

Il controllo dell'asma bronchiale: come definirlo e come ottenerlo

Bronchial asthma control: how to define and how to obtain

Claudio Micheletto

UOC di Pneumologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Ground Control to Major Tom
(David Bowie, Space Oddity, 1969)

Riassunto

Le diverse Linee Guida (LG) per la gestione dell'asma bronchiale sono concordi nel considerare un obiettivo primario il controllo pressoché totale dei sintomi, che è considerato raggiungibile nella maggior parte degli asmatici. I diversi documenti non forniscono una definizione univoca di controllo dell'asma, ma concordano che tale valutazione vada condotta in due ambiti: il controllo dei sintomi attuali e il rischio futuro di scarso controllo della malattia, in termini di riacutizzazioni e riduzione della funzione respiratoria. Alcuni studi clinici hanno evidenziato che un soddisfacente controllo dell'asma bronchiale è ottenibile nella maggior parte dei pazienti. Lo studio GOAL, in particolare, ha dimostrato che una corretta gestione farmacologica dell'asma bronchiale consente un buon controllo della malattia in circa il 76% della popolazione in studio. Le LG differiscono anche per i diversi algoritmi decisionali terapeutici, in particolare per quanto riguarda le indicazioni all'impiego dei β_2 -agonisti a breve durata d'azione al bisogno nelle fasi più lievi della malattia. Il documento GINA propone nelle forme di asma lieve come primo approccio terapeutico (*track 1*) l'associazione ICS/formoterolo al bisogno, suggerendo come strategia alternativa (*track 2*) l'assunzione di un ICS ogni volta che viene assunto un SABA. Lo studio APPARENT 2 ha valutato per la prima volta le abitudini prescrittive degli pneumologi, e di altri medici internisti e generalisti, in cinque diversi Paesi. I medici ed i pazienti continuano a dare priorità al controllo dei sintomi rispetto alla riduzione delle riacutizzazioni, preferendo un trattamento regolare con ICS/LABA (con o senza un SABA al bisogno – *track 2*) negli asmatici non controllati da moderati a severi.

Parole chiave: asma bronchiale, Linee Guida, definizione di controllo dell'asma

Summary

The various guidelines for the management of bronchial asthma agree in considering the almost total control of symptoms as a primary objective, which is considered achievable in most asthmatics. The various documents do not provide a single definition of asthma control but agree that this assessment should be conducted in two areas: the control of current symptoms and the future risk of poor control of the disease, in terms of exacerbations and reduction of respiratory function. Some clinical studies have shown that satisfactory control of bronchial asthma is achievable in most patients. The GOAL study demonstrated that correct pharmacological management of bronchial asthma allows good control of bronchial asthma in approximately 76% of the study population. The guidelines also differ in the different therapeutic decision-making algorithms, as regards the indications for the use of short-acting β_2 -agonists as needed in the milder stages of the disease. The GINA document proposes the ICS/formoterol combination as needed as the first therapeutic approach (*track 1*) for mild asthma, suggesting as an alternative strategy (*track 2*) the assumption of an ICS every time a SABA is taken. The APPARENT 2 study for the first time evaluated the prescribing habits of pulmonologists, and other internists and general practitioners, in five different countries. Physicians and patients continue to prioritize symptom control over exacerbation reduction, preferring regular ICS/LABA treatment (with or without as-needed SABA – *track 2*) in uncontrolled moderate-to-severe asthma.

Key words: bronchial asthma, guidelines, definition of asthma control

Ricevuto/Received: 27/02/2023
Accettato/Accepted: 08/03/2023

Corrispondenza

Claudio Micheletto
UOC di Pneumologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
piazzale Stefani 1, Verona
claudio.micheletto@univr.it

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti per la partecipazione a board o come speaker a congressi da: A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Firma, GlaxoSmithKline, Laboratori Guidotti, Novartis Farma, Sanofi, Zambon.

