ad oggi disponibili sono discordanti: interventi che apportano miglioramenti rilevanti e marcati sull'aderenza alla terapia si affiancano a studi che rilevano benefici scarsi o nulli [121–126]. I diversi studi considerati adottano strumenti di valutazione dell'aderenza differenti tra loro, alcuni dei quali si discostano dagli standard di riferimento originali. Anche gli interventi educativi finalizzati ad un miglioramento dell'aderenza variano da studio a studio: alcuni si concentrano esclusivamente sull'aumento della conoscenza della patologia asmatica, piuttosto che affrontare le tematiche correlate alle terapie, altri ancora solo sulla tecnica inalatoria. Una recente review [127], che ha condotto un'analisi in merito ai risultati ottenuti da 11 studi randomizzati, ha concluso che interventi che vedono nel farmacista il driver principale dell'attività educativa, possono migliorare significativamente l'aderenza alla terapia nei pazienti asmatici. Anche in questo caso il contenuto, il tipo ed il numero di interventi rappresentano le principali fonti di eterogeneità tra i lavori e questo probabilmente spiega la notevole variazione nell'efficacia misurata tra i diversi studi [127].

Uno dei punti di forza del progetto di ricerca è stato quello di coinvolgere nel gruppo di intervento solo “farmacisti clinici”: professionisti altamente specializzati che avevano frequentato un Master di II livello che approfondiva le tematiche dell'aderenza alla terapia ed i principali bisogni dei pazienti con patologie croniche. Un'altra peculiarità dello studio ha riguardato lo strumento principale utilizzato per il monitoraggio dell'aderenza, il questionario TAI. Il Test, appositamente validato per la terapia inalatoria cronica, è stato preferito a tools non validati o standardizzati. Inoltre, a seguito delle risultanze di questo lavoro di ricerca, è stato possibile descrivere le proprietà psicometriche della versione italiana del TAI test in termini di validità ed affidabilità [118]. Il questionario si è rivelato uno strumento di facile utilizzo ed appropriato per valutare l'aderenza alla terapia nel setting della farmacia di comunità. Ha richiesto un tempo limitato per la compilazione, in media 6 minuti [93], ed ha permesso di ottenere importanti informazioni per impostare un approccio educativo personalizzato con il paziente. Infine, l'intervento formativo focalizzato su due delle tre fasi dell'aderenza alla terapia farmacologica *implementation* e *persistence* definite dall'ABC taxonomy [59], costruito in base alle reali competenze professionali del farmacista e basato sulle esigenze del paziente [9] si è rivelato appropriato.

L'efficacia del programma d'intervento è stata misurata attraverso la variazione degli outcome clinici e funzionali. Sono stati rilevati marcati miglioramenti sia del controllo della malattia che della funzione polmonare. Solo i pazienti che avevano ricevuto un'educazione dal farmacista clinico hanno mostrato miglioramenti. Tra questi, una quota rilevante di soggetti non controllati al tempo zero ha ottenuto un progresso nella governace dell'asma dopo l'intervento educativo (misurato con punteggi  $ACT \geq 20$ ), anche se non sono stati misurati miglioramenti statisticamente significativi dal confronto tra gruppo d'intervento e braccio di controllo. Tra i pazienti monitorati al tzero e che controllavano la patologia, solo il 5% di quelli che hanno ricevuto l'intervento educativo ha perso il controllo della malattia, rispetto ad oltre il 20% dei pazienti facenti parte del gruppo di controllo. L'intervento del farmacista ha consentito un miglior controllo della patologia.

Come descritto in una recente review [128] l'aumento dell'aderenza alla terapia conduce parallelamente ad un miglioramento del controllo della patologia asmatica. Questa asserzione si è verificata, dati alla mano, anche nel nostro programma d'intervento. La correlazione positiva è probabilmente riconducibile all'approccio mirato fornito da un operatore sanitario dedicato ed erogato entro un periodo di tempo appropriato. I dati demografici e clinici hanno messo in evidenza come la maggior parte dei pazienti che hanno partecipato allo studio, assumesse una terapia inalatoria da molto tempo, poiché la diagnosi di asma risaliva ad almeno tre anni prima. Questo aspetto è particolarmente interessante e permette di rilevare come, nonostante la maggior parte dei pazienti fosse abituata ad assumere da tempo la propria terapia, l'intervento educativo sia risultato efficace anche nei pazienti con patologia di lunga durata ed idealmente più esperti nella gestione della propria patologia.

Possibili limitazioni inerenti lo studio riguardano la costruzione dei gruppi di intervento e controllo e la mancata definizione della dimensione campionaria atta a valutare la potenza dell'analisi. Tuttavia, l'analisi DD ha confermato i principali risultati ottenuti dall'analisi pre-post eseguita sui gruppi. Poiché la MCID (*minimal clinical important difference*) per il TAI test non è stata ancora identificata, non è stato possibile calcolare una dimensione del campione per definire la potenza della nostra analisi. Questi interessanti risultati preliminari dovranno essere confermati in coorti di pazienti più ampie.

## 6.5 Conclusioni

In conclusione, attraverso questo studio, sono stati ottenuti dati preliminari che dimostrano come l'intervento educativo mirato e guidato da uno strumento validato come il questionario TAI, possa ottimizzare l'aderenza alla terapia ed assicurare miglioramenti significativi nel controllo dell'asma bronchiale.

Uno dei pilastri del controllo delle patologie croniche è rappresentato da programmi ed interventi educativi atti a formare i pazienti in merito all'autogestione della patologia. Tali interventi formativi devono affrontare tematiche e scenari clinici che il paziente può ritrovarsi a dover gestire. Ciò è particolarmente importante nel controllo della patologia asmatica. La mancata formazione del paziente attraverso un piano d'azione scritto, ad esempio, rappresenta un fattore di rischio per un minor controllo della patologia, insorgenza di sintomi acuti ed un maggior ingresso al pronto soccorso [129].

