



**STRATEGIA GLOBALE PER
LA GESTIONE E LA PREVENZIONE DELL'ASMA**

AGGIORNAMENTO 2006

Progetto LIBRA, www.progettolibra.it <<http://www.progettolibra.it/>>

Traduzione a cura di Antonella Di Franco e Pierluigi Paggiaro
Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare dell'Università di Pisa

Strategia Globale per la Gestione e Prevenzione dell'Asma - Aggiornamento 2006

GINA EXECUTIVE COMMITTEE*

Paul O'Byrne, MD, Chair
McMaster University
Hamilton, Ontario, Canada

Eric D. Bateman, MD
University of Cape Town
Cape Town, South Africa

Jean Bousquet, MD, PhD
Montpellier University and INSERM
Montpellier, France

Tim Clark, MD
National Heart and Lung Institute
London, United Kingdom

Ken Ohta, MD, PhD
Teikyo University School of Medicine
Tokyo, Japan

Pierluigi Paggiaro, MD
University of Pisa
Pisa, Italy

Soren Erik Pedersen, MD
Kolding Hospital
Kolding, Denmark

Manuel Soto-Quiroz, MD
Hospital Nacional de Niños
San José, Costa Rica

Raj B Singh MD
Apollo Hospital
Chennai, India

Wan-Cheng Tan, MD
St Paul's Hospital,
Vancouver, BC, Canada

GINA SCIENCE COMMITTEE*

Eric D. Bateman, MD, Chair
University of Cape Town
Cape Town, South Africa

Peter J. Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
London, UK

Jean Bousquet, MD, PhD
Montpellier University and INSERM
Montpellier, France

Jeffrey M. Drazen, MD
Harvard Medical School Boston,
Massachusetts, USA

Mark FitzGerald, MD
University of British Columbia
Vancouver, BC, Canada

Peter Gibson, MD
John Hunter Hospital
NSW, New Castle, Australia

Paul O'Byrne, MD
McMaster University
Hamilton, Ontario, Canada

Ken Ohta, MD, PhD
Teikyo University School of Medicine
Tokyo, Japan

Soren Erik Pedersen, MD
Kolding Hospital
Kolding, Denmark

Emilio Pizzichini, MD
Universidade Federal de Santa Catarina
Florianópolis, SC, Brazil

Sean D. Sullivan, PhD
University of Washington
Seattle, Washington, USA

Sally E. Wenzel, MD
National Jewish Medical/Research Center
Denver, Colorado, USA

Heather J. Zar, MD
University of Cape Town
Cape Town, South Africa

REVIEWERS

Louis P. Boulet, MD
Hopital Laval
Quebec, QC, Canada

William W. Busse, MD
University of Wisconsin
Madison, Wisconsin USA

Neil Barnes, MD
The London Chest Hospital, Barts and the
London NHS Trust
London, United Kingdom

Yoshinosuke Fukuchi, MD, PhD
President, Asian Pacific Society of Respiriology
Tokyo, Japan

John E. Heffner, MD
President, American Thoracic Society
Providence Portland Medical Center
Portland, Oregon USA

Dr. Mark Levy
Kenton Bridge Medical Centre
Kenton, United Kingdom

Carlos M. Luna, MD
President, ALAT
University of Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Dr. Helen K. Reddel
Woolcock Institute of Medical Research
Camperdown, New South Wales, Australia

Stanley Szeffler, MD
National Jewish Medical & Research Center
Denver, Colorado USA

GINA Assembly Members Who Submitted Comments

Professor Nguyen Nang An
Bachmai University Hospital
Hanoi, Vietnam

Professor Richard Beasley
Medical Research Institute New Zealand
Wellington, New Zealand

Yu-Zi Chen, MD
Children's Hospital of The Capital Institute of
Pediatrics
Beijing, China

Ladislav Chovan, MD, PhD
President, Slovak Pneumological and
Phthysiological Society
Bratislava, Slovak Republic

Motohiro Ebisawa, MD, PhD
National Sagami Hospital/Clinical
Research Center for Allergology
Kanagawa, Japan

Professor Amiran Gamkrelidze
Tbilisi, Georgia

Dr. Michiko Haida
Hanzomon Hospital,
Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

Dr. Carlos Adrian Jiménez
San Luis Potosí, México

Sow-Hsong Kuo, MD
National Taiwan University Hospital
Taipei, Taiwan

Eva Mantzouranis, MD
University Hospital Heraklion,
Crete, Greece

Dr. Yousser Mohammad
Tishreen University School of Medicine
Lattakia, Syria

Hugo E. Neffen, MD
Children Hospital
Santa Fe, Argentina

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD
University School of Medicine
Krakow, Poland

Afshin Parsikia, MD, MPH
Asthma and Allergy Program
Iran

Jose Eduardo Rosado Pinto,
MDHospital Dona Estefania
Lisboa, Portugal

Joaquín Sastre, MD
Universidad Autonoma de Madrid
Madrid, Spain

Dr. Jeana Rodica Radu
N. Malaxa Hospital
Bucharest, Romania

Mostafizur Rahman, MD
Director and Head, NIDCH
Dhaka, Bangladesh

Vaclav Spicak, MD
Czech Initiative for Asthma
Prague, Czech Republic

G.W. Wong, MD
Chinese University of Hong Kong
Hong Kong, China

GINA Program

Suzanne S. Hurd, PhD
Scientific Director

Sarah DeWeerd
Medical Editor

*(Disclosures for members of GINA Executive and Science Committees can be found at: <http://www.ginasthma.com/Committees.asp?l1=7&l2=2>).

PREFAZIONE

L'asma rappresenta un grave problema di salute in tutto il mondo colpendo persone di tutte le età. Quando non controllato, l'asma può porre gravi limiti alla vita di ogni giorno e a volte può risultare fatale. La prevalenza dell'asma è in aumento, specialmente nei bambini, nella maggior parte dei paesi. L'asma costituisce un carico importante, non solo in termini di costi sanitari ma anche come perdita di produttività e ridotta partecipazione alla vita familiare.

Nelle ultime due decadi, abbiamo assistito a molte conquiste scientifiche che hanno migliorato la nostra comprensione dell'asma e la nostra capacità di gestirla e di controllarla efficacemente. Comunque, le differenze nei sistemi sanitari di cura e la variabilità nella disponibilità delle terapie dell'asma richiedono che le raccomandazioni per la cura dell'asma siano adattate alle condizioni locali nelle diverse comunità. In aggiunta, le organizzazioni sanitarie richiedono informazioni circa i costi dell'asma, come gestire efficacemente questa malattia cronica, e metodi di educazione per sviluppare servizi di cura dell'asma e programmi che possano rispondere ai particolari bisogni e circostanze all'interno dei vari paesi.

Nel 1993, il National Heart, Lung and Blood Institute collaborò con l'Istituto Mondiale di Sanità (World Health Organization) per promuovere un Workshop Report "Global Strategy for Asthma Management and Prevention". Questo produsse un piano completo per gestire l'asma, allo scopo di ridurre la disabilità cronica e le morti premature, permettendo ai pazienti asmatici di avere una vita piena e produttiva.

Allo stesso tempo, la Global Initiative for Asthma (GINA) era implementata per sviluppare una rete di soggetti, organizzazioni e strutture sanitarie pubbliche per disseminare le informazioni relative alla cura, assicurando allo stesso tempo un meccanismo per incorporare i risultati di studi scientifici nella cura dell'asma. Sono state preparate pubblicazioni basate sul Report GINA, e queste sono state tradotte in diverse lingue per promuovere la collaborazione internazionale e la disseminazione delle informazioni. Per disseminare le informazioni relative all'asma, è stata promossa una Assemblea GINA, che comprende esperti dell'asma da molti paesi per effettuare workshops con medici locali e "opinion leader" nazionali, e per effettuare seminari ed incontri a livello nazionale ed internazionale. Inoltre, GINA ha iniziato la Giornata Mondiale dell'Asma (nel 2001) che ha ottenuto una sempre maggiore attenzione ogni anno per aumentare la consapevolezza circa il carico sociale dell'asma, e per iniziare attività a livello locale/nazionale per educare le famiglie e i professionisti sanitari circa i metodi per gestire e controllare l'asma.

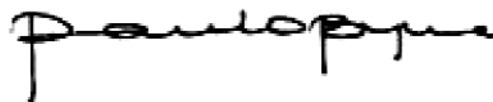
Nonostante questi sforzi di disseminazione, gli studi osservazionali internazionali forniscono diretta evidenza di un controllo non ottimale dell'asma in molti paesi, nonostante la disponibilità di terapie efficaci. E' chiaro che se le raccomandazioni contenute in questo Report hanno lo scopo di migliorare la cura dei soggetti asmatici, ogni sforzo deve essere fatto per incoraggiare i dirigenti sanitari per assicurare la disponibilità e l'accesso ai farmaci, e sviluppare mezzi per implementare efficaci programmi di gestione dell'asma, incluso l'uso di strumenti appropriati per misurare il successo.

Nel 2002, il Report GINA stabilì che "è ragionevole aspettarsi che nella maggior parte dei pazienti con asma, il controllo della malattia può e deve essere raggiunto e mantenuto". Per venire incontro a questa sfida, nel 2005 il Comitato Esecutivo raccomandò la preparazione di un nuovo Report, non solo per incorporare le più aggiornate informazioni scientifiche ma anche di implementare un approccio alla gestione dell'asma basato sul controllo piuttosto che sulla gravità dell'asma. Le raccomandazioni per valutare, trattare e mantenere il controllo dell'asma sono fornite in questo documento. I metodi usati per preparare questo documento sono descritti nell'introduzione.

E' un privilegio per me ringraziare il lavoro di molte persone che hanno partecipato a questo aggiornato progetto, come pure ringraziare il lavoro superlativo di tutti quelli che hanno contribuito al successo del programma GINA.

Il programma GINA è stato condotto grazie a finanziamenti non condizionati da molte aziende farmaceutiche (Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Group, GlaxoSmithKline, Meda Pharma, MerckSharp&Dohme, Mitsubishi-Pharma Corporation LTD, Novartis e PharmAxis). Il generoso contributo di queste industrie ha permesso che i componenti del comitato si potessero incontrare per discutere i problemi e raggiungere un consenso in maniera costruttiva e temporalmente appropriata. I componenti dei Comitati GINA sono comunque solo responsabili per le affermazioni e conclusioni presentate in questa pubblicazione.

Le pubblicazioni GINA sono disponibili nel sito Internet (<http://www.ginasthma.org>).



Paul O'Byrne,
Chairman del Comitato Esecutivo GINA
McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

INDICE

PREFAZIONE	ii	CAPITOLO 2. DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE	15
INTRODUZIONE	vi	MESSAGGI PRINCIPALI	16
EXECUTIVE SUMMARY	x	INTRODUZIONE	16
CAPITOLO 1. DEFINIZIONE ED INQUADRAMENTO GENERALE	1	DIAGNOSI CLINICA	16
MESSAGGI PRINCIPALI	2	Anamnesi	16
DEFINIZIONE	2	<i>Sintomi</i>	16
PROBLEMI LEGATI ALL'ASMA	3	<i>Tosse come equivalente asmatico</i>	17
Prevalenza, Morbilità e Mortalità	3	<i>Broncocostrizione indotta da esercizio fisico</i>	17
Fattori Sociali ed Economici	3	Esame obiettivo	17
FATTORI CHE INFLUENZANO IL RISCHIO DI SVILUPPARE ASMA	4	Test per la diagnosi e il monitoraggio	17
Fattori Individuali	4	<i>Test di funzionalità polmonare</i>	17
<i>Predisposizione genetica</i>	4	<i>La spirometria</i>	18
<i>Obesità</i>	5	<i>Picco di flusso espiratorio (PEF)</i>	18
<i>Sesso</i>	5	<i>Iperreattività bronchiale</i>	19
Fattori Ambientali	5	<i>Indicatori non-invasivi di infiammazione delle vie aeree</i>	19
<i>Allergeni</i>	5	<i>Valutazione dello stato allergico</i>	19
<i>Infezioni</i>	5	TEST DIAGNOSTICI	
<i>Sensibilizzanti di origine professionale</i>	6	E DIAGNOSI DIFFERENZIALE	20
<i>Fumo</i>	6	Bambini di età <5 anni	20
<i>Inquinamento Atmosferico degli Ambienti Esterni /Interni</i>	7	Asma nei bambini più grandi e negli adulti	21
<i>Dieta</i>	7	Asma negli anziani	21
MECCANISMI PATOGENETICI	7	Asma Professionale	21
Infiammazione delle vie aeree nell'asma	7	Diagnosi differenziale tra asma e BPCO	22
<i>Cellule infiammatorie</i>	7	CLASSIFICAZIONE DI ASMA	22
<i>I mediatori infiammatori</i>	7	Eziologia	22
<i>I mutamenti strutturali nelle vie aeree</i>	7	Gravità dell'asma	22
Fisiopatologia dell'asma	9	Il controllo dell'asma	23
<i>Iperreattività bronchiale</i>	9	BIBLIOGRAFIA	24
Meccanismi particolari	9	CAPITOLO 3. TRATTAMENTO DELL'ASMA	27
<i>Riacutizzazioni acute</i>	9	MESSAGGI PRINCIPALI	28
<i>Asma notturno</i>	9	INTRODUZIONE	28
<i>Ostruzione bronchiale irreversibile</i>	9	I FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA NEGLI ADULTI	28
Asma difficile da trattare	9	Vie di somministrazione	28
Fumo ed asma	9	FARMACI DI FONDO	29
BIBLIOGRAFIA	10	<i>Glucocorticosteroidi per via inalatoria</i>	29
		<i>Antileucotrienici</i>	30

<i>β₂-agonisti inalatori a lunga durata d'azione</i>	31	INTRODUZIONE	51
<i>Teofillina</i>	31	EDUCAZIONE	51
<i>Cromoni: sodio cromoglicato</i> <i>e nedocromile sodico</i>	32	Prima Visita	52
<i>β₂-agonisti orali a lunga durata d'azione</i>	32	Piano di trattamento personalizzato	52
<i>Anti-IgE</i>	32	Visite di controllo e supervisione	52
<i>Glucocorticosteroidi sistemici</i>	32	Migliorare l'adesione al trattamento	53
<i>Altri composti antiallergici per via orale</i>	34	Autogestione nei bambini	54
<i>Farmaci risparmiatori di glucocorticosteroidi</i>	34	L'EDUCAZIONE DEI SOGGETTI NON ASMATICI	54
<i>Immunoterapia specifica (ITS)</i>	34	PARTE 2: IDENTIFICARE ED EVITARE L'ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO	54
<i>Farmaci sintomatici</i>	34	MESSAGGI PRINCIPALI	54
<i>β₂-agonisti per via inalatoria</i> <i>a rapida insorgenza d'azione</i>	35	INTRODUZIONE	54
<i>Glucocorticosteroidi per via sistemica</i>	35	PREVENZIONE DELL'ASMA	55
<i>Anticolinergici</i>	35	PREVENZIONE DEI SINTOMI E DELLE RIACUTIZZAZIONI	55
<i>Teofillina</i>	35	Allergeni degli ambienti confinati	55
<i>β₂-agonisti a breve durata d'azione</i>	36	<i>Acarì domestici</i>	56
Trattamenti alternativi e complementari	36	<i>Allergeni animali</i>	56
I FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA NEI BAMBINI	36	<i>Allergeni degli scarafaggi</i>	56
Vie di somministrazione	36	<i>Funghi</i>	56
Farmaci di fondo	37	Allergeni esterni	56
<i>Glucocorticosteroidi per via inalatoria</i>	37	Inquinanti degli ambienti interni	57
<i>Antileucotrienici</i>	39	Inquinanti degli ambienti esterni	57
<i>Broncodilatatori β₂-agonisti</i> <i>a lunga durata d'azione</i>	39	Esposizione ad agenti inquinanti nell'ambito professionale	57
<i>Teofillina</i>	40	Alimenti e conservanti alimentari	57
<i>Cromoni: sodio cromoglicato</i> <i>e Nedocromile sodico</i>	40	Farmaci	57
<i>β₂-agonisti orali a lunga durata d'azione</i>	41	Vaccinazione antinfluenzale	58
<i>Glucocorticosteroidi sistemici</i>	41	Obesità	58
Farmaci sintomatici	41	Forti stress emotivi	58
<i>β₂-agonisti inalatori rapidi e β₂-agonisti orali</i> <i>a breve durata d'azione</i>	41	Altri fattori che possono causare riacutizzazioni dell'asma	58
<i>Anticolinergici</i>	41	PARTE 3: VALUTARE, TRATTARE E MONITORARE L'ASMA	58
BIBLIOGRAFIA	41	MESSAGGI PRINCIPALI	58
CAPITOLO 4. GESTIONE DELL'ASMA E PREVENZIONE	49	INTRODUZIONE	58
INTRODUZIONE	50	VALUTARE IL CONTROLLO DELL'ASMA	59
PARTE 1: SENSIBILIZZARE IL PAZIENTE A SVILUPPARE UNO STRETTO RAPPORTO DI COLLABORAZIONE CON IL MEDICO	50	TRATTARE PER RAGGIUNGERE IL CONTROLLO	59
MESSAGGI PRINCIPALI	50	<i>Step di trattamento per raggiungere il controllo</i>	59

INTRODUZIONE

L'asma rappresenta un grave problema di salute in tutto il mondo colpendo persone di tutte le età. Quando non controllato, l'asma può porre gravi limiti alla vita di ogni giorno e a volte può risultare fatale.

Nel 1993, the Global Initiative for Asthma (Progetto Mondiale per l'Asma) (GINA) è stato istituito. I suoi obiettivi venivano descritti nel 1995 in un convegno che ha portato al "Progetto Mondiale per il Trattamento e la Prevenzione dell'Asma". Questo progetto (revisionato nel 2002), e i suoi documenti, sono stati ampiamente distribuiti e tradotti in molte lingue. E' stato creato un gruppo di soggetti e di organizzazioni interessate alla cura dell'asma e sono stati iniziati alcuni programmi di gestione dell'asma che siano specifici per ogni paese. Ancora molto lavoro è richiesto per ridurre la morbilità e la mortalità di questa malattia cronica.

Nel gennaio 2004, il comitato esecutivo GINA raccomandava che il "Progetto Mondiale Per Il Trattamento La Prevenzione Dell'asma" fosse revisionato per enfatizzare la gestione dell'asma basato sul controllo clinico piuttosto che sulla classificazione del paziente per gravità. Quest'importante cambiamento di paradigma per la cura dell'asma riflette il progresso che è stato fatto nella cura farmacologica del paziente. Molti pazienti con asma stanno ricevendo, o hanno ricevuto, un qualche trattamento farmacologico per asma. Il ruolo del sanitario è quello di stabilire per ogni paziente il livello corrente di trattamento e di controllo, e poi quello di aggiustare il trattamento per raggiungere e mantenere il controllo. Questo significa che i pazienti con asma non dovrebbero avere nessun o scarsi sintomi (compreso la notte), non avere limitazione nelle loro attività (compreso l'esercizio fisico), non avere (o avere minima) necessità di farmaci sintomatici, avere una funzione polmonare quasi normale, ed avere solo rare riacutizzazioni.

SFIDE FUTURE

Nonostante il lodevole sforzo per migliorare la cura dell'asma nell'ultimo decennio, la maggior parte dei pazienti non ha benefici dagli sviluppi del trattamento dell'asma e molti mancano anche dei rudimenti della cura. Una sfida per i prossimi anni è quella di lavorare con i medici di medicina generale e con gli uffici di salute pubblica nei vari paesi per designare, implementare e valutare il programma di cura dell'asma in relazione alle necessità locali. Il Comitato Esecutivo GINA riconosce che questo rappresenta una difficoltà e, per favorire questo lavoro, ha formato alcuni gruppi di esperti mondiali comprendenti: un gruppo di divulgazione; l'assemblea del GINA, un gruppo di individui che si occupa

della cura dei pazienti nei molti diversi aspetti sanitari e i programmi regionali (i primi due sono Gina Centro-America e Gina Mediterraneo). Questi sforzi hanno lo scopo di aumentare la comunicazione tra gli specialisti dell'asma, i medici di medicina generale, gli altri addetti sanitari e le organizzazioni di supporto dei pazienti. Il Comitato Esecutivo continua a esaminare le barriere per implementare le raccomandazioni sulla gestione dell'asma, sfide che si presentano specialmente nella medicina generale e nei paesi in via di sviluppo.

Mentre la diagnosi precoce dell'asma e l'implementazione delle appropriate terapie riducono significativamente il peso socio-economico dell'asma e migliorano la qualità della vita dei pazienti, i farmaci continuano a costituire la maggiore parte dei costi del trattamento dell'asma. Per questa ragione, i prezzi dei farmaci per l'asma continuano a essere un argomento di un'urgente necessità e di un crescente bisogno di spazio di interesse nella ricerca, poiché questo ha importanti implicazioni per la gestione dei costi dell'asma.

Inoltre, un ampio settore della popolazione mondiale vive in aree con insufficienti strutture mediche e scarse risorse finanziarie. Il Comitato Esecutivo GINA riconosce che linee guida internazionali "fisse" e protocolli scientifici "rigidi" non funzioneranno in molte località. Così, le raccomandazioni presenti in questo "report" devono essere adattate per rispondere alla gestione locale e alla disponibilità delle risorse sanitarie.

Mentre le Commissioni GINA espandono il loro lavoro, ogni sforzo sarà effettuato per interagire con i pazienti e i medici a livello nazionale, regionale, locale e nelle varie istituzioni sanitarie, per esaminare continuamente nuovi e innovativi approcci che assicurino lo sviluppo del miglior sistema di cura. GINA è un partner nell'organizzazione di un programma lanciato nel marzo 2006 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dal Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). Attraverso il lavoro dei comitati GINA, e GARD, in collaborazione con le iniziative, i progressi verso la cura migliore per tutti i pazienti con asma dovrebbero essere sostanziali nel prossimo decennio.

METODOLOGIA

A. Preparazione di aggiornamenti annuali: Subito dopo il rilascio di un aggiornamento (GINA Report nel 2002), il Comitato esecutivo ha nominato un Comitato Scientifico GINA, incaricato di tenere il Report aggiornato attraverso la revisione delle pubblicazioni sulla gestione e la prevenzione

dell'asma, di valutare l'impatto di questa ricerca sulla gestione e la prevenzione delle raccomandazioni in documenti GINA e la pubblicazione annuale di questi documenti sul sito web. Il primo aggiornamento è stato pubblicato nel mese di ottobre 2003, sulla base di pubblicazioni dal Gennaio 2000 fino al dicembre 2002.

Un secondo aggiornamento è apparso nel mese di ottobre 2004, e un terzo nel mese di ottobre 2005, ognuno comprendente l'impatto delle pubblicazioni da gennaio fino a dicembre dell'anno precedente.

Il processo di produzione degli aggiornamenti annuali è iniziato con una ricerca Pub Med utilizzando i campi di ricerca stabiliti dalla Commissione: 1) *"asthma", tutti i campi, tutte le età, solo con le voci Abstract, Clinical Trial, Human, ordinato per Autore,* e 2) *"asthma AND systematic", tutti i campi, tutte le età, solo gli elementi con Abstract, human, ordinato per Autore.* In aggiunta, pubblicazioni non catturate da Pub Med potrebbero essere presentate ai singoli membri della commissione fornendo un abstract e il lavoro per esteso sono stati presentati in (o tradotti in) inglese.

Ogni membro della commissione ha ricevuto una sintesi delle citazioni e di tutti gli abstract. Ogni abstract è stato assegnato a due membri del Comitato, e la possibilità di fornire un parere su ogni singolo abstract è stata offerta a tutti i membri. I membri valutavano l'abstract o, fino al suo giudizio, il lavoro per esteso, rispondendo a specifiche domande scritte su un breve questionario, indicando se i dati scientifici presentati seguivano le raccomandazioni del Report GINA. In caso affermativo, al membro è stato chiesto di individuare in particolare le modifiche da dover realizzare. L'intero comitato scientifico GINA si è riunito in modo regolare per discutere ogni singola pubblicazione, che è stata giudicata da almeno un membro, allo scopo di avere un impatto delle raccomandazioni sulla gestione e la prevenzione dell'asma, e di raggiungere un consenso sui cambiamenti del Report. I disaccordi sono stati decisi da una votazione.

Le pubblicazioni che incontrano i criteri di ricerca per ogni aggiornamento annuale (tra 250 e 300 articoli all'anno) costituiscono principalmente capitoli relativi alla gestione clinica. Gli elenchi delle pubblicazioni considerate dal Comitato scientifico di ogni anno, insieme con i report aggiornati annualmente, sono pubblicate sul sito web GINA, www.ginasma.it.

B. La preparazione dei nuovi Report 2006: Nel gennaio 2005, il Comitato Scientifico GINA ha avviato i suoi lavori su questo nuovo Report. Nel corso di una riunione di due giorni, il Comitato ha stabilito che il tema principale del nuovo Report dovesse essere il controllo dell'asma. È stata sviluppata una tabella dei contenuti, sono stati individuati i temi per ciascun capitolo e sono stati formati i team di scrittura. Il Comitato si è riunito nel mese di maggio e settembre 2005 per valutare i

progressi e per raggiungere il consenso sui messaggi che devono essere forniti in ogni capitolo. Nel corso dei lavori, il Comitato si è impegnato a sviluppare un documento che voleva: raggiungere un pubblico mondiale, essere basato sulla più recente letteratura scientifica ed essere il più conciso possibile, mentre allo stesso tempo veniva riconosciuto che uno dei valori del Report GINA era stato quello di fornire le informazioni circa la gestione dell'asma e le informazioni scientifiche su cui le raccomandazioni sono basate. Nel gennaio 2006, la commissione si è riunita nuovamente per una Sessione durata due giorni durante la quale un altro approfondimento di ciascun capitolo è stato condotto. Nel corso di tale riunione, i membri hanno rivisto la letteratura, apparsa nel 2005 - con gli stessi criteri sviluppati per il processo di aggiornamento. L'elenco di 285 pubblicazioni dal 2005 che sono state considerate è pubblicato sul sito web GINA. Alla riunione di gennaio, era chiaro che il lavoro rimanente avrebbe permesso al Report di essere finito durante l'estate del 2006 e, in maniera concorde, la commissione richiedeva che le pubblicazioni apparse prima di tutto il 2006, dovevano essere riesaminate con attenzione per il loro impatto sulle raccomandazioni. All'incontro successivo del Comitato nel maggio 2006 le pubblicazioni che incontravano i criteri ricercati sono stati considerati e inseriti nella corrente bozza dei capitoli, ove necessario. Una riunione finale della commissione è stata tenuta nel mese di settembre 2006, e le pubblicazioni che compaiono prima del 31 luglio 2006 sono state considerate per il loro impatto sul documento.

Periodicamente nel corso della preparazione del presente Report, i rappresentanti del comitato scientifico GINA hanno incontrato i membri del GINA Assembly (maggio e Settembre 2005 e maggio 2006) per discutere il tema del controllo dell'asma e temi specifici per ciascuno dei capitoli. La GINA Assembly comprende rappresentanti provenienti da oltre 50 paesi e molti hanno partecipato a queste discussioni ad interim. In aggiunta, i membri dell'Assembly sono stati invitati a presentare i loro commenti su un documento preliminare durante l'estate del 2006. Le loro osservazioni, insieme con i commenti ricevuti da diverse persone che sono state invitate come revisori, sono state considerate dalla Commissione nel settembre del 2006.

Sintesi delle principali modifiche

Il principale obiettivo della revisione è stato quello di presentare le informazioni sulla gestione dell'asma in maniera comprensiva per quanto possibile, ma non nel dettaglio, che di norma si sarebbero trovati in un libro di testo. Ogni sforzo è stato fatto per selezionare i riferimenti bibliografici, anche se in molti casi diverse altre pubblicazioni avrebbero potuto essere citate. Il documento è destinato a essere una risorsa; altri Reports di sintesi saranno preparati, compresa una "Pocket Guide" specificamente per la cura dei bambini asmatici.

Alcuni dei più importanti cambiamenti che sono stati fatti in questo Report includono:

1. Ogni sforzo è stato fatto per produrre un documento più snello, che sarà di maggior uso per i medici più occupati, specialmente i medici di medicina generale. Il documento presenta referenze aggiornate così che gli interessati possono trovare ulteriori dettagli sui vari argomenti che sono riassunti nel Report.

2. L'intero documento sottolinea ora il controllo dell'asma. È stato ampiamente dimostrato che le manifestazioni cliniche dell'asma: sintomi, disturbi del sonno, limitazione delle attività giornaliere, alterazione della funzionalità polmonare, e l'uso di farmaci sintomatici - possono essere controllate con un appropriato trattamento.

3. L'aggiornamento dei dati epidemiologici, tratti specialmente dal Report Global Burden of Asthma, sono riassunti. Sebbene dal punto di vista sia del paziente che della società i costi per controllare l'asma sembrano alti, i costi di non trattare l'asma in maniera corretta sono ancora più alti.

4. Il concetto di asma di difficile-controllo viene introdotto e sviluppato in vari punti nell'intero Report. I pazienti con asma di difficile-controllo sono spesso relativamente resistenti ai glucocorticosteroidi, e talvolta non sono in grado di raggiungere gli stessi livelli di controllo dell'asma di altri pazienti.

5. I test di funzionalità polmonare valutati tramite spirometria o picco di flusso espiratorio (PEF) continuano ad essere raccomandati come un contributo alla diagnosi e al monitoraggio. Misurare la variabilità della limitazione al flusso aereo è un dato di maggiore rilievo, in quanto esso è la chiave sia per la diagnosi di asma che per la valutazione del controllo dell'asma.

6. La precedente classificazione di asma per la gravità in Intermittente, Lieve Persistente, Moderata Persistente e Grave Persistente ora è raccomandata solo per scopi di ricerca.

7. Invece, il documento raccomanda ora una classificazione dell'asma secondo il livello di controllo: in Controllato, Parzialmente Controllato o Non Controllato. Ciò riflette la conoscenza che la gravità dell'asma coinvolge non solo la gravità della sottostante malattia, ma anche la sua risposta al trattamento, e che la gravità non è un elemento immutabile di un individuo, ma può cambiare nel corso dei mesi o degli anni.

8. In tutto il Report, l'accento è posto sul concetto che l'obiettivo del trattamento dell'asma è quello di raggiungere e di mantenere il controllo clinico. Il controllo dell'asma è definito come:

- nessun (o meno di 2 volte/settimana) sintomo diurno
- nessuna limitazione delle attività quotidiane, compreso l'esercizio fisico
- nessun sintomo di asma notturno
- nessuna (o meno di 2 volte/settimana) necessità di un trattamento sintomatico
- normale o quasi normale funzionalità polmonare
- nessuna riacutizzazione

9. Viene data enfasi al concetto che l'aumento dell'uso, in particolare l'uso quotidiano, di farmaci sintomatici, è un segnale di deterioramento del controllo dell'asma e indica la necessità di rivalutare il trattamento.

10. I ruoli nella terapia di alcuni farmaci si sono evoluti dalle precedenti versioni del Report:

- Dati recenti che indicano un possibile aumento del rischio di morte correlata ad asma associato con l'uso di β_2 -agonisti a lunga durata d'azione in un piccolo gruppo di persone, hanno fatto porre l'accento sul messaggio che i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione non dovrebbero essere utilizzati come monoterapia nell'asma e dovrebbero essere utilizzati solo in combinazione con una dose adeguata di glucocorticosteroidi inalatori.
- Gli antileucotrieni ora hanno un nuovo ruolo più determinante come farmaci di fondo nella trattamento dell'asma, specialmente negli adulti. I β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione da soli non sono più presentati come opzione da aggiungere al trattamento ad ogni livello di terapia, a meno che non siano accompagnati da glucocorticosteroidi inalatori.
- La monoterapia con cromoni non è più data come un'alternativa alla monoterapia con una bassa dose di glucocorticosteroidi inalatori negli adulti
- Alcune modifiche sono state apportate alle tabelle delle dosi equipotenti giornaliere di glucocorticosteroidi inalatori sia per gli adulti che per i bambini.

12. Il programma dettagliato in sei parti della gestione dell'asma nelle precedenti versioni del Report è stato modificato. L'attuale programma comprende le seguenti cinque componenti:

Parte 1. Sviluppare la relazione paziente / medico.

Parte 2. Identificare ridurre i fattori di rischio

Parte 3. Valutare, trattare e monitorare l'asma

Parte 4. Gestire le riacutizzazioni asmatiche.

Parte 5. Considerazioni speciali

13. L'inserimento della Parte 1 riflette il fatto che la gestione efficace di asma richiede lo sviluppo di una relazione tra la persona con asma e il personale

sanitario (e genitori/assistenti sanitari, nel caso di bambini con asma). Tale relazione è formata e rafforzata poiché i pazienti e il personale sanitario discutono e concordano gli obiettivi del trattamento, sviluppano un piano d'azione scritto personalizzato di autogestione comprendente l'automonitoraggio e periodicamente la revisione del trattamento del paziente e il livello del controllo dell'asma. L'istruzione rimane un elemento chiave di tutte le interazioni medico/paziente.

14. La Parte 3 presenta una concezione globale di gestione dell'asma orientata intorno alla nuova attenzione sul controllo dell'asma. Il trattamento è iniziato ed aggiustato, in un ciclo continuo (valutazione del controllo dell'asma, trattare per raggiungere il controllo, e monitorare per mantenere il controllo), guidato dal livello di controllo dell'asma del paziente.

15. Opzioni di trattamento sono organizzate in cinque "Livelli" o "Step", che riflettono l'incremento del trattamento (dosaggi e/o numero di farmaci), necessario per ottenere il controllo. A tutti gli Step, un farmaco sintomatico deve essere fornito per l'uso al bisogno. Agli Step 2-5 sono disponibili una certa varietà di farmaci di fondo.

16. Se l'asma non è controllato con il regime terapeutico corrente, il trattamento deve essere potenziato fino a quando il controllo è raggiunto. Quando il controllo è mantenuto, il trattamento può essere ridotto, fino a raggiungere la più bassa dose di trattamento, che mantiene il controllo.

17. Sebbene ogni Parte contenga consigli sulla gestione per tutte le categorie di età in cui questi sono considerati pertinenti, speciali sfide devono essere prese in considerazione nel formulare raccomandazioni per la gestione dell'asma nei bambini nei primi 5 anni di vita. Di conseguenza, è stato preparato un Executive Summary, -che appare alla fine dell'Introduzione- che evidenzia le sezioni sulla diagnosi e la gestione dell'asma per questo gruppo di età molto giovane.

18. È stato dimostrato in una serie di valutazioni che la cura del paziente basata sulle linee guida porta a migliorare i risultati. Tuttavia, al fine di effettuare cambiamenti nella pratica medica e conseguenti miglioramenti nei risultati del paziente, le linee guida basate sull'evidenza devono essere implementate e diffuse a livello nazionale e locale. Così, è stato aggiunto un capitolo sull'implementazione delle linee guida dell'asma in materia di salute che dettaglia il processo e l'economia dell'implementazione delle linee guida.

LIVELLI DI EVIDENZA

In questo documento, i livelli di evidenza sono assegnati alle raccomandazioni della gestione, dove appropriato nel Capitolo 4, diviso in cinque parti della gestione dell'asma.

I livelli di evidenza sono evidenziati in grassetto racchiusi tra parentesi dopo l'affermazione, ad esempio (**Evidenza A**). I problemi metodologici riguardanti l'uso dell'evidenza derivata dalla metaanalisi sono stati attentamente considerati.

Questo schema dei livelli di evidenza (**Tabella A**) è stato utilizzato in precedenti Reports GINA ed è stato in uso durante l'intera preparazione di questo documento. La commissione scientifica GINA ha recentemente introdotto un nuovo approccio per i livelli di evidenza² e pianifica di esaminare e prendere in considerazione la possibile introduzione di questo approccio, in futuri Reports, estendendolo ad aspetti di valutazione diagnostici e di cura.

Tabella A: Descrizione dei livelli di evidenza.		
Categoria	Fonte di evidenza	Definizione
A	Studi clinici controllati e randomizzati (RCT). Grande quantità di dati	L'evidenza deriva dai risultati di RCT ben disegnati, condotti su pazienti con caratteristiche analoghe a quelle dei pazienti cui si riferiscono le raccomandazioni. La categoria A richiede un numero elevato di studi su ampie popolazioni di pazienti
B	Studi controllati e randomizzati (RCT). Piccola quantità di dati	L'evidenza deriva dai risultati di studi prospettici che comprendono solo un numero limitato di pazienti, dall'analisi di sottogruppi e dalle meta-analisi di RCT. In generale, gli studi possono definirsi di categoria B quando sono disponibili solo pochi lavori randomizzati, su casistiche limitate, e condotti su una popolazione che differisce da quella cui si riferiscono le raccomandazioni o quando i risultati sono in qualche maniera non coerenti
C	Studi non randomizzati (studi osservazionali)	L'evidenza è il risultato di studi non controllati, non randomizzati o osservazionali.
D	Giudizio di un Gruppo di Esperti	Questa categoria viene utilizzata laddove le indicazioni fornite siano ritenute significative, ma non adeguatamente circostanziate da una letteratura clinica che permetta di classificare tali dati in una delle altre categorie. Il Consenso degli Esperti si basa sull'esperienza clinica o sulla conoscenza che non soddisfa i criteri elencati nelle precedenti categorie.

BIBLIOGRAFIA

- Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouis C, Fuentes M, et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000;320:537-40.
- Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? Available from URL: <http://www.evidence-basedmedicine.com>.

EXECUTIVE SUMMARY

GESTIONE DELL'ASMA NEI BAMBINI DI 5 ANNI O PIÙ PICCOLI

INTRODUZIONE

Le prime Linee Guida dell'asma sono state pubblicate più di 30 anni fa, con la tendenza ad unificarle per tutti i gruppi di età. Questa tendenza è derivata dal riconoscimento dei comuni meccanismi patogenetici ed infiammatori alla base dell'asma, dall'evidenza sull'efficacia dei farmaci di fondo e sintomatici e dallo sforzo di unificare i metodi di trattamento per i pazienti asmatici nei diversi gruppi di età. Questo approccio evita la ripetizione dei particolari che sono comuni a tutti i pazienti con asma. Ci sono relativamente pochi dati specifici legati all'età sulla gestione dell'asma nei bambini e le Linee Guida di riferimento si basano su evidenze ottenute dagli adolescenti e dagli adulti.

Questa revisione della *Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma* (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) fornisce un testo unificato come documento originale. Ogni capitolo contiene sezioni separate che contengono i dettagli e consigli sulla gestione dell'asma per gruppi di età, laddove questi siano considerati importanti. Questi gruppi di età comprendono: bambini di 5 anni e più piccoli (tale fascia di età è a volte definita età prescolare), bambini più grandi di 5 anni, adolescenti, adulti ed anziani. La maggior parte delle differenze fra questi gruppi d'età, si riferiscono alla storia naturale ed alle comorbidità, ma ci sono anche differenze importanti nell'approccio alla diagnosi, nelle misure per valutare la gravità, nel monitoraggio del controllo, nelle risposte alle diverse classi di farmaci, nelle tecniche per contattare il paziente e la sua famiglia, al fine di stabilire e mantenere un piano terapeutico, e negli aspetti psico-sociali presenti nelle diverse fasi della vita.

Difficoltà particolari, che devono essere considerate nella gestione dell'asma nei bambini durante i primi 5 anni di vita, comprendono la difficoltà della diagnosi, l'efficacia e la sicurezza dei farmaci, i sistemi di erogazione dei farmaci e la mancanza di dati sulle nuove terapie. I pazienti in questo gruppo d'età, spesso sono controllati dai pediatri che sono di solito impegnati con i molteplici aspetti relativi alle malattie dell'infanzia. Di conseguenza, per aiutare i lettori, l'Executive Summary estrae sezioni dal rapporto integrale relative alla diagnosi e alla gestione dell'asma nei bambini di 5 anni e più piccoli. Queste informazioni sono presenti anche nel documento originale, insieme alla discussione dettagliata di altri importanti dati relativi all'asma in questo gruppo d'età.*

Come enfatizzato nell'intero rapporto, per i pazienti di tutte le fasce d'età con una diagnosi confermata di asma, l'obiettivo del trattamento dovrebbe essere quello di raggiungere e mantenere il controllo (vedi **Fig 4.3-2**) per periodi prolungati, con un dovuto riguardo alla sicurezza del trattamento, ai potenziali effetti collaterali ed al costo del trattamento richiesto per realizzare questo obiettivo.

LA DIAGNOSI DI ASMA IN BAMBINI DI 5 ANNI E PIÙ PICCOLI

Respiro sibilante e diagnosi di asma: la diagnosi di asma nei bambini di 5 anni e più piccoli, rappresenta un problema particolarmente difficile. Questo è dovuto al fatto che il respiro sibilante occasionale e la tosse sono comuni anche nei bambini che non hanno l'asma, specialmente in quelli più piccoli di 3 anni di età. Il respiro sibilante è di solito associato con infezioni respiratorie virali (nei bambini più piccoli di 2 anni, le infezioni virali sono rappresentate essenzialmente dal Virus Respiratorio Sinciziale, mentre infezioni da altri virus sono presenti nei bambini in età prescolare). Sono state descritte tre categorie di respiro sibilante nei bambini di questa fascia di età:

- *Respiro sibilante precoce transitorio*. E' spesso presente nei primi 3 anni, è spesso associato con nascita pretermine e fumo dei genitori.
- *Respiro sibilante precoce persistente (prima dei 3 anni di età)*. Questi bambini tipicamente hanno episodi ricorrenti di respiro sibilante associato con infezioni respiratorie acute virali, nessuna evidenza di atopia e assenza di familiarità per atopia. I loro sintomi normalmente persistono per tutto il periodo scolastico e sono ancora presenti all'età di 12 anni in una grande percentuale di bambini. La causa degli episodi di respiro sibilante è rappresentato, in genere, da infezioni respiratorie indotte dal Virus Respiratorio Sinciziale nei bambini più piccoli di 2 anni mentre altri virus prevalgono nei bambini compresi tra 2-5 anni di età.
- *Respiro sibilante tardivo/asma*. Questi bambini hanno l'asma che spesso persiste attraverso tutto il periodo scolastico e nella vita adulta. Questi bambini tipicamente hanno uno sfondo di atopia, spesso con eczema, e patologie a carico delle vie aeree, tipico dell'asma.

Le successive categorie di sintomi sono altamente

* Le referenze e i livelli di evidenza sono omessi dal materiale estratto ma sono presenti nel testo principale

Figura 4.3-1 Livelli di Controllo dell'Asma			
Caratteristiche	Controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
Sintomi giornalieri	Nessuno (≤ 2 volte/settimana)	> 2 volte/settimana	3 o più aspetti presenti nell'asma parzialmente controllato
Limitazione delle attività	Nessuno	Qualche	
Sintomi notturni/risvegli	Nessuno	Qualche	
Necessità di farmaco al bisogno	Nessuno (≤ 2 volte/settimana)	> 2 volte/settimana	
Funzione polmonare (PEF o VEMS)[§]	Normale	<80% del predetto o del personal best (se noto)	
Esacerbazioni	Nessuno	1 o più/anno*	1 in qualsiasi sett. ^

* Qualsiasi esacerbazione dovrebbe essere prontamente seguita da una revisione del trattamento di mantenimento per assicurarsi che esso sia adeguato.

^ Per definizione, 1 esacerbazione in qualsiasi settimana fa diventare questa una settimana non controllata.

§ La funzione polmonare non è possibile misurarla nei bambini di 5 anni

suggestive per una diagnosi di asma: frequenti episodi di respiro sibilante (più di una volta al mese), tosse o respiro sibilante indotti da sforzo fisico, tosse notturna in assenza di infezioni respiratorie virali, assenza di variazione stagionale del respiro sibilante e sintomi che persistono dopo l'età di 3 anni. Un semplice indice clinico basato sulla presenza di respiro sibilante prima dei 3 anni di età e la presenza di un fattore di rischio maggiore (storia di asma o eczema nei genitori) o 2-3 fattori di rischio minori (eosinofilia, respiro sibilante in assenza di raffreddore e rinite allergica), sembrano predire la presenza di asma nell'età più avanzata.

Cause alternative di respiro sibilante ricorrente devono essere prese in considerazione ed escluse. Queste comprendono:

- Rino-sinusite cronica
- Reflusso gastroesofageo
- Ricorrenti infezioni virali a carico del tratto respiratorio inferiore
- Fibrosi cistica
- Displasia broncopolmonare
- Tubercolosi
- Malformazioni congenite che causano restringimento delle vie aeree intratoraciche
- Aspirazione di corpo estraneo
- Sindrome primitiva di discinesia ciliare
- Immunodeficienza
- Insufficienza cardiaca congestizia

L'inizio dei sintomi in epoca neonatale, (associati con

mancata crescita), sintomi associati a vomito, segni polmonari o cardiovascolari, suggeriscono una diagnosi alternativa ed indicano la necessità di ulteriori indagini.

Test diagnostici e di monitoraggio. Nei bambini di 5 anni e più piccoli, la diagnosi di asma deve essere basata largamente sul giudizio clinico e sulla valutazione di segni fisici e di sintomi. Un utile metodo per confermare la diagnosi di asma in questo gruppo di età è un ciclo di trattamento con broncodilatatori a breve durata d'azione e glucocorticosteroidi inalatori. Un significativo miglioramento clinico durante il trattamento e un peggioramento quando questo sia interrotto, suggerisce la diagnosi di asma. Le misure diagnostiche raccomandate per bambini più grandi e adulti quale la misura dell'iperreattività bronchiale e i marcatori di infiammazione delle vie aeree è difficile, richiedendo un complesso equipaggiamento⁴¹ che li rende non utilizzabili per l'uso routinario. Inoltre, i test di funzionalità respiratoria, abitualmente il pilastro per la diagnosi di asma e del monitoraggio, sono spesso irrealizzabile nei bambini più piccoli. Bambini di 4-5 anni possono essere istruiti ad utilizzare il Picco di Flusso Espiratorio (PEF), ma per avere la sicurezza di risultati accurati è necessaria la supervisione dei genitori.

CONTROLLO DELL'ASMA

L'asma risulta controllato quando sono controllate le manifestazioni cliniche della malattia. Uno schema di lavoro basato sull'opinione corrente, non validato, fornisce le caratteristiche dell'asma Controllato, Parzialmente

Controllato e Non Controllato. Il completo controllo dell'asma è comunemente raggiunto con il trattamento, lo scopo del quale dovrebbe essere quello di raggiungere e mantenere il controllo per i periodi prolungati, con particolare attenzione alla sicurezza del trattamento, ai potenziali effetti collaterali e ai costi del trattamento richiesti per raggiungere tale obiettivo.

FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA

(Informazioni dettagliate sui farmaci per il trattamento dell'asma per i bambini di tutte le età sono compresi nel Capitolo 3)

La terapia inalatoria è il caposaldo del trattamento dell'asma per i bambini di tutte le età. La maggior parte dei bambini può essere istruito a utilizzare efficacemente una terapia inalatoria. Per eseguire adeguatamente la terapia, i diversi gruppi di età richiedono differenti erogatori, cosicché la scelta dell'erogatore deve essere personalizzata (**Capitolo 3, figura 3-3**).

Farmaci di Fondo

Glucocorticosteroidi Inalatori: il trattamento con glucocorticosteroidi inalatori nei bambini con asma di 5 e più piccoli, generalmente produce effetti clinici simili a quelli ottenuti nei bambini più grandi, ma la relazione dose-risposta è stata studiata meno bene. La risposta clinica ai glucocorticosteroidi inalatori può dipendere dalla scelta dell'erogatore e dalla capacità del bambino ad usare correttamente l'erogatore. Con l'uso di un distanziatore, la dose giornaliera ≤ 400 μg di budesonide o equivalenti, comporta benefici quasi massimali nella maggior parte dei pazienti. L'uso di glucocorticosteroidi inalatori non induce la remissione dell'asma, e i sintomi ritornano quando il trattamento è interrotto.

I benefici clinici dei glucocorticosteroidi sistemici o inalatori somministrati in maniera non continuativa nei bambini con respiro sibilante indotto da infezioni respiratorie, rimane controverso. Mentre alcuni studi, nei bambini più grandi, hanno trovato piccoli benefici, uno studio nei bambini più piccoli non trovava nessun effetto sulla remissione del respiro sibilante. Non esiste alcuna evidenza che incoraggi l'uso continuo di basse dosi di glucocorticosteroidi inalatori per prevenire il respiro sibilante precoce transitorio.

Antileucotrieni: i benefici clinici di una monoterapia con antileucotrieni ha evidenziato benefici clinici in bambini più grandi di 2 anni. Gli antileucotrieni riducono le riacutizzazioni di asma indotte da infezioni virali nei bambini di età compresa tra 2-5 anni con storia di asma intermittente. Nessun problema sulla sicurezza è stato dimostrato dall'uso di antileucotrieni nei bambini.

Teofillina: poche studi nei bambini di 5 anni o più piccoli suggeriscono alcun beneficio clinico dall'uso della teofillina. Tuttavia, l'efficacia della teofillina è minore di quella osservata con glucocorticosteroidi inalatori a basso dosaggio, mentre gli effetti collaterali sono più pronunciati.

Altri farmaci di fondo: gli effetti dei β_2 -agonisti a lunga durata d'azione inalatori o i prodotti di combinazione non sono stati ben studiati nei bambini di questa età. Studi sull'uso di cromoni sono scarsi e i risultati generalmente negativi. A causa degli effetti collaterali derivati dall'uso prolungato, i glucocorticosteroidi orali nei bambini con asma dovrebbero essere limitati al trattamento delle riacutizzazioni acute gravi, se indotte da infezioni virali o altra causa.

Farmaci sintomatici

I broncodilatatori β_2 -agonisti a rapida azione inalatori, sono i più efficaci broncodilatatori disponibili e perciò rappresentano il trattamento preferito per l'asma acuta nei bambini di tutte le età.

GESTIONE DELL'ASMA E PREVENZIONE

Per raggiungere e mantenere il controllo dell'asma per prolungati periodi una adeguata strategia di gestione e di prevenzione comprende cinque parti tra di loro correlate (1) Sviluppare la Relazione Paziente e/o Genitori-Medico; (2) Identificare e Ridurre l'Esposizione a Fattori di Rischio; (3) Valutare, Trattare, e Monitorare l'Asma; (4) Gestire le Riacutizzazioni Asmatiche; e (5) Considerazioni Speciali.

