

Linee guida GINA: cosa c'è di nuovo nel 2020

GINA Guidelines: What's new in 2020

Giuliana Ponte, Melissa Borrelli e Francesca Santamaria.

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università

Federico II, Programma di Pneumologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

Corrispondenza: Francesca Santamaria **e-mail:** santamar@unina.it

Riassunto: L'asma bronchiale è la più comune patologia cronica dell'età evolutiva, caratterizzata da ostruzione reversibile al flusso espiratorio. La *Global Initiative for Asthma* (GINA) si propone da anni quale punto di riferimento sia per gli operatori sanitari che per il paziente nelle strategie di prevenzione e gestione della patologia. Il report GINA 2020 ha introdotto alcuni aggiornamenti riguardanti principalmente il trattamento dell'asma lieve e l'impiego dei farmaci biologici. Lo scopo di questo articolo è quello di riassumere e analizzare le principali novità in ambito pediatrico pubblicate nel report GINA 2020 al fine di facilitare il pediatra nella gestione della patologia asmatica in tutti i setting assistenziali.

Parole chiave: asma lieve, GINA, novità, corticosteroidi inalatori, β_2 agonisti a lunga durata d'azione

Summary: Asthma is the most common chronic pediatric condition, characterized by reversible airflow obstruction. The Global Initiative for Asthma (GINA) has been proposing for years as a reference point for both healthcare professionals and patients in the prevention and management of the disease. The GINA 2020 report introduced some updates mainly concerning the treatment of mild asthma and the use of biological drugs. The aim of this article is to summarize and analyze the main updates in the pediatric field in order to facilitate the pediatrician in the management of asthma in all care settings.

Keywords: mild asthma, GINA, updates, inhaled corticosteroid, long-acting β_2 agonists

INTRODUZIONE

L'asma bronchiale è il più comune disordine cronico dell'età evolutiva, è una malattia eterogenea, caratterizzata da infiammazione (e possibile rimodellamento) delle vie aeree che spiega il quadro clinico caratteristico delle varie età, dall'infanzia all'adolescenza. È definito da una storia di sintomi e segni clinici tipici quali respiro sibilante, dispnea, sensazione di costrizione toracica e/o tosse modificabili nel tempo e in intensità, insieme a una variabile limitazione al flusso espiratorio.

La *Global Initiative for Asthma* (GINA) è stata istituita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dal *National Heart Lung and Blood Institute* statunitense nel 1993, allo scopo di aumentare la consapevolezza dell'asma tra gli operatori sanitari e la comunità scientifica, realizzando il trasferimento delle evidenze scientifiche della letteratura in raccomandazioni pratiche. Fine ultimo è migliorare la prevenzione e la gestione della malattia asmatica creando una collaborazione trasversale tra esperti e operatori del gruppo di lavoro GINA. Il report GINA viene aggiornato annualmente (1) ed è disponibile sia in lingua inglese che nelle sue versioni tradotte dai diversi comitati nazionali, allo scopo di adattare le evidenze scientifiche generali alle realtà sanitarie e socio-economiche dei vari paesi, come nel caso del report italiano che rappresenta un adattamento del documento originale inglese, modellato sulle peculiarità del sistema socio-sanitario italiano. Per agevolare la comprensione e la diffusione delle raccomandazioni internazionali sulla corretta gestione dell'asma e renderle facilmente fruibili non solo dagli operatori sanitari ma anche dal paziente e dalla sua famiglia, vengono forniti sia il testo del report che le diapositive (2).

Questo articolo si propone di riassumere le principali novità sull'asma in età evolutiva oggetto dei documenti strategici GINA 2020 al fine di agevolare il pediatra nella gestione della patologia asmatica nel bambino nelle varie fasce d'età, sia nel setting ambulatoriale che in quello ospedaliero e di pronto soccorso. Come solito, anche il report GINA 2020 considera sezioni differenti per le varie età pediatriche nella fascia prescolare, scolare (6-11 anni) ed adolescenziale.

