



GLOBAL
INITIATIVE
FOR ASTHMA

GINA

ASMA DI DIFFICILE CONTROLLO E GRAVE

in pazienti adolescenti
e adulti

Diagnosi e Gestione

*Una Guida Pocket GINA
Per i Professionisti Sanitari*

Aprile 2019 V2.0

GINA

ASMA DI DIFFICILE CONTROLLO E GRAVE

**in pazienti adolescenti
e adulti**

Diagnosi e Gestione

*Una Guida Pocket GINA
Per i Professionisti Sanitari*

Aprile 2019 V2.0

Abbreviazioni utilizzate in questa Guida Pocket

+++ , ++ , + :	I segni più indicano la forza di un'associazione
ABPA:	Aspergilloso broncopolmonare allergica
AERD:	Malattia respiratoria riacutizzata da aspirina
ANCA:	Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili
BNP:	Peptide natriuretico di tipo B
BPCO:	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
CBC:	Emocromo completo (anche indicato con la sigla FBC, full blood count)
CT/HRCT:	Tomografia computerizzata; tomografia computerizzata ad alta risoluzione
CXR:	Radiografia del torace
DPI:	Inalatore di polvere secca
DLCO:	Capacità di diffusione dei polmoni per il monossido di carbonio
FANS:	Farmaco antiinfiammatorio non steroideo
FeNO:	Concentrazione frazionale di ossido nitrico nell'aria esalata
FVC:	Capacità vitale forzata
GP:	Medico di medicina generale; medico di base
ICS:	Corticosteroidi per via inalatoria
Ig:	Immunoglobuline
IL:	Interleuchina
IM:	Per via intramuscolare
IV:	Per via endovenosa
⦿:	Verificare i criteri di eleggibilità locali per le specifiche terapie biologiche in quanto potrebbero essere diversi da quelli elencati
LABA:	Beta2-agonista a lunga durata d'azione
LM/LTRA:	Modificatore dei leucotrieni/antagonista recettoriale dei leucotrieni
MRGE:	Malattia da reflusso gastroesofageo
OCS:	Corticosteroidi orali
OSA:	Apnea ostruttiva del sonno
PCR:	Proteina C-reattiva
pMDI:	Inalatore pressurizzato predosato
RCT:	Studio controllato randomizzato
SABA:	Beta2-agonista a breve durata d'azione
SC:	Per via sottocutanea
VCD:	Disfunzione delle corde vocali (ora parte dell'ostruzione laringea inducibile)
VEMS:	Volume espiratorio forzato in 1 secondo

© 2019 Edizione Italiana Pubblicata a cura di Momento Medico S.r.l.
Via Terre Risaie, 13 - Zona Ind.le - 84131 Salerno - Tel. 089/3055511 (r.a.) - Fax 089/302450
E-mail: momentomedico@momentomedico.it - 19T0121 - ../19

Revisione scientifica ai testi italiani del Prof.: P. Paggiaro

Traduzione, scientific copyediting ed impaginazione: Momento Medico S.r.l.

Indice

Abbreviazioni utilizzate in questa Guida Pocket	2
Obiettivo di questa Guida Pocket.....	4
Come usare questa Guida Pocket.....	5
Definizioni: asma non controllato, di difficile controllo e grave	6
Prevalenza: quante persone soffrono di asma grave?	6
Importanza: impatto dell'asma grave	7
Albero decisionale per l'asma grave: diagnosi e gestione	8

Identificare e gestire i pazienti adulti e adolescenti con asma di difficile controllo

ASSISTENZA DI BASE O SPECIALISTICA

Albero decisionale *Pagine con dettagli*

1 Confermare la diagnosi (asma/diagnosi differenziali)	8.....	16
2 Ricercare i fattori che contribuiscono ai sintomi, alle riacutizzazioni e alla scarsa qualità della vita	8.....	17
3 Ottimizzare la gestione	8.....	18
4 Valutare la risposta dopo ~3-6 mesi	9.....	19

Valutare e trattare i fenotipi di asma grave

ASSISTENZA SPECIALISTICA; CLINICA PER ASMA GRAVE SE DISPONIBILE

5 Valutare il fenotipo di asma grave e i fattori che contribuiscono ai sintomi, alla qualità della vita e alle riacutizzazioni	10.....	20
6a Considerare i trattamenti non-biologici	11.....	22
6b Considerare trattamenti aggiuntivi con farmaci biologici mirati per l'infiammazione di Tipo 2	12.....	23

Monitorare/gestire il trattamento dell'asma grave

ASSISTENZA SPECIALISTICA E PRIMARIA IN COLLABORAZIONE

7 Valutare la risposta	14.....	27
8 Continuare ad ottimizzare la gestione come nella sezione 3	15.....	28

Glossario delle classi dei farmaci per l'asma	29
Ringraziamenti, pubblicazioni GINA, altre risorse per l'asma grave.....	31
Bibliografia	34

Obiettivo di questa Guida Pocket

L'obiettivo di questa Guida Pocket è quello di fornire una sintesi pratica per gli operatori sanitari su come identificare, valutare e gestire l'asma di difficile controllo e grave negli adolescenti e negli adulti. Questa guida è destinata all'uso da parte di medici di medicina generale (GP, medici di base), specialisti pneumologi e altri professionisti sanitari coinvolti nella gestione delle persone con asma.

Ulteriori informazioni e strumenti pratici per la gestione dell'asma nella pratica clinica, in particolare nell'assistenza primaria, si possono trovare nel report GINA 2019, nell'appendice e nella raccolta di strumenti online GINA, disponibili sul sito web www.ginasthma.org.

Come è stata sviluppata la Guida Pocket?

Le raccomandazioni contenute in questa Guida Pocket sono basate sulle evidenze scientifiche provenienti da studi controllati randomizzati o revisioni sistematiche di buona qualità oppure, in mancanza di questi, da robusti dati osservazionali, e sul consenso di clinici e ricercatori in assenza di tali evidenze.

L'elaborazione della Guida Pocket e dell'albero decisionale si è ampiamente avvalsa della collaborazione di esperti di "design antropocentrico" (in inglese, human-centered design) per migliorare la fruizione di queste risorse da parte degli utenti finali. Ciò significa tradurre gli attuali diagrammi di flusso di alto livello e le informazioni testuali in un formato visivo più dettagliato, applicando i principi di architettura dell'informazione e di rappresentazione grafica dei dati.

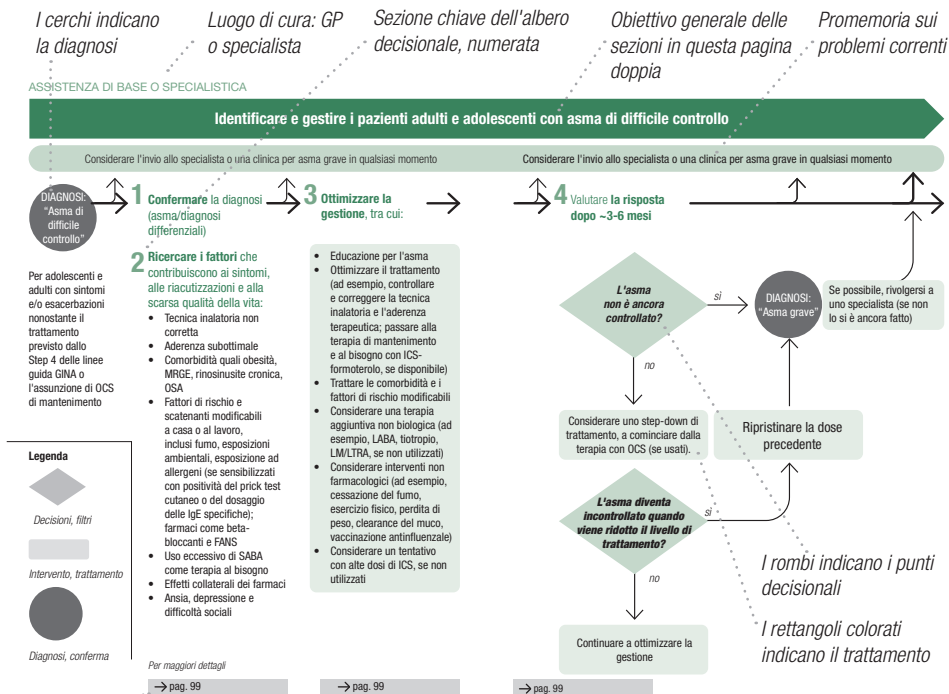
*Questa **Guida Pocket GINA** si propone di offrire una guida pratica ai professionisti sanitari per la valutazione e gestione dell'asma di difficile controllo e grave. **NON** contiene tutte le informazioni necessarie per la gestione dell'asma. La Guida Pocket deve essere utilizzata insieme al report GINA 2019 completo. I professionisti sanitari devono anche esercitare il proprio giudizio professionale, e tenere presente i vincoli locali e i requisiti stabiliti dagli organismi pagatori. GINA non può essere ritenuta responsabile di cure inadeguate associate all'uso di questo documento, inclusa qualsiasi indicazione che non sia conforme alle normative e direttive locali o nazionali.*

Come usare questa Guida Pocket

L'Indice (pagina 3) riassume i passaggi principali riguardanti la valutazione e il trattamento di un adulto o un adolescente che presenta un asma di difficile controllo (vedere le definizioni a pagina 6).

Nelle pagine da 8 a 15 si trova un albero decisionale clinico che fornisce informazioni sommarie su ciò che si dovrebbe prendere in considerazione in ciascuna fase. L'albero decisionale è diviso in tre aree principali:

- Le sezioni da 1 a 4 (verde) possono essere utilizzate nell'assistenza di base e/o specialistica.
- Le sezioni da 5 a 7 (blu) sono rilevanti soprattutto per gli specialisti pneumologi.
- La sezione 8 (marrone) riguarda il mantenimento della collaborazione terapeutica tra il paziente, il GP, gli specialisti e gli altri professionisti sanitari.



Numero di pagina per maggiori dettagli

Informazioni più dettagliate su ciascuna delle sezioni numerate dell'albero decisionale seguono nelle pagine da 16 a 27.

Riferimenti chiave e risorse aggiuntive si trovano alla fine della Guida Pocket, a partire dalla pagina 31.

Definizioni: asma non controllato, di difficile controllo e grave

La comprensione delle definizioni di asma di difficile controllo e di asma grave parte dal concetto di asma non controllato. L'**asma non controllato** include uno o entrambi dei seguenti:

- Scarso controllo dei sintomi (sintomi frequenti o uso frequente di farmaci al bisogno, attività limitate dall'asma, risvegli notturni a causa dell'asma).
- Riacutizzazioni frequenti (≥ 2 /anno) che richiedono corticosteroidi orali (OCS), o riacutizzazioni gravi (≥ 1 /anno) che richiedono il ricovero in ospedale.