Parte 1 - Sviluppare della relazione medico-paziente:

l'istruzione dovrebbe essere una parte integrante di tutte le interazioni tra i sanitari e i pazienti. Sebbene il fulcro dell'istruzione per i bambini più piccoli sia centrato sui genitori o su chi si occupa di loro, i bambini dai tre anni di età, possono essere istruiti a un semplice programma di gestione dell'asma.

Parte 2 - Identificare e ridurre l'esposizione ai fattori di rischio:

sebbene gli interventi farmacologici per trattare l'asma siano altamente efficaci nel controllare i sintomi e migliorare la qualità di vita, le misure per prevenire lo sviluppo dell'asma, i sintomi dell'asma e le riacutizzazioni attraverso l'allontanamento e la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio (in particolare l'esposizione pur di tabacco), dovrebbe essere implementato, dove possibile. I bambini sopra l'età di 3 anni con asma grave dovrebbero ricevere la vaccinazione antinfluenzale ogni anno, o almeno quando la vaccinazione nella popolazione generale sia consigliata. Tuttavia, la vaccinazione antinfluenzale di routine nei bambini con asma, non appare proteggerli dalle

riacutizzazioni di asma o migliorare il controllo dell'asma

Parte 3 - Valutare, trattare e monitorare l'asma:

l'obiettivo del trattamento dell'asma, di raggiungere e mantenere il controllo clinico, può essere raggiunto nella maggior parte dei pazienti con una strategia di intervento farmacologico sviluppato dalla relazione tra paziente/famiglia-medico. Una strategia terapeutica è evidenziata nel **Capitolo 4, Parte 3 - Figura 4. 3-2**

La letteratura disponibile sul trattamento dell'asma nei bambini di 5 anni e più piccoli, preclude raccomandazioni dettagliate sul trattamento. Il miglior trattamento raccomandato per controllare l'asma in questo gruppo di età è rappresentato dai glucocorticosteroidi inalatori e allo *Step 2*, una bassa dose di glucocorticosteroidi inalatori è raccomandata come trattamento iniziale di fondo. Dosi equivalenti di glucocorticosteroidi inalatori, alcuni dei quali può essere dato come singola dose giornaliera, sono evidenziati nel **Capitolo 3 (Figura 3-4)**.

Se una bassa dose di glucocorticosteroide inalatorio non controlla i sintomi, la decisione migliore è quella di aumentare il dosaggio del glucocorticosteroide stesso. Le tecniche di inalazione, in questo gruppo di età, dovrebbero essere attentamente monitorate perché sono frequentemente non adeguate.

La terapia di combinazione, con l'aggiunta di un broncodilatatore β_2 -agonista, un antileucotrieno o la teofillina quando l'asma del paziente non è controllata, con una dose media di glucocorticosteroidi inalatori, non è stata studiata nei bambini di questa fascia di età. Il trattamento intermittente con glucocorticosteroidi inalatori è solo marginalmente efficace. Non è noto quale sia il miglior trattamento per la cura del respiro sibilante indotto da infezione virale nei bambini con i respiro sibilante precoce transitorio (senza asma). Nessuno degli attuali trattamenti antiasmatici sembra avere effetti convincenti in questi bambini.

Durata e aggiustamento del trattamento

I sintomi di asma vanno spontaneamente in remissione in un'elevata percentuale di bambini di 5 anni e più piccoli. Tuttavia, la continua necessità di un trattamento antiasmatico in questo gruppo di età dovrebbe essere valutato almeno due volte l'anno.

Parte 4 - Gestione delle riacutizzazioni asmatiche: le riacutizzazioni asmatiche (attacco asmatico o asma acuto) sono episodi caratterizzati da progressivo aumento di dispnea, tosse, respiro sibilante, o costrizione toracica, o la combinazione di alcuni di questi sintomi. Le riacutizzazioni asmatiche sono potenzialmente pericolose per la vita e il loro trattamento deve richiedere una stretta supervisione. I

pazienti con riacutizzazioni gravi dovrebbe essere incoraggiati a farsi visitare rapidamente dal loro medico o in relazione all'organizzazione sanitaria locale, a presentarsi al più vicino ospedale o reparto di emergenza.

Valutazione: alcune differenze nell'anatomia polmonare e nella fisiologia rendono, teoricamente, i bambini più a rischio di insufficienza respiratoria, rispetto a quelli più grandi. Nonostante ciò, l'insufficienza respiratoria è rara nell'infanzia. Uno stretto monitoraggio, utilizzando una combinazione dei parametri oltre che la misurazione del PEF (**Capitolo 4, parte 4: Figura 4. 4-1**), permetterà un'accurata valutazione. Una difficoltà di respiro sufficientemente grave da impedire l'allattamento, rappresenta il più importante sintomo di imminente insufficienza respiratoria. La saturazione di Ossigeno, che dovrebbe essere misurata nei bambini attraverso la pulsossimetria, deve essere normalmente superiore al 95%. L'emogasanalisi arteriosa dovrebbe essere considerata nei bambini con la saturazione dell'ossigeno inferiore al 90% o quando, sotto alti flussi di ossigeno, le condizioni respiratorie stiano peggiorando. Una radiografia standard del torace non è raccomandata a meno che non ci siano segni suggestivi di patologia parenchimale.

Trattamento: per raggiungere una saturazione dell'ossigeno arterioso $\geq 95\%$, l'ossigeno dovrebbe essere somministrato attraverso cannule nasali, maschere, o raramente, in alcuni bambini, attraverso un casco. I broncodilatatori β_2 -agonisti inalatori a rapida azione, dovrebbero essere somministrati a intervalli regolari. Le combinazioni β_2 -agonisti/anticolinergici è associata con un minor numero di ospedalizzazioni e un maggior incremento nel PEF e nel FEV₁.

Tuttavia, una volta che bambini con asma sono state ospedalizzati nel reparto di emergenza, l'aggiunta di ipratropio bromuro a un broncodilatatore β_2 -agonista per nebulizzazione e a glucocorticosteroidi sistemici non sembra conferire alcun ulteriore beneficio. A causa dell'efficacia e della relativa sicurezza dei β_2 -agonisti a rapida azione, la teofillina ha un minimo ruolo nella gestione dell'asma acuto. Il suo uso associato è con effetti collaterali gravi e potenzialmente fatali, specialmente nei pazienti già in terapia cronica con la teofillina a lento rilascio e il suo effetto broncodilatatore è inferiore rispetto a quello di β_2 -agonisti. In uno studio di bambini con asma a rischio di morte, l'aggiunta di teofillina per via endovenosa forniva un beneficio ulteriore a quei pazienti che ricevevano già a un trattamento aggressivo con β_2 -agonisti per via inalatoria ed endovenosa, con ipratropio bromuro inalatorio, e con glucocorticosteroidi sistemici. Il magnesio solfato per via endovenosa non è stato studiato in bambini di questa età.

Una dose di glucocorticosteroidi orali di 1 mg/kg/die è adeguato per il trattamento delle riacutizzazioni in bambini con asma lieve persistente. Un ciclo di 3-5 giorni è generalmente considerato appropriato. L' evidenza corrente suggerisce che non ci siano benefici nella riduzione graduale dei glucocorticosteroidi orali, sia a breve che a lungo termine (alcune settimane). Alcuni studi hanno trovato che alte dosi di glucocorticosteroidi inalatori

somministrati frequentemente durante il giorno, sono efficaci nel trattare le riacutizzazioni, ma ulteriori studi sono necessari prima che questa strategia possa essere raccomandata.

Per bambini ammessi in un reparto di emergenza per una riacutizzazione, i criteri per determinare se questi devono essere dimessi dal reparto di emergenza o ricoverati in ospedale, sono i elencati nel Capitolo 4, Parte 4.

CAPITOLO

1

DEFINIZIONE ED INQUADRAMENTO GENERALE

MESSAGGI PRINCIPALI

- L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree nella quale molte cellule ed elementi cellulari svolgono un ruolo determinante. L'infiammazione cronica è associata ad un aumento della reattività bronchiale che porta a ricorrenti episodi di respiro sibilante, di dispnea, di costrizione toracica e di tosse, specialmente notturna o mattutina. Questi episodi sono associati di solito a diffusa, ma variabile, ostruzione del flusso aereo all'interno del polmone, che è spesso reversibile spontaneamente o dopo trattamento.
- Le manifestazioni cliniche di asma possono essere controllate da un appropriato trattamento. Quando l'asma è controllato, ci dovrebbero essere solo occasionali riacutizzazioni, mentre le riacutizzazioni gravi dovrebbero essere rare.
- L'asma è un problema di salute a livello mondiale, con una stima di 300 milioni di individui colpiti.
- Sebbene sia dal punto di vista del paziente che della società, i costi per controllare l'asma sembrano alti, i costi del mancato corretto trattamento dell'asma risultano ancora più elevati.
- Sono stati identificati un certo numero di fattori di rischio che possono influenzare lo sviluppo di asma bronchiale. Questi possono essere classificati in fattori legati all'ospite (soprattutto genetici) e in fattori ambientali.
- Lo spettro clinico dell'asma è estremamente variabile e sono stati osservati differenti modelli cellulari, ma la costante che caratterizza la malattia è la presenza di infiammazione delle vie aeree

Questo capitolo comprende alcuni argomenti relativi all'asma, quale la definizione, il peso della malattia, i fattori che influenzano il rischio di sviluppare l'asma ed i meccanismi fisiopatologici. Non sarà un trattato completo di questi argomenti, ma piuttosto una breve descrizione dei metodi che portano alla diagnosi e alla cura, che saranno poi dettagliatamente descritti nei capitoli successivi. Ulteriori particolari si trovano nelle revisioni e nelle citazioni riportate alla fine del capitolo.

DEFINIZIONE

L'asma è un disordine definito da sue specifiche caratteristiche cliniche, fisiologiche e anatomopatologiche. La caratteristica predominante della storia clinica, è l'episodica difficoltà di respiro, specialmente notturna, spesso accompagnata da tosse. I sibili apprezzabili all'ascultazione del torace, sono il reperto più comune riscontrabile all'esame obiettivo del torace.

La caratteristica fisiologica principale dell'asma è l'episodica ostruzione bronchiale caratterizzata dalla limitazione espiratoria del flusso aereo. L'aspetto anatomopatologico predominante è sempre l'infiammazione delle vie aeree, a volte associata a mutamenti strutturali delle vie aeree.

L'asma è una malattia con significativi determinanti genetici ed ambientali, ma poiché il meccanismo patogenetico non è ancora del tutto chiarito, gran parte della sua definizione è solamente di tipo descrittivo. Una descrizione di asma, utile dal punto di vista pratico può essere quella basata sulle conseguenze funzionali dell'infiammazione delle vie aeree:

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree in cui molti cellule ed elementi cellulari svolgono un ruolo. L'infiammazione cronica è associata con l'iperreattività delle vie aeree che porta a ricorrenti episodi di respiro sibilante, di dispnea, di costrizione toracica e di tosse, specialmente notturna o mattutina. Questi episodi sono associati solitamente a diffusa e variabile ostruzione del flusso aereo bronchiale, che è spesso reversibile (spontaneamente o con il trattamento).

Poiché non esiste una chiara definizione del fenotipo asmatico, i ricercatori, studiando lo sviluppo di questa complessa malattia, si devono basare sugli aspetti che possono essere valutati obiettivamente, quale l'atopia (evidenziata dalla positività di prick test cutanei o dalla risposta clinica ai comuni allergeni ambientali), l'iperreattività bronchiale (la tendenza delle vie aeree a restringersi eccessivamente in risposta a stimoli che hanno scarso o nessun effetto in soggetti normali) ed altre misure di sensibilizzazione allergica. Sebbene l'associazione fra asma ed atopia sia ben dimostrata, i precisi collegamenti fra queste due condizioni non sono stati ancora del tutto chiariti.

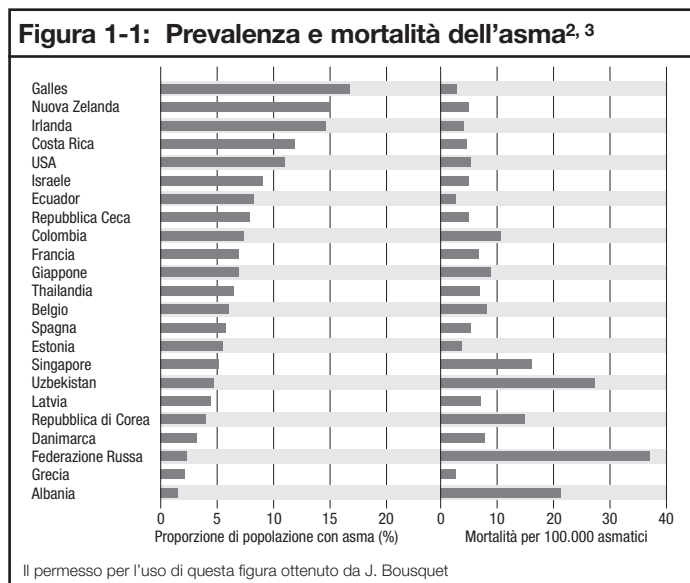
Esiste, allo stato attuale delle conoscenze, l'evidenza che le manifestazioni cliniche di asma (i sintomi respiratori, i disturbi del sonno, le limitazioni delle attività quotidiane, il

danno della funzione polmonare e l'uso di farmaci al bisogno) possono essere controllate da un trattamento farmacologico adeguato. Quando l'asma è controllato, non ci dovrebbero essere che occasionali riacutizzazioni mentre le riacutizzazioni gravi dovrebbero essere rare¹.

PROBLEMI LEGATI ALL'ASMA

Prevalenza, Morbilità e Mortalità

L'asma è un problema mondiale, con stime di 300 milioni di soggetti colpiti²⁻³. Nonostante le centinaia di rapporti sulla prevalenza dell'asma in popolazioni diverse, la mancanza di una definizione precisa ed universalmente accettata di asma rende problematico il confronto dei dati relativi alla prevalenza segnalata nelle diverse parti del mondo. Nonostante ciò, sulla base dell'applicazione di metodi standardizzati per misurare la prevalenza dell'asma e del respiro sibilante nei bambini³ e negli adulti⁴, sembra che la prevalenza dell'asma nel mondo vari tra l'1%-18% (Figura 1-1)^{2,3}. Esiste una chiara evidenza, che la prevalenza dell'asma stia aumentando in alcuni paesi⁴⁻⁶ mentre in altri, dopo un recente aumento, sembra essersi stabilizzata^{7,8}. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha valutato che 15 milioni di anni di vita corretti per il grado di disabilità (DALYs) sono persi annualmente per l'asma, rappresentando l'1% del carico totale legato alle malattie². Le morti per asma/anno in tutto il mondo sono state stimate essere circa 250.000 e la mortalità non sembra correlare con la prevalenza (Figura 1-1)^{2,3}. Non esistono sufficienti dati per determinare quali siano le cause delle variazioni descritte nella prevalenza all'interno di una stessa popolazione e tra popolazioni diverse.



Fattori sociali ed economici

I fattori sociali ed economici sono fondamentali per capire l'asma e la sua cura, sia se osservati dal punto di vista del paziente, che da quello del medico, ma anche degli Enti preposti al pagamento delle cure mediche. In alcuni studi effettuati in India, nella regione asiatica del Pacifico, in America Latina, negli Stati Uniti e nel Regno Unito, l'assenza da scuola e la perdita di giorni lavorativi sono riportati come importanti conseguenze socio-economiche dipendenti dall'asma⁹⁻¹².

I costi economici dell'asma sono stati valutati in numerosi paesi compresi Stati Uniti¹³⁻¹⁵ e Regno Unito¹⁶. Quando si analizzano i costi economici dell'asma, è necessario considerare i costi medici diretti (ricoveri ospedalieri e costi legati ai farmaci) e costi non-medici indiretti (assenteismo dal lavoro, morte prematura)¹⁷. Per esempio, l'asma è la causa più importante di assenza dall'ambiente lavorativo in molti paesi, compresi l'Australia, la Svezia, e il Regno Unito^{16,18-20}. I confronti dei costi dell'asma nei diversi paesi, porta ad alcune conclusioni:

- I costi dell'asma dipendono dal livello di controllo della malattia nei singoli pazienti e da come le riacutizzazioni vengono evitate.
- Il trattamento di emergenza è più costoso di quello pianificato
- I costi economici non-medici dell'asma sono notevoli
- La cura dell'asma secondo le linee guida può essere vantaggiosa da un punto di vista economico
- La cura dell'asma può creare problemi economici alle famiglie

Sebbene, sia dal punto di vista del paziente che della società, i costi per controllare l'asma sembrino alti, i costi derivati dal non trattare in maniera corretta la malattia risultano ancora più elevati. L'appropriato trattamento della malattia, deve rappresentare una sfida per i singoli soggetti, per i medici, per gli enti deputati alla salute pubblica, e per i governanti. Esistono evidenti ragioni per credere che le difficoltà mondiali per migliorare il controllo dell'asma possano essere significativamente ridotte attraverso sforzi individuali, di tutte le persone e le organizzazioni deputate alla salute pubblica e dei governi locali e nazionali.

Dettagliate informazioni circa le difficoltà dell'asma possono essere trovate nel documento *Global Burden of Asthma*^{*}. Sono necessari ulteriori studi relativi ai problemi socioeconomici indotti dall'asma e ai costi sull'efficacia del trattamento sia nei paesi industrializzati che quelli in fase di sviluppo.

^{*}(<http://www.ginasthma.org/ReportItem.asp?I1=2&I2=2&intId=94>).

FATTORI CHE INFLUENZANO IL RISCHIO DI SVILUPPARE ASMA

Sono stati identificati un certo numero di fattori che influenzano il rischio personale di sviluppare l'asma. Questi, possono essere classificati in fattori legati all'individuo (che sono principalmente genetici) e fattori legati all'ambiente (figura 1-2)²¹. I meccanismi che conducono allo sviluppo e alla comparsa di asma sono complessi ed interattivi. Per esempio, alcuni geni probabilmente interagiscono sia con altri geni che con i fattori ambientali, nel determinare la suscettibilità a sviluppare l'asma^{22,23}. Inoltre, aspetti relativi allo sviluppo, come la maturazione della risposta immunitaria e l'esposizione ad agenti infettivi durante i primi anni di vita, si stanno dimostrando come fattori importanti in grado di modificare il rischio di sviluppare asma nei soggetti geneticamente suscettibili.

Figura 1-2. Potenziali fattori di rischio dell'asma

FATTORI INDIVIDUALI

Genetici, per esempio,

- atopia
- iperreattività bronchiale

Obesità

Sesso

FATTORI AMBIENTALI

Allergeni

- Degli ambienti domestici: acari domestici, animali a pelo lungo (cani, gatti, topi), scarafaggi, funghi, muffe, lieviti
- Degli ambienti esterni: pollini, funghi, muffe, lieviti

Infezioni respiratorie (principalmente virali)

Sensibilizzanti professionali

Fumo di tabacco

- Fumo passivo
- Fumo attivo

Inquinamento atmosferico

Dieta

Esistono anche alcune caratteristiche che sono state correlate ad un aumentato rischio di sviluppare asma, ma non rappresentano veri fattori causali. Le apparenti differenze razziali ed etniche osservabili nella prevalenza di asma, riflettono sottostanti varianti genetiche con una sovrapposizione significativa di fattori socioeconomici ed ambientali. Inoltre, la relazione fra asma e condizioni socioeconomiche (con una più alta prevalenza di asma nei paesi industrializzati rispetto a quelli in via di sviluppo, nelle popolazioni più povere rispetto a quelle più ricche nelle

nazioni sviluppate, e nelle popolazioni più ricche rispetto a quelle più povere, nei paesi in via di sviluppo) riflette probabilmente differenze nello stile di vita (quale l'esposizione di allergeni, la possibilità di accesso alle strutture sanitarie), piuttosto che un fattore di rischio di per sé.

Molto di quello che si sa circa i fattori di rischio per asma, viene da studi sui bambini piccoli. I fattori di rischio per lo sviluppo di asma negli adulti, specialmente in quelli che non hanno avuto asma nell'infanzia, sono meno definiti.

La mancanza di una definizione precisa per l'asma, costituisce un importante problema per capire il ruolo dei diversi fattori di rischio nello sviluppo di questa complessa malattia, perché le caratteristiche che la definiscono (per esempio, iperreattività bronchiale, atopia e sensibilizzazione allergica), sono esse stesse prodotti delle complesse interazioni gene-ambiente e sono quindi aspetti legati all'asma ma anche fattori di rischio per lo sviluppo della malattia.

FATTORI INDIVIDUALI

Predisposizione genetica

L'asma ha indubbiamente una componente ereditaria, che tuttavia non è semplice da individuare. I dati disponibili, mostrano che geni multipli possono partecipare alla patogenesi dell'asma^{24, 25}, ed i diversi geni possono essere coinvolti in gruppi etnici diversi. La ricerca di geni collegati allo sviluppo di asma ha messo a fuoco quattro aspetti importanti: produzione degli anticorpi IgE allergene-specifici (atopia); espressione di iperreattività bronchiale; produzione di mediatori infiammatori, quali citochine, chemochine e fattori di crescita; determinazione del rapporto Th1 e Th2 (relativo all'"ipotesi igienistica")²⁶.

Gli studi condotti su intere famiglie e l'analisi sull'associazione caso-controllo, hanno identificato un numero di regioni cromosomiche associate alla suscettibilità per asma. Per esempio, la tendenza a produrre un livello elevato di IgE sieriche totali è ereditata assieme alla predisposizione per l'iperreattività bronchiale e un gene (o i geni) regolante l'iperreattività bronchiale è situato in una posizione limitrofa a quello che regola i livelli di IgE sierici sul cromosoma 5q²⁷. Tuttavia, la ricerca di un gene specifico (o geni) addetti alla predisposizione per atopia o per asma sta continuando, poichè i risultati ad oggi sono inconsistenti^{24, 25}.

Oltre che i geni che predispongono all'asma ci sono geni che sono associati alla risposta a trattamenti antiasmatici.

Per esempio, le variazioni nel gene che codifica il beta-adrenorecettore sono state collegate alle differenti risposte dei soggetti ai β 2-agonisti²⁸. Altri geni modificano la risposta ai glucocorticosteroidi²⁹ e agli antileucotrienici³⁰. Questi marcatori genetici, probabilmente diventeranno importanti non solo come fattori di rischio nella patogenesi dell'asma, ma anche come fattori determinanti la risposta al trattamento^{28, 30,33}.

Obesità

Anche l'obesità può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di asma. Alcuni mediatori quali le leptine, possono interessare la funzione respiratoria ed aumentare la probabilità di sviluppare asma^{34,35}.

Sesso

Il sesso maschile è un fattore di rischio per lo sviluppo di asma nei bambini. Prima dell'età di 14 anni, la prevalenza di asma è quasi il doppio nei ragazzi rispetto alle ragazze³⁶. Nei bambini più grandi la differenza fra i sessi diminuisce, e nell'età adulta la prevalenza di asma è maggiore nel sesso femminile, rispetto a quello maschile. I motivi di questa differenza correlata al sesso non sono chiari. Inoltre, mentre alla nascita il polmone è più piccolo nei maschi rispetto alle femmine³⁷, nell'età adulta è più grande nel maschio.

FATTORI AMBIENTALI

Esiste una certa sovrapposizione fra i fattori ambientali, che influenzano il rischio di sviluppare l'asma, ed i fattori che causano l'asma (per l'esempio, gli agenti professionali appartengono ad entrambe le categorie). Tuttavia, ci sono alcune cause importanti di asma (come l'inquinamento atmosferico ed alcuni allergeni) che non sono state chiaramente collegate allo sviluppo di asma. I fattori di rischio che causano i sintomi di asma sono discussi dettagliatamente nel Capitolo 4.2.

Allergeni

Anche se gli allergeni domestici e degli ambienti esterni sono ben noti causare le riacutizzazioni di asma, il loro ruolo specifico nello sviluppare l'asma non è ancora completamente risolto. Alcuni studi epidemiologici hanno indicato che la sensibilizzazione all'acaro della polvere, al pelo del gatto, del cane^{38, 39} e all'aspergillo⁴⁰, è un fattore di rischio indipendente per asma nei bambini fino a 3 anni di età. Il rapporto fra l'esposizione all'allergene e la sensibilizzazione allergica nei bambini non è diretto e dipende dall'allergene, dalla dose, dalla durata dell'esposizione, dall'età del bambino e probabilmente anche da fattori genetici.

Per alcuni allergeni, come quelli derivati dagli acari della polvere di casa e dagli scarafaggi, la prevalenza della sensibilizzazione sembra essere direttamente correlata con l'esposizione^{38, 41}. Tuttavia, anche se alcuni dati suggeriscono che l'esposizione agli allergeni dell'acaro della polvere di casa può essere un fattore causale nello sviluppo di asma⁴², altri studi hanno criticato questa interpretazione^{43, 44}. L'infestazione da scarafaggio è stata indicata essere una causa importante di sensibilizzazione allergica, specialmente negli edifici più centrali delle città⁴⁵.

Nel caso dei cani e dei gatti, alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che l'esposizione in tenera età a questi animali può proteggere un bambino dalla sensibilizzazione allergica o dallo sviluppo di asma⁴⁶⁻⁴⁸, ma altri studi suggeriscono che tale esposizione possa aumentare il rischio di sensibilizzazione allergica^{47, 49-51}. Questo aspetto rimane insoluto.

La prevalenza di asma è ridotta nei bambini cresciuti in ambiente rurale, il che può essere collegato alla presenza di endotossine legate a questi ambienti⁵².

Le infezioni

Durante l'infanzia, un certo numero di virus sono stati associati con il fenotipo asmatico. Il virus respiratorio sinciziale (VRS) e il virus parainfluenzale producono una serie di sintomi, compresa la bronchiolite, che ha molti aspetti in comune all'asma nel bambino piccolo^{53, 54}. Un certo numero di studi prospettici a lunga durata, in bambini ammessi in ospedale con documentata infezione da VRS, hanno documentato che circa il 40% di questi continuerà ad avere respiro sibilante o avrà asma nell'età successiva⁵³. D'altra parte, l'evidenza indica che determinate infezioni respiratorie nelle prime fasi della vita, compreso il morbillo ed a volte anche il VRS, possono proteggere dallo sviluppo di asma^{55,56}.

Ripetute infezioni respiratorie virali (tranne le infezioni delle basse vie aeree) contratte precocemente, possono ridurre il rischio di asma fino all'età scolastica⁵⁷. Infatti, "l'ipotesi igienistica," suggerisce che l'esposizione precoce alle infezioni influenza lo sviluppo del sistema immunitario del bambino secondo una via "non-allergica," che porta ad un ridotto rischio di asma e di altre malattie allergiche. Anche se l'"ipotesi igienistica" continua ad essere studiata, questo meccanismo può spiegare le associazioni osservate fra le dimensioni del nucleo familiare, l'ordine di nascita, l'accesso alla scuola materna, ed il rischio di asma. Per esempio, i bambini piccoli con fratelli più grandi e coloro che frequentano l'asilo, sono più a rischio di infezioni, ma godono la protezione contro lo sviluppo delle malattie allergiche, compreso l'asma^{58, 59}.

L'influenza delle infezioni respiratorie virali nello sviluppo di

asma può dipendere da altre caratteristiche del bambino, come l'atopia⁶⁰. L'interazione fra questi due fattori sembra portare a un rapporto dinamico, nel quale lo stato atopico può influenzare la risposta delle vie aeree inferiori alle infezioni virali, le infezioni virali possono allora influenzare lo sviluppo della sensibilizzazione allergica e le interazioni possono avvenire quando gli individui sono esposti simultaneamente sia agli allergeni, che ai virus.

Sensibilizzanti di origine professionale

Oltre 300 sostanze sono state associate con asma professionale⁶¹⁻⁶⁵, che è definito come asma causato dall'esposizione ad un agente incontrato nell'ambiente del lavoro. Queste sostanze includono le molecole a basso peso molecolare altamente reattive, quali gli isocianati, gli irritanti che possono causare un'alterazione della responsività delle vie aeree, noti immunogeni quali i sali di platino, complessi prodotti biologici animali e vegetali che stimolano la produzione di IgE (Figura 1-3).

L'asma professionale si presenta principalmente negli adulti^{66,67} ed i sensibilizzanti professionali sono responsabili di asma in 1 caso su 10 fra gli adulti nell'età lavorativa⁶⁸.

L'asma è la malattia professionale respiratoria più comune nei paesi industrializzati⁶⁹. I lavori associati ad un più alto rischio di asma professionale sono quelli legati al mondo agricolo, alla verniciatura (compresa la verniciatura a spruzzo), ai lavori di pulizia ed all'industria plastica⁶².

La maggior parte dell'asma professionale è mediata ed ha un periodo di latenza di mesi o anni dopo l'inizio dell'esposizione⁷⁰. Sono coinvolte reazioni allergiche IgE-mediate e reazioni allergiche cellulomediatae^{71, 72}:

Per molti sensibilizzanti professionali sono stati proposti livelli di esposizione al di sopra dei quali si può avere con una certa frequenza la sensibilizzazione. Tuttavia, non sono ancora stati identificati i fattori in grado di produrre in alcuni, ma non in altri, lo sviluppo di asma occupazionale in risposta alla stessa esposizione professionale. Le esposizioni molto alte agli irritanti inalati, possono causare "l'asma indotto da irritanti" (precedentemente denominata "sindrome della disfunzione della reattività delle vie aeree" o RADS) anche in persone non-atopiche. L'atopia ed il tabagismo possono aumentare il rischio di sensibilizzazione professionale, ma scrinare i soggetti per l'atopia ha un limitato valore nel prevenire l'asma professionale⁷³. Il metodo più importante per prevenire l'asma professionale è l'eliminazione o la riduzione dell'esposizione ai sensibilizzanti professionali.

Fumo

Il fumo di tabacco è associato con un accelerato declino

Figura 1-3. Agenti che causano asma in ambiente lavorativo

Lavoro o ambito lavorativo	Agenti
	Proteine animali e vegetali
Fornai	Farina, amilasi
Allevatori di mucche da latte	Acari dei magazzini di deposito
L'industria dei detersivi	Enzimi del <i>Bacillus subtilis</i>
Saldatori elettrici	Pece greca (resina di pino)
Agricoltore	Soia
Manifatture di alimenti ittici	Moscerini, parassiti
Lavorazione di alimenti	Polvere di caffè, inteneritore della carne, tè, crostacei, amilasi, proteine dell'uovo, enzimi pancreatici, papaina
Lavoratori di granai	Acari, Aspergilli, ambrosia, polline di graminacee
Infermieri	Psyllium, lattice
Preparazione di lassativi	Ispagula, psyllium
Allevatore di polli	Acari dei polli, escrementi, piume
Tecnici di laboratorio, veterinari	Locuste, forfore, proteine urinaria
Operai della segheria, carpentieri	Polvere di legno (cedro rosso occidentale, quercia, mogano, albero zebra, sequoia, cedro del Libano, acero africano, cedro bianco orientale)
Marittimi	Polvere di grano (muffe, insetti, grano)
Lavoratori della seta	Bachi da seta e larve
	Sostanze chimiche inorganiche
Cosmetica	Persolfato
Placcatura	Sali di Nikel
Lavoratori di raffineria	Sali di platino, vanadio
	Sostanze chimiche organiche
Verniciatori d'auto	Dimetiletanolamina, diisocianati
Operatori sanitari	Disinfettanti (sulfatazolo, clorammina, formaldeide, glutaraldeide), lattice
Industria manifatturiera salbutamolo, cimetidina	Antibiotici, piperazina, metil-dopa,
Lavorazione della gomma	Formaldeide, etilendiamina, anidride ftalica
Industria plastica	Toluene-diisocianato, esametilene-diisocianato, difenilmetil-isocianato, anidride ftalica, trietiletetramina, anidride trimetillica, esameteleteramina, acrilati

della funzione polmonare nei soggetti con asma, con l'aumento della gravità dell'asma, può rendere i pazienti meno sensibili al trattamento con i glucocorticosteroidi inalatori⁷⁴ e sistemici⁷⁵, e riduce la probabilità che l'asma sia controllato⁷⁶.

L'esposizione al fumo di tabacco, sia durante la gravidanza che dopo la nascita, è associato con effetti nocivi

compreso un aumentato rischio per i bambini di sviluppare respiro sibilante nell'infanzia. Tuttavia, non è ancora confermata l'evidenza dell'aumentato rischio di malattie allergiche^{77,78}. Poter attribuire i singoli contributi dovuti al fumo materno prenatale e postnatale è tuttora problematico⁷⁹. Tuttavia, studi sulla funzione polmonare eseguiti subito dopo la nascita hanno indicato che il fumo materno durante la gravidanza può influenzare lo sviluppo polmonare³⁷. Inoltre, i neonati da madri fumatrici hanno probabilità quattro volte maggiore di sviluppare respiro sibilante durante il primo anno di vita⁸⁰. All'opposto, esiste scarsa evidenza (basata su meta-analisi) che il fumo materno durante la gravidanza abbia effetto sulla sensibilizzazione allergica⁷⁸. L'esposizione al fumo di tabacco ambientale (fumo passivo) aumenta il rischio di malattie delle basse vie respiratorie nel neonato⁸¹ e nel bambino⁸².

Inquinamento atmosferico degli ambienti esterni /interni

Il ruolo dell'inquinamento atmosferico esterno nel causare l'asma rimane controverso⁸³. I bambini cresciuti in un ambiente inquinato hanno una ridotta funzione polmonare⁸⁴, ma relazione tra questa perdita di funzione e lo sviluppo di asma non è ancora conosciuto. Le riacutizzazioni asmatiche sembrano avvenire in rapporto agli aumentati livelli di inquinamento atmosferico, e questo può essere collegato con un aumento generale del livello delle sostanze inquinanti o degli allergeni specifici a cui gli individui sono sensibilizzati⁸⁵⁻⁸⁷. Tuttavia, il ruolo degli inquinanti nello sviluppo dell'asma non è ben definito. Simili associazioni sono state osservate in relazione alle sostanze inquinanti degli ambienti interni, per esempio, fumo e vapori prodotti da gas e da combustibili usati per il riscaldamento e per il condizionamento, muffle ed infestazioni di scarafaggi.

Dieta

Il ruolo della dieta, ed in particolar modo l'allattamento al seno, rispetto allo sviluppo di asma, è stato un argomento ampiamente studiato e, generalmente, i dati rivelano che i neonati nutriti con latte vaccino intero o con le proteine della soia, hanno una più alta incidenza di respiro sibilante nella prima infanzia rispetto a quelli che sono stati nutriti con il latte materno⁸⁸.

Alcuni dati inoltre, suggeriscono che determinate caratteristiche delle diete occidentali, quale l'aumentato uso degli alimenti trasformati, un ridotto apporto di antiossidanti (sotto forma di frutta e verdure), l'aumentato uso di acidi grassi n-6 poli-insaturi (trovato nelle margarine e negli oli vegetali), un ridotto uso di acidi grassi n-3 poli-insaturi (prodotti ittici) hanno contribuito al recente incremento di asma e atopia⁸⁹.

MECCANISMI PATOGENETICI²

L'asma è un disordine infiammatorio delle vie aeree, che coinvolge numerose cellule infiammatorie e mediatori complessi che provocano cambiamenti fisiopatologici caratteristici^{21,90}. Attraverso meccanismi non ancora del tutto chiariti, questo modello di infiammazione è strettamente associato con i sintomi di iperreattività bronchiale e di asma.

INFIAMMAZIONE DELLE VIE AEREE NELL'ASMA

Lo spettro clinico dell'asma è estremamente variabile e sono stati osservati modelli cellulari differenti, ma l'infiammazione cronica delle vie aeree rimane una caratteristica della malattia. L'infiammazione delle vie aeree nell'asma è persistente anche se i sintomi sono episodici ma non è ancora chiaramente definito il rapporto fra gravità dell'asma e l'intensità dell' infiammazione^{91,92}. L'infiammazione interessa tutte le vie aeree, ma specialmente i bronchi di medie dimensioni. Il modello di infiammazione sembra essere simile in tutte le forme cliniche di asma, allergico, non-allergico, o indotto da aspirina, ed in tutte le età.

Cellule infiammatorie

Il modello caratteristico di infiammazione delle malattie allergiche comprende mastociti attivati, un aumentato numero di eosinofili attivati, un aumentato numero di linfociti T Helper 2 e cellule T "natural killer" con "T cell receptor invariant", che liberano mediatori che contribuiscono ai sintomi (Figura 1-4). Le cellule strutturali delle vie aeree inoltre producono mediatori infiammatori e contribuiscono alla persistenza di infiammazione in diversi modi (Figura 1-5).

I mediatori infiammatori

Attualmente, oltre 100 diversi mediatori risultano avere un ruolo nel meccanismo dell'asma con il ruolo di mediare la complessa risposta infiammatoria nelle vie aeree¹⁰³ (Figura 1-6).

I mutamenti strutturali nelle vie aeree

Nelle vie aeree di pazienti asmatici, oltre alla risposta infiammatoria, ci sono anche mutamenti strutturali caratteristici, descritti spesso come rimodellamento delle vie aeree, (Figura 1-7). Alcuni di questi cambiamenti sono associati alla gravità della malattia e possono provocare il restringimento relativamente irreversibile delle vie aeree^{109,110}. Questi cambiamenti possono rappresentare processi di riparazione in risposta all'infiammazione cronica.

Figura 1-4: Cellule infiammatorie delle vie aeree nell'asma

Mastociti: mastociti attivati della mucosa rilasciano mediatori broncoconstrictori (istamina, cistenil-leucotrieni, prostaglandina D₂)⁹³. Queste cellule sono attivate dagli allergeni tramite i recettori IgE ad alta affinità, come pure dagli stimoli osmotici (broncoconstrizione indotta da esercizio). L'aumentato numero di mastociti nella muscolatura liscia delle vie aeree può essere in relazione all'aumentata iperreattività bronchiale⁹⁴.

Eosinofili, sono presenti in numero aumentato nelle vie aeree, rilasciano le proteine basiche che possono danneggiare le cellule epiteliali delle vie aeree. Possono avere anche un ruolo nel rilascio dei fattori di crescita e nel rimodellamento delle vie aeree⁹⁵.

Linfociti T, presenti in numero elevato nelle vie aeree, rilasciano citochine specifiche, comprese IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, che orchestrano l'infiammazione eosinofila e la produzione di IgE dai linfociti B⁹⁶. Un aumento nell'attività delle cellule Th2 può essere dovuto in parte ad una riduzione delle cellule T regolatrici che normalmente inibiscono le cellule Th2. Ci può anche essere un aumento delle cellule inKT, che rilasciano grande quantità di citochine Th1 e Th2⁹⁷.

Cellule Dendritiche, catturano gli allergeni dalla superficie delle vie aeree e migrano ai linfonodi regionali, dove interagiscono con le cellule di T regolatrici ed infine stimolano la produzione delle cellule Th2 da cellule T naïve⁹⁸.

Macrofagi sono aumentati di numero nelle vie aeree e possono essere attivati dagli allergeni tramite i recettori a bassa-affinità delle IgE, per liberare i mediatori infiammatori e le citochine che amplificano la risposta infiammatoria⁹⁹.

Neutrofili sono aumentati nelle vie aeree e nell'espettorato di pazienti con asma grave e negli asmatici fumatori, ma il ruolo fisiopatologico di queste cellule è incerto ed il loro aumento può persino essere dovuto alla terapia con corticosteroidi¹⁰⁰.

Figura 1-5: Le cellule strutturali delle vie aeree coinvolte nella patogenesi dell'asma

Cellule epiteliali delle vie aeree esprimono multiple proteine infiammatorie nell'asma, rilasciano citochine, chemochine, e mediatori lipidici. I virus e le sostanze inquinanti dell'aria interagiscono con le cellule epiteliali.

Cellule muscolari lisce esprimono proteine infiammatorie simili a quelle delle cellule epiteliali¹⁰¹.

Cellule endoteliali della circolazione bronchiale svolgono un ruolo nel reclutamento di cellule infiammatorie dalla circolazione alle vie aeree.

Fibroblasti e miofibroblasti producono i componenti del tessuto connettivo, quali i collagene e i proteoglicani, che sono coinvolti nel rimodellamento delle vie aeree.

Nervi delle vie aeree sono coinvolti. I nervi colinergici possono essere attivati da stimoli riflessi nelle vie aeree e causare broncoconstrizione e secrezione di muco. I nervi sensoriali, che possono essere sensibilizzati dagli stimoli infiammatori compresi le neurotrofine, causano alterazioni riflesse e sintomi quale la tosse ed oppressione toracica, e possono liberare neuropeptidi infiammatori¹⁰².

Figura 1-6: Mediatori con un ruolo "chiave" nell'asma

Chemochine sono importanti nel reclutamento delle cellule infiammatorie nelle vie aeree e sono espresse prevalentemente nelle cellule epiteliali delle vie aeree¹⁰⁴. L'eotassina è relativamente selettiva per gli eosinofili, mentre le chemochine regolate dal timo e dall'attivazione (TARC) e le chemochine derivate da macrofagi (MDC), reclutano le cellule Th2.

Cistenil-leucotrieni sono potenti broncoconstrictori principalmente derivati dai mastociti. La loro inibizione ha certo beneficio clinico nell'asma¹⁰⁵; infatti, sono l'unico mediatore la cui l'inibizione è stata associata con un miglioramento della funzione polmonare e dei sintomi d'asma.

Citochine orchestrano la risposta infiammatoria dell'asma e ne determinano la gravità¹⁰⁶. Le citochine più importanti comprendono la IL-1 β e il TNF- α , che amplificano la risposta infiammatoria, e il GM-CSF che prolunga la sopravvivenza degli eosinofili nelle vie aeree. Le citochine derivate dai Th2 includono l'IL-5, che è richiesta per la differenziazione e la sopravvivenza degli eosinofili; l'IL-4, che è importante per la differenziazione delle cellule Th2; e l'IL-13, necessaria per formazione di IgE.

Istamina è liberata dai mastociti e contribuisce alla broncoconstrizione ed alla risposta infiammatoria.

Ossido nitrico (NO), un vasodilatatore potente, è prodotto principalmente dall'azione dell'ossido nitrico-sintetasi inducibile delle cellule epiteliali¹⁰⁷. L'NO nell'esalato è sempre più frequentemente misurato per controllare l'efficacia del trattamento antiasmatico, a causa della sua associazione con la presenza d'infiammazione nell'asma¹⁰⁸.

Prostaglandina D₂ è un broncoconstrictore derivato principalmente dai mastociti ed è coinvolta nel reclutamento delle cellule Th2 nelle vie aeree.

Figura 1-7: Cambiamenti strutturali nelle vie aeree

La fibrosi subepiteliale deriva dalla deposizione di fibre di collagene e di proteoglicani sotto la membrana basale ed è osservabile in tutti i pazienti asmatici, compreso i bambini, persino prima che l'inizio dei sintomi possa essere influenzato dal trattamento. La fibrosi si presenta in altri strati della parete delle vie aeree, con la deposizione di collagene e di proteoglicani.

La muscolatura liscia delle vie aeree aumenta, a causa sia dell'ipertrofia (aumento delle dimensioni cellulari) che dell'iperplasia (aumentata divisione cellulare) e contribuisce all'aumentato spessore delle pareti bronchiali¹¹¹. Questo processo può associarsi alla gravità di malattia ed è causato dai mediatori infiammatori, come i fattori di crescita.

I vasi sanguigni nella parete delle vie aeree, aumentano di numero sotto l'influenza dei fattori di crescita, come il fattore di crescita endoteliale (VEGF), e possono contribuire ad aumentare lo spessore della parete bronchiale.

L'ipersecrezione di muco deriva dall'aumentato numero di cellule calciformi dell'epitelio delle vie aeree e dall'aumentate dimensioni delle ghiandole della sottomucosa.

FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA

Il restringimento delle vie aeree è l'evento finale che conduce ai sintomi ed ai cambiamenti fisiologici nell'asma. Numerosi fattori contribuiscono allo sviluppo dell'ostruzione bronchiale nell'asma (Figura 1-8).

Figura 1-8: Ostruzione bronchiale nell'asma

La contrazione della **muscolatura liscia delle vie aeree** in risposta ai numerosi mediatori broncocostrittori ed ai neurotrasmettitori, rappresenta il principale meccanismo di ostruzione bronchiale ed in gran parte è risolta dai farmaci broncodilatatori.

L'edema delle vie aeree è dovuto ad aumentata permeabilità vascolare in risposta a mediatori infiammatori, questo può essere particolarmente importante durante le riacutizzazioni.

L'ispessimento delle vie aeree dovuto i mutamenti strutturali, chiamati spesso "rimodellamento,, può essere importante nelle forme più gravi di malattia, e non è completamente reversibile tramite la terapia corrente.

L'ipersecrezione di muco può condurre all'occlusione del lume (" tappo di muco ,,) ed è la conseguenza di una aumentata secrezione di muco e di essudati infiammatori.

Iperreattività bronchiale

L'iperreattività bronchiale, l'anomalia funzionale caratteristica dell'asma, determina ostruzione delle vie aeree in pazienti con asma in risposta a stimoli che risultano innocui in soggetti normali. Questo restringimento delle vie aeree conduce ad una limitazione variabile del flusso aereo ed a sintomi intermittenti. L'iperreattività delle vie aeree è collegata sia all'infiammazione che alla riparazione delle vie aeree ed è parzialmente reversibile con la terapia. I suoi meccanismi (Figura 1-9) non sono completamente chiariti.

Figura 1-9: I meccanismi di iperreattività bronchiale

L'eccessiva contrazione della muscolatura liscia delle vie può derivare da un aumentato volume e/o contrattilità delle cellule muscolari lisce delle vie aeree¹¹².

La contrazione delle vie aeree come conseguenza dei cambiamenti infiammatori nella parete delle vie aeree, può condurre ad un eccessivo restringimento delle vie aeree e ad una perdita del massimo plateau della contrazione trovato nelle vie aeree di soggetti normali, quando sono inalate sostanze ad azione broncocostrittrice¹¹³.

Ispessimento della parete delle vie aeree tramite l'edema ed i mutamenti strutturali, amplifica il restringimento delle vie aeree dovuto alla contrazione della muscolatura liscia per ragioni geometriche¹¹⁴.

I nervi sensoriali possono essere sensibilizzati dall'infiammazione, che porta ad una esagerata broncocostrizione in risposta a stimoli sensoriali.

MECCANISMI PARTICOLARI:

Riacutizzazioni acute: Il peggioramento transitorio dell'asma può avvenire come conseguenza dell'esposizione ai fattori di rischio, o "fattori scatenanti,, quali esercizio fisico e inquinanti ambientali¹¹⁵, ma anche per determinate condizioni climatiche, per esempio durante i temporali¹¹⁶. Peggioramenti più prolungati sono solitamente dovuti ad infezioni virali delle vie respiratorie superiori (specialmente rhinovirus e il virus respiratorio sinciziale)¹¹⁷ o esposizione ad allergeni che aumentano l'infiammazione nelle vie aeree inferiori (infiammazione acuta su quella cronica) e questa può persistere per parecchi giorni o settimane.

Asma notturno: I meccanismi che spiegano il peggioramento dell'asma notturno non sono completamente capiti, ma possono essere regolati dal ritmo circadiano degli ormoni circolanti quali l'epinefrina, il cortisolo, la melatonina ed i meccanismi nervosi quale il tono colinergico. È stato segnalato un aumento dell'infiammazione delle vie aeree durante la notte. Questo potrebbe riflettere una riduzione dei meccanismi antinfiammatori endogeni¹¹⁸.

Ostruzione bronchiale irreversibile: Alcuni pazienti con asma grave sviluppano una progressiva riduzione del flusso aereo che non è completamente reversibile con la terapia attualmente disponibile. Questo può riflettere i cambiamenti strutturali delle vie aeree nell'asma cronico¹¹⁹.

Asma difficile da trattare: Le ragioni per le quali alcuni pazienti sviluppano l'asma difficile da controllare e relativamente insensibile agli effetti dei glucocorticosteroidi non sono ancora ben capite. Le cause più comuni sono una scarsa conformità al trattamento ed i disordini psicologici e psichiatrici. Tuttavia, in alcuni soggetti anche i fattori genetici possono contribuire allo scarso controllo. Molti di questi pazienti hanno un asma di difficile controllo fin dall'inizio della malattia, piuttosto che una progressione di gravità da forme più lievi. In questi pazienti l'ostruzione delle vie respiratorie porta all'intrappolamento aereo ed ad iperinflazione. Anche se la patologia sembra largamente simile ad altre forme di asma, vi è un aumento di neutrofilii, coinvolgimento di vie aeree più piccole e maggior cambiamenti strutturali¹⁰⁰.

Fumo ed asma: Il tabagismo rende l'asma più difficile da controllare, provoca più frequenti riacutizzazioni e ricoveri ospedalieri, produce un declino più veloce nella funzione polmonare ed un aumentato rischio di morte¹²⁰. Pazienti con asma che fumano possono avere un'infiammazione a carico delle vie aeree caratterizzata da neutrofilii e sono scarsamente responsivi ai glucocorticosteroidi.

