



PROGETTO MONDIALE ASMA

Adattamento italiano 2003

Convegno GINA-Italia

Ferrara 20-22 Marzo 2003

E N E R G Y
e d i t i o n s

*Tutti i diritti riservati. Il contenuto di questa pubblicazione,
sia tabelle che il testo, non può essere riprodotto in alcuna forma,
a stampa, fotocopie, lucidi e microfilm, o con ogni altro mezzo,
senza il permesso dell'editore.*



PROGETTO MONDIALE PER IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELL'ASMA

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
National Heart, Lung and Blood Institute
Adattamento italiano 2003

Aggiornato da: Rapporto del Gruppo di Lavoro NHLBI/WHO:
Progetto Mondiale per il Trattamento e la Prevenzione dell'Asma, pubblicato in Gennaio 1995.
Pubblicazione NHI n° 02-3659

www.ginasma.it

Progetto per il trattamento e la prevenzione dell'asma nel mondo

GINA Executive Committee

T. J. H. Clark, MD, Chair
Imperial College
London, UK

Carlos Baena Cagnani, MD
Hospital Infantil Cordoba
Cordoba, Argentina

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

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

Leonardo Fabbri, MD
University of Modena/Reggio Emilia
Modena, Italy

Larry Grouse, MD, PhD
University of Washington
Seattle, Washington, USA

Stephen T. Holgate, MD, DSc
Southampton General Hospital
South Hampton, London, UK

Claude Lenfant, MD
National Heart, Lung, and Blood Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland, USA

Sohei Makino, MD, PhD
Dokkyo University School of Medicine
Mibu, Toshigi, Japan

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

Martyn R. Partridge, MD
Whipps Cross Hospital
London, UK

Romain Pauwels, MD, PhD
University Hospital
Ghent, Belgium

Soren Erik Pedersen, MD
Kolding Hospital
Kolding, Denmark

Albert L. Sheffer, MD
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts, USA

Wan-Cheng Tan, MD
National University Hospital
Singapore

John Warner, MD
Southampton General Hospital
South Hampton, London, UK

Ann Woolcock, MD († February, 2001)
Institute of Respiratory Medicine
Sydney, Australia

Consultant Contributors

Peter J. Barnes, DM, DSc, FRCP
Imperial College
London, UK

Richard Beasley, MD
Wellington School of Medicine
Wellington South, New Zealand

Hans Bisgaard, MD
Copenhagen University Hospital
Copenhagen, Denmark

Homer A. Boushey, Jr. MD
University of California SF
San Francisco, California, USA

Adnan Custovic, MD
Wythenshawe Hospital
Manchester, UK

J. Mark FitzGerald, MD
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Robert Lemanske, MD
University of Wisconsin Hospital
Madison, Wisconsin, USA

Fernando Martinez, MD
University of Arizona
Tucson, Arizona, USA

Ron Neville, MD
General Practitioner, Dundee
Dundee, Scotland, UK

Mike Silverman, MD
University of Leicester
Leicester, UK

Peter Sterk, MD, PhD
Leiden University
Leiden, The Netherlands

Onno C. P. van Schayck, PhD
Maastricht University
Maastricht, The Netherlands

Antonio M. Vignola, MD, PhD
Consiglio Nazionale delle Ricerche
Palermo, Italy

Erica Von Mutius, MD
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Munich, Germany

Kevin Weiss, MD
Northwestern University
Chicago, Illinois, USA

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

Reviewers

Mitsuru Adachi, MD, PhD
Showa University School of Medicine
Tokyo, Japan

Mohammed Bartal, MD
Casablanca, Morocco

Kai-Hakon Carlsen, MD
Voksentoppen Centre and Research Institute for Asthma,
Allergy and Chronic Lung Diseases in Children
Oslo, Norway

Suchai Charoenratanakul, MD
Siriraj Hospital
Bangkok, Thailand

Fan Chung, MD
Imperial College
London, UK

Takishi Fukuda, MD, PhD
Dokkyo University School of Medicine
Mibu-machi, Tochigi-ken, Japan

Rita Gupta, MD
Delhi-110088, India

Surinder K. Jinda, MD
Chandigarh, India

Allen P. Kaplan, MD
President, World Allergy Organization
Medical College of South Carolina
Charleston, South Carolina, USA

Charles K. Naspitz, MD
President, Latin American Society of
Pediatric Allergy, Asthma, and Immunology
Escola Paulista de Medicina
Sao Paulo, Brazil

Hugo Neffen, MD
President, Argentine Association of
Allergy and Clinical Immunology
Clinica Alergia E Immunologie
Cordoba, Argentina

Sankei Nishima, MD
Japanese Society of Pediatric Allergy and
Clinical Immunology
National Minami-Fukuoka Hospital
Fukuoka, Japan

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

Arjun Padmanabhan, MD
Fort Trivandrum, Kerala, India

Harish K. Pemde, MD
Honorary Secretary, Indian Academy of Pediatrics
BJRM Hospital
Delhi, India

Klaus Rabe, MD, PhD
Leiden University
Leiden, The Netherlands

Josep Roca, MD
President, European Respiratory Society
Barcelona, Spain

Gail Shapiro, MD
President, American Academy of Allergy,
Asthma and Immunology
University of Washington
Seattle, Washington, USA

Raj B. Singh, MD
Apollo Hospital
Chennai, India

Jeyaindrann Sinnadurai, MD
Hospital Kuala Lumpur
Kuala Lumpur, Malaysia

Andrzej Szczeklik, MD
Copernicus Academy of Medicine
Krakow, Poland

Virginia Taggart
National Heart, Lung, and Blood Institute
Bethesda, Maryland, USA

Adam Wanner, MD
President, American Thoracic Society
University of Miami
Miami, Florida, USA

PREFAZIONE

L'asma rappresenta un grave problema di salute in tutto il mondo. Persone di tutte le età soffrono di questo disturbo cronico delle vie respiratorie, che può essere anche estremamente grave e a volte fatale.

