



PERCORSO MULTIDISCIPLINARE PER LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE ADULTO CON ASMA GRAVE

Con il patrocinio di



Hanno collaborato:

Riccardo Asero Presidente Nazionale Associazione Allergologi e Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO) e Responsabile Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo

Simona Barbaglia Presidente Associazione Respiriamo Insieme

Francesco Bini Associazione italiana pneumologi ospedalieri (AIPO) e Direttore della UOC di Pneumologia - ASST-Rhodense, Garbagnate Milanese (MI)

Mauro Calzolari Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) – MMG e specialista in Pneumologia

Davide Croce Direttore del Centro sull'Economia e il Management in Sanità e nel Sociale

Alberto Giulio Dragonetti Direttore SC Otorinolaringoiatra, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Gabriella Levato Medico di Medicina Generale, ATS Città metropolitana di Milano

Maurizio Marvisi Responsabile Dipartimento Medico e Reparto di Medicina CDC Figlie di San Camillo di Cremona

Carlotta Pipolo GLO Gruppo Lombardo Otorinolaringoiatri, Professore Associato di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, ASST Santi Paolo e Carlo

Francesca Puggioni Società italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC) e Capo Sezione-Referente Clinico Organizzativo Immuno Center, Centro di Medicina Personalizzata Asma e Allergologia, IRCCS Humanitas Research Hospital

Annarosa Racca Presidente Federfarma Lombardia

Pierachille Santus Presidente regionale per la Lombardia Società Italiana di Pneumologia (SIP); Professore di Malattie Respiratorie Università degli Studi di Milano; Direttore UOC Pneumologia Sacco, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Jan Schroeder Dipartimento Medico Polispecialistico, SC Allergologia e Immunologia Clinica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Paolo Tarsia Direttore SC Pneumologia, Dipartimento Medico Polispecialistico, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Francesca R. Torracca Presidente APACS – Associazione Pazienti della Sindrome di Churg Strauss - EGPA

Mona Rita Yacoub Coordinatore Area Allergologica Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele

Nel panorama del trattamento dell'asma grave in Regione Lombardia, presentiamo un documento nato dalla collaborazione di numerosi *stakeholders* regionali con l'obiettivo comune di disegnare un percorso terapeutico, dalla presa in carico al *follow-up*, che consenta a tutti gli attori del sistema di disporre di un flusso chiaro e condiviso per la gestione del paziente con asma grave. Questa sintesi pratica si prefigge il compito di superare la visione della patologia secondo logiche a silos e di approcciarsi all'asma grave con una gestione multidisciplinare in grado di far dialogare tutte le professionalità sia ospedaliere che del territorio.

► LA PATOLOGIA: ASMA GRAVE

L'asma è una malattia eterogenea caratterizzata da infiammazione cronica ostruttiva e iperattività delle vie aeree. I principali sintomi sono respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e tosse. Questa patologia è associata ad una forte variabilità della funzione polmonare che cambia nel tempo e in intensità, insieme ad una variabile limitazione al flusso respiratorio. Queste variazioni sono spesso indotte da fattori quali l'esercizio fisico, l'esposizione a allergeni o a irritanti, cambiamenti climatici o infezioni virali delle vie respiratorie. I pazienti possono essere soggetti ad attacchi di asma (riacutizzazioni) potenzialmente mortali che costituiscono un onere importante sia per il paziente che per la società. L'asma è una patologia con differenti meccanismi patogenetici e in base alle diverse caratteristiche demografiche, cliniche e fisiopatologiche, è possibile identificare sottogruppi definiti fenotipi.

Attualmente, la gravità dell'asma è valutata secondo le raccomandazioni *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2019 in maniera retrospettiva in base al livello di terapia necessario per controllare sintomi e riacutizzazioni. Le raccomandazioni suggeriscono un approccio alla malattia "a step", in cui a seconda del livello di gravità (lieve, moderato, grave o severo), si ha un progressivo incremento del livello di terapia. Il passaggio da uno step terapeutico a quello successivo è subordinato all'accertamento che la mancata risposta alla terapia non sia correlata ad altre problematiche.