BIBLIOGRAFIA

1. Vincent SD, Toelle BG, Aroni RA, Jenkins CR, Reddel HK. Exasperations of asthma: a qualitative study of patient language about worsening asthma. *Med J Aust* 2006;184(9):451-454.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-478.
3. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.
4. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(6):579-585.
5. Ko FW, Wang HY, Wong GW, Leung TF, Hui DS, Chan DP, Zhong NS, Lai CK. Wheezing in Chinese schoolchildren: disease severity distribution and management practices, a community-based study in Hong Kong and Guangzhou. *Clin Exp Allergy* 2005;35(11):1449-1456.
6. Carvajal-Uruena I, Garcia-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Garcia de Andoin N, Battles-Garrido J, Blanco-Quiros A, Lopez-Silvarrey A, Garcia-Hernandez G, Guillen-Grimaj F, Gonzalez-Diaz C, Bellido-Blasco J. [Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain]. *Arch Bronconeumol* 2005;41(12):659-666.
7. Teeratakulpisarn J, Wiangnon S, Kosalaraksa P, Heng S. Surveying the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in school-children in Khon Kaen, Northeastern Thailand using the ISAAC questionnaire: phase III. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22(4):175-181.
8. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, Pena AA, Monge RB, Suarez-Varela MM, Varela AL, Cabanillas PG, Garrido JB. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004;59(12):1301-1307.
9. Mahapatra P. Social, economic and cultural aspects of asthma: an exploratory study in Andhra Pradesh, India. Hyderabad, India: Institute of Health Systems; 1993.
10. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB, Trung PL, Zhong NS, Zainudin N, Zainudin BM. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):263-268.
11. Lenney W. The burden of pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;15:13-16.
12. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, Mechali D. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17(3):191-197.
13. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326(13):862-866.
14. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977;296(13):716-721.
15. Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics* 1993;4(1):14-30.
16. Action asthma: the occurrence and cost of asthma. West Sussex, United Kingdom: *Cambridge Medical Publications*; 1990.
17. Marion RJ, Creer TL, Reynolds RV. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma. *Ann Allergy* 1985;54(1):31-34.
18. Action against asthma. A strategic plan for the Department of Health and Human Services. Washington, DC: *Department of Health and Human Services*; 2000.
19. Thompson S. On the social cost of asthma. *Eur J Respir Dis Suppl* 1984;136:185-191.
20. Karr RM, Davies RJ, Butcher BT, Lehrer SB, Wilson MR, Dharmarajan V, Salvaggio JE. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61(1):54-65.
21. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344(5):350-362.
22. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(2):274-278.
23. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1139-1146.
24. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29(8):1023-1032.
25. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(5):895-901.
26. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259-1260.
27. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, Meyers DA, Levitt RC. Genetic susceptibility to asthma—bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995;333(14):894-900.
28. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, Kraft M, Kunselman SJ, Lazarus SC, Lemanske RF, Jr., Liggett SB, Martin RJ, Mitra N, Peters SP, Silverman E, Sorkness CA, Szeffler SJ, Wechsler ME, Weiss ST, Drazen JM. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364(9444):1505-1512.
29. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):522-543.
30. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, Silverman ES, Collins T, Fischer AR, Keith TP, Serino K, Kim SW, De Sanctis GT, Yandava C, Pillari A, Rubin P, Kemp J, Israel E, Busse W, Ledford D, Murray JJ, Segal A, Tinkleman D, Drazen JM. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997;99(5):1130-1137.
31. Drazen JM, Weiss ST. Genetics: inherit the wheeze. *Nature* 2002;418(6896):383-384.
32. Lane SJ, Arm JP, Staynov DZ, Lee TH. Chemical mutational analysis of the human glucocorticoid receptor cDNA in glucocorticoid-resistant bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11(1):42-48.
33. Tattersfield AE, Hall IP. Are beta2-adrenoceptor polymorphisms important in asthma—an unravelling story. *Lancet* 2004;364(9444):1464-1466.

34. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):925-927.
35. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):112-119.
36. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75(5):859-868.
37. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-138.
38. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):763-769.
39. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323(8):502-507.
40. Hogaboam CM, Carpenter KJ, Schuh JM, Buckland KF. Aspergillus and asthma—any link? *Med Mycol* 2005;43 Suppl 1:S197-202.
41. Huss K, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA, Dawson C, Van Natta ML, Hamilton RG. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):48-54.
42. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-1422.
43. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1388-1392.
44. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, Faraj F, Van der Brempt X, Vervloet D. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(5 Pt 1):983-986.
45. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, Mitchell H, McNiff-Mortimer K, Lynn H, Ownby D, Malveaux F. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336(19):1356-1363.
46. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357(9258):752-756.
47. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288(8):963-972.
48. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, Neaville WA, Carlson-Dakes K, Adler K, Hamilton R, Anderson E, Gilbertson-White S, Tisler C, Dasilva D, Anklam K, Mikus LD, Rosenthal LA, Ober C, Gangnon R, Lemanske RF, Jr. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):307-314.
49. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360(9335):781-782.
50. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, van Hage-Hamsten M, Lindfors A. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56(7):646-652.
51. Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, Berglund N, Pershagen G, Nordvall SL, Svartengren M, Hedlin G, Wickman M. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):800-806.
52. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-329.
53. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1501-1507.
54. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2(2):132-138.
55. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354(9178):541-545.
56. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347(9018):1792-1796.
57. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322(7283):390-395.
58. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343(8):538-543.
59. de Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy* 2005;60(5):619-625.
60. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, Patrie J, Murphy DD, Platts-Mills TA, Hayden FG, Gwaltney JM, Jr., Hatley TK, Owens AM, Heymann PW. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):1008-1016.
61. Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(1):57-61.
62. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997;349(9063):1465-1469.
63. Chan-Yeung M, Malo JL. Table of the major inducers of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999:p. 683-720.
64. Newman LS. Occupational asthma. Diagnosis, management, and prevention. *Clin Chest Med* 1995;16(4):621-636.
65. Fabbri LM, Caramori G, Maestrelli P. Etiology of occupational asthma. In: Roth RA, ed. *Comprehensive toxicology: toxicology of the respiratory system*. Cambridge: Pergamon Press; 1997:p. 425-435.

66. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999:p. 1-4.
67. Chan-Yeung M, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7(2):346-371.
68. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):290-299.
69. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107(6):580-587.
70. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22(2):364-373.
71. Maestrelli P, Fabbri LM, Malo JL. Occupational allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, eds. *Allergy, 2nd Edition ed*. London: Mosby International; 1999:pages??
72. Frew A, Chang JH, Chan H, Quirce S, Noertjojo K, Keown P, Chan-Yeung M. T-lymphocyte responses to plicatic acid-human serum albumin conjugate in occupational asthma caused by western red cedar. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 1):841-847.
73. Bernstein IL, ed. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1993.
74. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57(3):226-230.
75. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1308-1311.
76. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-844.
77. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53(3):204-212.
78. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking .5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998;53(2):117-123.
79. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;54(3):220-228.
80. Dezateau C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):403-410.
81. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJ. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology* 1997;8(3):293-297.
82. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1997;99(4):639-642.
83. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):665-673.
84. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E, Margolis H, Bates D, Peters J. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351(11):1057-1067.
85. Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Swanson MC. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* 1999;54(8):670-674.
86. Chen LL, Tager IB, Peden DB, Christian DL, Ferrando RE, Welch BS, Balmes JR. Effect of ozone exposure on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Chest* 2004;125(6):2328-2335.
87. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P, Downs SH, Car NG. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* 2001;56(6):468-471.
88. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-1248.
89. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1109-1117.
90. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002;360(9342):1313-1322.
91. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789-815.
92. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1720-1745.
93. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005;23:749-786.
94. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):58-65.
95. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004;25(9):477-482.
96. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):450-463; quiz 464.
97. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, DeKruyff RH, Umetsu DT. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006;354(11):1117-1129.
98. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004;16(6):702-708.
99. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31(1):3-7.
100. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33(12):1622-1628.
101. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15(5):961-968.

102. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy* 2004;59(11):1139-1152.
103. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50(4):515-596.
104. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(4):667-683, vii.
105. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med* 2001;52:1-14.
106. Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:81-98.
107. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84(3):731-765.
108. Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(1):49-56.
109. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):1-6.
110. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, Bonsignore G. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):417S-422S.
111. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, Herszberg B, Lavoie JP, McVicker CG, Moir LM, Nguyen TT, Peng Q, Ramos-Barbon D, Stewart AG. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2 Suppl):S2-17.
112. Black JL. Asthma—more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9):980-981.
113. McParland BE, Macklem PT, Pare PD. Airway wall remodeling: friend or foe? *J Appl Physiol* 2003;95(1):426-434.
114. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):356S-362S.
115. Tillie-Leblond I, Gosset P, Tonnel AB. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy* 2005;60(1):23-29.
116. Tan WC. Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):21-26.
117. Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J* 1998;11(3):694-701.
118. Calhoun WJ. Nocturnal asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):399S-405S.
119. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, Chung KF. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004;24(1):122-128.
120. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33.

CAPITOLO

2

DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE

MESSAGGI PRINCIPALI

- La diagnosi clinica di asma è basata solitamente sulla presenza di sintomi caratteristici quale dispnea, respiro sibilante, tosse e sensazione di costrizione toracica.
- La misurazione della funzione respiratoria, permette di valutare la gravità, la reversibilità e la variabilità dell'ostruzione bronchiale, e può aiutare a confermare la diagnosi di asma.
- La valutazione dello stato allergico aggiunge poco alla diagnosi di asma, ma può essere utile per identificare fattori di rischio.
- Ulteriori valutazioni possono essere richieste per diagnosticare l'asma, nei bambini in età prescolare, negli anziani e nell'ambito professionale.
- Per i pazienti con sintomi di asma, ma con funzione polmonare normale, la valutazione dell'iperresponsività bronchiale può contribuire a stabilire la diagnosi.
- Tradizionalmente, l'asma è stato classificato in base alla gravità. Tuttavia, la gravità dell'asma può cambiare col tempo e dipendere non solo dalla gravità della malattia di fondo, ma anche dalla risposta al trattamento.
- Per facilitare la gestione clinica è più importante ed utile classificare l'asma attraverso i livelli di controllo.
- Il controllo clinico dell'asma è definito da:
 - Nessun (≤ 2 volte/settimana) sintomo giornaliero
 - Nessuna limitazioni nelle attività giornaliere, compreso l'esercizio fisico
 - Nessun sintomo notturno, né risvegli a causa dell'asma
 - Nessuna (≤ 2 volte/settimana) esigenza di farmaci sintomatici
 - Normale, o quasi normale, funzione polmonare
 - Nessuna riacutizzazione

INTRODUZIONE

Stabilire la corretta diagnosi di asma è essenziale per decidere il trattamento farmacologico appropriato. I sintomi di asma possono essere intermittenti e la loro importanza può essere trascurata sia dai pazienti che dai medici.

Inoltre, vista la loro aspecificità, possono indurre ad una errata diagnosi (per esempio bronchite con sibili, BPCO, o

dispnea dell'età senile). Questa evenienza è particolarmente frequente tra i bambini, dove l'errata diagnosi, comprendente varie forme di bronchite o il croup, può condurre a trattamenti inadeguati.

DIAGNOSI CLINICA

Anamnesi

Sintomi

La diagnosi clinica di asma è spesso dedotta dalla presenza di sintomi quali: episodi di dispnea, respiro sibilante, tosse e costrizione toracica¹. Sintomi episodici che si presentino dopo esposizione accidentale ad allergene, la variabilità stagionale dei sintomi, la familiarità per asma e l'atopia, rappresentano utili criteri diagnostici di supporto. L'asma associato a rinite può presentarsi in maniera intermittente, con paziente asintomatico nei periodi al di fuori della stagione pollinica o che presenta peggioramento stagionale dei sintomi di asma, ma può presentarsi anche come asma persistente. Le caratteristiche dei sintomi che fanno deporre fortemente per la diagnosi di asma sono:

- la variabilità,
- il peggioramento per inalazione di irritanti non specifici, quale fumo, vapori, odori forti, o per l'esercizio fisico
- il peggioramento notturno
- la risposta alla terapia anti-asmatica.

Una serie di domande clinicamente utili per la diagnosi di asma sono riportate nella figura 2-1.

Figura 2-1. Domande da considerare per la diagnosi di asma

- Il paziente manifesta attacchi singoli o ricorrenti di respiro sibilante?
- Il paziente ha una fastidiosa tosse notturna?
- Il paziente manifesta sibili o tosse dopo lo sforzo fisico?
- Il paziente presenta sibili, costrizione toracica o tosse, dopo esposizione ad allergeni inalanti o ad inquinanti atmosferici?
- Il paziente presenta raffreddori che "scendono ai bronchi" o che impiegano più di 10 giorni per guarire?
- I sintomi migliorano dopo un appropriato trattamento antiasmatico?

In alcuni individui sensibilizzati, l'asma può essere esacerbata attraverso l'aumento stagionale di allergeni inalanti specifici². Alcuni esempi di allergeni inalanti sono l'Alternaria, la Betulla, le Graminacee, e i pollini di Ambrosia.

Tosse come equivalente asmatico

Alcuni pazienti con asma presentano come sintomo principale, se non unico, la tosse cronica³. È particolarmente comune nei bambini ed è spesso più fastidiosa di notte; di conseguenza, le valutazioni durante il giorno possono essere normali. Per questi pazienti, è particolarmente importante documentare la variabilità della funzione respiratoria e dell'iperreattività bronchiale, così come risulta determinante la ricerca degli eosinofili nell'espettorato⁴. La tosse come equivalente asmatico deve essere distinta dalla cosiddetta "bronchite eosinofila" dove i pazienti presentano tosse ed eosinofili nell'espettorato ma normali indici di funzione polmonare e di iperreattività bronchiale⁵.

Alcuni pazienti con ipertensione arteriosa trattata con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (Ace-inibitori) o pazienti con reflusso gastroesofageo, gocciolamento rino-faringeo o sinusite cronica, o con disfunzione delle corde vocali, possono sviluppare tosse che può simulare quella presente nell'asmatico⁶.

Broncocostrizione indotta da esercizio fisico

Nella maggior parte dei pazienti asmatici, l'attività fisica può essere un'importante causa di induzione di sintomi asmatici e per alcuni può rappresentare l'unica causa. La broncocostrizione indotta da esercizio fisico si sviluppa tipicamente entro 5-10 minuti dal termine dello sforzo fisico (raramente durante l'attività fisica). I pazienti avvertono i sintomi tipici di asma, o a volte una tosse fastidiosa, che si risolvono spontaneamente in 30-45 minuti. Certe forme di esercizio fisico, come la corsa, sono stimoli più potenti⁷. La broncocostrizione indotta da esercizio fisico può presentarsi in ogni condizione climatica, ma è più comune quando il paziente sta respirando l'aria asciutta e fredda, mentre è minore con clima caldo-umido⁸. Il miglioramento rapido dei sintomi di asma indotti da esercizio fisico dopo la somministrazione di un β_2 -agonista, o la loro prevenzione tramite pretrattamento con un β_2 -agonista inalato prima dell'esercizio, supporta la diagnosi di asma. Alcuni bambini con asma presentano soltanto sintomi indotti da esercizio; in questo gruppo, o quando è in dubbio la diagnosi, può essere utile la prova da sforzo. La positività al test di stimolazione bronchiale con l'esercizio fisico (protocollo di corsa per 8 min), può stabilire una diagnosi certa di asma⁹.

Esame obiettivo

Dal momento che i sintomi asmatici variano nel corso della giornata, l'esame obiettivo dell'apparato respiratorio può risultare normale. Il reperto più comune all'ascultazione del torace è il respiro sibilante, che conferma la presenza di

limitazione al flusso aereo. Tuttavia, in alcuni soggetti con asma, il respiro sibilante può essere assente o evocato durante un'espirazione forzata, anche in presenza di una limitazione significativa al flusso d'aria. Talvolta, durante le riacutizzazioni gravi dell'asma, il respiro sibilante può essere assente a causa della grave ostruzione bronchiale. Tuttavia, i pazienti in queste condizioni presentano solitamente altri segni fisici che riflettono la riacutizzazione e la sua gravità, quale cianosi, intorpidimento, riduzione dell'eloquio, tachicardia, insufflazione polmonare, uso dei muscoli accessori e retrazione dei muscoli intercostali. Altri segni clinici possono essere presenti solo se i pazienti sono esaminati durante i periodi sintomatici. Durante le riacutizzazioni d'asma, la contrazione della muscolatura liscia, l'edema e l'ipersecrezione tendono a chiudere le piccole vie aeree. Gli atti respiratori ad alti volumi polmonari, effettuati dal paziente per compensare, incrementano la trazione elastica estrinseca delle vie aeree, mantenendole così pervie. La combinazione di insufflazione e limitazione al flusso nelle riacutizzazioni asmatiche, fa incrementare il lavoro respiratorio.

Test per la diagnosi e il monitoraggio

Test di funzionalità polmonare

La diagnosi di asma è basata solitamente sulla presenza di sintomi alquanto tipici. Tuttavia, le misure di funzione polmonare e specialmente la dimostrazione di reversibilità delle alterazioni funzionali, aumentano notevolmente l'accuratezza diagnostica. Questo si verifica perché i pazienti con asma possono avere scarsa percezione dei sintomi e della loro gravità, particolarmente se l'asma è di lunga durata¹⁰. Anche la valutazione da parte del medico di sintomi quale dispnea e respiro sibilante può risultare imprecisa. I test di funzionalità respiratoria forniscono una valutazione diretta della limitazione al flusso aereo, della sua reversibilità e della sua variabilità nel tempo, e sono considerati essenziali per stabilire una chiara diagnosi di asma. Anche se le misure della funzionalità polmonare non correlano fortemente con i sintomi o con altre misure di controllo della malattia sia negli adulti¹¹ che nei bambini¹², forniscono tuttavia, informazioni sui diversi aspetti di controllo dell'asma.

I metodi a disposizione per valutare la limitazione del flusso aereo sono vari, ma quelli maggiormente utilizzati in pazienti di età superiore ai 5 anni sono: il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) con la relativa capacità vitale forzata (CVF) e la misura del picco del flusso espiratorio (PEF).

I valori predetti di FEV₁, di CVF e di PEF basati su età,

Sesso e altezza sono stati ottenuti da studi sulla popolazione generale e, sebbene vi siano continue revisioni, questi dati costituiscono un utile base per giudicare la normalità dei valori misurati.

I termini **reversibilità** e **variabilità** si riferiscono ai cambiamenti dei sintomi accompagnati dai cambiamenti dell'ostruzione bronchiale, che si presentano spontaneamente o in risposta al trattamento farmacologico. Il termine reversibilità è generalmente applicato a rapidi incrementi del FEV₁ (o del PEF), misurato nei minuti successivi all' inalazione di un broncodilatatore a rapido inizio d'azione - per esempio dopo 200-400 mg di salbutamolo (albuterolo) - o al miglioramento ottenibile dopo giorni o settimane dall'introduzione di un trattamento di effettivo controllo quale i glucocorticosteroidi inalatori¹². La variabilità si riferisce al miglioramento o al deterioramento dei sintomi e della funzione polmonare che si possono verificare nel tempo. La variabilità può verificarsi anche nel corso di un giorno (variabilità giornaliera), da un giorno all'altro, da un mese all'altro, o secondo la stagione. Ottenere una storia di variabilità è una componente essenziale della diagnosi di asma. Inoltre la variabilità costituisce parte della valutazione del controllo dell'asma.

La Spirometria

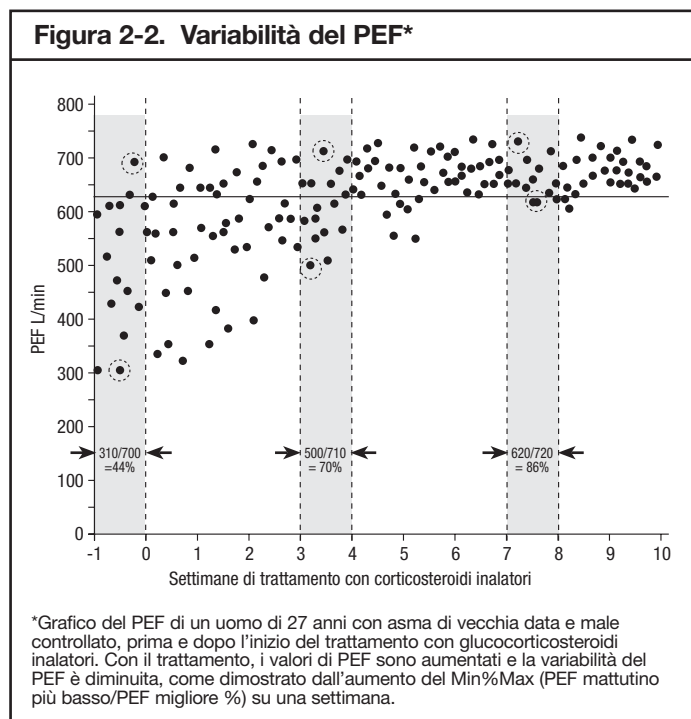
È il metodo suggerito per misurare la limitazione e la reversibilità del flusso aereo per stabilire la diagnosi di asma. Le misure di FEV₁ e di CVF sono ottenute durante una manovra espiratoria forzata per mezzo di uno spirometro. Sono state pubblicate le raccomandazioni per la standardizzazione della spirometria¹³⁻¹⁵. La procedura è riproducibile, ma sforzo-dipendente; quindi, si devono istruire i pazienti riguardo all'esecuzione corretta della manovra espiratoria forzata di cui sarà registrato il valore più alto di 3 manovre. Poichè sono state dimostrate differenze etniche dei valori spirometrici, dovrebbero essere stabilite per ogni paziente adeguate equazioni per la determinazione dei valori predetti di FEV₁ e FVC. L'intervallo dei valori di normalità è ampio ed i valori predetti sono meno attendibili nei giovani (< età 20) e negli anziani (> età 70). Dal momento che altre patologie, senza limitazione del flusso aereo, possono presentare una riduzione del FEV₁, una utile valutazione della limitazione del flusso aereo si ottiene tramite il rapporto FEV₁/CVF. Tale rapporto è normalmente maggiore di 0.75 - 0.80 nell'adulto e di 0.90 nei bambini. Tutti i valori inferiori a questi, suggeriscono una limitazione al flusso aereo.

Picco di flusso espiratorio (PEF)

Un importante contributo per la diagnosi di asma e per il conseguente trattamento terapeutico, è il misuratore del

picco di flusso espiratorio (PEF). I moderni misuratori di picco di flusso sono relativamente economici, portatili, di plastica ed ideali per i pazienti che li utilizzano al proprio domicilio per la misura giornaliera del flusso espiratorio. Tuttavia, le misure di PEF non possono sostituire le altre misure di funzione polmonare quale il FEV₁, sia negli adulti¹⁶ che nei bambini¹⁷. Il PEF può sottovalutare la gravità dell'ostruzione bronchiale, specialmente quando aumentano l'ostruzione e l'intrappolamento aereo. Inoltre, i valori di PEF ottenuti con differenti misuratori non sono riproducibili. Per questi motivi, le misure del PEF risultano idealmente comparabili solo con le precedenti misurazioni migliori dei pazienti stessi¹⁸.

Al fine di ottenere misurazioni affidabili del PEF, il paziente deve ricevere istruzioni accurate, in quanto il PEF è sforzo-dipendente ed a differenza del FEV₁ e della CVF, viene eseguito dal paziente senza il controllo diretto del personale tecnico. La misurazione del PEF dovrebbe essere eseguita al mattino, quando i valori sono più bassi, e alla sera quando i valori sono generalmente più alti. Un metodo per descrivere la variabilità giornaliera del PEF è l'Ampiezza (la differenza fra il più alto e il più basso valore del giorno), espressa come percentuale del valore medio giornaliero di PEF ottenuto durante un monitoraggio di 1-2 settimane¹⁸. Un altro metodo per descrivere la variabilità del PEF, è il valore mattutino pre-broncodilatatore più basso ottenuto in 1 settimana, espresso come percentuale del miglior valore ottenuto recentemente (Min%Max) (Figura 2-2)¹⁹.



Questo secondo metodo è stato proposto come il migliore indice di labilità delle vie aeree basato sul PEF, perché richiede una sola registrazione giornaliera, è meglio correlato all'iperreattività bronchiale e si calcola facilmente.

Il monitoraggio del PEF valutabile in un sottogruppo di pazienti asmatici, può essere utile:

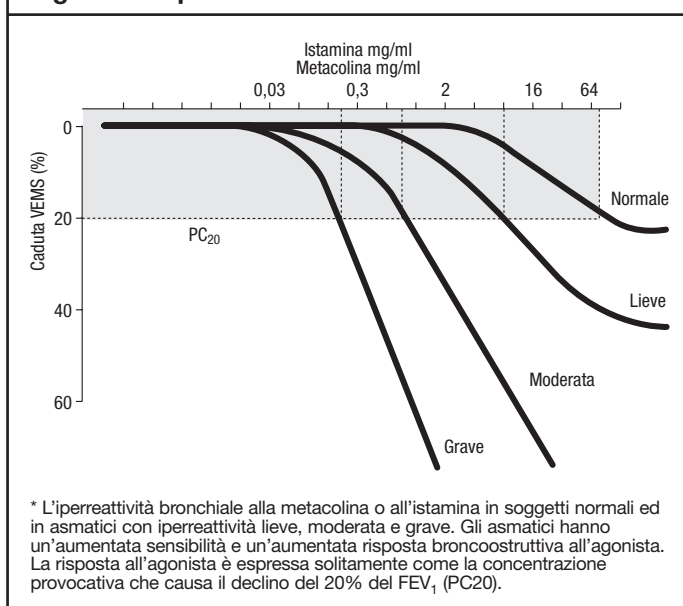
- Per confermare la diagnosi di asma. Anche se la spirometria è il metodo preferito per dimostrare l'ostruzione bronchiale, l'aumento di 60 l/min (o > 20% rispetto al PEF pre-broncodilatatore) dopo inalazione di un broncodilatatore²⁰, o una variazione giornaliera del PEF > 20% (con doppia lettura giornaliera, > 10%²¹) suggeriscono la diagnosi di asma.
- Per migliorare il controllo dell'asma, specialmente nei pazienti con scarsa percezione dei sintomi¹⁰. I programmi per l'autogestione dell'asma che utilizzano il monitoraggio dei sintomi o del PEF per il trattamento delle riacutizzazioni, ottengono risultati migliori²². È più facile capire la risposta alla terapia da un grafico del PEF piuttosto che da un diario, se lo stesso formato di grafico è utilizzato costantemente²³.
- Per identificare le cause ambientali (e professionali) dei sintomi di asma. Il paziente deve registrare il PEF giornaliero una o più volte al giorno nei periodi di sospetta esposizione ai fattori di rischio domestici o nel posto di lavoro, o durante l'esercizio fisico o durante altre attività che possono causare i sintomi ed anche durante i periodi di non-esposizione.

Iperreattività bronchiale

In pazienti con frequenti sintomi di asma, ma funzionalità respiratoria nella norma, la valutazione dell'iperreattività bronchiale con metacolina, istamina, mannitolo e test da sforzo può essere utile per la diagnosi di malattia²⁴.

L'iperreattività bronchiale riflette "la sensibilità" delle vie aeree a fattori che possono causare i sintomi di asma, a volte chiamati "triggers", ed i risultati del test sono espressi solitamente come la concentrazione (o dose) provocativa dell'agonista che causa una determinata caduta (spesso 20%) del FEV₁ (Figura 2-3). Questo test è sensibile per quanto riguarda la diagnosi di asma, ma ha bassa specificità²⁵. Per tale ragione un test negativo potrebbe essere utile per escludere la diagnosi di asma persistente, ma la positività del test non indica sempre la presenza di asma²⁶. Questo perché l'iperreattività bronchiale si presenta anche in soggetti con rinite allergica²⁷ ed in quelli con ostruzione bronchiale causata da fibrosi cistica²⁸, bronchiectasie e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)²⁹.

Figura 2-3. Iperreattività bronchiale*



Indicatori non-invasivi di infiammazione delle vie aeree

Nell'asma l'infiammazione delle vie aeree può essere valutata analizzando l'espettorato spontaneo o indotto dall'inalazione di soluzione salina ipertonica sia per quanto riguarda l'infiammazione eosinofila che neutrofila²⁹. Inoltre, anche aumentati livelli di ossido nitrico esalato (FeNO)³¹ e di monossido di carbonio (FeCO)³², sono stati considerati come indicatori non-invasivi di infiammazione delle vie aeree nell'asma. I livelli di FeNO sono elevati nei pazienti asmatici (che non assumono glucocorticosteroidi inalatori) rispetto ai pazienti non asmatici, tuttavia questi risultati non sono specifici dell'asma. Nè la presenza di eosinofili nell'espettorato nè tanto meno l'NO esalato, sono ancora stati valutati da un punto di vista prospettico quale contributo alla diagnosi di asma, queste metodiche tuttavia sono potenzialmente utilizzabili nel determinare la risposta a un trattamento farmacologico³³⁻³⁴.

Valutazione dello stato allergico

A causa della forte associazione esistente fra asma e rinite allergica, la presenza di allergie e in particolare di rinite allergica, aumenta la probabilità di una diagnosi di asma in pazienti con sintomi respiratori. Inoltre, la presenza di allergie nei pazienti con asma (identificate tramite i test cutanei o la misurazione delle IgE specifiche nel siero), può contribuire ad identificare i fattori di rischio e le cause scatenanti i sintomi di asma, nei diversi pazienti. Il test di stimolazione bronchiale con l'allergene specifico è da considerarsi un esame di terzo livello da effettuarsi solo a scopo di ricerca o per stabilire la causalità specialmente in ambito professionale. Se ne sconsiglia l'uso routinario dal momento che è di scarsa utilità diagnostica, richiede

considerevole perizia e, se non effettuato correttamente, può provocare ostruzione bronchiale severa³⁵.

Le prove allergometriche cutanee rappresentano lo strumento diagnostico di primo livello per evidenziare lo stato atopico ed i prick test sono quelli più comunemente usati nella pratica clinica. Le loro caratteristiche di semplicità, rapidità d'esecuzione, basso costo, fanno sì che debbano essere considerati il primo approccio diagnostico, ma occorre sottolineare che, in taluni casi, possono dar luogo a falsi positivi o falsi negativi. Il dosaggio delle IgE specifiche sieriche non supera l'affidabilità dei risultati delle prove cutanee ed è più costoso. È da tener presente comunque che la positività di test cutanei o la presenza di IgE specifiche sieriche, non implica necessariamente che la patologia sia di natura allergica, dal momento che vi sono soggetti che presentano IgE specifiche per un determinato allergene pur rimanendo asintomatici. Il risultato di questi esami è quindi da interpretare sempre alla luce dei dati clinico-anamnestici. Il dosaggio di IgE totali sieriche non ha valore come prova diagnostica per atopìa.

TEST DIAGNOSTICI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale in pazienti che presentano sintomi compatibili con asma, differisce nelle diverse fasce di età: neonati, bambini, giovani adulti ed anziani.

Bambini di età < 5 anni

La diagnosi di asma nei bambini piccoli è basata prevalentemente sul giudizio clinico, sulla presenza di sintomi e sui reperti auscultatori. Poiché l'uso dell'etichetta "asma" per definire il respiro sibilante nei bambini, ha importanti conseguenze cliniche, devono essere distinte tutte le altre cause di respiro sibilante persistente e ricorrente.

La diagnosi di asma nei bambini in età prescolare può rappresentare un difficile problema, soprattutto perché sibili e tosse episodici costituiscono i sintomi più frequenti delle patologie infantili specialmente nei bambini al di sotto dei 3 anni³⁶.

Nei bambini più piccoli di 5 anni sono state descritte tre categorie di respiro sibilante:

- *Respiro sibilante precoce e passeggero, che è spesso superato nei primi 3 anni di vita; è spesso associato alla nascita pretermine e al fumo dei genitori.*

- *Respiro sibilante precoce e persistente (prima di 3 anni). Questi bambini presentano episodi ricorrenti di sibili, associati ad infezioni respiratorie virali acute, senza evidenza di atopìa³⁷. A differenza di bambini appartenenti alla categoria successiva, provengono da famiglie non-atopiche. I sintomi normalmente persistono nell'età scolare e sono ancora presenti all'età 12 in una grande percentuale di bambini. Le cause degli episodi di respiro sibilante sono solitamente le infezioni da virus respiratorio sinciziale nei bambini più piccoli di 2 anni, mentre nei bambini più grandi in età prescolare sono responsabili delle infezioni altri tipi di virus.*
- *Sibili che insorgono tardivamente/asma. Questi bambini hanno asma che spesso persiste nel corso di tutta l'infanzia e della vita adulta^{38, 39}. Questi bambini presentano un quadro di atopìa, spesso associato ad eczema e la patologia delle vie aeree è quella caratteristica dell'asma.*

Le successive categorie di sintomi sono altamente suggestive per porre diagnosi di asma quali: frequenti episodi di respiro sibilante (più di uno al mese), respiro sibilante o tosse indotti dall'esercizio fisico, tosse notturna in periodi lontani da infezioni virali, l'assenza di variazioni stagionali e i sintomi che persistono dopo l'età di 3 anni. Un semplice indice clinico basato sulla presenza di respiro sibilante prima dell'età di tre anni, e la presenza di un fattore di rischio maggiore (storia familiare di asma o di eczema) o due di tre fattori di rischio minori (eosinofilia, respiro sibilante senza raffreddore, e rinite allergica) sembrano predire la presenza di asma nei bambini più grandi³⁸. Comunque, trattare bambini a rischio con corticosteroidi inalatori non si è dimostrato utile per prevenire lo sviluppo di asma⁴⁰.

Cause alternative di sibili ricorrenti nei bambini piccoli devono essere considerate ed escluse. Queste comprendono:

- Rino-sinusite cronica
- Reflusso gastroesofageo
- Ricorrenti infezioni virali del tratto respiratorio inferiore
- Fibrosi cistica
- Displasia broncopulmonare
- Tubercolosi
- Malformazioni congenite che provocano restringimento delle vie aeree intratoraciche
- Inalazione di un corpo estraneo
- Discinesia ciliare primitiva

- Immunodeficienza primitiva
- Cardiopatie congenite

Caratteristiche quali la comparsa di sintomi nel periodo neonatale (associata ad insufficienza di crescita), sintomi associati a vomito, o segni polmonari o cardiovascolari, suggeriscono una diagnosi alternativa e indicano la necessità di ulteriori accertamenti.

Un ciclo di trattamento con broncodilatatori a breve durata d'azione e corticosteroidi inalatori può essere utile per stabilire la diagnosi nei bambini di 5 anni o più piccoli. Un significativo miglioramento clinico durante il trattamento ed un peggioramento quando questo sia interrotto, suggeriscono la diagnosi di asma. L'uso della spirometria e di altre misure viene raccomandata nei bambini più grandi e negli adulti, poiché l'iperreattività bronchiale e i marcatori di infiammazione risultano difficili da misurare e in alcuni casi è necessario un equipaggiamento complesso che rende questi mezzi non adeguati all'uso routinario. Bambini di 4-5 anni potrebbero essere istruiti ad usare un misuratore di picco di flusso (PEF), ma è necessario assicurarsi della supervisione dei genitori⁴².

Asma nei bambini più grandi e negli adulti

Un'accurata anamnesi ed un attento esame fisico, insieme alla dimostrazione di ostruzione bronchiale reversibile e variabile (valutate preferibilmente attraverso prove spirometriche) possono nella maggior parte dei casi confermare la diagnosi. Devono, tuttavia, essere considerate le diagnosi alternative differenziali:

- Attacchi da sindrome da iperventilazione e di attacchi di panico
- Ostruzione delle vie aeree superiore ed inalazione di corpo estraneo⁴³
- Disfunzione delle corde vocali⁴⁴
- Altre malattie ostruttive polmonari, specialmente la BPCO
- Malattie polmonari non ostruttive (per esempio, malattia polmonare parenchimale diffusa)
- Cause non respiratorie dei sintomi (per esempio, insufficienza ventricolare sinistra)

Poiché l'asma è una malattia comune, può essere trovato in associazione con una delle suddette patologie, che complica sia la diagnosi sia la valutazione di gravità che il controllo. Questo si verifica specialmente quando l'asma è associata a sindrome da iperventilazione, disfunzione della corde vocali, o BPCO. L'attenta valutazione ed il trattamento sia dell'asma che delle comorbidità sono

spesso necessari per stabilire il contributo di ciascuna patologia ai sintomi del paziente.

Asma negli anziani

Negli anziani, l'asma non diagnosticato costituisce una causa frequente di sintomi respiratori, e la contemporanea presenza di comorbidità può complicare la diagnosi. I sibili, la dispnea e la tosse causata da insufficienza ventricolare sinistra, vengono talvolta identificati erroneamente come "asma cardiaco", termine ingannevole il cui uso viene scoraggiato. La presenza di un aumento dei sintomi a seguito di uno sforzo fisico e durante la notte, può peggiorare la confusione diagnostica perché questi sintomi sono compatibili sia con asma che con insufficienza ventricolare. Anche l'uso di beta-bloccanti, spesso topici (per glaucoma), frequente in questo gruppo d'età, può contribuire alla sintomatologia respiratoria. Un'attenta anamnesi e un approfondito esame obiettivo, in combinazione con un ECG e un Rx del torace, generalmente chiariscono la situazione. La diagnosi differenziale tra asma e BPCO è particolarmente difficile e può richiedere cicli di trattamento con broncodilatatori e/o corticosteroidi inalatori/orali.

Il trattamento farmacologico, le valutazioni strumentali ed il raggiungimento del controllo dell'asma negli anziani, sono complicati da parecchi fattori quali: la ridotta percezione dei sintomi, l'accettazione della dispnea ritenuta "normale" in vecchiaia ed le ridotte aspettative di mobilità e di attività.

Asma Professionale

L'asma acquisito tramite esposizione nel posto di lavoro, è spesso difficile da diagnosticare. A causa della sua insorgenza insidiosa, l'asma professionale molto spesso viene erroneamente diagnosticato come bronchite cronica o come una forma di BPCO e pertanto non viene trattato per niente oppure in modo inappropriato. La diagnosi richiede una precisa anamnesi professionale, specialmente in relazione all'esposizione ad agenti sensibilizzanti conosciuti o sospetti, all'assenza di sintomi di asma prima dell'inserimento sul posto di lavoro o al peggioramento dell'asma dopo l'inizio del lavoro. Una relazione tra sintomi e posto di lavoro (miglioramento dei sintomi dopo l'allontanamento dal posto di lavoro e peggioramento dei sintomi dopo il rientro sul posto di lavoro), può essere utile per stabilire una relazione tra i sospetti agenti sensibilizzanti e l'asma⁴⁵.

Poiché il trattamento dell'asma professionale prevede l'allontanamento del paziente dal posto di lavoro, con importanti implicazioni socio-economiche, è importante confermare la diagnosi in maniera obiettiva. La diagnosi può essere ottenuta tramite i test di provocazione bronchiale specifici⁴⁶, anche se esistono pochi centri

specializzati per eseguire tali accertamenti. Un altro metodo è quello di controllare il PEF almeno 4 volte alla giorno per un periodo di 2 settimane durante le quali il paziente sta lavorando e per un periodo simile durante il quale il paziente è lontano dal lavoro⁴⁷⁻⁵⁰. Poiché è accertato che l'asma professionale può persistere o peggiorare progressivamente, anche in assenza di un'esposizione continuativa all'agente causale⁵¹, è necessario porre precocemente la diagnosi, così che possa essere applicato un definitivo allontanamento dagli agenti inquinanti, nonché un trattamento farmacologico. Le Linee Guida contengono ulteriori informazioni circa la diagnosi di asma occupazionale⁵².

Diagnosi differenziale tra asma e BPCO

Sia l'asma che BPCO (malattia polmonare cronica ostruttiva) sono le più importanti malattie croniche ostruttive delle vie aeree, entrambe caratterizzate da una sottostante infiammazione a carico delle vie aeree. La BPCO è caratterizzata da limitazione del flusso aereo, non completamente reversibile, solitamente progressiva ed associata ad un'anomala risposta infiammatoria dei polmoni alle particelle o ai gas nocivi, e specialmente al fumo di sigaretta. I soggetti con asma che sono esposti ad agenti nocivi (specialmente fumo di sigaretta) possono sviluppare ostruzione bronchiale cronica con uno stato infiammatorio delle vie aeree intermedio tra l'asma e BPCO. Quindi, anche se l'asma può solitamente essere distinta dalla BPCO, in alcuni individui che sviluppano sintomi respiratori cronici con ostruzione bronchiale cronica, può essere difficile distinguere le due malattie. È disponibile per i sanitari, un questionario basato sui sintomi, utile per differenziare la BPCO e l'asma^{53,54}.

CLASSIFICAZIONE DI ASMA

Eziologia

Sono stati fatti numerosi tentativi per classificare l'asma secondo l'eziologia, soprattutto in relazione agli agenti sensibilizzanti. Tale classificazione tuttavia è limitata dall'esistenza di pazienti per i quali non viene identificata nessuna causa ambientale. Nonostante ciò, un tentativo per identificare una causa ambientale specifica per l'asma in un singolo paziente (per esempio, asma professionale), dovrebbe costituire parte integrante della valutazione clinica iniziale, in quanto permette l'impiego di strategie per evitare il contatto con la causa ambientale nella successiva gestione dell'asma. La descrizione dei pazienti che hanno asma allergico è di solito poco utile, poiché i singoli agenti eziologici specifici sono raramente identificati.

Gravità dell'asma

I precedenti documenti GINA suddividevano l'asma in livelli di gravità basati sull'intensità dei sintomi, sull'ostruzione bronchiale e sulla variabilità della funzione respiratoria in quattro categorie: Intermittente, Lieve Persistente, Moderato Persistente, o Grave Persistente (Figura 2-4). Questa classificazione è di grande importanza in occasione della valutazione iniziale del paziente per la gestione della patologia. È importante riconoscere, tuttavia, che la gravità dell'asma coinvolge sia la gravità della malattia sottostante che la sua risposta al trattamento⁴⁵. Così, l'asma può presentarsi all'inizio con sintomi ed ostruzione bronchiale gravi ed essere classificato come Grave Persistente, ma rispondere pienamente al trattamento ed allora essere classificato come asma Moderato Persistente. Inoltre, la gravità non è una caratteristica immodificabile, ma può modificarsi nel corso dei mesi o degli anni eccessivi.

A causa di queste considerazioni, la classificazione della gravità dell'asma fornita nella Figura 2-4 che è basata sull'opinione di esperti piuttosto che sull'evidenza, non è più suggerita come basilare per decidere il trattamento, ma può mantenere il suo valore come mezzo per caratterizzare gruppi di pazienti con asma che non sono in trattamento

Figura 2-4. Classificazione di gravità dell'asma in base alle caratteristiche cliniche iniziali prima del trattamento

Intermittente
Sintomi <1 volta alla settimana Brevi riacutizzazioni Sintomi notturni non > 2 volte al mese FEV ₁ o PEF ≥ 80% predetto Variabilità del PEF o FEV ₁ < 20%
Lieve Persistente
Sintomi > 1 volta alla settimana ma < 1 volta al giorno Riacutizzazioni possono interferire con le attività e il sonno Sintomi Notturni > 2 volte al mese FEV ₁ o PEF ≥ 80% predetto Variabilità della PEF o FEV ₁ < 20 - 30%
Moderato Persistente
Sintomi quotidiani Le riacutizzazioni possono interferire con le attività e il sonno Sintomi Notturni > 1 volta alla settimana Uso quotidiano β ₂ -agonista a breve durata d'azione, inalatorio FEV ₁ o PEF 60-80% predetto Variabilità della PEF o FEV ₁ > 30%
Grave Persistente
Sintomi quotidiani Frequenti riacutizzazioni Frequenti sintomi notturni di asma Limitazione delle attività fisiche FEV ₁ o PEF ≤ 60% predetto Variabilità PEF o FEV ₁ 30%

con corticosteroidi, o che possono essere inclusi in studi per l'asma. Il limite principale di questa classificazione è il suo scarso valore nel predire quale trattamento sarà richiesto e quale risposta al trattamento un paziente potrebbe avere. A questo proposito, può essere estremamente utile stabilire periodici controlli dell'asma.

Il controllo dell'asma

Il controllo dell'asma può essere definito in molti modi. Generalmente può indicare la prevenzione della malattia, o persino la cura; ma nell'asma, dove nessuna di queste opzioni sono attualmente realistiche, si riferisce al controllo delle manifestazioni della malattia. Idealmente dovrebbe applicarsi non solo alle manifestazioni cliniche ma anche ai marcatori di infiammazione ed anche alle caratteristiche fisiopatologiche della malattia. È stato dimostrato che ridurre l'infiammazione con una terapia di controllo può apportare anche il controllo clinico, ma a causa degli elevati costi e della scarsa disponibilità di indagini quali la biopsia endobronchiale e la misura degli eosinofili nell'espettorato e dell'NO esalato³⁰⁻³⁴, si raccomanda che il trattamento arrivi a controllare la malattia dal punto di vista clinico, comprese le anomalie della funzione polmonare. La figura 2-5 elenca le caratteristiche dell'asma controllato, parzialmente controllato e non controllato. Ciò rappresenta uno schema di lavoro basato sulle opinioni correnti ma non è stato validato.

Il controllo completo dell'asma è abitualmente raggiunto con il trattamento, lo scopo del quale dovrebbe essere quello di ottenere e mantenere il controllo per periodi

prolungati⁵⁶ con una particolare attenzione alla sicurezza del trattamento, ai potenziali effetti collaterali ed ai costi del trattamento richiesto per realizzare questo obiettivo. Alcuni esempi di questionari validati per valutare il controllo clinico sono disponibili in vari siti Web:

Test di controllo dell'asma

(ACT):<http://www.asthmacontrol.com>⁵⁶

Questionario di controllo dell'asma (ACQ):

http://www.qoltech.co.uk/Asthma_1.htm⁵⁷

Questionario di valutazione della terapia dell'asma

(ATAQ):<http://www.ataqinstrument.com>⁵⁸

Sistema di controllo dell'asma in base a punteggio⁵⁹

Non tutti questi strumenti includono la misura della funzione polmonare. Sono stati introdotti non solo nella ricerca ma anche per la cura della paziente, oltre nella medicina territoriale. Alcuni, adatti per l'autovalutazione dei pazienti, sono disponibili in molte lingue, su Internet e sotto forma di documento e possono essere completati dai pazienti prima o durante il colloquio con il personale sanitario.

Potenzialmente possono migliorare la valutazione del controllo di asma, fornendo una misura obiettiva e producibile che può essere programmata (di settimana in settimana o di mese in mese) e può rappresentare un'evoluzione nella comunicazione fra il paziente ed il personale sanitario. Il loro valore nella pratica clinica a differenza delle applicazioni nella ricerca, deve essere ancora dimostrato, ma diventerà evidente negli anni a venire.

Figura 2.5 Livelli di controllo dell'asma			
Caratteristiche	Controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
Sintomi giornalieri	Nessuno (o minimo)	> 2 volte/settimana	3 o più aspetti presenti nell'asma parzialmente controllato
Limitazione delle attività	Nessuno	Qualche	
Sintomi notturni/risvegli	Nessuno	Qualche	
Necessità di farmaco al bisogno	Nessuno (o minimo)	> 2 volte/settimana	
Funzione polmonare (PEF o FEV₁)	Normale	<80% del predetto o del personal best (se noto) in ogni giorno	
Riacutizzazioni	Nessuna	1 o più/anno*	1 in qualsiasi sett. ^

* Riacutizzazioni che avvengono più di una volta all'anno dovrebbero essere prontamente seguite da una revisione del trattamento di mantenimento per assicurarsi che esso sia adeguato.

^ Per definizione, 1 riacutizzazione in qualsiasi settimana fa diventare questa una settimana non controllata.

BIBLIOGRAFIA

1. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn P. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15(1):20-34.
2. Yssel H, Abbal C, Pene J, Bousquet J. The role of IgE in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:104-9.
3. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300(12):633-7.
4. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57(2):178-82.
5. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1(8651):1346-8.
6. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
7. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr* 1997;27(2):53-77.
8. Tan WC, Tan CH, Teoh PC. The role of climatic conditions and histamine release in exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Acad Med Singapore* 1985;14(3):465-9.
9. Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust* 2002;177 Suppl:S61-3.
10. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):490-6.
11. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49(11):1109-15.
12. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999;54(2):103-7.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
14. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.
15. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:1-100.
16. Sawyer G, Miles J, Lewis S, Fitzharris P, Pearce N, Beasley R. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy* 1998;28(12):1565-70.
17. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000;105(2):354-8.
18. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59(11):922-4.
19. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1320-5.
20. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992;47(3):162-6.
21. Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J* 1994;7(10):1814-20.
22. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
23. Reddel HK, Vincent SD, Civitico J. The need for standardisation of peak flow charts. *Thorax* 2005;60(2):164-7.
24. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(1):19-26.
25. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(1 Pt 1):23-30.
26. Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):371-8.
27. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75(5):573-7.
28. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89(3):209-14.
29. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39(12):912-8.
30. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):866-9.
31. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997;10(7):1683-93.
32. Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999;29(9):1276-80.
33. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9347):1715-21.
34. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352(21):2163-73.

35. Hoepfner VH, Murdock KY, Kooner S, Cockcroft DW. Severe acute "occupational asthma" caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Ann Allergy* 1985;55:36-7.
36. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. *Arch Dis Child* 1989;64(8):1194-9.
37. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22 (2 Suppl):S76-82.
38. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162 (4 Pt 1):1403-6.
39. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
40. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354(19):1985-97.
41. Frey U, Stocks J, Sly P, Bates J. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2000;16(5):1016-22.
42. Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994;308(6928):572-4.
43. Mok Q, Piesowicz AT. Foreign body aspiration mimicking asthma. *Intensive Care Med* 1993;19(4):240-1.
44. Place R, Morrison A, Arce E. Vocal cord dysfunction. *J Adolesc Health* 2000;27(2):125-9.
45. Tarlo SM, Liss GM. Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. *CMAJ* 2003;168(7):867-71.
46. Tarlo SM. Laboratory challenge testing for occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):692-4.
47. Chan-Yeung M, Desjardins A. Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). Serial observations before and after development of symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(6):1606-9.
48. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(3):592-8.
49. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10(11):2612-29.
50. Bright P, Burge PS. Occupational lung disease. 8. The diagnosis of occupational asthma from serial measurements of lung function at and away from work. *Thorax* 1996;51(8):857-63.
51. Chan-Yeung M, MacLean L, Paggiaro PL. Follow-up study of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar (*Thuja plicata*). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79(5):792-6.
52. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):290-9.
53. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006;73(3):285-95.
54. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration* 2006;73(3):296-305.
55. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
56. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
57. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115(5):1265-70.
58. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1647-52.
59. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002;122(6):2217-23.

CAPITOLO

3

***TRATTAMENTO
DELL'ASMA***

MESSAGGI PRINCIPALI

- I farmaci per trattare l'asma possono essere classificati come di fondo e sintomatici. I farmaci di fondo devono essere assunti quotidianamente e per un lungo periodo e servono per tenere l'asma sotto controllo clinico attraverso la loro azione antinfiammatoria. I farmaci sintomatici sono farmaci da utilizzare in caso di necessità che agiscono rapidamente per alleviare la broncocostrizione e sintomi che la accompagnano.
- Il trattamento dell'asma può essere somministrato in differenti modi (per via inalatoria, orale, o sistemica). Il maggior vantaggio della terapia inalatoria è rappresentato dal fatto che i farmaci arrivano direttamente all'interno delle vie aeree, raggiungendo alte concentrazioni locali, con la conseguenza di una significativa riduzione degli effetti collaterali sistemici.
- I glucocorticosteroidi inalatori rappresentano i farmaci di fondo più efficaci attualmente disponibili.
- I broncodilatatori β_2 -agonisti inalatori a rapida insorgenza d'azione sono i farmaci di scelta per risolvere la broncocostrizione e per il trattamento profilattico della broncoostruzione indotta dall'esercizio fisico, sia negli adulti che nei bambini di tutte le età.
- L'aumento dell'uso, specialmente di quello giornaliero, di farmaci sintomatici è un indice della perdita di controllo dell'asma ed indica la necessità di modificare il trattamento di fondo.

