

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## DOCUMENTO INTERSOCIETARIO AAITO/AIPO/SIMRI ASMA GRAVE: DALL'INFANZIA ALL'ETÀ ADULTA

L'epidemiologia dell'asma grave  
e l'utilità di un registro

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale  
nel bambino con asma grave

I fattori di rischio nell'asma grave

I biomarker nell'asma grave

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove  
prospettive

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove  
prospettive

Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema  
della Transizione



# INDICE

## Prefazione

Venerino Poletti Giorgio Piacentini Antonino Musarra,  
Stefano Gasparini Renato Cutrera, Maria Beatrice Bilò

3

## L'epidemiologia dell'asma grave e l'utilità di un registro

Franca Rusconi, Emanuela di Palmo, Renato Cutrera,  
Antonio Di Marco, Gennaro D'Amato, Megon Bresciani

4

## Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Adriano Vaghi, Fausto De Michele

15

## Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale nel bambino con asma grave

Valeria Caldarelli, Giorgio Piacentini

31

## I fattori di rischio nell'asma grave

Roberto Battista Polillo, Megon Bresciani, Gennaro D'Amato

39

## I biomarker nell'asma grave

Mark Gjemarkaj

44

## Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Adriano Vaghi, Andrea Rossi, Gennaro D'Amato

52

## Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Gennaro D'Amato, Raffaele Scala, Adriano Vaghi,  
Maria D'Amato

70

## Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove prospettive

Francesca Santamaria, Silvia Montella

88

## Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive

Leonardo Antonicelli, Claudio Micheletto, Stefano Gasparini

101

## Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema della Transizione

Renato Cutrera, Nicola Ullmann, Federica Porcaro,  
Valentina Negro, Antonio Di Marco

108

# Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 69 - marzo 2018

## Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

## Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)  
Nicola Ullmann (Roma)

## Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

## Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)  
Filippo Bernardi (Bologna)  
Alfredo Boccaccino (Misurina)  
Attilio L. Boner (Verona)  
Mario Canciani (Udine)  
Carlo Capristo (Napoli)  
Fabio Cardinale (Bari)  
Salvatore Cazzato (Bologna)  
Renato Cutrera (Roma)  
Fernando M. de Benedictis (Ancona)  
Fulvio Esposito (Napoli)  
Mario La Rosa (Catania)  
Massimo Landi (Torino)  
Gianluigi Marseglia (Pavia)  
Fabio Midulla (Roma)  
Luigi Nespoli (Varese)  
Giorgio L. Piacentini (Verona)  
Giovanni A. Rossi (Genova)  
Giancarlo Tancredi (Roma)  
Marcello Verini (Chieti)

## Editore

Giannini Editore  
Via Cisterna dell'Olio 6b  
80134 Napoli  
e-mail: editore@gianninispa.it  
www.gianninieditore.it

## Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl  
e-mail: info@centercongressi.com  
Napoli

## Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli  
SpA  
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI  
Finito di stampare nel mese di marzo 2018

# Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive

*Severe asthma therapy in adults: new perspectives*

Leonardo Antonicelli<sup>1</sup>, Claudio Micheletto<sup>2</sup>, Stefano Gasparini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> UOC Allergologia, Ospedali Riuniti Ancona – Ancona

<sup>2</sup> UOC di Pneumologia, Ospedale Mater Salutis – Legnago (VR)

<sup>3</sup> UOC Pneumologia, Ospedali Riuniti Ancona – Ancona

**Riassunto:** I nuovi farmaci per l'asma grave rappresentano un importante progresso terapeutico.

Il loro impiego è esaminata alla luce dell'interazione tra fenotipo, endotipo e biomarcatori, che costituisce l'intera metodologia che ne consente un impiego appropriato e sostenibile per SSN.