Prendendo in considerazione gli aspetti tecnici e psicologici legati all'aderenza alla terapia, il TAI test si è rivelato uno strumento utile, impiegabile dagli operatori sanitari coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente asmatico e che, in base alle risultanze dello studio, dovrebbe prevedere il supporto dei farmacisti clinici [130,131]. Concludendo, un approccio multidisciplinare personalizzato, in base alle reali esigenze del paziente che coinvolga i farmacisti di comunità, risulta fondamentale per la gestione delle patologie croniche [132].

I risultati del presente lavoro sono stati pubblicati sulla rivista medica *Respiratory Medicine* nell'ottobre del 2020 [133].

## 7. Validazione della versione italiana del questionario TAI

Il questionario TAI [93], è l'unico strumento ad oggi disponibile per valutare e misurare l'adesione alla terapia nei pazienti con asma o broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO). Il questionario, originariamente sviluppato e validato in Spagna [93], è disponibile in varie lingue. La versione spagnola, si è rivelata uno strumento valido ed affidabile [134], così come le versioni in lingua persiana [135] e Bahasa Melayu (Malese) [136] uniche ad oggi ad aver subito un processo di validazione. Attraverso i dati del progetto di ricerca del mio dottorato, è stato possibile descrivere le proprietà psicometriche della versione italiana del TAI test in termini di validità ed affidabilità.

Il processo di validazione è stato condotto su un campione di pazienti asmatici ( $\geq 18$  anni) in trattamento con terapia inalatoria per almeno due mesi. I pazienti sono stati reclutati in 11 farmacie di comunità che erogavano un programma di monitoraggio per soggetti asmatici in trattamento con terapia inalatoria cronica. I pazienti sono stati valutati al tempo zero e dopo due mesi dal primo controllo. Ai pazienti è stata somministrata la versione italiana del TAI test e l'Asthma Control Test (ACT)[92].

La validità convergente, per esaminare le relazioni tra TAI e ACT, è stata valutata attraverso il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman,  $\alpha$  di Cronbach per determinare la coerenza interna del questionario TAI ed infine il coefficiente di correlazione intra-classe (ICC), per ogni item e per l'intero questionario, per verificare l'affidabilità dello strumento.

Il processo di validazione è stato condotto su 81 pazienti. I punteggi TAI hanno mostrato una correlazione significativa con l'ACT (coefficiente di correlazione di Spearman: 0,287,  $p = 0,009$ ). Il coefficiente di Cronbach di 0,759 per l'intero strumento ha superato lo standard minimo di consistenza interna ( $\geq 70$ ) raccomandato per il confronto tra gruppi. Tutti gli item hanno mostrato una riproducibilità moderata-buona, con valori ICC compresi tra 0,17 e 0,85. L'affidabilità dell'intero questionario è stata buona con un ICC di 7,6.

I risultati ottenuti confermano che la versione italiana del TAI soddisfa gli standard di buona validità, coerenza interna ed affidabilità. Come previsto per due strumenti che forniscono la misura di costrutti diversi, la correlazione tra TAI e ACT è stata bassa ma significativa, con segno nella direzione attesa. La consistenza interna è buona, con valori  $\alpha$  di Cronbach superiori alla soglia consigliata [137]. I risultati dell'ICC, sebbene inferiori a quelli ottenuti per lo strumento originale e per la versione in lingua persiana, indicano una soddisfacente affidabilità.

In conclusione, la versione italiana del TAI è uno strumento valido ed affidabile per identificare e monitorare l'aderenza alla terapia inalatoria nei pazienti con asma. Considerate le sue caratteristiche

psicometriche, il questionario è adatto per un utilizzo sia in ambito clinico che nella ricerca nel contesto italiano.

I risultati della validazione dello studio sono stati pubblicati sulla rivista *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* [118].

### \*\*\*Bibliografia\*\*\*

1. Warshaw G. Introduction: Advances and Challenges in Care of Older People with Chronic Illness. *Generations*. 2006;30(3):5–10.
2. World Health Organization. Noncommunicable diseases. 2018; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Hunter D, Reddy K. Noncommunicable diseases. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1336–43.
4. World Health Organisation (WHO). Chronic respiratory diseases. Available from: [https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab_2)
5. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun 1;8(6):585–96.
6. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;59(5):469–78.
7. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012 Dec 19;12(1):204.
8. Istituto di Ricerca della SIMG - Health Search. XII Report Health Search. 2019. Available from: <https://report.healthsearch.it/flip/>
9. Global Initiative for Asthma (GINA); Global Strategy For Asthma Management and Prevention. 2020. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
10. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med*. 2012 May;18(5):673–83.
11. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):355–

60.

12. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Sep 1;180(5):388–95.
13. Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J*. 2018 Jun 26;11(1):13.
14. Fahy J V. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jan 1;15(1):57–65.
15. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107–19.
16. Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: Its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res*. 2001;2(2):66–70.
17. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol*. 2019 Dec 17;10:1514.
18. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Oct;13(5):415–20.
19. Discover Type 2 Inflammation in Asthma. Available from: <https://www.type2inflammation.com/asthma/discover>
20. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, et al. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6):1351–8.
21. Hoffjan S, Nicolae D, Ober C. Association studies for asthma and atopic diseases: A comprehensive review of the literature. *Respir Res*. 2003 Dec 4;4(1):14.
22. Custovic A. To what extent is allergen exposure a risk factor for the development of allergic disease? *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan 1;45(1):54–62.