INTRODUZIONE

Lo scopo del trattamento dell'asma è quello di raggiungere e mantenere il controllo clinico. I farmaci per trattare l'asma possono essere classificati come farmaci di fondo o sintomatici. I farmaci di fondo vengono assunti giornalmente per un lungo periodo di tempo, per tenere l'asma sotto controllo clinico attraverso l'effetto antinfiammatorio. Questa categoria comprende i glucocorticosteroidi per via inalatoria e per via sistemica, gli antileucotrienici, i broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione in associazione con glucocorticosteroidi inalatori, la teofillina a lento rilascio, i cromoni, le anti-IgE ed altre terapie sistemiche, che permettono il risparmio di steroidi. Il glucocorticosteroidi inalatori sono i farmaci di

fondo attualmente più efficaci. I farmaci sintomatici sono quelli che sono usati al bisogno e agiscono per alleviare la broncocostrizione e i sintomi acuti che l'accompagnano. Questa classe comprende il broncodilatatori β_2 -agonisti a rapida azione, gli anticolinergici inalatori, la teofillina a rapida insorgenza d'azione, i broncodilatatori β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione, somministrati per via orale.

I FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA NEGLI ADULTI

Vie di somministrazione

Nell'adulto, i farmaci per l'asma possono essere somministrati attraverso diverse vie: inalatoria, orale e parenterale (sottocutanea, intramuscolare, endovenosa).

L'uso della via inalatoria consente di somministrare alte concentrazioni di farmaco direttamente nelle vie aeree, minimizzando od evitando effetti collaterali sistemici. I farmaci per via inalatoria utilizzati nel trattamento dell'asma sono somministrabili tramite aerosol predosati in bombolette pressurizzate (MDI), aerosol predosati in bombolette pressurizzate (MDI) azionate dal respiro, erogatori a polvere secca (DPI) e aerosol nebulizzati o "umidi"*.

(*Le informazioni sui vari tipi di inalatori disponibili possono essere trovate sul sito GINA: <http://www.ginasthma.org>).

I diversi sistemi di inalazione determinano una diversa deposizione dei farmaci nel tratto respiratorio inferiore, a causa della forma del "device", della formulazione del farmaco, della grandezza delle particelle, della velocità della erogazione. Le preferenze del singolo paziente, il costo del farmaco e la facilità di uso può influenzare non solo l'efficacia del farmaco, ma anche l'aderenza del paziente al trattamento e a lungo termine anche il controllo della malattia. Lo svantaggio del trattamento con aerosol predosati in bombolette pressurizzate risiede nell'addestramento e nell'abilità necessari per coordinare l'attivazione dell'inalatore e l'inalazione. I CFC (fluoroclorocarburi) negli aerosol predosati con bomboletta pressurizzata sono adesso sostituiti dagli HFA (idreofluoroalcani) per l'impatto sullo strato atmosferico dell'ozono. Per gli aerosol predosati con bomboletta pressurizzata contenenti CFC, l'uso di un distanziatore (camera di espansione), migliora l'erogazione del medicinale, aumenta la deposizione polmonare e può ridurre gli effetti collaterali locali e sistemici¹. Le dosi di broncodilatatori somministrate dagli inalatoria CFC

* Le informazioni sui vari inalatori disponibili possono essere trovate sul sito GINA (<http://ginasthma.org>).

rispetto a quelli con HFA sembrano essere equivalenti². Tuttavia per alcuni glucocorticosteroidi le formulazioni con HFA, che erogano al polmone una frazione maggiore di particelle di piccole dimensioni, possono risultare maggiormente efficaci perché maggiore è la deposizione polmonare, ma possono d'altra parte avere anche maggiori effetti sistemici. Questo comporta una maggiore efficacia pur utilizzando dosi equivalenti, ma anche una maggiore esposizione sistemica e un aumentato rischio di effetti collaterali³⁻⁵. I medici dovrebbero consultare il foglio illustrativo allegato ad ogni prodotto per confermare le dosi equivalenti raccomandate. La **figura 3-5** indica le dosi approssimativamente equipotenti dei diversi glucocorticoidi per via inalatoria somministrati con i vari dispositivi. Gli aerosol predosati in bombolette pressurizzate possono essere utilizzati nei pazienti con asma a qualsiasi grado di severità, compreso le riacutizzazioni. Gli aerosol predosati in bombolette pressurizzate azionate dal respiro possono essere utili per i pazienti che hanno difficoltà a usare gli aerosol predosati in bombolette pressurizzate⁶. Gli inalatori di aerosol umidi appaiono richiedere una minore coordinazione. Gli inalatori di polvere secca sono

generalmente più facili da usare ma richiedono un livello minimo di flusso inspiratorio, di conseguenza possono risultare difficili da utilizzare per alcuni pazienti specialmente durante le riacutizzazioni. La dose di trattamento può dover essere modificata quando si passa da una aerosol predosato con bomboletta pressurizzata ad un erogatore di polvere secca⁷. Raramente è indicato somministrare la terapia in aerosol con un nebulizzatore in un paziente asmatico adulto.⁸

FARMACI DI FONDO

Glucocorticosteroidi per via inalatoria

Ruolo nel trattamento - I glucocorticosteroidi sono attualmente i farmaci antiinfiammatori più efficaci nel trattamento dell'asma persistente. Vari studi hanno dimostrato la loro efficacia nel ridurre i sintomi di asma⁹, migliorare la qualità di vita⁹, migliorare la funzionalità respiratoria⁹, diminuire l'iperreattività bronchiale¹⁰, controllare l'infiammazione delle vie aeree¹¹, ridurre

Figura 3-1. Dosi quotidiane (in mcg) comparative di corticosteroidi per via inalatoria per adulti^o

FARMACO	ADULTI ^o		
	Dose bassa (mcg)	Dose intermedia (mcg)	Dose alta (mcg) [§]
Beclometasone dipropionato	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budesonide*	200-400	>400-800	>800-1600
Ciclesonide*	80-160	>160-320	>320-1280
Flunisolide	500-1000	>1000-2000	>2000
Fluticasone	100-250	>250-500	>500-1000
Mometasone furoate*	200-400	>400-800	>800-1200
Triamcinolone acetone	400-1000	>1000-2000	>2000

Note

^o confronto basato sui dati di efficacia

[§] i pazienti candidati alle alte dosi, dovrebbero far riferimento a uno specialista allo scopo di considerare combinazioni alternative di farmaci di fondo. Le dosi massime raccomandate sono arbitrarie ma con l'uso prolungato si associa un aumentato rischio di effetti collaterali sistemici.

* questi farmaci sono approvati per un'unica dose giornaliera nei pazienti con patologia di lieve gravità.

Note addizionali:

- Il fattore principale dell'individuazione dell'appropriato dosaggio, è rappresentato dal giudizio del medico riguardo alla risposta del paziente al trattamento. Il medico deve monitorare le risposte del paziente in base ad alcuni parametri clinici ed aggiustare conseguentemente il dosaggio del farmaco una volta che il controllo dell'asma è stato raggiunto, la dose di farmaco dovrebbe essere attentamente titolata per raggiungere la dose minima necessaria a mantenere tale controllo, così da ridurre i potenziali effetti collaterali.
- La definizione di dose bassa, media ed alta è fornita dalle raccomandazioni dei produttori, dove possibile. Una chiara dimostrazione della relazione dose-risposta è raramente prevista e disponibile. Il principio è quello di stabilire la minima dose efficace nel controllare la asma in ogni paziente poiché le dosi più alte possono essere le più efficaci mentre probabilmente sono associati a potenziale maggiori effetti collaterali
- Poiché le preparazioni con CFC sono in via di ritiro dal commercio, è necessario consultare attentamente i foglietti illustrativi riguardanti ai corretti dosaggi in relazione livelli di HFA impiegati per sostituire i CFC.

la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni¹², e ridurre la mortalità per asma¹³. Tuttavia, i glucocorticosteroidi non curano l'asma, e la loro interruzione determina un peggioramento del controllo clinico che sopraggiunge entro settimane-mesi in un determinato numero di pazienti^{14,15}. I glucocorticosteroidi per via inalatoria sono diversi per potenza e biodisponibilità, ma relativamente pochi studi hanno studiato queste differenze ed il confronto delle dosi di glucocorticosteroidi è difficile a causa della lunga durata d'azione e dell'appiattimento della curva dose-risposta. La **figura 3-1** indica le dosi approssimativamente equipotenti dei diversi corticosteroidi per via inalatoria somministrati con vari dispositivi¹⁶.

La maggior parte dei benefici dei glucocorticosteroidi inalatori è raggiunta negli adulti a dosi relativamente basse, equivalenti ad una dose giornaliera di 400 µg di budesonide¹⁷. L'aumento di queste dosi comporta ulteriori benefici di scarsa entità in termini di controllo dell'asma, ma aumenta il rischio di effetti collaterali^{17,18}. Tuttavia, c'è una evidente variabilità individuale nella risposta al trattamento con glucocorticosteroidi inalatori, ed a causa di questo e della scarsa aderenza al trattamento che spesso si riscontra con tali farmaci, molti pazienti richiedono dosaggi ancora più alti per raggiungere la piena risposta terapeutica. Poiché il fumo di tabacco riduce la risposta ai glucocorticosteroidi inalatori, è spesso necessario aumentare il dosaggio nei pazienti fumatori. Per raggiungere il controllo clinico, è preferibile l'aggiunta di un altro farmaco di fondo alla terapia, rispetto all'aumento della dose di glucocorticosteroidi per via inalatoria. Esiste, tuttavia, una chiara relazione tra dose di glucocorticosteroidi per via inalatoria e la prevenzione delle riacutizzazioni gravi dell'asma¹². Per tale motivo, alcuni pazienti con asma grave possono trarre beneficio da un trattamento a lungo termine con più alte dosi di glucocorticosteroidi per via inalatoria.

Effetti collaterali - Gli effetti collaterali locali causati da glucocorticosteroidi per via inalatoria comprendono la candidosi orofaringea, la disfonia e occasionalmente la tosse per irritazione delle alte vie aeree. Per le bombolette pressurizzate la maggior parte di questi effetti può essere prevenuta dall'uso di un distanziatore¹. Il risciacquo della bocca (risciacquare con acqua, eseguire i gargarismi e poi sputare) dopo l'inalazione può ridurre la candidosi orale. L'uso di profarmaci che sono attivati nel polmone ma non in faringe (ad esempio Ciclesonide)¹⁹, oppure nuove formulazioni e nuovi "device", che riducono la deposizione orofaringea, possono minimizzare tali effetti senza la necessità di un distanziatore o del risciacquo della bocca. Tutti i glucocorticosteroidi per via inalatoria attualmente disponibili sono assorbiti dal polmone, in relazione alla loro

biodisponibilità. Il rischio di effetti collaterali sistemici dall'uso di glucocorticosteroidi inalatori, dipende dalla loro dose e dalla potenza, dal loro assorbimento, dalla loro biodisponibilità, dalla percentuale metabolizzata al primo passaggio nel fegato e dall'emivita della frazione assorbita (dal polmone e dall'intestino)²⁰. Gli effetti sistemici dunque differiranno in base diversi tipi di glucocorticosteroidi per via inalatoria. Parecchi studi comparativi hanno dimostrato che ciclesonide, budesonide e fluticasone propionato a dosi equipotenti, hanno minor effetti sistemici²⁰⁻²³. Le evidenze attuali suggeriscono che negli adulti gli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi per via inalatoria non sono un problema a dosi giornaliere di 400 µg o meno di budesonide o equivalenti. Gli effetti collaterali sistemici di un trattamento a lungo termine con alte dosi di glucocorticosteroidi sistemici comprendono l'assottigliamento della pelle²⁴, la soppressione dell'attività corticosurrenalica^{1, 20}, e la diminuzione della densità ossea^{25,26}. I glucocorticosteroidi inalatori sono stati inoltre associati a cataratta²⁷ e a glaucoma in studi trasversali^{28, 29}, ma non c'è evidenza di cataratta post-capsulare in studi prospettici³⁰⁻³². Una delle difficoltà nello stabilire il significato clinico di tali effetti collaterali, consiste nel dissociare gli effetti di glucocorticosteroidi per via inalatoria ad alte dosi, da quelli causati dai glucocorticosteroidi orali assunti nei pazienti con asma grave. Non c'è evidenza che l'uso di glucocorticosteroidi inalatori aumenti il rischio di infezioni polmonari, compresa la tubercolosi, e i glucocorticosteroidi inalatori non sono controindicati negli pazienti con tubercolosi attiva³³.

Antileucotrienici

Ruolo nel trattamento - Gli antileucotrienici comprendono gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni cisteinici (CysLT1) (montelukast, pranlukast, zafirlukast) e un inibitore della 5-lipossigenasi (zileuton). Studi clinici hanno segnalato che gli antileucotrienici hanno un piccolo e variabile effetto broncodilatatore, riducono i sintomi, compresa la tosse³⁴, migliorano la funzione polmonare, e riducono l'infiammazione delle vie aeree e le riacutizzazioni dell'asma³⁵⁻³⁷. Possono essere usati come un trattamento alternativo negli adulti con asma lieve persistente³⁸⁻⁴⁰, ed alcuni pazienti con asma sensibile all'aspirina rispondono bene agli antileucotrienici⁴¹. L'effetto degli antileucotrienici è inferiore a quello di basse dosi di glucocorticosteroidi per via inalatoria e, nei pazienti che prendono già glucocorticosteroidi per via inalatoria, gli antileucotrienici non possono sostituire questo trattamento senza rischiare di perdere il controllo dell'asma^{42,43}. Gli antileucotrienici, usati come terapia aggiuntiva, riducono le dosi di glucocorticosteroidi per via inalatoria necessarie per i pazienti con asma di media gravità e grave⁴⁴, e possono

migliorare il controllo dell'asma nei pazienti con asma non controllato da dosi basse o alte di glucocorticosteroidi per via inalatoria^{43,45-47}. Ad eccezione di uno studio che ha dimostrato l'equivalenza nel prevenire le riacutizzazioni⁴⁸, alcuni studi hanno dimostrato che gli antileucotrieni sono meno efficaci dei β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione come terapia aggiuntiva⁴⁹⁻⁵¹.

Effetti collaterali - Gli antileucotrieni sono ben tollerati e si segnalano pochi, o scarsi, effetti collaterali legati a questa categoria di farmaci. Lo zileuton è stato associato a tossicità epatica ed il monitoraggio degli esami epatici è raccomandato durante il trattamento con questo farmaco. L'apparente associazione derivata dall'uso di antileucotrieni e l'insorgenza della sindrome di Churg-Strauss sembra legata ad una riduzione della dose di glucocorticosteroidi sistemici e/o dei glucocorticosteroidi inalatori, che permetterebbe alla patologia sottostante di manifestarsi, tuttavia una relazione causale, in alcuni pazienti, non può essere completamente esclusa⁵²⁻⁵⁴.

β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione

Ruolo nel trattamento - I β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria, compresi formoterolo e salmeterolo, non dovrebbero essere utilizzati come monoterapia nell'asma poiché questi farmaci non sembrano modificare l'infiammazione delle vie aeree nell'asma. Questi risultano più efficaci quando associati con i glucocorticosteroidi per via inalatoria^{55, 56} e questa terapia di combinazione è il trattamento da preferire quando una dose media di glucocorticosteroidi inalatori da sola fallisce nel raggiungere il controllo dell'asma. L'aggiunta di β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione ad un regime quotidiano di glucocorticosteroidi per via inalatoria migliora i sintomi, diminuisce i risvegli notturni, migliora la funzionalità respiratoria, riduce l'uso di β_2 -agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione⁵⁷⁻⁵⁹, riduce il numero di riacutizzazioni^{12, 57-62}, e permette il controllo clinico dell'asma nella maggior parte dei pazienti, più rapidamente e ad un dosaggio di corticosteroidi minore rispetto ai glucocorticosteroidi inalatori utilizzati in monoterapia⁶³.

La maggiore efficacia della terapia di combinazione ha portato allo sviluppo di erogatori a combinazione fissa che rilasciano sia glucocorticosteroide che broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione contemporaneamente (Fluticasone propionato più salmeterolo, budesonide più Formoterolo). Studi controllati hanno segnalato che somministrare insieme glucocorticosteroidi e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione ha la stessa efficacia che somministrare ogni medicina separatamente^{64,65}. Gli erogatori a combinazione fissa risultano più comodi per i

pazienti, possono aumentare l'adesione al trattamento⁶⁶ e garantiscono che il β_2 -agonista a lunga durata d'azione sia sempre accompagnato da un glucocorticosteroide. Inoltre, gli erogatori a combinazione fissa che contengono formoterolo e budesonide possono essere utilizzati sia come terapia di fondo che come terapia sintomatica. L'associazione budesonide-formoterolo utilizzata come terapia sintomatica, contribuisce ad aumentare la protezione nei confronti di riacutizzazioni gravi, in pazienti che utilizzano già una terapia di combinazione come mantenimento⁶⁷ e fornisce un miglior controllo dell'asma con un relativamente basso dosaggio di trattamento⁶⁷⁻⁷⁰. I broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione possono anche essere utilizzati per prevenire il broncospasmo da sforzo fisico, e come tali possono fornire una protezione più lunga rispetto ai β_2 -agonisti per via inalatoria breve durata d'azione⁷¹. Il salmeterolo e il formoterolo forniscono una broncodilatazione e protezione dagli stimoli broncostrittori di simile durata, ma esistono differenze farmacologiche tra di loro. Il Formoterolo agisce più velocemente del salmeterolo^{72, 73}, il che può rendere il Formoterolo adatto sia al sollievo che per la prevenzione dei sintomi⁵⁸.

Effetti collaterali - La terapia con β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione causa meno effetti sistemici negativi (come stimolazione cardiovascolare, tremori muscolari e ipopotassiemia) della terapia orale. L'uso regolare di β_2 -agonisti a rapida azione sia nella forma a breve che a lunga durata, può portare a una relativa refrattarietà nei confronti dei β_2 -agonisti⁷⁴. Dati indicanti un possibile aumento di rischio di morte associata ad asma per l'uso di salmeterolo, in un piccolo gruppo di soggetti⁷⁵, hanno portato l'FDA (<http://www.fda.gov/cder/dru/infopage/LABA/default.htm>) e l'Health Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2>) ad emettere avvisi che i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione non sono un sostituto dei glucocorticosteroidi orali o inalatori, e dovrebbero essere utilizzati soltanto in combinazione con una appropriata dose di glucocorticosteroide inalatorio, prescritta da un medico. Uno studio ha identificato che l'asma in soggetti con un genotipo inusuale per il recettore beta-adrenergico (con la sostituzione di arginina con glicina nella posizione B-16) può peggiorare per l'uso regolare di salmeterolo, se non somministrato assieme un glucocorticosteroide inalatorio⁷⁶.

Teofillina

Ruolo nel trattamento - La teofillina è un broncodilatatore e, quando data a basso dosaggio, può avere un modesto effetto antinfiammatorio⁷⁷⁻⁷⁹. È disponibile in una

formulazione a lento rilascio che la rende adatta per un somministrazione mono- o bi-giornaliera. Mancano dati sulla efficacia della teofillina come farmaco di fondo a lungo termine. Tuttavia, l'evidenza suggerisce che la teofillina a lento rilascio abbia pochi effetti come farmaco di fondo⁸⁰. La teofillina dà beneficio come terapia aggiuntiva nei pazienti che non raggiungono il controllo con i glucocorticosteroidi inalatori da soli⁸¹⁻⁸³. Inoltre in tali pazienti la sospensione della teofillina a lento rilascio ha determinato un peggioramento del controllo dell'asma⁸⁴. Come terapia aggiuntiva, la teofillina è meno efficace dei broncodilatatori inalatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione^{85,86}.

Effetti collaterali - Gli effetti collaterali della teofillina, specialmente ad un alto dosaggio (10 mg/Kg/die o più), sono significativi e ne riducono l'utilizzo. Gli effetti collaterali possono essere ridotti con un adeguato dosaggio e monitoraggio, e in genere si riducono o scompaiono con l'uso continuo. Gli effetti collaterali comprendono sintomi gastro-intestinali, feci molli, aritmie cardiache, convulsioni, ed anche morte. La nausea e il vomito sono gli effetti collaterali comuni. Il monitoraggio è inoltre consigliato quando un paziente sviluppa l'effetto collaterale ad una dose abituale, quando non si raggiungono i risultati terapeutici previsti e quando sono presenti condizioni che alterano il metabolismo della teofillina. Ad esempio, stati febbrili, gravidanza, farmaci antitubercolari⁸⁷ riducono i livelli ematici di teofillina, mentre patologie epatiche, insufficienza cardiaca congestizia, ed alcuni farmaci, compreso la cimetidina, alcuni chinoloni, ed alcuni macrolidi, aumentano il rischio di tossicità. Dosi più basse di teofillina, che hanno dimostrato la capacità antinfiammatoria di questo farmaco⁸² sono associate a minor effetti collaterali, ed esiste un minor bisogno di eseguire dosaggi plasmatici in pazienti il trattamento con bassi dosaggi (a meno che ci siano problemi di effetti collaterali o di mancanza di effetto terapeutico).

Cromoni: sodio cromoglicato e nedocromile sodico

Ruolo nel trattamento - Il ruolo del sodio cromoglicato e del nedocromile sodico nel trattamento a lungo termine dell'asma nell'adulto è limitato. L'efficacia è stata riportata in pazienti con asma lieve persistente e in corso di broncospasmo indotto da esercizio fisico. Il loro effetto antinfiammatorio è debole e risultano meno efficaci rispetto ad una bassa dose di glucocorticosteroidi inalatori⁸⁸.

Effetti collaterali - Gli effetti collaterali non sono comuni e comprendono tosse dopo l'inalazione e mal di gola. Alcuni pazienti trovano il sapore del nedocromile sodico non piacevole.

β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione

Ruolo nel trattamento - I β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione comprendono le formulazioni a lento rilascio di salbutamolo, terbutalina, e bambuterolo, un profarmaco che viene convertito in terbutalina nel corpo. Sono utilizzati solo in rare occasioni quando è necessaria un'ulteriore broncodilatazione.

Effetti collaterali - Gli effetti collaterali dei broncodilatatori β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione sono maggiori rispetto a quelli dovuti ai broncodilatatori β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione e comprendono la stimolazione cardiovascolare (tachicardia), l'ansia e i tremori muscolari. Effetti collaterali cardiovascolari possono verificarsi anche con la combinazione di β_2 -agonisti per via orale e teofillina. L'uso regolare di β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione come monoterapia può essere nocivo, per cui questi farmaci dovrebbero sempre essere dati in combinazione con glucocorticosteroidi inalatori.

Anti-IgE

Ruolo nel trattamento - Quello con Anti-IgE, è un trattamento limitato a pazienti con un elevato livello sierico di IgE. L'indicazione attualmente è per i pazienti con asma allergico grave⁸⁹ che non sono controllati dalla terapia con glucocorticosteroidi inalatori, sebbene la dose del trattamento corrente sia variata nei vari studi. Il miglioramento del controllo dell'asma è dimostrato da una riduzione dei sintomi, dal ridotto bisogno di farmaci sintomatici e da minor riacutizzazioni^{90,91}. Nuovi studi forniranno ulteriori chiarimenti sul ruolo delle anti-IgE in altre applicazioni cliniche.

Effetti collaterali - Come indicato da alcuni studi che coinvolgono pazienti asmatici in età comprese tra gli 11 e i 50 anni, che stavano già ricevendo trattamento con glucocorticosteroidi (inalatori e/o orali) e broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione⁸⁹, la terapia con anti-IgE sembra essere sicura quando aggiunta ad una terapia di fondo⁹²⁻⁹⁴.

Glucocorticosteroidi sistemici

Ruolo nel trattamento - Il trattamento a lungo termine con glucocorticosteroidi orali (periodi superiori a 2 settimane) può essere necessario per controllare l'asma grave persistente, ma il suo utilizzo è limitato dal rischio di effetti collaterali significativi. Si deve tener presente che l'indice terapeutico (benefici/effetti collaterali) di un trattamento antiasmatico a lungo termine con glucocorticosteroidi per via inalatoria è sempre meglio rispetto a quello di qualunque forma di trattamento a lungo

termine orale o parenterale^{95,96}. Se i glucocorticosteroidi orali devono essere somministrati per un lungo periodo, è necessario adottare misure atte a minimizzare gli effetti collaterali sistemici. Le preparazioni orali sono preferite a quelle parenterali (intramuscolare o endovenosa) per una terapia a lungo termine per il minimo effetto mineralcorticoide, la breve emivita, e i minor effetti sulla muscolatura striata, così come la maggior flessibilità di dosaggio che permette la riduzione alla dose minima efficace.

Effetti collaterali - Gli effetti collaterali sistemici di un trattamento prolungato con glucocorticosteroidi orali o parenterali comprendono l'osteoporosi, l'ipertensione

arteriosa, il diabete, la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrenale, la cataratta, il glaucoma, l'obesità, l'assottigliamento della pelle che porta a striature cutanee e porpora cutanea, e la debolezza muscolare. Pazienti con asma che sono in trattamento a lungo termine con glucocorticosteroidi sistemici, sotto qualsiasi forma, dovrebbero ricevere un trattamento preventivo per l'osteoporosi (**figura 3-2**)⁹⁷⁻⁹⁹. Sebbene siano evenienza rara, quando viene sospeso il trattamento a lungo termine con dosi di glucocorticosteroidi orali, può verificarsi insufficienza corticosurrenalica o lo smascheramento di patologie sottostanti, così come la sindrome di Churg-Strauss^{54,100}. Attenzione e stretto controllo medico sono raccomandati quando si usano glucocorticosteroidi

Figura 3-2 glucocorticosteroidi e osteoporosi

I pazienti asmatici sotto alte dosi di glucocorticosteroidi inalatori o orali a qualsiasi dose sono considerati a rischio di sviluppare osteoporosi e fratture ossee, ma non è certo se questo rischio esiste per pazienti sotto dosi più basse di glucocorticosteroidi inalatori¹. I medici dovrebbero considerare di monitorare i pazienti che sono a rischio. I seguenti punti sintetizzano il monitoraggio e il trattamento, ma indicazioni più dettagliate per la gestione dell'osteoporosi indotta da steroidi sono disponibili^{2,3}.

Screening

La radiografie del torace dovrebbe essere rivista per ricercare la presenza di fratture vertebrali. L'aspetto a cuneo, la compressione o l'aspetto a coda di pesce dei corpi vertebrali sono sinonimi di frattura, e indicano i soggetti che sono a maggior rischio di future fratture. Nell'uomo, questo può essere un indice migliore di predizione di rischio di fratture rispetto al valore della densità ossea (BMD): Le misure densitometriche con assorbimento radiologico a doppia energia (DXA scan) dovrebbero essere effettuate in

- ogni paziente con asma che sta assumendo glucocorticosteroidi orali da almeno 6 mesi a un dosaggio medio giornaliero di 7.5 mg di prednisone/prednisolone o più
- le donne pre-menopausa che prendono 5 mg di prednisone/prednisolone al giorno o più per più di tre mesi
- tutti i pazienti asmatici con una storia di fratture vertebrali o di altri segmenti scheletrici, che possono essere correlati all'osteoporosi

Le misure di densità ossea dovrebbero essere consentite a:

- donne post-menopausa che prendono più di 2 mg di BDP inalatorio o equivalenti
- ogni paziente che assume frequenti brevi periodi di trattamento con alte dosi di glucocorticosteroidi orali

L'osteoporosi è presente se la densità ossea nella colonna lombare o al collo del femore mostra:

- T-score minore di -2.5 (2.5 deviazioni standard sotto il valore medio di soggetti normali giovani dello stesso sesso in pazienti con 19-69 anni)
- Z-score minore di -1 (1 deviazione standard sotto il valore predetto per l'età e il sesso)

Controllo nel tempo. Ripetute misure densitometriche dovrebbero essere fatte

- ogni 2 anni in quei soggetti in cui l'esame iniziale non aveva mostrato osteoporosi ma in cui il trattamento (come sopra) con glucocorticosteroidi orali continua
- ogni anno per quei soggetti con osteoporosi al primo esame che hanno iniziato trattamento per l'osteoporosi

Trattamento

- Misure generali includono la cessazione del fumo, l'esercizio regolare, l'uso della dose più bassa possibile dei glucocorticosteroidi orali, e un buon apporto dietetico di calcio
- per le donne con osteoporosi fino a 10 anni dopo la menopausa, dare terapia con difosfonati o ormonale^{4,5,6} (evidenza A)
- per gli uomini, le donne pre-menopausa e le donne con più di 10 anni dalla menopausa, considerare trattamento con bifosfonati⁷ (evidenza A).

Bibliografia

1. Goldstein MF, Fallon JJ, Jr., Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest*1999; 116:1733-1749.
2. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med*1998; 244:271-292.
3. Sambrook PN, Diamond T, Ferris L, Fiatarone-Singh M, Flicker L, MacLennan A et al. Corticosteroid induced osteoporosis. Guidelines for treatment. *Aust Fam Physician*2001; 30:793-796.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
5. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB. "Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density." *JAMA*2003;290(13):1729-1738.
6. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002;167:S1-34.
7. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*2000;CD001347.

sistemici in pazienti asmatici malati anche di tubercolosi, infezioni parassitarie, osteoporosi, glaucoma, diabete, depressione grave, ulcera peptica. Sono state descritte morti da *Herpesvirus* tra pazienti esposti a questo virus mentre assumono glucocorticosteroidi sistemici, anche a breve termine.

Altri composti antiallergici per via orale

Ruolo nel trattamento - Tra i composti antiallergici per via orale introdotti in alcuni Paesi per il trattamento dell'asma allergico di lieve e media gravità, troviamo il tranilast, il repirinast, il tazanolast, il pemirolast, l'ozagrel, il celatrodast, l'amlexanox e l'ibudilast. In generale, il loro effetto antiasmatico sembra essere limitato¹⁰¹, e sono necessari ulteriori studi sull'efficacia relative di questi composti, prima di poter raccomandare la loro inclusione nel trattamento a lungo termine dell'asma.

Effetti collaterali - La sedazione è un effetto collaterale potenziale di alcuni di questi farmaci.

Farmaci risparmiatori di glucocorticosteroidi

Ruolo nel trattamento - Sono stati proposti vari trattamenti per ridurre la necessità di glucocorticosteroidi orali in pazienti con asma grave. Il loro utilizzo dovrebbe essere ristretto a pazienti selezionati sotto supervisione di uno specialista nel trattamento dell'asma, perché il loro potenziale effetto di riduzione della quantità di glucocorticosteroidi potrebbe non compensare il rischio di gravi effetti collaterali. Due meta-analisi, basate sulla somministrazione orale di metotrexate a basse dosi per tentare di ridurre la somministrazione di glucocorticosteroidi, hanno evidenziato in generale scarsi benefici, ma una frequenza relativamente alta gli effetti collaterali^{102, 103}. Questi scarsi benefici per ridurre l'impatto degli effetti collaterali di glucocorticosteroidi sono probabilmente insufficienti a compensare gli effetti collaterali del metotrexate¹⁰⁴. La ciclosporina¹⁰⁵ e i sali d'oro^{106, 107} sembrano efficaci in alcuni pazienti. Un macrolide, la troleandromicina, ha un blando effetto risparmiatore di glucocorticosteroidi, quando usato con metil-prednisolone sistemico, ma tale effetto può derivare dalla riduzione del metabolismo dei glucocorticosteroidi indotto dal macrolide e perciò non migliora la sicurezza. Tuttavia, rimane ancora da chiarire altri effetti derivati dall'uso a lungo termine di macrolidi nell'asma¹⁰⁸. L'uso di immunoglobuline per via endovenosa non è raccomandato¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Effetti collaterali - L'uso dei macrolidi è frequentemente associato a nausea, vomito, dolore addominale ed

occasionalmente tossicità epatica. Il metotrexate, inoltre, causa sintomi gastrointestinali, in rare occasioni alterazioni parenchimali diffuse epatiche e polmonari, ed effetti ematologici e teratogeni.

Immunoterapia specifica (ITS)

Ruolo nel trattamento - Il ruolo dell'immunoterapia specifica negli adulti con asma è limitato. Un'appropriate immunoterapia richiede l'identificazione e l'uso di un singolo allergene ben definito e clinicamente rilevante. L'immunoterapia specifica viene somministrata in dosi progressivamente più alte allo scopo di indurre tolleranza. In una rassegna della Cochrane Corporation¹¹² che ha esaminato 75 studi controllati randomizzati di ITS confrontati a placebo, si confermava l'efficacia di questo trattamento nell'asma nel ridurre il punteggio di sintomi e la richiesta di farmaci, e nel migliorare l'iperreattività bronchiale allergene-specifica e non-specifica. Tuttavia, in relazione ai modesti effetti dell'immunoterapia allergene-specifica, se confrontati ad altri trattamenti, questi benefici devono essere paragonati al rischio di effetti collaterali e al fatto che è necessario un lungo periodo per completare il ciclo terapeutico caratterizzato da una terapia iniettiva; inoltre dopo ogni somministrazione è necessario aspettare almeno mezz'ora presso l'ambulatorio medico. L'immunoterapia specifica dovrebbe essere considerata solo dopo un attento allontanamento ambientale dall'allergene e dopo che un trattamento farmacologico, comprensivo di glucocorticosteroidi inalatori, abbia fallito nel controllare l'asma del paziente¹¹³. Non ci sono studi che confrontano l'immunoterapia specifica con terapie farmacologiche nell'asma. L'efficacia dell'immunoterapia specifica utilizzando multipli allergeni non sembra dimostrata.

Effetti collaterali - In seguito a somministrazione di ITS possono manifestarsi effetti collaterali locali e sistemici. Le reazioni localizzate al punto di inoculo possono variare da un minimo gonfiore con iperemia che compare subito dopo l'iniezione, ad una estesa dolorosa reazione locale ritardata. Gli effetti sistemici possono comprendere reazioni anafilattiche, potenzialmente fatali così come gravi riacutizzazioni di asma. Sono stati segnalati casi di decesso per il ITS in pazienti con asma grave.

Farmaci sintomatici

I farmaci sintomatici sono a rapida insorgenza d'azione per la risoluzione della broncocostrizione e dei relativi sintomi.

I β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione.

Ruolo nel trattamento - I β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione sono i farmaci di scelta per risolvere il broncospasmo durante le riacutizzazioni di asma e per il pretrattamento della broncoostrizione indotta dall'esercizio fisico. Essi comprendono il salbutamolo, la terbutalina, il fenoterolo, il reproterolo, e il pirbuterolo. Il Formoterolo, broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione, è indicato per la risoluzione dei sintomi grazie alla sua rapidità di azione ma dovrebbe essere utilizzato a tale scopo soltanto nei pazienti già in trattamento regolare con glucocorticosteroidi inalatori.

I broncodilatatori β_2 -agonisti inalatori a rapida insorgenza d'azione dovrebbero essere utilizzati solo al bisogno, al dosaggio più basso e quando richiesti.

L'aumento dell'uso, specialmente se quotidiano, di β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione indica un deterioramento della patologia e, di conseguenza, la necessità di iniziare o aumentare la terapia infiammatoria di fondo. Allo stesso modo, la mancanza di una risposta veloce ed efficace al trattamento con β_2 -agonisti per via inalatoria nelle riacutizzazioni, impone la necessità dell'attenzione medica e può indicare la necessità di un breve ciclo di trattamento con glucocorticosteroidi orali.

Effetti collaterali - La terapia con β_2 -agonisti per via orale al dosaggio standard, causa maggiori effetti collaterali sistemici - come tremore e tachicardia- rispetto alla terapia inalatoria.

Glucocorticosteroidi per via sistemica

Ruolo nel trattamento - Sebbene i glucocorticosteroidi sistemici non siano abitualmente utilizzati come farmaci al bisogno, questi farmaci risultano importanti nel trattamento delle riacutizzazioni gravi perché ne prevengono la progressione, riducono la necessità di ricorrere al pronto soccorso e al ricovero in ospedale, prevengono le recidive dopo la dimissione del pronto soccorso e riducono la morbilità della malattia. Gli effetti principali dei glucocorticosteroidi nell'asma acuto sono evidenti soltanto dopo 4-6 ore dalla somministrazione. È preferita la somministrazione per via orale, che è efficace quanto l'idrocortisone per via endovenosa¹¹⁴. Un tipico trattamento breve con glucocorticosteroidi per via orale di una riacutizzazione asmatica è rappresentata dalla somministrazione di 40-50 mg¹¹⁵ al giorno di prednisolone per 5-10 giorni a seconda della gravità della riacutizzazione. Quando scompaiono i sintomi, e la funzione respiratoria è prossima al miglior valore personale, il trattamento con glucocorticosteroidi per via orale può essere sospeso o ridotto rapidamente assicurandosi che venga continuato il

trattamento con glucocorticosteroidi per via inalatoria¹¹⁵. La somministrazione intramuscolare di glucocorticosteroidi non sembra avere vantaggi rispetto ad un trattamento breve di glucocorticosteroidi per via orale nel prevenire le recidive^{114,115}.

Effetti collaterali - Gli effetti collaterali del trattamento a breve termine con alte dosi di glucocorticosteroidi per via sistemica non sono comuni ma comprendono ridotta tolleranza glucidica reversibile, aumento dell'appetito, ritenzione idrica, aumento ponderale, facies a luna piena, alterazioni dell'umore, ipertensione arteriosa sistemica, ulcera peptica, e necrosi asettica del femore.

Anticolinergici

Ruolo nel trattamento - I broncodilatatori anticolinergici usati nell'asma comprendono l'ipratropio bromuro e l'ossitropio bromuro. L'ipratropio bromuro per via inalatoria è meno efficace come farmaco sintomatico nel trattamento dell'asma rispetto ad un broncodilatatore β_2 -agonista a rapida insorgenza d'azione. Una meta-analisi di studi clinici in cui l'ipratropio bromuro veniva somministrato insieme ai β_2 -agonisti, ha evidenziato che gli anticolinergici producono un miglioramento statisticamente significativo, anche se modesto, dei parametri di funzionalità respiratoria, e riducono significativamente il rischio di ricoveri ospedalieri¹¹⁷. I vantaggi dell'ipratropio bromuro nel trattamento a lungo termine dell'asma non sono ben stabiliti, anche se è considerato un broncodilatatore alternativo per i pazienti che lamentano effetti collaterali da assunzione di β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione, come tachicardia, aritmia e tremori.

Effetti collaterali - L'inalazione di ipratropio bromuro o ossitropio può provocare secchezza delle fauci e lasciare un sapore amaro in bocca. Non vi sono segnalazioni di effetti collaterali sulla secrezione mucosa¹¹⁸.

Teofillina

Ruolo nel trattamento - La teofillina a breve durata d'azione può essere considerata come farmaco antiasmatico sintomatico¹¹⁹. Il ruolo della teofillina nel trattamento delle riacutizzazioni asmatiche rimane controverso. Anche se non aumenta l'effetto broncodilatatore ottenibile con dosi adeguate di β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione, il trattamento con teofillina a breve durata d'azione può migliorare il drive respiratorio.

Effetti collaterali - La teofillina ha potenzialmente effetti collaterali significativi, sebbene possano essere in genere

evitati con un adeguato dosaggio e monitoraggio. La teofillina a breve durata d'azione non deve essere somministrata in pazienti già in trattamento a lungo termine con teofillina a lento rilascio, nel caso in cui non sia nota la concentrazione serica della teofillina.

β_2 -agonisti a breve durata d'azione per via orale

I β_2 -agonisti a breve durata d'azione per via orale sono consigliati in quei pazienti che non sono in grado di usare farmaci per via inalatoria. Tuttavia, il loro uso provoca un maggior numero di effetti collaterali.

TRATTAMENTI ALTERNATIVI E COMPLEMENTARI

Il ruolo di trattamenti alternativi complementari nel trattamento dell'asma nei pazienti adulti è limitato poiché tali trattamenti non sono stati sufficientemente studiati e l'efficacia non è stata dimostrata. Generalmente, questi trattamenti non sono considerati validi secondo gli standard convenzionali. Sebbene il ruolo psicoterapeutico del terapeuta fa parte dell'effetto placebo di tutti i trattamenti, questo aspetto è considerato come parte integrante del cosiddetto approccio olistico utilizzato dagli operatori dei trattamenti alternativi e complementari e contrasta con i grandi studi randomizzati, multicentrici, controllati con placebo, necessari per confermarne l'efficacia. Peraltro, senza questi l'efficacia relativa di questi metodi alternativi rimarrebbe sconosciuta¹²⁰.

Terapie alternative e complementari comprendono l'agopuntura, l'omeopatia, la medicina a base di erbe, i supplementi dietetici, la medicina ayurvedica, gli ionizzatori, l'osteopatia e la manipolazione chiropratica, la speleoterapia. Oltre a quelli indicati qui di seguito, non ci sono stati studi soddisfacenti da cui possono essere tratte conclusioni circa la loro efficacia. Uno studio controllato di manipolazione spinale chiropratica non ha dimostrato alcun beneficio nel trattamento dell'asma¹²¹ e una revisione sistematica sull'omeopatia ha trovato solo tre studi clinici rilevanti ma nessuna conclusione circa la sua efficacia. Sebbene uno studio sulla tecnica di respirazione Butyeko suggerisca un minor beneficio, uno studio successivo di due tecniche respiratorie e in contrasto dal punto di vista fisiologico mostrava simili miglioramenti con i glucocorticosteroidi inalatori e con i farmaci sintomatici in entrambi i gruppi, suggerendo che il miglioramento percepito con questi due metodi è il risultato di fattori non fisiologici¹²².

Effetti collaterali - Sono stati descritti casi di epatite B associata ad agopuntura, pneumotorace bilaterale, ed ustioni. Gli effetti collaterali di altri trattamenti alternativi e complementari sono in gran parte sconosciuti. Tuttavia,

alcune medicine popolari a base di erbe potrebbero potenzialmente essere pericolose come dimostrato dalla comparsa di una malattia epatica veno-occlusiva associata al consumo dell'erba consolidata normalmente disponibile in commercio. L'erba consolidata è venduta sotto forma di tisana e radice in polvere e la sua tossicità è dovuta alla presenza di alcaloidi della pirrolizidina.

I FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA NEI BAMBINI **

Vie di somministrazione

La terapia inalatoria rappresenta il cardine del trattamento dell'asma per i bambini di tutte le età. La maggior parte dei bambini trae beneficio dall'uso di una terapia inalatoria. Differenti gruppi di età richiedono differenti erogatori, cosicché la scelta di un erogatore deve essere personalizzata. Nei bambini, si sa poco sulla dose che effettivamente raggiunge il polmone e sulle significative differenze che esistono tra i vari tipi di erogatori. Questo dovrebbe essere tenuto in considerazione quando un nuovo "device" ne sostituisce un altro. E inoltre, la scelta di un erogatore dovrebbe comprendere considerazioni sull'efficacia del farmaco, i costi, la sicurezza, la facilità d'uso, la convenienza, e una documentazione del suo uso nella fascia di età del paziente¹²³⁻¹²⁵. In generale, l'uso di aerosol predosato in bomboletta pressurizzata (MDI) con un distanziatore è preferibile alla terapia per nebulizzazione grazie alla sua maggior convenienza, maggiore deposizione polmonare, minori rischi di effetti collaterali, e costi più bassi. In base a queste considerazioni, una strategia generale per la scelta dell'erogatore da somministrare ai bambini è mostrata nella **figura 3-3**.

I distanziatori trattengono le particelle più grosse di farmaco che normalmente sarebbero depositate nell'orofaringe, riducendone l'assorbimento orale e gastrointestinale e la disponibilità sistemica. La differenza del metabolismo del primo passaggio dei vari glucocorticosteroidi dovrebbe influenzare anche la scelta dell'erogatore. Si consiglia l'uso del distanziatore quando si somministra beclometasone, flunisolide, triamcinolone e budesonide con bombolette pressurizzate. L'uso di un distanziatore, inoltre, riduce gli effetti collaterali a carico dell'orofaringe.

Durante gli attacchi acuti di asma, l'aerosol predosato in bomboletta pressurizzata dovrebbe sempre essere somministrato con un distanziatore, poiché in questa situazione un bambino può essere incapace ad eseguire in maniera corretta l'inalazione del farmaco.

** Vedi anche la sezione "Farmaci antiasmatici: Adulti" all'inizio di questo capitolo per maggiori informazioni circa il ruolo terapeutico e gli effetti collaterali delle varie terapie. In questa sezione, solo le informazioni specifiche per i bambini sono riportate.

Gruppi di età	"device" preferito	"device" alternativo
Minore di 4 anni	Inalatori pressurizzati pre-dosati più distanziatore dedicato con maschera faciale	Nebulizzatore con maschera faciale
4-6 anni	Inalatori pressurizzati pre-dosati più distanziatore dedicato con boccaglio	Nebulizzatore con boccaglio
Più di 6 anni	Inalatori di polvere secca o inalatori pressurizzati pre-dosati attivati dal respiro, o inalatori pressurizzati pre-dosati con distanziatore e boccaglio	Nebulizzatore con boccaglio

È preferibile utilizzare distanziatori disponibili in commercio che siano ben caratterizzati sull'emissione del farmaco. Se questi non sono disponibili o reperibili, può essere utilizzato un distanziatore fatto in casa (per esempio utilizzando una bottiglia di plastica da 500 ml)¹²⁶.

Con i nebulizzatori, la dose di farmaco erogata è imprecisa;

inoltre, questi sono costosi, richiedono tempo per l'uso e la manutenzione. Sono utilizzabili principalmente per i bambini che non possono utilizzare altri erogatori. Durante le riacutizzazioni dell'asma il nebulizzatore viene utilizzato spesso, sebbene l'uso di un'erogatore di aerosol pre-dosato in bomboletta pressurizzata con un distanziatore risulti ugualmente efficace¹²⁷.

FARMACI DI FONDO

I farmaci di fondo per i bambini comprendono i glucocorticosteroidi sistemici e inalatori, gli antileucotrienici, i broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, la teofillina, i cromoni e i broncodilatatori β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione.

Glucocorticosteroidi per via inalatoria

Ruolo nel trattamento - I glucocorticosteroidi inalatori sono i farmaci di fondo più efficaci e quindi sono raccomandati nel trattamento dell'asma persistente in tutti gli stadi di età. La **figura 3-4** indica le dosi equipotenti dei diversi corticosteroidi per via inalatoria somministrati con vari dispositivi.

	Dose bassa (mcg)	Dose intermedia (mcg)	Dose alta (mcg) [§]
Beclometasone dipropionato	100-200	>200-400	>400
Budesonide*	100-200	>200-400	>400
Ciclesonide*	80-160	>160-320	>320
Flunisolide	500-750	>750-1250	>1250
Fluticasone	100-200	>200-500	>500
Mometasone furoate*	100-200	>200-400	>400
Triamcinolone acetone	400-800	>800-1200	>1200

Note

° confronto basato sui dati di efficacia

§ i pazienti candidati alle alte dosi, dovrebbero far riferimento a uno specialista allo scopo di considerare combinazioni alternative di farmaci di fondo. Le dosi massime raccomandate sono arbitrarie ma con l'uso prolungato si associa un aumentato rischio di effetti collaterali sistemici.

* questi farmaci sono approvati per un'unica dose giornaliera nei pazienti con patologia di lieve gravità.

Note addizionali:

- Il fattore principale dell'individuazione dell'appropriato dosaggio, è rappresentato dal giudizio del medico riguardo alla risposta del paziente al trattamento. Il medico deve monitorare le risposte del paziente in base ad alcuni parametri clinici ed aggiustare conseguentemente il dosaggio del farmaco una volta che il controllo dell'asma è stato raggiunto, la dose di farmaco dovrebbe essere attentamente titolata per raggiungere la dose minima necessaria a mantenere tale controllo, così da ridurre i potenziali effetti collaterali.
- La definizione di dose bassa, media ed alta è fornita dalle raccomandazioni dei produttori, dove possibile. Una chiara dimostrazione della relazione dose-risposta è raramente prevista e disponibile. Il principio è quello di stabilire la minima dose efficace nel controllare la asma in ogni paziente poiché le dosi più alte possono essere le più efficaci mentre probabilmente sono associati a potenziale maggiori effetti collaterali
- Poiché le preparazioni con CFC sono in via di ritiro dal commercio, è necessario consultare attentamente i foglietti illustrativi riguardanti ai corretti dosaggi in relazione livelli di HFA impiegati per sostituire i CFC.

Bambini di età superiore ai 5 anni. Studi dose-risposta e studi di titolazione condotti nei bambini^{128,129} dimostrano un significativo e rapido miglioramento clinico dei sintomi e della funzione respiratoria già a basse dosi di glucocorticosteroidi inalatori (ad esempio 100-200 mcg di budesonide al giorno)¹³⁰⁻¹³⁴ e nelle forme più lievi l'asma è ben controllato a tali dosaggi nella maggior parte dei pazienti¹³². Alcuni pazienti richiedono dosi più alte (400 mcg/die) per raggiungere il controllo ottimale dell'asma e per ottenere un'effettiva protezione contro l'asma da sforzo. Solo una minoranza di pazienti richiede trattamenti con alte dosi di glucocorticosteroidi inalatori^{133,134}. Nei bambini più grandi di cinque anni di età, il trattamento di mantenimento con glucocorticosteroidi inalatori determina il controllo dei sintomi, riduce la frequenza delle riacutizzazioni e il numero dei ricoveri ospedalieri, migliora la qualità di vita e la funzione respiratoria, riduce l'iperreattività bronchiale e la broncoostrizione indotta da sforzo^{132,135}. Il controllo dei sintomi e il miglioramento della funzione respiratoria avviene rapidamente (dopo 1-2 settimane), sebbene trattamenti più lunghi (ciclo superiore a un mese) e talvolta a dosaggi più alti possono essere richiesti per ottenere il massimo miglioramento nell'iperreattività bronchiale¹³⁵. Quando il trattamento con glucocorticosteroidi viene sospeso, compare solitamente, un peggioramento dell'asma entro settimane o mesi¹³⁵.