L'asma grave è definita dalla *Task Force* ERS (Società Respiratoria Europea)/ATS (Società Toracica Americana) come asma refrattaria nonostante l'utilizzo della terapia medica massimale disponibile, e per quei pazienti in cui la risposta al trattamento delle comorbidità è incompleta. I pazienti con asma grave necessitano del trattamento previsto dallo step 4 o 5 delle raccomandazioni, cioè ICS/LABA ad alte dosi per impedire che l'asma grave diventi incontrollato o rimanga incontrollato nonostante il trattamento. I criteri per diagnosticare l'asma grave includono: scarso controllo dei sintomi, esacerbazioni gravi frequenti o una esacerbazione che richieda ospedalizzazione, ricovero in ICU o ventilazione meccanica nell'anno precedente o limitazione costante del flusso aereo. Dalle raccomandazioni GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2019, l'asma grave è definito come asma non controllato nonostante l'utilizzo della terapia medica massimale disponibile, oppure come asma controllato solo con essa.

Epidemiologia e impatto socio-economico

Secondo quanto riportato dalle raccomandazioni GINA, l'asma è una patologia in grande crescita e diffusione che ad oggi interessa circa 300 milioni di persone a livello mondiale, con una prevalenza in Italia del 7,3% (*XII Health Search Report* del 2019). Solo il 24% degli asmatici necessita di trattamenti indicati

negli step 4-5 e il 3,7% dei pazienti asmatici è classificabile come asma grave o severo. Sulla base dei dati sopramenzionati è possibile stimare che in Regione Lombardia i pazienti affetti da asma grave siano circa 22.855.

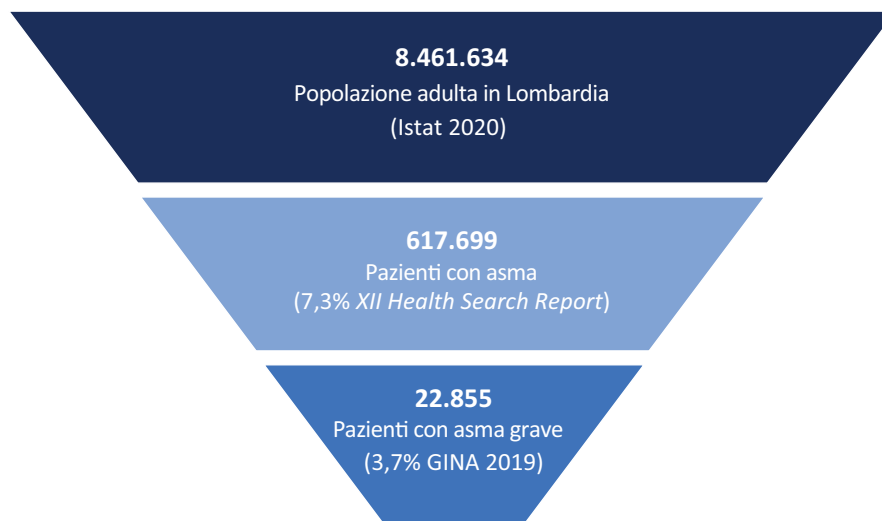


Figura 1 - Pazienti adulti affetti da asma grave in Lombardia

I costi diretti (farmaci, visite mediche, accessi al pronto soccorso, ricoveri in ospedale) associati a questa patologia sono pari all'1-2% della spesa sanitaria totale. Gli alti costi dell'asma sono imputabili all'inefficiente utilizzo delle risorse diagnostiche e allo scarso controllo della malattia. Quest'ultimo elemento è spesso associato alla presenza di comorbidità che impattano significativamente sui pazienti e sull'intero SSN. Le comorbidità sono associate ad un maggiore consumo delle risorse sanitarie, ad una riduzione della qualità della vita dei pazienti e ad uno scarso controllo della patologia. Le principali comorbidità che si osservano in questi pazienti sono: rinite allergica, rinosinusite cronica con o senza poliposi nasale, disfunzione delle corde vocali, respirazione disfunzionale, aspergilloso broncopolmonare allergica o asma grave con sensibilizzazione fungina, bronchiectasie, fumo di sigaretta e BPCO.

