

# Preferenze, routine e aderenza alla terapia inalatoria del paziente asmatico

*Preferences, routine and adherence to inhalation therapy in patients with asthma*

Fulvio Braido<sup>1,2</sup>, Cristiana Bertolucci<sup>3</sup>, Lucio Corsaro<sup>4</sup>, Alessio Piraino<sup>5</sup>, Gianluca Vaccaro<sup>6,7</sup>

## Abstract

L'asma è una delle condizioni croniche più diffuse, con cui ad oggi nel mondo convivono circa 358 milioni di persone. Alcuni rapporti e studi osservazionali indicano come l'attuale gestione dell'asma da parte di molti pazienti non sia ottimale: in Europa più del 50% dei pazienti trattati riferisce di soffrire di asma non ben controllata, nonostante il notevole miglioramento delle opzioni terapeutiche. Il presente studio ha coinvolto 298 pazienti con diagnosi di Asma e in trattamento inalatorio, all'interno di un'indagine osservazionale cross-sectional condotta con metodologia CATI-CAWI-FtoF. Scopo del lavoro è stato analizzare i modelli di comportamento, le preferenze, il livello di informazione sulla patologia, il percepito di salute dei pazienti con asma, i tipi di routine e il livello di soddisfazione sull'uso dei device (spray o polvere), nonché evidenziare le possibili relazioni di questi aspetti con l'aderenza alla terapia. In base ai risultati dell'indagine, l'aderenza al trattamento risulta correlata positivamente all'età, al livello di informazione sulla patologia, al livello di chiarezza delle istruzioni d'uso, in presenza di comorbilità, all'uso dell'inalatore in polvere e al livello di gravità della patologia. L'aderenza è invece correlata negativamente al livello di limitazioni nella vita quotidiana legate al proprio stato di salute della persona che soffre di asma.

Gli intervistati sono maggiormente soddisfatti dell'inalatore in polvere – rispetto all'inalatore spray – perché più sicuri di aver assunto la dose grazie alle caratteristiche del device, mentre sono soddisfatti della maggiore facilità, comodità e chiarezza nelle modalità d'uso dell'inalatore spray, rispetto a quello in polvere.

## English abstract

Asthma is nowadays one of the most common chronic condition in the world, with 358 million people living with it. Some reports and observational studies point out a non-optimal current management of asthma for many patients: in Europe over 50% of treated patients suffer of not well controlled asthma, despite significant improvement in therapeutic options. The present study involved 298 patients diagnosed with asthma and currently under inhalation treatment, within a cross-sectional observational survey conducted with CATI-CAWI-FtoF methodology. The aim of the research is to analyze patterns of behavior, preferences, level of information on the pathology, self-perceived health status, types of routines and the level of satisfaction with the use of devices (spray and powder), as well as highlighting the possible connections of these matters with adherence to therapy. Based on the results of the survey, adherence to treatment has a positive correlation with age, level of information on the disease, level of clarity of the instructions for use, presence of comorbidities, use of the powder inhaler and with the level of severity of disease. Adherence, on the other hand, is negatively correlated with the level of limitations in daily life linked to the state of health of the person suffering from asthma.

Respondents are more satisfied with powder rather than spray inhaler because it ensures dose intake thanks to the characteristics of the device; at the same time, they are satisfied with the greater ease, convenience and clarity in how to use the spray inhaler, compared to the powder one.

**Keywords:** *Asma, aderenza terapeutica, terapia inalatoria, MDI, DPI, percepito di salute, Patient reported outcome*

<sup>1</sup> Associate Professor in Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Genova - Italia;

<sup>2</sup> IRCCS Policlinico San Martino Hospital, Genova - Italia

<sup>3</sup> Brand Manager Respiratory Area and Marketing Primary Care, Chiesi Italia S.p.A., Parma - Italia

<sup>4</sup> Founder & Advisor at Bhave, Roma - Italia

<sup>5</sup> Medical Affairs, Chiesi Italia S.p.A., Parma - Italia

<sup>6</sup> Methodological Advisor at Bhave, Roma - Italia

<sup>7</sup> Sociologist U.O. Education and Health Promotion, Asp Catania, Catania - Italia

## Indirizzo per la corrispondenza

Gianluca Vaccaro, PhD

via Fratelli Bandiera 55 95030 Gravina di Catania

Telefono: +39 368415998,

Email: [gianluca.vaccaro@bhave.it](mailto:gianluca.vaccaro@bhave.it)

## Introduzione

L'asma è una delle condizioni croniche più diffuse, circa 358 milioni di persone nel mondo convivono con l'asma. Si stima che l'asma, sia in tutto il mondo, responsabile di circa 495.000 decessi all'anno<sup>1</sup>. Sembra che la prevalenza globale dell'asma vari dall'1 al 22% della popolazione in diversi paesi<sup>1</sup>. La prevalenza di asma nella popolazione italiana di età >15 anni risulta pari al 6.1% ed è leggermente maggiore nelle donne (6.6%) che negli uomini (5.5%)<sup>2</sup>.

Il trattamento di prima linea per questa malattia cronica consiste in una combinazione di inalatori ad azione rapida (beta-agonisti a breve durata d'azione) durante le riacutizzazioni e l'uso quotidiano di farmaci preventivi (principalmente corticosteroidi inalatori, ICS) per controllare la malattia<sup>3</sup>.

L'uso di farmaci di mantenimento inalatori è il cardine del trattamento perché migliora la qualità della vita dei pazienti e la funzione polmonare e riduce i sintomi e le riacutizzazioni<sup>4</sup>. Per il successo del trattamento è necessario assicurare l'aderenza a lungo termine alla terapia farmacologica inalatoria<sup>1</sup>. Il paziente segue un piano di cura a lungo termine gestito prevalentemente a casa da sé stesso o da chi se ne prende cura<sup>5</sup>, pertanto il suo controllo efficace dipende dal comportamento del paziente<sup>6,7</sup>.

Ci sono alcuni rapporti e studi osservazionali che indicano che l'attuale gestione dell'asma non sia ottimale in molti pazienti e che in Europa più del 50% dei pazienti trattati riferisce di soffrire di asma non ben controllata, nonostante il notevole miglioramento delle opzioni terapeutiche<sup>8,9</sup>.

In diversi studi su adulti, adolescenti e bambini è stata evidenziata una correlazione positiva tra l'aderenza alle terapie farmacologiche inalatorie per l'asma e l'efficacia clinica, con un migliore controllo dei sintomi e della funzione polmonare<sup>10</sup>. L'impatto di una gestione non ottimale della patologia si riscontra non solo sul piano clinico ma anche rispetto all'impatto economico della patologia sull'assistenza sanitaria: L'Italia spende 14miliardi di euro all'anno per le malattie respiratorie (pari all'1% del Pil italiano) e di questi costi, 5 miliardi di euro sono per i costi diretti/indiretti associati all'asma. Il costo ponderato pro capite della terapia dell'asma è pari a 1.434 euro<sup>11</sup>.

Si considera che questo fallimento della terapia possa essere attribuito in misura rilevante alla scarsa aderenza del paziente alla tecnica inalatoria<sup>12-17</sup> e alla mancanza di conoscenza e/o all'istruzione inappropriata sull'uso di questo tipo di terapia a lungo termine.

L'aderenza non ottimale al trattamento farmacologico dell'asma (spesso definita come  $\leq 80\%$  di aderenza) è, infatti, uno dei principali fattori responsabili del mancato raggiungimento degli obiettivi del trattamento. Come indicato in letteratura c'è un'ampia variabilità riscontrata empiricamente sui tassi di aderenza nell'asma (dal 22% al 78%).