La prevalenza della malattia sta aumentando ovunque, soprattutto tra i bambini. L'asma costituisce un notevole onere, non solo in termini economici di costi sanitari, ma anche in termini di perdita di produttività e di riduzione della partecipazione alla vita familiare da parte di chi ne soffre.

Negli ultimi vent'anni abbiamo assistito a molti progressi scientifici, che hanno consentito una maggior comprensione della malattia ed un notevole miglioramento delle terapie. Tuttavia, la varietà dei servizi sanitari nazionali e la diversa disponibilità di terapie nei vari Paesi, implica ovunque l'adattamento delle linee guida per l'asma alle realtà nazionali. Inoltre, è necessario informare i servizi nazionali pubblici sui costi sanitari dell'asma, su come gestirlo efficacemente e sui metodi per la formazione da offrire ai pazienti e alle loro famiglie, in modo da sviluppare veri e propri servizi di cura e di prevenzione dell'asma che rispondano alle particolari esigenze e realtà di ogni Paese.

Sulla base di queste premesse, nel 1993 il National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha promosso un convegno che ha portato al "Progetto Mondiale per il Trattamento e la Prevenzione dell'Asma", un rapporto che prevede un piano globale per trattare l'asma, con lo scopo di ridurre l'invalidità cronica e le morti premature e di consentire ai pazienti di mantenere uno stile di vita produttivo e soddisfacente.

Allo stesso tempo, è stato promosso un altro programma, chiamato "Global Initiative for Asthma" (Progetto Mondiale per l'Asma) (GINA), allo scopo di sviluppare una rete di persone, associazioni e personale sanitario per divulgare informazioni su come curare i pazienti affetti da asma e, allo stesso tempo, creare un meccanismo per raccogliere ed inserire i risultati delle ricerche scientifiche nella cura stessa. Il risultato del lavoro svolto è stato raccolto in tre pubblicazioni, allo scopo di promuovere collaborazioni internazionali e divulgare informazioni:

- Trattamento e prevenzione dell'asma: guida pratica per personale sanitario e specialisti
- Guida tascabile per la cura ed il trattamento dell'asma
- Cosa potete fare voi e le vostre famiglie per l'asma

Questi tre documenti sono stati diffusi in tutto il mondo e tradotti in numerose lingue. Inoltre, il GINA ha promosso seminari con

medici locali ed opinion leader nazionali, tenuto conferenze durante congressi nazionali ed internazionali e contribuito alla creazione di un programma di formazione per gli operatori chiamato "Train the trainer", in collaborazione con il National Research Training Center inglese.

Nel 2000 il Comitato Direttivo del GINA ha suggerito di aggiornare il rapporto pubblicato nel 1995, alla luce delle nuove scoperte scientifiche. Il metodo seguito per aggiornare le linee guida è descritto nell'introduzione. È per me un privilegio riconoscere qui il brillante lavoro svolto da tutti coloro che hanno partecipato a questo progetto e che hanno contribuito al successo del programma GINA.

Il programma è stato reso possibile grazie al supporto finanziario, erogato a fini puramente culturali, di AstraZeneca, Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Miat, Mitsubishi-Tokio Pharmaceuticals, Nikken Chemicals, Novartis, Schering Plough, Sepracor, Viatrix e Yamanouchi. Il generoso contributo di queste industrie ha permesso ai componenti del gruppo di lavoro di incontrarsi per lavorare insieme in modo costruttivo e puntuale. Tuttavia, i componenti del gruppo di lavoro sono gli unici responsabili delle affermazioni e delle conclusioni contenute in questo testo.

Le pubblicazioni del GINA sono disponibili al sito internet:
<http://www.ginasthma.com>

Claude Lenfant
*Direttore National Heart, Lung, and Blood Institute
National Institutes of Health*

PRESENTAZIONE

Il Progetto Mondiale Asma (Global Initiative for Asthma, GINA), rappresenta il momento di sintesi più importante nel campo delle conoscenze sui meccanismi patogenetici dell'asma e sulle modalità di trattamento della malattia.

Grazie all'attiva partecipazione di esperti internazionali, le Linee Guida per la Diagnosi ed il Trattamento dell'Asma costituiscono un punto di riferimento costante sia per i pazienti che per i medici. Nella loro versione aggiornata al 2003, che ho qui il piacere di presentare nella traduzione italiana, vengono riportati i più moderni concetti nel campo della patogenesi della malattia, insieme ad una visione aggiornata della classificazione della severità dell'asma e del suo approccio terapeutico.

La traduzione di questo documento è stata realizzata grazie alla fattiva collaborazione di diversi esperti nazionali riunitisi a Ferrara nei giorni 20-22 marzo 2003 i quali hanno contribuito non solo ad evidenziare gli scopi del Progetto Mondiale Asma, ma anche ad adattare alla realtà socio-sanitaria italiana le sue linee principali.

A loro va un sincero ringraziamento da parte di tutti!