Alla luce di ciò, l'asma grave non è più da considerarsi come un problema unicamente polmonare ma una patologia sistemica che coinvolge il paziente su più fronti. La sinergia tra gli *stakeholder* coinvolti diventa quindi un elemento cardine per la corretta presa in carico e gestione del paziente. Per questo risulta fondamentale creare una rete di collaborazioni tra l'ospedale e il territorio, con l'obiettivo comune di individuare ed implementare una presa in carico coordinata ed efficiente.

► DIAGNOSI E PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

La prima fase del percorso terapeutico per pazienti *naïve* è rappresentata dalla diagnosi di asma che viene effettuata sulla base delle caratteristiche cliniche, come i sintomi e l'esame obiettivo, e sulla base della dimostrazione della limitazione al flusso aereo. Il responsabile di questo primo step **sul territorio è il Medico di Medicina Generale** che pone il sospetto diagnostico di asma in seguito a una storia di sintomi respiratori adeguatamente identificati (tosse cronica, escreato mattutino, dispnea da esercizio, bronchiti recidivanti) e l'individuazione dei fattori di rischio (fumo, esposizione ambientale). Il MMG è la prima figura che introduce il paziente nella rete della gestione della patologia. È compito del MMG indirizzare il paziente allo specialista ed è importante che abbia a disposizione un elenco completo e aggiorna-

to di Centri esperti per la corretta presa in carico di pazienti affetti da asma. Non si parla più di semplice prescrizione per una visita pneumologica specialistica ma di un invio del paziente al più idoneo specialista che avrà il compito di effettuare la diagnosi e indirizzare il paziente all'ambulatorio "Asma grave".

Considerato inoltre che il 14% dei pazienti asmatici ogni anno ricorre al **Pronto Soccorso per attacchi acuti di asma**, un'altra figura potenzialmente coinvolta nel processo di identificazione del paziente con asma grave è il **medico urgentista**, cui spetta il compito di effettuare una prima valutazione del paziente e dei suoi sintomi per poi stabilizzarlo e affidarlo alla consulenza di uno specialista che avrà il compito di diagnosticare la patologia ed eventualmente indirizzare il paziente all'ambulatorio "Asma grave".

Quando il paziente accede all'ospedale viene preso in carico da un'**equipe multidisciplinare** con la possibilità di fare visite congiunte o sequenziali tra specialisti risparmiando così tempo e risorse. Gli specialisti vengono coinvolti in base alla natura della patologia, alla fenotipizzazione e alla modalità di accesso alla struttura ospedaliera (visita programmata, accesso d'urgenza).

Gli attori principali sono lo **pneumologo** e l'**allergologo** che gestiscono la patologia avvalendosi della collaborazione e delle competenze di altri specialisti quali: **otorinolaringoiatra** per la valutazione delle vie respiratorie, l'analisi della citologia nasale e l'individuazione di comorbidità associate (rinosinusite, poliposi nasale), **medico urgentista** che stabilizza e indirizza il paziente, **anatomopatologo** per analisi specialistiche approfondite e **rianimatore** nel caso in cui sia richiesta intubazione e ventilazione meccanica.