**Parole chiave:** asma grave, biomarcatori, terapia di precisione

**Summary:** The new drugs for severe asthma represent a major therapeutic advance.

Their clinical use is examined in the light of the interplay between phenotype, endotype and biomarkers, which constitutes the methodological framework that allows for their use appropriate and sustainable for NHS.

**Key words:** severe asthma, biomarker, precision therapy

## INTRODUZIONE

La prevalenza dell'asma grave è stimata tra il 5 ed il 10% dei soggetti asmatici. Esistono varie definizioni dell'asma grave, quella più accreditata identifica con asma grave quel sottogruppo di pazienti asmatici che, per raggiungere il controllo della sintomatologia asmatica, necessita di terapia inalatoria massimale (steroidi topici a dosaggio elevato associato ad un secondo agente farmacologico *controller*, generalmente i broncodilatatori a lunga durata d'azione) con o senza aggiunta di steroidi per via generale (1). Nonostante l'alto dosaggio della terapia, una quota di questi pazienti può comunque presentare sintomi asmatici con frequenti riacutizzazioni, condizione nota con l'acronimo SUA (*Severe Uncontrolled Asthma*), che compromette significativamente la qualità di vita del paziente e presenta un impatto molto rilevante anche in termini di costi sanitari. Su questa condizione incidono fattori legati al paziente (presenza di comorbidità, scarsa aderenza alla terapia, fattori psico-sociali) e fattori legati alla terapia, sia in termini di efficacia, che di effetti indesiderati, in particolare della terapia steroidea sistemica assunta per periodi prolungati (Figura 1). Negli ultimi anni, nuove opzioni terapeutiche si sono aggiunte, o stanno per aggiungersi, per la gestione dell'asma grave (step 4 e 5 delle linee guida GINA 2015) (2) con l'obiettivo di ridurre le riacutizzazioni, migliorare la funzionalità respiratoria e sostituire lo steroide sistemico con farmaci parimenti efficaci, ma meglio tollerati.

## LE PREMESSE METODOLOGICHE DELLA TERAPIA PERSONALIZZATA DELL'ASMA GRAVE

Finora il modello di intervento terapeutico proposto dalle linee guida prevede: l'identificazione del livello clinico-funzionale di gravità dell'asma, la somministrazione di terapia, dimostrata efficace per quel livello di gravità negli studi clinici controllati, la successiva rivalutazione del paziente per verificare l'efficacia della terapia prescritta.

In caso di inefficacia, si ritenta con un altro dosaggio o si aggiunge un altro farmaco, nella presunzione che, prima o poi, si ottenga il risultato voluto.

Poca attenzione è abitualmente prestata alle problematiche biologiche sottostanti il livello del FEV<sub>1</sub>, ad esempio la presenza di flogosi eosinofila o neutrofila, o la coesistenza di comorbidità. Le conseguenze sono evidenti, ad esempio negli USA si calcola che è necessario trattare almeno 19 pazienti asmatici con l'associazione fluticasone/salmeterolo per un anno per ottenere il miglioramento dell'asma in un singolo paziente (3).

Gli alti costi della terapia biologica impongono un cambiamento dell'approccio "tenta e verifica", per passare al cosiddetto "approccio personalizzato", che prevede di ritagliare la terapia sulle esigenze del paziente attraverso l'identificazione del fenotipo e dell'endotipo.

Il primo è l'espressione clinica dell'interazione tra ambiente ed assetto genetico, priva di specifico rilievo terapeutico, che è invece caratteristica dell'endotipo, ovvero del meccanismo patogenetico suscettibile di terapia. Un fenotipo clinico, ad esempio asma eosinofilo, può essere espressione di uno o più endotipi, è quindi necessaria la disponibilità di una serie di indicatori (*biomarker*), che suggeriscano la specifica suscettibilità terapeutica dell'endotipo e consentano il monitoraggio dell'effetto terapeutico. In conclusione, fenotipo, endotipo, *biomarker* sono il nuovo armamentario concettuale di cui il clinico deve dotarsi per la corretta gestione della terapia biologica dell'asma grave (4).