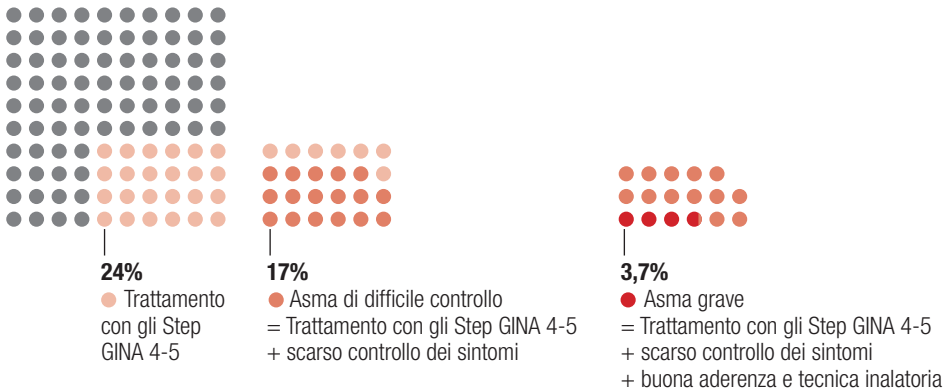
L'**asma di difficile controllo** (1) è una forma di asma che non è controllato nonostante il trattamento previsto dallo step GINA 4 o 5 [ad esempio, corticosteroidi inalatori (ICS) a dosi medie o alte con un secondo farmaco di controllo; mantenimento con OCS], oppure che richiede tale trattamento per mantenere un buon controllo dei sintomi e per ridurre il rischio di riacutizzazioni. Non significa un "paziente difficile". In molti casi, l'asma può sembrare difficile da trattare a causa di fattori modificabili come una tecnica inalatoria non corretta, scarsa aderenza, fumo o comorbidità, oppure perché la diagnosi è errata.

L'**asma grave** (1) è un sottogruppo dell'asma di difficile controllo (Box 1). Significa che l'asma non è controllato nonostante l'aderenza alla terapia massimale ottimizzata e il trattamento dei fattori contribuenti, oppure che peggiora quando si riduce il trattamento ad alte dosi (1). Al momento, pertanto, l'"asma grave" è una definizione retrospettiva. A volte viene chiamato "asma grave refrattario" (1) perché è definito dal fatto che è relativamente refrattario alla terapia inalatoria ad alte dosi. Tuttavia, con l'avvento delle terapie biologiche, la parola "refrattario" non è più appropriata.

L'asma non viene classificato come grave se migliora nettamente quando vengono trattati i fattori contribuenti come la tecnica inalatoria e l'aderenza (1).

Prevalenza: quante persone soffrono di asma grave?

Box 1. Quale percentuale di adulti soffre di asma di difficile controllo o grave?



Questi dati provengono da un'indagine su una popolazione olandese di persone con asma di età ≥ 18 anni (2).

Importanza: impatto dell'asma grave

La prospettiva del paziente

I pazienti con asma grave soffrono di sintomi severi, riacutizzazioni ed effetti collaterali dei farmaci. Dispnea, sibili, oppressione toracica e tosse frequenti interferiscono con la vita quotidiana, il sonno e l'attività fisica, e i pazienti presentano spesso esacerbazioni preoccupanti o imprevedibili (definite anche attacchi o riacutizzazioni gravi).

Gli effetti collaterali dei farmaci sono particolarmente comuni e problematici nel caso degli OCS (3), che in passato costituivano un pilastro del trattamento per l'asma grave. Gli effetti avversi della terapia con OCS a lungo termine comprendono obesità, diabete, osteoporosi, cataratta, ipertensione e soppressione surrenale; effetti collaterali psicologici come depressione e ansia sono particolarmente preoccupanti per i pazienti (4). Anche l'uso a breve termine di OCS è associato a disturbi del sonno e aumento del rischio di infezioni, fratture e tromboembolia (5). Le strategie per ridurre al minimo il bisogno di OCS rappresentano, pertanto, una priorità elevata.

L'asma grave interferisce frequentemente con la vita familiare, sociale e lavorativa, limita le scelte lavorative e le opzioni di vacanza e influenza la salute emotiva e mentale. I pazienti con asma grave spesso si sentono soli e incompresi, in quanto la loro esperienza è molto diversa da quella della maggior parte delle persone con asma (4).

Adolescenti con asma grave

Gli anni dell'adolescenza sono un periodo di notevole sviluppo psicologico e fisiologico che può avere un impatto sulla gestione dell'asma. È fondamentale assicurarsi che il giovane abbia una buona comprensione delle proprie condizioni e dei trattamenti, e informazioni adeguate per consentire l'autogestione. Il processo di transizione dall'assistenza pediatrica a quella per adulti dovrebbe aiutare il giovane ad acquisire maggiore autonomia e responsabilità per la propria salute e il proprio benessere.

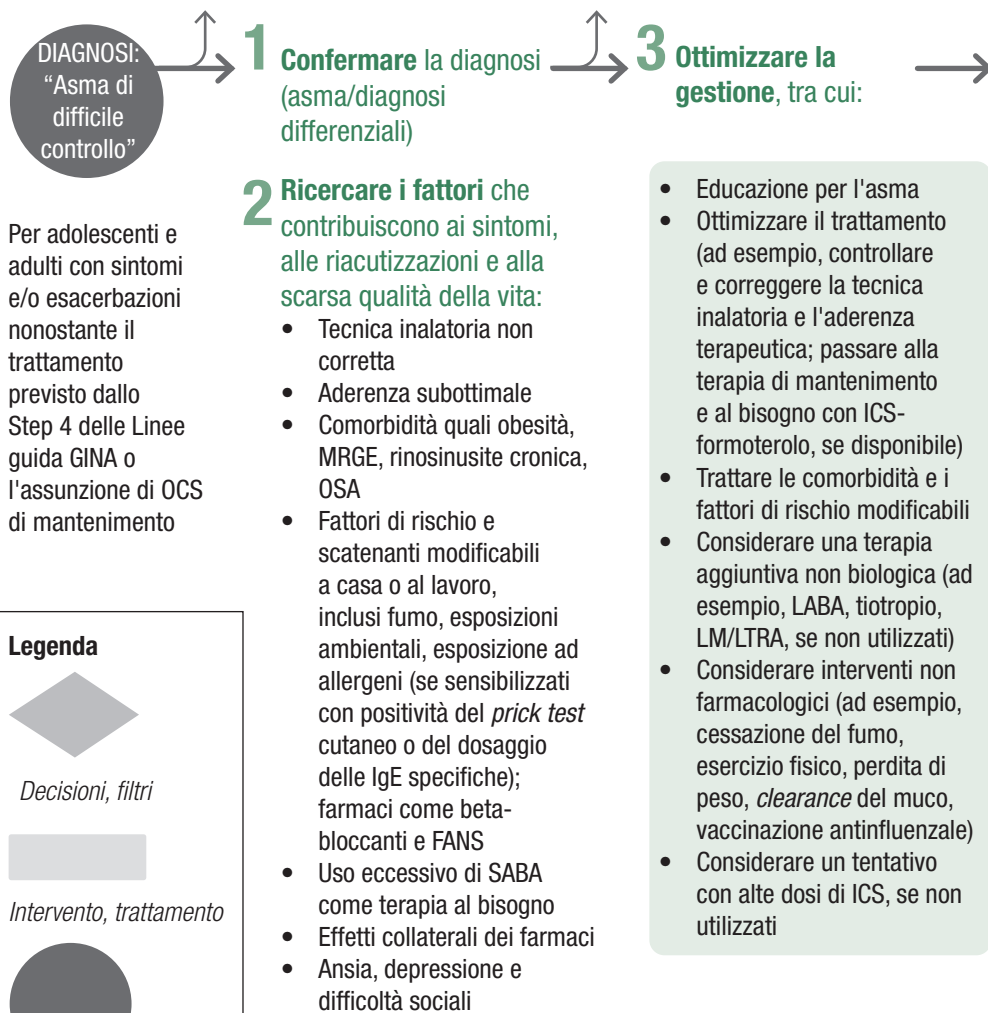
Utilizzo e costi dell'assistenza sanitaria

L'asma grave ha costi sanitari molto elevati a causa di farmaci, visite mediche, ospedalizzazioni e costi degli effetti collaterali degli OCS. In uno studio condotto nel Regno Unito, i costi sanitari per paziente sono risultati più elevati rispetto al diabete di Tipo 2, all'ictus o alla broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (6). In uno studio canadese è stato stimato che l'asma grave non controllato rappresenta oltre il 60% dei costi per l'asma (7).

Inoltre, i pazienti con asma grave e le loro famiglie sostengono un onere finanziario significativo, non solo per le cure mediche e per i farmaci, ma anche a causa dei mancati guadagni e delle scelte lavorative.

Identificare e gestire i pazienti adulti e adolescenti con asma di difficile controllo

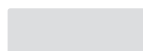
Considerare l'invio allo specialista o una clinica per asma grave in qualsiasi momento



Legenda



Decisioni, filtri



Intervento, trattamento



Diagnosi, conferma

Per maggiori dettagli

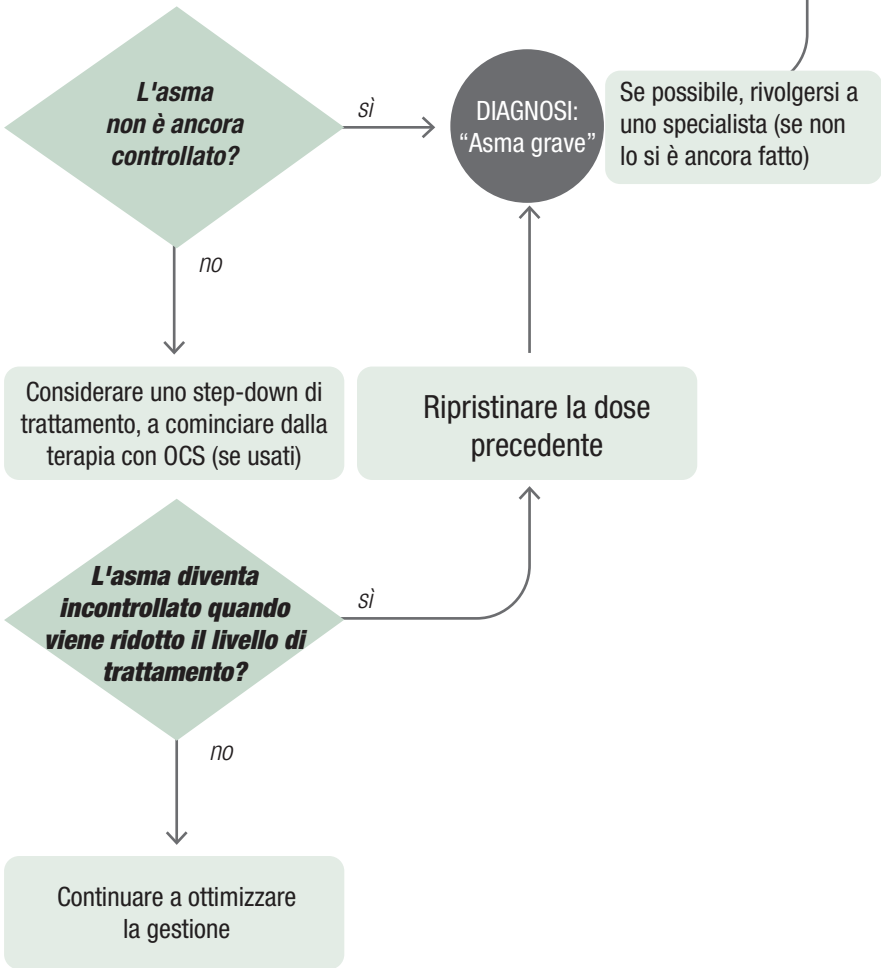
→ pag. 16-17

→ pag. 18



Considerare l'invio allo specialista o una clinica per asma grave in qualsiasi momento