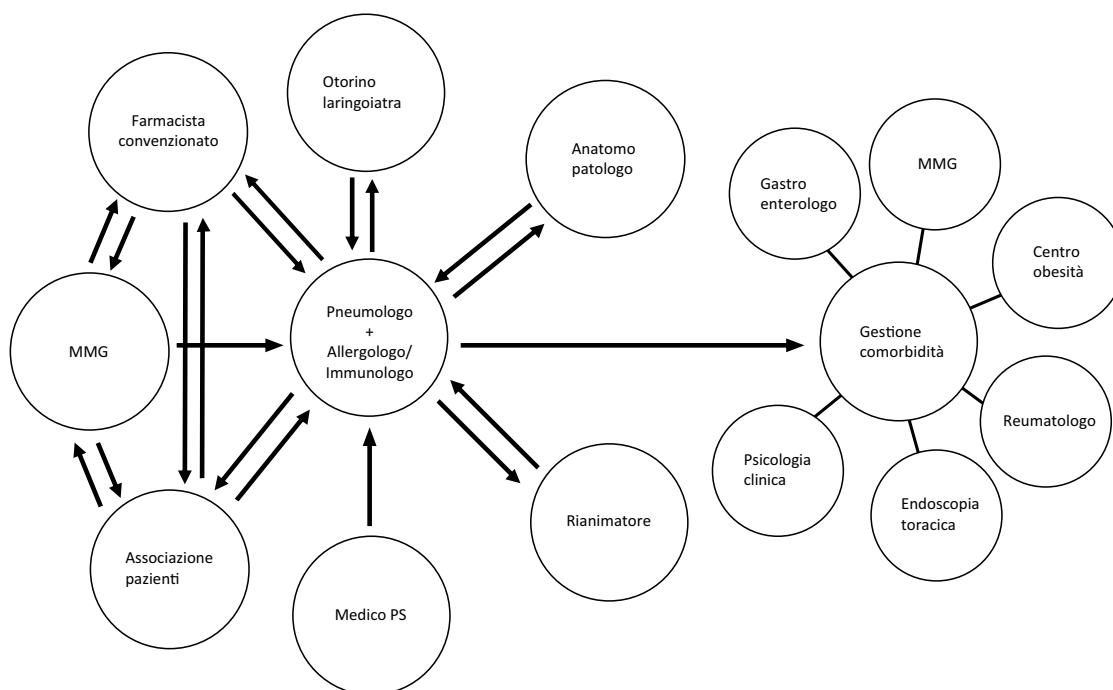


Figura 2 - Rete di collaborazioni nell'approccio multidisciplinare per il paziente con asma grave

In sede ambulatoriale viene fatta una diagnosi differenziale per la corretta identificazione dell'asma e l'esclusione di altre comorbidità. La visita congiunta tra specialisti rende più efficiente questo iniziale step valutativo accorciando le tempistiche e permettendo un risparmio in risorse. Gli accertamenti che possono essere richiesti sono: esami ematochimici specifici (proteina cationica eosinofila, formula leucocitaria, IgE tot e specifici) ed emocromo, Rx torace, Ecografia toracica, TAC toracica base e ad alta risoluzione, spirometria, test di risposta bronchiale, DLCO, test allergologici, FeNO, citologia nasale. Per la valutazione

della gravità della patologia è importante anche il diretto coinvolgimento del paziente attraverso *survey* e questionari (SNOT, ACT, ACQ) sulla qualità della vita e sull’impatto della malattia.

La diagnosi permette quindi l’identificazione del fenotipo asmatico e del corretto percorso terapeutico per il paziente.