Il miglioramento dell'aderenza dei pazienti alla terapia inalatoria potrebbe portare a un migliore esito del trattamento dell'asma. Le importanti lacune sulla conoscenza sui determinanti dell'aderenza in particolare legati ai comportamen-

ti, condizioni o le terapie del paziente così come i fattori sociali economici o sanitari di contesto<sup>18</sup> mostrano la necessità di sviluppare degli studi osservativi su questi argomenti. Infatti, nonostante si sappia che la mancata aderenza ai farmaci per inalazione porta a uno scarso controllo dell'asma e a un maggiore utilizzo dei servizi sanitari e che siano diverse le revisioni narrative<sup>19-26</sup> che esplorano i determinanti dell'aderenza, le sintesi delle prove sono scarse.

Le ragioni alla base della mancata adesione – seppur le evidenze siano ancora poco solide – sembrano ruotare intorno alla conoscenza della patologia e all'educazione sanitaria del paziente, alla comodità e alla soddisfazione del dispositivo inalatore, all'età, agli effetti avversi e ai costi dei farmaci<sup>10</sup> e al corretto uso dei dispositivi inalatori<sup>27,28</sup> e al livello di asma<sup>29</sup>. L'età è particolarmente preoccupante data la crescente prevalenza di asma nei giovani e l'aumento dei tassi di bassa aderenza nei giovani<sup>27</sup> rispetto agli adulti.

La soddisfazione per i dispositivi inalatori in alcuni studi sembra essere correlata positivamente con una migliore aderenza, risultati clinici e costi ridotti<sup>10</sup>.

In uno studio sull'argomento<sup>30</sup> nel quale si è confrontata la soddisfazione del trattamento con i farmaci inalatori tra gli asmatici utilizzando un inalatore spray (MDI) o un inalatore a polvere secca (DPI) è emerso che all'uso dell'inalatore spray (MDI) era associata una migliore soddisfazione, un migliore controllo della malattia e una migliore aderenza al trattamento tra i soggetti con asma (seppure l'analisi di regressione lineare multivariata non abbia rivelato alcuna associazione significativa tra l'uso di MDI / DPI e i punteggi della scala sulla soddisfazione).

Un altro elemento da tenere in considerazione sono gli errori nell'uso del dispositivo e le caratteristiche stesse del dispositivo, che possono influire sull'efficacia del farmaco somministrato e quindi portare a un controllo subottimale dell'asma. Infatti, una tecnica inefficiente può portare a una somministrazione insufficiente del farmaco e quindi a un deposito polmonare insufficiente. Ci sono poche revisioni sistematiche (SR) aggiornate o meta-analisi (MA) sul tema degli errori del dispositivo nei pazienti con asma<sup>31,32</sup>. Nel complesso, è possibile riscontrare che tra il 4% e il 94% dei pazienti, a seconda del tipo di inalatore e del metodo di valutazione, non utilizza correttamente i propri inalatori<sup>27</sup>. Gli errori più comuni commessi includevano la mancata espirazione prima dell'attivazione, l'incapacità di trattenere il respiro dopo l'inalazione, il posizionamento errato dell'inalatore, la sequenza di rotazione errata e la mancata esecuzione di un'inalazione forte e profonda.

Una componente importante dell'aspetto legato agli errori nell'uso dei dispositivi è l'assenza nella formazione del paziente su questo tema: ben il 25% dei pazienti non ha mai ricevuto istruzioni sulla tecnica inalatoria verbale<sup>33</sup> e, per coloro che lo fanno, la qualità e la durata dell'istruzione non sono adeguate e rafforzate dai controlli di follow-up.

Una tecnica inalatoria errata è quindi inaccettabilmente frequente e non è migliorata negli ultimi 40 anni, indicando

l'urgente necessità di nuovi approcci all'istruzione e alla somministrazione di farmaci<sup>31</sup>.

In tema di convinzioni del paziente sul proprio stato di salute e sulla necessità dell'uso degli inalatori un altro aspetto rilevante legato all'aderenza è in particolare il fatto di non considerare la propria condizione sufficientemente grave da richiedere una terapia a lungo termine<sup>34,35</sup>.

I pazienti hanno maggiori probabilità di aderire al trattamento quando ritengono che migliorerà la gestione o il controllo della malattia o se ipotizzano gravi conseguenze legate alla non aderenza<sup>36</sup>.

Una revisione sistematica<sup>18</sup> si è occupata di qualificare e sintetizzare le prove osservazionali sui determinanti dell'aderenza ai farmaci inalatori negli adulti con asma. La revisione rivela importanti lacune di conoscenza su questo tema. I 51 studi inclusi (che hanno ricevuto punteggi di qualità superiori in base a sei criteri adattati dalle linee guida STROBE) mostrano come ci siano prove più solide nell'identificare un'associazione fra l'aderenza (migliore implementazione della terapia) e le convinzioni più forti sulla necessità di inalatori e, con intensità minore, fra l'aderenza e l'età avanzata del paziente (rischio più elevato per i pazienti 16 su 28 risultati). Quindi i risultati suggeriscono che gli adulti con asma implementano le raccomandazioni e prescrizioni sull'uso dell'inalatore meglio se credono più fermamente nella necessità di usare gli inalatori e possibilmente se hanno altre convinzioni positive e meno preoccupazioni sull'uso degli inalatori. I pazienti adulti più giovani possono essere maggiormente a rischio di non aderenza.

Altre variabili risultano invece indipendenti o non correlate all'aderenza o hanno studi con risultati incoerenti: il genere (24 studi indicano risultati non significativi in 3 le donne mostrano una migliore aderenza e in 2 gli uomini); area geografica; ubicazione urbana; status di immigrazione; numero di farmaci nel regime di trattamento, il numero di dosi giornaliere; la conoscenza sulla patologia; la conoscenza dei farmaci (correlata solo in uno su cinque studi); lo stato di salute; l'uso di inalatori in polvere secca (DPI) rispetto agli inalatori spray (MDI) è stato collegato all'aderenza in due risultati su quattro<sup>18</sup>.

Una migliore qualità della vita correlata alla salute è stata associata a una migliore aderenza in quattro risultati su 11. Una maggiore gravità dell'asma è stata collegata a una migliore aderenza in cinque studi, in uno il risultato è stato negativo e sei indicano risultati non significativi. Infine, credenze più forti nella necessità di usare inalatori sono state associate a una migliore aderenza in 14 risultati su 16<sup>18</sup>.

Un'altra revisione sistematica ha riassunto le prove riguardanti gli effetti delle applicazioni sanitarie mobili per i risultati di autogestione nei pazienti con asma valutandone l'efficacia. Questa revisione ha identificato che le app multifunzionali hanno un buon potenziale nel controllo dell'asma e nel miglioramento della qualità della vita in tali pazienti rispetto agli interventi tradizionali. Risultano comunque necessari ulteriori studi per identificare l'efficacia di questi interventi sugli esiti legati all'aderenza e ai costi dei farmaci<sup>37</sup>.

Sullo stesso tema un'indagine generale che esplora anche il ruolo che può avere la propensione all'uso del digitale come possibile supporto ad una corretta gestione dell'asma<sup>38</sup>.

L'obiettivo di questa indagine sociologica osservazionale *cross-sectional* è valutare e comprendere i modelli di comportamento, le credenze, le preferenze, il livello di informazione sulla patologia, il percepito di salute dei pazienti con asma e i tipi di routine e il livello di soddisfazione sull'uso dei device (spray o polvere) e le possibili relazioni di questi aspetti sull'aderenza alla terapia.

Questo studio, che affronta nello specifico il tema dei fattori che incidono sull'aderenza alla terapia, è parte di una indagine più ampia finalizzata ad esplorare in generale i comportamenti, le esperienze digitali e il percepito di salute dei pazienti con asma nella gestione della propria patologia.