Come citare questo articolo:

Micheletto C. Il controllo dell'asma bronchiale: come definirlo e come ottenerlo. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2023;38:21-27. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-671>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

L'asma bronchiale è una patologia respiratoria ad elevata epidemiologia che colpisce circa 300 milioni di persone nel mondo con una significativa morbilità e mortalità ¹. Si tratta di una malattia eterogenea caratterizzata da limitazione variabile del flusso aereo, iperreattività bronchiale, ipersecrezione mucosa e infiammazione delle vie aeree, che determina una ostruzione bronchiale con conseguenti sintomi di respiro sibilante, dispnea e senso di costrizione toracica ². I pazienti affetti da asma sono limitati dai sintomi quotidiani, in particolare tosse, mancanza di respiro, costrizione toracica, respiro sibilante, e riferiscono una notevole compromissione delle attività fisiche quotidiane, come salire le scale, camminare velocemente e fare la spesa ³. Gli asmatici possono avere difficoltà a dormire, limitazioni nel lavoro e nella vita sociale ⁴. Inoltre, il peso della malattia grava anche sugli aspetti emotivi per l'aumento del livello di ansia e di depressione ⁵. Dopo una corretta diagnosi funzionale, nella maggior parte dei casi l'asma bronchiale può essere controllata efficacemente con la terapia farmacologica, che prevede soprattutto l'uso di corticosteroidi inalatori (ICS), che sono in grado di ridurre l'infiammazione bronchiale, con conseguente impatto su tutti gli aspetti della malattia. Gli ICS possono essere eventualmente associati a broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA), altra classe farmacologica in grado di controllare l'asma, in coloro che presentano una maggiore frequenza di sintomi ⁶. Le diverse Linee Guida (LG) o documenti internazionali di riferimento per la diagnosi e la gestione dell'asma si sono focalizzati sulla valutazione e classificazione della severità dei sintomi, della limitazione delle vie aeree e funzionalità delle vie aeree per assegnare un corretto trattamento farmacologico ⁶⁻¹⁰. Tutti i documenti sono peraltro concordi nel considerare un obiettivo primario il controllo pressoché totale dei sintomi, che è ritenuto raggiungibile nella maggior parte degli asmatici.

LG a confronto: valutazione del controllo e della gravità dell'asma

Per migliorare la gestione complessiva dell'asma bronchiale sono state proposte diverse LG o documenti di

riferimento, sia nazionali che internazionali, allo scopo di uniformarne la gestione. I diversi documenti non forniscono una definizione univoca di controllo dell'asma, ma concordano che tale valutazione vada condotta in due ambiti: il controllo dei sintomi attuali e il rischio futuro di scarso controllo della malattia, in termini di riacutizzazioni e riduzione della funzione respiratoria. Le LG BTS/SIGN ⁷ si pongono come obiettivo il controllo totale, definito come assenza di sintomi e di riacutizzazioni, mentre il documento NAEP-EPR3 definisce i criteri di un controllo soddisfacente in termini di frequenza dei sintomi, funzione respiratoria, uso della terapia al bisogno e riacutizzazioni ⁹. Le LG *Global Initiative for Asthma* (GINA) definiscono il controllo dell'asma come minimizzazione dei sintomi, sia diurni che notturni, mancato uso dei broncodilatatori al bisogno e capacità di svolgere le normali attività quotidiane (Tab. I) ¹⁰. Inoltre, nel documento GINA viene abbandonata la distinzione tra asma lieve intermittente e persistente, con importanti conseguenze dal punto di vista del trattamento farmacologico, mentre tale distinzione viene invece mantenuta nelle LG NAEP-EPR3. Quello che emerge dal confronto tra le LG è che i *cut-off* utilizzati per distinguere i diversi livelli di gravità, come pure le combinazioni tra le variabili adottate per definire il controllo, sono convenzionali e si basano non tanto sulle evidenze scientifiche, quanto sulla necessità di offrire algoritmi decisionali che siano utili nella gestione clinica. Le LG prevedono una gestione farmacologica a *step-up* o *step-down* a seconda del controllo raggiunto, in particolare per quanto riguarda il dosaggio degli ICS, per cui le definizioni dovrebbero essere accuratamente precisate. Il documento internazionale di riferimento GINA pone l'asticella del controllo molto in alto ed evidenzia un obiettivo ambizioso raggiungibile nella grande maggioranza dei pazienti. Gli asmatici che raggiungono un buon controllo, infatti, sono coloro che non presentano alcun impatto della malattia in termini di:

- sintomi diurni più di due volte a settimana;
- risvegli notturni dovuti all'asma;
- necessità di usare il farmaco d'emergenza più di due volte la settimana;
- limitazioni alle attività quotidiane dovute all'asma.

