

Linee guida GINA sull'asma grave: key points

MARCO CONTOLI

Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e
Medicina Sperimentale - Università di Ferrara

*L'asma grave
necessita di
strategie di
trattamento
in grado di
migliorare
gli outcome
e ridurre
gli effetti
collaterali
conseguenti
all'uso di
farmaci
sistemici*

Nel 1993 fu organizzato come frutto di una collaborazione tra il National Heart, Lung e Blood Institute (istituto con sede a Bethesda, Maryland [USA] del National Institute of Health [NIH] ovvero la principale agenzia del governo degli Stati Uniti responsabile della ricerca biomedica e della salute pubblica) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità un seminario focalizzato sulle strategie di gestione e prevenzione dell'asma bronchiale (AB). La pubblicazione che ne seguì, dal titolo *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*,¹ pose le basi per la creazione, nel 2002, di un comitato scientifico di esperti internazionali (Global Initiative for Asthma, GINA) con lo scopo di rivedere in maniera critica le pubblicazioni scientifiche riguardanti l'AB e, conseguentemente, produrre un aggiornamento annuale del documento internazionale di indirizzo sulla Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma.²

L'AB grave rappresenta un *unmet need* sanitario²⁻⁵ sia per quanto riguarda i costi socio-sanitari diretti e indiretti legati alla gestione della patologia sia per la necessità di sviluppare nuove e più efficaci strategie di trattamento in grado di migliorare in questi pazienti i successi terapeutici e di ridurre il rischio di effetti collaterali legati all'utilizzo di farmaci sistemici (prevalentemente corticosteroidi).^{6,7} La rilevanza clinica di tali aspetti è sottolineata dal fatto che nelle stesure di aggiornamento degli ultimi anni del documento GINA, sempre maggior peso ha assunto l'approfondimento riguardo l'asma grave, tanto da portare alla pubblicazione, nel 2018 (e successivi aggiornamenti), di un documento separato dedicato al trattamento e management dell'asma grave e di difficile controllo.⁵ I documenti integrali del GINA sono disponibili online per la consultazione sia nella versione originale in lingua inglese al sito <https://ginasthma.org> sia nella versione tradotta in lingua italiana al sito <http://ginasma.it>.

Nel presente capitolo prenderemo in rassegna alcuni degli aspetti salienti di rilevanza e utilità clinica riportati nel documento internazionale GINA riguardo:

- la diagnosi di asma grave;
- le modalità di ottimizzazione della gestione clinica e terapeutica dei pazienti con asma grave;
- le linee di indirizzo terapeutico mediante farmaci biologici per l'asma grave.

Diagnosi di asma grave

L'asma è una patologia cronica dell'apparato respiratorio estremamente eterogenea.^{8,9} È eterogenea per i meccanismi infiammatori che sottendono l'espressione clinica della patologia, per l'espressione clinica stessa, per i fattori scatenanti, per la risposta al trattamento e per l'andamento clinico in termini prognostici a breve, medio e lungo termine.

Nonostante tale eterogeneità, l'obiettivo comune del management/trattamento è rappresentato dal raggiungimento di un adeguato controllo (termine multidimensionale con il quale si include riduzione dei sintomi, riduzione di utilizzo di farmaci per il sollievo dei sintomi acuti, riduzione delle limitazioni alle attività quotidiane o risvegli notturni a causa dell'asma) nonché una riduzione del rischio futuro di progressione della patologia in termini di riduzione delle riacutizzazioni, sviluppo di ostruzione fissa al flusso aereo ed effetti collaterali legati all'utilizzo di farmaci per la cura della patologia.²

Studi clinici randomizzati controllati ci dimostrano come un adeguato controllo della patologia possa essere raggiunto in una significativa percentuale di pazienti asmatici, fino all'80% dei soggetti.¹⁰ Esiste quindi una percentuale di pazienti nei quali, nonostante l'ottimizzazione delle strategie di trattamento, il controllo non viene mai raggiunto, oppure viene raggiunto solo al massimo del trattamento disponibile (incluso corticosteroidi sistemici, SCS) con conseguente rischio elevato di effetti collaterali legati all'uso dei farmaci stessi.³ Queste due categorie di pazienti asmatici (pazienti nei quali il controllo non è mai raggiungibile o raggiungibile solo al massimo del trattamento disponibile) vengono definiti pazienti con asma grave.^{3,5} Il documento GINA sottolinea infatti come il giudizio di gravità dell'asma sia un parametro