## Metodi

L'indagine sociologica osservazionale *cross-sectional* è stata condotta in Italia tra novembre e dicembre 2019 e ha coinvolto 298 pazienti adulti (con un'età uguale o superiore ai 18 anni) con diagnosi di asma e in trattamento inalatorio. Partendo da 1103 contatti (da banca dati interna Bhave) il campione è stato selezionato sulla base del dichiarato dell'intervistato di "Soffrire di asma" e di "Assumere attualmente farmaci per via inalatoria per gestire la propria malattia". Il campione previsto prevedeva di raggiungere circa lo 0,01% della popolazione dei pazienti asmatici adulti in Italia quindi tra 260 e 290 casi. Non sono state definite quote legate al genere o alla distribuzione geografica degli intervistati.

La metodologia di rilevazione è basata su interviste personali integrate CATI (Computer Assisted Telephone Interviewing), CAWI (Computer Assisted Web Interviewing) e FtoF (Face to Face), così da permettere un controllo sistematico nel reclutamento della popolazione oggetto d'indagine<sup>39</sup>. In questo modo è stato possibile anche assicurare una capillare penetrazione sul territorio dei contatti, contenendo al tempo stesso i costi e i tempi di raccolta dati<sup>40</sup>.

Il questionario appositamente sviluppato e validato da un Board di esperti metodologi della ricerca e pneumologi esperti nella patologia ha rispettato i seguenti criteri metodologici:

- **l'obiettività:** la somministrazione, la determinazione e la valutazione dei punteggi riportati dai singoli soggetti prescindono dal giudizio soggettivo dell'esaminatore o del singolo;
- **la standardizzazione:** si riferisce all'uniformità delle prove ripetute nel tempo;
- **la sensibilità:** relativamente all'identificazione della più idonea ampiezza della gamma dei punteggi di valutazione; domande semi-strutturate a risposta multipla e/o scale di valutazione Likert per quanto riguarda la rilevazione degli atteggiamenti e scale standardizzate specifiche per l'aderenza alla terapia per l'asma (TAI), controllo dei sintomi della patologia (ACT) e per la percezione dello stato di salute fisica (5 items del test SF12).

Il TAI (Test of Adherence per Inhalers) è un test con 12 items (un dominio relativo al paziente con 10 items e uno all'operatore sanitario con 2 items) progettato per valutare l'aderenza agli inalatori in pazienti con BPCO o asma. La sensibilità, la specificità e i valori predittivi positivi e negativi dei punteggi TAI a 10 elementi per l'identificazione dei gruppi di pazienti aderenti, aderenti intermedi e non aderenti con valori limite con l'equilibrio più favorevole tra sensibilità e specificità del test con punteggio di 50 per i pazienti aderenti, da 46 a 49 per i pazienti aderenti intermedi e sotto i 45 per i pazienti non aderenti. Il TAI ha dimostrato buone proprietà psicometriche e si è dimostrato adeguato non solo per classificare i pazienti con asma e BPCO come aderenti o non aderenti alla terapia inalatoria, ma anche per riconoscere il pattern predominante di comportamento di non aderenza nei singoli pazienti<sup>41</sup>. ACT (Asthma Control Test) test per valutare il controllo clinico dell'asma che ha come cut-off per i pazienti con asma ben controllati un punteggio ACT  $\geq 20$ .

SF12 (ShortForm-12) per rilevare lo stato di salute fisica così come riferito dal paziente<sup>42</sup>. Nello specifico sono stati usati 5 Items ricavati dalla scala standardizzata SF12 e estratti come maggiormente rappresentativi della varianza rilevata con un'analisi fattoriale in componenti principali con rotazione Varimax su base campionaria sull'indagine Istat 2013 "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari"<sup>43</sup> così da assicurare il miglior bilanciamento tra il massimo livello di varianza e il minimo numero di items rispetto al tema della limitazione fisica e della percezione di salute fisica. L'affidabilità interna è stata misurata con il coefficiente alfa di Cronbach.

Il livello di gravità della patologia è stato rilevato considerando la risposta dell'intervistato alla domanda: "Quale è il grado di severità della sua malattia così come diagnosticata dal medico" con le seguenti modalità di risposta: "lieve, moderata, grave, non so, non comunicata.

- L'attendibilità è stata verificata attraverso la verifica test-retest (stabilità nel tempo) e la comprensibilità del questiona-

rio, nonché la sua effettiva capacità di raccogliere adeguatamente le informazioni utili al raggiungimento degli obiettivi dello Studio, è stata valutata attraverso una fase pilota durante la quale si realizza un numero di interviste pari al 5% del campione totale. Successivamente, se il questionario non ha subito modifiche sostanziali, le interviste raccolte nella fase pilota vengono confluite nel campione complessivo dell'indagine statistica. Per assicurare l'attenzione del rispondente durante tutta la durata dell'intervista e per contenere il più possibile il tasso di rifiuto e gli abbandoni, il questionario è stato costruito in modo tale che la sua compilazione non richiedeva più di 30 minuti.

Lo strumento di rilevazione così come l'esecuzione di tutto il processo di indagine è condotto in ottemperanza con le linee guida & codici deontologici Ephemra (European Pharmaceutical Market Research Association), dell'ASSIRM (Associazione Italiana Ricerche di Mercato), ICC, ESOMAR, Farmindustria e secondo le procedure degli standard di qualità di Bhave. La somministrazione del questionario è stata realizzata in ottemperanza con la normativa italiana vigente in materia di leggi sulla privacy, normativa in merito alla farmacovigilanza e dell'autorità per le garanzie nelle comunicazioni (AGCOM).

Lo studio si inserisce in un filone di ricerca interdisciplinare (Outcome Research) che si occupa di valutare gli esiti (non solo clinici ma anche soggettivamente percepiti) di vari tipi di interventi usando approcci metodologici e tecnici sperimentali o osservazionali consolidati. La riflessione epistemologica da cui si muovono queste ricerche è che molte "malattie o condizioni morbose è opportuno non solo che vengano considerate in un'ottica di cronicità ma che lo stesso contesto di relazione tra malato-professionista della salute-caregiver e sistema salute non sia riducibile esclusivamente al "setting clinico"<sup>39</sup>.

#### Analisi statistica

In **tabella 1** sono riportate le caratteristiche delle variabili del questionario utilizzato.

Sono state eseguite analisi descrittive delle risposte agli

**Tabella 1.** Caratteristiche delle variabili del questionario

Nome	Tipo	Valori e Modalità di risposta
Età	Cardinale	Minimo 22; Massimo 81
Livello di informazione sulla patologia	Ordinale	4 Modalità di risposta
Comorbilità	Nominale Dicotomizzata per le analisi	Presenza; Assenza
Livello di gravità della patologia	Ordinale	4 Modalità di risposta
Livello di soddisfazione per la chiarezza delle istruzioni d'uso dell'inalatore	Quasi-cardinale	da 1 (molto insoddisfatto) a 7 (molto soddisfatto)
Livello di controllo sulla patologia (ACT)	Quasi-cardinale	Da 5 a 25
Livello di Aderenza (TAI)	Quasi-cardinale	Da 10 a 50
Tipo di inalatore usato (spray/polvere)	Dicotomica	Spray; Polvere
Stato di salute_Livello di Limitazioni (SF12)	Quasi-cardinale	Da 5 a 25
Motivo della preferenza per il tipo di inalatore	Nominale	4 Modalità di risposta



item del questionario in forma monovariata e nel caso delle analisi bivariata e multivariate la significatività statistica dell'ipotesi di indipendenza è stata rilevata con il test del  $\chi^2$  con  $p = 0,05$ .