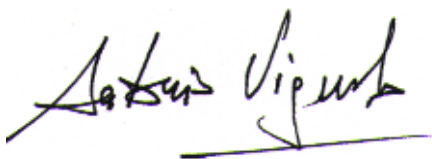
Lo scopo principale della preparazione di queste Linee Guida è rappresentato dalla loro divulgazione fra coloro, pazienti e medici, che quotidianamente si confrontano con questa diffusa patologia. Combattere l'asma, infatti, oggi significa diffondere quanto più possibile gli strumenti diagnostici e terapeutici a nostra disposizione, nonché alimentare e rafforzare quanto più possibile i rapporti fra i medici ed i pazienti asmatici. Attraverso la divulgazione di queste Linee Guida e grazie anche ad un'intelligente attività di Educazione Medica Continua (ECM), questi obiettivi sono oggi più che mai alla nostra portata e devono costituire uno scopo preciso dell'attività quotidiana dei medici e dei pazienti.

Nel presentare questo importante documento, vorrei ringraziare la Dott.ssa Susan Hurd, Responsabile Scientifico del Progetto Mondiale GINA ed il Dott. Claude Lenfant, attivo sostenitore del Programma Mondiale per l'Asma e past-director del National Heart, Lung and Blood Institute di Bethesda – USA. Ringrazio anche l'affettuosa e fattiva collaborazione del Dott. Lorenzo Corbetta per aver seguito il meticoloso lavoro di traduzione, nonché per aver favorito l'interazione continua tra i diversi gruppi di studio ed i loro responsabili.

Inoltre, un ringraziamento va indirizzato alla Dr.ssa Valeria Porcaro e alla Sig.ra Francesca Felicani per la revisione finale di testi, figure e bibliografia e alla Società Energy Communication S.r.l., ed ai suoi collaboratori per l'eccellente lavoro editoriale.

Infine, a tutti voi, medici e pazienti che utilizzerete questa versione aggiornata delle Linee Guida va il nostro augurio affinché, tramite questo strumento, si possa nei prossimi anni combattere in misura sempre più efficace l'asma.

Prof. Antonio Maurizio Vignola



Responsabile del Progetto GINA-Italia
Cattedra di Malattie Respiratorie, Università di Palermo
Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare, CNR - Palermo

SOMMARIO

INTRODUZIONE.....	XI	BIBLIOGRAFIA	23
CAPITOLO 1: DEFINIZIONE	1	CAPITOLO 3: FATTORI DI RISCHIO	31
MESSAGGI PRINCIPALI	2	MESSAGGI PRINCIPALI	32
DEFINIZIONE DI ASMA	2	FATTORI INDIVIDUALI.....	32
ANATOMIA PATOLOGICA DELLE VIE AEREE NELL'ASMA	2	Predisposizione genetica allo sviluppo di asma	32
RAPPORTO TRA RISPOSTA INFIAMMATORIA NELLE VIE AEREE E ALTERAZIONI FUNZIONALI	4	<i>Controllo genetico della risposta immunitaria.</i>	34
Iperresponsività bronchiale.....	4	<i>Controllo genetico delle citochine pro-infiammatorie</i> ..	34
Broncoostruzione	6	Atopia	34
<i>Contrazione del muscolo liscio</i>	6	Iperresponsività bronchiale.....	34
<i>Edema della parete delle vie aeree</i>	7	Sesso e asma.....	35
<i>Formazione di tappi di muco</i>	7	Razza/Etnia e asma	35
<i>Alterazioni strutturali (rimodellamento)</i> <i>della parete delle vie aeree</i>	7	FATTORI AMBIENTALI IN GRADO DI INFLUENZARE LA SUSCETTIBILITÀ ALL'INSORGENZA DI ASMA IN INDIVIDUI PREDISPOSTI.....	36
BIBLIOGRAFIA	8	Allergeni degli ambienti interni	37
CAPITOLO 2: EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELL'ASMA.....	11	<i>Acari domestici</i>	37
MESSAGGI PRINCIPALI	12	<i>Allergeni di animali</i>	37
EPIDEMIOLOGIA DELL'ASMA: DEFINIZIONI	12	<i>Gatti</i>	37
Definizione dei termini	12	<i>Cani</i>	38
Definizione delle popolazioni	12	<i>Roditori</i>	38
Definizione dei Paesi	13	<i>Allergeni di scarafaggi.</i>	38
Definizione di asma negli studi epidemiologici	13	<i>Funghi</i>	38
<i>Questionari</i>	13	Allergeni degli ambienti esterni.....	38
<i>Misure di iperresponsività delle vie aeree.</i>	13	<i>Pollini</i>	38
<i>Valutazione dei fattori eziologici.</i>	13	<i>Funghi</i>	38
PREVALENZA DELL'ASMA	14	Sensibilizzanti di origine professionale	38
Bambini.....	14	Fumo.....	39
Adulti.....	14	<i>Fumo passivo</i>	39
La situazione italiana	15	<i>Fumo attivo</i>	40
MORTALITÀ	17	Inquinamento atmosferico	40
MORBILITÀ	18	<i>Inquinanti degli ambienti esterni</i>	40
Qualità della vita	18	<i>Inquinanti degli ambienti interni</i>	40
Ricoveri ospedalieri	18	Infezioni respiratorie	41
STORIA NATURALE DELL'ASMA	19	<i>L'ipotesi "igiene"</i>	42
Prima infanzia.....	19	Infezioni da parassiti	42
Infanzia	19	Condizione socio-economica	42
Vita adulta.....	20	Dimensioni del nucleo familiare	42
FATTORI SOCIO-ECONOMICI	20	Alimentazione e farmaci	43
"Cause ed effetti" socio-economici	21	Obesità	43
Costi dell'asma	21	FATTORI IN GRADO DI RIACUTIZZARE L'ASMA E/O DI CAUSARNE LA PERSISTENZA DEI SINTOMI	43
Politica sanitaria	21	Allergeni	43
Impatto socio-economico dell'asma in Italia	22	Inquinanti atmosferici	43
Costi dell'asma in Italia	22	Infezioni respiratorie	44
Conclusioni	23	Sforzo ed iperventilazione	44
		Variazioni meteorologiche	44
		Anidride solforosa.....	44
		Alimenti, conservanti alimentari e farmaci	44
		Forti stress emotivi	44
		Altri fattori che possono causare riacutizzazioni di asma ..	45
		BIBLIOGRAFIA	45