I soggetti nei quali il controllo non è mai raggiungibile o è raggiungibile solo al massimo dei trattamenti disponibili vengono definiti pazienti con asma grave

clinico attribuibile al paziente in base al livello di trattamento richiesto per raggiungere un adeguato livello di controllo della patologia e delle riacutizzazioni.²

Tale approccio implica e porta ad aspetti fondamentali:

- il concetto di controllo di patologia non è sinonimo di giudizio di gravità: un paziente con asma grave può essere ben controllato (al massimo del trattamento disponibile) così come un paziente lieve può essere transitoriamente non controllato, per poi tornare a esserlo in seguito a un aggiustamento della posologia o della tipologia di trattamento inalatorio;
- la necessità di presa in carico e valutazione periodica del paziente asmatico;
- il trattamento dell'asma deve essere dinamico e aggiustato a ogni controllo periodico del paziente, con uno step-up di trattamento se non controllato, ma anche uno step-down se adeguatamente controllato (in tal modo si evita di classificare gravi quei pazienti asmatici che, pur controllati, continuano ad assumere alti dosaggi di trattamento inalatorio ma senza documentazione clinica di perdita di controllo se il trattamento viene ridotto);
- il giudizio di gravità dell'asma può essere dato solo retrospettivamente alle visite di controllo successive (e non la prima volta che si valuta un paziente).

Nell'iter diagnostico che porta all'identificazione del paziente con asma grave risulta di fondamentale importanza la conferma diagnostica di AB. Questa si dovrebbe basare innanzi tutto sull'identificazione funzionale di una reversibilità spirometrica dell'ostruzione al flusso in presenza di sintomi o manifestazioni cliniche suggestive di AB.²

Tra gli aspetti clinici che maggiormente identificano pazienti a rischio per manifestazioni gravi di asma vi è l'utilizzo frequente di cicli di SCS.¹¹ Questi pazienti, a rischio di effetti collaterali anche gravi legati all'utilizzo di SCS, richiedono particolare attenzione e devono essere inviati a consultazione specialistica al fine di valutare se effettivamente presentino un fenotipo di difficile controllo o se, invece, risultino non adeguatamente controllati per mancanza di ottimizzazione del trattamento di fondo. Va ricordato che una quota significativa di pazienti con asma grave può presentare ostruzione spirometrica al flusso aereo fissa, non reversibile.¹²

La conferma diagnostica di asma bronchiale si deve basare innanzi tutto sull'identificazione di una reversibilità spirometrica dell'ostruzione al flusso aereo

Al fine di consentire una diagnosi differenziale in questi pazienti con altre patologie ostruttive croniche dell'apparato respiratorio, risulta di fondamentale importanza l'indagine anamnestica, che potrà far emergere la presenza/assenza di fattori di rischio noti (principalmente atopia, esposizione professionale, allergie a farmaci quali acetilsalicylati, fumo) e reversibilità, oppure una spiccata variabilità funzionale anamnestica basandosi su valutazioni cliniche precedenti.^{13,14}

Porsi il problema della conferma diagnostica di AB risulta un requisito fondamentale nella presa in carico del paziente con asma grave al fine di evitare misdiagnosi e, soprattutto oggi, nell'era dei farmaci biologici ad alto costo, consentire l'ottimizzazione delle risorse sanitarie.¹⁵

Manifestazioni asmatiche o simil-asmatiche anche severe possono manifestarsi in corso di altre condizioni morbose quali, per esempio, patologie cardiovascolari, sindromi ipereosinofile sistemiche, vasculitiche o anche allergiche polmonari gravi.^{2,9} Tutte queste condizioni dovranno essere indagate ed escluse nell'iter diagnostico dei pazienti con sospetto asma grave.