Tabella I. Valutazione GINA del controllo dell'asma negli adulti, adolescenti e bambini di 6-11 anni ¹⁰.

Controllo dei sintomi dell'asma			Livello di controllo dei sintomi dell'asma		
	Nelle ultime 4 settimane il paziente ha avuto:		Buon controllo	Parziale controllo	Non controllo
• Sintomi diurni di asma più di due volte la settimana?	Si	No	Nessuno di questi	1-2 di questi	3-4 di questi
• Risvegli notturni dovuti all'asma?	Si	No			
• Necessità di usare il farmaco di emergenza più di due volte la settimana?	Si	No			
• Limitazione delle attività quotidiane dovute all'asma?	Si	No			

Controllo dell'asma negli studi clinici e nella *real-life*

Alcuni studi clinici hanno evidenziato che un soddisfacente controllo dell'asma bronchiale è ottenibile nella maggior parte dei pazienti. Lo studio GOAL, in particolare, ha dimostrato che una corretta gestione farmacologica dell'asma bronchiale consente un buon controllo in circa il 76% della popolazione in studio, che comprendeva un ampio spettro di severità della malattia¹¹. I pazienti trattati con l'associazione ICS/LABA (fluticasone/salmeterolo) ottenevano più rapidamente un buon controllo e con un dosaggio di ICS più basso rispetto a coloro che erano stati trattati con il solo ICS. Inoltre, i tassi di riacutizzazione sono risultati molto bassi e con punteggi relativi allo stato di salute vicino ai livelli massimali. L'asma totalmente controllata è definita in questo studio come la completa assenza di tutti i segni di asma per almeno sette delle otto settimane. L'asma ben controllata è una definizione pragmatica basata sulla definizione delle LG. Queste stringenti definizioni di controllo dell'asma bronchiale non erano mai state precedentemente usate negli studi clinici.

Lo studio GOAL evidenzia per la prima volta un obiettivo ambizioso per la gestione di questa patologia, che consente agli asmatici di condurre una vita normale, non limitata da sintomi o riacutizzazioni. Le difficoltà nella sua proposizione quotidiana sono soprattutto organizzative, visto che i soggetti inclusi presentano una aderenza ottimale, misurano il picco di flusso espiratorio tutti i giorni, effettuano una visita tutti i mesi per adeguare la terapia dopo aver valutato i parametri funzionali e del controllo sintomatologico.

I risultati dello studio clinico non sono sempre riproducibili nella *real-life*, che si caratterizza invece per un ridotto numero di pazienti che possono essere considerati controllati, con pochi sintomi e scarsi accessi al pronto soccorso per riacutizzazioni¹²⁻¹⁵. Lo scarso controllo della malattia non è presente solo negli *step* più severi, ma anche negli *step* più lievi. Le motivazioni di questa differenza tra studi clinici e *real-life* sono da riferirsi soprattutto alla scarsa aderenza, visto che la maggior parte dei pazienti effettua la terapia solo al bisogno, anche in Italia, preferendo l'uso dei broncodilatatori al bisogno *short-acting* (SABA), abbandonando progressivamente l'uso quotidiano degli ICS¹⁶.

Recenti osservazioni hanno tuttavia dimostrato che anche nella *real-life* il controllo dell'asma bronchiale è un obiettivo realistico. Lo studio Salford, che ha coinvolto pazienti asmatici adulti valutati dai Medici di Medicina Generale (MMG) in Inghilterra, con diagnosi di asma bronchiale sintomatica, ha valutato l'impatto di un trattamento con un ICS/LABA da usare una volta al giorno (fluticasone fuoroato/vilanterolo, 100 o 200 µg di steroide) oppure dell'ottimizzazione della solita terapia¹⁷.