ASMA LIEVE

Si definisce come asma lieve l'asma che risponde al trattamento previsto dallo *Step 1* o dallo *Step 2*, cioè con il solo farmaco di controllo assunto al bisogno (*Step 1*) o con un trattamento di controllo come basse dosi di corticosteroidi inalatori (CSI), antagonisti dei recettori dei leucotrieni o cromoni (*Step 2*) (1).

L'asma lieve è più frequente, più sintomatico e meno ben controllato nei bambini che negli adulti, con il rischio maggiore di gravi complicanze e la necessità di un trattamento in emergenza. Si stima infatti che la frequenza delle riacutizzazioni gravi in età pediatrica ammonti a 0,12 e 0,77 episodi per paziente/anno ed è emerso che il 30%-40% delle crisi asmatiche che richiedono cure di emergenza verrebbero riscontrate in pazienti con asma lieve (3). Da ciò deriva la necessità di trattare con anti-infiammatori anche l'asma lieve al fine di ridurre il rischio di crisi severe e di migliorarne l'evoluzione, in particolare con un trattamento iniziato precocemente e con un farmaco a potente effetto anti-infiammatorio, come quello esercitato dai CSI a basse dosi, associato a β_2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA) (4), con evidenze tuttavia allo stato attuale prevalentemente limitate ad adolescenti e adulti.

Per oltre cinquant'anni il trattamento di prima linea al bisogno per l'asma bronchiale è stato esclusivamente il β_2 agonista a breve durata d'azione (SABA) per via inalatoria e questo perché da un lato la bronco-ostruzione è stata a lungo la principale spiegazione della patogenesi della malattia, dall'altro perché tali farmaci, peraltro a basso costo, forniscono rapido sollievo, con la percezione, purtroppo erronea, da parte del paziente, di un maggiore controllo sui sintomi (5). Tuttavia negli anni si sono accumulate numerose evidenze per le quali è stato messo in discussione il ruolo del SABA per via inalatoria quale cardine della terapia nell'asma. È stato dimostrato infatti che l'uso regolare o frequente di SABA è associato a numerosi effetti avversi, tra cui down-regolazione dei recettori beta, diminuzione della broncoprotezione, iperreattività di *rebound*, diminuzione della risposta agli stessi broncodilatatori (6), peggioramento della funzione polmonare, incremento del rischio di riacutizzazioni potenzialmente letali e, non ultimo, aumento significativo del rischio di morte, quest'ultimo in particolare associato all'uso ≥ 12 inalatori l'anno (7). D'altronde, i SABA non forniscono effetti anti-infiammatori e quindi non trattano la causa sottostante la costrizione delle vie aeree. Di conseguenza, risulta intuitivo che, quando usati da soli, non prevengono le esacerbazioni gravi.

NOVITÀ NEL REPORT GINA 2020

Fin dal 2007 il documento GINA dunque si è proposto come obiettivi principali quelli di: 1) ridurre il rischio di gravi riacutizzazioni e di morte asma-correlate; 2) fornire messaggi coerenti sugli obiettivi del trattamento dell'asma, inclusa la prevenzione delle riacutizzazioni; 3) evitare l'instaurarsi della dipendenza del paziente dal SABA già dalle prime fasi del decorso della malattia. Gli sforzi prodotti sono culminati in due studi condotti in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con asma lieve, denominati SYGMA, entrambi pubblicati nel 2018 e che hanno dimostrato da un lato la superiorità dell'utilizzo al bisogno dell'associazione budesonide-formoterolo rispetto al SABA in monoterapia in termini di controllo dei sintomi e di riduzione del tasso di riacutizzazioni nell'asma lieve, e dall'altro, nonostante un minor controllo della sintomatologia, una riduzione sostanzialmente simile delle riacutizzazioni dell'associazione rispetto alla terapia di mantenimento con sola budesonide, con il vantaggio infine anche di una dose totale giornaliera inferiore di CSI e di una migliore compliance da parte del paziente (8, 9).

Pertanto già nell'aprile 2019 il report GINA ha inserito nuove raccomandazioni che rappresentano una svolta storica nella gestione dell'asma negli ultimi 30 anni, in particolare in quella dell'asma lieve, e che sono state riprese nel report del 2020.