23. Amelink M, De Groot JC, De Nijs SB, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):336–41.
24. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):661–6.
25. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr 1;141(4):1169–79.
26. Mohanan S, Tapp H, McWilliams A, Dulin M. Obesity and asthma: Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. *Exp Biol Med*. 2014 Nov 12;239(11):1531–40.
27. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, et al. Obesity and asthma: An inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 1;186(7):598–605.
28. Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, et al. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ Health Perspect*. 2006 Apr;114(4):627–33.
29. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581–92.
30. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, et al. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Mar 1;12(3): e0174050.
31. Tamimi A, Serdarevic D, Hanania NA. The effects of cigarette smoke on airway inflammation in asthma and COPD: Therapeutic implications. *Respir Med*. 2012 Mar 1;106(3):319–28.
32. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, et al. Asthma outcomes: Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3 Suppl):S34.
33. Custovic A, Johnston SL, Pavord I, et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec;68(12):1520–31.

34. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):723–9.
35. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ*. 2005 Jul;83(7):548–54.
36. Wark PAB, Gibson PG. Asthma exacerbations 3: Pathogenesis. *Thorax*. 2006 Oct;61(10):909–15.
37. Popov TA, Passalacqua G, González-Díaz SN, et al. Medical devices in allergy practice. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 1;13(10):100466.
38. Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: Technology update. *Med Devices Evid Res*. 2015 Feb 12;8:131–9.
39. Lavorini F, Corrigan CJ, Barnes PJ, et al. Retail sales of inhalation devices in European countries: So much for a global policy. *Respir Med*. 2011 Jul;105(7):1099–103.
40. Stein SW, Thiel CG. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017 Feb 1;30(1):20–41.
41. Vaswani SK, Creticos PS. Metered dose inhaler: Past, present, and future. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 1998;80(1):11–20.
42. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127(1):335–71.
43. Mahler DA. Peak inspiratory flow rate as a criterion for dry powder inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jul 1;14(7):1103–7.
44. Ghosh S, Ohar JA, Drummond MB. Peak Inspiratory Flow Rate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Dry Powder Inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017 Dec 1;30(6):381–7.

45. Zhou QT, Tang P, Leung SSY, et al. Emerging inhalation aerosol devices and strategies: Where are we headed? *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Aug 30;75:3–17.
46. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J.* 2002;19(2):246–51.
47. Molimard M, Raheison C, Lignot S, et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: An observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med Depos Clear Eff Lung.* 2003;16(3):249–54.
48. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest.* 2016 Aug 1;150(2):394–406.
49. Van Der Palen J, Klein JJ, Van Herwaarden CLA, et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J.* 1999;14(5):1034–7.
50. Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: Which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration.* 2008 Jan;75(1):18–25.
51. Lavorini F, Mannini C, Chellini E, Fontana GA. Optimising Inhaled Pharmacotherapy for Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Importance of Delivery Devices. *Drugs and Aging.* 2016 Jul 1;33(7):461–73.
52. Clarke Clement. Updating In-check DIAL 2018. 2016. Available from: [https://www.haag-streit.com/fileadmin/Clement\\_Clarke/Inhaler\\_Technique\\_Training/In-Check\\_DIAL\\_G16/Updating\\_the\\_In-check\\_DIAL\\_-\\_iss\\_3.pdf](https://www.haag-streit.com/fileadmin/Clement_Clarke/Inhaler_Technique_Training/In-Check_DIAL_G16/Updating_the_In-check_DIAL_-_iss_3.pdf)
53. Smith IJ, Bell J, Bowman N, et al. Inhaler devices: What remains to be done? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010 Dec 1;23(Suppl.2):S25-37.
54. Lavorini F, Janson C, Braido F, et al. What to consider before prescribing inhaled medications: a pragmatic approach for evaluating the current inhaler landscape. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13: 1753466619884532.
55. Murphy A. How to help patients optimise inhaler technique. *Pharm J.* 2016;297(7891):41–6.

56. Cutler DM, Everett W. Thinking Outside the Pillbox — Medication Adherence as a Priority for Health Care Reform. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1553–5.
57. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2007 Mar 26;167(6):540–50.
58. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003. Available from: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
59. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May 1;73(5):691–705.
60. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: Narrative systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2010 Mar;26(3):683–705.
61. Tsiantou V. Factors affecting adherence to antihypertensive medication in Greece: results from a qualitative study. *Patient Prefer Adherence*. 2010 Aug 27;4:335–43.
62. Wells KJ, Pan TM, Vázquez-Otero C, et al. Barriers and facilitators to endocrine therapy adherence among underserved hormone-receptor-positive breast cancer survivors: a qualitative study. *Support Care Cancer*. 2016 Oct 1;24(10):4123–30.
63. Viprey M, Gouillet M, Puppo C, et al. A Qualitative Study of Barriers and Facilitators to Adherence to Secondary Prevention Medications Among French Patients Suffering from Stroke and Transient Ischemic Attack. *Patient Prefer Adherence*. 2020 Jul 21;14:1213–23.
64. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal*. 2008 Jan 1;11(1):44–7.
65. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: Application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res*. 2008 Jan;64(1):41–6.
66. Phatak HM, Thomas J. Relationship between beliefs about medications and nonadherence to prescribed chronic medications. *Ann Pharmacother*. 2006 Oct;40(10):1737–42.