Ottimizzazione della gestione della clinica e terapeutica dei pazienti con asma grave

Una volta confermata la diagnosi di asma, il documento GINA sottolinea l'importanza di identificare fattori di rischio noti, il più delle volte modificabili, che possono minare il raggiungimento di un adeguato controllo della patologia e, quindi, rendere apparentemente grave un paziente che invece è "solo" non adeguatamente controllato.² Queste valutazioni, che richiedono tempo medico nonché risorse e competenze specifiche, risultano di cruciale importanza nell'iter diagnostico-terapeutico del paziente con sospetto asma grave, e dovrebbero far parte dei protocolli di gestione clinica dei pazienti in ciascun Centro che si occupi in maniera specifica di pazienti con asma grave.

Innanzitutto, è ormai assodato come risultati di fondamentale importanza valutare la qualità della tecnica inalatoria nell'utilizzo dei device per la somministrazione dei farmaci inalatori e l'aderenza al trattamento inalatorio stesso.² Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato come l'errore nell'utilizzo dei device sia estremamente frequente nei pazienti asmatici, e come questo si associ ad outcome clinici peggiori.¹⁶ Al contempo è stato dimostrato che educare il pa-

*Un errato
utilizzo dei
device inalatori
si associa
a peggiori
outcome clinici*

ziente all'utilizzo del device si traduce in una riduzione significativa degli errori gravi di utilizzo dei dispositivi e in una maggiore aderenza al trattamento stesso.¹⁷

La bassa aderenza a trattamenti cronici rappresenta uno dei principali problemi della sanità moderna.¹⁸ Anche i pazienti con AB presentano, in generale, bassa aderenza sia alle raccomandazioni mediche (per esempio, il 30% circa dei pazienti asmatici fuma, una quota non dissimile dal dato della popolazione generale)^{19,20} sia al trattamento inalatorio (il 10% circa dei pazienti asmatici presenta una buona aderenza al trattamento prescritto, secondo dati dell'osservatorio nazionale AIFA).²¹ L'uso scorretto dei dispositivi inalatori e la bassa aderenza al trattamento sono quindi fattori di rischio di basso controllo della patologia asmatica e posso portare a una scorretta diagnosi di asma grave. A tal proposito, uno studio recente ha dimostrato che in una coorte di pazienti con asma grave eleggibili per nuove terapie biologiche ad alto costo, circa il 50% dei pazienti non era adeguatamente aderente ai trattamenti inalatori di fondo, rendendo quindi non controllati (e quindi avviati al trattamento con biologici) pazienti potenzialmente controllabili dall'ottimizzazione del trattamento inalatorio.²²

Questi dati sottolineano come la valutazione dell'aderenza al trattamento debba essere indagata e ottimizzata prima di impiegare nuove terapie per l'asma grave. Gli strumenti che abbiamo a disposizione per valutare direttamente l'aderenza al trattamento nel contesto di una valutazione clinica di un paziente asmatico sono ancora inefficaci e si basano perlopiù sul riferito da parte del paziente stesso. Sono in fase di sviluppo, ma ancora non usati nella pratica clinica routinaria, dispositivi elettronici che possono interfacciarsi con i device inalatori e che consentono, mediante registrazioni in remoto, di monitorare direttamente l'aderenza del paziente al trattamento inalatorio.²³ L'efficacia di tali disposizioni in termini di aumento dell'aderenza e di miglioramento degli outcome clinici, tuttavia, è ancora oggetto di valutazione in studi clinici specifici.