Per il confronto fra variabili cardinali è stato usato sia il coefficiente di correlazione  $r$  di Pearson che, come test non parametrico, il coefficiente di cograduazione di Spearman mentre come misura di associazione simmetrica nel caso di variabili ordinali è stato usato il coefficiente  $Tau-c$  di Kendall per le tabelle rettangolari (con variabili ordinali con numero di modalità diverse) e  $Tau-b$  di Kendall per le tabelle quadrate (con variabili ordinali con lo stesso numero di modalità). Per una categoriale con una cardinale è stato usato  $Eta^2$  (corrispondente a  $R^2$  di Pearson) che è un coefficiente che indica di quanto migliora, rispetto alla condizione in cui conosciamo solo la media generale della variabile cardinale, la nostra capacità di predire i punteggi di un qualsiasi caso sulla variabile cardinale quando sappiamo a quale modalità appartiene quel caso. I coefficienti che hanno questa interpretazione variano tra zero e uno e sono noti con la sigla pre (proportional reduction in error, grado di riduzione dell'errore). Infine, come test di significatività per valutare l'ingresso delle variabili indipendenti nel modello di regressione multipla lineare è stato usato il test  $F$  di Fisher-Snedecor con soglia a .10. È stata svolta una regressione multipla lineare con l'aderenza come variabile dipendente espressa in punteggi secondo la completa estensione del TAI test costruita specificando il modello con l'esclusione ricorsiva delle variabili (best-subset regression con selezione per passi Stepwise) con bassa significatività secondo il test  $F$  di Fisher-Snedecor con soglia a .10. Il modello è stato costruito in funzione non predittiva ma esplorativa e specificativa nell'identificare, in linea con le necessità cognitive dell'indagine, caratteristiche e tendenze nella struttura delle relazioni tra i fattori predisponenti e i determinanti dell'aderenza alla terapia. Il programma SPSS versione 18.0 è stato usato per l'analisi statistica.

## Risultati

### Caratteristiche cliniche e dati sociodemografici del gruppo di studio

Sono stati intervistati 298 pazienti adulti

(con un'età uguale o superiore ai 18 anni) con diagnosi medica di asma e in trattamento inalatorio.

L'età media degli intervistati è di 42 anni (deviazione standard 12,8) con il 63% di donne e il 37% di uomini (Tabella 2).

Il 46% degli intervistati che soffrono di asma dichiara di essere «sufficientemente informato» sulla patologia consi-

**Tabella 2.** Caratteristiche socio-demografiche degli intervistati

		Valori % (v.a.)	Valori caratteristici
Genere	Uomini	37 (110)	
	Donne	63 (188)	
Età	Fino a 25 anni	2 (6)	Media 42 anni
	da 26 a 40 anni	8 (24)	
	da 41 a 55 anni	56 (167)	Dev. Stand 12,8
	da 56 a 70 anni	29 (86)	
	oltre 71 anni	5 (15)	
Area Geografica	Nord Ovest	23 (69)	
	Nord Est	17 (51)	
	Centro	31 (92)	
	Sud	29 (86)	
Titolo di studio	L. Elementare	2 (6)	
	L. Media	8 (24)	
	Diploma	56 (167)	
	Laurea	29 (86)	
	Master	5 (15)	
Condizione lavorativa	L. autonomo	14 (42)	
	L. dipendente	52 (155)	
	Casalinga	16 (48)	
	Studente/ssa	10 (30)	
	Pensionato/a	2 (6)	
	Disoccupato/a	6 (17)	
Condizione / Stato abitativo	Vivo da solo	8 (24)	
	Vivo con il partner	23 (69)	
	Vivo con il partner e i figli	52 (155)	
	Vivo con i genitori	15 (44)	
	Vivo con altre persone	2 (6)	
Livello di informazione sull'asma*	Estremamente informato	11 (33)	
	Molto informato	29 (86)	
	Sufficientemente informato	46 (137)	
	Poco informato	13 (39)	
	Per niente informato	1 (3)	
Grado di severità della patologia*	Lieve	25 (75)	
	Moderata	58 (173)	
	Grave	11 (33)	
	Non comunicata	5 (14)	
	Non ricordo	1 (3)	
Soffre di altre patologie	Altre patologie	44 (131)	
	Di cui allergie respiratorie/ alimentari/farmaci	13 (40)	
	Solo Asma	56 (167)	

\*informazioni da riferito del paziente

derando l'asma una situazione «che può essere grave ma non sempre è grave» (65%). Il 58% riferisce di soffrire di un grado di severità della malattia moderata mentre l'11% di un'asma grave (si ricorda che si parla di gravità riferita dal paziente per quanto comunicato dal medico). Il 44% del campione riferisce di soffrire di altre patologie oltre all'asma (Tav.1).

#### **Stato di salute fisica percepito, controllo, livello di gravità della patologia e aderenza alla terapia**

Nel 95% dei casi gli intervistati riferiscono che il proprio medico ha comunicato la gravità della patologia.

Rilevando l'aderenza alla terapia con la scala del questionario TAI si evidenzia che ben oltre la metà del campione degli intervistati (il 53%) risulta non essere aderente alla terapia e solo il 15% mostra una buona aderenza alla terapia (**Tabella 3**).

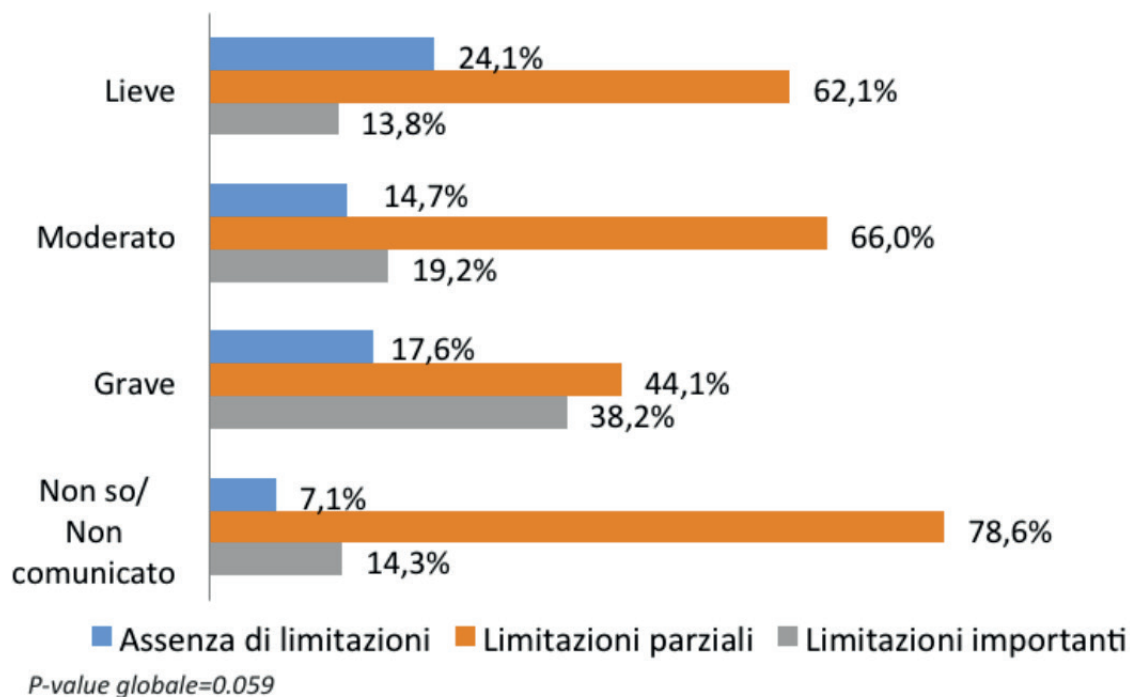
Con la scala standardizzata ACT gli intervistati mostrano nel 37% dei casi di soffrire di asma poco controllata e nel 63% di avere invece un buon controllo della patologia. Considerando lo stato di *salute fisica percepita* si nota come il 63% degli intervistati percepisca limitazioni parziali mentre il 20% limitazioni importanti legati alla propria salute fisica a causa della patologia (**Tabella 3**).