Secondo gli ultimi aggiornamenti infatti, per motivi di sicurezza, GINA non raccomanda più di trattare adulti e adolescenti asmatici con SABA in monoterapia. Attualmente gli esperti raccomandano di introdurre nella gestione dell'asma lieve un trattamento anti-infiammatorio

molto precocemente con CSI a bassa dose (la minima efficace), associato al SABA nei bambini in età scolare (6-11 anni) e al LABA negli adolescenti, sia al bisogno che quotidianamente come mantenimento. Il principale obiettivo di tali raccomandazioni è quello di ridurre il rischio di gravi esacerbazioni di asma e di decessi correlati all'asma nella popolazione di pazienti con asma lieve.

Anche nell'aggiornamento GINA del 2020 l'obiettivo del trattamento dell'asma è ottenere il controllo clinico della malattia. Il termine **“gestione basata sul controllo dei sintomi”** significa che il trattamento deve frequentemente essere adattato in un ciclo continuo di valutazione, aggiustamento della terapia e rivalutazione della risposta del paziente in termini sia di controllo dei sintomi che di rischio futuro (riacutizzazioni ed effetti collaterali). Una gestione efficace dell'asma necessita inoltre di una collaborazione tra il paziente asmatico (o genitori/tutor) e il medico curante. La terapia va dunque sempre condivisa con il paziente e/o la sua famiglia e individualizzata, classificando i farmaci in *“preferred controller”* e in *“preferred reliever”* per ciascuno *step* di trattamento e a seconda delle esigenze individuali.

La rappresentazione delle fasi della gestione dell'asma è presentata nel report GINA 2020 nelle usuali singole *flow chart*, elaborate in modo tale da mostrare chiaramente quando iniziare ogni fase del trattamento e suddivise in base alle varie età: bambini fino ai 5 anni, bambini dai 6 agli 11 anni, adulti e adolescenti dai 12 anni in poi (1). Il trattamento per *step* progressivi viene adeguato in base alla presentazione clinica e al controllo dei sintomi: lo *step* 1 viene adottato nel paziente con sintomi presenti meno di due volte al mese (asma lieve), mentre se i sintomi si verificano più di due volte al mese ma non quotidianamente si passa allo *step* 2. Quando i sintomi sono presenti la maggior parte dei giorni e svegliano il paziente almeno una volta alla settimana ci si avvale dello *step* 3, e se a questi si associa anche una ridotta funzionalità polmonare viene adottato lo *step* 4.

NOVITÀ IN ETÀ PRESCOLARE (≤ 5 ANNI)

Poche novità emergono per quanto riguarda la terapia del bambino con età pari o inferiore ai 5 anni e in questa fascia di età le raccomandazioni rimangono le stesse dei precedenti report: gli episodi di respiro sibilante/*wheezing* dovrebbero essere trattati inizialmente con SABA. Il trattamento regolare con basse dosi giornaliere di CSI è raccomandato come trattamento iniziale a lungo termine di prima scelta nei bambini con età inferiore o uguale ai 5 anni e dovrebbe essere continuato per almeno 3 mesi per stabilire l'efficacia nel raggiungimento del controllo dei sintomi. Anche in età prescolare il trattamento dei sintomi al bisogno è il SABA in monoterapia.

In questa fascia d'età il report GINA non raccomanda l'utilizzo dell'associazione CSI-LABA per la scarsità di dati di efficacia e di sicurezza. Fino ad ora un solo studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, condotto per un periodo di 8 settimane su 300 bambini con asma bronchiale dai 6 mesi ai 4 anni di età non ha mostrato differenze significative nel controllo dei sintomi tra l'impiego di una combinazione di fluticasone propionato-salmeterolo e fluticasone propionato in monoterapia (10). In Italia, al momento, l'associazione CSI-LABA è prescrivibile al di sopra dei 6 anni per i prodotti contenenti formoterolo, e al di sopra dei 4 anni per quelli contenenti l'associazione con salmeterolo. La **figura 1** sintetizza l'algoritmo di trattamento in età prescolare (≤ 5 anni) secondo il report GINA 2020.