I pazienti sono stati valutati per i successivi 12 mesi, secondo usuale pratica clinica ambulatoriale. Dopo 24 settimane, il punteggio valutato con il questionario ACT (*Asthma Control Test*) è aumentato di 4,4 punti rispetto al basale nei pazienti trattati con fluticasone fuoroato/vilanterolo, confrontato con i 2,8 punti nel gruppo trattato con la consueta terapia (differenza di 1,6 punti, $p < 0,0001$). La differenza è risultata particolarmente evidente rispetto a coloro che usavano solamente gli ICS come unica terapia regolare ed i SABA in aggiunta al bisogno. La proporzione di pazienti che hanno risposto in base al punteggio totale AQLQ (Questionario sulla Qualità di Vita negli Asmatici) era significativamente più alta nel gruppo fluticasone fuoroato e vilanterolo rispetto al gruppo di trattamento abituale alla settimana 52 (aumento dal basale di $\geq 0,5$; OR 1,79, $p < 0,0001$). Nel trattamento abituale erano comprese le altre associazioni ICS/LABA. Gli Autori dello studio hanno concluso che nei pazienti con una diagnosi da parte del Medico di Medicina Generale di asma bronchiale sintomatica, in terapia inalatoria di mantenimento, l'inizio di un trattamento regolare con un ICS/LABA a lunga durata d'azione con fluticasone/vilanterolo migliora il controllo dell'asma senza evidenza di eventi avversi rispetto alla terapia usuale¹⁷.

LG a confronto: terapia

Il confronto tra i diversi algoritmi decisionali terapeutici proposti dalle LG e dai documenti internazionali, in particolare per quanto riguarda le indicazioni all'impiego dei β_2 -agonisti a breve durata d'azione (*short-acting* β_2 -agonists, SABA) al bisogno (PRN) è stato uno degli argomenti maggiormente discussi del progetto "Revolution in asma"¹⁸. Le LG NICE, BTS/SIGN e NAEPP-EPR (1997-2020) raccomandano l'impiego dei SABA al bisogno per alleviare i sintomi. Le LG NICE ne raccomandano l'uso nell'asma intermittente come unica terapia e in associazione alla terapia di fondo nell'asma persistente da lieve a grave. L'indicazione delle LG NAEPP-EPR 2020 per quanto riguarda il trattamento dell'asma lieve intermittente non è stata modificata rispetto alla versione del 1997: "Il SABA assunto al bisogno per trattare i sintomi costituisce generalmente una terapia sufficiente per l'asma intermittente" (EPR2 1997).

Il documento GINA (2020-21) non differenzia più l'asma lieve intermittente da quella persistente, assimilandolo in un'unica entità, e non raccomanda più il trattamento con soli β_2 -agonisti a breve durata d'azione senza gli ICS¹⁰. L'abolizione dei SABA al bisogno, nell'asma lieve, viene evidenziato come uno degli obiettivi prioritari da raggiungere, visto il rischio di riacutizzazioni e di severi eventi avversi determinati dal sovradosaggio. Di conseguenza, il documento GINA propone nelle forme di asma lieve come

Tabella II. Differenti indicazioni delle linee guida NAEPP-EPR e GINA nei primi step dell'asma bronchiale.

Linee guida NAEPP-EPR ⁹	Linee guida GINA ¹⁰
<ul style="list-style-type: none"> Step 1: SABA prn 	<ul style="list-style-type: none"> Track 1: ICS/formoterolo al bisogno (Step1-2)
<ul style="list-style-type: none"> Step 2: ICS a bassa dose quotidiani e SABA prn 	<ul style="list-style-type: none"> Track 2: ICS contestualmente a SABA (step 1)
	<ul style="list-style-type: none"> Track 2: ICS a bassa dose come mantenimento, SABA al bisogno (step 2)