Bambini di 5 anni o più piccoli. Il trattamento con glucocorticosteroidi inalatori in bambini di 5 anni o più piccoli con asma, generalmente produce effetti clinici simili a quelli osservati nei bambini più grandi, ma la relazione dose-risposta è stata meno studiata. La risposta clinica può differire in relazione all'erogatore e alla capacità del bambino ad usare correttamente l'erogatore. Con l'uso di un distanziatore, la dose giornaliera ≤ 400 μg di budesonide o equivalente risulta efficace nella maggior parte dei pazienti^{136,137}. L'uso di glucocorticosteroidi inalatori non determina la remissione dell'asma e questa ritorna quando il trattamento è interrotto¹³⁸. I benefici clinici dei glucocorticosteroidi sistemici o inalatori per i bambini con respiro sibilante intermittente causato da un'infezione virale rimane controverso. Mentre alcuni studi nei bambini più grandi trovavano piccoli benefici, uno studio nei bambini più piccoli non trovava nessun effetto sui sintomi¹³⁹. Al momento non ci sono evidenze che supportino il trattamento di mantenimento con glucocorticosteroidi a basse dosi per la prevenzione e la gestione del respiro sibilante^{138,139}.

Effetti collaterali - La grande maggioranza degli studi che hanno valutato gli effetti sistemici di glucocorticosteroidi per via inalatoria sono stati condotti in bambini di età maggiore 5 anni.

Crescita. Quando si valutano gli effetti dei glucocorticosteroidi inalatori sulla crescita dei bambini con asma, è importante considerare anche potenziali fattori confondenti. Per esempio, molti bambini con asma che ricevono corticosteroidi inalatori mostrano una riduzione della crescita verso la fine della prima decade di vita¹⁴⁰. Questa riduzione nella crescita continua fino quasi all'adolescenza ed è associato con un ritardo nell'inizio della pubertà. La riduzione della velocità di crescita nel periodo prepuberale somiglia a un ritardo di crescita. Tuttavia, il ritardo alla crescita puberale è inoltre associato ad un ritardo nella maturazione scheletrica, cosicché l'età ossea del bambino corrisponde alla propria altezza^{140,141}. In conclusione, l'altezza nell'adulto non è diminuita, sebbene sia raggiunta più tardi rispetto al normale. L'uso di 400 μg di budesonide inalatoria o equivalente/ die per raggiungere il controllo dell'asma ha meno impatto sulla crescita rispetto ad un basso stato socio-economico¹⁴¹.

Nella **figura 3-5** sono riportati i principali risultati degli studi sugli effetti di glucocorticosteroidi sulla crescita.

Figura 3-5. Sintesi: Glucocorticosteroidi e crescita nel bambino¹⁴⁰⁻¹⁴²

- L'asma grave o non controllata influenza negativamente la crescita e l'altezza finale in età adulta.
- Nessun studio controllato a lungo termine ha riportato effetti avversi statisticamente o clinicamente significativi sulla crescita con l'uso di 100-200 mcg al giorno di glucocorticosteroidi inalatori.
- Il ritardo di crescita può essere visto con tutti i glucocorticosteroidi inalatori quando una dose elevata è somministrata.
- Il ritardo nella crescita negli studi sia a breve che a lungo termine è dose-dipendente.
- Importanti differenze sembrano esistere fra gli effetti di ritardo della crescita dei vari glucocorticosteroidi inalatori e inalatori.
- Differenti gruppi di età sembrano differire nella capacità di risentire degli effetti di ritardo della crescita da parte dei glucocorticosteroidi inalatori; i bambini tra i 4 e i 10 anni sono più suscettibili degli adolescenti.
- Le variazioni nel tasso di crescita indotte dai glucocorticosteroidi durante il primo anno di trattamento sembrano essere transitori.
- I bambini asmatici trattati con glucocorticosteroidi inalatori raggiungono un'altezza normale in età adulta (prevista dai membri della famiglia) ma ad un'età maggiore.

Ossa. Gli unici effetti collaterali dei glucocorticosteroidi per via inalatoria sulle ossa, potenzialmente rilevanti sul piano clinico, sono l'osteoporosi e le fratture. Alcuni studi epidemiologici longitudinali e trasversali hanno dimostrato gli effetti di trattamenti con glucocorticosteroidi inalatori a lungo termine su questi parametri^{132,135,143-149}.

Le conclusioni sono evidenziate nella **figura 3-6**.

Figura 3-6. Sintesi: Osso e glucocorticosteroidi nel bambino

- Nessun studio ha riportato un aumentato rischio statisticamente significativo, di fratture in bambini che assumono glucocorticosteroidi inalatori
- L'uso di glucocorticosteroidi orali o sistemici aumenta il rischio di fratture. Tale rischio aumenta con il numero di trattamenti, con un aumento del 32% ogni quattro cicli. L'uso dei glucocorticosteroidi inalatori riduce il bisogno di periodi di trattamento con steroidi sistemici
- Studi longitudinali controllati della durata da 2 a 5 anni e numerosi studi trasversali non hanno dimostrato effetti collaterali del trattamento con glucocorticosteroidi inalatori sulla densità ossea
- Nessuno studio prospettico ha seguito bambini in trattamento con glucocorticosteroidi inalatori fino al raggiungimento del picco di densità ossea

Asse ipotalamo-ipofisi surrenale. Sebbene vi siano differenze tra diversi glucocorticosteroidi per via inalatoria e i diversi erogatori, nei bambini il trattamento con glucocorticosteroidi per via inalatoria a dosi inferiori a 200 µg/die di budesonide o equivalente, normalmente non è associato ad una significativa soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale¹³⁵. Ad alte dosi, minime alterazioni dell'asse possono essere evidenziate con metodiche molto sensibili¹⁴⁸. La rilevanza clinica di questi aspetti è ancora sconosciuta, poiché non sono stati riportati casi di crisi surrenalica negli studi che utilizzavano glucocorticosteroidi inalatori nei bambini. Tuttavia crisi surrenaliche sono stati riportati in bambini trattati eccessivamente con alte dosi di glucocorticosteroidi per via inalatoria¹⁵⁰.

Cataratta. I glucocorticosteroidi inalatori non sono stati associati ad un aumento del rischio di comparsa di cataratta nei bambini^{30,135}.

Effetti sul sistema nervoso centrale. Evidenze pubblicate sugli effetti dei glucocorticosteroidi sul sistema nervoso centrale sono limitate a casi isolati che mostravano comportamento iperreattivo, aggressività, insonnia, comportamento disinibito e un'alterazione della concentrazione, tuttavia nessun aumento di questi effetti è stato trovato in due studi controllati a lungo termine con budesonide inalatoria che coinvolgeva più di 10.000 anni/trattamento^{132,135}.

Candidosi del cavo orale. Nei bambini in trattamento con glucocorticosteroidi per via inalatoria, la stomatite è raramente un problema. La comparsa di effetti collaterali sembra correlata al concomitante uso di antibiotici, alla dose, alla frequenza e all'erogatore. I distanziatori sembrano ridurre l'incidenza della candidosi orale¹⁵¹. Gli sciacqui della cavità orale danno beneficio¹⁵². La

comparsa di disfonia o altri cambiamenti del timbro della voce durante trattamenti con budesonide è simile a quelli che si verifica nel corso di placebo³⁰. Trattamenti con una dose giornaliera di 500 µg di budesonide per 3-6 anni non sono associate ad un aumento delle ecchimosi³⁰.

Effetti collaterali odontoiatrici. Non ci sono evidenze che i glucocorticosteroidi siano associati con un aumento dell'incidenza di carie. Tuttavia, l'aumentata erosione dentale è stata descritta nei bambini asmatici¹⁵³. Questa potrebbe essere associata con una riduzione del pH orale, che è principalmente stato osservato dopo inalazione di β₂-agonisti¹⁵⁴.

Altri effetti collaterali locali. Non c'è evidenza che l'uso cronico dei glucocorticosteroidi per inalatoria, causi un aumento dell'incidenza di infezioni delle basse vie aeree, compresa la tubercolosi.

Antileucotrieni

Bambini più grandi di 5 anni. Gli antileucotrieni determinano effetti benefici clinici nei bambini più grandi di 5 anni a tutti i livelli di gravità¹⁵⁵⁻¹⁵⁹, ma generalmente minori di quelli che si osservano con basse dosi di glucocorticosteroidi inalatori¹⁶⁰. Gli antileucotrieni determinano una parziale protezione contro la broncocostrizione da sforzo entro ore dalla somministrazione. Nel trattamento sintomatico nei bambini la cui asma non è adeguatamente controllata da basse dosi di glucocorticosteroidi inalatori, gli antileucotrieni determinano un moderato miglioramento clinico ed una significativa riduzione nelle riacutizzazioni^{161,162}.

Bambini più piccoli di 5 anni. Oltre agli effetti benefici già descritti^{163,164}, gli antileucotrieni riducono le riacutizzazioni asmatiche indotte da infezioni virali nei bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni con una storia di asma intermittente¹⁶⁴.

Effetti collaterali - Nessuna preoccupazione per la sicurezza è stata dimostrata dall'uso di antileucotrieni nei bambini.

Broncodilatatori β₂-agonisti a lunga durata d'azione

Ruolo del trattamento - I broncodilatatori β₂-agonisti a lunga durata d'azione sono usati principalmente come terapia aggiuntiva nei bambini più grandi di 5 anni la cui asma non è controllata sufficientemente da dosi medie di glucocorticosteroidi inalatori o come farmaci al bisogno da assumere prima di una attività fisica intensa. La monoterapia continua con broncodilatatori β₂-agonisti inalatori di lunga durata d'azione dovrebbe essere evitata⁷⁵.

Bambini più grandi di 5 anni. I broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione sono stati principalmente studiati nei bambini più grandi di 5 anni come terapia aggiuntiva quando l'asma non è controllato da un dosaggio basso-alto di glucocorticosteroidi inalatori. Miglioramenti significativi del picco di flusso espiratorio (PEF) e di altre misure di funzionalità respiratoria sono stati osservati nella maggior parte degli studi^{55,165-169}. Tuttavia, i loro effetti su altri parametri come i sintomi o il bisogno di farmaci sintomatici, sono stati meno consistenti e sono stati osservati soltanto nella metà degli studi condotti. L'aggiunta di questi farmaci al trattamento con β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione non si è dimostrata efficace nel ridurre la frequenza delle riacutizzazioni¹⁷⁰. L'inalazione di una singola dose di un broncodilatatore β_2 -agonista inalatorio a lunga durata d'azione, blocca efficacemente la broncocostrizione indotta da sforzo per alcune ore¹⁷¹. Con la terapia giornaliera, la durata della protezione è alquanto ridotta¹⁷¹, ma è ancora più lunga di quella ottenuta dall'inalazione di un β_2 -agonista a breve durata d'azione.

Le terapie di combinazione che contengono un glucocorticosteroidi inalatorio e un broncodilatatore β_2 -agonista inalatorio a lunga durata d'azione sono preferite ai singoli componenti somministrati separatamente. Le combinazioni fisse assicurano che il broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione sia sempre associato ad un glucocorticosteroide.

Bambini di cinque anni o più piccoli. Gli effetti di broncodilatatori β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione o i prodotti di combinazione non sono stati ancora adeguatamente studiati.

Effetti collaterali - Sebbene i broncodilatatori inalatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione siano ben tollerati nei bambini, anche dopo uso prolungato, a causa dell'inconsistenza dei risultati sui loro effetti delle riacutizzazioni di asma, non sono raccomandati quando è necessario più di un farmaco di fondo¹⁷⁰. Se usati, i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione dovrebbero essere associati con una appropriata dose di glucocorticosteroidi inalatori, come prescritto dal medico, preferibilmente in un erogatore a combinazione fissa.

Teofillina

Ruolo nel trattamento - La teofillina è stata dimostrata efficace come monoterapia o in associazione a glucocorticosteroidi inalatori od orali nei bambini più grandi di 5 anni. La teofillina è significativamente più efficace del placebo nel controllare i sintomi diurni e notturni e nel migliorare la funzione respiratoria¹⁷²⁻¹⁷⁴. Il trattamento di

mantenimento offre un effetto protettivo marginale nei confronti della broncocostrizione da sforzo¹⁷⁵. Trattamenti aggiuntivi con teofillina migliorano il controllo dell'asma e riducono la dose di mantenimento di glucocorticosteroide necessaria nei bambini con asma grave trattato con glucocorticosteroidi inalatori od orali^{176,177}. Pochi studi in bambini di 5 anni o più piccoli suggeriscono benefici clinici. Tuttavia l'efficacia della teofillina è minore di quella ottenuta con basse dosi di glucocorticosteroidi inalatori. La maggior parte delle evidenze cliniche riguardo l'uso di teofillina nei bambini, sono state ottenute da studi nei quali i livelli di teofillina plasmatica erano mantenuti entro un range terapeutico di 55-110 micromoli/litro (5-10 $\mu\text{g/ml}$). Altri studi suggeriscono che la sua funzione di controllo può manifestarsi anche a livelli plasmatici più bassi (che corrispondono a una dose di circa 10 mg/kg/die). La formulazione a lento rilascio è preferibile nella terapia di mantenimento, poiché permette il dosaggio due volte al giorno. Sono inoltre da preferire i prodotti a lento rilascio con affidabili profili di assorbimento e completa biodisponibilità, con o senza concomitante assunzione di cibo. L'eliminazione della teofillina può variare fino a 10 volte tra i diversi soggetti. La misura dei livelli di teofillina plasmatici non è necessaria in bambini sani quando il dosaggio inferiore a 10 mg/Kg/die. Tuttavia, quando sono usati dosaggi più alti o quando vengono somministrati cronicamente farmaci che possono far aumentare i livelli serici di teofillina, questi dovrebbero essere misurati 2 ore prima della somministrazione della dose successiva, una volta che è stato raggiunto lo stato stabile (dopo 3 giorni).

Effetti collaterali - I più comuni effetti collaterali della teofillina sono l'anoressia, la nausea, il vomito, e la cefalea¹⁷⁸. Possono anche presentarsi lieve ipereccitabilità del sistema nervoso, palpitazioni, tachicardia, aritmia, dolore addominale, diarrea e raramente emorragia gastrica. Questi effetti collaterali si presentano per dosaggi superiore ai 10 mg/Kg/die. Il rischio di eventi avversi si riduce se il trattamento è iniziato con dosi giornaliere intorno ai 5 mg/Kg/die che poi può essere gradualmente aumentato fino ai 10 mg/Kg/die. Il sovradosaggio grave con la teofillina può essere fatale.

Cromoni: sodiocromoglicato e Nedocromile sodico

Ruolo nel trattamento - Il sodiocromoglicato e il Nedocromile sodico hanno un limitato ruolo nel trattamento cronico dell'asma nel bambino. Una meta-analisi ha concluso che il trattamento cronico con sodiocromoglicato non è significativamente migliore del placebo nella gestione dell'asma del bambino¹⁷⁹. Un'altra meta-analisi ha confermato la superiorità di una bassa dose di glucocorticosteroidi inalatori rispetto al

sodiocromoglicato nell'asma persistente, ma poiché non c'erano bracci placebo in questi studi, l'efficacia del sodiocromoglicato non può essere confermata dalla revisione degli studi; in questi studi non è stata riscontrata nessuna differenza nella sicurezza tra i trattamenti¹⁸⁰.

Si è visto che il Nedocromile sodico riduce le riacutizzazioni, ma i suoi effetti su altri aspetti dell'asma non sono superiori al placebo¹³⁵. Una singola dose di sodiocromoglicato o Nedocromile sodico attenua il broncospasmo indotto dall'esercizio o dall'aria fredda¹⁸¹. Studi sull'uso di questi farmaci dei bambini di cinque anni o più piccoli sono scarsi e i risultati sono contrastanti.

Effetti collaterali - Tosse, irritazione alla gola e broncoostruzione sono effetti che si manifestano in una piccola porzione di pazienti trattati con sodiocromoglicato. Un cattivo sapore, mal di testa e nausea sono gli effetti collaterali più comuni del Nedocromile¹⁸⁰.

β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione

Il trattamento con β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione, come la formulazione a lento rilascio del salbutamolo o della terbutalina e il bambuterolo, riduce i sintomi notturni di asma^{183,184}. A causa dei loro potenziali effetti collaterali, quali stimolazione cardiovascolare, ansietà, e tremore della muscolatura scheletrica, il loro uso non viene incoraggiato. Se usati, il dosaggio dovrebbe essere individualizzato e la risposta terapeutica monitorata per limitare gli effetti collaterali¹⁸⁸. La terapia con broncodilatatori β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione offre poca o nessuna protezione contro la broncoostruzione da sforzo.

Glucocorticosteroidi sistemici

A causa degli effetti collaterali legati all'uso prolungato, i glucocorticosteroidi orali nei bambini con asma dovrebbe essere ristrette ristretti al trattamento delle riacutizzazioni gravi causate da virus e non.

FARMACI SINTOMATICI

β_2 -agonisti inalatori rapidi e β_2 -agonisti orali a breve durata d'azione

Ruolo nel trattamento - I β_2 -agonisti inalatori a rapida azione sono i più efficaci broncodilatatori disponibili e rappresentano il trattamento di prima scelta per l'asma acuto nei bambini di tutte le età. La via inalatoria determina una più rapida broncodilatazione ad un basso dosaggio e con minori effetti collaterali rispetto alla somministrazione orale o endovenosa¹⁸⁶. Inoltre, la terapia inalatoria offre una

significativa protezione nei confronti della broncoostruzione da sforzo o indotta da altri stimoli per 0.5-2 ore (i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione offrono una protezione più lunga)¹⁸⁷. Tutto questo non è visto dopo una somministrazione sistemica¹⁸⁸. La terapia orale è raramente necessaria, ed è riservata principalmente a soggetti giovani che non possono utilizzare la terapia inalatoria.

Effetti collaterali - Tremore della muscolatura scheletrica, cefalea, palpitazioni e agitazione psicomotoria sono i più comuni effetti collaterali associati con altri dose di β_2 -agonisti nei bambini. Sono più comuni dopo una somministrazione sistemica e scompaiono con l'interruzione del trattamento¹⁸⁰.

Anticolinergici

Ruolo nel trattamento - Gli anticolinergici non sono raccomandati per il trattamento cronico dell'asma nel bambino¹⁹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volumespacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48(3):233-8.
2. Dolovich M. New delivery systems and propellants. *Can Respir J* 1999;6(3):290-5.
3. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered- dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998;12(6):1346-53.
4. Harrison LI, Soria I, Cline AC, Ekholm BP. Pharmacokinetic differences between chlorofluorocarbon and chlorofluorocarbon-free metered dose inhalers of beclomethasone dipropionate in adult asthmatics. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(11):1235-40.
5. Juniper EF, Price DB, Stampone PA, Creemers JP, Mol SJ, Fireman P. Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest* 2002;121(6):1824-32.
6. Langley PC. The technology of metered-dose inhalers and treatment costs in asthma: a retrospective study of breath actuation versus traditional press-and- breathe inhalers. *Clin Ther* 1999;21(1):236-53.
7. Newman SP. A comparison of lung deposition patterns between different asthma inhalers. *J Aerosol Med* 1995;8 Suppl 3:21-6S.
8. Newman SP. Inhaler treatment options in COPD. *Eur Respir Rev* 2005;14(96):102-8.

9. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyper-responsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(4):832-6.
10. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
11. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(4 Pt 1):890-9.
12. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
13. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332-6.
14. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1252-7.
15. Jayasiri B, Perera C. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2005;10:385-8.
16. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health; 1997.
17. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178(5):223-5.
18. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):410-8.
19. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(4):465-72.
20. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55.
21. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):531-8.
22. Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, Boushey HA, Chinchilli VM, Drazen JM, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1739-48.
23. Lee DK, Bates CE, Currie GP, Cowan LM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(3):253-8.
24. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992;5(9):1068-74.
25. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343(26):1902-9.
26. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):827-32.
27. Ernst P, Baltzan M, Deschenes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006;27(6):1168-74.
28. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277(9):722-7.
29. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337(1):8-14.
30. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12(1):130-5.
31. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(2):571-9.
32. Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993;342(8874):776-8.
33. Bahceçiler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:215-8.
34. Dicipinigitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39(4):291-7.
35. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353(9146):57-62.
36. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340(3):197-206.
37. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000;55(6):478-83.
38. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, et al. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J* 1998;11(6):1232-9.
39. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1213-20.
40. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339(3):147-52.
41. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1187-94.

42. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 1):1123-9.
43. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1862-8.
44. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319(7202):87-90.
45. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):578-85.
46. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58(3):211-6.
47. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58(3):204-10.
48. Bjerner L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327(7420):891.
49. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1088-95.
50. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;120(2):423-30.
51. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97(3):234-41.
52. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117(3):708-13.
53. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid with drawal? *Drug Saf* 1999;21(4):241-51.
54. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 2005;32(6):1076-80.
55. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2594-603.
56. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2583-93.
57. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327(20):1420-5.
58. Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH, Knight A, et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(3 Pt 1):622-5.
59. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, Kalberg C, Cox F, Emmett A, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(6):463-70.
60. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320(7246):1368-73.
61. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1481-8.
62. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344(8917):219-24.
63. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
64. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003;123(5):1480-7.
65. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):996-1001.
66. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):245-51.
67. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129(2):246-56.
68. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):129-36.
69. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1403-18.
70. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26(5):819-28.
71. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciuffo R, Novak R, McFadden ER, Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339(3):141-6.

72. Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997;10(11):2484-9.
73. van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JA, Bommer AM, Maesen FP. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J* 1996;9(8):1684-8.
74. Newnham DM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity after chronic dosing with eformoterol in patients with asthma. *Am J Med* 1994;97(1):29-37.
75. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129(1):15-26.
76. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, Lemanske RF, Jr., Boushey HA, Deykin A, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(5):519-26.
77. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopica sthma. *Lancet* 1994;343(8904):1006-8.
78. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1907-14.
79. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(6):813-8.
80. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med* 2002;96(6):432-8.
81. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):325-32.
82. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high- dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337(20):1412-8.
83. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997;10(12):2754-60.
84. Baba K, Sakakibara A, Yagi T, Niwa S, Hattori T, Koishikawa I, et al. Effects of theophylline withdrawal in well-controlled asthmatics treated with inhaled corticosteroid. *J Asthma* 2001;38(8):615-24.
85. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta- analysis of nine controlled studies. *Respir Med* 1998;92(2):256-63.
86. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
87. Ahn HC, Lee YC. The clearance of theophylline is increased during the initial period of tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(6):587-91.
88. Szeffler SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 2):S23-35.
89. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309-16.
90. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb- E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(26):1966-73.
91. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184-90.
92. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125(4):1378-86.
93. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(4):632-8.
94. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, 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(6):583-93.
95. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
96. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(5 Pt 1):688-700.
97. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid- induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39(11):1791-801.
98. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 2004;59(9):761-8.
99. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244(4):271-92.
100. Guillevin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg-strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25(5):535-45.
101. Kurosawa M. Anti-allergic drug use in Japan - the rationale and the clinical outcome. *Clin Exp Allergy* 1994;24(4):299-306.
102. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta- analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998;92(8):1059-65.
103. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997;112(1):29-33.
104. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
105. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(2):509-14.

106. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman I, Wallin B. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. Auranofin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):317-24.
107. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, Zwinderman AH, Dijkman JH. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992;47(5):349-54.
108. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD002997.
109. Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, Sperber K, Richmond GW, Abramson S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999;91(2):126-33.
110. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ, Geha RS, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1):810-5.
111. Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Pettersson A, Vassella C, Bjorksten B. Slight steroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. *Allergy* 1994;49(6):413-20.
112. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001186.
113. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 1):401-5.
114. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986;1(8474):181-4.
115. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, Diner B, Camargo CA, Jr. Corticosteroid therapy for acute asthma. *Respir Med* 2004;98(4):275-84.
116. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341(8841):324-7.
117. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107(4):363-70.
118. Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N, Konno K. Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1994;49(6):545-8.
119. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996;334(21):1380-8.
120. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD001002.
121. Balon JW, Mior SA. Chiropractic care in asthma and allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93 (2 Suppl 1):S55-60.
122. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999;57(1):31-47.
123. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997;34(6):443-67.
124. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90(2):69-77.
125. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127(1):335-71.
126. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol—a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000;82(6):495-8.
127. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD000052.
128. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, Mendelson L, Pearlman D, Schwartz RH, et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr* 1998;132(6):976-82.
129. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):773-80.
130. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52(39):1-34.
131. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD002738.
132. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6.
133. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003534.
134. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD004109.
135. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
136. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1500-6.
137. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):540-6.
138. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354(19):1985-97.
139. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354(19):1998-2005.

140. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):521-35.
141. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1064-9.
142. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
143. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):178-83.
144. Hopp RJ, Degan JA, Biven RE, Kinberg K, Gallagher GC. Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(2):143-8.
145. Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2):469-73.
146. van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int* 2004;15(10):785-91.
147. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003;18(5):913-8.
148. Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, Herje NE, Duke SP, Harding SM, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4):458-66.
149. Roux C, Kolta S, Desfougeres JL, Minini P, Bidat E. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):e706-13.
150. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996;348(9019):27-9.
151. Selroos O, Backman R, Forsen KO, Lofroos AB, Niemisto M, Pietinalho A, et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids - a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994;49(10):888-90.
152. Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, Cowell CT, Fitzgerald DA, van Asperen PP. Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Paediatr Drugs* 2003;5(7):481-504.
153. Shaw L, al-Dlaigan YH, Smith A. Childhood asthma and dental erosion. *ASDC J Dent Child* 2000;67(2):102-6, 82.
154. Kargul B, Tanboga I, Ergeneli S, Karakoc F, Dagli E. Inhaler medicament effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. *J Clin Pediatr Dent* 1998;22(2):137-40.
155. Szefer S, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):233-42.
156. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza Rosenzweig JR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005;147(2):213-20.
157. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005;116(2):360-9.
158. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002314.
159. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133(3):424-8.
160. Vidal C, Fernandez-Ovide E, Pineiro J, Nunez R, Gonzalez-Quintela A. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(6):655-8.
161. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, Eggleston PA, Shih MC, Song L, et al. Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(4):420-5.
162. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138(5):694-8.
163. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108(3):E48.
164. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):315-22.
165. Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(5):423-8.
166. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Ellsworth A, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(1):66-71.
167. Zimmerman B, D'Urzo A, Berube D. Efficacy and safety of formoterol Turbuhaler when added to inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(2):122-7.
168. Meijer GG, Postma DS, Mulder PG, van Aalderen WM. Long-term circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):1887-92.
169. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(3):221-34.
170. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(5):391-8.
171. Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997;99(5):655-9.
172. Katz RM, Rachelefsky GS, Siegel S. The effectiveness of the short- and long-term use of crystallized theophylline in asthmatic children. *J Pediatr* 1978;92(4):663-7.

173. Bierman CW, Pierson WE, Shapiro GG, Furukawa CT. Is a uniform round-the-clock theophylline blood level necessary for optimal asthma therapy in the adolescent patient? *Am J Med* 1988;85(1B):17-20.
174. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985;15(1):79-85.
175. Magnussen H, Reuss G, Jorres R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(3):531-7.
176. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981;304(2):71-5.
177. Brenner M, Berkowitz R, Marshall N, Strunk RC. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988;18(2):143-50.
178. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(2 Pt 2):297-301.
179. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van DerWouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55(11):913-20.
180. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD003558.
181. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
182. Armenio L, Baldini G, Bardare M, Boner A, Burgio R, Cavagni G, et al. Double blind, placebo controlled study of nedocromil sodium in asthma. *Arch Dis Child* 1993;68(2):193-7.
183. Kuusela AL, Marenk M, Sandahl G, Sanderud J, Nikolajev K, Persson B. Comparative study using oral solutions of bambuterol once daily or terbutaline three times daily in 2-5-year-old children with asthma. Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(3):194-201.
184. Zarkovic JP, Marenk M, Valovirta E, Kuusela AL, Sandahl G, Persson B, et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. The Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(6):424-9.
185. Lonnerholm G, Foucard T, Lindstrom B. Oral terbutaline in chronic childhood asthma; effects related to plasma concentrations. *Eur J Respir Dis* 1984;134 Suppl:205-10S.
186. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981;36(8):629-32.
187. Dinh Xuan AT, Lebeau C, Roche R, Ferriere A, Chaussain M. Inhaled terbutaline administered via a spacer fully prevents exercise-induced asthma in young asthmatic subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res* 1989;17(6):506-13.
188. Fuglsang G, Hertz B, Holm EB. No protection by oral terbutaline against exercise-induced asthma in children: a dose-response study. *Eur Respir J* 1993;6(4):527-30.
189. Bengtsson B, Fagerstrom PO. Extrapulmonary effects of terbutaline during prolonged administration. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31(6):726-32.
190. McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD003535.

CAPITOLO

4

GESTIONE DELL'ASMA E PREVENZIONE

INTRODUZIONE

L'asma è una malattia cronica con notevole impatto sui singoli individui, sulle loro famiglie e sulla società. Sebbene l'asma non si possa guarire, un appropriato trattamento che comprenda una stretta relazione tra il medico, il paziente e la famiglia, permette spesso il controllo dei sintomi.

Gli obiettivi da conseguire per un efficace trattamento dell'asma sono:

- Raggiungere e mantenere il controllo dei sintomi
- Mantenere livelli normali di attività, incluso l'esercizio fisico
- Mantenere la funzionalità polmonare più vicino possibile ai livelli normali
- Evitare le riacutizzazioni dell'asma
- Evitare gli effetti collaterali indotti dai farmaci per la cura dell'asma
- Prevenire la mortalità per asma

Questi obiettivi terapeutici riflettono la consapevolezza che l'asma sia un disordine infiammatorio cronico delle vie aeree, caratterizzato da un punto di vista clinico da ricorrenti episodi di respiro sibilante, dispnea, oppressione toracica e tosse. Studi clinici hanno mostrato come l'asma possa essere efficacemente controllato attraverso la riduzione e il controllo dell'infiammazione, piuttosto che della broncoostruzione e dei sintomi correlati. Inoltre, un intervento precoce volto a bloccare l'esposizione ai fattori di rischio, che sensibilizzano le vie aeree, risulterebbe un ottimo metodo per tenere sotto controllo la malattia e ridurre la necessità di farmaci. L'esperienza acquisita nell'asma professionale indica che la lunga esposizione ad agenti sensibilizzanti può portare ad una broncoostruzione irreversibile.

Il trattamento dell'asma può seguire diversi percorsi a seconda della disponibilità di farmaci antiastmatici, tenendo presenti anche le differenze culturali e di politica sanitaria. Le raccomandazioni in questo capitolo riflettono quelle che sono le conoscenze scientifiche sull'asma e sono basate, il più possibile, su studi clinici controllati. Il testo fa riferimento a molti di questi studi. Per quegli aspetti del trattamento clinico dell'asma, che non sono stati oggetto di specifici studi clinici, le raccomandazioni sono basate sulla revisione della letteratura, sull'esperienza clinica e sull'opinione di esperti.

Le raccomandazioni per la gestione dell'asma sono organizzate in cinque componenti di trattamento correlate tra di loro:

1. Sensibilizzare i pazienti a sviluppare una stretta collaborazione con il medico nel trattamento dell'asma
2. Identificare e ridurre l'esposizione ai fattori di rischio
3. Valutare, trattare e controllare l'asma
4. Gestire le riacutizzazioni dell'asma
5. Considerazioni particolari

PARTE 1: SENSIBILIZZARE IL PAZIENTE A SVILUPPARE UNO STRETTO RAPPORTO DI COLLABORAZIONE CON IL MEDICO

MESSAGGI PRINCIPALI

- La gestione dell'asma richiede lo sviluppo di uno stretto rapporto di collaborazione fra il paziente e il personale sanitario (e i genitori o altri curatori, nel caso di bambini con asma).
- Lo scopo di questa collaborazione è guidare il paziente all'autogestione dell'asma, fornendogli le capacità e le conoscenze per controllare i sintomi e la propria condizione, sotto la guida degli operatori sanitari.
- La relazione tra il paziente e il personale sanitario nasce e si rafforza attraverso il colloquio e l'accordo sugli obiettivi del trattamento, mediante lo sviluppo di un piano scritto personalizzato di autogestione della malattia che comprenda anche l'automonitoraggio e la periodica revisione del trattamento e del livello di controllo dell'asma.
- L'educazione dovrebbe essere parte integrante della relazione tra il personale sanitario e i pazienti di tutte le età.
- Un piano d'azione personalizzato sulla gestione dell'asma aiuta i pazienti a fare cambiamenti al loro trattamento come conseguenza dei cambiamenti intervenuti nel controllo dell'asma, così come indicato dai sintomi e dal PEF, secondo le Linee Guida precedentemente riportate.

INTRODUZIONE

La gestione dell'asma richiede lo sviluppo di uno stretto rapporto di collaborazione fra il paziente ed il personale sanitario (e con i genitori, nel caso di bambini con asma). Lo scopo di questa relazione è quella di far aumentare le conoscenze e la familiarità dei pazienti nei confronti della malattia e di far loro assumere un ruolo decisivo nella gestione dell'asma. La relazione tra il paziente ed il personale sanitario nasce e si rafforza attraverso il colloquio e l'accordo sugli obiettivi del trattamento, mediante lo sviluppo di piani terapeutici di autogestione della malattia, scritti e personalizzati, che comprendano anche l'automonitoraggio e la periodica revisione del trattamento e del livello di controllo dell'asma (**Tabella 4.1-1**).

Questo tipo di approccio al trattamento dell'asma è detto **autogestione guidata** e si è dimostrato efficace nel diminuire la morbilità dell'asma sia negli adulti (**Evidenza A**) che nei bambini (**Evidenza A**). Sono stati approntati un certo numero di sistemi specifici di autogestione guidata¹⁻¹⁰, da utilizzare in numerose situazioni comprendenti la medicina di base^{1,4,6}, gli ospedali^{2,3,7,10}, i dipartimenti di emergenza⁸ e diversi gruppi di pazienti come donne asmatiche in gravidanza¹¹, bambini e adolescenti^{12,13}, ed in popolazioni multirazziali¹⁴. L'autogestione guidata può comprendere vari gradi di indipendenza, che vanno dall'autogestione guidata di pazienti che fanno cambiamenti terapeutici senza far riferimento al personale sanitario ma in accordo con piani terapeutici scritti precedentemente, all'autogestione diretta dal medico, nella quale i pazienti seguono un piano d'azione scritto, facendo riferimento al loro medico per i cambiamenti di trattamento più importanti, durante visite programmate o non programmate. Una revisione

Tabella 4.1-1. Aspetti essenziali della relazione medico-paziente per ottenere l'autogestione dell'asma

- Educazione.
- Condivisione degli obiettivi della terapia.
- Automonitoraggio. La persona con asma deve gestire il controllo dell'asma mediante un'adeguata interpretazione dei sintomi.
- Periodica revisione del controllo dell'asma, del trattamento e delle strategie, da parte del personale sanitario.
- Piani terapeutici scritti. La persona con asma deve essere istruita su quali farmaci prendere regolarmente e quali usare in caso di necessità e su come aggiustare il trattamento in relazione al peggioramento del controllo dell'asma.
- L'automonitoraggio deve essere integrato con Linee Guida scritte sia per il trattamento a lungo termine che per il trattamento delle riacutizzazioni.

sistematica della Cochrane Library^{13,15-18} ha valutato il ruolo dell'educazione e delle strategie dell'autogestione nella cura dei pazienti con asma.

EDUCAZIONE

L'educazione dovrebbe essere una parte integrante di tutte le interazioni tra il personale sanitario ed i pazienti e dovrebbe essere diretta a persone di tutte le età. Sebbene l'educazione per i bambini sotto i 3 anni debba essere diretta ai genitori, ai bambini dai 3 anni in poi possono essere insegnate le prime semplici tecniche di gestione dell'asma. Gli adolescenti possono avere difficoltà relativamente all'aderenza al trattamento, che possono essere superate se gestite tramite educazione di gruppo per adolescenti, unite all'addestramento fornito dal personale medico¹².

La **Tabella 4.1-2** descrive le caratteristiche principali e le componenti di un programma formativo. Le informazioni ed il tirocinio richiesti possono variare da paziente a paziente, in base all'abilità ed alla disponibilità ad assumersi responsabilità da parte di ciascuno. Così, anche se tutti i pazienti necessitano di informazioni tecniche di base, una buona parte dell'educazione deve essere personalizzata e fornita al paziente in modo graduale. Può presentarsi anche la necessità di un supporto socio-psicologico, per continuare ad ottenere cambiamenti comportamentali positivi.

Tabella 4. 1-2. Educazione e relazione medico-paziente

Obiettivi: fornire ai pazienti ed ai loro familiari le informazioni e le conoscenze necessarie in modo da permettere al paziente una buona qualità di vita e la possibilità di autogestire la terapia secondo un piano creato con la collaborazione del personale sanitario.

Componenti principali:

- Creazione di una collaborazione
- Apprezzamento che si tratta di un processo continuo
- Scambio di informazioni
- Discussione delle aspettative
- Espressione di timori e di preoccupazioni

Fornire informazioni specifiche, addestrare e consigliare circa:

- Diagnosi
- Differenze tra i farmaci "di fondo" e i farmaci "sintomatici"
- Uso dei dispositivi inalatori
- Prevenzione dei sintomi e degli attacchi
- Segni di deterioramento dell'asma ed azioni da intraprendere
- Come monitorare l'asma
- Come e quando richiedere l'intervento medico

Il paziente necessita poi di:

- Un piano scritto di autogestione
- Una regolare supervisione, oltre a revisioni, incitamenti e potenziamenti

Comunicazioni chiare tra operatori sanitari e pazienti per individuare i bisogni principali dei pazienti sono la chiave per aumentare la compliance/aderenza¹⁹⁻²² (**Evidenza B**). I fattori chiave per una buona comunicazione sono²³:

- Un comportamento cordiale (amichevole, scherzoso e attento)
- La capacità di creare un dialogo
- Dare sicurezza e soddisfazione
- Empatia, rassicurazione e prontezza di risposta a qualsiasi preoccupazione
- Dare informazioni appropriate, vale a dire personalizzate
- Mettere in evidenza gli obiettivi comuni
- Feed-back e analisi della situazione

Insegnare al personale medico tecniche di comunicazione migliori può avere come risultato una migliore prognosi per i pazienti (nonché una maggiore soddisfazione del paziente, salute migliore e minor ricorso al sistema sanitario) e tutto ciò si ottiene senza dover aumentare il tempo dedicato alle visite mediche²⁴. Recenti studi hanno dimostrato, inoltre, che *si può insegnare ai pazienti come trarre i maggiori benefici da una visita medica*. In uno studio, i pazienti cui era stato insegnato come fornire informazioni al medico in modo più chiaro, che avevano appreso le tecniche per la richiesta di informazioni efficaci e di metodi per controllare la propria comprensione delle informazioni forniti dal medico, aveva evidenziato notevoli miglioramenti nell'adesione alla terapia e nelle condizioni generali di salute²⁵.

La prima visita

Nel primo colloquio, il paziente asmatico necessita di informazioni sulla diagnosi e di semplici nozioni sul tipo di trattamento disponibile e sulla ragione fondamentale per cui è assolutamente raccomandato un intervento terapeutico. Informazioni devono essere fornite anche sulle strategie per evitare i fattori scatenanti. Dovrà essere effettuata una dimostrazione sull'uso dei vari tipi di inalatori e il paziente dovrà decidere, insieme al medico, qual è il più adatto per lui. Alcuni di questi dispositivi e le relative tecniche per l'uso si trovano sul sito GINA (<http://www.ginasthma.org>). I criteri per la scelta iniziale del dispositivo inalatorio includono la disponibilità e il costo del dispositivo, le capacità dei pazienti e le preferenze sia del medico che del paziente²⁶⁻²⁸. Bisogna dare ai pazienti la possibilità di esprimere le proprie aspettative relativamente alla loro asma e alla terapia. Va poi fatta una chiara valutazione di quanto tali aspettative sono realistiche e bisogna concordare gli obiettivi specifici del trattamento. Durante la prima visita, oltre alle informazioni verbali,

devono essere fornite informazioni scritte (o grafiche per i pazienti con basso livello di alfabetismo)^{29,30}. Il sito GINA (<http://www.ginasthma.org>) contiene i materiali educativi per il paziente, così come i collegamenti ad altri siti Web sull'argomento. Il paziente ed i suoi familiari devono essere incoraggiati a prendere nota di qualsiasi domanda sorta in seguito alla visita o alla lettura degli opuscoli informativi. Il paziente deve sapere che in ogni visita successiva sarà riservato del tempo per rispondere a queste domande e per fornire ulteriori informazioni.

Piano di trattamento personalizzato

Il piano di trattamento personalizzato aiuta i pazienti asmatici a modificare il loro trattamento in risposta ai cambiamenti nel controllo dell'asma, come indicato dai sintomi e/o dal PEF, secondo le Linee Guida predeterminate^{23,31,32}.

I risultati migliori si sono ottenuti quando l'intervento ha coinvolto ciascuno dei seguenti elementi: educazione, automonitoraggio, controlli periodici ed autogestione guidata, utilizzando Linee Guida di autogestione scritte (**Evidenza A**). I pazienti ottengono una riduzione da metà a due terzi delle ospedalizzazioni, delle visite nei reparti di emergenza, delle visite non programmate dal medico per asma, dei giorni di lavoro persi e dei risvegli notturni. È stato valutato che l'esecuzione di un programma di autogestione in 20 pazienti previene una ospedalizzazione e successivamente il completamento di tale programma da parte di otto pazienti previene una visita nei reparti di emergenza^{16-18, 23}. Interventi meno intensivi, che comprendano l'autogestione senza un programma scritto, risultano meno efficaci¹⁵. L'efficacia è simile a quella di pazienti che si autoaggiustano i farmaci secondo un programma scritto specifico o a quella di pazienti che fanno l'aggiustamento dei farmaci in base alla prescrizione del medico¹⁵ (**Evidenza B**). Quindi, quei pazienti che non possono intraprendere l'autogestione guidata, possono ancora ottenere benefici da un programma strutturato di visite mediche regolari.

Alcuni esempi di piani di autogestione raccomandati sono disponibili sui vari siti Web (<http://www.asthma.org.uk>; oppure <http://www.nhlbissupport.com/asthma/index.html> o <http://www.asthmanz.co.nz>).

Un esempio di questionario di autovalutazione per il controllo dell'asma è indicato nella **Tabella 4.1-3**.

Visite di controllo e supervisione

Le visite di controllo devono essere eseguite ad intervalli regolari. Durante queste visite, vengono discussi tutti i dubbi dei pazienti e tutti i problemi dell'asma e del suo

Tabella 4.1-3. Esempio di questionario di autovalutazione per il controllo dell'asma.

Il tuo regolare trattamento:

1. Ogni giorno assumo _____
2. Prima dell'esercizio fisico assumo _____

QUANDO È NECESSARIO AUMENTARE IL TRATTAMENTO

Verifica il tuo livello di controllo dell'asma

Nell'ultima settimana hai avuto:

Sintomi giornalieri di asma ≥ 2 ?	No	Si
Le attività o l'esercizio fisico sono stati limitati dall'asma?	No	Si
Risvegli notturni a causa dell'asma?	No	Si
Necessità di farmaco al bisogno > 2 volte?	No	Si
Se stai monitorando il PEF, il picco di flusso è stato meno di _____	No	Si

Se hai risposto Sì a 3 di queste domande l'asma è poco controllato ed è necessario aumentare il trattamento antiasmatico.

COME AUMENTARE IL TRATTAMENTO

AUMENTA il tuo trattamento come segue e valuta i miglioramenti ogni giorno:

_____ (annota le variazioni di trattamento)
 mantieni questo trattamento per _____ giorni (specifica il numero)

QUANDO CHIAMARE IL MEDICO

Chiama il tuo medico/ospedale: _____ (inserisci numero telefonico)
 Se non ottieni un miglioramento in _____ giorni (specifica il numero)
 _____ (spazio aggiuntivo per ulteriori istruzioni)

EMERGENZA/GRAVE PERDITA DI CONTROLLO

- ✓ se hai grave difficoltà di respiro, e puoi parlare soltanto con frasi spezzate,
 - ✓ se sta sopraggiungendo un grave attacco di asma e sei spaventato,
 - ✓ se hai bisogno del tuo farmaco d'emergenza più spesso di ogni 4 ore senza beneficio
1. prendi 2-4 spruzzi di _____ (farmaco al bisogno)
 2. prendi _____ mg di _____ (glucocorticosteroidi orali)
 3. chiedi aiuto medico: vai a _____ ;
 indirizzo _____
 telefono _____
 4. continua ad usare il tuo _____ (farmaco al bisogno) fino a che non sei riuscito ad ottenere aiuto medico

trattamento iniziale. Deve essere monitorata la tecnica di inalazione dei pazienti ed essere corretta, se inadeguata³³. Le visite di controllo devono anche comprendere l'adesione del paziente al trattamento farmacologico e alle misure di controllo ambientale. Durante ogni visita di controllo, il medico deve valutare le registrazioni domiciliari del valore del PEF ed i sintomi annotati sul diario clinico dell'asma. Dopo un periodo di addestramento iniziale, la

frequenza del monitoraggio del PEF e la raccolta dei sintomi dipenderà, almeno in parte, dal livello di controllo dell'asma. Viene anche rivisto il programma scritto di autogestione e la sua comprensione da parte del paziente. I messaggi educativi devono essere rivisti e ripetuti o, se necessario, aggiunti.

Migliorare l'adesione al trattamento

Studi su bambini ed adulti hanno dimostrato³⁴ che la non adesione al trattamento di fondo è di circa il 50%. La mancata aderenza può essere definita come la mancata assunzione della terapia concordata tra paziente e l'operatore sanitario.

La mancata aderenza può essere identificata attraverso un monitoraggio scrupoloso contando il numero di compresse o effettuando il dosaggio dei farmaci; ma a livello clinico, il miglior monitoraggio dell'assunzione della terapia si ottiene rivolgendo al paziente domande che prendano implicitamente in considerazione la probabilità di una non adesione (p. es. "per poter programmare la terapia, dovreste dirmi quanto spesso prende le medicine").

Nella **Tabella 4.1-4**, sono elencati fattori specifici (legati al farmaco) e non specifici che causano la mancata adesione al trattamento.

Tabella 4. 1-4. Fattori che determinano la non adesione al piano di trattamento

Fattori legati ai farmaci

- Difficoltà con il dispositivo inalatore
- Schemi terapeutici disagiati (p.e. Assunzione quattro volte al giorno, o di più, di un medicinale)
- Effetti collaterali
- Costi dei farmaci
- Non gradimento della terapia
- Distanza dalla farmacia

Fattori non legati al farmaco

- Fraintendimenti o carenza di informazioni
- Paura degli effetti collaterali
- Insoddisfazione nei confronti del personale sanitario
- Paure o preconcetti non espressi e non discussi
- Aspettative inappropriate
- Scarsa supervisione, allenamento all'aderenza o monitoraggio
- Rifiuto della patologia e del trattamento
- Sottovalutazione della gravità dell'asma
- Problemi culturali
- Stigmatizzazione
- Dimenticanza o compiacenza
- Atteggiamenti nei confronti della malattia
- Motivi religiosi

Autogestione nei bambini

I bambini con asma (con l'aiuto dei loro genitori) devono sapere come autogestire la propria malattia. Semplici interventi didattici (designati ad insegnare al bambino le tecniche di autogestione) nei bambini ricoverati in ospedale per asma, si sono dimostrati in grado di ridurre la percentuale di nuovi ricoveri e la morbilità¹³. Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che i programmi educazionali per l'autogestione dell'asma nei bambini e negli adolescenti portano a miglioramenti della funzione polmonare e della capacità di autocontrollo, con riduzione dei giorni di assenza da scuola, dei giorni con limitata attività fisica, e riduzione del numero di visite ai dipartimenti d'urgenza¹³.

L'EDUCAZIONE DEI SOGGETTI NON ASMATICI

È utile informare la popolazione generale riguardo all'asma, in quanto una simile educazione permette a chiunque di riconoscere i sintomi asmatici e le loro conseguenze ed incoraggia gli asmatici a rivolgersi ai medici e ad eseguire il loro programma di trattamento. Una maggiore conoscenza dell'asma da parte della popolazione generale aiuta inoltre ad eliminare le concezioni errate sull'asma ed i pregiudizi nei confronti dei pazienti asmatici.

Numerose associazioni diffondono pubblicazioni contenenti informazioni sull'asma e sul suo trattamento, destinate specificamente agli insegnanti ed agli istruttori di educazione fisica. È, inoltre, utile anche per i datori di lavoro avere informazioni sull'asma. I soggetti asmatici possono svolgere quasi tutte le professioni, ma possono esserci circostanze in cui è bene usare un po' di cautela.

PARTE 2: IDENTIFICARE ED EVITARE L'ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO

MESSAGGI PRINCIPALI

- Il trattamento farmacologico risulta efficace nel controllo dei sintomi e nel migliorare la qualità di vita. Tuttavia, l'attenzione maggiore dovrebbe essere riservata alle misure per prevenire lo sviluppo dell'asma, i sintomi e le riacutizzazioni, attraverso l'allontanamento o la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio.
- Attualmente, possono essere raccomandate poche misure per prevenire lo sviluppo di asma, poiché lo sviluppo della malattia è complesso e non del tutto chiarito.
- Le riacutizzazioni asmatiche possono essere causate da vari stimoli, alcuni riferiti come "scatenanti" quali gli allergeni, le infezioni virali, l'inquinamento ed i farmaci.
- Ridurre l'esposizione ai fattori di rischio migliora il controllo dell'asma e riduce il bisogno di farmaci.
- L'identificazione precoce di sensibilizzanti professionali e l'allontanamento dei pazienti sensibilizzati da qualsiasi ulteriore esposizione sono importanti aspetti della gestione dell'asma professionale.

INTRODUZIONE

Sebbene il trattamento farmacologico sia efficace nel controllo dei sintomi e nel migliorare la qualità di vita, si dovrebbe fare la massima attenzione alle misure per prevenire lo sviluppo dell'asma, i sintomi e le riacutizzazioni, attraverso l'allontanamento o la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio³⁶.

Attualmente, possono essere raccomandate poche misure per prevenire l'asma, poiché lo sviluppo della malattia è complesso e non del tutto chiarito. Questo argomento è fonte di intensa ricerca e finché queste misure non saranno sviluppate, gli sforzi devono essere prevalentemente focalizzati sulla prevenzione dell'asma, dei sintomi e degli attacchi.

PREVENZIONE DELL'ASMA

Le misure per prevenire l'asma possono essere focalizzate alla prevenzione della sensibilizzazione allergica (per esempio, lo sviluppo di atopia particolarmente rilevante nell'età prenatale e perinatale) o la prevenzione dello sviluppo di asma nella popolazione sensibilizzata. Allo stato attuale delle conoscenze, non esistono interventi efficaci e diffusamente accettati, in grado di prevenire lo sviluppo di asma oltre a quella legata all'esposizione di tabacco sia in utero che dopo la nascita.