67. Menckeberg TT, Bouvy ML, Bracke M, et al. Beliefs about medicines predict refill adherence to inhaled corticosteroids. *J Psychosom Res.* 2008 Jan;64(1):47–54.
68. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004 Mar;42(3):200–9.
69. Singh M, Kansra S. Adherence issues in asthma. *Indian Pediatr.* 2006;43(12):1050–5.
70. Rand CS. Adherence to asthma therapy in the preschool child. *Allergy.* 2002 Oct;57(s74):48–57.
71. Soriano JB, Rabe KF, Vermeire PA. Predictors of Poor Asthma Control in European Adults. *J Asthma.* 2003;40(7):803–13.
72. Ding B, Small M. Disease Burden of Mild Asthma: Findings from a Cross-Sectional Real-World Survey. *Adv Ther.* 2017 May 1;34(5):1109–27.
73. Global Initiative for Asthma (GINA). Diagnosis And Management Of Difficult-To-Treat And Severe. 2019. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
74. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al. Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Dec;120(6):1360–7.
75. Braido F, Baiardini I, Blasi F, et al. Adherence to asthma treatments: “We know, we intend, we advocate.” *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 Feb 13;15(1):49–55.
76. Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma.* 2010;47(2):162–5.
77. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1185-91.e2.
78. Marceau C, Lemièrè C, Berbiche D, et al. Persistence, adherence, and effectiveness of

- combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Sep;118(3):574–81.
79. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med*. 2011 Sep;105(9):1308–15.
80. Delea TE, Stanford RH, Hagiwara M, Stempel DA. Association between adherence with fixed dose combination fluticasone propionate/salmeterol on asthma outcomes and costs. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(12):3435–42.
81. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999;21(6):1074–90.
82. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, et al. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008 Aug 1;40(8):413–7.
83. Argentero P, Torchio E, Tibaldi G, et al. The beliefs about drug treatment. the Italian version of the BMQ (the beliefs about medicines questionnaire): Its validity and applicability. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2010;19(1):86–92.
84. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Heal*. 1999;14(1):1–24.
85. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999 Jun;37(2):113–24.
86. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74.
87. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens*. 2008 May;10(5):348–54.

88. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000;15(3):90–6.
89. Brian Haynes R, Wayne Taylor D, Sackett DL, et al. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980;2(6):757–64.
90. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999 Dec;47(6):555–67.
91. Atsuta R, To Y, Sakamoto S, et al. Assessing usability of the “Adherence Starts with Knowledge 20” (ASK-20) questionnaire for Japanese adults with bronchial asthma receiving inhaled corticosteroids long term. *Allergol Int*. 2017 Jul 1;66(3):411–7.
92. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2009;103(4):325–31.
93. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, et al. Validation of the “Test of the Adherence to Inhalers” (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016 Apr 1;29(2):142–52.
94. Sandler N, Holländer J, Långström D, et al. Evaluation of inhaler handling-errors, inhaler perception and preference with Spiromax, Easyhaler and Turbuhaler devices among healthy finnish volunteers: A single site, single visit crossover study (Finhaler). *BMJ Open Respir Res*. 2016 Feb 1;3(1):e000119.
95. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management NICE guideline. London; 2017. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng80](http://www.nice.org.uk/guidance/ng80)
96. Bonds RS, Asawa A, Ghazi AI. Misuse of medical devices: A persistent problem in self-management of asthma and allergic disease. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015 Jan 1;114(1):74-76.e2.
97. Rootmensen GN, Van Keimpema ARJ, Jansen HM, De Haan RJ. Predictors of incorrect

inhalation technique in patients with asthma or COPD: A study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010 Oct 1;23(5):323–8.

98. Lavorini F, Magnan A, Christophe Dubus J, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2008;102(4):593–604.
99. Axtell S, Haines S, Fairclough J. Effectiveness of various methods of teaching proper inhaler technique: The importance of pharmacist counseling. *J Pharm Pract.* 2017;30(2):195–201.
100. Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR, et al. A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Nov 15;174(10):1077–87.
101. Klijn SL, Hiligsmann M, Evers SMAA, et al. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: A systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017 Dec 1;27(1):24.
102. Institute of Medicine (US) Committee on Health Literacy. What Is Health Literacy? In: Nielsen-Bohlman L, Panzer AM, Kindig DA, editors. *Health Literacy: A Prescription to End Confusion.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2004 . Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK216035/>
103. Rosas-Salazar C, Apter AJ, Canino G, Celedón JC. Health literacy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):935–42.
104. Apter AJ, Wan F, Reisine S, et al. The association of health literacy with adherence and outcomes in moderate-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug;132(2):321–7.
105. Salar L, Sola N, Cámara R, et al. Conocimiento del paciente sobre su medicación: relación entre el conocimiento y la percepción de efectividad y seguridad del tratamiento. *Farm Comunitarios.* 2016 Mar 30;7(4):24–31.
106. Lee YM, Yu HY, You MA, Son YJ. Impact of health literacy on medication adherence in older people with chronic diseases. *Collegian.* 2017 Feb 1;24(1):11–8.

107. Partridge MR, Hill SR, Barnes GR, et al. Enhancing care for people with asthma: The role of communication, education, training and self-management. *Eur Respir J*. 2000;16(2):333–48.
108. Cabana MD, Slish KK, Evans D, et al. Impact of Physician Asthma Care Education on Patient Outcomes\*. *Heal Educ Behav*. 2014 Oct 12;41(5):509–17.
109. Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, et al. Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J*. 2008 Apr 1;31(4):790–9.
110. Saini B, LeMay K, Emmerton L, et al. Asthma disease management-Australian pharmacists' interventions improve patients' asthma knowledge and this is sustained. *Patient Educ Couns*. 2011 Jun;83(3):295–302.
111. Newman T V., San-Juan-Rodriguez A, Parekh N, et al. Impact of community pharmacist-led interventions in chronic disease management on clinical, utilization, and economic outcomes: An umbrella review. *Res Soc Adm Pharm*. 2020 Sep 1;16(9):1155–65.
112. Boyd M, Waring J, Barber N, et al. Protocol for the New Medicine Service Study: A randomized controlled trial and economic evaluation with qualitative appraisal comparing the effectiveness and cost effectiveness of the New Medicine Service in community pharmacies in England. *Trials*. 2013 Dec 1;14(1).
113. Armour CL, Reddel HK, Lemay KS, et al. Feasibility and Effectiveness of an Evidence-Based Asthma Service in Australian Community Pharmacies: A Pragmatic Cluster Randomized Trial. *J Asthma*. 2013 Apr;50(3):302–9.
114. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S, Reddel HK. Metered-dose inhaler technique: The effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time. *J Asthma*. 2010 Apr;47(3):251–6.
115. Bouwmeester C, Kraft J, Bungay KM. Optimizing inhaler use by pharmacist-provided education to community-dwelling elderly. *Respir Med*. 2015 Oct 1;109(10):1363–8.
116. Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU). PHARMACY 2030: A Vision for Community Pharmacy in Europe The PGEU vision. 2019. Available from:

<https://www.pgeu.eu/publications/pharmacy-2030-a-vision-for-community-pharmacy-in-europe/>

117. Sifac – Società Italiana Farmacia Clinica. Available from: <http://sifac.it/>
118. Baiardini I, Paoletti G, Malipiero G, et al. Validation of the Italian version of the Test of Adherence to Inhalers (TAI). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020 May 6;30(6):450-452.
119. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Mar;117(3):549–56.
120. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59–65.
121. Armour C, Bosnic-Anticevich S, Brilliant M, et al. Pharmacy Asthma Care Program (PACP) improves outcomes for patients in the community. *Thorax*. 2007 Jun;62(6):496–502.
122. García-Cárdenas V, Sabater-Hernández D, Kenny P, et al. Effect of a pharmacist intervention on asthma control. A cluster randomised trial. *Respir Med*. 2013 Sep;107(9):1346–55.
123. Manfrin A, Tinelli M, Thomas T, Krska J. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients. *BMC Health Serv Res*. 2017 Apr 24;17(1):300.
124. Munzenberger PJ, Hill MJ. Impact of an asthma-specific questionnaire on problem identification and clinical and economic outcomes in ambulatory patients with persistent asthma. *J Am Pharm Assoc*. 2007;47(2):147–55.
125. O’Dwyer S, Greene G, MacHale E, et al. Personalized Biofeedback on Inhaler Adherence and Technique by Community Pharmacists: A Cluster Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb 1;8(2):635–44.
126. Young HN, Havican SN, Griesbach S, et al. Patient And phaRmacist Telephonic Encounters (PARTE) in an Underserved Rural Patient Population with Asthma: Results of a Pilot Study.

*Telemed e-Health*. 2012 Jul 1;18(6):427–33.

127. Mes MA, Katzer CB, Chan AHY, et al. Pharmacists and medication adherence in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018 Aug 1;52(2):1800485.
128. Chongmelaxme B, Chaiyakunapruk N, Dilokthornsakul P. Association between adherence and severe asthma exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*. 2020 Sep 1;60(5):669-685.e2.
129. Losappio L, Heffler E, Carpentiere R, et al. Characteristics of patients admitted to emergency department for asthma attack: A real-LIFE study. *BMC Pulm Med*. 2019 Jun 17;19(1):107.
130. Caminati M, Senna G, Segala N, et al. Evaluation of asthma control in the pharmacy: An italian cross-sectional study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017 Sep 1;49(5):225–30.
131. Senna G, Caminati M, Bovo C, et al. The role of the pharmacy in the management of bronchial asthma: A literature-based evaluation. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2017 Feb 1;118(2):161–5.
132. Canonica GW, Ferrando M, Baiardini I, et al. Asthma: Personalized and precision medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb 1;18(1):51–8.
133. Paoletti G, Keber E, Heffler E, et al. Effect of an educational intervention delivered by pharmacists on adherence to treatment, disease control and lung function in patients with asthma. *Respir Med*. 2020 Nov 1;174:106199.
134. Urrutia I, Delgado J, Domínguez-Ortega J, et al. Clinical factors associated with overuse of asthma reliever medication. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):42–8.
135. Khosravi S, Rafiei F, Norozy M, et al. Cross-cultural adaptation of the persian version of test of the adherence to inhalers (TAI). *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1693–9.
136. Sousa VD, Rojjanasrirat W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: A clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract*. 2011 Apr;17(2):268–74.

137. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951 Sep;16(3):297–334.

# *Allegati*

## Allegato 1: Questionario Generale



### Questionario Generale

Codice farmacia	-----
Data intervista	--/--/----
Codice paziente	-----
Sesso	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F

Età	---
Grado di istruzione	<input type="checkbox"/> Licenza elementare <input type="checkbox"/> Licenza media <input type="checkbox"/> Diploma <input type="checkbox"/> Laurea
Fumatore	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Meno di 10 sigarette/giorno <input type="checkbox"/> Tra le 10 e le 20 sigarette/giorno <input type="checkbox"/> Più di 20 sigarette/giorno
Numero di farmaci assunti per terapie croniche	<input type="checkbox"/> 0-4 <input type="checkbox"/> 5-9 <input type="checkbox"/> >= 10
Durata della patologia respiratoria	<input type="checkbox"/> <= 3 mesi <input type="checkbox"/> >3 mesi <= 1 anno <input type="checkbox"/> >1 anno <= 3 anni <input type="checkbox"/> > 3 anni
Dispositivo inalatore utilizzato	

## Allegato 2: Asthma Control Test (ACT)

# Test per il controllo dell'asma (ACT™)

**Punteggio: 25 – Complimenti!**

Nelle ultime 4 settimane la tua asma è stata **COMPLETAMENTE SOTTO CONTROLLO**. Non hai sintomi né limitazioni dovute all'asma. Consulta il tuo medico se si verificano dei cambiamenti.

**Punteggio: da 20 a 24 – Sei dentro il bersaglio**

Nelle ultime 4 settimane probabilmente la tua asma è stata **BEN SOTTO CONTROLLO** ma non **COMPLETAMENTE SOTTO CONTROLLO**. Il tuo medico potrebbe aiutarti a tenerla **COMPLETAMENTE SOTTO CONTROLLO**.

**Punteggio: meno di 20 – Sei fuori dal bersaglio**

Nelle ultime 4 settimane probabilmente la tua asma **NON** è stata **SOTTO CONTROLLO**. Il tuo medico può consigliarti un programma terapeutico per aiutarti a migliorare il controllo della tua asma.