primo approccio terapeutico (*track 1*) l'associazione ICS/formoterolo al bisogno, suggerendo come strategia alternativa (*track 2*) l'assunzione di un ICS ogni volta che viene assunto un SABA. Nell'asma lieve persistente le LG NICE, BTS/SIGN e NAEPP- EPR (2020) consigliano come terapia di fondo un ICS con un SABA al bisogno e come alternativa le sole LG NAEPP-EPR (2020) raccomandano un ICS assunto con un SABA sempre al bisogno. Nello step 3 (*track 1*) le GINA raccomandano una terapia fissa e al bisogno con ICS/formoterolo con basse dosi di ICS (strategia MART, *Maintenance And Reliever Therapy*)¹⁹ e con dosi medie di ICS nello step 4, analogamente alle LG NAEPP-EPR (2020) che però sottolineano che se il paziente è ben controllato con LABA/ICS in mono o doppia somministrazione giornaliera e SABA al bisogno non è necessaria alcuna modifica della terapia. Le diverse LG si differenziano soprattutto per la strategia farmacologica da proporre nelle fasi iniziali della malattia (Tab. II).

Studio APPaRENT

Lo studio APPaRENT 2 è stato ideato per comprendere gli attuali approcci al trattamento dell'asma bronchiale e quali di questi sono in linea con le ultime raccomandazioni del documento di riferimento GINA nella pratica clinica quotidiana. Lo studio include differenti Paesi rispetto a coloro che avevano precedentemente partecipato allo studio APPaRENT 1, per verificare le diverse attitudini degli pneumologi e dei pazienti nei confronti di una gestione dell'asma che poteva prevedere un trattamento regolare rispetto ad una strategia a dosaggio flessibile²⁰. Lo studio APPaRENT 2 è uno studio multinazionale, trasversale, volontario, basato su un sondaggio online che ha incluso pazienti con asma e medici in cinque Paesi in cui la terapia MART è approvata (Argentina, Brasile, Francia, Italia e Messico). Pazienti e medici sono stati reclutati tra agosto e novembre 2021 e sono stati invitati a completare un sondaggio online autogestito nelle lingue dei rispettivi Paesi. I pazienti eleggibili avevano un'età ≥ 18 anni con una storia auto-riferita di una diagnosi passata o attuale di asma effettuata da un medico e un uso auto-riferito di un inalatore prescritto per almeno 6 mesi. I medici eleggibili erano medici di base, medici di medicina interna o pneumologi con ≥ 3 anni di pratica clinica che hanno trattato in media ≥ 4 pazienti con asma ogni mese. Sono stati esclusi i medici che erano responsabili di decisioni regolatorie sui farmaci o che erano impiegati da un'azienda farmaceutica al momento dello studio. Hanno completato la *survey* un numero consistente di pazienti e medici, rispettivamente 650 (circa 330 per Paese) e 1.080 (216 per Paese).