CAPITOLO 4: PATOGENESI DELL'ASMA	53	CLASSIFICAZIONE DELL'ASMA	79
MESSAGGI PRINCIPALI	54	Eziologia	79
INTRODUZIONE	54	Gravità	79
INFIAMMAZIONE DELLE VIE AEREE NELL'ASMA	54	Decorso nel tempo dell'ostruzione del flusso aereo	80
Patogenesi immunologica dell'infiammazione delle vie aeree	54	BIBLIOGRAFIA	81
Asma intrinseco non-allergico	55	CAPITOLO 6: EDUCAZIONE DEL PAZIENTE E DEI POSSIBILI INTERLOCUTORI E SOMMINISTRAZIONE DELLE CURE	85
Infiammazione acuta.....	55	MESSAGGI PRINCIPALI	86
Richiamo delle cellule infiammatorie nelle vie aeree	56	L'ORGANIZZAZIONE E LA EDUCAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO.....	87
Sopravvivenza delle cellule nei tessuti delle vie aeree	56	Linee guida	88
Localizzazione dell'infiammazione nell'asma	57	Sistemi di monitoraggio e risultati	88
RIMODELLAMENTO INFIAMMAZIONE	57	LA EDUCAZIONE DEL PAZIENTE	89
Cellule strutturali nell'infiammazione delle vie aeree	57	Migliorare l'adesione al trattamento	90
Cellule infiammatorie	58	Metodi per fornire informazioni	91
<i>Eosinofili</i>	58	Punti essenziali dell'educazione	91
<i>Mastociti</i>	58	Autogestione guidata	
<i>Neutrofili</i>	58	e piano di trattamento personalizzato	92
<i>Macrofagi</i>	58	Valutazione	93
Controllo neurogeno delle vie aeree.....	58	Visite di controllo e supervisione	93
RIMODELLAMENTO DELLE VIE AEREE	59	Autogestione nei bambini	93
FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA	59	Efficacia e costi del sistema	93
Ostruzione delle vie aeree	59	Situazioni particolari	93
Iperresponsività bronchiale.....	60	LA EDUCAZIONE DEI SOGGETTI NON ASMATICI	94
Muscolatura liscia delle vie aeree	61	ALTRE FONTI DI MATERIALE DIDATTICO	94
Ipersecrezione di muco.....	61	BIBLIOGRAFIA	94
Limitazione irreversibile al flusso aereo	62	CAPITOLO 7: PROGRAMMA DI TRATTAMENTO DELL'ASMA IN SEI PARTI	97
Riacutizzazioni	62	INTRODUZIONE	98
Asma notturno	62	PARTE 1: SENSIBILIZZARE I PAZIENTI A SVILUPPARE UNO STRETTO RAPPORTO DI COLLABORAZIONE CON IL MEDICO NEL TRATTAMENTO DELL'ASMA.....	99
Alterazioni dell'emogasanalisi.....	62	PARTE 2: VALUTARE E MONITORARE LA GRAVITÀ DELL'ASMA TRAMITE I SINTOMI E LA MISURA DELLA FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA	99
BIBLIOGRAFIA	63	MESSAGGI PRINCIPALI	99
CAPITOLO 5: DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE	71	VALUTAZIONE DEI SINTOMI	99
MESSAGGI PRINCIPALI	72	MISURA DELLA FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA.....	99
DIAGNOSI CLINICA.....	72	Misura del PEF	100
Anamnesi e misurazione dei sintomi	72	<i>Interpretare le misurazioni del PEF.....</i>	100
Esame obiettivo	72	<i>Usare le misurazioni del PEF per trattare l'asma</i>	101
Test di funzionalità respiratoria	73	<i>Verificare il corretto monitoraggio domiciliare del PEF</i>	101
<i>Spirometria</i>	73	PARTE 3: EVITARE L'ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO	101
<i>Picco di flusso espiratorio</i>	74		
<i>Iperresponsività bronchiale</i>	75		
Misurazione dei marcatori non invasivi di infiammazione delle vie aeree	75		
Prove allergologiche	75		
GRUPPI DIAGNOSTICI PARTICOLARMENTE DIFFICILI	76		
Asma Infantile	76		
Asma negli Anziani	77		
Asma Professionale	78		
Asma Stagionale.....	78		
Tosse come equivalente asmatico	78		
DIAGNOSI DIFFERENZIALI	78		