#### LE PREMESSE FISIOPATOLOGICHE DELLA TERAPIA DELL'ASMA GRAVE

L'asma può essere concepita come una malattia che presenta un'anomalia della muscolatura liscia bronchiale, che può essere modulata/amplificata dalla coesistenza di infiammazione, l'intensità dell'interazione tra queste due componenti determina la gravità dell'asma e la tendenza a sviluppare riacutizzazioni asmatiche (5). Attualmente la terapia dell'asma prevede l'uso di steroidi topici (CSI) singolarmente o, più comunemente, in associazione con broncodilatatori  $\beta_2$ -adrenergici (*Long-Acting  $\beta$ -adrenoceptor Agonists*, LABA). Questa combinazione interviene su entrambi i bersagli terapeutici dell'asma con notevole efficacia. Tuttavia una quota minoritaria, ma significativa, di pazienti non raggiunge il controllo della sintomatologia asmatica e presenta ricorrenti riacutizzazioni, che necessitano l'impiego ricorrente o persistente di steroidi sistemici.

Questo dato, emerso già nello studio GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*) (6), è ormai ampiamente acquisito e dipende sostanzialmente da due elementi. Il primo è determinato dall'intervento esclusivo sulla flogosi Th2 (eosinofila). Sebbene questa infiammazione sia la tipologia più frequentemente associata all'asma bronchiale, è necessario tener presente che non è l'unica forma di infiammazione coinvolta nell'asma. Il secondo elemento è che la flogosi Th2 è eterogenea e presenta differenti livelli di gravità e responsività allo steroide. Obiettivo di questa revisione non è quello di riesaminare l'efficacia dell'associazione steroide topico + broncodilatatore a lunga durata d'azione nell'asma grave, analizzando le peculiarità delle differenti associazioni disponibili, o le differenti modalità di approccio, come ad esempio la *Smart Therapy*, ma di concentrarsi sulle innovazioni terapeutiche, che migliorano l'efficacia di questo consolidato pilastro della terapia dell'asma.

#### INTERVENTO FARMACOLOGICO SUL MUSCOLO LISCIO

Alcuni studi hanno posto in evidenza come l'aggiunta di farmaci muscarinici a lunga durata d'azione sia in grado di migliorare la funzione respiratoria e di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni in pazienti asmatici non ben controllati dalla terapia di associazione steroidi topici + broncodilatatori a lunga durata d'azione (7). I dati più solidi sono per il tiotropio, che ha dimostrato in diversi studi clinici di migliorare la funzionalità respiratoria e ridurre le riacutizzazioni in asmatici gravi non controllati, in trattamento con LABA e CSI ad elevato dosaggio. Risultati preliminari sono stati raccolti anche per gli altri anticolinergici a lunga durata d'azione, dimostrando che l'impiego di questa classe di farmaci consente un margine di miglioramento nel trattamento dell'asma grave. La carenza più rilevante di questi dati è relativa all'assenza di una chiara indicazione sul fenotipo di paziente asmatico, che trae il maggior giovamento dagli antimuscarinici (fumatori? asmatici anziani? asmatici obesi? pazienti con asma notturno?).

Gli interventi terapeutici mirati sulla flogosi Th2 prevedono differenti bersagli terapeutici.

### *Le IgE circolanti*

Il primo bersaglio terapeutico della terapia biologica sono state le IgE circolanti che hanno un ruolo fondamentale nell'asma allergico. L'anticorpo monoclonale Omalizumab si lega alle IgE circolanti, determinando un effetto pleiotropico sulle numerose cellule della flogosi Th2 acquisita allergica. Infatti la riduzione della IgE circolanti induce la progressiva scomparsa dalla superficie delle membrane cellulari di mastociti, linfociti e cellule dendritiche, dei recettori ad alta affinità per le IgE (recettore FcεRI), che a sua volta determina la progressiva *downregulation* dell'intero sistema Th2 con effetti sulla produzione di numerose citochine.