► TRATTAMENTO

La gestione del paziente con asma grave deve prevedere un approccio multidisciplinare anche nell’individuazione della terapia farmacologica. Il trattamento più idoneo per il paziente viene identificato dallo pneumologo o dall’allergologo a seguito di una consultazione con l’*equipe* ambulatoriale in modo da avere una valutazione sistemica e un quadro completo della patologia respiratoria con possibile interessamento di altri ambiti. Il trattamento viene impostato sulla base di quanto raccomandato dalle più recenti raccomandazioni GINA per la prevenzione e gestione dell’asma grave, che consigliano un approccio progressivo alla terapia farmacologica in 5 step. Viene fatta una distinzione tra l’opzione terapeutica raccomandata per mantenere il controllo cronico della patologia e l’opzione terapeutica al bisogno, in caso quindi di attacchi in acuto. La scelta può essere fatta tra l’opzione terapeutica principale e quella secondaria. Il passaggio da uno step terapeutico a quello successivo è subordinato all’accertamento che la mancata risposta alla terapia non sia correlata ad altre problematiche, quali tecnica inalatoria non corretta, inadeguata aderenza terapeutica, fattori di rischio modificabili, presenza di sintomi dovuti a comorbidità. Esclusi questi fattori si può procedere allo *step-up* terapeutico. Nei primi tre step viene raccomandata come terapia al bisogno il trattamento con basse dosi di ICS/formoterolo. Nei pazienti con asma grave (step 4-5) viene raccomandata come terapia al bisogno il trattamento con medio-alte dosi di ICS/formoterolo con la possibilità di aggiungere una terapia biologica a seguito di adeguata fenotipizzazione del paziente. Come trattamento alternativo è consigliata l’aggiunta di tiotropio o LTRA e basse dosi di OCS considerandone gli effetti collaterali.

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
OPZIONE TERAPEUTICA RACCOMANDATA	Basse dosi di ICS se necessario	Basse dosi di ICS o basse dosi ICS/formoterolo	Basse dosi di ICS/LABA	Medie dosi ICS/LABA	Alte dosi ICS/LABA. In base alla valutazione fenotipica, aggiunta di Tiotropio, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R)
Altre opzioni di trattamento	Basse dosi di ICS insieme a SABA (separati o in combinazione)	LTRA o basse dosi di ICS insieme a SABA	Medie dosi ICS o basse dosi ICS+LTRA	Alte dosi ICS, aggiunta di tiotropio, o aggiunta di LTRA	Aggiunta di basse dosi di OCS considerando gli effetti collaterali.
TERAPIA AL BISOGNO	Se necessario basse dosi ICS/formoterolo		Se necessario basse dosi ICS/formoterolo		
Altre opzioni di trattamento	SABA				

ICS: corticosteroidi per via inalatoria; **SABA**: B2-agonista a breve durata d’azione; **LTRA**: antileucotrieni; **LABA**: B2-agonista a lunga durata d’azione; **OCS**: corticosteroidi per via orale (modificata da 2020 GINA Report, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*)

Figura 3 – Adattamento delle raccomandazioni GINA 2020

► FOLLOW-UP E MANTENIMENTO

Le visite di controllo e il *follow-up* di pazienti con asma grave sono sotto la responsabilità dello specialista che ha preso in carico il paziente, generalmente lo pneumologo e/o allergologo. Le tempistiche e la tipologia di visita dipendono dalla stabilità del paziente, dalla gravità della patologia, dalle riacutizzazioni e dalla tipologia di trattamento in corso. Il *follow-up* per pazienti con asma grave viene generalmente fatto ogni 3-4 mesi.

La visita di *follow-up* non deve essere una semplice valutazione della situazione clinica del paziente ma un'analisi completa con la collaborazione di figure professionali specializzate nella gestione di effetti collaterali associati alle terapie somministrate, problematiche di reflusso, osteoporosi, obesità, problematiche psicologiche e reumatiche. Anche questa tipologia di visita rientra nell'approccio multidisciplinare della gestione della patologia.

A seguito dell'introduzione di dispositivi di *self-administration* di farmaci biologici e quindi in previsione di una maggiore domiciliazione delle terapie, è opportuno strutturare un **adeguato percorso a domicilio** in cui si possano inserire tutte le professionalità sia ospedaliere che del territorio, in modo da creare una rete di collaborazione intorno al paziente. Per una corretta domiciliazione potrebbe essere opportuno lo sviluppo di una app, gestita dall'ambulatorio di asma grave, che permetta al paziente di interfacciarsi in maniera agile ed integrata con tutti gli operatori del sistema su un'unica piattaforma condivisa in un'ottica di interoperabilità.