MESSAGGI PRINCIPALI	101
PREVENZIONE PRIMARIA	102
Misure potenziali da applicare nel periodo prenatale	102
Potenziali misure di prevenzione da attuare nel periodo postnatale	102
Inquinamento ambientale da fumo di sigaretta	103
PREVENZIONE SECONDARIA	103
PREVENZIONE TERZIARIA	103
Evitare l'esposizione ad allergeni degli ambienti interni	103
<i>Acari domestici</i>	104
<i>Allergeni animali</i>	104
<i>Allergeni degli Scarafaggi</i>	104
<i>Funghi</i>	104
Evitare l'esposizione ad allergeni esterni	105
Evitare l'esposizione ad inquinanti degli ambienti interni	105
Evitare l'esposizione ad inquinanti degli ambienti esterni	105
Evitare l'esposizione ad agenti inquinanti nell'ambito professionale	105
Evitare l'uso di alimenti che possono causare allergie	105
Evitare particolari farmaci	106
Vaccinazioni	106
PARTE 4A: PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELL'ASMA NEGLI ADULTI	106
MESSAGGI PRINCIPALI	106
I FARMACI	107
Vie di somministrazione	108
I farmaci di fondo	108
<i>Glucocorticoidi per via inalatoria</i>	108
<i>Glucocorticoidi per via sistemica</i>	109
<i>Cromoni: sodio cromoglicato e nedocromile sodico</i>	111
<i>Metilxantine</i>	111
<i>β_2-agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione</i>	112
<i>β_2-agonisti orali a lunga durata d'azione</i>	113
<i>Antileucotrienici</i>	113
<i>Antistaminici di seconda generazione (H_1-antagonisti)</i>	114
<i>Altri composti antiallergici per via orale</i>	114
<i>Farmaci risparmiatori di glucocorticoidi</i>	114
<i>Immunoterapia specifica (ITS)</i>	115
Farmaci sintomatici	116
<i>β_2-agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione</i>	116
<i>Glucocorticoidi per via sistemica</i>	116
<i>Anticolinergici</i>	117
<i>Metilxantine</i>	117
<i>β_2-agonisti orali a breve durata d'azione</i>	117
Trattamenti alternativi e complementari	117
<i>Agopuntura</i>	118

<i>Omeopatia</i>	118
<i>Medicina con le erbe</i>	118
<i>Medicina ayurvedica</i>	118
<i>Ionizzatori</i>	118
<i>Osteopatia e manipolazione chiropratica</i>	118
<i>Speleoterapia</i>	119
<i>Buteyko</i>	119
<i>Altri metodi</i>	119

UN APPROCCIO GRADUALE AL TRATTAMENTO

FARMACOLOGICO DELL'ASMA	119
Scelta del trattamento	119
Come ottenere e mantenere l'asma sotto controllo	120
<i>Livello 1 – Asma Intermittente</i>	121
<i>Livello 2 – Asma lieve persistente</i>	121
<i>Livello 3 – Asma persistente di grado moderato</i>	122
<i>Livello 4 – Asma grave persistente</i>	123
Riduzione della terapia di mantenimento	124
Asma stagionale	124

PARTE 4B: PROTOCOLLI DI

TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE

DELL'ASMA NEI LATTANTI E NEI BAMBINI	124
--	-----

MESSAGGI PRINCIPALI	124
---------------------------	-----

I FARMACI	125
-----------------	-----

Vie di somministrazione	125
I farmaci di fondo	126
<i>Glucocorticoidi per via inalatoria</i>	126
<i>Glucocorticoidi sistemici</i>	130
<i>Antileucotrienici</i>	130
<i>Cromoni: sodio cromoglicato e nedocromile sodico</i>	130
<i>Metilxantine</i>	131
<i>β_2-agonisti inalatori a lunga durata d'azione</i>	132
<i>β_2-agonisti orali a lunga durata d'azione</i>	132
Farmaci antiasmatici sintomatici β_2 -agonisti	133
Anticolinergici	134
Trattamenti antiasmatici alternativi o complementari	134

APPROCCIO GRADUALE

AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	134
------------------------------------	-----

Come ottenere e mantenere l'asma sotto controllo	135
<i>Bambini in età scolare</i>	135
<i>Bambini in età prescolare e lattanti</i>	136
Riduzione della terapia di mantenimento (di fondo)	136

PARTE 5: PROTOCOLLI DI TRATTAMENTO

DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE	137
---------------------------------------	-----

MESSAGGI PRINCIPALI	137
---------------------------	-----

VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ

DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE	138
---------------------------------------	-----

TRATTAMENTO DOMICILIARE

DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE	138
---------------------------------------	-----

Trattamento	140
<i>Broncodilatatori</i>	140
<i>Glucocorticoidi</i>	141

Altri interventi	141
TRATTAMENTO OSPEDALIERO	
DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE.....	141
Valutazione della gravità	141
Aspetti particolari riguardanti i lattanti e i bambini	143
Trattamento.....	143
<i>Ossigeno</i>	143
<i>β_2-agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione</i>	143
<i>Adrenalina</i>	143
<i>Broncodilatatori aggiuntivi</i>	143
<i>Ipratropio bromuro</i>	143
<i>Metilxantine</i>	143
<i>Glucocorticoidi sistemici</i>	144
<i>Glucocorticoidi somministrati per via inalatoria</i>	144
<i>Magnesio</i>	144
<i>Elio-ossigeno terapia</i>	144
Altri trattamenti	144
Aspetti particolari in lattanti e bambini.	145
Criteri per il monitoraggio continuo.....	145
Criteri per la dimissione	
dal Pronto Soccorso o per il ricovero	145
Criteri per il ricovero in UTIR o terapia intensiva	145
Dimissione dal Pronto Soccorso.....	146
Dimissione dall'ospedale	146
SEZIONE 6: PROTOCOLLI	
DI MONITORAGGIO ADEGUATI E REGOLARI	147
CONSIDERAZIONI PARTICOLARI	148
Gravidanza	148
Chirurgia	148
Attività fisica	148
Rinite, sinusite e polipi nasali	149
<i>Rinite</i>	149
<i>Sinusite</i>	149
<i>Polipi nasali</i>	150
Asma professionale	150
Allergia a lattice e asma	151
Infezioni bronchiali	151
Reflusso gastroesofageo	152
Asma indotto da aspirina (AIA)	152
Anafilassi ed asma	153
BIBLIOGRAFIA	154
CAPITOLO 8:	
RACCOMANDAZIONI PER LA RICERCA	181
Genetica dell'asma.....	182
Meccanismi patogenetici dell'asma	182
Prevenzione	182
Costi dell'asma	182
Diagnosi e monitoraggio dell'asma	182
Linee guida dell'asma.....	182
Programma formativo del paziente asmatico	182
Asma grave	183
Medicina alternativa	183
Trattamento dell'asma	183
Nuovi approcci terapeutici	
nel trattamento dell'asma	183

INTRODUZIONE

L'asma è un'importante malattia cronica delle vie aeree, che rappresenta un grave problema di salute pubblica in tutti i Paesi del mondo. L'asma colpisce persone di tutte le età, può essere estremamente grave e a volte fatale.