Nei bambini di età fino ai 5 anni, nell'aggiornamento GINA del 2020, vengono rivisti i criteri per la valutazione della severità delle riacutizzazioni gravi. La valutazione iniziale di riacutizzazione acuta di asma permette di classificare i pazienti in moderati e severi in base allo stato di coscienza, ai livelli di saturazione di ossigeno, alla capacità di eloquio, alla presenza di cianosi centrale, all'intensità del *wheezing*, alla frequenza cardiaca per la quale vengono rivisti i precedenti *cut-off* ridotti da 200 battiti al minuto da 0 a 3 anni e 180 battiti al minuto da 4 a 5 anni a rispettivamente 180 e 150 battiti al minuto per l'identificazione delle esacerbazioni gravi. Viene inoltre introdotto come criterio aggiunto di gravità la frequenza respiratoria > 40 atti

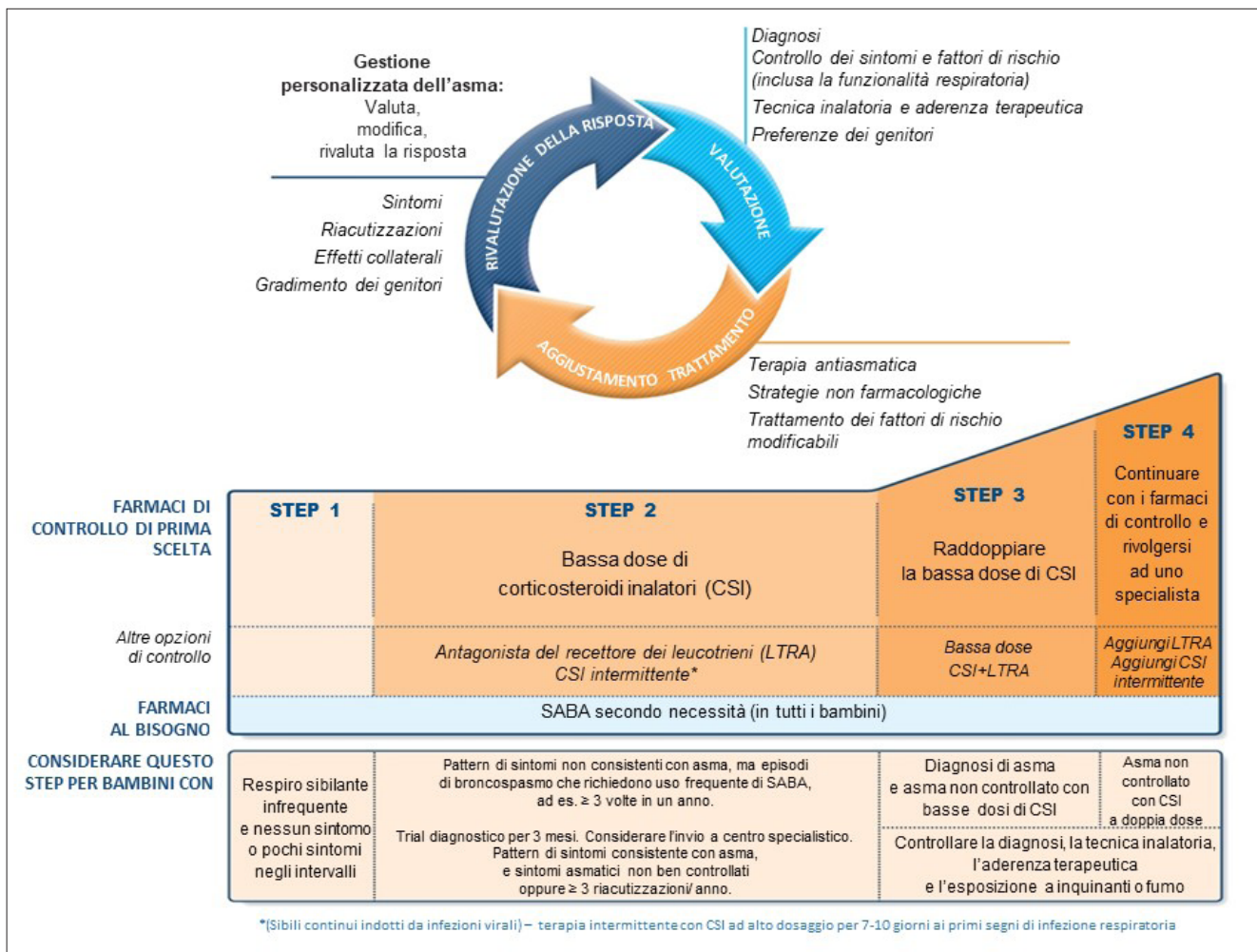


Fig. 1: Algoritmo di trattamento in età prescolare (≤ 5 anni) secondo il report GINA 2020.

per minuto. Le retrazioni sub costali come indicazione al trasferimento immediato in ospedale sono state rimosse perché ritenute troppo soggettive (1).