Un altro aspetto cruciale nella gestione clinica del paziente con asma grave è, come sottolineato dal documento GINA, l'identificazione di comorbidità o fattori di rischio modificabili che contribuiscono al peggioramento dei sintomi e ostacolano il raggiungimento di un adeguato controllo clinico.² Esula dallo scopo del presente paragrafo prendere in rassegna singolarmente gli aspetti eziopatogenetici che collegano

Gli asmatici presentano una scarsa aderenza alle raccomandazioni mediche e al trattamento

comorbidità cliniche e asma grave; ci limiteremo a sottolineare come particolare attenzione vada posta all'obesità, ai disturbi ansioso-depressivi e alle patologie della sfera ORL (soprattutto poliposi rinosinuziale).¹¹ Queste condizioni, come già detto per il problema della bassa aderenza, richiedono un'adeguata identificazione e ottimizzazione prima di classificare come grave un paziente asmatico. È vero, infatti, che queste condizioni sono identificate frequentemente nei soggetti con asma grave, ma è vero altresì che il non corretto trattamento di tali condizioni può peggiorare il riferito sintomatologico del paziente, finendo per inquadrare come paziente con asma grave un paziente asmatico che presenta comorbidità non adeguatamente controllate.

Tra i fattori di rischio modificabili più importati da tenere presente vi è sicuramente l'abitudine tabagica. Purtroppo, l'abitudine tabagica è ancora alta anche nella popolazione asmatica, non dissimile rispetto alla popolazione generale. Il fumo di sigaretta amplifica il danno anatomico-patologico e funzionale delle vie aeree di pazienti asmatici, riduce la risposta al trattamento steroideo inalatorio e peggiora il declino funzionale a lungo termine.^{20,24} L'avvio alla cessazione del fumo di sigaretta, anche organizzata mediante percorsi strutturati, deve essere mandatorio e prioritario in soggetti asmatici fumatori.

Ottimizzare il trattamento significa ridurre il trattamento nel paziente controllato, aumentarlo o modificarlo nel paziente non controllato

Ottimizzazione terapeutica dei pazienti con asma grave

Una volta confermata la diagnosi di AB, controllata la qualità della tecnica inalatoria e l'adeguata aderenza al trattamento proposto, riconosciuti e allontanati fattori di rischio di basso controllo (per esempio, cessazione del fumo di sigaretta, controllo del peso) e adeguatamente inquadrate e gestite le comorbidità, si dovrà procedere all'ottimizzazione del trattamento.²

L'ottimizzazione del trattamento consente di valutare il livello di trattamento necessario per raggiungere un adeguato controllo della patologia o per documentare l'impossibilità di raggiungere un adeguato controllo della patologia nonostante il trattamento massimale (ovvero, identificare effettivamente i pazienti con asma grave). L'ottimizzazione del trattamento deve essere vista in senso bidirezionale; ovvero, ridurre il trattamento se il paziente è controllato, oppure aumentare o modificare la strategia terapeutica se non controllato.

Il documento GINA raccomanda nei pazienti giudicati asmatici gravi rivalutazioni periodiche ogni 3-6 mesi. In termini di modalità di ottimizzazione del trattamento in un paziente non adeguatamente controllato, il documento GINA consiglia di passare da dosi basse a dosi medie e poi alte di associazioni precostituite corticosteroidi inalatori/beta₂ agonisti a lunga durata d'azione (ICS/LABA – rispettivamente STEP 4 e 5 GINA).² In caso di ulteriore non adeguato controllo potrà essere presa in considerazione l'aggiunta alla combinazione ICS/LABA inizialmente di un broncodilatatore a lunga durata d'azione anticolinergico (LAMA), e a seguire l'introduzione di farmaci biotecnologici (verranno discussi in dettaglio nel prossimo paragrafo).

È stato infatti dimostrato che nei pazienti con asma scarsamente controllato nonostante l'uso di glucocorticoidi per via inalatoria e LABA, l'aggiunta di tiotropio bromuro, somministrato mediante inalatore soft-mist, ha aumentato significativamente il tempo alla prima riacutizzazione grave.²⁵

Il documento GINA di indirizzo sulla gestione dell'asma grave suggerisce anche di considerare, ai fini dell'ottimizzazione, la tipologia di trattamento inalatorio utilizzato.² In particolare, è noto come le combinazioni precostituite contenenti beclometasone/formoterolo (BDP/F) o budesonide/formoterolo (BUD/F) possono essere usate mediante una strategia di utilizzo cronico più al bisogno in caso di peggioramento acuto dei sintomi respiratori in pazienti asmatici. Numerosi studi randomizzati controllati hanno infatti dimostrato una superiorità, in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'uso cronico (maintenance) e al bisogno (reliever), di queste combinazioni rispetto all'uso cronico della stessa combinazione con broncodilatatori a rapida azione al bisogno.²⁶⁻²⁸ Alla luce di tali evidenze il documento GINA suggerisce, per i pazienti con asma di difficile controllo e con storia di riacutizzazioni, di passare al regime inalatorio ICS/formoterolo di mantenimento e al bisogno per ridurre il rischio di esacerbazione in questi pazienti.