Nel 1993 è stata fondata la "Global Initiative for Asthma" (Progetto Mondiale per l'Asma) (GINA), i cui scopi ed obiettivi sono stati descritti nel rapporto del gruppo di lavoro del NHLBI/WHO "Global Strategy for Asthma Management and Prevention" (Progetto Mondiale per il Trattamento e la Prevenzione dell'Asma) pubblicato nel 1995. Questo rapporto ed i relativi manuali sono stati distribuiti e tradotti in numerose lingue. È stata creata una vasta organizzazione di persone ed associazioni interessate alla cura dell'asma, che ha iniziato molti programmi di trattamento dell'asma in base alle particolari esigenze e realtà di ogni Paese. C'è tuttavia ancora molto da fare per ridurre la morbidità e la mortalità dovute a questa patologia cronica.

INDICE DEL RAPPORTO AGGIORNATO

Il programma GINA è guidato da un Comitato Direttivo. Nel gennaio 2000 il Comitato suggerì di aggiornare il rapporto, per incorporarvi i progressi segnalati nelle pubblicazioni scientifiche a partire dal 1995, in modo da comprendere tutti i risultati e le scoperte scientifiche sui quali si basavano le decisioni terapeutiche. Pertanto, nei capitoli da 1 a 4 vengono descritte le nuove scoperte nel settore della genetica, dei fattori di rischio, della storia naturale e della patogenesi dell'asma. Il capitolo 5 fornisce un aggiornamento su diagnosi e valutazione; il capitolo 6 contiene suggerimenti per l'educazione del paziente e il fondamento scientifico di tali consigli. Il capitolo 7 comprende un programma in sei parti per il trattamento dell'asma sia negli adulti che nei bambini. Infine, il capitolo 8 riassume le raccomandazioni per la ricerca.

I punti salienti di questo aggiornamento comprendono:

- Capitolo 1: Definizione. Informazioni aggiornate per la caratterizzazione dell'asma come malattia infiammatoria cronica delle vie aeree.
- Capitolo 2: Epidemiologia ed impatto socio-economico dell'asma. Unisce il capitolo 2 (Epidemiologia e Impatto socio-economico) ed il capitolo 8 (Aspetti socioeconomici) del rapporto del 1995.
- Capitolo 3: Fattori di rischio. Contiene informazioni sui fattori di rischio dell'asma, divisi in due categorie: fattori genetici individuali e fattori ambientali.
- Capitolo 4: Patogenesi dell'asma. Informazioni aggiornate sui meccanismi molecolari e cellulari che

portano all'infiammazione e al rimodellamento delle vie aeree. La parte sulla fisiopatologia contiene una rassegna sul ruolo dell'infiammazione nell'insorgenza di ostruzione delle vie aeree e dei sintomi tipici dell'asma.

- Capitolo 5: Diagnosi e classificazione. Propone un sistema di classificazione della gravità dell'asma che comprende 4 livelli (intermittente, lieve persistente, persistente di media gravità, grave persistente) basato sulla presenza di caratteristiche cliniche, prima che sia raggiunto un trattamento ottimale e/o sulla quantità giornaliera di farmaci necessaria per mantenere l'asma sotto controllo.

Struttura del Progetto Mondiale Asma - Italia

Delegato Nazionale GINA per l'Italia:

Prof. Maurizio Vignola

Responsabili Gruppi di Studio per l'adattamento delle Linee Guida GINA:

B. Beghé e P.S. Sestini	Definizioni
I. Cerveri e G. Viegi	Epidemiologia
M. Bugiani e R. De Marco	Aspetti socioeconomici
A. Papi e G. D'Amato	Fattori di rischio e loro riduzione
C. Mapp e G.A. Rossi	Meccanismi
C. Vancheri e S. Baraldo	Anatomia patologica
A. Corsico e E. Crimi	Fisiopatologia
R. Polosa e A. Foresi	Valutazione di gravità e monitoraggio
F. Gani e A. Senna	Valutazione allergologica
P.L. Paggiaro e M. Cazzola	Trattamento farmacologico di fondo
A. Passalacqua e F. Bonifazi	Immunoterapia
M. Confalonieri e A. Spanevello	Trattamento delle riacutizzazioni
E. Baraldi e G. Piacentini	Asma in Pediatria
G. Moscato e L. Zucchi	Aspetti particolari
V. Bellia e G. Incalzi	Asma nell'anziano
G. Cocco e M. Neri	Ruolo dell'educazione del paziente
L. Corbetta e L. Pressato	Linee Guida per l'Asma ed ECM
G. Bettoncelli e P. Spriano	

Struttura del Progetto Mondiale Asma - Italia

Progetto promosso dalle Società Scientifiche:

Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)

Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMER)

Federazione Italiana contro le Malattie Polmonari Sociali e la Tubercolosi (FIMPST)