4 Valutare la risposta dopo ~3-6 mesi



Valutare e trattare i fenotipi di asma grave

Continuare a ottimizzare la gestione come nella sezione 3 (compresa tecnica inalatoria, aderenza e comorbidità)



5

Valutare il fenotipo di asma grave e i fattori che contribuiscono ai sintomi, alla qualità della vita e alle riacutizzazioni



Valutare il fenotipo di asma grave durante il trattamento con ICS ad alte dosi (o con la più bassa dose possibile di OCS)

Infiammazione di Tipo 2

È probabile che il paziente abbia un'infiammazione di Tipo 2 delle vie aeree?

*Nota: questi **non** sono criteri per la terapia biologica aggiuntiva (vedi 6b)*

- Eosinofili nel sangue $\geq 150/\mu\text{l}$ e/o
 - FeNO ≥ 20 ppb e/o
 - Eosinofili nell'espettorato $\geq 2\%$, e/o
 - L'asma è clinicamente indotto da un allergene e/o
 - Rende necessaria una terapia di mantenimento con OCS
- (Ripetere le misurazioni degli eosinofili nel sangue e del FeNO fino a 3 volte, alla minima dose possibile di OCS)

si

no

Verificare la presenza di comorbidità/diagnosi differenziali e trattare/rivolgersi allo specialista se necessario

- Considerare: CBC, PCR, IgG, IgA, IgM, IgE, precipitine fungine; CXR e/o HRCT del torace; DLCO
- Prick test cutaneo o dosaggio delle IgE specifiche per gli allergeni di interesse, se non effettuati in precedenza
- Altri esami diretti (ad es. ANCA, TC dei seni paranasali, BNP, ecocardiogramma) in base al sospetto clinico

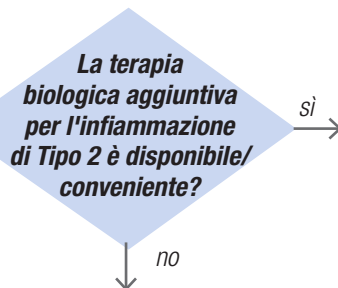
Considerare la necessità di un supporto sociale/psicologico

Coinvolgere l'équipe di assistenza multidisciplinare (se disponibile)

Invitare il paziente ad arruolarsi in un registro (se disponibile) o in una sperimentazione clinica (se appropriato)

6a Considerare i trattamenti *non-biologici*

- Considerare l'uso di un test per misurare l'aderenza terapeutica
- Considerare un incremento della dose di ICS per 3-6 mesi
- Considerare la presenza di AERD, ABPA, rinosinusite cronica, poliposi nasale, dermatite atopica (fenotipi clinici di infiammazione di Tipo 2 che richiedono un trattamento aggiuntivo specifico)



Se la terapia biologica aggiuntiva per l'infiammazione di Tipo 2 NON è disponibile/conveniente

- Considerare una dose più alta di ICS, se non impiegata
- Considerare una terapia aggiuntiva non-biologica (ad esempio, LABA, tiotropio, LM/LTRA, macrolide*)
- Considerare l'aggiunta di basse dosi di OCS, implementando le strategie per ridurre al minimo gli effetti collaterali
- Interrompere le terapie aggiuntive inefficaci

Se non vi è evidenza di infiammazione di Tipo 2:

- Rivedere una serie di punti fondamentali: diagnosi differenziale, tecnica inalatoria, aderenza, comorbidità, effetti collaterali
- Evitare le esposizioni (fumo di tabacco, allergeni, sostanze irritanti)
- Considerare ulteriori indagini (se disponibili e non effettuate)
 - Induzione dell'espettorato
 - TC ad alta risoluzione del torace
 - Broncoscopia per diagnosi alternative/aggiuntive
- Considerare trattamenti aggiuntivi
 - Trial terapeutico con tiotropio o macrolide* (se non ancora effettuato)
 - Considerare l'aggiunta di basse dosi di OCS, implementando le strategie per ridurre al minimo gli effetti collaterali
 - Interrompere le terapie aggiuntive inefficaci
- Considerare la termoplastica bronchiale (+ registro)

Non eleggibile per la terapia biologica

**Off-label*

→ pag. 22

(Continuazione)

Valutare e trattare i fenotipi di asma grave

Continuare a ottimizzare la gestione come nella sezione 3 (compresa tecnica inalatoria, aderenza e comorbidità)

6b Considerare trattamenti aggiuntivi con farmaci *biologici mirati* per l'infiammazione *di Tipo 2*

- Considerare l'aggiunta di una terapia biologica mirata per l'infiammazione di Tipo 2 nei pazienti con riacutizzazioni o scarso controllo dei sintomi con terapia ad alto dosaggio con ICS-LABA che: ¹
 - presentano biomarkers eosinofili o allergici, o
 - che necessitano di terapia di mantenimento con OCS
- Considerare i **criteri di eleggibilità degli organismi pagatori locali** ¹ e i fattori predittivi di risposta nella scelta tra le terapie disponibili
- Considerare anche i costi, la frequenza di somministrazione, la via di somministrazione (SC o IV), la preferenza del paziente

Con quale farmaco biologico è opportuno iniziare la terapia?

Anti-IgE

Il paziente è eleggibile per la terapia **anti-IgE** (per asma allergico grave)?

- Sensibilizzazione accertata mediante prick test cutaneo o dosaggio delle IgE specifiche ¹
- Livelli di IgE sieriche totali e peso corporeo nel range di dosaggio ¹
- Esacerbazioni nell'ultimo anno ¹

no ↓ ↑ no

Anti-IL5/Anti-IL5R

Il paziente è eleggibile per la terapia **anti-IL5/anti-IL5R** per asma eosinofilo grave?

- Esacerbazioni nell'ultimo anno ¹
- Eosinofili nel sangue $\geq 300/\mu\text{l}$ ¹

no ↓ ↑ no

Anti-IL4R

Il paziente è eleggibile per la terapia **anti-IL4R**

...per asma eosinofilo grave/Tipo 2?

- Esacerbazioni nell'ultimo anno ¹
- Eosinofili nel sangue $\geq 150/\mu\text{l}$ ¹ o FeNO ≥ 25 ppb ¹
- ...o a causa della necessità di terapia di mantenimento con OCS ¹?

¹ Controllare i criteri di eleggibilità locali per le specifiche terapie biologiche in quanto potrebbero essere diversi da quelli elencati

Non è eleggibile per nessuna delle tre terapie? Ritornare alla sezione **6a**

Quali fattori possono predire una buona risposta dell'asma alla terapia anti-IgE?

- Eosinofili del sangue $\geq 260/\mu\text{l}$ ++
- FeNO ≥ 20 ppb +
- Sintomi indotti da allergeni +
- Asma ad esordio infantile +

Quali fattori possono predire una buona risposta dell'asma alla terapia anti-IL5/5R?

- Eosinofili nel sangue elevati +++
- Più riacutizzazioni nell'anno precedente +++
- Asma ad insorgenza in età adulta ++
- Poliposi nasale ++

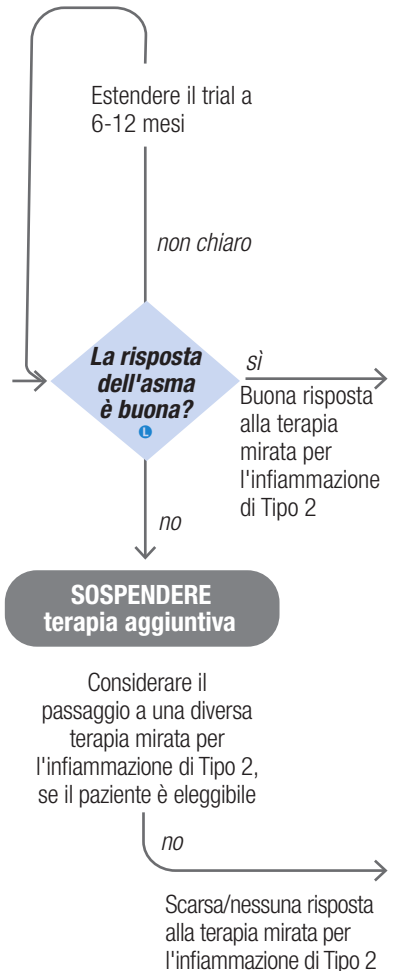
Quali fattori possono predire una buona risposta dell'asma alla terapia anti-IL4R?