Ciò è alla base del miglioramento del controllo dei sintomi e soprattutto dell'importante riduzione delle riacutizzazioni (8). Oltre all'effetto antinfiammatorio, l'effetto dell'omalizumab sulle riacutizzazioni è ascrivibile alla sua azione specifica sulle cellule dendritiche plasmocitoidi, la più importante fonte naturale di interferon  $\gamma$ , che protegge l'organismo dalle infezioni virali. Nei soggetti asmatici, è stato dimostrato che, il "bridging" dei recettori FcεRI, indotto dal contatto con gli allergeni, inibisce la produzione di interferon  $\gamma$ , favorendo le infezioni virali, in particolare da Rhinovirus, ben noto *trigger* delle riacutizzazioni asmatiche. La sottrazione delle IgE circolanti da parte dell'omalizumab riduce notevolmente il "bridging" dei recettori FcεRI, rendendo i pazienti meno suscettibili alle infezioni virali e quindi alle riacutizzazioni (9). Meno conosciuto è l'effetto che la sottrazione di IgE comporta sugli recettori a bassa affinità per le IgE (FcεRII) presenti soprattutto sui linfociti B. L'effetto clinico dell'omalizumab può essere previsto attraverso alcuni *biomarker*: gli eosinofili circolanti, l'ossido nitrico esalato (FeNO) e la periostina, tutti indicatori del livello di attività della flogosi Th2. E' stato dimostrato che i pazienti asmatici allergici che presentano i livelli più alti di questi indicatori all'inizio della terapia sono quelli che presentano le migliori probabilità di risposta terapeutica all'omalizumab (10). Tuttavia, a conferma della possibilità di coesistenza di più endotipi nell'ambito di uno stesso fenotipo e del loro impatto sull'esito della terapia, è stato dimostrato che l'efficacia di omalizumab è inferiore nei pazienti che presentano asma allergico con comorbidità, come la poliposi nasale, in cui una parte dell'infiammazione eosinofila è sostenuta da cellule della flogosi Th2 innata (ILC2), che sono meno suscettibili all'effetto delle anti IgE (11). Oltre a ridurre l'eosinofilia, omalizumab si è dimostrato in grado di migliorare il rimodellamento delle vie aeree, una delle caratteristiche fondamentali dell'asma bronchiale, tramite la riduzione dell'ispessimento della membrana basale (12).

### *Le citochine della flogosi Th2*

Oltre che in modo indiretto, attraverso la sottrazione di IgE, è possibile intervenire direttamente sulla flogosi Th2 agendo su specifici bersagli molecolari, rappresentati dalle citochine o dai recettori di queste citochine. Le citochine specifiche della flogosi Th2 sono l'IL4 e l'IL13, secrete dai linfociti Th2, che regolano numerose interazioni tra sistema immunitario, cellule epiteliali e cellule muscolari bronchiali. Le funzioni principali della IL4 ed IL13 consistono nel regolare la proliferazione dei linfociti Th2, l'espressione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali e il livello di contrattilità della muscolatura liscia bronchiale.

Sono disponibili due anticorpi monoclonali: il lebrikizumab, che lega la citochina IL13 circolante, rimuovendola dal circolo, ed il dupilumab, che invece si lega alla parte comune del recettore per IL13 e del recettore per IL 4, inibendo il loro effetto su entrambi i recettori.

Il lebrikizumab è stato il primo a dimostrare efficacia nell'asma grave di soggetti asmatici che presentavano una serie di caratteristiche: responsività allo steroide topico ad alto dosaggio, elevata iperreattività bronchiale aspecifica, elevato livello di IgE totali e di eosinofili circolanti indipendentemente dalla presenza di allergia (i cosiddetti asmatici con flogosi Th2 ad elevata attività). Si è potuto documentare un effetto significativo, sul FEV<sub>1</sub> e sulle riacutizzazioni solo

nel sottogruppo di soggetti asmatici con flogosi Th2 ad elevata attività, che presentavano un elevato livello di periostina.