NOVITÀ IN ETÀ SCOLARE (6-11 ANNI)

Per quanto riguarda i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, le opzioni di trattamento nel primo *step* introducono l'assunzione di un CSI a basso dosaggio ogniqualvolta venga assunto SABA al bisogno (in inalatori separati) (11) oppure un trattamento giornaliero con CSI a basso dosaggio con SABA al bisogno, come nel secondo *step*.

La strategia al bisogno, per tutti gli *step* di trattamento, rimane quella del SABA in monoterapia. L'algoritmo di trattamento in età scolare secondo il report GINA 2020 è riassunto in **figura 2**.

Ulteriori studi sono necessari nei bambini sull'utilizzo di CSI-formoterolo al bisogno, dal momento che in questa fascia d'età si fa ancora affidamento esclusivamente su SABA. Uno studio randomizzato in aperto condotto da Sumino et al., arruolando 206 bambini dai 6 ai 17 anni di età, ha dimostrato che l'impiego intermittente di CSI al bisogno, assunto ogniqualvolta vengano impiegati SABA o LABA a rapida insorgenza come il formoterolo per il controllo dei sintomi, può essere una valida alternativa all'utilizzo giornaliero di CSI centrata sul paziente, con il risultato di una maggiore aderenza alla terapia, una esposizione totale ai corticosteroidi significativamente inferiore ed una migliore autogestione da parte del paziente (12).