- Eosinofili nel sangue elevati +++
- FeNO elevata +++

La terapia anti-IL4R può essere utilizzata anche per trattare

- Dermatite atopica moderata/severa
- Poliposi nasale

Se il paziente è eleggibile, scegliere una delle opzioni: trial per almeno 4 mesi e valutazione della risposta



Monitorare/gestire il trattamento dell'asma grave

Continuare a ottimizzare la gestione

→ 7 Valutare la risposta

- Asma: controllo dei sintomi, riacutizzazioni, funzionalità polmonare
- Comorbidità nell'infiammazione di Tipo 2, ad esempio poliposi nasale, dermatite atopica
- Farmaci: intensità del trattamento, effetti collaterali, accessibilità
- Soddisfazione del paziente

si →

In caso di buona risposta alla terapia mirata per l'infiammazione di Tipo 2

- Rivalutare il paziente ogni 3-6 mesi[Ⓜ]
- Per i **trattamenti orali**: considerare in primo luogo una riduzione/sospensione della terapia con OCS, quindi sospendere le altre terapie aggiuntive
- Per i **trattamenti inalatori**: considerare una riduzione dopo 3-6 mesi; continuare almeno ICS a dosi moderate
- Rivalutare la necessità di continuare la terapia biologica
- Ordine di riduzione dei trattamenti basato sul beneficio osservato, eventuali effetti collaterali, costi e preferenze del paziente

no →

In caso di nessuna risposta alla terapia mirata per l'infiammazione di Tipo 2

- Interrompere la terapia biologica
- Rivedere una serie di punti fondamentali: diagnosi differenziale, tecnica inalatoria, aderenza, comorbidità, effetti collaterali, supporto emotivo
- Considerare TC ad alta risoluzione del torace (se non effettuata)
- Rivalutare il fenotipo e le opzioni di trattamento
 - Espettorato indotto (se disponibile)
 - Considerare terapia aggiuntiva con macrolidi*
 - Considerare l'aggiunta di basse dosi di OCS, implementando le strategie per ridurre al minimo gli effetti collaterali
 - Considerare la broncoscopia per diagnosi alternative/aggiuntive
 - Considerare la termoplastica bronchiale (+ registro)
- Interrompere le terapie aggiuntive inefficaci
- Non interrompere gli ICS

*Off-label

→ pag. 27



→ **8** Continuare ad **ottimizzare la gestione** come nella sezione **3, compresi:**

- Tecnica inalatoria
- Aderenza
- Gestione delle comorbidità
- Bisogni sociali/emotivi dei pazienti
- Comunicazione bidirezionale con il GP per la continuità assistenziale

Annotazioni:

Assistenza fornita da GP o SPECIALISTA

1 Confermare la diagnosi (asma o diagnosi differenziali)

L'asma è definito di-difficile-controllo quando il paziente presenta sintomi e/o riacutizzazioni persistenti nonostante la prescrizione del trattamento previsto dagli step GINA 4 o 5 [ad esempio, ICS a dosi medie o alte con un secondo farmaco di controllo come LABA, o corticosteroidi orali (OCS) di mantenimento]. Non significa un "paziente difficile".

Considerare la possibilità di rivolgersi a uno specialista o una clinica per asma grave in qualsiasi momento, in particolare se:

- Vi sono difficoltà a confermare la diagnosi di asma
- Il paziente ricorre spesso alle cure sanitarie d'urgenza
- Il paziente necessita di un uso frequente o una terapia di mantenimento con OCS
- Sospetto di asma occupazionale
- Allergia alimentare o anafilassi, in quanto aumentano il rischio di morte
- I sintomi suggeriscono una causa infettiva o cardiaca
- I sintomi suggeriscono la presenza di complicanze quali bronchiectasie
- Presenza di comorbidità multiple

I sintomi sono dovuti all'asma?

Effettuare un'anamnesi e un esame obiettivo accurati per verificare se i sintomi sono tipici dell'asma, oppure sono riferibili più verosimilmente a una diagnosi alternativa o una comorbidità. Indagare in base al sospetto clinico.

- **Dispnea:** BPCO, obesità, malattie cardiache, decondizionamento.
- **Tosse:** ostruzione laringea inducibile (detta anche disfunzione delle corde vocali, VCD), sindrome della tosse delle vie aeree superiori (detta anche gocciolamento retronasale o rinorrea posteriore), malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), bronchiectasie, ACE-inibitori.
- **Respiro sibilante:** obesità, BPCO, tracheobroncomalacia, VCD.

Come si può confermare la diagnosi di asma?

Eseguire la spirometria prima e dopo broncodilatatore per valutare la funzione polmonare al basale e per ottenere un'evidenza oggettiva di limitazione variabile al flusso aereo espiratorio. Se il test di reversibilità iniziale è negativo (aumento del VEMS <200 ml o <12%), prendere in considerazione la possibilità di ripetere l'esame quando il paziente è sintomatico. Verificare la curva flusso/volume per valutare l'ostruzione delle vie aeree superiori. Se la spirometria è normale o non è disponibile, fornire al paziente un diario del picco di flusso espiratorio per valutare la variabilità del flusso aereo; considerare il test di provocazione bronchiale se il paziente è in grado di sospendere i broncodilatatori [beta2-agonista a breve durata d'azione (SABA) per >6 ore, LABA fino a 2 giorni a seconda della durata di azione del farmaco].

Consultare GINA 2019 per ulteriori dettagli sugli esami diagnostici e su altre indagini obiettive.

La limitazione al flusso aereo può essere persistente nei pazienti con asma di lunga durata a causa del rimodellamento delle pareti delle vie aeree o della limitazione dello sviluppo polmonare durante l'infanzia. È importante documentare la funzione polmonare quando viene posta per la prima volta diagnosi di asma.

È opportuno ottenere una consulenza specialistica se l'anamnesi è indicativa di asma, ma la diagnosi non può essere confermata con la spirometria.

2 Ricercare i fattori che contribuiscono ai sintomi e alle riacutizzazioni

Considerare in maniera sistematica i fattori che possono contribuire alla presenza di sintomi non controllati o riacutizzazioni o scarsa qualità della vita e che possono essere trattati. I fattori modificabili più importanti includono:

- **Tecnica inalatoria non corretta** (osservata nell'80% dei pazienti): chiedere al paziente di mostrare come usa l'inalatore; confrontare con una checklist o un video.
- **Aderenza subottimale** (fino al 75% dei pazienti asmatici): chiedere, mostrando comprensione, informazioni sulla frequenza d'uso dei farmaci (ad esempio, "Molti pazienti non usano gli inalatori come sono stati prescritti. Nelle ultime 4 settimane, quanti giorni a settimana ha preso il farmaco: mai, 1, 2, 3 o più giorni a settimana?", oppure "Si ricorda di prendere il farmaco più facilmente la mattina o la sera?") (8). Chiedere informazioni su eventuali ostacoli all'uso dei farmaci, compresi i costi e le preoccupazioni riguardo alla necessità del trattamento o agli effetti collaterali della terapia. Controllare le date sugli inalatori e verificare le informazioni sulla dispensazione, se disponibili.
- **Comorbidità** rivedere l'anamnesi e l'esame obiettivo per la presenza di comorbidità che possono contribuire ai sintomi respiratori, alle riacutizzazioni o alla scarsa qualità della vita. Queste includono ansia e depressione, obesità, decondizionamento, rinosinusite cronica, ostruzione laringea inducibile (spesso denominata VCD), MRGE, BPCO, apnea ostruttiva del sonno, bronchiectasie, malattie cardiache e cifosi da osteoporosi. Indagare in base al sospetto clinico.
- **Fattori scatenanti e fattori di rischio modificabili** identificare i fattori che aumentano il rischio di esacerbazioni, ad esempio fumo, esposizione ambientale al fumo di tabacco, altre esposizioni ambientali a casa o al lavoro compresi gli allergeni (se sensibilizzato), inquinamento dell'aria atmosferica interna ed esterna, muffe e sostanze chimiche nocive e farmaci quali beta-bloccanti o farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Per gli allergeni, accertare la sensibilizzazione mediante *prick test* cutaneo o dosaggio delle IgE specifiche.
- **Uso regolare o eccessivo di SABA** causa una sottoregolazione dei recettori beta-adrenergici con conseguente mancata risposta alla terapia (9), che a sua volta porta a un maggiore uso del farmaco. L'abuso può anche essere abituale. La dispensazione di ≥ 3 confezioni di SABA all'anno (in media, 1,5 puff al giorno o più) è associata a un aumento del rischio di accesso al pronto soccorso o ospedalizzazione indipendentemente dalla gravità (10), e la dispensazione di ≥ 12 confezioni all'anno (una al mese) aumenta il rischio di morte (11). I rischi sono più elevati con SABA nebulizzato.

Identificare e gestire i pazienti adulti e adolescenti con asma di difficile controllo - (Continuazione)

- **Ansia, depressione e problemi sociali ed economici:** sono molto comuni nei pazienti con asma difficile (4) e contribuiscono ai sintomi, alla ridotta qualità della vita e alla scarsa aderenza.
- **Effetti collaterali dei farmaci:** gli effetti sistemici, in particolare con l'uso frequente o continuo di OCS, o con il trattamento a lungo termine con alte dosi di ICS, possono contribuire a una scarsa qualità della vita, oltre ad aumentare le probabilità di scarsa aderenza. Gli effetti collaterali locali di disфонia o candidosi orale possono verificarsi con l'uso di ICS ad alte dosi o potenti, in particolare se la tecnica inalatoria non è corretta. Considerare le interazioni farmacologiche, compreso il rischio di soppressione surrenale con l'uso di inibitori della P450 come l'itraconazolo.

3 Rivalutare e ottimizzare la gestione

Rivalutare e ottimizzare il trattamento per l'asma, comprese le comorbidità e i fattori di rischio identificati nella Sezione 2. Per ulteriori dettagli, consultare il Capitolo 3 (8) di GINA 2019.

- **Fornire l'educazione all'autogestione dell'asma,** e confermare che il paziente possiede (e sa come usarlo) un piano d'azione personalizzato per l'asma, scritto o elettronico. Rivolgersi a un educatore dell'asma, se disponibile.
- **Ottimizzare la terapia con farmaci inalatori di controllo:** confermare che l'inalatore è adatto al paziente; controllare e correggere la tecnica inalatoria con una dimostrazione pratica e con il metodo del “teach-back” (domandare al paziente di ripetere le istruzioni), controllare nuovamente la tecnica di inalazione ad ogni visita (12). Affrontare le barriere, volontarie e involontarie, all'aderenza (13). Nei pazienti con una storia di riacutizzazioni, passare al regime di mantenimento e al bisogno con ICS/formoterolo, se disponibile, per ridurre il rischio di esacerbazioni (14).
- **Trattare le comorbidità e i fattori di rischio modificabili** identificati nella Sezione 2, se vi sono evidenze di un beneficio; tuttavia, non vi sono evidenze a sostegno del trattamento di routine della MRGE asintomatica. Evitare i farmaci che peggiorano l'asma (beta-bloccanti compresi i colliri; aspirina e altri FANS nei pazienti con malattia respiratoria riacutizzata da aspirina). Richiedere una consulenza per la gestione dei problemi di salute mentale, se rilevanti.
- **Considerare una terapia aggiuntiva non farmacologica,** ad esempio cessazione del fumo, esercizio fisico, dieta sana, perdita di peso, strategie di *clearance* delle vie aeree, vaccinazione antinfluenzale, esercizi di respirazione, allontanamento degli allergeni, se possibile, nei pazienti sensibilizzati ed esposti. Per ulteriori dettagli, consultare Box 3-9 di GINA 2019.
- **Considerare un trial terapeutico con un farmaco non-biologico** in aggiunta alla terapia con ICS a media/alta dose, ad esempio LABA, tiotropio, modificatori dei leucotrieni, se non già utilizzati (vedi Glossario).
- **Considerare un tentativo terapeutico con ICS ad alte dosi,** se non utilizzato al momento.