**Tabella 3.** Stato di salute, Aderenza, Controllo e Stato di salute\*

Livello di Aderenza (TAI)	Buona aderenza	15 (45)
	Aderenza intermedia	32 (95)
	Scarsa aderenza	53 (158)
Livello di controllo della patologia (ACT)	Poco controllata	37(110)
	Ben controllata	63(188)
Stato di salute_Livello di Limitazioni (SF12)	Limitazioni assenti	17(51)
	Limitazioni parziali	63(188)
	Limitazioni importanti	20(60)

\*informazioni da riferito del paziente

Grazie alla sezione del questionario dedicata allo stato di salute fisica con la scala SF12 è stato possibile notare che all'aumentare del livello di gravità della patologia aumenta la quota degli intervistati che hanno limitazioni importanti nella vita quotidiana (**Figura 1**). Inoltre – seppur con p-value globale di poco superiore alla soglia del 0.05 – è possibile rilevare che la totalità degli intervistati che indica di avere delle limitazioni fisiche importanti soffrono di asma poco controllata mentre la totalità degli intervistati che indi-



**Figura 1.** Gravità della patologia e limitazioni alla vita quotidiana

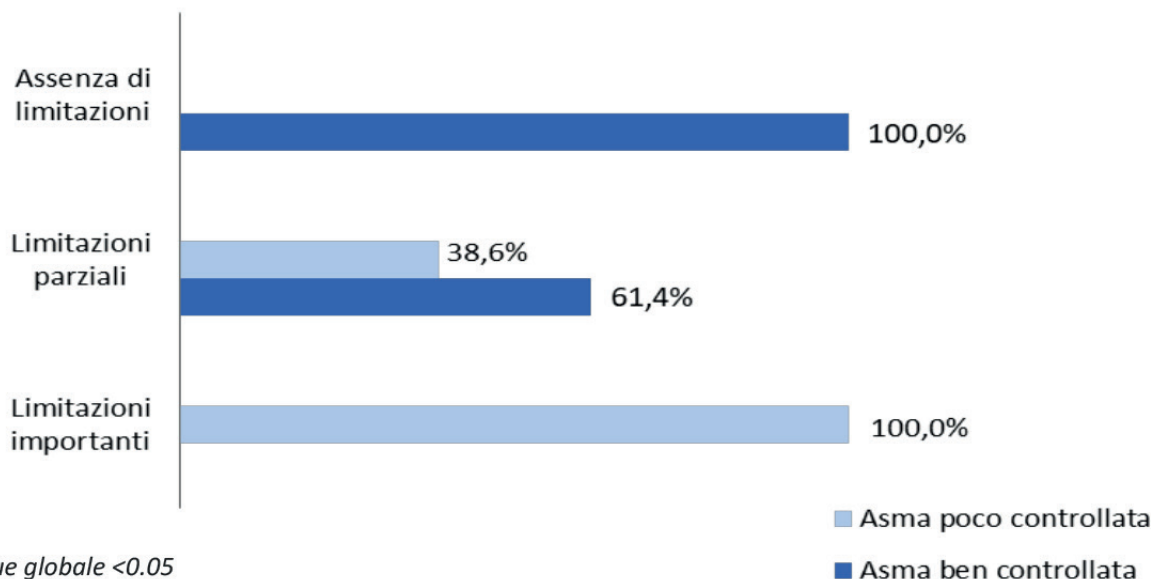


Figura 2. Questionario SF12 vs ACT

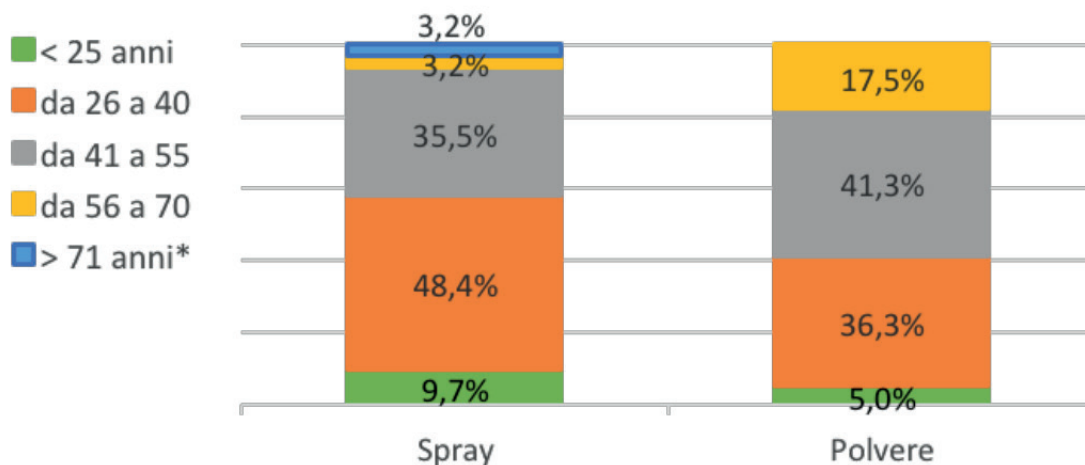
ca di non avere limitazioni dichiara di controllare bene l'asma (Figura 2).

**Terapia inalatoria, uso e preferenza dei device**

Considerando il tipo di inalatore che il paziente ha usato attualmente emerge che una quota più alta dei pazienti che hanno usato prevalentemente gli inalatori in polvere sono appartenenti a classi di età superiori a quarant'anni rispetto

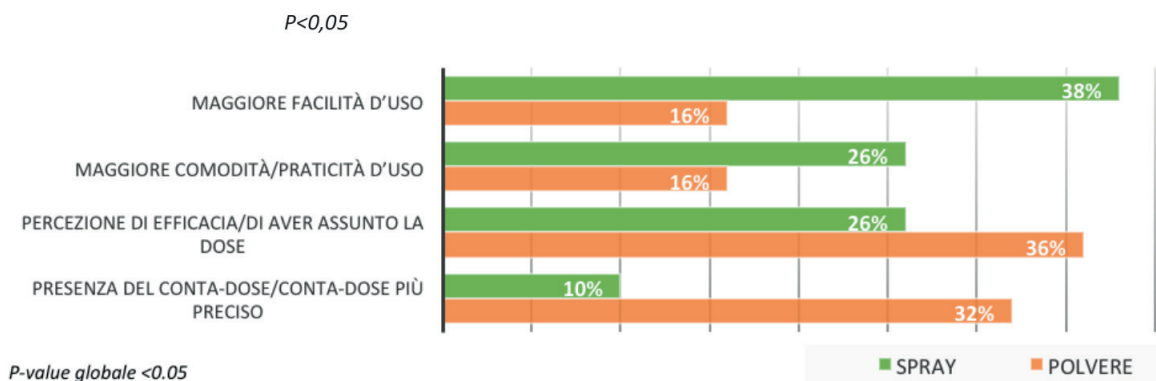
a coloro che hanno usato prevalentemente lo spray (Figura 3).

Sui motivi delle preferenze sul tipo di inalatore possiamo notare che gli intervistati apprezzano dello spray la maggiore facilità d'uso mentre della polvere la percezione di maggiore efficacia per il fatto di sapere di aver assunto la dose o per la presenza del conta-dose o di un conta-dose più preciso per l'inalatore in polvere (Figura 4).



*P-value globale =0.067*

Figura 3. Distribuzione per classe di età



**Figura 4.** Motivi legati alla preferenza

Venendo al tema della soddisfazione sull'inalatore seppur non emerga una differenza di soddisfazione generale fra i due tipi di inalatori, l'inalatore spray è più apprezzato per la facilità, comodità o praticità d'uso mentre l'inalatore in polvere per la possibilità di capire quante dosi siano rimaste a disposizione (**Figura 5**).