L'esperienza del COVID-19 ha aperto le porte a nuove possibilità di visite in remoto con la telemedicina. A seguito di una valutazione congiunta tra specialisti e paziente riguardo l'educazione tecnologica del soggetto, la gravità della patologia, il rapporto di fiducia con il medico, può essere data la possibilità di effettuare alcune visite a distanza. Questo si traduce in un risparmio di tempo per il paziente e in una riduzione dello stress psicologico dato dall'accesso all'ospedale.

In quest'ottica è importante far capire al paziente, già dalla dimissione ospedaliera, che può rivolgersi a numerose figure sul territorio per un affiancamento nella domiciliazione delle cure e nella gestione di una corretta somministrazione, senza la continua necessità di rivolgersi allo specialista. In questa fase è importante la collaborazione con altre figure territoriali quali l'infermiere di famiglia che può aiutare il paziente nell'organizzazione domiciliare e nella somministrazione da casa, le associazioni che affiancano il paziente nella digitalizzazione con incontri educazionali, il farmacista territoriale in quanto responsabile dell'aderenza terapeutica e canale distributivo di terapie domiciliari (Convenzionata e Distribuzione per conto), e il **MMG che rimane il riferimento del paziente sul territorio per qualsiasi dubbio inerente alla patologia e alle modalità di somministrazione delle terapie.**

Educazione del paziente

Affinché vi sia un'efficace gestione dell'asma grave anche a domicilio, diventa fondamentale l'educazione del paziente. Quest'ultimo assume infatti un ruolo centrale e determinante della gestione della propria patologia ed è importante che abbia adeguate conoscenze, sicurezza e capacità necessarie per una corretta autogestione. Nasce quindi una stretta collaborazione tra la persona con asma grave (o genitore/*caregiver*) e le figure professionali specializzate.

Con la recente introduzione delle formulazioni autosomministrabili dei farmaci biologici per l'asma grave e la conseguente potenziale domiciliazione delle terapie, il ruolo dell'educazione del paziente assume

una rilevanza ancora più centrale. I pazienti che non usano correttamente la terapia sono maggiormente a rischio di riacutizzazioni, con importanti conseguenze sulla qualità di vita e sulla sintomatologia. Un'appropriatezza cultura sanitaria incide, quindi, sulle condizioni di salute degli assistiti ed è per questo che all'educazione del paziente devono collaborare tutte le figure professionali all'interno della rete ospedaliera e territoriale.

L'educazione sanitaria che viene fatta al paziente deve essere il più esaustiva e completa possibile. È importante dare informazioni sulle terapie utilizzate, sulla corretta somministrazione e sui possibili effetti collaterali, in modo da creare pazienti accorti e consapevoli. È opportuno anche soffermarsi sull'impostazione di un nuovo e corretto stile di vita e focalizzare l'attenzione sulle adeguate protezioni sul posto di lavoro.

Questi *training* devono essere tenuti da **tutte le figure professionali**. Fondamentale e strategico è il ruolo del **MMG** e del **farmacista** che hanno un contatto più frequente e capillare con il paziente. Queste figure devono essere proattive nell'educazione e disponibili a successivi dubbi e chiarimenti ma soprattutto sono i responsabili dell'aderenza del paziente alle terapie domiciliari. In questa fase risulta fondamentale l'attività delle **associazioni** nell'affiancamento dei pazienti e nell'organizzazione, in collaborazione con le farmacie sul territorio, di campagne di educazione e sensibilizzazione al cittadino. Gli specialisti dell'ambulatorio "Asma grave" possono ricorrere alla collaborazione dell'associazione di pazienti per fornire informazioni sulla malattia, sulle pratiche per ridurre lo stress e con consigli sullo stile di vita.