La sensibilizzazione allergica può avvenire prima della nascita^{37,38}. Attualmente non ci sono sufficienti informazioni sulle dosi critiche e sui tempi di esposizione da permettere di intervenire in questo processo e nessuna strategia può essere raccomandata per prevenire la sensibilizzazione allergica prima della nascita. È probabile che la prescrizione in gravidanza di diete prive di cibi allergizzanti, in donne a rischio, riduca sostanzialmente la possibilità che il figlio sviluppi atopia³⁹. Inoltre, tali diete potrebbero avere effetti dannosi sulla nutrizione materna e/o fetale.

Il ruolo della dieta, in particolare l'allattamento al seno, in relazione allo sviluppo di asma è stato ampiamente studiato e, in generale, i bambini alimentati con il latte vaccino intero o con le proteine della soia, quando confrontati con i bambini allattati al seno, mostravano una più alta incidenza di respiro sibilante nella prima infanzia⁴⁰. L'allattamento esclusivo al seno durante il primo mese dopo la nascita è associato con una bassa incidenza di asma durante l'infanzia⁴¹.

“L'ipotesi igienistica” dell'asma, sebbene controversa, ha portato al suggerimento che le strategie per prevenire la sensibilizzazione allergica dovrebbero focalizzarsi ad indirizzare il sistema immunitario del bambino verso una risposta linfocitaria Th1, non allergica, o sulla modulazione di cellule T regolatrici⁴²; tutte queste strategie rimangono comunque attualmente solo ipotetiche e richiedono ulteriori ricerche scientifiche. Il ruolo dei probiotici nella prevenzione dell'allergia e dell'asma è ancora incerta⁴³. In alcuni studi l'esposizione ai gatti è stata dimostrata ridurre i rischi di atopia⁴⁴.

L'esposizione al fumo di tabacco sia prima della nascita che dopo, è associata ad evidenti effetti nocivi, compresi effetti sullo sviluppo polmonare⁴⁵ e sul rischio di sviluppare respiro sibilante nell'infanzia⁴⁶. Sebbene ci sia una scarsa evidenza che il fumo materno durante la gravidanza abbia effetto sulla sensibilizzazione allergica⁴⁷, il fumo passivo aumenta il rischio di sensibilizzazione allergica nei bambini^{47,48}. Il fumo materno, sia durante la gravidanza che dopo la nascita è problematico⁴⁹. Le donne gravide ed i genitori di bambini piccoli dovrebbero essere

consigliati a non fumare (**Evidenza B**).

Una volta che la sensibilizzazione allergica si è instaurata, ci sono teoricamente ancora opportunità per prevenire il successivo sviluppo di asma. Rimane ancora da chiarire se gli H1-antagonisti (antistaminici)^{50,51} o l'immunoterapia specifica^{52, 53} possano prevenire lo sviluppo di asma nei bambini che hanno altre malattie atopiche e con queste incertezze, allo stato attuale, questi metodi preventivi non possono essere raccomandati nella pratica clinica.

PREVENZIONE DEI SINTOMI E DELLE RIACUTIZZAZIONI

Le riacutizzazioni asmatiche possono essere causate da una varietà di stimoli, alcuni intesi come “scatenanti” tra cui: allergeni, infezioni virali, inquinanti e farmaci. Ridurre l'esposizione di un paziente a questi fattori di rischio (ad esempio, la cessazione del fumo, la riduzione dell'esposizione al fumo passivo, la riduzione o l'eliminazione dell'esposizione ad agenti occupazionali noti come causa di sintomi, ed evitando cibi/additivi/farmaci conosciuti come causa di sintomi), migliora il controllo dell'asma e riduce la necessità di farmaci. Nel caso di altri fattori di rischio (per esempio, allergeni, infezioni virali e inquinanti), dovrebbero essere adottate misure per evitarli. Poiché molti pazienti con asma reagiscono a molteplici fattori che sono ubiquitari nell'ambiente, eliminare completamente questi fattori è in genere impossibile e molto limitante per il paziente. Così, i farmaci per mantenere il controllo dell'asma hanno un importante ruolo, poiché i pazienti diventano meno sensibili ai fattori di rischio quando la loro asma è ben controllata.

Allergeni degli ambienti confinati

Esiste un'ampia varietà di allergeni che si possono trovare nelle abitazioni, come ad esempio gli acari domestici, gli epiteli animali, scarafaggi e funghi. Esistono evidenze controverse se le misure per creare, al domicilio del paziente, ambienti a bassa concentrazione allergenica e la riduzione dell'esposizione ad allergeni ambientali, siano efficaci nel ridurre i sintomi di asma^{54, 55}. La maggior parte dei singoli interventi non ha raggiunto una sufficiente riduzione dei sintomi, tale da portare ad un miglioramento clinico⁵⁵⁻⁵⁷. È probabile che nessun intervento singolo determini un beneficio tale da giustificare i costi. Comunque, tra bambini che abitano in città con asma atopico, un intervento ambientale completo, individualizzato e focalizzato sull'ambiente domestico, determina una diminuzione dell'esposizione agli allergeni domestici e porta a una riduzione della morbilità associata all'asma⁵⁸. È, tuttavia, necessario condurre studi clinici ben

definiti sulle strategie combinate di riduzione degli allergeni su vasti gruppi di pazienti.

Acari domestici

L'allergia indotta dagli acari domestici è un problema sanitario universale⁵⁹. Dato che gli acari domestici vivono in diverse sedi all'interno delle abitazioni, è difficile ridurli e impossibile eradicarli (**Figura 4. 2-1**). Nessuna singola misura di profilassi può essere sufficiente a risolvere il problema dell'esposizione agli acari della polvere, né singoli metodi chimici e fisici sono efficaci nel ridurre i sintomi di asma negli adulti^{55,60-62} (**Evidenza A**). Uno studio ha presentato risultati positivi con l'utilizzo di coprimaterasso, nel ridurre l'iperreattività bronchiale nei bambini⁶³ (**Evidenza B**). È stato suggerito un approccio integrato che includa metodi di barriera, eliminazione della polvere e di microambienti favorevoli agli acari, sebbene la sua efficacia e la riduzione dei sintomi sia stata confermata solo in popolazioni con una specifica esposizione ambientale⁵⁸ (**Evidenza B**) e quindi una raccomandazione per la sua divulgazione non può esser fatta.

Allergeni animali

Il completo allontanamento degli allergeni degli animali è impossibile, proprio perché tali allergeni sono ubiquitari e possono essere trovati in molti ambienti al di fuori della casa⁶⁴, incluse scuole⁶⁵, trasporti pubblici e persino gli edifici in cui non alloggiano animali domestici⁶⁶. La rimozione di tali animali dalla casa è importante, ma anche dopo l'allontanamento dell'animale, occorrono mesi affinché diminuisca la concentrazione allergenica nell'abitazione⁶⁷ e gli effetti clinici di questo o di altri interventi non sono ancora provati (**Figura 4. 2-1**).

Allergeni degli scarafaggi

Le misure per evitare il contatto con gli allergeni di scarafaggi includono l'eliminazione degli ambienti adatti alla loro crescita (limitare i rifugi, sigillando le crepe dell'intonaco dei muri e dei pavimenti, controllando l'umidità e riducendo l'accessibilità al cibo), degli accessi ristretti (sigillando le fonti di ingresso, come ad esempio attorno alla carta da parati e attorno alle porte), attuando un controllo chimico e posizionando trappole. Tuttavia, queste misure sono solo parzialmente efficaci nel rimuovere i residui allergenici (**Evidenza C**).

Funghi

L'esposizione a funghi è stata associata con riacutizzazioni di asma ed il numero di spore fungine può essere efficacemente ridotto, rimuovendo o pulendo oggetti coperti da muffa⁶⁹. Nei climi tropicali e subtropicali, le muffe possono crescere sui muri delle

Figura 4. 2-1: Efficacia delle misure di allontanamento per alcuni allergeni ambientali*

Misura	Evidenza di efficacia sui livelli di allergene	Evidenza di benefici clinici
Acari domestici		
Ricoprire gli accessori del letto con coperture impermeabili	Alcune	Nessuna (adulti) Alcune (bambini)
Lavare la biancheria del letto con acqua calda (55-60°C)	Alcune	Nessuna
Sostituire la moquette con pavimento in linoleum o di legno	Alcune	Nessuna
Acaricidi e/o tannino	Deboli	Nessuna
Ridurre al minimo gli oggetti che accumulano polvere	Nessuna	Nessuna
Usare un aspirapolvere con filtro HEPA integrale e sacchi doppi	Deboli	Nessuna
Rimuovere, lavare con acqua calda, o congelare i giocattoli in stoffa	Nessuna	Nessuna
Animali		
Rimuovere gatti e cani dalle case	Deboli	Nessuna
Tenere gli animali domestici lontani dalle aree di soggiorno e camera da letto	Deboli	Nessuna
Installare filtri HEPA per l'aria	Alcune	Nessuna
Lavare gli animali	Debole	Nessuna
Sostituire la moquette con pavimenti in linoleum o di legno	Nessuna	Nessuna
Usare un aspirapolvere con filtro HEPA integrale e sacchi doppi	Nessuna	Nessuna

*adattata da Custovic A, e Wijk RG. Allergy 2005; 60 (9): 1112-1115

case, a causa delle infiltrazioni e dell'alta umidità. Per evitare tutto ciò, i muri dovrebbero essere piastrellati o ripuliti, quando necessario. I condizionatori d'aria e deumidificatori possono essere usati per ridurre l'umidità dell'ambiente al di sotto del 50% e per filtrare grosse spore fungine. Tuttavia, anche l'aria condizionata e la chiusura delle finestre sono state associate all'aumento di funghi e di allergeni degli acari domestici⁷⁰.

Allergeni esterni

È impossibile evitare completamente il contatto con gli allergeni esterni, quali pollini e muffe. L'esposizione può essere ridotta, chiudendo finestre e porte, rimanendo in casa quando la conta di pollini e muffe nell'aria è più alta e usando possibilmente condizionatori d'aria. Alcuni paesi trasmettono informazioni in merito ai livelli di allergeni atmosferici attraverso la radio, la televisione e Internet.

L'impatto di queste misure è difficile da valutare.

Inquinanti degli ambienti interni

La più importante misura per controllare l'inquinamento degli ambienti interni è quello dell'evitare il fumo passivo e attivo. Inoltre, il fumo passivo aumenta la frequenza alla gravità dei sintomi nei bambini asmatici. Ai genitori di bambini asmatici dovrebbe essere consigliato di non fumare e di non permettere il fumo nei locali ai quali bambini hanno accesso. Oltre ad aumentare i sintomi di asma ed a causare a lungo termine danni sulla funzione polmonare, il fumo attivo di sigaretta riduce l'efficacia dei corticosteroidi inalatori e sistemici^{71,72} (**Evidenza B**) e la cessazione del fumo deve essere rigorosamente incoraggiata per tutti quei pazienti asmatici che fumano. I maggiori inquinanti interni comprendono ossido nitrico, ossidi d'azoto, monossido di carbonio, anidride carbonica, anidride solforosa, formaldeide e agenti biologici quali le endotossine⁷³. Tuttavia, i metodi per controllare o prevenire l'esposizione a questi inquinanti, quale deviare all'esterno i fumi delle caldaie e assicurarsi della manutenzione dell'impianto di riscaldamento, possono essere costosi e non sono stati adeguatamente valutati (**Evidenza D**).

Inquinanti degli ambienti esterni

Numerosi studi hanno suggerito che gli inquinanti degli ambienti esterni aggravano i sintomi di asma⁷⁴, probabilmente per un effetto additivo all'esposizione allergenica⁷⁵. È stato dimostrato che le riacutizzazioni di asma possono verificarsi in relazione agli aumentati livelli di inquinanti ambientali, e questo può essere correlato a un generale aumento dei livelli di inquinanti o all'aumento di allergeni specifici ai quali i soggetti sono sensibilizzati⁷⁶⁻⁷⁸. Molti studi epidemiologici mostrano un'associazione significativa tra inquinanti ambientali, quali ozono, ossidi di azoto, aerosol acidi e particolato atmosferico e i sintomi o le riacutizzazioni asmatiche. In alcune occasioni, il tempo e le condizioni atmosferiche, per esempio i temporali⁷⁹, favoriscono le riacutizzazioni d'asma, attraverso una varietà di meccanismi, comprendenti polveri ed inquinanti, l'aumento di allergeni respirabili ed i cambiamenti di temperatura/umidità. L'allontanamento da condizioni ambientali sfavorevoli non è necessario per pazienti il cui asma è ben controllato. Per pazienti con asma difficile da controllare, misure precauzionali devono essere prese durante le condizioni ambientali sfavorevoli quali: evitare attività fisiche intense in presenza di aria fredda, basso tasso d'umidità o inquinamento atmosferico a livelli alti; evitare il fumo di sigaretta e gli ambienti ad alta concentrazione di fumo; cercare di stare in casa in un ambiente pulito, dotato di aria condizionata o di filtri.

Esposizione ad agenti inquinanti nell'ambito professionale

L'identificazione precoce di sensibilizzanti di tipo occupazionale e l'allontanamento dei pazienti sensibilizzati da ogni successiva esposizione, sono importanti aspetti della gestione dell'asma occupazionale (**Evidenza B**). Una volta che il paziente è diventato sensibilizzato ad un allergene di tipo occupazionale, il livello di esposizione necessaria per indurre sintomi di asma può essere estremamente basso, con conseguenti riacutizzazioni che diventano progressivamente sempre più gravi. Tentativi per ridurre l'esposizione occupazionale sono stati ottenuti con successo specialmente nell'ambito dell'industria, e alcuni potenti sensibilizzanti, come i semi di ricino della soia, sono stati sostituiti da sostanze con un basso potere allergenico⁸⁰ (**Evidenza B**). La prevenzione della sensibilizzazione al latex, è stata ottenuta attraverso la produzione di guanti ipoallergenici, che sono senza polvere e a basso contenuto allergenico^{81,82} (**Evidenza C**). Sebbene siano più costosi rispetto ai guanti non trattati, risultano più redditizi.

Alimenti e conservanti alimentari

Le allergie ad alimenti come causa di esacerbazione di asma non sono frequenti e si verificano prevalentemente nei bambini piccoli. L'eliminazione di determinati alimenti dalla dieta non dovrebbe essere raccomandata fino a che l'allergia non risulti chiaramente dimostrata (in genere attraverso test orali)⁸³. Quando è stata dimostrata l'allergia ad un determinato alimento, la sua esclusione dalla dieta, può ridurre le riacutizzazioni di asma⁸⁴ (**Evidenza D**). I solfiti (conservanti comuni di farmaci e di alimenti si ritrovano in alimenti come le patate, gamberi, frutta secca, birra e vino), sono stati implicati spesso nel causare le riacutizzazioni gravi di asma ma la probabilità di una reazione dipende dalla natura dell'alimento, dal livello di solfito residuo, dalla sensibilità del paziente, dalla forma di solfito residuo e dal meccanismo della reazione indotta dal solfito⁸⁸. Il ruolo di sostanze alimentari (alcuni coloranti alimentari, il benzoato, il glutammato monosodico) nel determinare le riacutizzazioni asmatiche è probabilmente minimo; la conferma della loro importanza richiede test in doppio cieco prima di fare restrizioni dietetiche specifiche.

Farmaci

Alcuni farmaci possono indurre riacutizzazioni asmatiche. L'aspirina ed i FANS possono causare riacutizzazioni gravi di asma e dovrebbero essere evitate in pazienti con una storia di reazione a questi agenti⁸⁶. I beta-bloccanti somministrati oralmente o per via oculare possono indurre broncoostruzione (**Evidenza A**) ed una stretta supervisione medica è necessaria quando tali farmaci siano stati prescritti in pazienti asmatici⁸⁷.

Vaccinazione antinfluenzale

I pazienti con asma moderato-severo dovrebbero essere consigliati ad assumere annualmente la vaccinazione antinfluenzale⁸⁸ o almeno in quelle occasioni in cui la popolazione generale è consigliata ad assumerla. Tuttavia, la vaccinazione antinfluenzale di routine nei bambini⁸⁹ e negli adulti⁹⁰ con asma, non sembra proteggere dalle riacutizzazioni asmatiche o migliorare il controllo dell'asma. I vaccini antinfluenzali con virus inattivati sono associati a scarsi effetti collaterali e risultano sicuri quando somministrati a pazienti asmatici sia adulti che bambini sopra i 3 anni di età, compresi quelli con asma di difficile controllo⁹¹. Alcuni dati suggeriscono che la vaccinazione intranasale nei bambini al di sotto dei 3 anni di età può essere associata ad una aumentata incidenza di riacutizzazioni asmatiche⁹².

Obesità

L'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) è stato associato con un'aumentata prevalenza di asma, sebbene i meccanismi che sottendono quest'associazione non siano chiari⁹³. La riduzione di peso nei pazienti asmatici obesi si è dimostrata utile nel migliorare la funzione polmonare, i sintomi, la morbilità, e lo stato di salute⁹⁴ (**Evidenza B**).

Forti stress emotivi

Lo stress emotivo può essere un fattore scatenante di attacchi asmatici, essenzialmente perché le manifestazioni estreme di riso, pianto, collera o paura, possono provocare iperventilazione e ipocapnia, con conseguente restringimento delle vie aeree^{95,96}. Gli attacchi di panico, rari ma non insoliti in alcuni pazienti asmatici, hanno un effetto simile^{97,98}. È, tuttavia, importante sottolineare che l'asma non è un disturbo psicosomatico.

Altri fattori che possono causare riacutizzazioni dell'asma

Le riniti, le sinusiti e le poliposi nasali sono frequentemente associate con asma e devono essere trattate. Nei bambini, il trattamento con antibiotici delle sinusiti batteriche, si è dimostrato utile nel ridurre la gravità dell'asma⁹⁰. Tuttavia, le sinusiti e l'asma possono semplicemente coesistere. A parte le sinusiti, vi è scarsa evidenza che le infezioni batteriche possano riacutizzare l'asma. Il reflusso gastroesofageo può scatenare riacutizzazioni asmatiche, specialmente nei bambini, e l'asma talvolta migliora quando il reflusso è trattato in modo appropriato^{100,101}. Molte donne riferiscono un peggioramento dell'asma durante le mestruazioni, e si possono avere anche riacutizzazioni asmatiche premestruali¹⁰². L'asma può migliorare, peggiorare o rimanere invariato durante la gravidanza¹⁰³.

PARTE 3: VALUTARE, TRATTARE E MONITORARE L'ASMA

MESSAGGI PRINCIPALI

- L'obiettivo del trattamento dell'asma, di raggiungere e mantenere il controllo clinico, può essere ottenuto nella maggior parte dei pazienti attraverso una strategia farmacologica concordata tra il paziente/famiglia e il medico.
- Il trattamento dovrebbe essere continuamente aggiustato sulla base del livello di controllo del paziente. Se l'asma non è controllato dal corrente trattamento, questo dovrebbe essere aumentato fino al raggiungimento del controllo. Quando il controllo è mantenuto da almeno 3 mesi, il trattamento dovrebbe essere ridotto.
- Nei pazienti con asma persistente non ancora trattato, il trattamento dovrebbe essere iniziato dallo Step 2, in pazienti molto sintomatici (con asma non controllato) bisognerebbe iniziare dallo Step 3. Per gli Step da 2 a 5, sono disponibili una varietà di farmaci di controllo.
- Ad ogni Step di trattamento, dovrebbero essere forniti farmaci sintomatici da utilizzare quando occorre per ridurre rapidamente i sintomi.
- È essenziale il monitoraggio per mantenere il controllo e per stabilire la dose minima efficace di trattamento, al fine di minimizzare i costi ed aumentare la sicurezza.

INTRODUZIONE

L'obiettivo del trattamento dell'asma, di raggiungere e mantenere il controllo clinico, può essere ottenuto nella maggior parte dei pazienti¹⁰⁴ attraverso una strategia farmacologica concordata tra il paziente/famiglia e il medico. Ogni paziente è assegnato a uno dei cinque "Step di trattamento" in base al livello corrente di controllo e il trattamento è aggiustato in un circolo continuo in base ai cambiamenti dello stato di controllo della loro asma. Questo circolo consiste nel:

- valutare il controllo dell'asma
- trattare per raggiungere il controllo
- monitorare per mantenere il controllo

In questa parte, questo circolo è descritto per quanto riguarda il trattamento a lungo termine dell'asma. Il trattamento per le riacutizzazioni è descritto in maniera dettagliata nella Parte 4.

VALUTARE IL CONTROLLO DELL'ASMA

Ogni paziente dovrebbe essere valutato al fine di stabilire il regime di trattamento corrente, l'aderenza al trattamento e il livello di controllo dell'asma. Uno schema semplificato per classificare l'asma in controllato, parzialmente controllato, e non controllato, nell'intervallo di una settimana, è descritto nella **Figura 4. 3-1**.

Questo schema di lavoro è basato sulle opinioni correnti e non è stato validato. Alcune misure di controllo (per esempio il Test di controllo dell'asma [ACT]¹⁰⁵, il Questionario di controllo dell'asma [ACQ]¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, il Questionario di valutazione della terapia dell'asma [ATAQ]¹⁰⁹ e il Sistema di controllo dell'asma a gradini [ACSS]¹¹⁰), sono state sviluppate e validate per varie applicazioni, compreso l'uso da parte del personale sanitario per valutare lo stato di controllo dell'asma dei loro pazienti e da parte dei parenti per un'autogestione dell'asma come parte di un piano di azione scritto e personalizzato. L'asma non controllato può progredire al punto di una riacutizzazione ed immediati passaggi di Step, come descritto nella Parte 4, dovrebbero essere utilizzati per ottenere di nuovo il controllo.

TRATTARE PER RAGGIUNGERE IL CONTROLLO

Il livello del controllo dell'asma attribuito al paziente in un determinato momento ed il trattamento corrente determinano la selezione del trattamento farmacologico. Per esempio, se l'asma non è controllato con il regime di trattamento attuale, questo dovrebbe essere aumentato fino al raggiungimento del controllo. Se il controllo è stato mantenuto per almeno tre mesi, il trattamento potrebbe essere ridotto allo scopo di stabilire la minima dose efficace di trattamento che mantenga il controllo dell'asma (vedi successivamente Monitoraggio e Mantenimento del Controllo). Se l'asma è parzialmente controllato, dovrebbe essere considerato l'aumento del trattamento, in relazione alla disponibilità di opzioni più efficaci, (per esempio aumentare il dosaggio o aggiungere un farmaco), alla sicurezza e ai costi di un possibile trattamento e alla soddisfazione del paziente con il livello di controllo raggiunto. Lo schema presentato nella **Figura 4.3-2** è basato su questi principi ma la varietà e la sequenza di farmaci utilizzabili ad ogni livello di controllo, potrà variare in relazione alla disponibilità locale (sia per i costi che per altre ragioni), all'accettabilità ed alla preferenza.

Step di trattamento per raggiungere il controllo

La maggior parte dei farmaci disponibili per i pazienti con asma, quando confrontati con i farmaci utilizzati per altre malattie croniche, hanno rapporti terapeutici estremamente favorevoli. Ogni step contiene opzioni di trattamento che,

Caratteristiche	Controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
Sintomi giornalieri	Nessuno (≤ 2 volte/settimana)	> 2 volte/settimana	3 o più aspetti presenti nell'asma parzialmente controllato
Limitazione delle attività	Nessuno	Qualche	
Sintomi notturni/risvegli	Nessuno	Qualche	
Necessità di farmaco al bisogno	Nessuno (≤ 2 volte/settimana)	> 2 volte/settimana	
Funzione polmonare (PEF o FEV₁)[§]	Normale	$< 80\%$ del predetto o del personal best (se noto)	
Esacerbazioni	Nessuno	1 o più/anno*	1 in qualsiasi sett. ^

* Qualsiasi esacerbazione dovrebbe essere prontamente seguita da una revisione del trattamento di mantenimento per assicurarsi che esso sia adeguato.

^ Per definizione, 1 esacerbazione in qualsiasi settimana fa diventare questa una settimana non controllata.

§ La funzione polmonare non è un test ottenibile nei bambini più piccoli di 5 anni.

sebbene non abbiano una identica efficacia, rappresentano alternative per controllare l'asma. Gli Step 1-5 contengono opzioni la cui efficacia aumenta progressivamente ad eccezione dello Step 5 dove problemi legati alla disponibilità e alla sicurezza condizionano la scelta del trattamento. Lo Step 2 è il trattamento iniziale per la maggior parte dei pazienti mai trattati, con sintomi di asma persistente. Se i sintomi durante la prima visita suggeriscono che l'asma è gravemente non controllata (**Figura 4. 3-1**), il trattamento dovrebbe cominciare dallo Step 3.

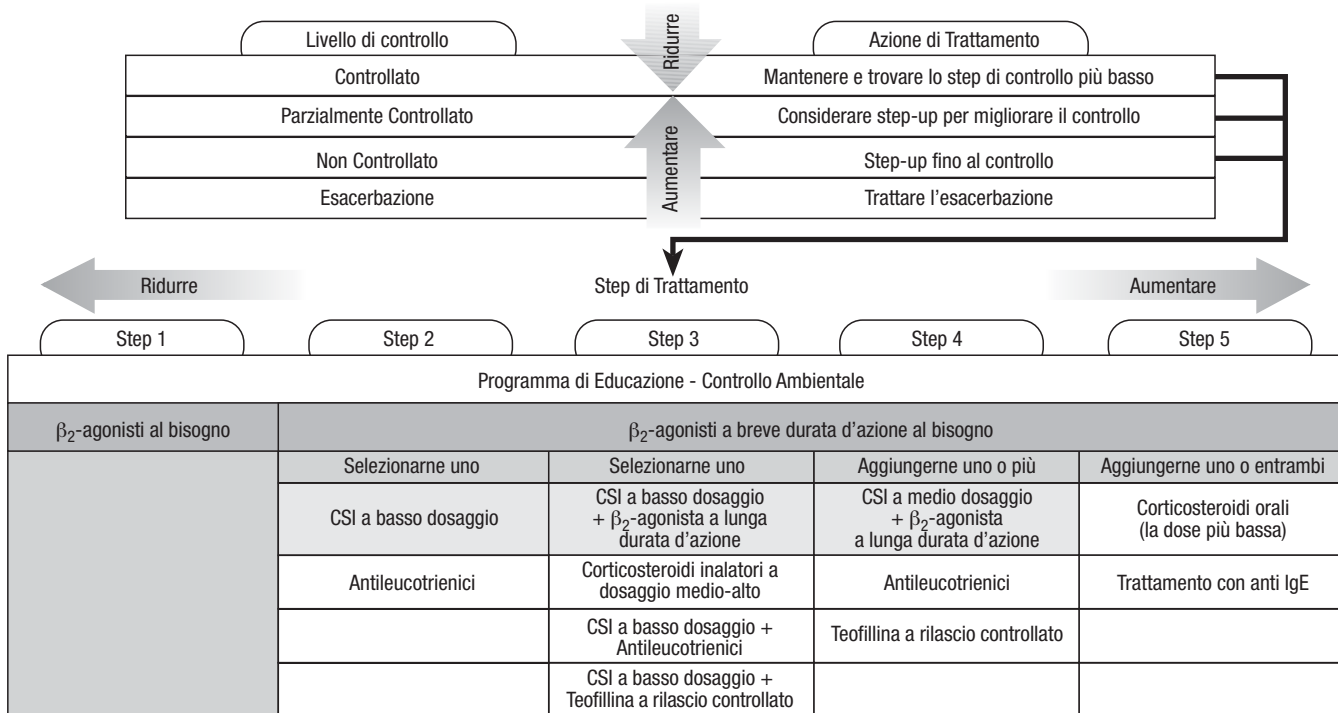
Ad ogni step di trattamento, un farmaco sintomatico (un broncodilatatore a rapida insorgenza, sia a breve che a lunga durata d'azione) dovrebbe essere fornito per la rapida risoluzione dei sintomi. Tuttavia, l'uso regolare di farmaci sintomatici è uno degli elementi per definire l'asma

non controllato, e indica che il trattamento di fondo dovrebbe essere aumentato. Così, ridurre o eliminare il bisogno di un farmaco sintomatico è sia un'importante obiettivo che una misura del successo del trattamento in atto. Per gli Step da 2 a 5, sono disponibili numerosi farmaci di fondo.

Step 1: farmaci sintomatici. Il trattamento dello Step 1 con un farmaco sintomatico è riservato a pazienti non trattati, con occasionali sintomi diurni (tosse, sibili, dispnea che si presentano con una frequenza ≤ 2 volte la settimana, o meno frequentemente se i sintomi sono notturni) di breve durata (solo poche ore) paragonabili all'asma controllato (**Figura 4. 3-1**). Tra gli episodi, il paziente è sintomatico con normale funzione respiratoria e senza risvegli notturni. Quando i sintomi sono più frequenti,

Figura 4. 3-2. Gestione dell'Asma basata sul Controllo di malattia

Bambini > 5 anni, Adolescenti ed Adulti



CSI: Corticosteroidi inalatori

Trattamenti farmacologici, da utilizzare al bisogno, alternativi ai β_2 -agonisti a breve durata d'azione, comprendono gli anticolinergici, i β_2 -agonisti orali, alcuni β_2 -agonisti a lunga durata d'azione e le teofilline a breve durata d'azione. È da evitare il trattamento regolare con β_2 -agonisti a breve e lunga durata d'azione, utilizzati regolarmente a meno che non siano associati ai corticosteroidi inalatori.

Figura 4. 3-2: Gestione dell'asma basata sul controllo in bambini ≤ 5 anni.

Le Linee Guida sul trattamento dell'asma nei bambini più piccoli di 5 anni preclude raccomandazioni dettagliate sul trattamento. Il miglior trattamento documentato per il controllo dell'asma in questo gruppo di età, è rappresentato dai glucocorticosteroidi inalatori e allo Step 2, si raccomanda una bassa dose di glucocorticosteroidi inalatori come trattamento iniziale di fondo. Dosi equivalenti di glucocorticosteroidi inalatori, alcuni dei quali possono essere dati come singola dose giornaliera, sono fornite nel capitolo 3 (Figura 3-4).

e/o peggiorano periodicamente, i pazienti richiedono un trattamento di fondo regolare (vedi gli *Step 2* o maggiori) in aggiunta ai farmaci sintomatici¹¹¹⁻¹¹³ (**Evidenza B**).

Per la maggior parte dei pazienti nello *Step 1*, come trattamento sintomatico, si raccomanda un β_2 -agonista a rapida insorgenza d'azione¹¹⁴ (**Evidenza A**). Gli anticolinergici inalatori, il β_2 -agonista a breve durata d'azione orali, o le teofillina a breve durata d'azione possono essere considerati in alternativa, sebbene abbiano un inizio d'azione più lento e il rischio di maggiori effetti collaterali (**Evidenza A**).

Broncocostrizione indotta da esercizio. L'attività fisica è un'importante causa di sintomi di asma per la maggior parte dei pazienti asmatici e per alcuni di essi rappresenta l'unica causa. Tuttavia la broncocostrizione indotta da esercizio spesso indica asma non ben controllato e generalmente l'aumento della terapia di fondo determina la riduzione dei sintomi indotti da esercizio fisico. Per quei pazienti che presentano ancora broncocostrizione indotta da esercizio nonostante la terapia ottimale e per quelli in cui la broncocostrizione indotta da esercizio fisico rappresenta l'unica manifestazione di asma è raccomandata la somministrazione di un broncodilatatore β_2 -agonista a rapida insorgenza (a breve o lunga durata d'azione) somministrato prima dell'esercizio o per risolvere i sintomi che si sviluppano dopo l'esercizio¹¹⁵. Gli antileucotrieni¹¹⁶ e i cromoni¹¹⁷, rappresentano farmaci alternativi (**Evidenza A**). Anche l'allenamento e il riscaldamento riducono l'incidenza e la gravità della broncocostrizione indotta da esercizio fisico^{118,119} (**Evidenza B**).

Step 2: Farmaci sintomatici più un unico farmaco di fondo. Gli *Step* di trattamento dal 2 al 5, combinano un farmaco sintomatico con un farmaco di fondo. Una bassa dose di corticosteroidi inalatori è raccomandata come trattamento iniziale di fondo per i pazienti con asma di tutte le età^{111,120} (**Evidenza A**). Dosi equivalenti di glucocorticosteroidi inalatori, alcuni dei quali possono essere dati in singola dose giornaliera, sono elencati in **Figura 3-1** per gli adulti e in **Figura 3-4** per i bambini ≤ 5 anni.

Farmaci di controllo alternativi comprendono gli **antileucotrieni**¹²¹⁻¹²³ (**Evidenza A**), particolarmente indicati per pazienti che sono incapaci o poco disposti ad usare corticosteroidi inalatori, o che hanno sperimentato intollerabili effetti collaterali come persistente secchezza delle fauci indotta dai corticosteroidi e quelli con rinite allergica concomitante^{124,125} (**Evidenza C**).

Sono disponibili altre opzioni ma non raccomandate come farmaci di fondo di prima scelta nello *Step 2*. La **teofillina a rilascio continuo** ha solo una blanda azione

antinfiammatoria e di controllo¹²⁶⁻¹³⁰ (**Evidenza B**) ed è comunemente associata ad effetti collaterali che possono essere sia insignificanti che intollerabili^{131,132}.

I **Cromoni (il nedocromile e il sodiocromoglicato)** hanno al confronto una bassa efficacia, nonostante la sicurezza del farmaco¹¹¹⁻¹¹³ (**Evidenza B**).

Step 3: Farmaci al bisogno più uno o due farmaci di fondo. A questo livello, le raccomandazioni per gli adolescenti e per gli adulti sono quelli di combinare **una bassa dose di glucocorticosteroidi inalatori con un broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione**, sia in associazione o tramite due erogatori separati¹³⁷⁻¹⁴⁴ (**Evidenza A**). A causa dell'effetto additivo di queste associazioni, è sufficiente una bassa dose di steroidi, che possono essere aumentati se il controllo non è raggiunto entro tre o quattro mesi dall'inizio di questo regime terapeutico (**Evidenza A**). Il formoterolo, broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione, che ha anche un rapido inizio dell'azione quando dato da solo¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ o in combinazione con la budesonide^{149,150}, è stato dimostrato essere efficace come un broncodilatatore β_2 -agonista a breve durata d'azione nelle riacutizzazioni acute di asma. Tuttavia il suo utilizzo come monoterapia, così come farmaco al bisogno è fortemente scoraggiato poiché deve essere sempre utilizzato in associazione a steroidi inalatori.

Per tutti bambini, ma specialmente per quelli più piccoli dei 5 anni di età, la terapia di combinazione è stata meno studiata e l'aggiunta di un broncodilatatore a lunga durata d'azione può non essere così efficace come aumentare la dose di glucocorticosteroidi inalatori nel ridurre le riacutizzazioni^{151,152,153}. Comunque, l'interpretazione di alcuni studi è problematica poiché non tutti bambini ricevono glucocorticosteroidi inalatori come terapia di fondo^{152,153}.

Se viene scelta l'associazione contenente formoterolo e budesonide, questa può essere utilizzata sia come terapia di mantenimento che al bisogno. Questo approccio ha determinato una riduzione nelle riacutizzazioni di asma, con un miglioramento nel controllo dell'asma sia negli adulti che negli adolescenti, con dosi di trattamento relativamente basse¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ (**Evidenza A**). Non è stato ancora dimostrato se questo approccio terapeutico può essere utilizzato con altre associazioni di farmaci di fondo e sintomatici.

Un'altra opzione terapeutica sia per bambini che per adulti, ma raccomandata per i bambini¹⁵⁸, è l'incremento a **una dose media dei glucocorticosteroidi inalatori**^{104,159-161} (**Evidenza A**). Per i pazienti di tutte le età, in trattamento con dosi medio alte di glucocorticosteroidi inalatori erogati

da bombolette pressurizzate (MDI), è raccomandato l'uso di un distanziatore per migliorare la distribuzione del farmaco alle vie aeree, ridurre gli effetti collaterali orofaringei, e ridurre l'assorbimento sistemico¹⁶²⁻¹⁶⁴ (**Evidenza A**). Allo *Step 3* è possibile anche combinare una bassa dose di glucocorticosteroide inalatorio con gli antileucotrieni¹⁶⁵⁻¹⁷³ (**Evidenza A**). In alternativa, può essere considerato anche l'uso di teofillina a lento rilascio a basso dosaggio¹²⁹ (**Evidenza B**). Queste opzioni terapeutiche, non sono state ampiamente studiate nei bambini più piccoli di cinque anni.

Step 4: Farmaci sintomatici, più due o più farmaci di fondo. La scelta di trattamento allo *Step 4*, dipende dalle scelte fatte precedentemente allo *Step 2* e *Step 3*. Tuttavia, l'ordine secondo il quale aggiungere i farmaci, dovrebbe essere basato, per quanto possibile, sull'evidenza dell'efficacia ottenuta da studi clinici. Dove possibile, i pazienti che non sono controllati con un trattamento da *Step 3*, dovrebbero essere **inviati a specialisti con esperienza nella gestione dell'asma**, allo scopo di investigare eventuali patologie alternative oppure cause che rendono l'asma di difficile controllo.

Allo *Step 4* è consigliato combinare una **dose medio-alta di glucocorticosteroide inalatorio a un broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione**. Tuttavia nella maggior parte dei pazienti, l'aumento da una dose media a una dose alta di glucocorticosteroidi inalatori determina scarsi effetti benefici addizionali^{104,159-161,174} (**Evidenza A**), e l'alta dose è raccomandata solo per un periodo di 3-6 mesi quando il controllo non può essere raggiunto con dosi medie di glucocorticosteroidi combinati con un broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione o con un terzo farmaco di fondo (ad esempio antileucotrieni o teofilline a lento rilascio)^{130,175} (**Evidenza B**). Il prolungato uso di alte dosi di glucocorticosteroidi inalatori è inoltre associato all'aumento di potenziali effetti collaterali. A dosi medio-alte, è necessaria la somministrazione due volte al giorno per la maggior parte, ma non per tutti i glucocorticosteroidi inalatori¹⁷⁵ (**Evidenza A**). Con la budesonide l'efficacia può essere migliorata con dosi più frequenti (4 volte al giorno)¹⁷⁷ (**Evidenza B**). (Fare riferimento alla **fig. 3-1** per gli adulti e alla **fig. 3-4** per bambini al di sotto dei 5 anni, per le raccomandazioni sulla dose e sulla frequenza d'uso dei differenti glucocorticosteroidi inalatori). Gli **antileucotrieni** aggiunti al trattamento con glucocorticosteroidi inalatori a medio-alto dosaggio si sono dimostrati utili nell'ottenere benefici (**Evidenza A**), che tuttavia risultano inferiori a quelli ottenuti con l'aggiunta di un broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione^{165-168,175,178} (**Evidenza A**). L'aggiunta di

basse dosi di **teofillina a lento rilascio a dosi medio-alte di glucocorticosteroidi inalatori** e a broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione può apportare benefici (**Evidenza B**)¹²⁹.

Step 5: farmaci sintomatici, più farmaci di fondo addizionali. L'aggiunta di glucocorticosteroidi orali ad altri farmaci di fondo può essere efficace¹⁷⁹ (**Evidenza D**) ma è associata ad effetti collaterali gravi¹⁸⁰ (**Evidenza A**) e dovrebbe essere considerata solo se l'asma del paziente rimane gravemente incontrollata allo *Step 4* con limitazioni delle attività quotidiane e con frequenti esacerbazioni. I pazienti dovrebbero essere consigliati circa i potenziali effetti collaterali e dovrebbero essere considerate tutte le altre alternative di trattamento.

L'aggiunta di un **trattamento con anti-IgE** agli altri farmaci di fondo è stato dimostrato migliorare il controllo dell'asma allergico quando il controllo non è stato raggiunto dalla combinazione di altri farmaci di fondo comprese alte dosi di glucocorticosteroidi inalatorie od orali¹⁸¹⁻¹⁸⁶ (**Evidenza A**).

MONITORARE PER MANTENERE IL CONTROLLO

Quando è stato raggiunto il controllo dell'asma, è necessario monitorare la malattia per mantenere tale controllo e per stabilire il più basso *Step* e la dose di trattamento necessaria per minimizzare i costi e massimalizzare la sicurezza del trattamento. D'altra parte, l'asma è una malattia variabile e il trattamento deve essere aggiustato periodicamente in risposta alla perdita di controllo, come indicato dal peggioramento dei sintomi o dallo sviluppo di una riacutizzazione. Il controllo dell'asma dovrebbe essere monitorato sia da personale sanitario specializzato ma anche dal paziente ad intervalli regolari, utilizzando sia uno schema semplificato come descritto nella **figura 4.3-1** oppure una misura composita di controllo già validata. La frequenza delle visite presso l'ambulatorio dipende dalla gravità della patologia osservata inizialmente e dalle capacità del paziente nel riconoscersi un ruolo nel controllare la propria asma. Tipicamente, i pazienti sono visti dopo 1-3 mesi dalla visita iniziale e successivamente ogni 3 mesi. Dopo una riacutizzazione, una visita di controllo dovrebbe essere garantita entro 1-2 mesi (**Evidenza D**).

Durata e aggiustamento del trattamento

Per la maggior parte delle classi dei farmaci di fondo, il

miglioramento dei sintomi inizia entro pochi giorni dall'inizio del trattamento, anche se per ottenere massima efficacia possono essere necessari anche 3-4 mesi^{104,187}. In forme di malattia gravi, oppure cronicamente non adeguatamente trattate, questo periodo può essere ancora più lungo¹⁸⁸.

Non è del tutto chiaro il motivo per il quale si riduce il bisogno di farmaci una volta che il controllo sia stato raggiunto, ma può dipendere dalla risoluzione di alcune delle conseguenze dell'infiammazione cronica delle vie aeree. Le dosi più elevate di antinfiammatorio possono essere necessarie più per raggiungere questo beneficio che per mantenerlo. In alternativa, la ridotta necessità del trattamento potrebbe semplicemente rappresentare un miglioramento spontaneo come parte della storia naturale dell'asma. Raramente, l'asma può andare in remissione, come si può osservare nei bambini in età prescolare e durante la pubertà. Indipendentemente dalle spiegazioni, in tutti i pazienti dovrebbe essere mantenuta una minima dose di controllo attraverso un processo di follow-up regolare e la riduzione graduale della dose.

In altri momenti, il trattamento deve essere aumentato sia in risposta alla perdita di controllo che per trattare la perdita di controllo (ritorno di sintomi) o per una riacutizzazione, definita come una perdita di controllo grave ed acuto che richiede trattamento urgente (Un approccio alle riacutizzazioni è fornito nella Parte 4.4).

La riduzione del trattamento quando l'asma è controllato

Esistono pochi studi relativi alla riduzione del trattamento nell'asma sia per quanto riguarda i tempi che le quantità e l'approccio differisce da paziente a paziente in relazione alla combinazione dei farmaci e alle dosi che sono necessarie per mantenere il controllo. Questi cambiamenti dovrebbero essere idealmente fatti in accordo tra paziente e personale sanitario, con una completa discussione delle potenziali conseguenze comprendenti la ricomparsa di sintomi e l'aumento dei rischi di riacutizzazione.

Sebbene ulteriori ricerche sulla riduzione del trattamento dell'asma siano necessarie, alcune raccomandazioni possono essere fatte in base alle conoscenze attuali:

- Quando sono usati **corticosteroidi inalatori da soli** a medio-alto dosaggio, una riduzione del 50% della dose dovrebbe essere tentata a tre mesi di intervallo¹⁸⁹⁻¹⁹¹ (**Evidenza B**).
- Quando il controllo è raggiunto a basse dosi di corticosteroidi inalatori da soli, nella maggior parte dei pazienti il trattamento dovrebbe essere ridotto ad una inalazione giornaliera^{192,193} (**Evidenza A**).
- Quando l'asma è controllato con una **combinazione di**

corticosteroidi inalatori e broncodilatatori β_2 -agonista a lunga durata d'azione, l'approccio preferibile è quello di cominciare a ridurre la dose di glucocorticosteroidi inalatori approssimativamente del 50%, mentre deve essere continuato il broncodilatatore allo stesso dosaggio¹⁵⁰ (**Evidenza B**). Se il controllo è mantenuto, l'ulteriore riduzione della dose dei glucocorticosteroidi dovrebbe essere tentata fino al raggiungimento di un basso dosaggio, quando anche il broncodilatatore a lunga durata d'azione potrebbe essere interrotto (**Evidenza D**). Un'alternativa è quella di ridurre il trattamento di associazione ad un'unica somministrazione giornaliera¹⁹⁴. Una seconda alternativa è quella di interrompere il trattamento con broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione in uno stadio più precoce e sostituire al trattamento di combinazione la monoterapia con corticosteroidi inalatori allo stesso dosaggio di quello contenuto nella combinazione. Tuttavia, per alcuni pazienti questi approcci alternativi portano la perdita di controllo dell'asma^{137,150} (**Evidenza B**).

- Quando l'asma è controllato con **glucocorticosteroidi inalatori in combinazione con farmaci di fondo oltre che con broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione**, la dose di glucocorticosteroidi dovrebbe essere ridotta del 50% fino a ottenere una bassa dose ed infine la combinazione dovrebbe essere interrotta come descritto altrove (**Evidenza D**).
- **Il trattamento con i farmaci di fondo dovrebbe essere interrotto** se l'asma del paziente rimane controllato alla dose più bassa dei farmaci di fondo e non compaiono sintomi di asma per almeno un anno (**Evidenza D**)

Aumento del trattamento in risposta alla perdita di controllo dell'asma

Il trattamento deve essere aggiustato periodicamente in risposta alla perdita di controllo, che può essere riconosciuta dalla comparsa o dal peggioramento dei sintomi¹⁹⁵. Le opzioni di trattamento sono le seguenti:

- **Broncodilatatori β_2 -agonisti a rapido inizio a breve o lunga durata d'azione**. Ripetute dosi di broncodilatatori di questa classe determina un temporaneo beneficio finché la causa del peggioramento dei sintomi passa. La necessità di ripetere dosi per più di uno o due giorni indica la necessità di rivedere e possibilmente aumentare la terapia di fondo.
- **Glucocorticosteroidi inalatori**. Il raddoppio temporaneo delle dosi di glucocorticosteroidi inalatori non si è dimostrato efficace e non è più raccomandato^{194,196} (**Evidenza A**). L'aumento della dose di quattro volte o più è stato dimostrato essere equivalente a un breve

corso di glucocorticosteroidi orali nei pazienti adulti con riacutizzazione di asma¹⁹⁵ (**Evidenza A**). Le dosi più alte dovrebbe essere mantenute da 7 a 14 giorni, ma sono necessari ulteriori studi sia negli adulti che nei bambini per standardizzare quest'approccio terapeutico.

- **La combinazione di glucocorticosteroidi inalatori e broncodilatatori β_2 -agonista a lunga durata d'azione e a rapida insorgenza (ad esempio Formoterolo) sia per il trattamento di fondo che per il sollievo dei sintomi.**

L'uso della combinazione di un broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione e rapida insorgenza (formoterolo) con un glucocorticosteroide inalatorio (budesonide) in un singolo dispositivo inalatorio, sia come farmaco di fondo che come farmaco sintomatico, è risultata efficace nel mantenere un alto livello nella controllo dell'asma e nel ridurre le riacutizzazioni che richiedono glucocorticosteroidi sistemici e l'ospedalizzazione^{111,156,157,197} (**Evidenza A**). I benefici nel prevenire le riacutizzazioni appaiono essere una conseguenza di un precoce intervento a stadi molto iniziali della riacutizzazione, poiché studi comprendenti il doppio o il quadruplo delle dosi del trattamento di combinazione quando il deterioramento è stabilito (per due o più giorni) mostra alcuni benefici ma i risultati sono inconsistenti¹⁹⁵. Poiché non ci sono studi che utilizzino questo approccio con altre combinazioni di farmaci di fondo e sintomatici, gli approcci alternativi descritti in questa sezione dovrebbero essere utilizzati per pazienti sotto altre terapie di controllo. Questo approccio non è stato studiato e non è raccomandato per bambini in età prescolare.

- Il trattamento abituale per una riacutizzazione è rappresentato da alte dosi di broncodilatatore β_2 -agonista e un bolo di glucocorticosteroidi sistemici somministrati per via orale o per via endovenosa (per ulteriori informazioni riferimenti alla parte 4).

Dopo aver trattato la riacutizzazione dell'asma, il trattamento di mantenimento può essere quello utilizzato precedentemente, a meno che la riacutizzazione non sia associata a una graduale perdita di controllo che suggerisce un trattamento insufficiente. In questo caso, dopo aver verificato la tecnica di inalazione dei farmaci, è indicato un graduale incremento del trattamento (aumento del dosaggio dei farmaci o delle visite di controllo).

Asma di difficile controllo

Sebbene la maggior parte dei pazienti asmatici possa ottenere il livello di controllo prefissato (**Fig. 4.3-1**), alcuni pazienti non lo raggiungeranno mai, anche con la miglior terapia¹⁹⁴. I pazienti che non raggiungeranno un accettabile

livello di controllo allo **Step 4 (farmaci sintomatici più 2 o più farmaci di fondo)** possono essere considerati affetti da asma di difficile controllo¹⁹⁸. Questi pazienti possono avere una scarsa risposta ai glucocorticosteroidi, e richiedere dosi più alte di glucocorticosteroidi inalatori di quelle usate abitualmente nei pazienti la cui l'asma è facilmente controllabile. Tuttavia, attualmente non vi è alcuna evidenza che giustifichi il continuare con alte dosi di glucocorticosteroidi inalatori oltre i 6 mesi, nella speranza di raggiungere un miglior controllo. Invece, la dose dei farmaci antiasmatici dovrebbe essere ottimizzata attraverso uno step-down fino al raggiungimento di dose che mantenga il massimo livello di controllo ottenuto con la dose più alta. Poiché sono pochi i pazienti completamente resistenti ai glucocorticosteroidi, questi farmaci rimangono un caposaldo nel trattamento dell'asma di difficile controllo, inoltre potrebbero e dovrebbero essere considerate anche ulteriori opzioni diagnostiche e terapeutiche.