Unione Italiana per la Pneumologia (UIP)

Con invito esteso a:

Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale (FIMMG)

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Società Nazionale di Aggiornamento Medico Interdisciplinare (SNAMID)

Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Associazione Italiana di Allergologi Ospedalieri (AAITO)

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica (SIAIC)

Società Italiana di Immunologia e Immunopatologia Clinica (SIIC)

Società Italiana di Medicina Respiratoria in età Geriatrica (SIMREG)

**Associazione Italiana Medici di Famiglia (AIMEF)
Federasma**

- Capitolo 6: Educazione del paziente e dei possibili interlocutori e somministrazione delle cure. Fornisce il fondamento scientifico per la necessità di educare il paziente e consiglia strumenti che potrebbero essere utili per l'istruzione del paziente e degli operatori sanitari.
- Capitolo 7: Programma di trattamento dell'asma in sei parti. Contiene un piano completo per il trattamento, formulato sulla base di quello pubblicato nel 1995, con alcune modifiche. Le più importanti sono:
- Capitolo 7.3: Evitare l'esposizione a fattori di rischio. Unisce il capitolo 6 (prevenzione) ed il capitolo 7.3 (Evitare o ridurre l'esposizione ai fattori scatenanti – prevenzione secondaria non farmacologica) della versione precedente. Il capitolo aggiornato comprende segmenti sulla prevenzione primaria, secondaria e terziaria.
- Capitolo 7.4: Protocolli di trattamento a lungo termine dell'asma. Comprende sezioni separate in cui viene descritto il trattamento negli adulti e nei bambini. Entrambe le sezioni sottolineano l'importanza dei glucocorticoidi inalatori per il trattamento dell'asma ad ogni livello di gravità, escluso quello intermittente.

- Capitolo 8: Raccomandazioni per la ricerca. Illustra alcuni importanti aspetti delle ricerche sull'asma che richiedono approfondimenti.

IL FUTURO DELLA RICERCA E LE SFIDE DA AFFRONTARE

Nonostante gli sforzi fatti durante gli ultimi dieci anni, la maggior parte dei pazienti non ha tratto beneficio dai progressi ottenuti nel trattamento dell'asma e addirittura può non avere accesso nemmeno a cure rudimentali. La sfida, per i prossimi anni, è quella di collaborare con il personale medico e sanitario di molti Paesi per definire e valutare programmi per la cura dell'asma che vadano incontro alle esigenze locali. Il Comitato Direttivo del GINA riconosce che è un compito difficile e, per coadiuvare questo intento, ha formato un Comitato di Divulgazione. Il Comitato di Divulgazione lavorerà per migliorare la comunicazione con medici, personale sanitario e con le associazioni dei malati, esaminerà gli ostacoli alla realizzazione dei suggerimenti di questo rapporto e specialmente la sfida rappresentata dalle condizioni sanitarie primarie dei Paesi in via di sviluppo.

Il programma GINA ha sviluppato una rete di persone che trattano pazienti asmatici in strutture sanitarie di vario genere, compresi molti Paesi in via di sviluppo. Molte di queste persone sono state invitate ad esaminare questo rapporto. Sebbene alcuni di loro abbiano riconosciuto che la diagnosi precoce dell'asma e l'applicazione di terapie appropriate riducono significativamente i costi socio-economici dell'asma e migliorano la qualità della vita dei pazienti, altri hanno sottolineato che la maggior parte dei costi del trattamento dell'asma è ancora da imputare ai farmaci.

Essi hanno posto l'accento sulla necessità di continuare a rivedere i costi dei farmaci antiasma, in quanto essi influiscono notevolmente sul costo globale del trattamento dell'asma.

È risaputo che gran parte della popolazione mondiale vive in aree con strutture mediche inadeguate e risorse finanziarie limitate. A questo proposito, un critico ha evidenziato l'importanza di utilizzare metodi alternativi per misurare e monitorare la gravità dell'asma, in assenza di fondi per acquistare misuratori di picco di flusso, e la sua raccomandazione è stata compresa nel rapporto. È inoltre accettato che linee guida internazionali "fisse" e protocolli di ricerca "rigidi" non si possono applicare in qualsiasi posto; per questa ragione il GINA incoraggia ad adattare le raccomandazioni contenute in questo rapporto ai metodi di cura locali e alla disponibilità di risorse sanitarie. Il Comitato di Divulgazione garantisce che verrà fatto ogni sforzo per interagire con gruppi di pazienti e di medici a livello locale, regionale e nazionale, ed in molteplici strutture mediche, per valutare continuamente approcci nuovi ed innovativi che assicurino lo sviluppo della miglior cura possibile dell'asma.

Tabella A: Descrizione dei livelli di evidenza.		
Categoria di evidenza	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 di osservazione)	L'evidenza è il risultato di studi non controllati, non randomizzati o di osservazione.
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.

Allo scopo di valutare le nuove scoperte scientifiche ed il loro effetto sulle indicazioni per il trattamento dell'asma riportate nel documento, il Comitato Direttivo del GINA ha costituito un Comitato Scientifico. Questo Comitato esaminerà le nuove pubblicazioni di protocolli di ricerca clinica contenuti nelle più importanti riviste scientifiche che selezionano i manoscritti, sottoponendoli alla revisione critica di esperti esterni. Man mano che verranno identificati risultati che modificano le indicazioni contenute nelle pubblicazioni del GINA, essi verranno descritti nel sito web del GINA stesso (<http://ginasthma.com>).