Tutti questi attori sono ugualmente coinvolti nell'*engagement* e nell'*empowerment* del paziente; ognuno ha il compito, sulla base delle proprie esperienze e conoscenze, di aggiungere un tassello all'educazione del paziente in modo da dare una visione completa della gestione della patologia.

Poiché i nuovi approcci terapeutici alla malattia sono in rapida evoluzione, le strategie qui descritte richiederanno aggiornamenti per garantire ai pazienti i più alti ed aggiornati standard di gestione della domiciliazione clinica.

► MONITORAGGIO DELLA COORTE E INDIVIDUAZIONE DI KPI

Nella gestione di una patologia articolata e complessa quale l'asma grave, grande importanza è rivestita dai dati del paziente raccolti in diversi momenti dai differenti attori del sistema (specialista, MMG, associazione pazienti, farmacie di territorio...). Mettere a sistema questo bagaglio informativo consentirebbe di condurre un'approfondita valutazione, multifattoriale, verso un miglioramento nella gestione del paziente nonché nel monitoraggio degli indicatori di processo ed esito. Sarebbe pertanto utile mettere a sistema:

- i registri di patologia,
- i database dei MMG,
- i dati raccolti tramite il Fascicolo Sanitario Elettronico,
- i *Patient Reported Outcomes* che possono essere rilevati dalle associazioni di pazienti,
- il Report dei farmaci erogati dalle farmacie convenzionate,
- i dati raccolti con una piattaforma integrata tra i professionisti che si occupano della presa in carico.

Il monitoraggio della coorte di pazienti presi in carico svolge un ruolo centrale nella validazione del percorso. È opportuno individuare degli indicatori chiave di prestazione (*Key Performance Indicator, KPI*), come ad esempio gli accessi al PS di pazienti con asma grave già in carico, che possano consentire ai

diversi *stakeholder* di avere chiara la situazione della gestione del paziente allo scopo di individuare debolezze e punti di forza. Alcuni tra gli indicatori più significativi che possono essere raccolti in maniera agile dalle piattaforme, sono:

- Utilizzo di terapia al bisogno come steroidi orali, ICS/LABA,
- Visite urgenti non programmate,
- Accessi al PS per asma grave,
- Erogazione dei farmaci a livello territoriale per valutazione dell'aderenza terapeutica (test Morisky).

► CONCLUSIONI

L'asma è una patologia cronica ostruttiva eterogenea caratterizzata da numerosi fenotipi che implicano gestioni differenti della stessa. Considerando il contesto della Regione Lombardia, per una corretta presa in carico e gestione del paziente con asma grave, l'approccio deve prevedere la collaborazione multidisciplinare di diversi *stakeholder* permettendo un costruttivo dialogo tra le professionalità sia ospedaliere che del territorio. Questo approccio multidisciplinare si basa su una visione della patologia non più come problema unicamente polmonare ma come patologia sistemica che coinvolge il paziente su più fronti. Questa sinergia si traduce in riduzione delle ospedalizzazioni, sintomatologia e ottimizzazione dei costi sanitari e sociali della patologia.

In questo nuovo percorso, il paziente assume un ruolo centrale attorno al quale ruotano figure professionali specializzate con l'obiettivo comune di creare sinergia per una corretta presa in carico e gestione del paziente con asma grave con il necessario sostegno di strumenti tecnologici per la condivisione delle informazioni come piattaforme integrate e app per i pazienti.

Nel panorama dell'introduzione e della validazione di un nuovo percorso, ricopre un ruolo centrale il monitoraggio della coorte di pazienti presi in carico. Sono stati quindi individuati degli indicatori chiave di prestazione che possano consentire ai diversi *stakeholder* di avere chiara la situazione della gestione del paziente allo scopo di individuare debolezze e punti di forza.