4 Valutare la risposta dopo 3-6 mesi

Programmare una visita di controllo per valutare la risposta ai suddetti interventi. Il momento della visita di controllo dipende dall'urgenza clinica e dalle modifiche effettuate al trattamento.

Nel valutare la risposta al trattamento, verificare in particolare:

- Controllo dei sintomi: frequenza dei sintomi, uso del farmaco al bisogno, risvegli notturni dovuti all'asma, limitazione nelle attività
- Riacutizzazioni dall'ultima visita e come sono state trattate
- Effetti collaterali dei farmaci
- Tecnica inalatoria e aderenza
- Funzionalità polmonare
- Soddisfazione e preoccupazioni del paziente

→ ***L'asma non è ancora controllato, nonostante la terapia ottimizzata?***

SI: se l'asma non è ancora controllato, si conferma la diagnosi di asma grave. Se non si è ancora provveduto, inviare il paziente a uno specialista o una clinica per asma grave, se possibile.

NO: se l'asma è ora ben controllato, si può considerare una riduzione (*step-down*) del trattamento. Iniziare per prima cosa riducendo/sospendendo la terapia con OCS (se utilizzata), quindi rimuovere le altre terapie aggiuntive, e infine diminuire la dose di ICS (non sospendere la terapia con ICS). Vedi Box 3-7 del report GINA 2019 per informazioni su come ridurre gradualmente l'intensità del trattamento.

→ ***L'asma diventa incontrollato quando il trattamento viene ridotto?***

SI: se i sintomi dell'asma diventano incontrollati o si verifica una riacutizzazione quando si riduce il trattamento ad alte dosi, si conferma la diagnosi di asma grave. Ripristinare la dose precedente del paziente per riguadagnare un buon controllo dell'asma e, se possibile, rivolgersi ad uno specialista o una clinica per asma grave, se non si è già provveduto.

NO: se i sintomi e le esacerbazioni rimangono ben controllati nonostante la riduzione del trattamento, il paziente non ha un asma grave. Continuare a ottimizzare la gestione.

Assistenza fornita da SPECIALISTA; CLINICA PER ASMA GRAVE SE DISPONIBILE

5 Valutare il fenotipo di asma grave e altri fattori contribuenti

Un'ulteriore valutazione e gestione dovrebbero essere effettuate da uno specialista, preferibilmente in una clinica multidisciplinare per asma grave, se disponibile. L'équipe può includere un educatore dell'asma abilitato e professionisti sanitari di vari settori quali patologia del linguaggio, otorinolaringoiatria, assistenza sociale e salute mentale.

La valutazione include:

- Valutazione del fenotipo infiammatorio del paziente: Tipo 2 o non-Tipo 2?
- Valutazione più dettagliata delle comorbidità e delle diagnosi differenziali
- Necessità di supporto sociale/psicologico (4)
- Invitare il paziente ad arruolarsi in un registro (se disponibile) o in uno studio clinico (se appropriato)

Cos'è l'infiammazione di Tipo 2?

L'infiammazione di Tipo 2 si osserva in circa il 50% degli individui con asma grave. È caratterizzata dalla presenza di citochine quali interleuchina (IL)-4, IL-5 e IL-13, che vengono spesso prodotte dal sistema immunitario adattativo in seguito al riconoscimento degli allergeni. Può anche essere attivata da virus, batteri e sostanze irritanti che stimolano il sistema immunitario innato attraverso la produzione di IL-33, IL-25 e linfopoietina timica stromale (TSLP) da parte delle cellule epiteliali. L'infiammazione di Tipo 2 è spesso caratterizzata dalla presenza di eosinofili o FeNO aumentata e può essere accompagnata da atopia, mentre l'infiammazione non di Tipo 2 è solitamente caratterizzata dalla presenza di neutrofili (15). In molti pazienti con asma, l'infiammazione di Tipo 2 migliora rapidamente quando la terapia con ICS viene assunta regolarmente e correttamente; questa forma di asma è classificata come asma lieve o moderato. Nell'asma grave, l'infiammazione di Tipo 2 può essere relativamente refrattaria al trattamento con alte dosi di ICS. Può rispondere agli OCS, ma a causa dei loro gravi effetti avversi (3) è necessario ricorrere a trattamenti alternativi.

Il paziente potrebbe avere un'infiammazione di Tipo 2 refrattaria o sottostante?

La possibilità di un'infiammazione di Tipo 2 refrattaria deve essere presa in considerazione se si riscontra una delle seguenti condizioni quando il paziente assume ICS ad alte dosi o OCS quotidianamente:

- Eosinofili del sangue $\geq 150/\mu\text{l}$ e/o
- FeNO ≥ 20 ppb e/o
- Eosinofili nell'espettorato $\geq 2\%$ e/o
- L'asma è clinicamente indotto da allergeni.

I pazienti che necessitano di una terapia di mantenimento con OCS potrebbero avere anche un'infiammazione di Tipo 2 sottostante. Tuttavia, i biomarcatori dell'infiammazione di Tipo 2 (eosinofili nel sangue, eosinofili nell'espettorato e FeNO) sono spesso soppressi dall'OCS. Se possibile, quindi, questi test devono essere eseguiti prima di iniziare l'OCS (un breve ciclo o un trattamento di mantenimento) o utilizzando la più bassa dose possibile di OCS. I criteri sopra indicati sono suggeriti per la valutazione iniziale; quelli inerenti gli eosinofili nel sangue e la FeNO sono basati sui livelli più bassi associati alla risposta ad alcuni farmaci biologici. Essi **non** sono criteri di eleggibilità per la terapia biologica mirata per l'infiammazione di Tipo 2, che possono essere diversi - vedi sezione 6b e criteri locali ¹. Bisogna prendere in considerazione la ripetizione degli eosinofili nel sangue e della FeNO fino a 3 volte (ad es. quando l'asma peggiora, prima di somministrare OCS), prima di concludere che l'asma non è di Tipo 2.

Perché il fenotipo infiammatorio viene valutato durante terapia con ICS ad alte dosi?

- La maggior parte delle evidenze degli RCT sui farmaci biologici mirati per l'infiammazione di Tipo 2 riguarda tali pazienti.
- Attualmente, i costi elevati delle terapie biologiche ne precludono generalmente un ampio uso clinico nei pazienti i cui sintomi o riacutizzazioni e biomarcatori infiammatori di Tipo 2 rispondono alla terapia con ICS quando viene assunta correttamente.
- Problemi modificabili relativi al trattamento con ICS, come la scarsa aderenza e la tecnica inalatoria non corretta, sono cause comuni di infiammazione di Tipo 2 incontrollata.

Quali altri esami possono essere presi in considerazione a livello specialistico?

Ulteriori indagini possono essere appropriate per identificare comorbidità meno comuni e diagnosi differenziali che contribuiscono ai sintomi e/o alle riacutizzazioni. Gli esami dovrebbero essere basati sul sospetto clinico e possono includere:

- Esami del sangue: CBC, PCR, IgG, IgA, IgM, IgE, precipitine fungine compreso l'*Aspergillus*.
- Test allergologici per allergeni clinicamente rilevanti: *prick test* cutaneo o dosaggio delle IgE specifiche, se non già eseguiti.
- Altre indagini polmonari: DLCO; CXR o TC ad alta risoluzione del torace.
- Altri test diretti: ad esempio, ANCA, TC dei seni paranasali, BNP, ecocardiogramma.
- Prendere in considerazione l'esecuzione di indagini per la presenza di infezioni parassitarie, se si considera l'impiego di una terapia biologica mirata per l'infiammazione di Tipo 2; questo perché le infezioni parassitarie possono essere causa di eosinofilia nel sangue periferico, e il trattamento mirato all'infiammazione di Tipo 2 in un paziente con un'infezione parassitaria non trattata potrebbe condurre a una malattia disseminata.

Considerare la necessità di un supporto sociale/psicologico

Indirizzare i pazienti ai servizi di supporto, ove disponibili, per aiutarli a fronteggiare il carico emotivo, sociale e finanziario dell'asma e del suo trattamento, anche durante e dopo una grave riacutizzazione (4). Considerare la necessità di una consulenza psicologica o psichiatrica anche per i pazienti con ansia e/o depressione.

Coinvolgere nelle cure l'équipe multidisciplinare (se disponibile)

La valutazione e il trattamento multidisciplinare dei pazienti con asma grave aumentano l'identificazione delle comorbidità e migliorano i risultati (16).

Invitare il paziente ad arruolarsi in un registro (se disponibile) o in uno studio clinico (se appropriato)

La raccolta sistematica dei dati aiuterà a comprendere i meccanismi e l'impatto dell'asma grave. Sono necessari studi clinici pragmatici sull'asma grave, compresi studi che confrontino due o più trattamenti attivi.

6a Se NON vi sono evidenze di infiammazione di Tipo 2

Se il paziente non presenta evidenze di infiammazione persistente di Tipo 2 (sezione 5):

- **Rivedere una serie di fattori** che potrebbero contribuire ai sintomi o alle riacutizzazioni: diagnosi differenziali, tecnica inalatoria, aderenza, comorbidità, effetti collaterali dei farmaci (Sezione 2).
- **Raccomandare di evitare esposizioni rilevanti** (fumo di tabacco, inquinamento, allergeni se vi è evidenza di sensibilizzazione e di beneficio con l'allontanamento, irritanti, infezioni). Chiedere informazioni sulle esposizioni a casa e al lavoro.
- **Considerare ulteriori indagini diagnostiche** (se disponibili e se non ancora effettuate): induzione dell'espettorato per confermare il fenotipo infiammatorio, TC ad alta risoluzione del torace, broncoscopia per escludere comorbidità insolite o diagnosi alternative come la tracheobroncomalacia o la stenosi sottoglottica; laringoscopia funzionale per l'ostruzione laringea inducibile.
- **Considerare un tentativo di trattamento non-biologico aggiuntivo**, se non è stato già tentato, ad esempio tiotropio, modificatori dei leucotrieni, macrolidi a basso dosaggio (17) (*off-label*; considerare la possibilità di resistenza agli antibiotici). Prendere in considerazione l'aggiunta di basse dosi di OCS, implementando alcune strategie come il trattamento a giorni alterni per ridurre al minimo gli effetti collaterali. Interrompere le terapie aggiuntive inefficaci.
- **Considerare la termoplastica bronchiale**, con arruolamento in un registro. Le evidenze di efficacia e di sicurezza a lungo termine sono tuttavia limitate (18,19).