Non ultimo, in ottica di ottimizzazione del trattamento nei pazienti con asma grave, il documento GINA raccomanda la prevenzione delle riacutizzazioni mediante un adeguato programma di vaccinazione, in primis antinfluenzale.²⁹

Quando l'ottimizzazione del trattamento non garantisce il raggiungimento di un adeguato controllo o quando il controllo è raggiunto solo in seguito all'utilizzo cronico di SCS, con inevitabili ripercussioni

Quando il trattamento non garantisce il controllo o quando questo è raggiunto solo con l'utilizzo cronico di SCS i pazienti devono essere candidati all'uso di un biologico

in termini di costi socio-sanitari e comparsa di effetti collaterali,^{7,11} i pazienti devono essere candidati prioritariamente all'uso di un trattamento biologico.

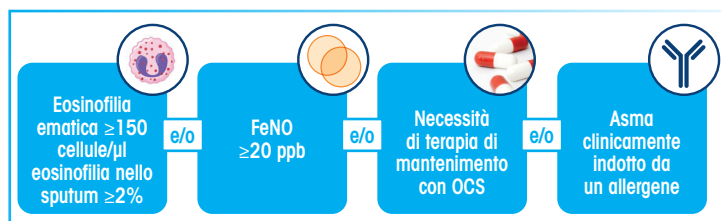
Linee di indirizzo terapeutico mediante farmaci biologici per l'asma grave

Negli ultimi anni notevoli progressi sono stati fatti nel trattamento dei pazienti con asma grave grazie all'introduzione di farmaci biologici in grado di bloccare selettivamente molecole coinvolte nella cascata infiammatoria asmatica di tipo 2 (T2), ovvero: anticorpi monoclonali in grado di bloccare le immunoglobuline E (IgE - omalizumab), l'interleuchina (IL)-5 (mepolizumab), la catena α del recettore per IL-5 (benralizumab) oppure anticorpi monoclonali rivolti verso subunità α del recettore per IL-4 (dupilumab).^{3,30}

Tali trattamenti possono essere presi in considerazione se i pazienti con asma grave presentano biomarcatori infiammatori specifici, ovvero: aumento dei livelli circolanti ematici di IgE totali e/o aumento di eosinofili nel sangue periferico e/o aumento dei livelli di ossido nitrico nell'esalato (FeNO). I dosaggi di tali parametri biologici risultano quindi imprescindibili nella valutazione clinica di un paziente con asma grave e devono essere eseguiti in tutti i pazienti con asma grave. Il documento GINA identifica un paziente asmatico grave con un profilo clinico/infiammatorio di tipo T2 se presenta valori di eosinofilia ≥ 150 cellule/ μ l e/o FeNO ≥ 20 ppb e/o eosinofilia nell'espettorato $>2\%$ e/o una manifestazione clinica dell'asma guidata da esposizione allergenica (Fig. 1).²

Tutti i pazienti con asma grave devono essere sottoposti al dosaggio dei biomarcatori infiammatori, ripetendolo in caso di negatività

Figura 1. Criteri per l'identificazione dell'asma grave con infiammazione di tipo 2²



Tali condizioni cliniche/infiammatorie rendono il paziente asmatico grave (con persistenza di riacutizzazioni o scarso controllo dei sintomi nonostante l'assunzione di ICS-LABA almeno ad alte dosi o che necessitano di OCS di mantenimento) candidabile, a seconda di spe-

cifiche soglie, a un potenziale trattamento con i farmaci biologici sopraelencati.² Va ricordato che i biomarcatori citati non rappresentano di per sé dei marcatori di severità della patologia, quanto piuttosto dei marcatori da ricercare che identificano potenziali pazienti che potranno rispondere a un trattamento biologico,³¹⁻³³ e che tali biomarcatori sono soggetti a una elevata variabilità.^{34,35} Pertanto, al fine di poter candidare un paziente con asma grave a un trattamento con i farmaci biologici attualmente disponibili è opportuno ripetere (almeno 3 volte e possibilmente in assenza di trattamento steroideo sistemico)² i dosaggi in caso di negatività.