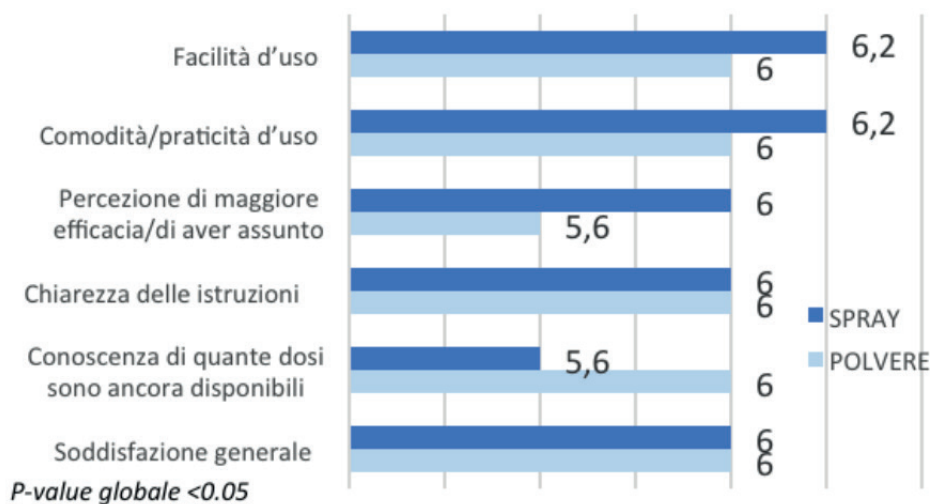
Per riassumere gli intervistati considerando l'inalatore in polvere - indipendentemente dalla gravità della patologia – sono soddisfatti della percezione di maggiore efficacia per il fatto di sapere di aver assunto la dose mentre nel caso dell'inalatore spray gli elementi di maggiore facilità, comodità e chiarezza nelle modalità d'uso.

**Aderenza alla terapia e suoi determinanti**

Problemi di aderenza alla terapia sono riscontrabili nel caso di intervistati che affermano di avere livelli di asma grave. Aumenta in sostanza la probabilità di presentare un'asma grave nel caso di una bassa aderenza alla terapia ( $Eta^2 = .37$  fra livello di gravità e livello di aderenza) (**Figura 6**). Considerando l'aderenza e il tipo di inalatore usato attualmente (**Figura 7**) e il tipo di inalatore usato prevalentemente negli anni (**Figura 8**) risulta esserci una associazione tra la scarsa aderenza e l'uso dell'inalatore spray ( $Eta^2 = .27$  fra tipo di inalatore e livello di aderenza).

Dalla regressione multipla lineare con un coefficiente di de-

**Quanto è soddisfatto dell'inalatore che usa ?**



**Figura 5.** Soddisfazione sull'inalatore paziente con asma



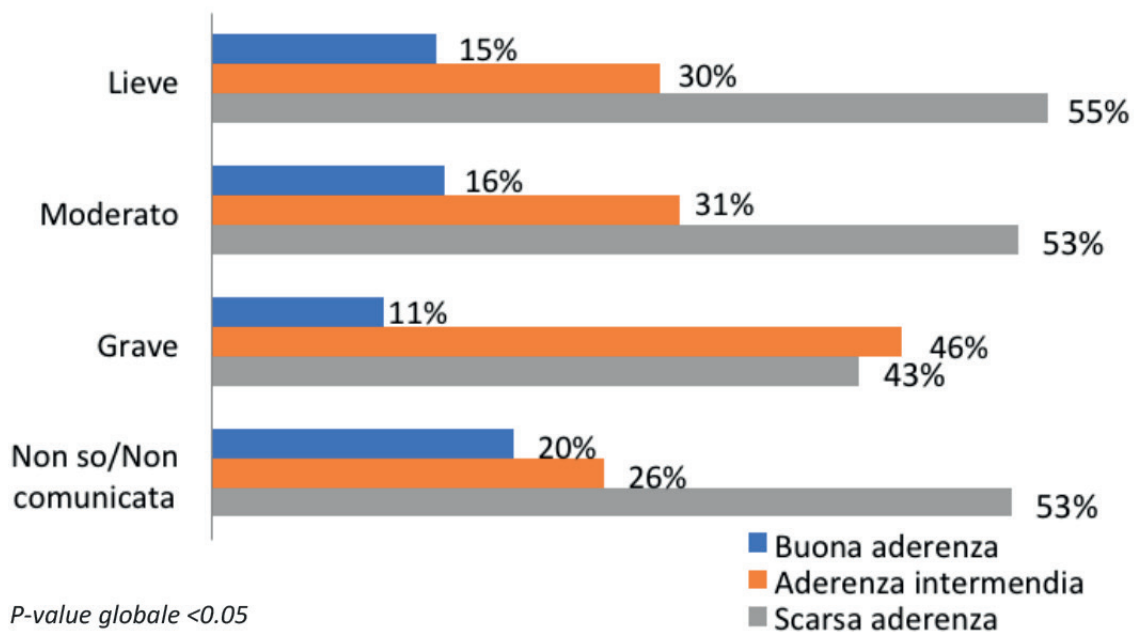


Figura 6. Confronto livello di aderenza e grado di severità della patologia

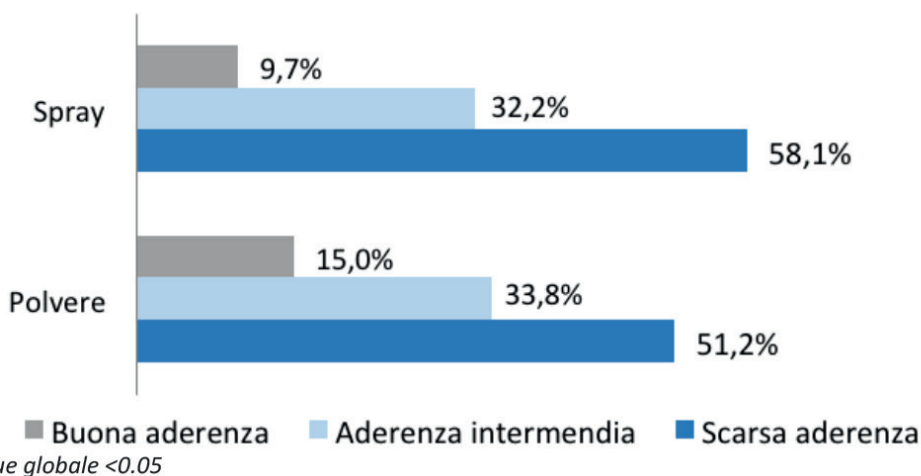
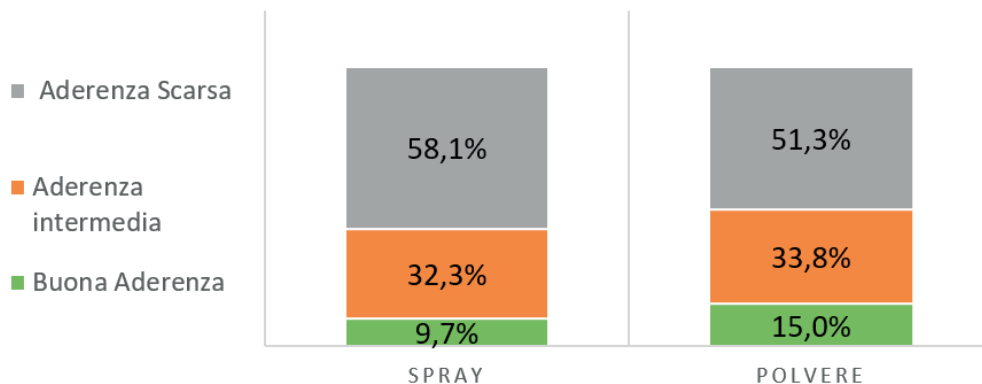


Figura 7. Confronto livello di aderenza e tipologia di inalatore



*P-value globale = 0.712*

Figura 8. Distribuzione per livello di aderenza (TAI)

terminazione R quadro 0,37 che indica che il 37% della devianza di Y è riprodotta dalla regressione lineare sui predittori, è possibile rilevare che l'aderenza - considerata non in classi ma sulla base dei punteggi della scala TAI - aumenta nelle seguenti condizioni (**Tabelle 4 e 5**).