Al momento non sono disponibili opzioni biologiche per l'asma grave non di Tipo 2.

6a Opzioni non-biologiche se vi SONO evidenze di infiammazione di Tipo 2

Nei pazienti con livelli elevati di biomarcatori infiammatori di Tipo 2 nonostante il trattamento con alte dosi di ICS (vedi sezione 5), considerare per prima cosa le opzioni non-biologiche, dato l'attuale costo elevato dei farmaci biologici:

- **Valutare oggettivamente l'aderenza** monitorando i dati di prescrizione o di dispensazione, i livelli di prednisone nel sangue (20) o l'uso dell'inalatore mediante monitoraggio elettronico (21). In uno studio, la soppressione dei livelli elevati di FeNO dopo 5 giorni di terapia direttamente osservata era un indicatore di scarsa aderenza pregressa (22).
- **Considerare i fenotipi clinici di Tipo 2** per i quali è disponibile un trattamento aggiuntivo specifico (vedere Capitolo 3D del report GINA 2019). Ad esempio, nella malattia respiratoria riacutizzata dall'aspirina (AERD), considerare il trattamento aggiuntivo con antagonisti dei leucotrieni ed eventualmente la desensibilizzazione all'aspirina. Per l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA), considerare l'aggiunta di OCS ± agente antimicotico. Per la rinosinusite cronica e/o la poliposi nasale, prendere in considerazione un trattamento intensivo con corticosteroidi intranasali; può essere necessaria una consulenza chirurgica. Per i pazienti con dermatite atopica potrebbe essere utile una terapia topica steroidea o non steroidea.
- **Considerare un incremento della dose di ICS** per 3-6 mesi, per rivalutare la risposta in seguito.

6b Considerare trattamenti aggiuntivi con farmaci biologici mirati per l'infiammazione di Tipo 2

Se disponibile ed economicamente sostenibile, prendere in considerazione l'aggiunta di una terapia biologica mirata per l'infiammazione di Tipo 2 nei pazienti con esacerbazioni o scarso controllo dei sintomi nonostante l'assunzione di ICS-LABA a dosaggio elevato e che presentino biomarcatori allergici o eosinofili o che necessitino di terapia di mantenimento con OCS.

Se necessario, effettuare esami diagnostici per accertare la presenza di un'infezione parassitaria e trattare, se presente, prima di iniziare il trattamento mirato per l'infiammazione di Tipo 2 (vedi sezione 5).

Valutare se iniziare prima con anti-IgE, anti-IL5/5R o anti-IL4R

Nella scelta tra le terapie disponibili, considerare quanto segue:

- Il paziente soddisfa i criteri di eleggibilità degli organismi pagatori locali?
- Predittori di risposta dell'asma (vedi più avanti)
- Costo
- Frequenza di somministrazione
- Via di somministrazione (IV o SC; eventualmente per autosomministrazione)
- Preferenza del paziente

I criteri di eleggibilità per la terapia biologica, stabiliti dagli organismi pagatori locali possono variare in misura sostanziale; sono qui indicati dal simbolo¹. C'è un'urgente necessità di confronti testa-a-testa tra i diversi farmaci biologici in pazienti eleggibili al trattamento con più di un farmaco biologico.

Per qualsiasi terapia biologica, assicurarsi che vengano seguite le istruzioni del produttore e/o dell'autorità regolatoria per quanto riguarda la conservazione, la somministrazione e la durata del monitoraggio post-somministrazione. Fornire al paziente consigli su cosa fare in caso di effetti avversi, comprese le reazioni di ipersensibilità.

→ **Terapia aggiuntiva con anti-IgE per l'asma allergico grave**

Attualmente approvato: omalizumab per pazienti di età ≥ 6 anni¹, somministrato per iniezione SC ogni 2-4 settimane, con dosaggio basato sul peso corporeo e sulle IgE sieriche¹. L'autosomministrazione potrebbe essere un'opzione¹.

Meccanismo: si lega alla regione Fc delle IgE libere, prevenendo il legame delle IgE ai recettori Fc ϵ R1, con conseguente diminuzione delle IgE libere e riduzione anche dell'espressione dei recettori.

I **criteri di eleggibilità** variano tra i diversi organismi pagatori, ma solitamente includono:

- Sensibilizzazione agli allergeni inalatori, accertata mediante prick test cutaneo o dosaggio delle IgE specifiche¹, e
- IgE sieriche totali e peso corporeo nel range di dosaggio locale¹, e
- Più di un numero specificato di esacerbazioni nell'ultimo anno¹

Scrivere qui i criteri di eleggibilità locali:

Benefici: RCT nell'asma grave: riduzione del 34% delle riacutizzazioni gravi (23), ma nessuna differenza significativa per quanto riguarda i sintomi o la qualità della vita (24). Negli studi in aperto in pazienti con asma allergico grave e ≥ 1 riacutizzazione grave negli ultimi 12 mesi, vi è stata una riduzione del 50-65% nei tassi di riacutizzazione (25,26), un miglioramento significativo della qualità della vita (25), e una riduzione del 40-50% nelle dosi di OCS (25,26).

Potenziali predittori di buona risposta dell'asma:

- Il livello di IgE al basale non predice la probabilità di risposta (25).
- Negli RCT: è stata osservata una riduzione più marcata delle riacutizzazioni (rispetto al placebo) in presenza di eosinofili nel sangue $\geq 260/\mu\text{l}$ (27,28) o FeNO ≥ 20 ppm (27), anche se in un ampio studio osservazionale le esacerbazioni sono risultate ridotte con livelli sia bassi che alti di eosinofili nel sangue (26,29).
- Asma ad esordio infantile.
- Storia clinica che suggerisce la presenza di sintomi indotti da allergeni.

Effetti collaterali: reazioni al sito di iniezione; anafilassi in $\sim 0,2\%$ di pazienti.

Periodo di prova iniziale suggerito: almeno 4 mesi.

→ **Terapia aggiuntiva con anti-IL5 o anti-IL5R per asma eosinofilico grave**

Attualmente approvato: per età ≥ 12 anni: ¹ mepolizumab (anti-IL5), 100 mg per iniezione SC 4 volte a settimana, e benralizumab (anti-recettore α per l'IL5), 30 mg per iniezione SC ogni 4 settimane per 3 dosi, quindi ogni 8 settimane. Per età ≥ 18 anni: reslizumab (anti-IL5), 3 mg/kg per infusione endovenosa ogni 4 settimane.

Meccanismo: mepolizumab e reslizumab si legano all'IL5 circolante; benralizumab si lega alla subunità alfa del recettore IL5 portando all'apoptosi (morte cellulare) degli eosinofili.

Criteri di eleggibilità: variano in base al prodotto e tra i diversi organismi pagatori, ma solitamente includono:

- Più di un numero specifico di esacerbazioni gravi nell'ultimo anno ¹, e
- Eosinofili nel sangue al di sopra di un livello specificato (ad esempio, $\geq 300/\mu\text{l}$) ¹. In alcuni casi, il valore soglia degli eosinofili è diverso nei pazienti che assumono OCS.

Scrivere qui i criteri di eleggibilità locali:

Outcomes: RCT in pazienti asmatici gravi con esacerbazioni nell'ultimo anno, con diversi criteri per l'eosinofilia: anti-IL5 e anti-IL5R hanno portato a riduzione di ~ 55% nelle riacutizzazioni gravi ed al miglioramento della qualità della vita, della funzione polmonare e del controllo dei sintomi (30). Tutti i farmaci hanno ridotto gli eosinofili nel sangue; quasi completamente con benralizumab (30). Nei pazienti che assumevano OCS, la dose media di OCS è stata ridotta di ~ il 50% con mepolizumab o benralizumab, rispetto al placebo. Mepolizumab può migliorare la poliposi nasale (31).

Potenziali predittori di buona risposta dell'asma:

- Eosinofili ematici più elevati (fortemente predittivo) (32)
- Numero più alto di riacutizzazioni gravi nell'ultimo anno (fortemente predittivo) (32)
- Asma ad insorgenza in età adulta (33)
- Poliposi nasale (34)
- Terapia di mantenimento con OCS al basale (34)

Effetti collaterali: reazioni al sito di iniezione; l'anafilassi è rara; eventi avversi generalmente simili tra gruppi attivi e placebo.

Periodo di prova iniziale suggerito: almeno 4 mesi.

→ *Terapia aggiuntiva con anti-IL4R per asma eosinofilico grave/Tipo 2 o per pazienti che necessitano di terapia di mantenimento con OCS*

Attualmente approvato [®]: per età ≥12 anni: dupilumab (anti-recettore α per IL4), 200 mg o 300 mg mediante iniezione SC ogni 2 settimane per asma eosinofilico grave/Tipo 2; 300 mg mediante iniezione SC ogni 2 settimane per asma grave OCS-dipendente o se vi è concomitante dermatite atopica moderata/grave. L'auto-somministrazione può essere un'opzione[®].

Meccanismo: si lega al recettore alfa per l'interleuchina-4 (IL-4), bloccando il signaling sia di IL-4 che di IL-13.

Criteri di eleggibilità: variano tra i diversi organismi pagatori, ma solitamente includono:

- Più di uno specifico numero di esacerbazioni gravi nell'ultimo anno¹, e
- Biomarcatori di infiammazione di Tipo 2 al di sopra di un livello specificato (ad es. eosinofili nel sangue $\geq 300/\mu\text{l}$ ¹ o FeNO ≥ 25 ppb¹); o
- Necessità di terapia di mantenimento con OCS¹

Dupilumab è indicato anche per il trattamento della dermatite atopica moderata-grave (35) e può migliorare la poliposi nasale (36).

Scrivere qui i criteri di eleggibilità locali:

Outcomes: RCT in pazienti con asma grave non controllato (ACQ-5 ≥ 1.5) con almeno una riacutizzazione nell'ultimo anno: l'anti-IL4R ha comportato una riduzione di ~50% delle riacutizzazioni gravi e ha migliorato significativamente la qualità della vita, il controllo dei sintomi e la funzionalità polmonare (37). Nei pazienti con asma grave OCS-dipendente, senza i requisiti minimi per quanto concerne il conteggio degli eosinofili nel sangue o la FeNO, il trattamento con anti-IL4R ha ridotto la dose media di OCS del 50% rispetto al placebo (38).