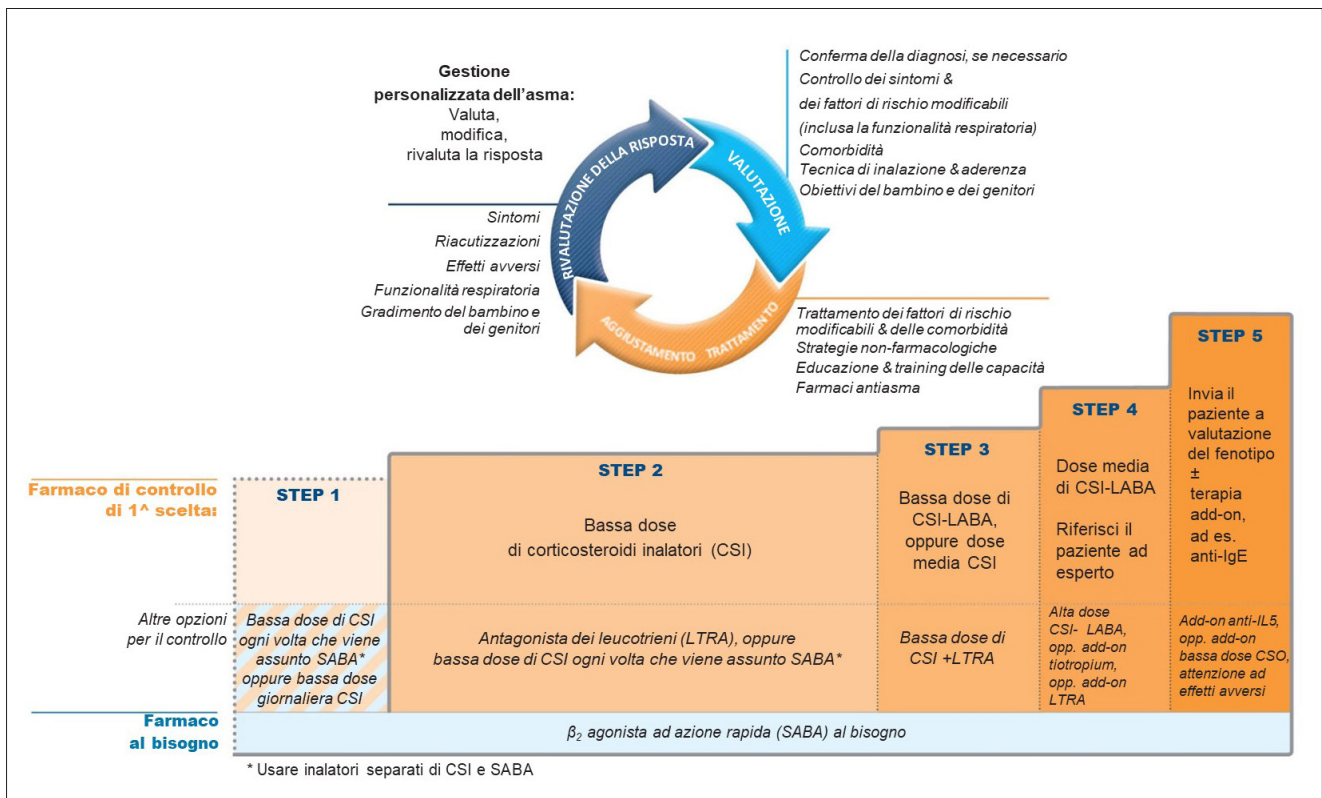


Fig. 2: Algoritmo di trattamento in età scolare (6-11 anni) secondo il report GINA 2020.

NOVITÀ IN ETÀ ADOLESCENZIALE

Nello step 1 del trattamento di adulti e adolescenti le evidenze correnti raccomandano l'utilizzo di basse dosi di budesonide associato a formoterolo al bisogno sia come *preferred reliever* che come *preferred controller*. In alternativa, ogniqualvolta venga assunto SABA viene raccomandato di assumere anche basse dosi di CSI. Per lo step 2 invece vengono raccomandate basse dosi giornaliere di CSI o un'associazione di basse dosi CSI-formoterolo al bisogno. La figura 3 riassume l'algoritmo di trattamento in adulti e adolescenti proposto dal report GINA 2020. Per ciò che riguarda la dose raccomandata CSI-formoterolo al bisogno, la dose massima corrisponde a un totale di 72 mcg/die di formoterolo, sebbene in studi condotti nell'asma lieve dosi così elevate siano state osservate raramente, con un utilizzo medio di circa 3-4 dosi/settimana (8,9,13). In Italia sono disponibili formulazioni da 160 mcg/4,5 mcg/inalazione e da 80 mcg/4,5 mcg/inalazione, quest'ultima prescrivibile per i bambini da 6 a 11 anni.

NOVITÀ NELLA TERAPIA BIOLOGICA

Il primo farmaco biologico ad essere stato approvato nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni per il trattamento dell'asma allergico grave non controllato da alte dosi di CSI/LABA, è l'omalizumab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE che determina diminuzione delle IgE libere, down-regolazione dei recettori dei mastociti, dei basofili e delle cellule dendritiche, prevenendo il rilascio di mediatori dell'infiammazione dalle stesse (14, 15). In alcuni studi condotti su popolazioni pediatriche, l'impiego di omalizumab ha dimostrato una riduzione del numero delle riacutizzazioni e del ricorso alla terapia al bisogno, con miglioramento della funzione polmonare e buon profilo di sicurezza (16-18).

Il mepolizumab, anticorpo monoclonale anti IL-5, è stato approvato dall'EMA nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni per il trattamento dell'asma eosinofilo refrattario severo (già approvato negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni) e conta eosinofila nel sangue peri-