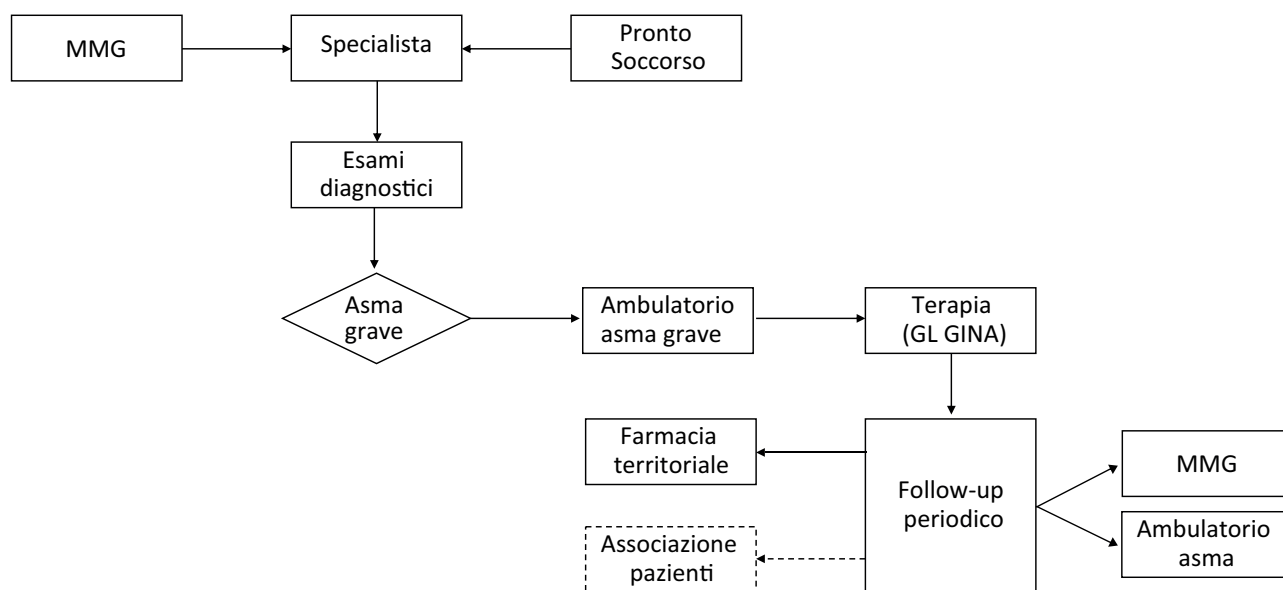


Figura 4 - Approccio multidisciplinare nella gestione dell'asma

REFERENZE

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019 update. Disponibile a: www.ginasthma.org (ultimo accesso 07.10.2020).
- Health Search. Istituto di ricerca della SIMG: Società italiana di medicina generale e delle cure primarie. Report XII. Anno 2019 (dati 2007-2017). Disponibile al seguente indirizzo web: https://report.healthsearch.it/Report_XII.pdf ultimo accesso 12-12-2019.
- Accordini, S., Bugiani, M., Arossa, W., Gerzeli, S., Marinoni, A., Olivieri, M, et al. (2006). Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 141(2):189-98.
- Magnoni MS, Caminati M, Canonica GW, Arpinelli F, Rizzi A, Senna G. Asthma management among allergists in Italy: results from a survey. *Clin Mol Allergy* 2017;15:11.
- Philip GB, Jhanavi R, Shaun WY. Managing comorbid conditions in severe asthma. *Med J Aust* 2018; 209 (2): S11-S17.
- Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Resp J* 2002; 19: 246-251.
- Roggeri A, Micheletto C, Roggeri DP. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 597-602.
- 5 PDTA nazionali/internazionali: esperienze di successo. Tendenze nuove – 2/2017. Disponibile al seguente indirizzo web: <http://www.tendenzenueve.it/wp-content/uploads/pdf/2017/02/021708.pdf> (ultimo accesso 09.10.2020).