Questa molecola, che origina dall'epitelio bronchiale a seguito della stimolazione dell'IL13, sembra implicata nell'interazione tra cellule epiteliali e cellule residenti membrana basale.

Questo risultato suggerisce che, la massima attività terapeutica del lebrikizumab è limitata ad un sottogruppo di asmatici con flogosi Th2 ad alta attività (13).

Il dupilumab ha dimostrato efficacia sia sulla dermatite atopica che sull'asma bronchiale confermano uno degli assiomi della medicina personalizzata, ovvero che l'azione mirata sull'endotipo ottiene una significativa risposta clinica indipendentemente dall'espressione fenotipica. Nei pazienti asmatici con asma non controllata nonostante terapia con steroide topico + broncodilatatore a lunga durata d'azione è stato dimostrato, non solo l'atteso effetto sull'incidenza delle riacutizzazioni, ma anche un rapido e significativo effetto sulla funzione respiratoria, documentato ad esempio dal rapido miglioramento del FEV<sub>1</sub>, che differenzia dupilumab dagli altri biologici impiegati sulla flogosi Th2 (omalizumab e lebrikizumab).

La risposta clinica si associa alla netta riduzione del FeNO, che conferma un intenso effetto sulla flogosi Th2 locale delle vie aeree come già documentato con lo steroide topico (14).

### LE CITOCHINE REGOLATORIE DEGLI EOSINOFILI

Il coinvolgimento degli eosinofili nella flogosi allergica e nell'asma bronchiale è ampiamente documentato, in particolare è nota la loro presenza a livello delle mucose respiratorie nei soggetti asmatici e la relazione tra livello di eosinofili, sia nell'escreato indotto bronchiale sia nel circolo sistemico, ed il rischio di riacutizzazioni asmatiche (15). L'IL5 è essenziale per la differenziazione, maturazione, migrazione in circolo e la sopravvivenza nei tessuti degli eosinofili (Figura 3) (16, 17). Gli eosinofili sono cellule effettrici tipiche della risposta Th2, una volta attivati presentano una produzione autocrina di IL5 che contrasta l'apoptosi.

Sono attualmente disponibili due anticorpi monoclonali umanizzati (mepolizumab e reslizumab) che legano la IL5 circolante ed un anticorpo monoclonale (benralizumab), che si lega al recettore per IL5 sugli eosinofili. Il blocco dell'attività dell'IL5, con conseguente riduzione nella produzione e nella attivazione degli eosinofili, è una modalità innovativa per trattare tutte le forme di asma in cui l'eosinofilia è preminente. Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 kappa, non glicosilato, che inibisce l'attività di IL5, prevenendone il legame alla catena  $\alpha$  del recettore per IL5. I primi studi hanno dimostrato che mepolizumab era efficace nel ridurre la conta eosinofila riducendo i progenitori degli eosinofili nella mucosa bronchiale e sopprimendo il tasso di maturazione nel midollo spinale degli asmatici (18). Gli studi clinici con mepolizumab documentano un miglioramento del controllo dei sintomi, un miglioramento della funzionalità respiratoria ed una significativa riduzione delle riacutizzazioni nei pazienti asmatici con eosinofilia ematica > 300 eosinofili/ $\mu$ l (19, 20). Il successivo studio SIRIUS ha valutato l'effetto di mepolizumab 100 mg come risparmiatore di steroide in pazienti asmatici che ricevevano corticosteroidi orali per almeno sei mesi all'anno (dose media di 12,5 mg di prednisone/die) (21). Oltre all'effetto sulla riduzione del tasso di riacutizzazioni e sui sintomi, i pazienti trattati con mepolizumab hanno sostanzialmente dimezzato il dosaggio steroideo sistemico. Il numero delle riacutizzazioni è risultato nettamente ridotto anche nello studio MENSA, che ha incluso pazienti con almeno 150/ $\mu$ l allo screening o 300/ $\mu$ l nell'anno precedente (22). Sia nello studio MENSA che nello studio SIRIUS i pazienti trattati con mepolizumab hanno avuto gli stessi eventi avversi di coloro che sono stati trattati con placebo. Il reslizumab si lega alla regione *ERRR* dell'IL-5, che è critica per la sua interazione con il recettore, con conseguente inibizione della sua bioattività (23).