Potenziali predittori di una buona risposta dell'asma:

- Eosinofili nel sangue più elevati [fortemente predittivo (37)]
- FeNO più elevata (37)

Effetti collaterali: reazioni nel sito di iniezione; eosinofilia ematica transitoria

Periodo di prova iniziale suggerito: almeno 4 mesi

→ **Valutare la risposta a un periodo di prova iniziale con terapia mirata aggiuntiva per l'infiammazione di Tipo 2**

- Al momento, non ci sono criteri ben definiti per stabilire una buona risposta, ma bisogna considerare le riacutizzazioni, il controllo dei sintomi, la funzionalità polmonare, gli effetti collaterali, l'intensità del trattamento (compresa la dose di OCS) e la soddisfazione del paziente.
- Se la risposta non è chiara, bisogna prendere in considerazione l'estensione della prova a 6-12 mesi.¹
- Se non c'è risposta, bisogna interrompere la terapia biologica e considerare lo switch ad una diversa terapia mirata per l'infiammazione di Tipo 2, se disponibile e se il paziente è eleggibile¹; per la valutazione della risposta vedere sopra.

7 Valutare la risposta e le implicazioni per il trattamento

Valutare la risposta del paziente alla terapia biologica aggiuntiva dopo 3-4 mesi e ogni 3-6 mesi⁹ durante la prosecuzione della terapia, tra cui:

- Asma: controllo dei sintomi, ad es. mediante *Asthma Control Test*, *Asthma Control Questionnaire*; frequenza e gravità delle riacutizzazioni (ad es. se si rendono necessari OCS), funzionalità polmonare
- Comorbidità nell'infiammazione di Tipo 2, ad es. poliposi nasale, dermatite atopica
- Farmaci: intensità del trattamento, compresa la dose di OCS, effetti collaterali, accessibilità
- Soddisfazione del paziente

→ *Se il paziente ha mostrato una buona risposta alla terapia mirata per l'infiammazione di Tipo 2:*

Rivalutare la necessità di ciascun farmaco per l'asma ogni 3-6 mesi⁹, ma non interrompere completamente la terapia inalatoria.

Basare l'ordine di riduzione o di cessazione dei trattamenti aggiuntivi sul beneficio osservato quando sono stati avviati, sui fattori di rischio del paziente, sugli effetti collaterali dei farmaci, sui costi e sulla soddisfazione del paziente.

Per i trattamenti orali, considerare la possibilità di ridurre gradualmente o interrompere prima la terapia con OCS, a causa dei significativi effetti avversi di questi farmaci. La sospensione graduale può essere supportata dal monitoraggio su Internet del controllo dei sintomi e del FeNO (39). Monitorare i pazienti per il rischio di soppressione surrenale e fornire al paziente e al GP consigli sulla necessità di incrementare le dosi di corticosteroidi durante traumi, malattie o interventi chirurgici fino a 6 mesi dopo la cessazione della terapia con OCS a lungo termine. Continuare a valutare la presenza di osteoporosi e considerare la necessità di strategie preventive, compresi i bifosfonati (40).

Per i trattamenti inalatori, considerare la possibilità di ridurre la dose di ICS dopo 3-6 mesi, ma non interrompere completamente la terapia inalatoria. Attualmente, il parere unanime è quello di continuare la terapia almeno con una dose media di ICS. Ai pazienti dovrebbe essere ricordata l'importanza di continuare l'assunzione del farmaco inalatorio per il controllo dell'asma.

Per i trattamenti biologici, l'attuale parere è che, generalmente, per un paziente con una buona risposta, la sospensione del farmaco biologico non dovrebbe essere presa in considerazione prima di almeno 12 mesi di trattamento e solo se l'asma rimane ben controllato con una terapia con ICS a medio dosaggio e (per l'asma allergico) non vi è ulteriore esposizione a un trigger allergico ben documentato⁹. Esistono studi limitati sulla cessazione della terapia biologica; (41,42) in questi studi, il controllo dei sintomi risulta peggiorato e/o le riacutizzazioni più frequenti in molti (ma non in tutti) pazienti dopo la cessazione del farmaco biologico.

→ *Se il paziente NON ha mostrato una buona risposta a qualsiasi terapia mirata per l'infiammazione di Tipo 2:*

Rivedere una serie di fattori che contribuiscono ai sintomi, alle riacutizzazioni e alla scarsa qualità della vita (vedi Sezione 2): diagnosi, tecnica inalatoria, aderenza, fattori scatenanti e fattori di rischio

Valutare la risposta e le implicazioni per il trattamento - (Continuazione)

modificabili compreso il fumo e altre esposizioni ambientali a casa o al lavoro, comorbidità compresa l'obesità, effetti collaterali dei farmaci o interazioni farmacologiche, problemi socioeconomici e di salute mentale.

Considerare ulteriori indagini diagnostiche (se non effettuate in precedenza): TC ad alta risoluzione del torace; induzione dell'espettorato per confermare il fenotipo infiammatorio; considerare una consulenza specialistica, se disponibile, anche per la diagnosi di condizioni alternative.

Rivalutare le opzioni di trattamento (se non si è già provveduto), come l'aggiunta di un macrolide a basso dosaggio (17) (*off-label*, considerare la possibilità di resistenza agli antibiotici); considerare l'aggiunta di basse dosi di OCS come mantenimento, implementando strategie come la terapia a giorni alterni e l'aggiunta dei bifosfonati (40) per minimizzare gli effetti collaterali e avvisare il paziente della necessità di una terapia aggiuntiva con corticosteroidi in caso di malattia o intervento chirurgico. Considerare la termoplastica bronchiale (+ registro).

Interrompere le terapie aggiuntive inefficaci, ma non interrompere completamente la terapia con ICS.

8 Continuare a ottimizzare in maniera collaborativa la cura del paziente

La gestione continua di un paziente con asma grave comporta una collaborazione tra paziente, GP, specialisti e altri operatori sanitari, per ottimizzare gli esiti clinici e la soddisfazione del paziente.

Continuare a valutare il paziente ogni 3-6 mesi¹, compresi:

- Misure cliniche per l'asma (controllo dei sintomi, riacutizzazioni, funzionalità polmonare) - consultare il report GINA 2019 per i dettagli
- Comorbidità (16)
- I fattori di rischio del paziente per le riacutizzazioni
- Trattamenti (verificare la tecnica inalatoria e l'aderenza; rivedere la necessità di trattamenti aggiuntivi; valutare gli effetti collaterali compresi quelli degli OCS; ottimizzare la gestione della comorbidità e le strategie non farmacologiche)
- I bisogni sociali ed emotivi del paziente (4)

La frequenza ottimale e il luogo di valutazione (GP o specialista) dipenderanno dal controllo dell'asma, dai fattori di rischio e dalle comorbidità del paziente e dalla fiducia nell'autogestione, e possono dipendere dai requisiti stabiliti dagli organismi pagatori locali e dalla disponibilità di medici specialisti ¹.

Comunicare regolarmente su:

- Esito delle visite di controllo (vedi sopra)
- Preoccupazioni dei pazienti
- Piano di azione per il peggioramento dell'asma o altri rischi
- Modifiche alla terapia farmacologica (per asma e non asma); potenziali effetti collaterali
- Indicazioni e informazioni di contatto per un rapida verifica.

Glossario delle classi dei farmaci per l'asma

Per ulteriori dettagli, consultare il report completo GINA 2019 e l'appendice (www.ginasthma.org), le informazioni di prodotto ed i criteri di eleggibilità locali.

Farmaco	Uso e azione	Effetti avversi
Farmaci di controllo		
Corticosteroidi inalatori (ICS)		
(pMDI o DPI) ad esempio, beclometasone, budesonide, ciclesonide, fluticasone propionato, fluticasone furoato, mometasone, triamcinolone.	ICS sono i farmaci antiinfiammatori più efficaci per l'asma persistente. ICS riducono i sintomi, aumentano la funzionalità polmonare, migliorano la qualità della vita e riducono il rischio di riacutizzazioni e le ospedalizzazioni o gli eventi fatali correlati all'asma. ICS differiscono in potenza e biodisponibilità, ma la maggior parte dei benefici si osserva a basse dosi (vedi Box 3-6 del report GINA per basse, medie e alte dosi dei differenti ICS).	La maggior parte dei pazienti in terapia con ICS non presenta effetti collaterali. Gli effetti collaterali locali includono candidosi orofaringea e disfonìa; questi effetti possono essere ridotti con l'uso di uno <i>spacer</i> con pMDI e con il risciacquo con acqua e sputo dopo l'inalazione. L'uso di alte dosi a lungo termine aumenta il rischio di effetti collaterali sistemici quali osteoporosi, cataratta e glaucoma.
Combinazioni di ICS e broncodilatatori beta2-agonisti a lunga durata d'azione (ICS/LABA)		
(pMDI o DPI) ad esempio, beclometasone/formoterolo, budesonide/formoterolo, fluticasone furoato/vilanterolo, fluticasone propionato/formoterolo, fluticasone propionato/salmeterolo, e mometasone/formoterolo.	Quando una dose media di soli ICS non riesce a ottenere un buon controllo dell'asma, l'aggiunta di LABA a ICS migliora i sintomi, la funzione polmonare e riduce le riacutizzazioni in più pazienti, più rapidamente che raddoppiando la dose di ICS. Sono disponibili due regimi: combinazione di basse dosi di beclometasone o budesonide con formoterolo per trattamento di mantenimento e al bisogno; e ICS/LABA di mantenimento a basse dosi con SABA come farmaco al bisogno.	Il componente LABA può essere associato a tachicardia, cefalea o crampi. LABA non dovrebbe essere usato senza ICS nell'asma a causa dell'aumento del rischio di eventi avversi gravi.
Anti-leucotrieni		
(comprese) ad esempio, montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton.	Agiscono su una parte del percorso infiammatorio dell'asma. Utilizzati come opzione nella terapia di controllo, soprattutto nei bambini. Usati da soli meno efficaci di ICS a basse dosi; in aggiunta a ICS, sono meno efficaci di ICS/LABA.	Pochi effetti collaterali negli studi controllati con placebo, tranne elevati parametri di funzionalità epatica con zileuton e zafirlukast.
Cromoni		
(pMDI o DPI) ad esempio, cromoglicato di sodio e nedocromile di sodio.	Ruolo molto limitato nel trattamento a lungo termine dell'asma. Deboli effetti antiinfiammatori, meno efficaci di ICS a basso dosaggio. Richiesta attenta manutenzione dell'inalatore.	Gli effetti collaterali sono rari, ma includono tosse dopo l'inalazione e disturbi faringei.
Farmaci di controllo aggiuntivi		
Anticolinergici a lunga azione		
(tiotropio, inalatore soft-mist, ≥6 anni ⁹).	Opzione aggiuntiva agli Step 4 o 5, somministrata mediante inalatore soft-mist nei pazienti con storia di riacutizzazioni nonostante ICS ± LABA.	Gli effetti collaterali sono rari, ma includono la secchezza della mucosa orale.
Anti-IgE		
(omalizumab, SC, ≥6 anni ⁹).	Un'opzione aggiuntiva per i pazienti con asma allergico grave non controllato con ICS alta dose/LABA. Può essere consentita l'autosomministrazione ⁹ .	Le reazioni al sito di iniezione sono comuni ma lievi. L'anafilassi è rara.
Anti-IL5/anti-IL5R		
(anti-IL5 mepolizumab [SC, ≥12 o ≥6 anni ⁹], reslizumab [IV, ≥18 anni] o anti-recettore IL5 benralizumab [SC, ≥12 anni]).	Opzioni aggiuntive per i pazienti con asma eosinofilo grave non controllato con ICS alta dose/LABA ⁹ .	La cefalea e le reazioni al sito di iniezione sono comuni ma lievi.