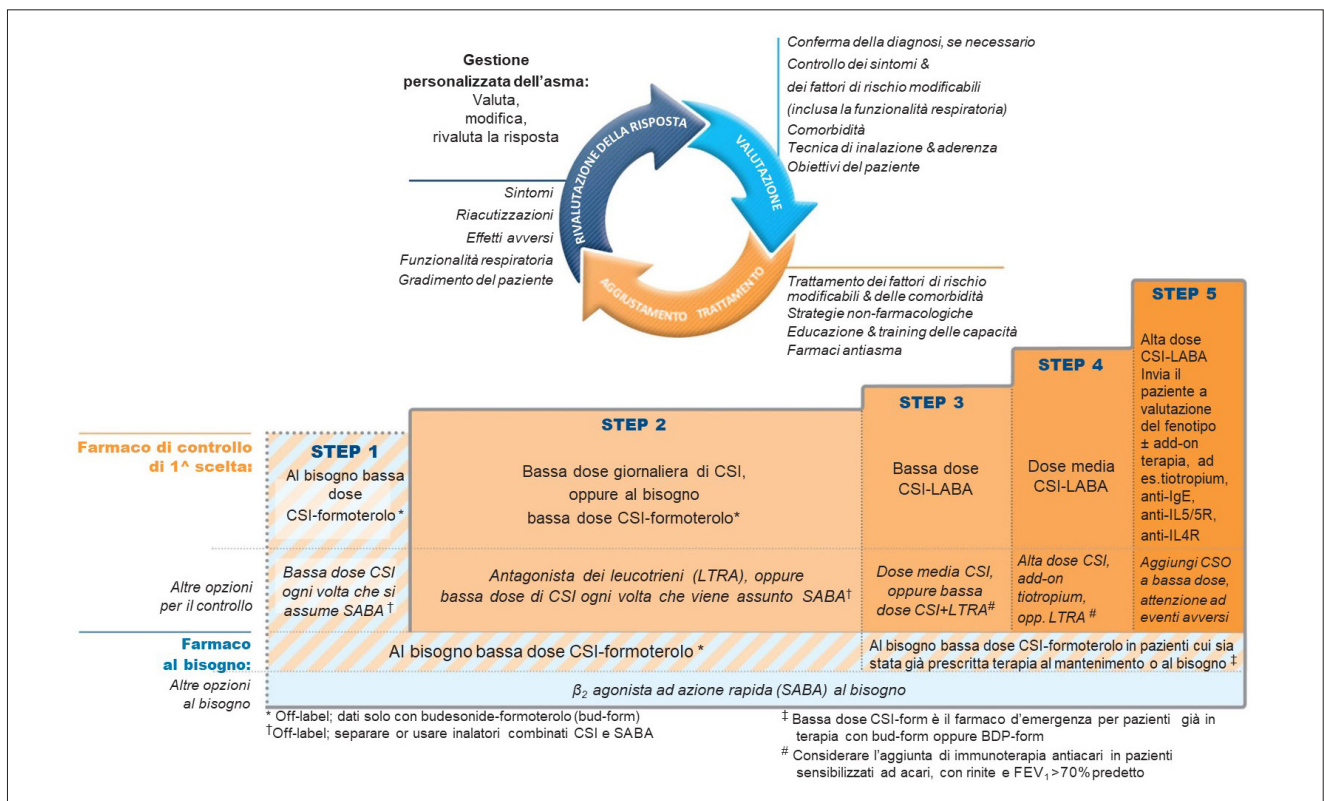


Fig. 3: Algoritmo di trattamento in adulti e adolescenti secondo il report GINA 2020.

ferico ≥ 150 eosinofili/mmc. I dati di efficacia sono limitati a un singolo studio che ha arruolato 30 bambini con un *follow-up* di 52 settimane e non ha riscontrato eventi avversi gravi o fatali farmaco-correlati. Le evidenze hanno dimostrato che mepolizumab riduce la conta degli eosinofili nel sangue e le riacutizzazioni dell'asma, migliorando il controllo della patologia (19). Di recente il farmaco è stato approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) anche in Italia per l'impiego nella stessa fascia d'età (≥ 6 anni).

Anticorpo monoclonale con meccanismo simile ma diretto contro la subunità α del recettore per IL-4 (anti-IL-4R α) è il dupilumab, attualmente approvato anche in Italia nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni per il trattamento dell'asma eosinofilo grave con infiammazione di tipo 2, aumento di eosinofili ematici (≥ 150 cell/ μ l) e/o FeNO (≥ 20 ppb), non controllato da CSI a dose alta e altro farmaco di mantenimento, e per l'asma grave dipendente da corticosteroidi orali. Nei pazienti trattati con dupilumab si è assistito ad una riduzione di circa il 50% delle riacutizzazioni gravi, con un significativo miglioramento della qualità della vita, del controllo dei sintomi e della funzionalità polmonare (20, 21).