Negli studi clinici, al dosaggio di 3,0 mg/kg e.v. ogni 4 settimane, ha dimostrato di ridurre le riacutizzazioni e l'eosinofilia nell'escreato, di migliorare la qualità di vita e la sintomatologia in asmatici già trattati con alte dosi di ICS ed eosinofilia ematica prima del trattamento > 400/ $\mu$ l (24, 25). Il benralizumab è un anticorpo monoclonale umano afucosilato di tipo IgA1 che si

lega alla subunità alfa del recettore dell'IL5. Benralizumab ha dimostrato di ridurre gli eosinofili ematici ed i loro precursori midollari mediante citotossicità cellulo-mediata da anticorpi, quindi con un meccanismo molecolare profondamente diverso dagli analoghi anticorpi che legano IL5 circolante (26). Benralizumab ha dimostrato efficacia nei confronti delle riacutizzazioni nell'asma grave eosinofila non controllata, con valori di eosinofili periferici > 300/ $\mu$ l. Negli ultimi due studi è stato proposto con uno schema posologico originale rispetto agli altri agenti biologici, che prevede una somministrazione sottocute a dose fissa (30 mg) ogni otto settimane (27, 28). Tale schema posologico ha confermato la capacità di benralizumab di migliorare il FEV<sub>1</sub> rispetto al placebo, ridurre la sintomatologia ed il numero di riacutizzazioni negli asmatici non controllati con eosinofili > 300/ $\mu$ l. Di particolare interesse è l'effetto di questi anticorpi monoclonali nei pazienti asmatici steroide-dipendenti, in particolare nel fenotipo di asma grave, che presenta associazione con poliposi nasale e intolleranza FANS. In questi soggetti è stata dimostrata la presenza di una eosinofilia riconducibile alla intensa attivazione della flogosi Th2 innata, legata alla presenza delle cellule ILC2.

#### *Intervento non farmacologico sul muscolo liscio*

La Termoplastica Bronchiale (TB) rappresenta un innovativo trattamento non farmacologico per la terapia dell'asma grave che intende migliorare il controllo della patologia mediante la riduzione della massa del muscolo liscio delle vie aeree, la principale causa della riduzione dei flussi delle vie aeree (29). Questa metodica agisce mediante il rilascio di energia termica controllata nelle vie aeree durante broncoscopia, usando un generatore elettrico di radiofrequenza, la cui energia elettrica è convertita in calore quando impatta sulla resistenza tissutale. La TB viene completata dopo tre procedure effettuate a circa 20 giorni una dall'altra.

In pazienti selezionati, la TB ha dimostrato di migliorare la qualità di vita, di ridurre i sintomi asmatici ed il numero delle riacutizzazioni in un periodo di osservazione prolungato di 5 anni (30,31). Rimangono aspetti da chiarire sul meccanismo d'azione, sugli effetti fisiopatologici a lungo termine, e sul posizionamento di questa procedura non farmacologica nel contesto dei trattamenti biologici dell'asma grave. L'indicazione più suggestiva sembra essere l'asma grave non eosinofila, caratterizzata da una flogosi neutrofila o paucicellulare.