Scopri il punteggio della tua asma

Italy / Italian  
© 2002, by QualityMetric Incorporated.  
Asthma Control Test is a trademark of QualityMetric Incorporated.  
[Insert link to local website]

f:\mkt\out\adap\proj\gk2454e\ude2454f\in\versioni\07-02-05\act\q1.doc-23/02/2005

# Test per il controllo dell'asma (ACT™)



## Scopri il punteggio della tua asma

**1° passo:** per ciascuna domanda fai un cerchietto attorno al numero che corrisponde alla tua risposta e scrivi il numero nella casella a destra. Ti preghiamo di rispondere nel modo più sincero possibile. Questo servirà a te e al tuo medico per conoscere le condizioni effettive della tua asma.

Il seguente test può aiutare le persone asmatiche (dai 12 anni in su) a valutare se la loro asma è sotto controllo.

Ti preghiamo di fare un cerchietto attorno al numero che corrisponde alla tua risposta per ciascuna domanda. In totale ci sono CINQUE domande.

Puoi calcolare il punteggio totale del test per valutare se la tua asma è sotto controllo, sommando i numeri per ciascuna delle tue risposte. Ricordati di rivedere i risultati insieme al tuo medico.

Gira la pagina per scoprire il significato del tuo punteggio.

Scopri il punteggio della tua asma

f:\mkt\out\adap\proj\gk2454e\ude2454f\in\versioni\07-02-05\act\q1.doc-23/02/2005

						PUNTI
<b>Domanda 1</b>	Sempre <b>1</b>	Molto spesso <b>2</b>	A volte <b>3</b>	Raramente <b>4</b>	Mai <b>5</b>	
Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso l'asma ti ha impedito di fare tutto ciò che avresti fatto di solito al lavoro, a scuola/università o a casa?						
<b>Domanda 2</b>	Più di una volta al giorno <b>1</b>	Una volta al giorno <b>2</b>	Da 3 a 6 volte la settimana <b>3</b>	Una o due volte la settimana <b>4</b>	Mai <b>5</b>	
Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai avuto il fiato corto?						
<b>Domanda 3</b>	4 o più notti la settimana <b>1</b>	Da 2 a 3 notti la settimana <b>2</b>	Una volta la settimana <b>3</b>	Una o due volte <b>4</b>	Mai <b>5</b>	
Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso i sintomi dell'asma (fischio, tosse, fiato corto, costrizione o dolore al petto) ti hanno svegliato di notte o più presto del solito al mattino?						
<b>Domanda 4</b>	3 o più volte al giorno <b>1</b>	1 o 2 volte al giorno <b>2</b>	2 o 3 volte la settimana <b>3</b>	Una volta la settimana o meno <b>4</b>	Mai <b>5</b>	
Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai usato il farmaco di emergenza per inalazione o per aerosol (come Salbutamolo)?						
<b>Domanda 5</b>	Per niente sotto controllo <b>1</b>	Scarsamente sotto controllo <b>2</b>	Abbastanza sotto controllo <b>3</b>	Ben sotto controllo <b>4</b>	Completamente sotto controllo <b>5</b>	
Nelle ultime 4 settimane, quanto credi di aver tenuto sotto controllo la tua asma?						
<b>2° passo:</b> somma i tuoi punti per ottenere il totale.						<b>TOTALE</b>
<b>3° passo:</b> gira la pagina per scoprire il significato del tuo punteggio.						

### Allegato 3: Test sull'aderenza agli inalatori (TAI)

# TAI® Test sull'Aderenza agli Inalatori

Questo questionario mira a valutare le difficoltà correlate all'aderenza al trattamento con inalatori per le persone affette da asma o BPCO. Leggere attentamente ogni domanda e contrassegnare con una "X" l'opzione che meglio descrive la propria esperienza personale. Rispondere a tutte le domande con la massima sincerità.

Grazie per la collaborazione.

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

#### TAI 10 items. Misurazione dell'aderenza e della relativa intensità

- Negli ultimi 7 giorni, quante volte ha dimenticato di effettuare le erogazioni abituali?**  
 1. Tutte     2. Più della metà     3. Circa la metà     4. Meno della metà     5. Nessuna
- Si dimentica di effettuare le erogazioni:**  
 1. Sempre     2. Quasi sempre     3. A volte     4. Quasi mai     5. Mai
- Quando è in buono stato di salute per ciò che concerne la sua malattia, interrompe le erogazioni:**  
 1. Sempre     2. Quasi sempre     3. A volte     4. Quasi mai     5. Mai
- Quando è in vacanza o durante il fine settimana, interrompe le erogazioni:**  
 1. Sempre     2. Quasi sempre     3. A volte     4. Quasi mai     5. Mai
- Quando è nervoso/a o triste, interrompe le erogazioni:**  
 1. Sempre     2. Quasi sempre     3. A volte     4. Quasi mai     5. Mai
- Interrompe le erogazioni per paura di eventuali effetti indesiderati:**  
 1. Sempre     2. Quasi sempre     3. A volte     4. Quasi mai     5. Mai
- Interrompe le erogazioni perché ritiene che non siano di grande aiuto nel trattamento della sua malattia:**  
 1. Sempre     2. Quasi sempre     3. A volte     4. Quasi mai     5. Mai
- Riduce le erogazioni rispetto al numero prescritto dal medico:**  
 1. Sempre     2. Quasi sempre     3. A volte     4. Quasi mai     5. Mai
- Interrompe le erogazioni perché ritiene che interferiscano con la sua vita quotidiana o lavorativa:**  
 1. Sempre     2. Quasi sempre     3. A volte     4. Quasi mai     5. Mai
- Interrompe le erogazioni perché ha difficoltà a pagarle gli inalatori:**  
 1. Sempre     2. Quasi sempre     3. A volte     4. Quasi mai     5. Mai

Punteggio 1-10 Items

TAI Test sull'Aderenza agli Inalatori è un'iniziativa congiunta del Comitato Scientifico del Progetto TAI e di Chiesi.  
 TAI Test sull'Aderenza agli Inalatori (TAI Test de Adheren a los Inhaladores®) è un marchio registrato di Chiesi, S.A.