- Confermare la **diagnosi** di asma. In particolare modo deve essere esclusa la presenza di BPCO. Dovrebbe essere anche considerata la disfunzione delle corde vocali.
- Investigare e confermare la **compliance** al trattamento. L'uso scorretto o inadeguato di farmaci rimane la ragione di fallimento più comune nel raggiungere il controllo.
- Considerare il **fumo, corrente o passato**, e incoraggiarne la completa cessazione. Una storia di pregresso tabagismo è associato al rischio di un mancato controllo dell'asma e questo è solo parzialmente attribuibile alla presenza di un'ostruzione cronica delle vie aeree. Inoltre, il fumo corrente riduce l'efficacia dei glucocorticosteroidi inalatori e orali¹⁹⁹. Adeguate programmi per la cessazione del fumo dovrebbero essere offerti a tutti i pazienti asmatici che continuano a fumare.
- Investigare la presenza di **comorbidità** che possono aggravare l'asma. La presenza di sinusite cronica, reflusso gastroesofageo ed obesità, associata ad apnea notturna, è stata riportata in una elevata percentuale di pazienti con asma di difficile-controllo. Dovrebbero essere considerati anche disordini di carattere psicologico e psichiatrico. Se presenti, queste comorbidità dovrebbero essere indirizzate allo specialista e trattate appropriatamente, anche se rimane da confermare la possibilità di migliorare il controllo dell'asma dall'attuazione di queste indicazioni²⁰⁰.

Quando le ragioni della mancata risposta al trattamento sono state considerate ed adeguatamente trattate, può essere necessario accettare un compromesso sul livello di controllo di cui il paziente deve essere informato allo scopo di evitare inutili sovradosaggi (con i relativi costi e potenziali effetti collaterali). Quindi, lo scopo è quello, da una parte, di

ridurre le riacutizzazioni di asma e la necessità di interventi medici d'urgenza e dall'altra di raggiungere un buon controllo clinico con il mantenimento delle attività quotidiane con il minor numero di sintomi giornalieri. Per questi pazienti difficili da trattare, è accettabile anche l'uso frequente di farmaci sintomatici e anche un certo grado di compromissione della funzione polmonare.

Sebbene i livelli più bassi di controllo siano generalmente associati con un aumentato rischio di riacutizzazioni, non tutti i pazienti con riduzione cronica della funzione respiratoria, con diminuite attività quotidiane e con sintomi giornalieri hanno frequenti riacutizzazioni. In questi pazienti, dovrebbe essere utilizzato il livello più basso di trattamento che determini i benefici raggiunti alle dosi più alte di trattamento. La riduzione del trattamento dovrebbe essere fatta con cautela e lentamente ad intervalli non più frequenti di 3-6 mesi, dato che gli effetti delle dosi più alte possono durare per alcuni mesi e rendere difficile la valutazione legata alla riduzione delle dosi (**Evidenza D**). Può essere utile, per questi pazienti, fare riferimento a specialisti con un particolare interesse per l'asma; inoltre, tali pazienti potrebbero trarre vantaggi se classificati in base al fenotipo come asma allergico, asma sensibile all'aspirina, e/o asma eosinofilo²⁰¹.

I pazienti classificati come allergici potrebbero beneficiare dalla terapia con anti-IgE¹⁸³ e gli antileucotrieni potrebbero essere utilizzati per quei pazienti classificati come sensibili all'aspirina (che sono peraltro spesso anche eosinofili)¹⁷².

PARTE 4: TRATTARE LE RIACUTIZZAZIONI DI ASMA

MESSAGGI PRINCIPALI

- Le riacutizzazioni asmatiche (“crisi asmatiche”) sono episodi caratterizzati da un rapido peggioramento della sintomatologia con dispnea, tosse, respiro sibilante o senso di costrizione toracica, in vario modo associati.
- Le riacutizzazioni sono caratterizzate dalla riduzione del flusso espiratorio che può essere quantificata e monitorata attraverso la misurazione della funzione polmonare (PEF o VEMS).
- Cardine del trattamento delle riacutizzazioni asmatiche è la ripetuta somministrazione di β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione, la precoce somministrazione di glucocorticoidi per via sistemica e la somministrazione di ossigeno.
- Gli obiettivi principali del trattamento delle riacutizzazioni asmatiche sono quelli di rimuovere l'ostruzione delle vie aeree e di correggere l'ipossiemia nel più breve tempo possibile e prevenire ulteriori riacutizzazioni asmatiche.
- Le riacutizzazioni asmatiche gravi sono potenzialmente un rischio per la vita del paziente. Il trattamento va iniziato al più presto e spesso la massima sicurezza è garantita dalla gestione in Pronto Soccorso o in ospedale. Anche i pazienti ad alto rischio per morte per asma richiedono uno stretto monitoraggio.
- Le riacutizzazioni più lievi, definite da una riduzione del PEF $\leq 20\%$ da risvegli notturni e da un aumentato uso di farmaci sintomatici, possono essere trattate a domicilio.

INTRODUZIONE

Le riacutizzazioni asmatiche (“crisi asmatiche”) sono episodi caratterizzati da un rapido peggioramento della sintomatologia, con dispnea, tosse, respiro sibilante o senso di costrizione toracica in vario modo associati. Si tratta frequentemente di un vero e proprio distress respiratorio. Le riacutizzazioni asmatiche sono caratterizzate da una riduzione dei flussi ispiratori, misurata

con le prove di funzionalità respiratoria (PEF o VEMS)²⁰². Tali valori funzionali sono più attendibili dei sintomi nella valutazione del grado di broncoostruzione. Tuttavia la gravità della sintomatologia può essere un indice più sensibile di insorgenza di una riacutizzazione, poiché il peggioramento dei sintomi precede normalmente la caduta dei valori del PEF²⁰³. Solo in una bassa percentuale di pazienti che hanno una scarsa percezione dei loro sintomi, si ha un peggioramento funzionale in assenza di modificazione dei sintomi. Tale condizione si verifica in particolare nei pazienti con crisi asmatiche a rischio di morte e soprattutto in quelli di sesso maschile.

Le strategie per trattare le riacutizzazioni, anche se generalizzabili, devono essere adattate e sviluppate a livello locale^{204,205}. Le riacutizzazioni asmatiche gravi sono potenzialmente un rischio della vita del paziente e il loro trattamento richiede un controllo medico continuo. I pazienti con una riacutizzazione asmatica grave dovrebbero essere esortati a rivolgersi prontamente al loro medico curante o a recarsi nel più vicino ospedale. In tutte queste situazioni, deve esserci un monitoraggio obiettivo (PEF) della risposta al trattamento per assicurarsi che il paziente non stia peggiorando o che non richieda un aumento del trattamento farmacologico.

Cardine della terapia delle riacutizzazioni asmatiche, nell'ordine in cui dovrebbe essere introdotta in relazione anche alla gravità, è la ripetuta somministrazione di un β_2 -agonista a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria, la precoce somministrazione di glucocorticosteroidi per via sistemica e la somministrazione di ossigeno²⁰². Gli obiettivi principali del trattamento delle riacutizzazioni asmatiche sono quelli di rimuovere l'ostruzione delle vie aeree e di correggere l'ipossiemia nel più breve tempo possibile e prevenire ulteriori riacutizzazioni asmatiche.

I pazienti ad alto rischio di morte per asma richiedono uno stretto monitoraggio sanitario e dovrebbero essere incoraggiati a rivolgersi prontamente al pronto soccorso o all'ospedale in corso di riacutizzazione. Sono considerati ad elevato rischio di morte:

- i pazienti che hanno avuto un pregresso episodio di rischio di morte per asma, che abbia richiesto l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica²⁰⁶
- i pazienti che abbiano avuto ricoveri in ospedale per asma o visite d'urgenza in pronto soccorso nel corso dell'ultimo anno
- i pazienti in terapia in corso, o sospesa di recente, con glucocorticosteroidi per via sistemica per asma
- i pazienti che non sono in terapia regolare con glucocorticosteroidi per via inalatoria²⁰⁷
- i pazienti che sovra-utilizzano β_2 -agonisti a rapida

insorgenza d'azione per via inalatoria, specialmente quei pazienti che utilizzano più di una confezione di salbutamolo (o equivalenti) al mese²⁰⁸

- i pazienti con malattie mentali o problemi psico-sociali, inclusi quelli che utilizzano sedativi²⁰⁹
- i pazienti che non seguono il trattamento antiasmatico prescritto.

La risposta al trattamento è in genere graduale, i pazienti dovrebbero essere strettamente monitorati utilizzando sia misure cliniche che obiettive. Per questo motivo, il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche dovrebbe continuare fino a che parametri obiettivi di funzionalità respiratoria (PEF o VEMS) ritornino ai migliori valori osservati in quel soggetto (idealmente) o ad un plateau ed anche in base a questi parametri può essere formulata la decisione se ricoverare o dimettere il paziente. I pazienti che possono essere dimessi in genere rispondono al trattamento entro le prime 2 ore.

VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

Il trattamento viene stabilito sulla base della gravità della riacutizzazione asmatica (**figura 4.4-1**). Gli indici di gravità, in particolare il picco di flusso espiratorio (PEF)¹⁸⁷ (nei pazienti di età superiore ai cinque anni), la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la pulso-ossimetria²¹⁰, devono essere monitorati durante il trattamento

TRATTAMENTO DOMICILIARE DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

La maggior parte dei pazienti con riacutizzazioni asmatiche gravi dovrebbe essere trattato in un ambiente protetto (come l'ospedale o il pronto soccorso) dove possono essere monitorati l'ostruzione bronchiale, la saturazione di ossigeno e la funzione cardiaca, se possibile.

Le riacutizzazioni più lievi, definite da una riduzione del PEF $\leq 20\%$, risvegli notturni e un aumentato uso di farmaci sintomatici possono essere di solito trattate a domicilio. Se il paziente migliora con un aumento del broncodilatatore inalatorio fin dalle prime dosi, non è necessario ricoverarlo in ambiente ospedaliero, ma sotto indicazione medica può essere decisa l'introduzione di glucocorticosteroidi sistemici. È necessario quindi rivalutare la compliance del paziente e la terapia di mantenimento prescritta per quel paziente.

Figura 4.4-1. Classificazione delle riacutizzazioni asmatiche sulla base della loro gravità*

Parametro	Lieve	Moderata gravità	Grave	Arresto respiratorio imminente
Dispnea	Camminando Può mettersi disteso	Parlando nei bambini: pianto debole corto; difficoltà nell'alimentazione	A riposo I bambini smettono di mangiare	
Conversazione	Discorsi	Fraasi	Parole	
Stato di coscienza	Può essere agitato	Sempre agitato	Sempre agitato	Sonnolento confuso
Frequenza respiratoria	Aumentata	Aumentata	Spesso > 30/min	
	Frequenza respiratoria normale nel bambino sveglio			
	Età < 2 mesi 2-12 mesi 1-5 anni 6-8 anni	Frequenza normale <60/min <50/min <40/min <30/min		
Uso dei muscoli accessori e retrazioni sopra sternali	Assente	Presente	Presente	Movimenti toraco-addominale paradossi sopra sternali
Sibili	Modesti, spesso solo telespiratori	Intensi	Intensi	Assenti
Frequenza cardiaca/min	<100	100-120	> 120	Bradocardia
	Frequenza cardiaca normale in età pediatrica			
Lattanti bambini in età prescolare bambini in età scolare	2-12 mesi 1-2 anni 2-8 anni	<160/min <120/min <110/min		
Polso paradossoso	Assente <10 mmHg	Può essere presente 10-25 mmHg	Spesso presente >25 mmHg	L'assenza suggerisce fatica dei muscoli respiratori 20-40 mmHg (i bambini)
PEF % del teorico del migliore valore personale, dopo broncodilatatore	> 80%	Attorno al 60-80%	<60% (100 L/minuto nell'adulto) oppure la risposta al broncodilatatore permane per meno di 2 ore	
PaO ₂ (in aria ambiente)† e/o PaCO ₂	Normale Rilievo in genere non necessario <45 mmHg	>60 mmHg <45 mmHg	<60 mmHg Possibile cianosi > 45 mmHg Possibile insufficienza respiratoria	
Sat O ₂ (in aria ambiente) ^	>95%	91-95%	<90%	
	L'ipercapnia (ipoventilazione) si sviluppa più rapidamente nei bambini piccoli che negli adulti e adolescenti			

* in genere più di un segno, anche se non necessariamente tutti, viene usato per classificare la riacutizzazione.
^ i risultati possono essere espressi in unità di misura internazionale (kilopascal); in questo caso va usato il fattore di conversione

Trattamento

Broncodilatatori. Per le riacutizzazioni asmatiche di entità lieve-moderata, la somministrazione di ripetute dosi di broncodilatatori β_2 -agonista a rapida insorgenza di azione per via inalatoria (2-4 spruzzi ogni 20 min nella prima ora) è in genere il modo migliore e il metodo più efficace per raggiungere una rapida risoluzione

dell'ostruzione bronchiale. Dopo la prima ora, la dose di tali broncodilatatori dipenderà dalla gravità della riacutizzazione. Le riacutizzazioni di grado lieve normalmente rispondono a 2-4 spruzzi ogni 3-4 ore; le riacutizzazioni di media gravità possono richiedere da 6 a 10 spruzzi ogni 1-2 ore. Il trattamento dovrebbe essere ridotto in base alla risposta individuale del paziente e se

c'è una mancata risposta o ci sono dubbi, il paziente dovrebbe essere inviato in ospedale o al pronto soccorso. Molti pazienti dopo l'incremento della terapia con i broncodilatatori saranno in grado di monitorare il loro PEF. Il trattamento broncodilatatore con aerosol predosato (MDI), meglio se con distanziatore, produce un effetto terapeutico, in termini di miglioramento funzionale, simile a quello che si ottiene con terapia broncodilatatrice somministrata per via aereosolica^{104,108}. Nei pazienti capaci di usare l'aerosol predosato, questo tipo di somministrazione sembra aver un miglior rapporto costo-beneficio²¹². Non è necessario aggiungere nessun altro farmaco nel caso in cui vi sia una risposta completa (ritorno del PEF a valori superiori al 80% del teorico o del miglior valore personale) che dura almeno 3-4 ore.

Glucocorticosteroidi

I glucocorticosteroidi per via orale (0,5 a 1 mg di prednisolone/Kg di peso corporeo o analoghi nelle ventiquattr'ore successive) dovrebbero essere utilizzati per trattare le riacutizzazioni, specialmente se insorgono dopo l'inizio di altre opzioni terapeutiche a breve durata prescritte per la perdita di controllo (vedi "aumento del trattamento in risposta alla perdita di controllo" nella Parte 3). Se il paziente non risponde alla terapia con i broncodilatatori, come indicato dalla persistenza dell'ostruzione bronchiale, deve essere trasferito velocemente in ospedale o al pronto soccorso, specialmente se appartiene al gruppo di alto rischio di morte per asma.

TRATTAMENTO OSPEDALIERO DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

Le gravi riacutizzazioni asmatiche sono emergenze mediche potenzialmente fatali il cui trattamento deve iniziare al più presto e, nella maggior parte dei casi, in un Pronto Soccorso o in un ospedale. La **figura 4. 4-2** illustra il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche in ambiente ospedaliero.

Valutazione della Gravità

È sempre opportuno raccogliere una breve anamnesi relativa alla riacutizzazione asmatica in corso ed eseguire un esame obiettivo generale contemporaneamente all'inizio del trattamento. L'anamnesi dovrebbe comprendere: la gravità e la durata dei sintomi ivi compresi i disturbi del sonno e le limitazioni all'attività fisica; tutti i trattamenti in corso, comprese le dosi (ed il tipo di dispensatore) prescritte; la dose assunta in fase di stabilità e la dose che

viene assunta in caso di peggioramento clinico; il tipo di risposta terapeutica al trattamento medesimo (o la mancata risposta); l'ora di inizio della riacutizzazione in atto; fattori di rischio di morte per asma.

L'esame fisico dovrà documentare la gravità della riacutizzazione attraverso l'abilità del paziente di completare una frase, la frequenza cardiaca e respiratoria l'uso dei muscoli accessori ed altri segni riportati in **figura 4.4-2**. Dovrebbero essere identificate eventuali complicazioni legate alla riacutizzazione (ad esempio polmonite, atelettasia, pneumotorace, o pneumomediastino).

La valutazione funzionale dovrà comprendere misure ripetute del PEF o del FEV¹ e l'emogasanalisi arteriosa, poiché l'esame fisico da solo può non indicare appieno la gravità della riacutizzazione, come il grado di ipossiemia^{213,214}. Dove possibile, prima di instaurare il trattamento, ma senza rimandarlo troppo, sarebbe utile misurare il PEF o il FEV¹. Le misure funzionali dovrebbero essere ripetute ad intervalli, fin tanto che non si sia evidenziata una risposta al trattamento.

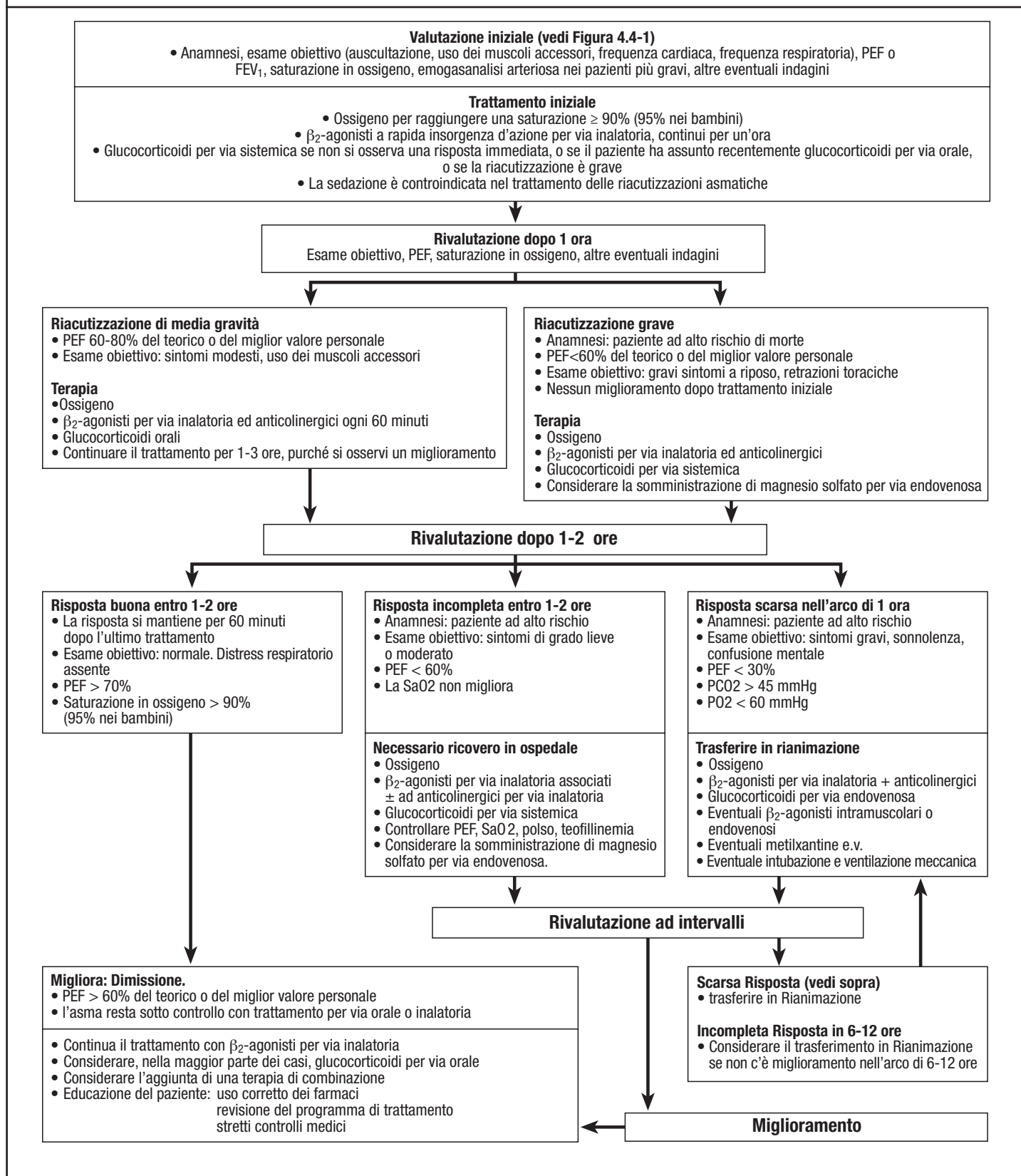
La saturazione arteriosa dovrebbe essere frequentemente monitorata preferibilmente mediante pulsossimetria. Tale l'esame è particolarmente utile nei bambini, poiché l'esecuzione dell'esame funzionale può essere difficile. La saturazione normale nei bambini è superiore al 95%, ed una saturazione arteriosa dell'ossigeno inferiore al 92%, è un buon criterio predittivo per l'ospedalizzazione del paziente²¹⁰. (**Evidenza C**).

Tuttavia, anche se la radiografia del torace non viene eseguita di routine nei soggetti adulti, dovrebbe essere eseguita in quei pazienti nei quali si sospettano complicazioni cardio-polmonari o in cui sia necessaria l'ospedalizzazione e in quelli che non rispondono al trattamento o nei quali c'è il sospetto di pneumotorace, che può essere di difficile diagnosi clinica²¹⁵.

Analogamente anche ai bambini la radiografia del torace non viene raccomandata, a meno che vi siano segni obiettivi per una patologia parenchimale²¹⁶.

L'emogasanalisi arteriosa non è richiesta di routine ma dovrebbe essere eseguita in quei pazienti con valori del PEF compresi fra il 30 e il 50% del teorico e in quelli che non rispondono al trattamento iniziale o quando vi è preoccupazione di deterioramento. La somministrazione di ossigeno supplementare deve essere continuata anche durante l'esecuzione delle suddette prove funzionali. Una PaO₂ inferiore a 60 mm Hg (8 kPa) e/o con una normale o aumentata PaCO₂ (in particolare se la PaCO₂ > a 45 mm Hg, 6 kPa) indicano una insufficienza respiratoria potenziale o in atto.

Figura 4. 4-2



Trattamento

In genere è richiesto l'impiego contemporaneo delle seguenti terapie al fine di ottenere una rapida risoluzione delle riacutizzazioni²¹⁷.

Ossigeno

Allo scopo di portare la saturazione arteriosa di ossigeno a valori pari o superiori al 90% (95% dei bambini), l'ossigeno dovrebbe essere somministrato tramite cannule nasali, maschera o raramente, casco ad ossigeno in alcuni lattanti. La PaCO₂ può peggiorare in alcuni pazienti quando trattati con ossigeno al 100%, in particolare in quelli con ostruzione più grave del flusso aereo²¹⁸. La somministrazione di ossigeno deve essere impostata in base ai valori della pulsossimetria allo scopo di mantenere un'adequata saturazione arteriosa di ossigeno²¹⁹.

β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione

I β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione dovrebbero essere somministrati ad intervalli regolari²²⁰⁻²²² (**Evidenza A**). Sebbene la maggior parte dei β_2 -agonisti inalatori a rapida insorgenza d'azione abbiano una breve durata di efficacia, il formoterolo che ha sia una rapida insorgenza d'azione ed una lunga durata di efficacia, si è dimostrato ugualmente efficace, senza aumentare gli effetti collaterali, anche se questo trattamento è considerevolmente più dispendioso¹⁴⁸. L'importanza di queste caratteristiche del formoterolo è rappresentata dal fatto che queste confermano e rassicurano riguardo l'uso precoce della combinazione di formoterolo e di budesonide nelle riacutizzazioni dell'asma.

Un effetto broncodilatatore modestamente più elevato si è osservato con levobuterolo in confronto all'albuterolo racemico sia negli adulti che nei bambini in corso di riacutizzazione di asma²²³⁻²²⁶. In un grande studio sull'asma acuto nei bambini²²⁷, ed in adulti non precedentemente trattati con glucocorticosteroidi²²⁶, il trattamento con levobuterolo determinava un minor numero di ospedalizzazioni quando confrontato al trattamento con albuterolo racemico, ma nei bambini la lunghezza di ricovero ospedaliero non era differente²²⁷.

Studi sulla somministrazione continua rispetto a quella intermittente del trattamento per via inalatoria con broncodilatatori β_2 -agonisti durante riacutizzazioni dell'asma non mostrano risultati chiari. In una revisione di sei studi²²⁸ non c'erano significative differenze nella broncodilatazione o nelle ammissioni ospedaliere tra i due trattamenti. Nei pazienti che richiedono l'ospedalizzazione, solo uno studio²²⁹ ha riscontrato che il trattamento al bisogno permette una degenza significativamente più breve, meno nebulizzazioni e minori episodi di palpitazioni, rispetto al trattamento ad intervalli regolari, con somministrazioni del farmaco ogni

4 ore. Pertanto un approccio ragionevole del trattamento per via inalatoria per le riacutizzazioni potrebbe consistere nell'adozione di un trattamento continuo, seguito dal trattamento al bisogno nei pazienti ospedalizzati.

Non c'è evidenza che sostenga l'uso abituale di β_2 -agonisti per via endovenosa nei pazienti con gravi riacutizzazioni di asma²³⁰.

Epinefrina

L'iniezione sottocutanea o intramuscolare di epinefrina (adrenalina) è indicata per il trattamento acuto dell'anafilassi e dell'angioedema ma non è indicata abitualmente durante le riacutizzazioni di asma.

Broncodilatatori aggiuntivi

Ipratropio bromuro. L'associazione di un β_2 -agonista nebulizzato con un anticolinergico (ipratropio bromuro) può dare un miglior effetto broncodilatatore rispetto a quello ottenuto con la somministrazione di uno dei due farmaci da solo²³¹ (**Evidenza B**) e si può ricorrere a questa associazione farmacologica prima di passare alle metilxantine. Alcuni studi hanno evidenziato come l'associazione terapeutica sia associata con una percentuale minore di ospedalizzazione^{212, 232, 233} (**Evidenza A**), con un più significativo miglioramento del PEF e del FEV₁²³³ (**Evidenza B**). Dati simili sono riportati anche nella letteratura pediatrica²¹² (**Evidenza A**). Tuttavia, una volta che bambini con asma sono ospedalizzati e trattati per la riacutizzazione, l'aggiunta dell'ipratropio bromuro a un β_2 -agonista per nebulizzazione e ai glucocorticosteroidi sistemici, non sembra apportare ulteriori benefici²³⁴.

Teofillina. In relazione all'efficacia e alla relativa sicurezza dei β_2 -agonisti a rapida azione, la teofillina ha un minimo ruolo della gestione delle riacutizzazioni asmatiche²³⁵. Il suo uso è associato a gravi e potenzialmente letali effetti collaterali, specialmente nei pazienti in trattamento abituale con teofillina a lento rilascio, con un effetto broncodilatatore minore rispetto a quello dei β_2 -agonisti. Non sono stati neppure dimostrati benefici dall'aggiungere la teofillina al trattamento, negli adulti con gravi riacutizzazioni di asma. Tuttavia, in uno studio di bambini con asma a rischio di morte, la teofillina somministrata per via endovenosa determinava un ulteriore miglioramento nei pazienti che stavano già ricevendo elevati dosaggi di β_2 -agonisti per via inalatoria e endovenosa, ipratropio bromuro inalatorio e glucocorticosteroidi sistemici per via endovenosa²³⁸.

Glucocorticosteroidi sistemici. Il glucocorticosteroidi somministrati per via sistemica accelerano la risoluzione delle riacutizzazioni asmatiche ed il loro uso dovrebbe essere considerato anche nel trattamento degli episodi di

riacutizzazione, ad esclusione di quelli più lievi^{237, 238} (**Evidenza A**), in particolare se:

- la dose iniziale di β_2 -agonista a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria non ha dato l'effetto protratto
- la riacutizzazione si è sviluppata in un paziente che stava già assumendo i glucocorticosteroidi per via orale
- le precedenti riacutizzazioni hanno richiesto l'assunzione di glucocorticosteroidi somministrati per via orale

I glucocorticosteroidi per via orale hanno, in genere, la stessa efficacia di glucocorticosteroidi somministrati per via endovenosa e devono perciò essere preferiti, in quanto meno invasivi e meno costosi^{239,240}. Se il paziente ha vomitato poco dopo la somministrazione di glucocorticosteroidi per via orale, si deve nuovamente somministrare una dose simile.

La somministrazione intramuscolare può essere utilizzata nei pazienti dimessi dal Pronto Soccorso, specialmente se ci sono problemi di compliance nell'assumere la terapia da parte del paziente²⁴¹. I glucocorticosteroidi impiegano almeno 4 ore per produrre un miglioramento clinico. Una meta-analisi ha suggerito come le dosi di glucocorticosteroidi somministrati per via sistemica, equivalenti a 60-80 mg di metilprednisolone o 300-400 mg di idrocortisone al giorno, siano dosi adeguate nel paziente ospedalizzato, anche se dosi più basse come 40 mg di metilprednisolone o 200 mg di idrocortisone^{238, 242} sono probabilmente sufficienti (**Evidenza B**).

Glucocorticosteroidi somministrati per via inalatoria

I glucocorticosteroidi inalatori sono efficaci come parte della terapia delle riacutizzazioni asmatiche. Uno studio ha mostrato che la combinazione di alte dosi di glucocorticosteroidi somministrati per via inalatoria con il salbutamolo determinava un miglior effetto broncodilatatore rispetto al solo salbutamolo²⁴⁷ (**Evidenza B**) e conferivano maggiori benefici rispetto all'aggiunta di glucocorticosteroidi sistemici su tutti i parametri, compresa l'ospedalizzazione, specialmente per pazienti con gravi riacutizzazioni²⁴⁸.

I glucocorticosteroidi somministrati per via inalatoria possono essere efficaci come i glucocorticosteroidi somministrati per via orale nel prevenire le recidive^{249, 250}. Infatti, i pazienti dimessi dal Pronto Soccorso con prednisolone per via sistemica e budesonide per via inalatoria hanno una percentuale più bassa di recidiva rispetto a quei pazienti dimessi solo con il prednisolone²³⁷ (**Evidenza B**). Alte dosi di glucocorticosteroidi somministrati per via inalatoria (2,4 mg di budesonide al giorno in quattro somministrazioni giornaliere) hanno una percentuale di recidive simile all'uso di 40 mg al giorno di

prednisone somministrate per via orale²⁵¹ (**Evidenza A**). Sono necessari ulteriori studi per documentare potenziali benefici di glucocorticosteroidi somministrati per via inalatoria nelle riacutizzazioni di asma²⁵².

Magnesio. Il magnesio per via endovenosa (viene somministrato in una singola infusione di 2 g in più di 20 min.) non dovrebbe essere usato di routine: nel trattamento dell'attacco di asma, ma può aiutare a ridurre i ricoveri ospedalieri in gruppi selezionati di pazienti, come negli adulti che si presentano con un FEV₁ tra il 25-30% del valore predetto; nei pazienti adulti e nei bambini che non rispondono al trattamento iniziale, e nei bambini in cui il miglioramento del FEV₁ non va oltre il 60% del valore predetto dopo un'ora di trattamento^{253, 254} (**Evidenza A**). Il salbutamolo somministrato per nebulizzazione in una soluzione isotonica di magnesio solfato, determina maggiori benefici rispetto alla somministrazione in soluzione salina normale^{255, 256} (**Evidenza A**). La somministrazione di magnesio solfato per via endovenosa non è stata studiata nei bambini più piccoli.

Terapia con miscela elio-ossigeno. Una revisione sistematica di studi che hanno valutato l'efficacia della somministrazione di una combinazione di elio e ossigeno, rispetto alla sola somministrazione di ossigeno, sull'ostruzione del flusso aereo e sulla dispnea, suggerisce che questo trattamento non dovrebbe essere usato di routine. Esso potrebbe essere considerato per quei pazienti che non rispondono alla terapia standard²⁵⁷.

Antileucotrienici. Pochi dati suggeriscono un ruolo per gli antileucotrienici nell'asma acuto²⁵⁸.

Sedativi. I sedativi dovrebbero essere evitati rigorosamente nelle riacutizzazioni asmatiche perché gli ansiolitici ed ipnotici deprimono il centro respiratorio. Ci sono studi che hanno dimostrato un'associazione tra l'uso di questi farmaci ed evitabili morti per asma^{209, 259}.

Criteri per la dimissione dal Pronto Soccorso o per il ricovero

I criteri per determinare se il paziente deve essere dimesso dal Pronto Soccorso o invece ricoverato, sono stati revisionati succintamente e stratificati in base al consenso²⁵⁰. I pazienti con un FEV₁ o un PEF pre-trattamento al di sotto del 25% del valore teorico o del miglior valore personale o quelli con un FEV₁ o un PEF post-trattamento sotto il 40% del valore teorico o del miglior valore personale, in generale richiedono il ricovero. I pazienti invece con un FEV₁ post-trattamento del 50-60% del teorico possono essere potenzialmente dimessi,

assicurandosi che siano possibili controlli ambulatoriali e vi sia un'adeguata compliance da parte del paziente.

I pazienti con una funzione respiratoria post-trattamento $\geq 60\%$ possono essere dimessi.

La gestione dell'asma acuto in un pronto soccorso va oltre lo scopo di questo documento e i lettori devono far riferimento alle recenti revisioni sull'argomento²⁶¹.

Per i pazienti dimessi dal pronto soccorso:

- un ciclo con glucocorticosteroidi orali per almeno sette giorni negli adulti e più breve nei bambini (3-5 giorni) e il mantenimento della terapia con broncodilatatori.
- le dosi del broncodilatatore possono essere gradualmente ridotte in base al miglioramento sintomatico e obiettivo, fino al dosaggio abituale pre-riacutizzazione del β_2 -agonista a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria.
- L'ipratropio bromuro sembra non dare effetti aggiuntivi al di fuori della fase acuta e pertanto la sua somministrazione può essere rapidamente sospesa.
- il paziente dovrebbe continuare o iniziare i glucocorticosteroidi per via inalatoria.
- ricontrollare la tecnica di inalazione e come il paziente usa il misuratore di picco di flusso espiratorio. I pazienti dimessi dal Pronto Soccorso col misuratore del picco di flusso espiratorio e un piano di comportamento terapeutico hanno un miglior decorso rispetto ai pazienti dimessi senza questi presidi.
- dovrebbero essere identificati ed evitati i fattori che precipitano le riacutizzazioni
- va valutata la risposta del paziente alla riacutizzazione asmatica. Il piano di intervento in caso di riacutizzazione va, di conseguenza, modificato e vanno fornite indicazioni scritte.
- l'uso della terapia antinfiammatoria durante la riacutizzazione dovrebbe essere riconsiderato: in particolare va rivalutato se questa terapia era stata aumentata prontamente, da quanto tempo e perché i glucocorticosteroidi non erano stati aggiunti, se indicati. Considerare di mettere a disposizione del paziente del prednisone da assumere in caso di successive riacutizzazioni.
- i pazienti e i familiari vanno istruiti sul mettersi in contatto con il medico di Medicina Generale o lo specialista dell'asma entro 24 ore dalla dimissione, ribadendo l'assoluta necessità di continuare regolari controlli ambulatoriali da parte del paziente. Il medico che dimette il paziente deve prendere un appuntamento per il paziente con il medico di Medicina Generale o con lo specialista dell'asma entro pochi giorni la dimissione, al

fine di assicurarsi che il paziente continui la terapia fino a che il quadro funzionale respiratorio non sia tornato alla norma. Dati prospettici indicano che nei pazienti dimessi dal pronto soccorso si ha un miglior decorso quando i controlli vengono effettuati presso lo specialista rispetto a quando vengono effettuati dal medico di Medicina Generale²⁶².

Una riacutizzazione grave al punto da richiedere l'ospedalizzazione può riflettere il fallimento del piano di autogestione personale del paziente. I pazienti ospedalizzati possono essere particolarmente ricettivi alle informazioni e ai consigli riguardanti la loro malattia. Il personale sanitario dovrebbe cogliere l'opportunità per rivalutare le conoscenze del paziente sulle cause della riacutizzazione dell'asma, l'allontanamento dei fattori che possono causare la riacutizzazione (ad esempio l'esposizione al fumo di sigaretta), i propositi e l'uso corretto del trattamento e le decisioni da prendere in risposta al peggioramento dei sintomi e dei valori del picco di flusso²⁶³ (**Evidenza A**).

La consulenza di uno specialista sull'asma dovrebbe essere considerata per i pazienti ospedalizzati. Dopo la dimissione dall'ospedale, il paziente dovrebbe essere visto, nelle settimane successive, dal medico di Medicina Generale o dallo specialista dell'asma ad intervalli regolari, fino al ritorno del quadro funzionale respiratorio e valori ottimali per il paziente. Dovrebbero allora venire studiati piani di trattamento a lungo termine, compresa una revisione del piano di trattamento globale. I pazienti che giungono al pronto soccorso con una riacutizzazione di asma dovrebbero essere selezionati per un programma formativo, se questo è disponibile.

PARTE 5: CONSIDERAZIONI PARTICOLARI

Accorgimenti particolari devono essere tenuti in considerazione durante il monitoraggio dell'asma nel corso di gravidanza, interventi chirurgici, attività fisica, rinite, sinusite e polipi nasali, asma professionale, infezioni respiratorie, reflusso gastroesofageo, asma indotto da aspirina ed anafilassi.

Gravidanza

Spesso la gravità dell'asma durante la gravidanza si modifica per cui le pazienti devono essere sottoposte ad un attento monitoraggio e a rivalutazione del trattamento. Studi retrospettivi e prospettici hanno evidenziato che, in un terzo delle gravide affette da asma la patologia al

peggiora, in un terzo migliora e nel rimanente terzo non subisce modifiche²⁶⁵⁻²⁶⁷.

Sebbene durante la gravidanza vi sia sempre preoccupazione nella scelta dei farmaci da somministrare, uno scarso controllo dell'asma può avere effetti avversi sul feto, quali aumento della mortalità perinatale, nascite premature e basso peso alla nascita^{266, 267}. La prognosi perinatale, per i bambini nati da madri con un buon controllo dell'asma durante la gravidanza, è paragonabile a quella dei nati da madri non affette da asma²⁶⁸. Per questo motivo, l'utilizzo di farmaci che controllano efficacemente l'asma in gravidanza è giustificato, anche quando la loro sicurezza non è stata provata in modo inequivocabile. Per la maggior parte dei farmaci utilizzati nell'asma, non vi sono evidenze di un aumentato rischio per il feto. Teofillina, glucocorticosteroidi inalatori (la budesonide è stata la molecola più studiata), β_2 -agonisti e antileucotrienici (specialmente montelukast), se monitorati in modo appropriato, non sono associati ad un aumento dell'incidenza di anomalie fetali.

È stato dimostrato che glucocorticosteroidi per via inalatoria prevengono le riacutizzazioni dell'asma, soprattutto in gravidanza^{269, 270} (**Evidenza B**). Così come in altre situazioni, l'obiettivo del trattamento antiasmatico dovrebbe essere finalizzato al controllo dei sintomi e al mantenimento della normale funzione respiratoria²⁷¹. Le riacutizzazioni dovrebbero essere trattate in modo intensivo così da impedire l'ipossia fetale. Il trattamento dovrebbe comprendere β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione per via aerosolica e O_2 , utilizzando i glucocorticosteroidi per via sistemica solo se necessari. Tutti i pazienti affetti da asma devono essere informati della sicurezza del loro trattamento, le donne gravide con asma dovrebbero essere informate che il maggior rischio per il loro bambino sta nell'asma non controllato. Inoltre, dovrebbe essere ampiamente evidenziata la sicurezza dei recenti trattamenti antiasmatici. Sarebbe, inoltre, opportuno consegnare materiale didattico informativo cartaceo che, oltre a rassicurare ulteriormente la paziente, sia in grado di rafforzare il legame tra operatori sanitari e paziente^{265, 272, 273}.

Chirurgia

In corso di interventi chirurgici e nel post operatorio, i pazienti affetti da asma bronchiale sono soggetti a complicanze respiratorie dovute all'iperreattività delle vie aeree, alla broncostruzione e all'ipersecrezione della mucosa. La probabilità che queste complicanze compaiano dipende da diversi fattori, tra cui la gravità dell'asma al momento dell'intervento, il tipo di intervento (gli interventi sul torace e sull'addome superiore sono

rischiosi) e il tipo di anestesia (a maggior rischio l'anestesia generale con intubazione tracheale). Queste variabili devono essere valutate prima dell'esecuzione degli interventi chirurgici, tramite la storia anamnestica, esame obiettivo e soprattutto la misurazione della funzionalità respiratoria. Se possibile, questa valutazione dovrebbe essere effettuata diversi giorni prima dell'intervento chirurgico, per consentire l'ottimizzazione della terapia. In particolare, se il valore del FEV¹ è inferiore all'80% del miglior valore personale del paziente, è necessario eseguire un breve ciclo di terapia con glucocorticosteroidi, che riduce la broncostruzione^{274,275} (**Evidenza C**). Inoltre, i pazienti che nei sei mesi precedenti l'intervento hanno assunto glucocorticosteroidi per via sistemica, durante l'intervento dovrebbero essere sottoposte ad una copertura per via sistemica (ad esempio 100 mg di idrocortisone ogni 8 ore ev), da ridursi può rapidamente nelle ventiquattr'ore successive, dato che una terapia prolungata con glucocorticosteroidi potrebbe inibire la cicatrizzazione²⁷⁸ (**Evidenza C**).

Rinite, sinusite e poliposi nasale

Le patologie a carico delle vie respiratorie superiori possono influenzare la funzionalità delle vie inferiori in alcuni pazienti affetti da asma. Sebbene i meccanismi correlati non siano ancora stabiliti con certezza, studi recenti hanno segnalato che l'infiammazione gioca un ruolo determinante nella patogenesi della rinite, della sinusite e dei polipi nasali così come dell'asma.

Rinite. La maggior parte dei pazienti con asma ha una storia od evidenza di rinite e più del 30% dei pazienti con rinite persistente ha o svilupperà asma^{277, 278}. La rinite frequentemente precede l'asma, rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di asma²⁷⁹ ed è associata con un'aumentata gravità e consumo di risorse sanitarie nell'asma²⁸⁰. La rinite e l'asma hanno in comune alcuni fattori di rischio: allergeni domestici e ambientali come gli acari della polvere, gli epiteli di animali e, meno frequentemente, i pollini in grado di influire sia a livello nasale che bronchiale^{281,282}, gli allergeni professionali²⁸³ e fattori non specifici come l'aspirina. Per queste ragioni le Linee Guida ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) raccomandano che la presenza di asma sia considerata in tutti i pazienti con rinite e che nel piano terapeutico siano considerate entrambe²⁸⁴. Sia l'asma che la rinite sono considerate malattie infiammatorie delle vie aeree, ma vi sono alcune differenze tra le due patologie in termini di meccanismi, caratteristiche cliniche ed approccio al trattamento. Sebbene la flogosi delle mucose nasali bronchiali sia caratterizzata da un infiltrato infiammatorio simile,

l'ostruzione nasale è causata dall'iperemia mentre la contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree gioca un ruolo determinante nell'asma²⁸⁵. Il trattamento della rinite può migliorare l'asma coesistente^{286,287} (**Evidenza A**). Farmaci antiinfiammatori comprendenti i glucocorticosteroidi e i cromoni, così come gli antileucotrieni e gli anticolinergici, possono essere efficaci in entrambe le patologie.

Tuttavia, alcuni farmaci sono selettivamente efficaci nella rinite (ad esempio H₁-antistaminici) mentre altri nell'asma (ad esempio β₂-agonisti)²⁸⁸ (**Evidenza A**).

L'uso di glucocorticosteroidi intranasali per la rinite associata all'asma si è dimostrato avere limitati effetti nel migliorare l'asma e nel ridurre la morbilità per asma in alcuni ma non in tutti gli studi²⁶⁹⁻²⁹¹. Gli antileucotrieni^{125, 292}, l'immunoterapia specifica^{284, 293} e la terapia con anti-IgE^{194, 295} sono efficaci in entrambe le condizioni (**evidenza A**). Ulteriori informazioni su questo argomento dalle Linee Guida ARIA possono essere ricercate su: <http://www.whiar.com>²⁸⁴.

Sinusite. La sinusite è una complicanza delle infezioni delle alte vie respiratorie, della rinite allergica, dei polipi nasali e di altri tipi di ostruzione nasale. Sia la sinusite acuta che cronica possono peggiorare l'asma. I segni clinici della sinusite sono spesso troppo sfumate per fare una diagnosi²⁹⁸ e una conferma radiografica (TC dei seni paranasali) è raccomandata quando possibile. Nei bambini con sospetto di rinosinusite è consigliata terapia antibiotica per 10 giorni²⁹⁷ (**Evidenza B**). Il trattamento dovrebbe inoltre comprendere farmaci per ridurre la congestione nasale, come i decongestionanti nasali topici oppure i glucocorticosteroidi sistemici o nasali. Per quanto questi farmaci siano importanti, rimangono però solo il trattamento di supporto rispetto al trattamento di fondo antiastmatico^{279, 288}.

Polipi nasali. I polipi nasali, associati ad asma e rinite e, spesso, all'ipersensibilità all'aspirina²⁸⁸, si osservano soprattutto in pazienti di età superiore ai 40 anni. Diversi studi hanno evidenziato che dal 36 al 96% dei pazienti intolleranti all'aspirina ha polipi nasali e dal 29 al 70% dei pazienti con polipi nasali, questi sono anche affetti da asma^{298, 299}. I bambini con polipi nasali dovrebbero essere esaminati con particolare attenzione, al fine di escludere la fibrosi cistica e la sindrome delle ciglia immobili. I polipi nasali rispondono molto bene ai glucocorticosteroidi topici²⁸⁸. Un limitato numero di pazienti con polipi persistente nonostante il trattamento con glucocorticosteroidi può beneficiare della chirurgia.

Asma professionale. Una volta formulata la diagnosi, il provvedimento principale consiste nell'evitare

completamente l'esposizione all'agente causale³⁰⁰⁻³⁰². L'asma occupazionale può persistere anche dopo parecchi anni di allontanamento dal fattore causale, specialmente quando il paziente ha accusato a lungo i sintomi prima della diagnosi^{103,104}. La continuazione dell'esposizione all'agente causale può portare a riacutizzazioni asmatiche di crescente gravità e potenzialmente fatali³⁰⁵ e ad una minor probabilità di successiva remissione e infine ad una compromissione permanente della funzionalità respiratoria³⁰⁶. Il trattamento farmacologico è identico al trattamento per le altre forme di asma, ma non può sostituire una rigorosa prevenzione dell'esposizione ambientale. Sono consigliate visite con specialisti dell'asma o delle malattie professionali. Linee guida per la prevenzione, identificazione e gestione dell'asma professionale sono disponibili presso il sito del British Occupational Health Research Foundation <http://www.bohrf.org.uk/downloads/asthevre.pdf>

Le infezioni respiratorie

infezioni respiratorie hanno un'importante relazione con l'asma, provocando respiro sibilante e aumento dei sintomi in molti pazienti³⁰⁷. Studi epidemiologici hanno dimostrato che microrganismi associati con un aumento di sintomi di asma sono spesso virus respiratori³⁰⁸, ma raramente batteri³⁰⁹. Il virus respiratorio che più comunemente causa respiro sibilante nell'infanzia è il virus respiratorio sinciziale⁴⁵, mentre il rinovirus, responsabile del comune raffreddore, è il principale fattore scatenante del respiro sibilante e del peggioramento dell'asma nei bambini più grandi e negli adulti³¹⁰.

Anche altri virus respiratori, come per esempio il virus parainfluenzale, il virus influenzale, l'adenovirus e il coronavirus, sono i principali fattori scatenanti di respiro sibilante e del peggioramento dell'asma. Sono stati identificati diversi meccanismi potenzialmente responsabili di respiro sibilante e dell'aumento dell'iperreattività bronchiale indotti dalle infezioni respiratorie, come il danno a livello dell'epitelio delle vie aeree, la stimolazione della produzione di anticorpi IgE virus-specifici, l'aumento da rilascio di mediatori e la comparsa di una risposta asmatica ritardata ad antigeni inalanti³¹². Esiste così evidenza di come le infezioni virali siano un elemento "di potenziamento" della risposta infiammatoria, in grado di contribuire allo sviluppo di lesioni alle vie aeree tramite il potenziamento della risposta infiammatoria³¹³. Il trattamento di una riacutizzazione di origine infettiva segue gli stessi principi di quello delle altre forme di riacutizzazione asmatica: viene quindi raccomandato l'uso di un β₂-agonista a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria e la precoce introduzione di glucocorticosteroidi per via orale o l'aumento dei glucocorticosteroidi per via

inalatoria. Dato che spesso i sintomi asmatici possono persistere tre settimane dopo l'infezione, il trattamento antinfiammatorio dovrebbe essere continuato alcune settimane, per garantire un controllo adeguato dell'asma. Il ruolo di infezioni croniche da *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* nella patogenesi o nel peggioramento dell'asma è tuttora incerto³¹⁴. Il beneficio di una terapia antibiotica con macrolidi rimane incerta³¹⁵⁻³¹⁷.

Reflusso gastroesofageo

La relazione tra l'aumento dei sintomi asmatici, soprattutto notturni e il reflusso gastroesofageo rimane una questione dibattuta, sebbene questa condizione abbia una prevalenza di quasi tre volte superiore in tutti i pazienti con asma quando confrontati alla popolazione generale^{318,119}. La maggior parte di questi pazienti presenta anche ernia iatale; inoltre, l'uso di teofillina e β_2 -agonisti orali potrebbe aumentare la probabilità di comparsa dei sintomi, per il rilassamento dello sfintere esofageo inferiore. La diagnosi può essere effettuata con maggior certezza attuando monitoraggio simultaneo del pH esofageo e della funzionalità respiratoria. Dovrebbe essere prescritto il trattamento medico per alleviare i sintomi del reflusso, dato che tale trattamento è spesso efficace, e prevede l'assunzione di pasti piccoli e frequenti; vanno evitati l'assunzione di cibi e bevande tra i pasti principali e specialmente prima di coricarsi, i cibi grassi, l'alcol, la teofillina e i β_2 -agonisti per via orale, consigliato invece l'uso di anti-H2 o inibitori della pompa protonica, i farmaci che aumentano la pressione esofagea inferiore e alzare la testata del letto. Nei soggetti con asma senza una chiara correlazione tra il reflusso gastroesofageo e i sintomi respiratori, il ruolo del trattamento anti-reflusso nel controllo dell'asma non è chiaro, dato che non migliora sempre la funzionalità respiratoria, i sintomi dell'asma o l'asma notturno, né riduce l'uso dei farmaci antiasmatici. Alcuni sottogruppi di pazienti potrebbero trarne beneficio, ma risulta difficile prevedere quali pazienti risponderanno a questa terapia³²⁰. La chirurgia per il reflusso gastroesofageo è riservata ai pazienti più gravemente sintomatici, con una esofagite documentata adeguatamente e dopo il fallimento del trattamento medico e tenendo presente che non si ha esito favorevole per tutti i pazienti. Dovrebbe essere dimostrato che il reflusso è responsabile dei sintomi dell'asma nei pazienti asmatici, prima di consigliare il trattamento chirurgico^{321,322}.