<i>Farmaco</i>	<i>Uso e azione</i>	<i>Effetti avversi</i>
Anti-IL4R (dupilumab, SC, ≥12 anni ⁹).	Un'opzione aggiuntiva per i pazienti con asma eosinofilo grave/Tipo 2 non controllato con ICS-LABA ad alte dosi o che necessitano di terapia di mantenimento con OCS. Approvato anche per il trattamento della dermatite atopica moderata-severa. Può essere consentita l'autosomministrazione ⁹ .	Le reazioni nel sito di iniezione sono comuni ma lievi. Eosinofilia nel sangue si verifica nel 4-13% dei pazienti.
Corticosteroidi sistemici (comprese, sospensione o iniezione intramuscolare IM o endovenosa IV) ad esempio, prednisone, prednisolone, metilprednisolone, idrocortisone.	Il trattamento a breve termine (solitamente 5-7 giorni negli adulti) è importante nelle prime fasi di trattamento di gravi riacutizzazioni acute; gli effetti maggiori si osservano dopo 4-6 ore. La terapia con corticosteroidi orali (OCS) è preferita ed è efficace come terapia IM o IV nel prevenire ricadute. La riduzione graduale è richiesta se il trattamento viene somministrato per più di due settimane. Il trattamento a lungo termine con OCS può essere richiesto per alcuni pazienti con asma grave, ma gli effetti collaterali sono problematici.	Uso a breve termine: alcuni effetti avversi, ad esempio disturbi del sonno, MRGE, aumento dell'appetito, iperglicemia, cambiamenti di umore. Uso a lungo termine: limitato dal rischio di significativi effetti avversi sistemici, ad esempio cataratta, glaucoma, ipertensione, diabete, soppressione surrenale, osteoporosi. I pazienti dovrebbero essere valutati per il rischio di osteoporosi e trattati in modo appropriato.
Farmaci al bisogno		
Broncodilatatori inalatori beta2-agonisti a breve durata d'azione (SABA)		
(pMDI, DPI e, raramente, soluzione per nebulizzazione o iniezione) ad esempio, salbutamolo (albuterolo), terbutalina.	I SABA inalatori forniscono un rapido sollievo dai sintomi dell'asma, compresa la broncocostrizione nelle riacutizzazioni acute e per il pre-trattamento della broncocostrizione indotta da esercizio. I SABA devono essere utilizzati solo al bisogno al più basso dosaggio e alla frequenza necessaria.	Tremore e tachicardia sono comunemente osservati all'inizio del trattamento con SABA. La tolleranza si sviluppa rapidamente con l'uso regolare. Un uso eccessivo o una scarsa risposta indicano uno scarso controllo dell'asma.
ICS a bassa dose/formoterolo		
(beclometasone/formoterolo o budesonide/formoterolo)	È il farmaco al bisogno per i pazienti ai quali è stato prescritto il trattamento di mantenimento e al bisogno. Riduce il rischio di riacutizzazioni rispetto all'uso di SABA al bisogno, con un controllo simile dei sintomi.	Come per ICS/LABA (vedi sopra)
Anticolinergici a breve durata d'azione		
(pMDI o DPI) ad esempio, ipratropio bromuro, ossitropio bromuro. Possono essere in combinazione con SABA.	Uso a lungo termine: ipratropio è un farmaco sintomatico meno efficace dei SABA. Uso a breve termine nell'asma acuto: l'ipratropio inalato aggiunto a SABA riduce il rischio di ricoveri ospedalieri.	Secchezza della bocca o sapore amaro.

Ringraziamenti

Le attività del Global Initiative of Asthma sono supportate dal lavoro dei membri del GINA Board of Directors and Committees (elencati di seguito). I membri dei comitati GINA sono gli unici responsabili delle dichiarazioni e raccomandazioni presentate in questa e altre pubblicazioni GINA. GINA ha collaborato con Tomoko Ichikawa, MS (Institute for Healthcare Delivery Design, University of Illinois at Chicago, USA) e Hugh Musick, MBA (Institute for Healthcare Delivery Design, University of Illinois at Chicago, USA) nell'elaborazione di questa Guida Pocket per l'asma grave. Desideriamo ringraziare Alan Kaplan, Ewa Nizankowska-Mogilnicka, Chau Ngo Quy, Ruxandra Ulmeanu, Elisabeth Bel e Sally Wenzel per il loro prezioso contributo alla presente Guida.

Comitato Esecutivo GINA (2019)

Louis-Philippe Boulet*, Canada, Presidente; Eric Bateman, Sudafrica; Guy Brusselle, Belgio; Alvaro Cruz*, Brasile; J Mark FitzGerald, Canada; Hiromasa Inoue, Giappone; Jerry Krishnan, USA; Mark Levy, Regno Unito; Jiangtao Lin, Cina; Søren Pedersen, Danimarca; Helen Reddel*, Australia; Arzu Yorgancioglu*, Turchia.

Direttore Scientifico GINA:

Rebecca Decker, USA

Comitato Scientifico GINA (2019)

Helen Reddel, Australia, Presidente; Leonard Bacharier, USA; Eric Bateman, Sudafrica.; Allan Becker, Canada; Louis Philippe Boulet; Guy Brusselle, Belgio; Roland Buhl, Germania; Louise Fleming, Regno Unito; Johan de Jongste, Paesi Bassi; J Mark FitzGerald, Canada; Louis-Philippe Boulet; Hiromasa Inoue, Giappone; Fanny Wai-san Ko, Hong Kong; Jerry Krishnan, USA*; Søren Pedersen, Danimarca; Aziz Sheikh, Regno Unito.

Comitato di Divulgazione e Implementazione GINA (2019)

Mark Levy, Regno Unito, Presidente; altri membri indicati da un asterisco (*) di cui sopra.

Pubblicazioni GINA

- **Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma (2019).** Questa revisione fornisce un approccio integrato per l'asma che può essere adattato per una vasta gamma di sistemi sanitari. Questo report ha un formato di facile utilizzo con tabelle riassuntive pratiche e diagrammi di flusso per l'utilizzo nella pratica clinica. Viene aggiornato annualmente.
- **GINA Appendice Online (2019).** Informazioni di base dettagliate a supporto del report GINA principale. Aggiornata annualmente.
- **Guida Pocket per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma per Adulti e Bambini di Et  Superiore ai 5 Anni (2019).** Sintesi per i fornitori di assistenza sanitaria di base, da utilizzare in combinazione con il report completo GINA.
- **Guida Pocket per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma nei bambini di 5 anni e pi  giovani (aggiornamento 2019).** Una sintesi delle informazioni sulla cura del paziente pre-scolare con asma o respiro sibilante, da usare in combinazione con il report completo GINA.
- **Diagnosi di Sindrome da Sovrapposizione Asma-BPCO (2018).** Questa   una copia separata del capitolo corrispondente nel report completo GINA.   co-pubblicato da GINA e GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org).
- **Aiuti nella pratica clinica e strumenti di attuazione** sono disponibili sul sito web GINA, www.ginasthma.org.

Altre risorse per l'asma grave

Severe asthma toolkit - Australian Centre of Excellence in Severe Asthma <https://toolkit.severeasthma.org.au/>

Bibliografia

1. Chung KF, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014;43:343-73.
2. Hekking PP, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:896-902.
3. Lefebvre P, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:1488-95.
4. Foster JM, et al. "I have lost in every facet of my life": The hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*, 2017;50:1700765.
5. Waljee AK, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: Population based cohort study. *BMJ*, 2017;357:j1415.
6. O'Neill S, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*, 2015;70:376-8.
7. Sadatsafavi M, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*, 2010;17:74-80.
8. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2019. 2019. www.ginasthma.org.
9. Hancox RJ, et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*, 2000;94:767-71.
10. Stanford RH, et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012;109:403-7.
11. Suissa S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 2000;343:332-6.
12. Bashi IA, et al. Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique. *Patient Educ Couns*, 2008;72: 26-33.
13. Normansell R, et al. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;4:Cd012226.
14. Sobieraj DM, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2018;319:1485-96.
15. Israel E, et al. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*, 2017;377:965-76.
16. Clark VL, et al. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2017;22:1262-1275.
17. Gibson PG, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017;390:659-668.
18. Wechsler ME, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;132:1295-302.
19. Castro M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: A multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010;181:116-24.
20. Gamble J, et al. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;180:817-22.
21. Chan AH, et al. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: A practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015;3:335-49.
22. McNicholl DM, et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012;186:1102-8.
23. Hanania NA, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Internal Med*, 2011;154:573-82.
24. Normansell R, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014:Cd003559.
25. Brusselle G, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*, 2009;103:1633-42.
26. Humbert M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *Eur Respir J*, 2018;51:1702523.
27. Hanania NA, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013;187:804-11.
28. Casale TB, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*, 2018;73:490-7.
29. Busse VW, Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! *Eur Respir J*, 2018;51:1800730.
30. Farne HA, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;9:Cd010834.
31. Gevaert P, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:989-95.e8.
32. Ortega HG, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: A secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*, 2016;4:549-56.
33. Brusselle G, et al. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017;43:39-45.
34. FitzGerald JM, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*, 2018;6:51-64.
35. Simpson EL, et al. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2017;376:1090-1.
36. Bachert C, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2016;315:469-79.
37. Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*, 2018;378:2486-96.
38. Rabe KF, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*, 2018;378:2475-85.
39. Hashimoto S, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: A pragmatic randomised controlled trial. *Thorax*, 2011;66:514-20.
40. Grossman JM, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*, 2010;62:1515-26.
41. Haldar P, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:921-3.
42. Ledford D, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:162-9.