In caso di persistenza di esito negativo, altre strategie di trattamento dovranno essere attuate quali, per esempio: uso cronico di steroidi sistemici; basse dosi di macrolidi a lungo termine o termoplastica bronchiale (queste strategie sono da tenere in considerazione anche in caso di fallimento del trattamento con anticorpi monoclonali).^{36,37}

L'efficacia clinica e le specifiche indicazioni dei trattamenti con anticorpi monoclonali sono state dettagliate e prese in rassegna in altri capitoli del presente volume. Gran parte del dibattito clinico e scientifico verte su quale sia la strategia migliore di partenza, ovvero su quale anticorpo monoclonale scegliere come prima opzione in pazienti eleggibili per più di un biologico (per esempio, atopici con elevati valori sia di IgE sia di eosinofili). In assenza di studi clinici randomizzati controllati di confronto, il documento GINA suggerisce di tener conto innanzi tutto della prescrivibilità/disponibilità locale (considerando anche i costi), della tipizzazione immuno-infiammatoria del paziente e della presenza di parametri che possano predire una risposta favorevole (Tab 1).²

Il paziente dovrà intraprendere uno stretto follow up presso il Centro di riferimento al fine di monitorare sicurezza ed efficacia del trattamento, gestione delle comorbidità e ottimizzazione clinica/terapeutica.

In particolare, l'efficacia dovrà essere giudicata in base a:²

- controllo dei sintomi
- miglioramento della qualità di vita
- valutazione della funzionalità respiratoria
- comparsa di riacutizzazioni già a partire da 4-6 mesi
- comorbidità di tipo 2 (poliposi nasale, dermatite atopica)
- trattamenti (intensità del trattamento, eventi avversi, costo-efficacia)
- soddisfazione del paziente.

Linee guida GINA sull'asma grave: key points

In caso di risposta non adeguata è possibile pensare a uno switch ad altro trattamento biologico se il paziente risulta candidabile.

ANTI-IgE Il paziente è eleggibile per un anti-IgE per l'asma allergica grave se presenta: <ul style="list-style-type: none">• sensibilizzazione rilevata con test cutaneo o IgE specifico• IgE sieriche totali e peso corporeo nel range posologico• riacutizzazioni nell'ultimo anno	Quali fattori nell'asma possono predire una buona risposta a un anti-IgE? <ul style="list-style-type: none">• Eosinofili ematici $\geq 260/\mu\text{l}$ ++• FeNO ≥ 20 ppb +• Sintomi causati da allergeni +• Asma a esordio pediatrico +
↓ NO NO ↑	
ANTI-IL5/ANTI-IL5R Il paziente è eleggibile per un anti-IL5/anti-IL5R per l'asma eosinofilica grave se presenta: <ul style="list-style-type: none">• riacutizzazioni nell'ultimo anno• eosinofili sierici $\geq 300/\mu\text{l}$	Quali fattori nell'asma possono predire una buona risposta a un anti-IL5/anti-IL5R? <ul style="list-style-type: none">• Livelli aumentati di eosinofili +++• Più riacutizzazioni nell'anno precedente +++• Asma a esordio in età adulta ++• Poliposi nasale ++
↓ NO NO ↑	
ANTI-IL4R Il paziente è eleggibile per un anti-IL4R per l'asma grave di tipo 2 se presenta: <ul style="list-style-type: none">• riacutizzazioni nell'anno precedente• EOS nel sangue $\geq 150/\mu\text{L}$ oppure FeNO ≥ 25 ppb oppure se necessita della terapia di mantenimento con OCS	Quali fattori nell'asma possono predire una buona risposta a un anti-IL4R? <ul style="list-style-type: none">• Livelli aumentati di eosinofili +++• Livelli elevati di FeNO +++ Un anti-IL4R può essere anche utilizzato per il trattamento di: <ul style="list-style-type: none">• dermatite atopica moderata/grave• poliposi nasale