RISCHIO DI EFFETTI AVVERSI AL MONTELUKAST

L'aggiornamento GINA 2020 mette in evidenza il recente *warning box* della Food and Drug Administration (FDA) americana emesso a Marzo 2020 nei confronti del Montelukast, farmaco con attività antagonista sui recettori per i leucotrieni, a causa degli effetti indesiderati di tipo neuropsichiatrico osservati a seguito della sua assunzione a tutte le età, compresa la fascia pediatrica. L'avvertimento FDA è stato seguito nel luglio 2020 dall'emissione di una nota dell'AIFA. Tra gli effetti avversi, seppur rari, sono stati riscontrati disturbi dell'umore e comportamentali, alterazione dell'attività onirica inclusi insonnia, incubi, sonnambulismo, comparsa di agitazione, comportamento aggressivo o ostilità, fino all'ideazione suicidaria. Questo problema assume particolare rilevanza nell'età adolescenziale, fase di transizione caratterizzata di per sé da profondi mutamenti sia fisici che psicologici e neurobiologici, e quindi terreno

fertile per lo sviluppo, soprattutto in soggetti predisposti, di disturbi del comportamento e psichici.

Pertanto la FDA ha consigliato agli operatori sanitari di considerare attentamente benefici e rischi degli effetti correlati alla terapia con montelukast prima di prescrivere il farmaco e di monitorare strettamente il paziente durante il trattamento (22).

CONCLUSIONI

L'aggiornamento GINA 2020 conferma la necessità dell'impiego del CSI dalle fasi più precoci del trattamento dell'asma lieve. L'associazione CSI-formoterolo in particolare acquisisce un ruolo di primo piano nella terapia di adulti e adolescenti poiché si è dimostrato superiore all'utilizzo di solo SABA in monoterapia nel ridurre le riacutizzazioni gravi di malattia. Il ruolo del SABA rimane attualmente contemplato nei bambini al di sotto degli 11 anni di età. È auspicabile dunque, tra gli obiettivi futuri, la raccolta di ulteriori evidenze a supporto di CSI-formoterolo rispetto al solo SABA nel bambino in età scolare e prescolare, così come sono necessarie evidenze aggiuntive negli *step* dal 3 al 5 di trattamento.

Infine, per quanto riguarda le forme gravi di malattia, si segnala la definitiva approvazione dell'anticorpo monoclonale Mepolizumab nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni nel trattamento dell'asma eosinofilo severo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). <http://ginasthma.org>. Ultimo accesso 7 dicembre 2020.
- (2) Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma (Aggiornamento 2020). <https://ginasma.it/> Ultimo accesso: 7 dicembre 2020.
- (3) Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62: 591–604.
- (4) O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Oct 15; 164: 1392-7.
- (5) Burki TK. New asthma treatment recommendations. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 479.
- (6) Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled β -agonist treatment. *Respir Med* 2000 Aug; 94: 767-71.
- (7) Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A Cohort Analysis of Excess Mortality in Asthma and the use of Inhaled β -agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Mar; 149: 604-10.
- (8) O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865-1876.
- (9) Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877-1887.
- (10) Yoshihara S, Tsubaki T, Ikeda M, et al. The efficacy and safety of fluticasone/salmeterol compared to fluticasone in children younger than four years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30: 195-203.
- (11) Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011 Feb 19; 377: 650-7.
- (12) Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, et al. A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 Jan; 8: 176-185.

- (13) Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020-30.
- (14) Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 583–93.
- (15) Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 459-65.
- (16) Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011; 364: 1005–15.
- (17) Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1210–6.
- (18) Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001 Aug; 108: E36.
- (19) Gupta A, Ikeda M, Geng B, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019 Nov; 144: 1336-1342.
- (20) Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-2496.
- (21) Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-85.
- (22) Montelukast. U.S. Food and Drug Administration website. <https://www.fda.gov/media/135840/download>. Aggiornamento 3 aprile 2020. Ultimo accesso: 7 dicembre 2020.