#### CONCLUSIONI

Il trattamento con farmaci biologici o con termoplastica, che propone contemporaneamente opportunità per il paziente e la sfida della sostenibilità per il SSN, da inevitabilmente al clinico un ruolo centrale. Oltre al rigoroso inquadramento diagnostico e fisiopatologico del paziente (Figura 4), il clinico è chiamato ad un significativo cambiamento culturale, col passaggio dal modello terapeutico "tenta e verifica" al modello "terapia personalizzata", che posiziona la terapia nella griglia: fenotipo, endotipo, *biomarker*. In conclusione, si sta aprendo una stagione di nuove prospettive terapeutiche nell'asma grave, che implica per il clinico una revisione profonda nel modo di gestire questi pazienti.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) 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: 343-373.
- (2) Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. *A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control*. Eur Respir J 2015; 46: 622-639.
- (3) Schork NJ. *Personalized medicine: Time for one-person trials*. Nature 2015; 520: 609-611.
- (4) Berry A, Busse WW. *Biomarkers in asthmatic patients: Has their time come to direct treatment?* J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1317-1324.

- (5) Fahy JV. *Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many*. Nat Rev Immunol 2015; 15: 57-65.
- (6) Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. GOAL Investigators Group. *Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836-844.
- (7) Busse WW, Dahl R, Jenkins C, Cruz AA. *Long-acting muscarinic antagonists: a potential add-on therapy in the treatment of asthma?* Eur Respir Rev 2016; 25 :54-64.
- (8) Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. *Omalizumab in asthma: an update on recent developments*. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2: 525-536.
- (9) Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. *Preseasonal treatment with either Omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations*. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 1476-1485.
- (10) Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, 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.
- (11) Novelli F, Latorre M, Vergura L, et al. *Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy*. Pulm Pharmacol Ther 2015; 31: 123-129.
- (12) Riccio AM, Dal negro RW, Micheletto C, et al. *Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients*. Int J Immunophatol and Pharmacol 2012; 2: 475-484.
- (13) Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. *Lebrikizumab treatment in adults with asthma*. N Engl J Med 2011; 365: 1088-1098.
- (14) Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. *Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta$ 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial*. Lancet 2016; 388: 31-44.
- (15) Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, et al. *Eosinophilic inflammation in asthma*. N Engl J Med 1990; 323: 1033-1039.
- (16) Sanderson CJ. *Interleukin-5, eosinophils, and disease*. Blood 1992; 79: 3101-3109.
- (17) Catley MC, Coote J, Bari M, et al. *Monoclonal antibodies for the treatment of asthma*. Pharmacol Ther 2011; 123:333-51.
- (18) Menzies-Gow A, Flood-Page P, Schimi R, et al. *Anti IL-5 Mepolizumab therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 714-719.
- (19) Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. *Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2009; 360: 973-984.
- (20) Pavord ID, Korn S, Howart P, et al. *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2014;371: 1198-1207.
- (21) Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. *Oral glucocorticoid-sparing effect of Mepolizumab in eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2014;371: 1189-1197.
- (22) Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2014;371:1198-207.
- (23) Maselli DJ, Velez MI, Rogers L. *Reslizumab in the management of poorly controlled asthma: the data so far*. J Asthma Allergy 2016;9: 155-162.
- (24) Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. *Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomized placebo-controlled phase 3 trials*. Lancet Respir Med 2015; 3: 355-366.
- (25) Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. *MEDI-563, a humanized anti-IL5 receptor alpha mAb with enhanced antibody dependent cell-mediated cytotoxicity function*. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1344-1353.



- (26) Corren J, Weistein S, Janka L, et al. *Phase 3 study of Reslizumab in patient with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil count*. Chest 2016; 150: 799-810.
- (27) Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. SIROCCO study investigators. *Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet 2016; 388: 2115-2127.
- (28) FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. CALIMA study investigators. *Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet 2016; 388: 2128-2141.
- (29) Pretolani M, Dombret MC, Thabut G, et al. *Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 1452-1454.
- (30) Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. *Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 107: 65-70.
- (31) Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. *Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1295-1302.