Tabella 1. Raccomandazioni del documento GINA 2020 relative all'aggiunta di un biologico con azione mirata sull'infiammazione di tipo 2²

KEY POINTS

- L'asma bronchiale grave rappresenta un problema di carattere socio-sanitario in termini sia di costi sia di morbilità.
- Il documento GINA sottolinea ed enfatizza come, ancor prima di pensare alle nuove strategie di trattamento dell'asma grave, è fondamentale porsi il problema della corretta diagnosi, del riconoscimento dei fattori confondenti e trattabili e dell'ottimizzazione delle strategie di trattamento convenzionale dei pazienti asmatici.
- La gestione del paziente con asma grave richiede quindi competenze specifiche, collaborazioni multidisciplinari e strutture dedicate in grado di gestire la complessità del paziente e di caratterizzarlo dal punto di vista non solo clinico, ma anche immuno-infiammatorio, al fine di poter candidare il paziente a strategie di trattamento sempre più personalizzate ed efficaci.

Bibliografia

1. National Heart Lung and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop. 1995: NIH Publication no. 95-3659.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. Available from: <https://ginasthma.org>.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
4. Ray A, Roundhal M, Oriss TB, et al. Current concepts of severe asthma. *J Clin Invest* 2016;126:2394-403.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Updated 2019. Available from: <https://ginasthma.org>.
6. van Bragt JJMH, Adcock IM, Bel EHD, et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur Respir J* 2020;55. pii:1901163.
7. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al; SANI Network. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J* 2019;12:100007.
8. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:660-8.
9. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. *Lancet* 2018;391:783-800.
10. Boteman ED, Bousquet J, Keech ML, et al, on behalf of the GOAL Investigators Group. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007;29:56-62.
11. Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al; SANI Network. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(5):1462-8.
12. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:63-9.
13. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
14. Contoli M, Baraldo S, Marku B, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:830-7.
15. Contoli M, Papi A. When asthma diagnosis becomes a challenge. *Eur Respir J* 2010;36:231-3.

16. Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, et al. Inhaler errors in the CRITIKAL Study: Type, frequency, and association with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1071-81.e9.
17. Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration* 2008;75:18-25.
18. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization 2003. ISBN 92 4 154599 2.
19. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822-33.
20. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:39-45.
21. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016. Disponibile sul sito web www.agenziafarmaco.gov.it.
22. Lee J, Ren Tay T, Radhakrishna N, et al. Non-adherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty. *Eur Respir J* 2018;51(4). pii:1701836.
23. Bonini M, Usmani OS. Novel methods for device and adherence monitoring in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:63-9.
24. Contoli M, Bellini F, Morandi L, et al. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients. *Eur Respir J* 2016;47:1264-7.
25. Kersijens HAM, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
26. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
27. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
28. Demoly P, Louis R, Soslashes-Petersen U, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Resp Med* 2009;103:1623-32.
29. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:1388-95.
30. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J* 2017;50:1701782.
31. Buhl R, Humbert M, Bjerner L, et al; expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J* 2017;49(5). pii:1700634.
32. Lefauieux D, De Meulder B, Loza MJ, et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1797-807.
33. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):1001-8.
34. Mathur SK, Fichtinger PS, Evans MD, et al. Variability of blood eosinophil count as an asthma biomarker. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:551-3.
35. Mummadi SR, Hatipoğlu US, Gupta M, et al. Clinically significant variability of serum IgE concentrations in patients with severe asthma. *J Asthma* 2012;49:115-20.
36. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, 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;390:659-68.
37. Tan LD, Yoneda KY, Louie S, et al. Bronchial thermoplasty: A Decade of Experience: State of the Art. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):71-80.