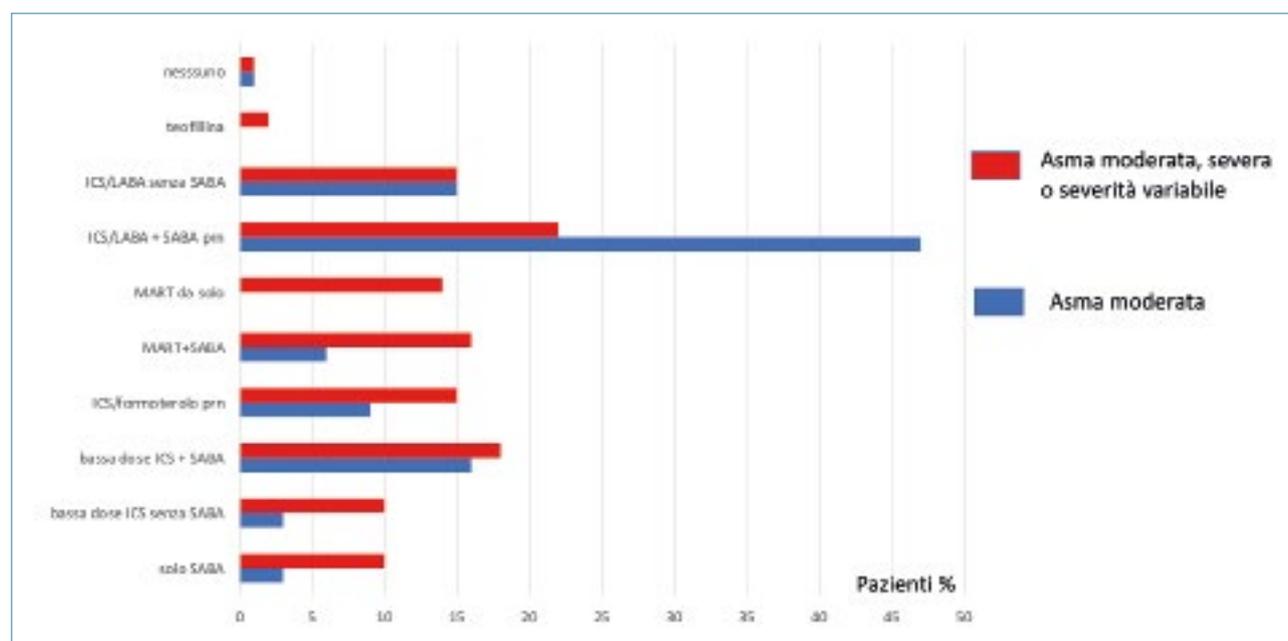


Figura 1. Prescrizioni riportate dai medici secondo la gravità dell'asma (mod. da Chapman KR, et al.²⁰ con il permesso di Elsevier).

Complessivamente il 34% dei pazienti ha riportato di aver avuto una prescrizione di un solo SABA per l'uso al bisogno, il 28% riportava una prescrizione di una terapia regolare di mantenimento quotidiana e un SABA al bisogno e il 27% riportava una prescrizione di una terapia regolare di mantenimento. Il 20% dei pazienti riportava un unico inalatore per un uso sia regolare che al bisogno. I medici hanno riportato le loro abitudini prescrittive per i soggetti asmatici (Fig. 1). Le diverse categorie farmacologiche non erano mutualmente esclusive. Per i pazienti con un'asma moderata severa, o di severità fluttuante, i medici riportavano più frequentemente una prescrizione di un ICS/LABA usato regolarmente con un SABA aggiuntivo usato al bisogno (47%). Le altre opzioni terapeutiche prescritte includevano ICS/LABA senza il SABA (15%), bassa dose di ICS + SABA (16%), combinazione a dose fissa ICS/formoterolo (9%), MART + SABA (6%), bassa dose ICS senza SABA (3%) e solo il SABA (3%).

Tra i pazienti che seguivano regolarmente una strategia con un dosaggio regolare, l'85% riportava di avere una prescrizione per un SABA al bisogno. I più frequenti fattori riportati dai medici per la prescrizione di un SABA al bisogno oltre che un ICS/LABA sono stati: desiderio espresso dai pazienti di avere un farmaco al bisogno per sentirsi più sicuro (57%), comodità dei pazienti di avere un ulteriore inalatore al bisogno

in macchina, al lavoro, in viaggio, etc. (50%). Complessivamente, la combinazione ICS/LABA + SABA al bisogno è stata prescritta come trattamento dopo *follow-up* per il 44% dei pazienti e un ICS/LABA senza SABA per il 15% dei pazienti. Gli pneumologi hanno scelto un approccio PRD per i loro pazienti più frequentemente degli altri medici; la combinazione ICS/LABA + SABA al bisogno è stata prescritta per il 55% dei pazienti, confrontato con il 43% degli MMG e con il 48% dei medici internisti (Fig. 2).

I risultati di questo studio sottolineano come i medici e i pazienti diano la priorità al controllo dei sintomi dell'asma rispetto alla riduzione delle riacutizzazioni e, come tale, PRD con ICS/LABA con/senza SABA al bisogno rimane un approccio terapeutico preferito per i pazienti con asma non controllata da moderata a grave, in particolare tra gli pneumologi. Ciò suggerisce che i medici sono più allineati e prescrivono più frequentemente secondo le raccomandazioni GINA 2021 *track 2* (PRD) rispetto a *track 1* (MART). Un'alta percentuale di pazienti a cui è stata prescritta la MART ha riferito anche di aver ricevuto inalazioni al bisogno prescritte in modo inappropriato, che spesso sono state fornite su loro richiesta, suggerendo che i pazienti potrebbero percepire la loro asma come non adeguatamente controllata dalla terapia MART. Se il MART deve essere implementato correttamente, l'educazione del paziente sarà es-