#### TAI 12 items. Indicazioni sul modello di inadempienza

Alle due domande seguenti dovrà rispondere il professionista sanitario responsabile del/della paziente in base ai dati contenuti nella cartella clinica di quest'ultimo/a (domanda 11) e dopo averne verificato la tecnica di inalazione (domanda 12)

11. Il/la paziente sa o ricorda quale regime (dosaggio e frequenza) gli/le è stato prescritto?  
 1. No     2. Sì

12. La tecnica di inalazione del paziente in relazione al dispositivo\* è\*\*:  
 1. Con errori critici     2. Senza errori critici o corretta

Punteggio 11-12 items

#### Valutazione del tipo di inadempienza

<b>IRREGOLARE</b> Punteggio Totale Item 1-5	<b>INTENZIONALE</b> Punteggio Totale Item 6-10	<b>INCONSAPEVOLE</b> Punteggio Totale Item 11-12
--	---	---

\* Per dispositivo oggetto della valutazione si intende quello corrispondente al trattamento di mantenimento e ritenuto più importante in termini di efficacia.

\*\* Elenco degli errori critici nella tecnica di inalazione in relazione ai dispositivi.

Dispositivo	Errore critico
Erogatore pressurizzato - Inalatore pressurizzato (MDI)	Non rimuove il tappo
	Non tiene l'inalatore in posizione verticale
	Preme prima di inalare
	Interrompe l'inalazione (effetto freon-freddo)
	L'inalazione è troppo veloce o energica
	Inserisce scorrettamente l'MDI nella camera
	Preme l'MDI più volte nell'ambito di un'unica inalazione
	Assenza di apnea
	Tosse durante l'inalazione
	Non apre l'inalatore
Inalatore a polvere secca (DPI)	Non carica correttamente la dose di farmaco
	Posiziona il dispositivo verso il basso dopo la preparazione della dose (prima dell'inalazione)
	L'inalazione non è energica
	Soffia nel dispositivo prima dell'inalazione
	Assenza di apnea

Una tecnica di inalazione difettosa, individuata mediante gli errori critici elencati, pregiudica la corretta penetrazione del farmaco nelle vie aeree inferiori e ne riduce in modo critico la deposizione intrapolmonare.

Price D, et al., Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions, Respiratory Medicine (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.09.017>.

Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, Pérez de Llano L, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2015 Jul 31. [Epub ahead of print]

## Allegato 4: caratteristiche tecniche MIR Smart One



Smart One

### Parametri misurati:

FEV1	Volume espirato nel 1° secondo del test	L
PEF	Picco del flusso espiratorio	L/minuto

Misuratore flusso/volume	Turbina bi-direzionale
Metodo di rilevamento	Ad interruzione di infrarosso
Volume massimo misurato	10 L
Campo di misura flusso	± 960 L/minuto
Accuratezza volume	± 3%
Accuratezza flusso	± 5%
Resistenza dinamica a 12 L/s	<0.5 cmH <sub>2</sub> O/L/s
Interfaccia di comunicazione	Bluetooth SMART (4.0 o superiore)
Alimentazione	2 x 1.5 V, Batterie tipo AAA alcaline
Dimensioni	corpo principale 109x49x21 mm;
Peso	60.7 g (incluse batterie)
Tipo di protezione elettrica	Classe II
Grado di protezione elettrica	BF
Grado di protezione IP	IP22
Norme applicate	Electrical Safety IEC 60601-1 Electromagnetic Compatibility IEC 60601-1-2 ATS/ERS Standardization of spirometry 2005
Condizioni di utilizzo	Dispositivo per uso continuo
Condizioni di immagazzinamento	Temperatura: MIN -40 °C, MAX + 70 °C Umidità :MIN 10% RH; MAX 95%RH
Condizioni di trasporto	Temperatura: MIN -40 °C, MAX + 70 °C Umidità :MIN 10% RH; MAX 95%RH
Condizioni operative	Temperatura: MIN + 5 °C, MAX + 40 °C; Umidità: MIN 10% RH; MAX 95%RH

## **Allegato 5: Brochure formativa educativa per il paziente**

### **Educazione sanitaria per il paziente asmatico INFORMAZIONI CHIAVE PER IL PAZIENTE**

#### **Cos'è l'asma?**

L'asma è una patologia polmonare cronica che si associa ad infiammazione delle vie respiratorie. Quando parliamo di un problema cronico, ci riferiamo ad un problema sempre presente, anche quando ci si sente bene. Se qualcosa irrita le vie respiratorie possono svilupparsi sintomi quali ad esempio sibili, tosse, difficoltà nella respirazione e sensazione di pressione al petto che possono impedire di respirare normalmente.

Se una persona soffre d'asma, ne soffre in maniera continuativa, sempre, anche se si sente bene. E' possibile che i sintomi non si manifestino tutti i giorni ma nonostante ciò è una patologia che non deve essere ignorata. Sarà importante che le forme persistenti vengano gestite attraverso un trattamento quotidiano.

Quando si viene a contatto con un fattore scatenante, che può essere di diversa natura, le vie aeree si restringono a causa:

- di un'infiammazione del rivestimento interno delle vie respiratorie, la mucosa;
- contrazione dei muscoli che si trovano nella parete dei condotti delle vie respiratorie intratoraciche (i bronchi e bronchioli);
- di una possibile produzione di muco all'interno delle vie respiratorie.