- Maggiore è l'età
- Maggiore è il livello di informazione sulla patologia
- In presenza di comorbidità
- Maggiore è il livello di gravità della patologia
- Maggiore è la soddisfazione per la chiarezza delle istruzioni d'uso dell'inalatore
- Se la persona con asma usa l'inalatore in polvere
- Minori sono le limitazioni alla vita quotidiana legate al proprio stato di salute

Le variabili escluse e inizialmente considerate nel modello sono state: il genere, il livello di studio, la soddisfazione generale nei confronti dell'inalatore usato, area geografica e soddisfazione nei confronti della terapia.

## Discussione

Per il successo del trattamento dell'asma è necessario assicurare l'aderenza a lungo termine alla terapia farmacologica inalatoria<sup>1</sup>. Infatti, l'asma è una malattia cronica che richiede un'autogestione efficace per controllarla e prevenire la mortalità.

Nonostante si sappia che la mancata aderenza ai farmaci per inalazione porti a uno scarso controllo dell'asma e a un maggiore utilizzo dei servizi sanitari e che siano diverse le

revisioni narrative<sup>18-24</sup> che esplorano i determinanti dell'aderenza, le sintesi delle prove sono scarse.

Una revisione sistematica che si è occupata di qualificare e sintetizzare le prove osservative sui determinanti dell'aderenza ai farmaci inalatori negli adulti con asma ha mostrato come ci siano prove più solide nell'identificare un'associazione fra l'aderenza (migliore implementazione della terapia) e le convinzioni più forti sulla necessità di inalatori e, con intensità minore, fra l'aderenza e l'età avanzata del paziente. Le altre variabili considerate negli studi - come il genere, l'area geografica, il livello di gravità della patologia, ubicazione urbana; la conoscenza sulla patologia; la conoscenza dei farmaci, lo stato di salute, l'uso di inalatori in polvere secca (DPI) rispetto agli inalatori spray (MDI) - erano risultate indipendenti o non correlate all'aderenza o descritte in studi con risultati incoerenti.

Altri studi sul tema dei determinanti dell'aderenza hanno evidenziato che l'età è particolarmente preoccupante dato l'aumento dei tassi di bassa aderenza nei giovani<sup>19-25</sup> rispetto agli adulti e che la soddisfazione per i dispositivi inalatori è correlata positivamente con una migliore aderenza, risultati clinici e costi ridotti<sup>10</sup>.

Le importanti lacune sulla conoscenza sui determinanti dell'aderenza in particolare legati ai comportamenti, condizioni o le terapie del paziente così come i fattori sociali economici o sanitari di contesto hanno mostrato la necessità di sviluppare degli studi osservazionali su questi argomenti. In quest'ottica la presente indagine osservazionale

**Tabella 4.** Coefficienti e Stime regressione multipla lineare

R	R-quadrato	Errore std. della stima	Modifica F	gl1	gl2	Sign. Modifica F	Durbin-Watson
611 <sup>a</sup>	373	5,056	2,207	8	87	134	2,194

**Tabella 5.** Coefficienti e Stime variabili della regressione multipla lineare

Modello	Coefficienti non standardizzati	Coefficienti standardizzati	Sign.-di T con P<0.05
	B	Beta	
(Costante)	27,369		,004
Età	,312	,432	,020
Livello di informazione su asma	2,311	,246	,017
Comorbilità (presenza/assenza)	-4,072	-,342	,020
Livello di gravità della patologia	3,320	,268	,012
Tipo di inalatore usato (spray/polvere)	4,901	,309	,048
Livello di Soddisfazione (chiarezza istruzioni)	,190	,116	,046
Limitazione attività	-,345	-,254	,017

cross-sectional si è concentrata sulla valutazione e comprensione dei modelli di comportamento e tipi di routine sull'uso dei device (spray o polvere) e possibili relazioni con l'aderenza alla terapia. Questo studio è parte di una indagine più ampia finalizzata ad esplorare i comportamenti, le esperienze digitali e il percepito di salute dei pazienti con asma nella gestione della propria patologia.

L'indagine si è concentrata anche sulla rilevazione della Qualità della Vita della persona tramite valutazioni di outcome riferiti dallo stesso paziente (PRO: Patient-Reported Outcomes).

Lo studio si inserisce in un filone di ricerca interdisciplinare (Outcome Research) che si occupa di valutare gli esiti (non solo clinici ma anche soggettivamente percepiti) di vari tipi di interventi usando approcci metodologici e tecnici sperimentali o osservazionali consolidati. La riflessione epistemologica da cui si muovono queste ricerche è che molte "malattie o condizioni morbose è opportuno non solo che vengano considerate in un'ottica di cronicità ma che lo stesso contesto di relazione tra malato-professionista della salute-caregiver e sistema salute non sia riducibile esclusivamente al "setting clinico"<sup>44</sup>.

Le conseguenze di questa riflessione portano alla necessità di riflettere su un contesto di salute-malattia più ampio che necessita di strumenti di rilevazione e valutazione degli esiti non solo di natura strettamente clinica. Qui ovviamente si fa riferimento a dimensioni sociali e psichiche e a quelli che in letteratura possono essere considerati come i surrogate outcome e a outcome basati sulla soggettività del paziente considerando così gli outcome come un continuum fra "semplici valori fisiopatologici a vere e proprie stime sulla Qualità della vita" (Apollone p.10 in Niero, 2008). In questo contesto è rilevante considerare in particolare quelle misure definite come out-of-skin in quanto non appartengono al dominio interno dell'assistenza sanitaria ma ad aspetti esterni come, ad esempio, la soddisfazione sulla terapia.

La rilevazione dei PRO avviene con questionario standardizzato con misure in grado di quantificare il punto di vista del paziente sulla propria salute e vita come *end-point* principali o complementari.

Il merito di queste rilevazioni è la riduzione della distanza tra le discipline mediche ed umanistiche e il fatto che il processo di valutazione degli esiti sia più centrato sul paziente. È bene rilevare che le misurazioni percepite (PRO) non si correlano sempre con misure fisiologiche. Ad esempio, dal raggiungimento di risultati clinici e dalla guarigione fisiologica non ne consegue meccanicamente che l'indice di salute percepita del paziente sia positivo.

Da questo punto di vista sono sicuramente importanti da commentare le relazioni trovate fra le diverse variabili così come le incongruenze fra percepito di salute e misure più standardizzate come nel nostro caso nel confronto fra le valutazioni sul percepito di salute, il controllo della patologia e l'aderenza.

Dall'indagine è emerso che:

- L'aderenza è correlata positivamente all'età, al livello di informazione sulla patologia, al livello di chiarezza delle istruzioni d'uso, in presenza di comorbidità, all'uso dell'inalatore in polvere e al livello di gravità della patologia. L'aderenza è invece correlata negativamente al livello di limitazioni nella vita quotidiana legate al proprio stato di salute della persona che soffre di asma
- È più alta la quota dei pazienti che hanno usato prevalentemente gli inalatori in polvere appartenenti a classi di età superiori a quarant'anni rispetto a coloro che hanno usato prevalentemente lo spray
- Gli intervistati con importanti limitazioni nella vita quotidiana sono pazienti con asma poco controllata

Gli intervistati sono maggiormente soddisfatti dell'inalatore in polvere (in contrasto con i risultati dello studio già citato<sup>30</sup>), rispetto all'inalatore spray, perché più sicuri di aver assunto la dose grazie alle caratteristiche del device mentre sono soddisfatti della maggiore facilità, comodità e chiarezza nelle modalità d'uso dell'inalatore spray rispetto a quello in polvere.