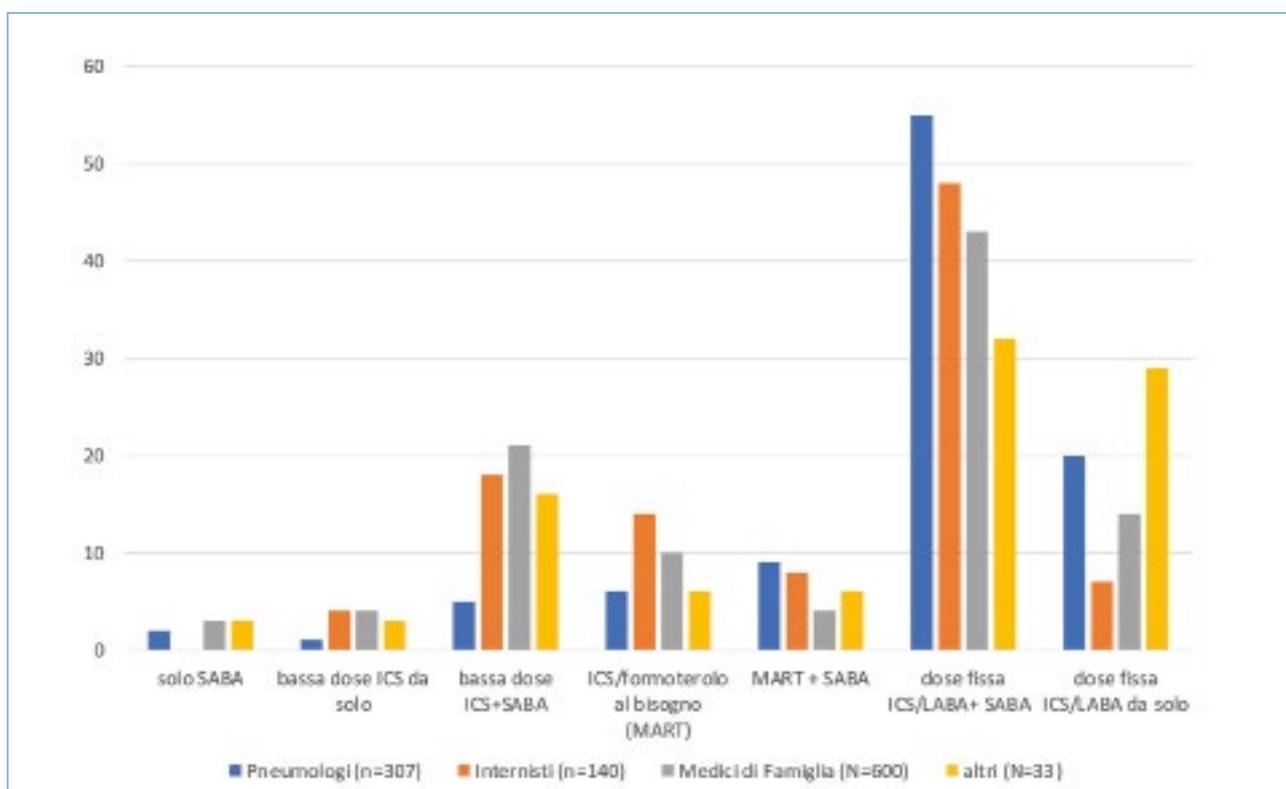


Figura 2. Prescrizioni riportate dai medici secondo le differenti specializzazioni (mod. da Chapman KR, et al. ²⁰ con il permesso di Elsevier).

senziale per evitare confusione con l'uso di SABA. C'è confusione tra le strategie di sollievo nel mondo reale; la corretta implementazione delle strategie "track 1" o "track 2" richiederà l'educazione sia del paziente che del medico.