Questa situazione può far apparire vari sintomi quali:

- tosse secca o con muco; affanno (dispnea); sibili soprattutto durante l'espiazione; dolore al petto (oppressione toracica).

E' importante ricordare che i sintomi dell'asma possono:

- variare a seconda della gravità; apparire e scomparire rapidamente; peggiorare spesso durante la notte; variare da persona a persona.

#### **Come posso controllare l'asma?**

1) Cercare di evitare i fattori promuoventi, che irritano le vie aeree infiammate o causano i sintomi. Tra quelli più frequenti è possibile ricordare: Raffreddore ed influenza; Fumo di tabacco; Pollini; Acari della polvere; Animali (acari del pelo); Contaminanti ambientali; Alcuni farmaci; Brusche variazioni di temperatura.

2) Essere consapevoli dei sintomi con cui si manifesta: 1) una crisi d'asma è caratterizzata da tosse (spesso notturna) e difficoltà respiratoria (si nota un maggior sforzo correlato alla respirazione, la respirazione è più difficile rispetto al normale, necessario utilizzare più frequentemente un broncodilatatore a breve durata d'azione); 2) la presenza di tosse, sibili, affanno ed oppressione toracica che impediscono di dormire oppure influenzano la normale attività quotidiana sono segno di un attacco; 3) riconoscere i cambiamenti prodromici e precoci (prurito al collo, tosse notturna, occhiaie pesanti, senso di spossatezza ecc..) che si possono manifestare prima di un attacco d'asma.

3) Avere chiara la propria terapia: il trattamento con il broncodilatatore al bisogno ha lo scopo di risolvere la crisi acuta; il trattamento cronico dell'asma mira a migliorare la qualità della vita; il trattamento cronico deve proseguire anche quando si sta bene; è necessario imparare correttamente una buona tecnica inalatoria del medicinale.

## **Come agiscono le principali terapie inalatorie?**

*Farmaci che presentano un'azione broncodilatatoria (ad esempio  $\beta_2$  agonisti)*

sopprimono i sintomi con rapidità (quelli a rapida azione), però non li prevengono; rilassano i muscoli che sono in tensione; quelli a breve durata d'azione devono essere portati sempre con se in modo tale da poter essere utilizzati in caso d'emergenza; se il farmaco d'emergenza deve essere assunto tutti i giorni è necessario discuterne con il medico al fine che egli possa prendere in considerazione un eventuale terapia continuativa di mantenimento.

*Farmaci che presentano un'azione antinfiammatoria (ad esempio cortisonici)*

controllano l'asma evitando che compaiano i sintomi; presentano un'azione preventiva sui sintomi riducendo l'infiammazione delle vie aeree; diminuiscono l'effetto degli agenti scatenanti l'asma, efficaci solo se assunti quotidianamente; l'effetto può non essere immediato, possibile notare un miglioramento dopo alcuni giorni dall'inizio dell'assunzione, ma il loro effetto è persistente; gli effetti secondari causati da un loro utilizzo sono rari e non particolarmente gravi.

## **Cosa fare durante un attacco acuto d'asma?**

Seguire attentamente le indicazioni che il medico ha fornito per la gestione degli attacchi.

Normalmente l'indicazione è quella di un  $\beta_2$  agonista a breve durata d'azione, ad esempio salbutamolo 1-2 inalazioni al bisogno. Sedersi (non distendersi) sostenendo le braccia e cercando di respirare lentamente e profondamente, cercando di rilassarsi per quanto possibile. La posizione seduta con schiena eretta facilita l'espansione dei polmoni e migliora la respirazione. Alcune persone invece trovano comodo assumere la posizione del "tripode", piegandosi in avanti con le mani sulle ginocchia, per alleviare la pressione sul diaframma. Il medicinale migliorerà l'attacco nel corso di pochi minuti.

## **Quando recarsi dal proprio medico o al Pronto Soccorso?**

Quando non c'è alcun miglioramento dei sintomi dopo aver assunto il farmaco d'emergenza oppure se i sintomi sembrano peggiorare nonostante l'assunzione di tale medicinale; se incomincia ad essere cianotico cioè ad avere la pelle di colorazione azzurra/blu; se trova difficoltà a parlare; se registra meno di 60 pulsazioni al minuto oppure più di 120; se manifesta marcata confusione mentale; se si sente molto stanco ed è spaventato.

## **Quello che il paziente deve conoscere in merito alla sua terapia:**

i nomi dei farmaci che il medico ha prescritto ed a cosa servono; che dose dovrebbe assumere, quando e per quanto tempo; quanto tempo impiegano i farmaci ad agire (soprattutto se si tratta di prima assunzione di glucocorticoidi); quali potrebbero essere gli effetti secondari che si potrebbero manifestare; cosa fare se non si ottiene un miglioramento con il medicinale oppure se i sintomi peggiorano nonostante l'utilizzo dei farmaci (consultare il medico); cosa fare se si dimentica di assumere una dose di farmaco o si assume una dose in più; possibili interazioni con altri farmaci (se presenti); cosa fare nel caso di una crisi d'asma.



*Un sentito ringraziamento al dott. Corrado Giua Marassi, presidente SIFAC, ed alla prof.ssa Anna Maria Fadda, relatrice della tesi, per avermi fatto conoscere ed appassionare al mondo della Farmacia Clinica oltreché per la disponibilità e l'aiuto fornitomi durante i tre anni di dottorato. Grazie al gruppo di ricerca asma grave dell'Humanitas Research Hospital, eccellenza scientifica in ambito mondiale, per la proficua collaborazione, il supporto nell'analisi statistica e l'interpretazione clinica dei dati.*

*Un grazie anche a tutti i 34 farmacisti che hanno partecipato allo studio.*

*Infine, un particolare ringraziamento a Teresa ed a tutta la mia famiglia.*

*Senza tutti loro questo lavoro non avrebbe mai preso vita!*