Asma indotto da aspirina (AIA)

Circa il 28% dei pazienti asmatici adulti, raramente bambini, presenta riacutizzazioni asmatiche scatenate dall'aspirina e da altri farmaci antinfiammatori non

steroidi (FANS). Questa sindrome è più frequente nell'asma grave³²³. Il decorso della malattia e il suo quadro clinico sono caratteristici³²⁴. Nella maggior parte dei pazienti, la prima manifestazione di sintomi, che può comprendere rinite vasomotoria e rinorrea profusa, si verifica nella terza-quarta decade di vita. Dopo alcuni mesi la congestione nasale diviene cronica e l'accertamento spesso rivela la presenza di polipi nasali. L'asma e l'intolleranza all'aspirina si sviluppano negli stadi successivi di malattia. In questi soggetti, l'asma tende a protrarsi nel tempo. L'intolleranza si presenta come un unico quadro: entro un'ora dall'ingestione dell'aspirina, si verifica una riacutizzazione asmatica intensa, spesso accompagnata da rinorrea, irritazione congiuntivale e rossore alla testa e al collo. Queste manifestazioni sono pericolose: in effetti, una singola assunzione di aspirina, o di un altro farmaco anti-cicloossigenasi, può provocare broncospasmo violento, shock, perdita di coscienza e l'arresto respiratorio^{325,326}. Nei pazienti con asma da aspirina è stata riscontrata, a livello delle vie aeree, una persistente infiammazione, con marcata eosinofilia, distruzione epiteliale, produzione di citochine ed una modifica verso l'alto delle molecole di adesione^{327, 328}. Nei pazienti con asma indotto dall'aspirina la patologia è caratterizzata da un notevole aumento dell'espressione di interleuchina-5 (IL-5) a livello delle vie aeree, nota per essere coinvolta nel reclutamento, attivazione, maturazione e sopravvivenza degli eosinofili³²⁸.

Questi pazienti, nei quali l'asma è caratterizzato dall'aumento della produzione di cisteinil leucotrieni, presentano a livello bronchiale anche una sovraespressione della sintetasi di leucotrieni C4 (LTC4 e). Questo si spiega in parte con un polimorfismo genico del gene LTC4-sintetasi, riscontrato nel 70% dei pazienti con asma indotto da aspirina³²⁹. Tuttavia l'esatto meccanismo attraverso cui l'aspirina scatena la broncoostruzione rimane incerto³³⁰. Non tutti i farmaci potenzialmente pericolosi producono una reazione avversa con la stessa frequenza; dipende dalla potenza di inibizione delle cicloossigenasi del farmaco, così come dal dosaggio e dalla sensibilità individuale del paziente³²⁹. Sebbene la storia clinica del paziente possa essere suggestiva di asma indotto da aspirina, la diagnosi potrà essere confermata con certezza solo con la prova di stimolazione con aspirina, condotta solo ove esiste un servizio di rianimazione cardiopolmonare³³¹. In vitro non esiste una prova adatta alla diagnosi clinica di routine. Quando è necessario confermare la diagnosi di asma indotto da aspirina, il paziente potrà essere sottoposto alla prova di stimolazione quando l'asma è in fase di remissione ed il FEV₁ maggiore del 70% del predetto o del miglior valore personale. Le prove di stimolazione bronchiale e nasale con aspirina lisina sono più innocue di quelle orali e devono essere

eseguite in centri specializzati^{332, 333}. L'intolleranza all'aspirina o ai FANS, una volta sviluppatasi, persiste per tutta la vita. I pazienti con asma indotto da aspirina dovrebbe evitare l'assunzione di aspirina e di tutti i prodotti che la contengono, degli altri analgesici che inibiscono la cicloossigenasi e dell'idrocortisone emisuccinato³³⁴. Tuttavia questo non è sufficiente per prevenire la progressione della patologia infiammatoria. A carico del tratto respiratorio. Dati preliminari suggeriscono che inibitori altamente selettivi di COX-2 possano costituire un'alternativa per quei pazienti che necessitano di fare un FANS. La somministrazione deve essere eseguita sotto la supervisione dello specialista e l'osservazione deve essere protratta per almeno un'ora dopo la somministrazione³³⁵. I glucocorticosteroidi continuano a costituire il trattamento principale, gli antileucotrienici potrebbero essere utilizzati per un controllo aggiuntivo della patologia^{332, 336} (**Evidenza B**). Per i pazienti con asma e sensibilità ai FANS, affetti da altra patologia che richieda l'utilizzo di un FANS, potrebbe essere eseguita la desensibilizzazione in ospedale, sotto la guida dello specialista³³⁷. Per la maggior parte dei pazienti con asma indotto da aspirina, dopo la desensibilizzazione all'aspirina ingestione quotidiana di 600-1200 mg di aspirina riduce i sintomi legati all'infiammazione mucosale, soprattutto nasale³³². Generalmente, i pazienti asmatici, specialmente quelli con l'inizio della malattia in età adulta ed associata a malattia delle alte vie aeree (poliposi nasale), dovrebbe essere sconsigliato l'uso di FANS, mentre dovrebbe essere consigliato l'uso di paracetamolo.

Anafilassi e asma

L'anafilassi è una condizione potenzialmente fatale che può sia simulare che complicare l'asma grave. Il trattamento efficace dell'anafilassi richiede una diagnosi precoce. La possibilità di scatenare anafilassi dovrebbe essere considerata quando farmaci e sostanze biologiche sono somministrate, specialmente per via iniettiva. Le più comuni cause identificabili di anafilassi sono immunoterapia specifica, l'intolleranza alimentare (arachidi, pesce, crostacei, uova, latte) vaccini, punture di insetti, latex, farmaci (antibiotici betalattamici, aspirina e FANS, ACE-inibitori) e l'esercizio fisico. I sintomi dell'anafilassi comprendono rossore, prurito, orticaria ed angioedema; i sintomi legati al coinvolgimento delle vie aeree superiori ed inferiori come stridore, dispnea, respiro sibilante o apnea, capogiri o sincope, con o senza ipotensione; sintomi gastrointestinali come per esempio nausea, vomito, crampi e diarrea. L'anafilassi indotta da sforzo, spesso associata ad allergia a farmaci o ad alimenti, è una singolare allergia fisica e dovrebbe essere differenziata dall'asma da sforzo³³⁸. Una crisi anafilattica a livello delle vie aeree potrebbe spiegare l'improvviso insorgenza di riacutizzazioni

asmatiche e la loro relativa resistenza a dosi acute di β_2 -agonisti nell'asma instabile grave¹⁸⁰. Nel caso esista la possibilità che l'anafilassi sia coinvolta nella riacutizzazione asmatica, l'adrenalina dovrebbe essere il broncodilatatore di scelta. Nella crisi anafilattica, l'intervento immediato è cruciale e comprende l'uso di ossigeno, adrenalina, antistaminici iniettabili, glucocorticosteroidi e fluidi endovena. La prevenzione di un'eventuale recidiva di una crisi anafilattica dipende dall'identificazione della causa e dalle relative istruzioni al paziente riguardo alle misure preventive dei fattori scatenanti e riguardo all'autogestione del trattamento d'urgenza con adrenalina predosata³³⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Charlton I, Charlton G, Broomfield J, Mullee MA. Evaluation of peak flow and symptoms only self management plans for control of asthma in general practice. *BMJ* 1990;301(6765):1355-9.
2. Cote J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1509-14.
3. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1): 353-9.
4. Jones KP, Mullee MA, Middleton M, Chapman E, Holgate ST. Peak flow based asthma self-management: a randomised controlled study in general practice. British Thoracic Society Research Committee. *Thorax* 1995;50(8):851-7.
5. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, Kava T, Kiviranta K, Kuusisto P, et al. Randomised comparison of guided selfmanagement and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ* 1996;312(7033):748-52.
6. Turner MO, Taylor D, Bennett R, FitzGerald JM. A randomized trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):540-6.
7. Sommaruga M, Spanevello A, Migliori GB, Neri M, Callegari S, Majani G. The effects of a cognitive behavioural intervention in asthmatic patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50(5):398-402.
8. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112(6):1534-8.
9. Kohler CL, Davies SL, Bailey WC. How to implement an asthma education program. *Clin Chest Med* 1995;16(4):557-65.
10. Bailey WC, Richards JM, Jr., Brooks CM, Soong SJ, Windsor RA, Manzella BA. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Arch Intern Med* 1990;150(8):1664-8.
11. Murphy VE, Gibson PG, Talbot PI, Kessell CG, Clifton VL. Asthma self-management skills and the use of asthma education during pregnancy. *Eur Respir J* 2005;26(3):435-41.

12. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322(7286):583-5.
13. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7402):1308-9.
14. Griffiths C, Foster G, Barnes N, Eldridge S, Tate H, Begum S, et al. Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthma care in a deprived multiethnic area: the east London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). *BMJ* 2004;328(7432):144.
15. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (1): CD004107.
16. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (1):CD001117.
17. Haby MM, Waters E, Robertson CF, Gibson PG, Ducharme FM. Interventions for educating children who have attended the emergency room for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1.
18. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2):CD001005.
19. Cabana MD, Slish KK, Evans D, Mellins RB, Brown RW, Lin X, et al. Impact care education on patient outcomes. *Pediatrics* 2006;117:2149-57.
20. Levy M, Bell L. General practice audit of asthma in childhood. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984;289(6452):1115-6.
21. Ong LM, de Haes JC, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1995;40(7):903-18.
22. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152(9):1423-33.
23. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J* 2000;16(2):333-48.
24. Clark NM, Gong M, Schork MA, Kaciroti N, Evans D, Roloff D, et al. Long-term effects of asthma education for physicians on patient satisfaction and use of health services. *Eur Respir J* 2000;16(1):15-21.
25. Cegala DJ, Marinelli T, Post D. The effects of patient communication skills training on compliance. *Arch Fam Med* 2000;9(1):57-64.
26. Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary care. *Eur Respir Rev* 2005;14(96):117-22.
27. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy and Immunology. *Chest* 2005;127(1):335-71.
28. Voshaar T, App EM, Berdel D, Buhl R, Fischer J, Gessler T, et al. [Recommendations for the choice of inhalatory systems for drug prescription]. *Pneumologie* 2001;55(12):579-86.
29. Meade CD, McKinney WP, Barnas GP. Educating patients with limited literacy skills: the effectiveness of printed and videotaped materials about colon cancer. *Am J Public Health* 1994;84(1):119-21.
30. Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, Tringali CA, Bucher JA, Localio RA. Using pictographs to enhance recall of spoken medical instructions. *Patient Educ Couns* 1998;35(2):83-8.
31. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? *Patient Educ Couns* 1997;32(1 Suppl):S21-33.
32. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: a evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
33. Newman SP. Inhaler treatment options in COPD. *Eur Respir Rev* 2005;14(96):102-8.
34. Coutts JA, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992;67(3):332-3.
35. Franchi M, Carrer P. Indoor air quality in schools: the EFA project. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57(2):120-2.
36. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(1):3-14.
37. Bousquet J, Yssel H, Vignola AM. Is allergic asthma associated with delayed fetal maturation or the persistence of conserved fetal genes? *Allergy* 2000;55(12):1194-7.
38. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000;55(1):2-10.
39. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
40. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-48.
41. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139(2):261-6.
42. Robinson DS, Larche M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* 2004;114(10):1389-97.
43. I solauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):444S-50S.
44. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288(8):963-72.
45. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.
46. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):403-10.
47. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998;53(2):117-23.
48. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52(10):905-14.

49. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;54(3):220-8.
50. Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talarico F, Baba M, Sole D, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;68(3):233-6.
51. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(3):116-24.
52. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children - a 14-year study. *Pediatrics* 1968;42(5):793-802.
53. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):251-6.
54. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998;317(7166):1105-10.
55. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD001187.
56. Sheffer AL. Allergen avoidance to reduce asthma-related morbidity. *N Engl J Med* 2004;351(11):1134-6.
57. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *N Engl J Med* 2003;349(3):207-8.
58. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, 3rd, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351(11):1068-80.
59. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(5):1046-60.
60. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005;60(9):1112-5.
61. Luczynska C, Tredwell E, Smeeton N, Burney P. A randomized controlled trial of mite allergen-impermeable bed covers in adult mite-sensitized asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2003;33(12):1648-53.
62. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003;349(3):225-36.
63. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):169-76.
64. Custovic A, Green R, Taggart SC, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, et al. Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996;26(11):1246-52.
65. Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedren M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(6):1012-7.
66. Enberg RN, Shamie SM, McCullough J, Ownby DR. Ubiquitous presence of cat allergen in cat-free buildings: probable dispersal from human clothing. *Ann Allergy* 1993;70(6):471-4.
67. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83(4):730-4.
68. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lukk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(4 Pt 1):842-6.
69. Denning DW, O'Driscoll B R, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27(3):615-26.
70. Hirsch T, Hering M, Burkner K, Hirsch D, Leupold W, Kerkmann ML, et al. House-dust-mite allergen concentrations (Der f 1) and mold spores in apartment bedrooms before and after installation of insulated windows and central heating systems. *Allergy* 2000;55(1):79-83.
71. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1308-11.
72. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57(3):226-30.
73. Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(2):167-72.
74. Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, Neller AH, Best TL, Petroeschovsky AL, et al. Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(11):1272-8.
75. Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, et al. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):303-6.
76. Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J et al. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* 1999;54(8):670-4.
77. Chen LL, Tager IB, Peden DB, Christian DL, Ferrando RE, Welch BS, et al. Effect of ozone exposure on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Chest* 2004;125(6):2328-35.
78. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P, et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* 2001;56(6):468-71.
79. Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J* 1998;11(3):694-701.
80. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):290-9.
81. Vandenplas O, Delwiche JP, Depelchin S, Sibille Y, VandeWeyer R, Delaunois L. Latex gloves with a lower protein content reduce bronchial reactions in subjects with occupational asthma caused by latex. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(3 Pt 1):887-91.

82. Hunt LW, Boone-Orke JL, Fransway AF, Fremstad CE, Jones RT, Swanson MC, et al. A medical-center-wide, multidisciplinary approach to the problem of natural rubber latex allergy. *J Occup Environ Med* 1996;38(8):765-70.
83. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S470-5.
84. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):168-74.
85. Taylor SL, Bush RK, Selner JC, Nordlee JA, Wiener MB, Holden K, et al. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(6):1159-67.
86. Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31(2):219-25.
87. Covar RA, Macomber BA, Szefer SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25(1):169-90.
88. Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH, Wiselka MJ, Leese J, Ayres J, et al. Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 1998;351(9099):326-31.
89. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):488-93.
90. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD000364.
91. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345(21):1529-36.
92. Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2):138-44.
93. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003;58(12):1036-41.
94. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320(7238):827-32.
95. Rietveld S, van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med* 1999;29(6):1359-66.
96. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000;356(9234):982-7.
97. Lehrer PM, Isenberg S, Hochron SM. Asthma and emotion: a review. *J Asthma* 1993;30(1):5-21.
98. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999;23(2):217-33.
99. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73(4):526-9.
100. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):34-9.
101. Patterson PE, Harding SM. Gastroesophageal reflux disorders and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5(1):63-7.
102. Chien S, Mintz S. Pregnancy and menses. In: Weiss EB, Stein M, eds. *Bronchial asthma Mechanisms and therapeutics*. Boston: Little Brown; 1993:p. 1085-98.
103. Barron WM, Leff AR. Asthma in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(3):510-1.
104. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
105. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
106. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115(5):1265-70.
107. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2005.
108. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99(5):553-8.
109. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with healthcare utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1647-52.
110. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002;122(6):2217-23.
111. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
112. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6.
113. Zeiger RS, Baker JW, Kaplan MS, Pearlman DS, Schatz M, Bird S, et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAMI study. *Respir Med* 2004;98(9):898-905.
114. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35(1):1-4.
115. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993;87(5):331-44.
116. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339(3):147-52.
117. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
118. Reiff DB, Choudry NB, Pride NB, Ind PW. The effect of prolonged submaximal warm-up exercise on exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(2):479-84.

119. Ram FS, Robinson SM, Black PN. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
120. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD002738.
121. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340(3):197-206.
122. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000;55(6):478-83.
123. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 1):1123-9.
124. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31(4):616-24.
125. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20(10):1549-58.
126. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med* 2002;96(6):432-8.
127. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1907-14.
128. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343(8904):1006-8.
129. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337(20):1412-8.
130. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):325-32.
131. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990;64(2 Pt 2):241-57.
132. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(2 Pt 2):297-301.
133. Ostergaard P, Pedersen S. The effect of inhaled disodium cromoglycate and budesonide on bronchial responsiveness to histamine and exercise in asthmatic children: a clinical comparison. In: Godfrey S, ed. *Glucocorticosteroids in childhood asthma*. 1987:55-65.
134. Francis RS, McEnery G. Disodium cromoglycate compared with beclomethasone dipropionate in juvenile asthma. *Clin Allergy* 1984;14(6):537-40.
135. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55(11):913-20.
136. Tasche MJ, van der Wouden JC, Uijen JH, Ponsioen BP, Bernsen RM, van Suijlekom-Smit LW, et al. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1-4-year-old children with moderate asthma. *Lancet* 1997;350(9084):1060-4.
137. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2594-603.
138. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2583-93.
139. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327(20):1420-5.
140. Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH, Knight A, et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(3 Pt 1):622-5.
141. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, Kalberg C, Cox F, Emmett A, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(6):463-70.
142. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320(7246):1368-73.
143. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344(8917):219-24.
144. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1481-8.
145. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003;22(5):787-94.
146. Ind PW, Villasante C, Shiner RJ, Pietinalho A, Boszormenyi NG, Soliman S, et al. Safety of formoterol by Turbuhaler as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur Respir J* 2002;20(4):859-66.
147. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Braillon P, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001;56(4):272-8.
148. Boonsawat W, Charoenratanakul S, Pothirat C, Sawanyawisuth K, Seearamroongruang T, Bengtsson T, et al. Formoterol (OXIS) Turbuhaler as a rescue therapy compared with salbutamol pMDI plus spacer in patients with acute severe asthma. *Respir Med* 2003;97(9):1067-74.
149. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19(2):139-47.
150. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006;7:13.

151. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):213-9.
152. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(3):221-34.
153. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(5):391-8.
154. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistoletti M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):129-36.
155. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1403-18.
156. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129(2):246-56.
157. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26(5):819-28.
158. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002314.
159. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
160. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):410-8.
161. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178(5):223-5.
162. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48(3):233-8.
163. Cates CC, Bara A, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD000052.
164. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1736-44.
165. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1862-8.
166. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319(7202):87-90.
167. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58(3):211-6.
168. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58(3):204-10.
169. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1088-95.
170. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;120(2):423-30.
171. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97(3):234-41.
172. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 (4 Pt 1):1187-94.
173. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327(7420):891.
174. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95 (1 Pt 1):29-33.
175. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):578-85.
176. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Ellsworth A, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(1):66-71.
177. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70(4):288-98.
178. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1235-40.
179. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
180. Ayres JG, Jyothish D, Ninan T. Brittle asthma. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(1):40-4.
181. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(26):1966-73.

182. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184-90.
183. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309-16.
184. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125(4):1378-86.
185. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(4):632-8.
186. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, 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(6):583-93.
187. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;353(9150):364-9.
188. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
189. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326(7399):1115.
190. Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2004;59(12):1041-5.
191. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD004109.
192. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstatter R, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100(5):785-94.
193. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004;9(4):528-34.
194. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows R, M.A. CONCEPT: A one year, multi centre, randomized double blind, double-dummy comparison of salmeterol/fluticasone propionate using a stable dosing regimen with formoterol/budesonide using an adjustable maintenance regimen in adults with persistent asthma. *Clinical Therapeutics* 2005;27:1-14.
195. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28(1):182-99.
196. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9405):271-5.
197. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368(9537):744-53.
198. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):149-60.
199. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33.
200. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005;127(4):1227-31.
201. Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterising patients. *Lancet* 2005;365(9463):974-6.
202. FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, eds. Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology. 5th edition. St. Louis, MO: Mosby; 1996:p. 63-7.
203. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):889-93.
204. Beasley R, Miles J, Fishwick D, Leslie H. Management of asthma in the hospital emergency department. *Br J Hosp Med* 1996;55(5):253-7.
205. FitzGerald JM. Development and implementation of asthma guidelines. *Can Respir J* 1998;5 Suppl A:85-8S.
206. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, FitzGerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1804-9.
207. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268(24):3462-4.
208. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7(9):1602-9.
209. Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilizers. *BMJ* 1996;312(7023):79-82.
210. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23(6):1236-41.
211. Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
212. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998;317(7164):971-7.
213. Shim CS, Williams MH, Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980;68(1):11-3.
214. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, Avena LA, Borgiani MT, Fiorenza RF, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(9):1321-30.
215. Findley LJ, Sahn SA. The value of chest roentgenograms in acute asthma in adults. *Chest* 1981;80(5):535-6.
216. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA* 1983;249(15):2043-6.

217. Cates C, FitzGerald JM, O'Byrne PM. Asthma. *Clin Evidence* 2000;3:686-700.
218. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117(3):728-33.
219. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;124(4):1312-7.
220. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 1993;22(12):1842-6.
221. Lin RY, Sauter D, Newman T, Sirleaf J, Walters J, Tavakol M. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1993;22(12):1847-53.
222. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(1):41-7.
223. Gawchik SM, Sacchar CL, Noonan M, Reasner DS, DeGraw SS. The safety and efficacy of nebulized levalbuterol compared with racemic albuterol and placebo in the treatment of asthma in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(4):615-21.
224. Lotvall J, Palmqvist M, Arvidsson P, Maloney A, Ventresca GP, Ward J. The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):726-31.
225. Milgrom H, Skoner DP, Bensch G, Kim KT, Claus R, Baumgartner RA. Low-dose levalbuterol in children with asthma: safety and efficacy in comparison with placebo and racemic albuterol. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):938-45.
226. Nowak R, Emerman C, Hanrahan JP, Parsey MV, Hanania NA, Claus R, et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. *Am J Emerg Med* 2006;24(3):259-67.
227. Carl JC, Myers TR, Kirchner HL, Kercksmar CM. Comparison of racemic albuterol and levalbuterol for treatment of acute asthma. *J Pediatr* 2003;143(6):731-6.
228. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2002;122(1):160-5.
229. Bradding P, Rushby I, Scullion J, Morgan MD. As-required versus regular nebulized salbutamol for the treatment of acute severe asthma. *Eur Respir J* 1999;13(2):290-4.
230. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta₂-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2.
231. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107(4):363-70.
232. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114(2):365-72.
233. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1862-8.
234. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(12):1329-34.
235. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta₂-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4.
236. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001;119(5):1480-8.
237. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281(22):2119-26.
238. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
239. Ratto D, Alfaro C, Sipsley J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988;260(4):527-9.
240. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986;1(8474):181-4.
241. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr* 2000;136(3):298-303.
242. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
243. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002;122(2):624-8.
244. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39(10):794-7.
245. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341(8841):324-7.
246. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1987;147(12):2201-3.
247. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):698-703.
248. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(11):1231-6.

249. Lee-Wong M, Dayrit FM, Kohli AR, Acquah S, Mayo PH. Comparison of high-dose inhaled flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma. *Chest* 2002;122(4):1208-13.
250. Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, Boe J, Lofdahl CG, Selroos O, et al. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J Asthma* 1998;35(8):647-55.
251. FitzGerald JM, Becker A, Chung K, Lee J. Randomized, controlled, multi center study to compare double does versus maintenance does of inhaled corticosteroids (ICS) during asthma exacerbations. For the Canadian Asthma Exacerbation Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000.
252. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
253. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
254. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172(2):96.
255. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner B, Hughes R, Knopp J, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003898.
256. Blitz M, Blitz S, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J, et al. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest* 2005;128(1):337-44.
257. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Rowe B. Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest* 2003;123(3):891-6.
258. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, Skobeloff E, Chen Y, Bonuccelli CM, et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004;126(5):1480-9.
259. FitzGerald JM, Macklem P. Fatal asthma. *Annu Rev Med* 1996;47:161-8.
260. Grunfeld A, Fitzgerald JM. Discharge considerations in acute asthma. *Can Respir J* 1996;3:322-24.
261. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125(3):1081-102.
262. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Wald J, Falkoff R, Schatz M. Facilitated referral to asthma specialist reduces relapses in asthma emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87(6):1160-8.
263. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001117.
264. Baren JM, Boudreaux ED, Brenner BE, Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, et al. Randomized controlled trial of emergency department interventions to improve primary care follow-up for patients with acute asthma. *Chest* 2006;129:257-65.
265. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, postpartum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(3):509-17.
266. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 2):S330-6.
267. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1091-5.
268. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(4):1170-4.
269. National Asthma Education Program. Report of the working group on asthma and pregnancy: management of asthma during pregnancy. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health; 1993. Report No.: NIH Publication Number 93-3279A.
270. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(1):150-4.
271. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;25(4):731-50.
272. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):34-46.
273. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, et al. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(4):686-95.
274. Fung DL. Emergency anesthesia for asthma patients. *Clin Rev Allergy* 1985;3(1):127-41.
275. Kingston HG, Hirshman CA. Perioperative management of the patient with asthma. *Anesth Analg* 1984;63(9):844-55.
276. Oh SH, Patterson R. Surgery in corticosteroid-dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53(6):345-51.
277. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):301-4.
278. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46(12):895-901.
279. Settiple RJ, Hagy GW, Settiple GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15(1):21-5.
280. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35(3):282-7.
281. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19(4):419-24.
282. Shibasaki M, Hori T, Shimizu T, Isoyama S, Takeda K, Takita H. Relationship between asthma and seasonal allergic rhinitis in school children. *Ann Allergy* 1990;65(6):489-95.
283. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10(7):1513-5.

284. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-334.
285. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(4):877-83.
286. Pauwels R. Influence of treatment on the nose and/or the lungs. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 2:37-40S.
287. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):636-42.
288. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 2):463-8.
289. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD003570.
290. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60(7):875-81.
291. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(3):415-9.
292. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116(5):338-44.
293. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001186.
294. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59(7):709-17.
295. Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, Beischer D, Ihorst G, Kamin W, et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(5):728-35.
296. Rossi OV, Pirila T, Laitinen J, Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103(2):209-13.
297. Morris P. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
298. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996;17(5):243-9.
299. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E, et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyper responsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1):99-103.
300. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999:p. 1-4.
301. Chan-Yeung M, Desjardins A. Bronchial hyper responsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). Serial observations before and after development of symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(6):1606-9.
302. Bernstein DI, Cohn JR. Guidelines for the diagnosis and evaluation of occupational immunologic lung disease: preface. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84 (5 Pt 2):791-3.
303. Mapp CE, Corona PC, De Marzo N, Fabbri L. Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am Rev Respir Dis* 1988;137(6):1326-9.
304. Lin FJ, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. Longitudinal decline in lung function in patients with occupational asthma due to western red cedar. *Occup Environ Med* 1996;53(11):753-6.
305. Fabbri LM, Danieli D, Crescioli S, Bevilacqua P, Meli S, Saetta M, et al. Fatal asthma in a subject sensitized to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(6):1494-8.
306. Malo JL. Compensation for occupational asthma in Quebec. *Chest* 1990;98(5 Suppl):236S-9S.
307. Gern JE, Lemanske RF, Jr. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003;50(3):555-75, vi.
308. Busse WW. The role of respiratory viruses in asthma. In: Holgate S, ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Press; 1993:p. 345-52.
309. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000;21(2):301-13.
310. Grunberg K, Sterk PJ. Rhinovirus infections: induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 2:65-73S.
311. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998;53(10):922-32.
312. Weiss ST, Tager IB, Munoz A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):573-8.
313. Busse WW. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(4):671-83.
314. Hansbro PM, Beagley KW, Horvat JC, Gibson PG. Role of atypical bacterial infection of the lung in predisposition/protection of asthma. *Pharmacol Ther* 2004;101(3):193-210.
315. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1):CD002997.
316. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD002997.
317. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006;354(15):1589-600.
318. Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(1):42-5.
319. Sontag SJ. Why do the published data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma? *Am J Med* 2000;108 Suppl 4A:159-69S.
320. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.

321. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985;145(10):1882-8.
322. Nelson HS. Is gastroesophageal reflux worsening your patients with asthma. *J Resp Dis* 1990;11:827-44.
323. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):913-21.
324. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16(3):432-6.
325. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(1):51-6.
326. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74(4 Pt 2):617-22.
327. Nasser SM, Pfister R, Christie PE, Sousa AR, Barker J, Schmitz-Schumann M, et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):90-6.
328. Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Profound over expression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113 (1-3):355-7.
329. Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 2):S142-6.
330. Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin-sensitive asthma. *Chest* 1985;87(3):386-91.
331. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oraland bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15(5):863-9.
332. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):5-13.
333. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):581-6.
334. Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawska-Mysik G, Sek S. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(4):530-6.
335. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(1):9-14.
336. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111(6):547-59.
337. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69(1 Pt 1):11-9.
338. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66(2):106-11.
339. The diagnosis and management of anaphylaxis. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 2):S465-528.

CAPITOLO

5

IMPLEMENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA DELL'ASMA NEL SISTEMA SANITARIO

MESSAGGI PRINCIPALI

- Linee Guida basate sull'evidenza devono essere implementate e divulgate a livello nazionale e locale allo scopo di modificare la pratica medica e migliorare la gestione del paziente asmatico.
- L'implementazione delle Linee Guida dell'asma dovrebbe coinvolgere diversi gruppi professionali ed altri consegnatari e considerare le circostanze culturali ed economiche locali.
- Una parte importante del processo di implementazione è quello di stabilire un sistema per valutare l'efficacia e la qualità della cura.
- Le persone coinvolte nell'adattamento e nell'implementazione delle Linee Guida richiedono la conoscenza dei costi e l'effettivo costo delle varie raccomandazioni nella gestione della cura dell'asma.
- GINA ha sviluppato un certo numero di risorse e di programmi per favorire l'implementazione e la diffusione delle Linee Guida.

INTRODUZIONE

È stato dimostrato in una varietà di diverse situazioni che la cura del paziente, in accordo con le raccomandazioni delle Linee Guida dell'asma, porta a risultati migliori. Le Linee Guida sono progettate per assicurare che tutti i membri di un team per la cura dei pazienti siano informati sugli obiettivi del trattamento e sui diversi modi di realizzare questi obiettivi. Questi aiutano nella cura clinica, possono servire come base per la verifica ed il pagamento, e fungono da punto di partenza per la formazione dei professionisti del settore medico-sanitario e dei pazienti.

Tuttavia, per effettuare i cambiamenti nella pratica medica ed ottenere i conseguenti miglioramenti nei risultati raggiunti, le Linee Guida basate sull'evidenza devono essere implementate e diffuse a livello nazionale e locale. La diffusione comprende l'istruzione dei clinici per migliorare la loro consapevolezza, le conoscenze, e per capire le raccomandazioni delle Linee Guida. Questa è una parte dell'implementazione che coinvolge la traduzione delle Linee Guida di riferimento per la gestione dell'asma nella vita pratica del paziente, con un miglioramento della

salute del paziente. L'implementazione rimane un problema difficile universalmente. Le barriere all'implementazione variano dalla scarsità delle infrastrutture che impedisce la consegna delle medicine nelle zone più remote del paese, ai fattori culturali che rendono i pazienti riluttanti ad usare i farmaci prescritti (per esempio, preparazioni inalatorie) e la mancanza di uso da parte del medico delle Linee Guida di riferimento.

Un importante ostacolo alla efficace traduzione della Linee Guida dell'asma nella pratica clinica è l'accesso ai farmaci disponibili ed acquistabili, specialmente per i pazienti che vivono in paesi economicamente meno sviluppati e dove il costo del trattamento è alto rispetto al reddito medio.

STRATEGIE DI IMPLEMENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA

L'implementazione delle Linee Guida dell'asma dovrebbe iniziare con la regolazione degli obiettivi e con lo sviluppo delle strategie per la cura dell'asma, attraverso la collaborazione fra diversi gruppi professionali, compreso sia il personale medico che paramedico, i funzionari della sanità pubblica, i pazienti, i gruppi di impegno sull'asma, ed il grande pubblico. Gli obiettivi e le strategie d'implementazione varieranno da paese a paese, e all'interno di ogni paese, per ragioni economiche, culturali e legate all'ambiente. Nella **figura 5-1** sono indicati gli obiettivi comuni per l'implementazione.

Il punto seguente è l'adattamento delle Linee Guida sulla gestione dell'asma per l'uso locale per i gruppi di professionisti primari e secondari del settore medico-sanitario. Molti paesi a reddito medio-basso non considerano l'asma una malattia ad alta priorità, poiché altre malattie respiratorie più comuni, quali la tubercolosi e la polmonite, costituiscono importanti problemi di sanità pubblica¹. Di conseguenza, l'implementazione di pratiche Linee Guida dell'asma, in paesi a basso reddito, dovrebbe avere una procedura semplice per separare le malattie infettive da quelle non infettive; misure obiettive semplici per la diagnosi e la gestione quale il picco di flusso espiratorio (PEF)²; per il controllo dell'asma i farmaci suggeriti devono essere disponibili, acquistabili e a basso rischio; un regime semplice per riconoscere asma grave; una semplicità nella diagnosi e gestione dell'asma in relazione alle limitate risorse disponibili.

Successivamente, le Linee Guida adattate devono ampiamente essere diffuse nelle sedi usando formati multipli. Questo può essere realizzato, per esempio,

Figura 5-1. Elenco dei problemi per l'implementazione delle Linee Guida dell'asma a livello locale o nazionale

- Quali sono le dimensioni del problema e le difficoltà legate all'asma in questo paese o regione?
- Che accordi saranno presi per la gestione comune fra i diversi addetti alla sanità (medici ed infermieri, medici ospedalieri e medici di medicina generale)?
- Come sarà collegato il trattamento medico con le attrezzature sanitarie della Comunità e le iniziative educative?
- Quali sono i principali fattori in questo paese o regione che potrebbero contribuire ad impedire lo sviluppo dell'asma, o potrebbero impedire le riacutizzazioni di asma in coloro che hanno già l'asma?
- Quali presupposti preesistenti sull'asma ed il suo trattamento e quali fattori culturali richiederanno una speciale attenzione?
- Quali terapie sono attualmente utilizzate?
- Quanto acquistabili ed accessibili sono i farmaci ed i servizi per il paziente?
- Quali altri trattamenti sono disponibili, abbastanza a buon mercato e stabili, nelle circostanze climatiche locali?
- Possono gli erogatori e le medicine essere standardizzati per ridurre i problemi di costo/stoccaggio/disponibilità?
- Chi fornirà le cure urgenti?
- Quali gruppi della popolazione sono a rischio (per esempio, gli abitanti delle grandi città, i poveri, i teenager, le minoranze)?
- Chi possiamo arruolare per aiutare nella formazione (i lavoratori nell'ambito della sanità/i facilitatori della promozione della salute/gli educatori addestrati che lavorano abitualmente in altri programmi/gruppi di supporto)?
- Chi si prenderà la responsabilità della formazione professionale degli addetti alla sanità?
- Chi si prenderà la responsabilità della formazione dei pazienti con asma e i membri della loro famiglia?
- Come possono la formazione ed il trattamento dell'asma essere integrati in altri programmi (per esempio, la salute del bambino)?

attraverso pubblicazioni in riviste professionali, accompagnate da simposi multidisciplinari, workshop e congressi che coinvolgano gli esperti nazionali e locali, con la partecipazione dei mass-media allo scopo di aumentare la consapevolezza della chiave del messaggio³. Gli interventi più efficaci per migliorare la pratica professionale devono essere multivariati ed interattivi^{4,5}. Tuttavia, esistono pochi dati dei costi effettivi di questi interventi⁶. In alcuni paesi, l'implementazione delle Linee Guida dell'asma è stata fatta a livello nazionale in collaborazione con il dipartimento di salute pubblica. Un modello per l'implementazione che ha migliorato i risultati dei pazienti è fornito dal programma nazionale in Finlandia, un'iniziativa di sanità pubblica di lunga durata, completa, multivariata, con l'obiettivo ben definito di implementazione delle Linee Guida dell'asma^{7,8}.

Le strategie di sanità pubblica che coinvolgono una vasta

coalizione dei consegnatari nella cura dell'asma, compreso le società mediche, i professionisti sanitari, i gruppi di sostegno al paziente, il governo ed il settore privato, sono state effettuate in Australia (Australian National Asthma Campaign, <http://www.nationalasthma.org.au>) e negli Stati Uniti (National Asthma Education and Prevention Program, <http://www.nhlbi.nih.gov>).

Una parte importante del processo di implementazione è stabilire un sistema per valutare l'efficacia e la qualità di cura. La valutazione coinvolge la sorveglianza dei parametri epidemiologici tradizionali, quali la morbilità e la mortalità, così come la verifica specifica sia del processo che del risultato all'interno dei settori differenti del sistema sanitario. Ogni paese dovrebbe valutare i propri dati per verificare i risultati. Ci sono vari metodi di valutazione che forniscono una valutazione costante ed obiettiva della morbilità dell'asma o controllano (per esempio il Test di Controllo dell'Asma⁹, il Questionario sul Controllo dell'Asma¹⁰⁻¹², il Questionario di Valutazione della Terapia dell'Asma¹³). I risultati di queste valutazioni dovrebbero essere registrati durante ogni visita, fornendo un'annotazione a lungo termine della risposta clinica del paziente al trattamento. Le risposte dirette forniscono parecchi benefici, un mezzo per il paziente/familiare di diventare esperto, sensibilizzato, insoddisfatto verso lo scarso controllo dell'asma; un punto di riferimento da cui valutare il deterioramento dell'asma; e un indicatore dei cambiamenti nel controllo di asma in risposta ai cambiamenti del trattamento.

La strategia delle risposte dirette culturalmente adatte dei risultati clinici ai medici circa i risultati sanitari specifici dei loro pazienti, può essere importante per i medici generici che trattano molte malattie oltre all'asma e che pertanto potrebbero non conoscere le Linee Guida in dettaglio e trattare di conseguenza i pazienti.

IL VALORE ECONOMICO DEGLI INTERVENTI E DELL'IMPLEMENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA DELL'ASMA

Il costo è riconosciuto una barriera importante allo sviluppo della cura ottimale della salute basata sull'evidenza, quasi in ogni paese, anche se il suo impatto sull'accesso dei pazienti ai trattamenti varia ampiamente sia fra che all'interno dei paesi. A livello nazionale o locale, i servizi sanitari prendono la ripartizione delle risorse e decisioni di disponibilità che interessano la popolazione dei pazienti asmatici, considerando il bilancio e l'alternanza fra i costi ed i risultati clinici (benefici e danni), spesso in rapporto alla

sanità pubblica competente ed ai bisogni medici. I costi di trattamento devono anche essere considerati esplicitamente ad ogni consultazione fra il sanitario ed il paziente, per assicurarsi che i costi non rappresentino una barriera per raggiungere il controllo dell'asma. Quindi, gli addetti all'adattamento ed all'implementazione delle Linee Guida dell'asma richiedono una valutazione del costo e della convenienza delle varie raccomandazioni nella cura dell'asma. A questo scopo, segue una breve discussione sulla valutazione dei costi-benefici per la cura dell'asma.

L'utilizzazione ed i costi delle risorse sanitarie

Fra il 35 e 50% dei costi medici per asma sono una conseguenza delle riacutizzazioni¹⁴, un aspetto dell'asma considerato spesso come un fallimento del trattamento. L'ospedalizzazione, il reparto di emergenza, le chiamate per visite non programmate e l'uso dei farmaci di emergenza, costituiscono la maggioranza dei costi del trattamento relativi alla riacutizzazione. Negli studi clinici sul trattamento dell'asma, le riacutizzazioni sono caratterizzate abitualmente dall'uso delle risorse sanitarie, da solo o congiuntamente al sintomo ed ai dati di funzionalità polmonare, particolarmente quando il risultato principale dello studio è la riduzione nella frequenza delle riacutizzazioni o l'intervallo di tempo prima di una recidiva. La raccolta abituale dei dati di consumo delle risorse sanitarie, può essere intrapresa nel settore attraverso la relazione del paziente o di chi fornisce l'assistenza. In alcune circostanze, dati automatici di registrazioni cliniche o documenti di fatturazione possono sostituire le relazioni risultando più affidabili e validi^{13,15}.

Molteplici definizioni di controllo dell'asma^{16,17} possono includere uno o più termini di assistenza sanitaria. Questi termini tipicamente descrivono la presenza di una riacutizzazione o di un aggravamento correlato al trattamento in termini precisi e validi. Molte delle composite misure pubblicate sul controllo dell'asma hanno incluso l'ospedalizzazione e i dati del trattamento d'urgenza, così come visite non programmate o urgenti o l'uso di β_2 -agonisti e/o glucocorticosteroidi orali¹⁷. Sebbene gli elementi dell'assistenza sanitaria siano essenziali per qualsiasi pragmatica definizione di controllo dell'asma, ancora senza risposta in letteratura è il numero delle possibili opzioni di cura (singole voci o combinazioni), che possono contribuire ad una definizione accettabile di controllo e il valore di ciascuna che potrebbe essere vista come un controllo accettabile.

Per valutare l'impatto dei costi dell'implementazione delle Linee Guida o dell'attuazione di specifici interventi

sull'asma, i dati sui costi di implementazione (ad esempio, i costi relativi alla diffusione e alla pubblicazione delle Linee Guida, i costi dell'istruzione professionale), la farmacoterapia preventiva, spirometrie diagnostiche o di monitoraggio, l'uso di dispositivi (il distanziatore, il picco di flusso) e le visite di routine sono richieste per il supplemento dei dati sui trattamenti delle riacutizzazioni. Insieme, questi dati forniscono un esauriente profilo del consumo delle risorse di assistenza sanitaria. Questi dati possono essere acquisiti utilizzando relazioni o da banche dati automatizzate.

Una volta che i dati relativi l'uso delle risorse del sistema sanitario sono stati raccolti, i costi possono essere determinati assegnando un prezzo alle risorse sanitarie consumate. I prezzi unitari sono normalmente raccolti da relazioni governative, il prezzo di contribuenti locali, di registrazioni di fatturazione, banche dati, sorveglianza del paziente.

La valutazione del tempo speso dal paziente o dal "caregiver" per le visite mediche (viaggi ed attese), nonché l'assenza da scuola o dal lavoro, comprende ulteriori ed importanti misure nell'asma. Questi costi indiretti dell'asma sono sostanziali, stimati a circa il 50% del totale dei costi della malattia¹⁴. Tuttavia, non esistono strumenti standardizzati, validati e adattati culturalmente per valutare queste misure nella popolazione.

Determinare il valore economico degli interventi nell'asma

Valutazioni economiche richiedono la selezione dei tre principali parametri: i benefici sanitari correlati al trattamento, i rischi correlati al trattamento, i costi correlati al trattamento. Questi parametri possono essere determinati direttamente con studi clinici o attraverso l'applicazione di modelli di studi. I requisiti per le valutazioni economiche determinano la scelta di misure di salute. Quando la decisione da prendere in considerazione è a livello alto, per esempio l'inserimento di un nuovo trattamento in un programma di assistenza sanitaria sponsorizzato dal governo o il pacchetto di benefici di un'assicurazione sulla salute, le valutazioni economiche richiedono l'uso di un comune parametro quale gli anni di vita guadagnati, il miglioramento della qualità della vita o gli anni di vita corretti per la qualità (QALY)¹⁸.

Questi risultati sostengono il confronto del rapporto costo-efficacia tra differenti stati della malattia e la popolazione di pazienti. Tuttavia, nell'asma, i QALY sono difficili da misurare, soprattutto nei bambini, dove non sono disponibili misure validate. Alcuni hanno raccomandato

l'uso di misure cliniche (giorni liberi o controllo dell'asma) come denominatore della valutazione economica¹⁹. Una definizione unitaria di asma controllato migliorerebbe sostanzialmente l'accettazione di valutazioni economiche non-QALY tra coloro che sono interessati nella loro progettazione ed applicazione.

DIVULGAZIONE DELLE LINEE GUIDA GINA E RISORSE DI IMPLEMENTAZIONE

Materiale educativo basato sulla strategia globale per la gestione dell'asma e la prevenzione è disponibile in alcune forme, compreso una guida tascabile per i sanitari e una per i pazienti e i familiari. Queste sono disponibili sul sito web GINA (<http://www.ginasthma.org>). Ogni anno, la Commissione Scientifica GINA esamina revisioni della letteratura sulla gestione dell'asma e aggiorna i vari documenti GINA. Un rapporto del Gruppo di Lavoro del GINA²⁰ fornisce una traccia per implementare le strategie.

Altre attività di implementazione delle raccomandazioni sulla gestione dell'asma attraverso il programma del GINA comprendono:

Il Sito Web GINA - <http://www.ginasthma.org>. Attraverso Internet è possibile accedere, condividere e scambiare informazioni, e ciò permette la distribuzione globale delle informazioni mediche. Sebbene non completamente disponibile, specialmente in paesi a basso reddito, l'atteggiamento globale è quello di incrementare l'uso di Internet per l'educazione medica per i pazienti asmatici e per gli addetti alla sanità. Per facilitare la comunicazione tra i medici, gli esperti di politica sanitaria, i pazienti ed i loro familiari, a livello internazionale, GINA ha mantenuto un sito Web dal 1995 per fornire l'accesso al materiale delle Linee Guida GINA e al materiale educativo per i pazienti e per la popolazione generale, così come gli aggiornamenti delle attività e le informazioni circa i gruppi di lavoro e i contatti nel mondo.

Giornata Mondiale dell'Asma. Iniziata nel 1998 e tenuta il primo martedì di maggio, la giornata mondiale dell'asma è organizzata da GINA in collaborazione con i gruppi di assistenza sanitaria e gli educatori, in tutto il mondo. Le attività sono focalizzate sulla divulgazione e l'informazione circa l'asma tra la popolazione generale, i sanitari e gli uffici governativi. Per i pazienti con asma e i loro parenti, queste attività focalizzano l'importanza di trattare l'asma a livello locale, regionale, nazionale e internazionale. Le attività

comprendono: eventi sportivi, incontri dei pazienti con asma e i loro familiari con i sanitari, incontri con personale addetto alla sanità a livello locale per discutere i programmi della cura dell'asma e divulgazione attraverso i mass-media (radio e televisione). Le informazioni circa la giornata mondiale dell'asma possono essere trovate sul sito Web GINA.

Iniziativa regionali. Per esaminare la formazione di vie per facilitare il processo di implementazione delle Linee Guida, due iniziative pilota sono state implementate nelle regioni Centro-Americane e nel Mediterraneo. I referenti del progetto GINA sono stati identificati in ogni regione di ciascun paese, con il compito di supervisionare la collaborazione tra GINA e i gruppi locali e portare la Linee Guida GINA attraverso forme che possono essere rapidamente utilizzate dai sanitari e dai pazienti in ogni regione.

Assemblea GINA. Per enfatizzare l'interazione mondiale tra chi si occupa della cura dell'asma, l'Assemblea del GINA ha avuto inizio nel gennaio 2005. L'assemblea fornisce un forum per dialogare tra i professionisti e facilitare la condivisione delle informazioni circa novità scientifiche e l'implementazione dell'educazione sanitaria, la gestione e i programmi di prevenzione per l'asma.

Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). GINA è un partner dell'organizzazione Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD), una iniziativa dell'Organizzazione Mondiale di Sanità (<http://www.who.int/respiratory/gard/en/>). Lo scopo di GARD è quello di facilitare la collaborazione tra programmi esistenti, governativi e non-governativi interessati alle malattie respiratorie croniche, per assicurare una più efficiente utilizzazione delle risorse e per evitare la duplicazione degli sforzi. Le organizzazioni partecipanti svilupperanno un approccio globale comprensivo per la prevenzione e il controllo delle malattie respiratorie croniche, con una speciale enfasi nei paesi in via di sviluppo. Strategie per il reperimento di farmaci attraverso un organismo Asthma Drug Facility (<http://www.GlobalADF.org>) sono tra gli obiettivi del GARD e sono stati perseguiti attivamente da uno dei gruppi partner, l'International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD).

BIBLIOGRAFIA

1. Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weilandon SK. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2001;30(1):173-9.

2. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Cooper S, Burney PG, Tattersfield AE. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(3):588-93.
3. Partridge MR, Harrison BD, Rudolph M, Bellamy D, Silverman M. The British Asthma Guidelines--their production, dissemination and implementation. British Asthma Guidelines Co-ordinating Committee. *Respir Med* 1998;92(8):1046-52.
4. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995;274(9):700-5.
5. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317(7156):465-8.
6. Sullivan SD, Lee TA, Blough DK, Finkelstein JA, Lozano P, Inui TS, et al. A multisite randomized trial of the effects of physician education and organizational change in chronic asthma care: cost-effectiveness analysis of the Pediatric Asthma Care Patient Outcomes Research Team II (PAC-PORT II). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(5):428-34.
7. Haahtela T, Klaukka T, Koskela K, Erhola M, Laitinen LA. Asthma programme in Finland: a community problem needs community solutions. *Thorax* 2001;56(10):806-14.
8. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61(8):663-70.
9. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
10. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115(5):1265-70.
11. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2005.
12. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99(5):553-8.
13. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with healthcare utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1647-52.
14. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):3-8.
15. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Frazier EA, Berger M, Buist AS. Association of asthma control with health care utilization: a prospective evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):195-9.
16. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2005): Global Initiative for Asthma (GINA). URL:<http://www.ginasthma.org>; 2005.
17. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
18. Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. *Pharmacoeconomics* 2002;20(3):183-94.
19. Sullivan S, Elixhauser A, Buist AS, Luce BR, Eisenberg J, Weiss KB. National Asthma Education and Prevention Program working group report on the cost effectiveness of asthma care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(3 Pt 2):S84-95.
20. Global Initiative for asthma: Dissemination and Implementation of asthma guidelines Report. Available from <http://www.ginasthma.org> 2002.

STRATEGIA GLOBALE PER LA GESTIONE E LA PREVENZIONE DELL'ASMA - AGGIORNAMENTO 2006

Traduzione a cura di Antonella Di Franco e Pierluigi Paggiaro
Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare dell'Università di Pisa

Finito di stampare nel Dicembre 2007

Editore EURO MEDICA srl

PneumoLink
SCIENTIFIC NEWS

Adattamento Italiano delle
Linee Guida internazionali Global Initiative for Asthma (GINA)
reso possibile grazie al supporto educativo al Progetto LIBRA
(Linee Guida Italiane BPCO, Rinite, Asma) di:



*Documento stampato da EURO MEDICA srl
e distribuito grazie al supporto educativo di:*