Conclusioni

Il controllo dell'asma bronchiale è fondamentale nella gestione di questa patologia. Tutte le LG e i documenti di riferimento internazionale evidenziano la necessità per i pazienti di non presentare sintomi diurni, notturni, limitazioni nelle comuni attività quotidiane né riacutizzazioni. Oltre alla valutazione attuale, al momento della visita, le LG suggeriscono anche la valutazione del rischio futuro, come ad esempio le possibili riacutizzazioni ed il decadimento della funzionalità respiratoria. I *trial* clinici, ma anche alcune recenti osservazioni in *real-life*, hanno dimostrato che l'obiettivo "controllo totale" non è astratto dalla realtà, ma potenzialmente raggiungibile nella maggior parte dei pazienti, pur con diversa iniziale gravità di malattia. Le LG differiscono sulla precisa definizione di controllo ottimale, ma soprattutto sulla strategia iniziale da adottare nell'asma lieve.

La differente strategia di entrata secondo il documento GINA (*track 1* o *track 2*) condiziona poi le strategie successive, visto che nel *track 1* si mantiene una strategia adattabile con ICS/formoterolo, che oltre a una terapia regolare è anche un farmaco al bisogno; mentre nel *track 2* alla terapia regolare con ICS/LABA viene suggerito un SABA al bisogno. Lo studio APPARENT 2 ha valutato per la prima volta le abitudini prescrittive degli pneumologi, e di altri medici internisti e generalisti, in cinque diversi Paesi. I medici e i pazienti continuano a dare priorità al controllo dei sintomi rispetto alla riduzione delle riacutizzazioni, preferendo un trattamento regolare con ICS/LABA (con o senza un SABA al bisogno) negli asmatici non controllati da moderati a severi.

Bibliografia

- Agache I, Eguluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy* 2021;76:3390-3407. <https://doi.org/10.1111/all.15054>
- Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, et al. Asthma. *Lancet* 2023;S0140-6736(22)02125-0. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02125-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02125-0)
- Ali R, Ahmed N, Salman M, et al. Assessment of quality of life in bronchial asthma patients. *Cureus* 2020;12:e10845. <https://doi.org/10.7759/cureus.10845>
- Opolski M, Wilson I. Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005;1:18. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-1-18>
- Vermeulen F, Garcia G, Ninane V, et al. Activity limitation and exertional dyspnea in adult asthmatic patients: what do we know? *Respir Med* 2016;117:122-130. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.003>
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline NG80. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 29 November 2017 – Last updated: 22 March 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 15. British guideline on the management of asthma. Revised edition published July 2019. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3). Guidelines for the diagnosis and management of asthma – Summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S94-S138. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.043>
- Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC). 2020 Focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1217-1270. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.003>
- Global Initiative for Asthma. Strategia globale per la gestione e la prevenzione dell'asma (Aggiornamento 2019). <https://ginasma.it/>
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170:836-844. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0330C>
- FitzGerald JM, Tavakoli H, Lynd LD, et al. The impact of inappropriate use of short acting beta agonists in asthma. *Respir Med* 2017;131:135-140. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.08.014>
- Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802-807. <https://doi.org/10.1183/09031936.00.16580200>
- Cabrera CS, Nan C, Lindarck N, et al. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting β_2 -agonist use in asthma. *Eur Respir J* 2020;55:1901858. <https://doi.org/10.1183/13993003.01858-2019>
- Papaioannou AI, Kostikas K, Zarvas E, et al. Control of asthma in real life: still a valuable goal? *Eur Resp Rev* 2015;24:361-369. <https://doi.org/10.1183/16000617.00001615>
- Di Marco F, D'Amato M, Lombardo FP, et al. The burden of short-acting β_2 -agonist use in asthma: is there an Italian case? An update from SABINA program. *Adv Ther* 2021;38:3816-3830. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01772-0>
- Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, et al.; Salford Lung Study Investigators. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel

group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;190:2247-2255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8)

- ¹⁸ Vaghi A, Asero R, Calderazzo M, et al. "Revolution in asma": un nuovo paradigma nei programmi di aggiornamento e implementazione delle linee guida per la gestione dell'asma. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2022;37:101-116. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-632>
- ¹⁹ O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budeson-

ide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-136. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-884OC>

- ²⁰ Chapman KR, Canonica GW, Lavoie KL, et al. Patients' and physicians' perspectives on the burden and management of asthma: results from the APPARENT 2 study. *Respir Med* 2022;201:106948. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106948>