La nostra indagine ha alcuni limiti:

- difficoltà di identificazione di domande stabili, dovuta alla instabilità nel definire alcuni concetti nel tempo;
- processo culturale di convalida dello strumento di rilevazione, soprattutto, la effettiva standardizzazione di esso
- La bontà di adattamento del modello ai dati così come la forza delle associazioni rilevate hanno valori relativamente bassi permettono di identificare delle caratteristiche o delle tendenze nella struttura delle relazioni identificate come possibili determinanti o fattori predisponenti l'aderenza ma non rendendo possibile per residui o scarti alti una previsione sugli *outcome* maggiori

Gli studi futuri potrebbero anche trarre vantaggio dall'adozione di approcci teorici più ampi che esplorino anche fattori oltre il livello del singolo paziente, come il framework Precede-Proceed<sup>18</sup>, che faciliterebbero la progettazione di interventi finalizzati ai cambiamenti comportamentali ad esempio con modelli di consulenza breve o coaching sanitario, con forme efficaci di educazione sanitaria o con interventi personalizzati e multidisciplinari come programmi di assistenza integrati con l'obiettivo di motivare, coinvolgere e supportare i pazienti ad adattare positivamente i loro comportamenti di salute e sviluppare abilità per gestire meglio la loro malattia.

## Conclusioni

Dall'indagine è emerso che:

- L'aderenza è correlata positivamente all'età, al livello di informazione sulla patologia, al livello di chiarezza delle istruzioni d'uso, in presenza di comorbidità, all'uso dell'inalatore in polvere e al livello di gravità della pato-

logia. L'aderenza è invece correlata negativamente al livello di limitazioni nella vita quotidiana legate al proprio stato di salute della persona che soffre di asma.

- È più alta la quota dei pazienti che hanno usato prevalentemente gli inalatori in polvere appartenenti a classi di età superiori a quarant'anni rispetto a coloro che hanno usato prevalentemente lo spray. Gli intervistati con importanti limitazioni nella vita quotidiana sono pazienti con asma poco controllata.
- Gli intervistati sono maggiormente soddisfatti dell'inalatore in polvere - rispetto all'inalatore spray - perché più sicuri di aver assunto la dose grazie alle caratteristiche del device mentre sono soddisfatti della maggiore facilità, comodità e chiarezza nelle modalità d'uso dell'inalatore spray rispetto a quello in polvere.

### Finanziamento

Lo studio è stato supportato da Chiesi Farmaceutici S.p.A.

### Conflitto di interessi

Fulvio Braido, Lucio Corsaro e Gianluca Vaccaro dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Cristiana Bertolucci e Alessio Piraino, sono impiegati in Chiesi Farmaceutici S.p.A.

### Disponibilità di dati e materiali

Gli autori non desiderano condividere i propri dati senza il loro permesso.

### Bibliografia

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2020 (Available from:)www.ginasthma.org.
- Linee guida GINA (Global Initiative for Asthma) Italiane. ver 2016-2017:8-9.
- Shahidi N, Fitzgerald JM. Current recommendations for the treatment of mild asthma. *J Asthma Allergy*. 2010;3:169–176.
- Dennis RJ, Solarte I, Rodrigo G. Asthma in adults. *BMJ Clin Evid* 2011.
- Howell G. Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving. *J Asthma*. 2008;45(9):723–729.
- Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychol Health*. 2002;17(1):17–32.
- Eakin MN, Rand CS. Improving patient adherence with asthma self-management practices: what works? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(2):90–92.
- Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, et al. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med* 2006; 100: 1139–1151;
- 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; 120: 1360–1367.
- Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013 Oct;107(10):1481–90.
- Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, Eichler HG, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004;23:723–9.
- Howell G: Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving. *J Asthma* 2008, 45:723–729.
- Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG: The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:817–822.
- Baiardini I, Braido F, Giardini A, Majani G, Cacciola C, Rogaku A, Scordamaglia A, Canonica GW: Adherence to treatment: assessment of an unmet need in asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006, 16:218–223
- Mes MA, Katzer CB, Chan AHY, Wileman V, Taylor SJC, Horne R. Pharmacists and medication adherence in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018 .
- Williams LK, Pladevall M, Xi H, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1288–1293.
- Haughney J, Price D, Kaplan A, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008; 102: 1681–1693.
- Dima AL, Hernandez G, Cunillera et al. Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review of observational data. *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):994–1018. Epub 2014 Dec 10. Erratum in: *Eur Respir J*. 2016 Jun;47(6):1892.
- Bender BG, Bender SE. Patient-identified barriers to asthma treatment adherence: responses to interviews, focus groups, and questionnaires. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 107–130.
- Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 177–185.
- Schmier JK, Leidy NK. The complexity of treatment adherence in adults with asthma: challenges and opportunities. *J Asthma* 1998; 35: 455–472.
- Spector S. Noncompliance with asthma therapy – are there solutions? *J Asthma* 2000; 37: 381–388.
- Gillisen A. Patient's adherence in asthma. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: Suppl. 5, 205–222
- Howell G. Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving. *J Asthma* 2008; 45: 723–729.
- Otsuki-Clutter M, Sutter M, Ewig J. Promoting adherence to inhaled corticosteroid therapy in patients with asthma. *J Clin Outcomes Manage* 2011; 18: 177–182.
- Weinstein AG. Should patients with persistent severe asthma be monitored for medication adherence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 251–257.
- Lavorini F, Magnan A, Dubus JC et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008, 102:593–604.
- Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farington E, Dekhuijzen R. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res*. 2018 Jan 16;19(1):10.
- Bärnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015 Mar;60(3):455–68.
- Aggarwal AN, Kumari R, Grover S. Patient Satisfaction With Inhaled Medication for Asthma. *Respir Care*. 2018 Jul;63(7):859–864.
- Mahon J, Fitzgerald A, Glanville J, Dekhuijzen R, Glatte J, Glanemann S, Torvinen S. Misuse and/or treatment delivery failure of inhalers among patients with asthma or COPD: A review and recommendations for the conduct of future research. *Respir Med*. 2017 Aug;129:98–116.

- 32 Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017 Apr 3;27(1):22.
- 33 Sanchis J, Gich I, Pedersen S; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest*. 2016 Aug;150(2):394-406.
- 34 Krigsman K, Nilsson JL, Ring L. Adherence to multiple drug therapies: Refill adherence to concomitant use of diabetes and asthma/COPD medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:1120–1128.
- 35 DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: A meta-analysis. *Med Care*. 2007;45:521–528.
- 36 Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008 Sep;63(9):831-8.
- 37 Farzandipour M, Nabovati E, Sharif R et al. Patient Self-Management of Asthma Using Mobile Health Applications: A Systematic Review of the Functionalities and Effects. *Appl Clin Inform*. 2017 Oct;8(4):1068-1081.
- 38 Lycett HJ, Raebel EM, Wildman EK, et al. Theory-Based Digital Interventions to Improve Asthma Self-Management Outcomes: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2018 Dec 12;20(12):e293.
- 39 Romano MC. Le innovazioni nei processi di raccolta dati Istat sulla popolazione. *Sociologia e Ricerca Sociale*. 2018;116:116-128
- 40 Di Gioia R. La tecnica CATI: dalla ricerca di mercato alla ricerca a buon mercato. *Quaderni di Sociologia*. 2010;53:89-105.
- 41 Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2010;29(2):142–152.
- 42 Apolone G, Mosconi P, Ware JE Jr. Questionario sullo stato di salute SF-12 - Manuale della versione italiana IRFMN. Aggiornata al 2005 da Apolone G, Mosconi P, Quattrococchi L, Gianicolo EAL, Groth N, Ware Jr JE. <http://crc.marionegri.it/qdv/downloads/SF12%20Manuale.pdf>
- 43 ISTAT. Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari. 2016. Periodo di rilevazione: 2012-2013.
- 44 Niero, M (2008). *La personalizzazione nella ricerca quantitativa*, Franco Angeli, Milano.