Gli sviluppi nella prevenzione dell'asma sono promettenti e la ricerca in questo importante campo è prioritaria. Esistono molti altri importanti campi di ricerca, uno dei quali è lo studio continuativo dell'epidemiologia. Una nostra cara collega, la Professoressa Ann Woolcock, che ha dedicato gran parte della sua carriera allo studio dell'asma attraverso indagini epidemiologiche in ampie popolazioni, è morta il 15 febbraio 2001. I suoi contributi alla ricerca sull'asma e al progetto mondiale GINA ci mancheranno moltissimo.

METODI USATI PER LA PREPARAZIONE DI QUESTO RAPPORTO

Su indicazione del Comitato Direttivo del GINA, che ha invitato all'aggiornamento del rapporto nel gennaio 2000, i componenti del Comitato hanno lavorato in collaborazione con il personale del NHLBI e dell'OMS per identificare, all'interno della comunità scientifica, figure adatte a partecipare, in qualità di consulenti, alla stesura dell'aggiornamento. I componenti del Comitato Direttivo e questi consulenti delle comunità scientifiche hanno formato un Gruppo di Esperti per redigere il rapporto aggiornato.

Un componente del Comitato Direttivo, con uno o più consulenti, ha preparato una bozza di aggiornamento per ogni capitolo. La prima bozza del documento aggiornato è stata discussa durante un convegno promosso in collaborazione con il NHLBI e l'OMS a Toronto nel maggio del 2000, durante il congresso annuale dell'American Thoracic Society. Ulteriori bozze di capitoli sono state preparate e revisionate dai membri del Comitato Direttivo nei mesi di ottobre 2000, gennaio 2001 e maggio 2001.

Nel luglio 2001 il documento è stato spedito a tutti gli autori, al personale e alle società mediche interessate alla terapia dell'asma per la revisione. I commenti dei revisori sono stati inseriti, se appropriati, nel documento finale dalla Presidenza del Comitato Direttivo e del Comitato Scientifico del GINA, in collaborazione con i membri del Gruppo di Esperti.

Durante tutto il processo, il Comitato Direttivo ha ritenuto all'unanimità che le indicazioni cliniche richiedessero il supporto dell'evidenza scientifica e che ogni capitolo avrebbe dovuto contenere l'appropriata bibliografia scientifica. I membri hanno deciso di assegnare livelli di evidenza alle affermazioni, utilizzando il sistema sviluppato dal NHLBI (Tabella A). I livelli di evidenza sono stati assegnati alle indicazioni di trattamento, dove appropriato, nel capitolo 6 (Educazione del paziente e dei possibili interlocutori e somministrazione delle cure), nel capitolo 7 (Programma di trattamento dell'asma in sei parti) e sono indicati in grassetto tra parentesi dopo l'affermazione in oggetto – ad es. (**Evidenza A**). Tuttavia, il Comitato ha riconosciuto che avrebbero potuto non esserci evidenze per tutte le indicazioni e, in questo caso, la relativa affermazione avrebbe dovuto essere chiaramente indicata come “giudizio dell'esperto” (**Evidenza D**). I problemi metodologici riguardanti l'uso dell'evidenza derivata dalla meta-analisi sono stati attentamente considerati (ad es. una meta-analisi di una serie di piccoli studi è stata considerata come Evidenza di livello B)¹.

BIBLIOGRAFIA

- Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouis C, Fuentes M, et al. Systematic reviews and metaanalyses on treatment of asthma: evaluation. *BMJ* 2000; 320: 537-40.

CAPITOLO

1

DEFINIZIONE

MESSAGGI PRINCIPALI

- L'asma bronchiale, indipendentemente dalla gravità, è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree.
- L'infiammazione delle vie aeree è associata ad un aumento della reattività bronchiale, a broncoostruzione ed alla presenza di sintomi respiratori.
- L'infiammazione delle vie aeree può contribuire alla broncoostruzione con almeno quattro meccanismi: contrazione del muscolo liscio delle vie aeree, edema della parete bronchiale, formazione di tappi di muco che occludono il lume ed alterazioni strutturali (rimodellamento) della parete delle vie aeree.
- L'atopia, cioè la predisposizione a sviluppare una eccessiva risposta immunitaria IgE-mediata in risposta a comuni allergeni ambientali, è il maggior fattore di rischio individuale per lo sviluppo di asma bronchiale.
- Considerare l'infiammazione come punto chiave nella definizione della patologia ha importanti ricadute sulla diagnosi, sulla prevenzione e sul trattamento dell'asma bronchiale.

Quando non è sotto controllo, l'asma bronchiale è caratterizzato da episodi ricorrenti di broncoostruzione, in genere reversibile spontaneamente o con trattamento farmacologico¹. A seconda della gravità, la broncoostruzione si accompagna a dispnea, respiro sibilante, senso di costrizione toracica e tosse. In alcuni pazienti asmatici, in particolare durante le riacutizzazioni della malattia o nell'asma cronico-persistente, vi è una caratteristica produzione di espettorato. La gravità delle manifestazioni cliniche dell'asma è in genere correlata all'entità dell'ostruzione bronchiale, ma può essere percepita in modo differente da diversi individui o nelle varie fasi della malattia.

Poiché l'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, in cui i sintomi respiratori e la broncoostruzione variano nel tempo, è importante distinguere le condizioni di base dalle frequenti riacutizzazioni. Le riacutizzazioni della malattia (o attacchi) sono caratterizzate da un aggravamento dei sintomi e della funzionalità respiratoria, e possono insorgere improvvisamente o manifestarsi in modo più graduale. In entrambi i casi, le riacutizzazioni possono essere gravi fino a provocare la morte, qualora non sia eseguito un trattamento adeguato. Nella maggior parte dei pazienti, tuttavia, i sintomi sono meno gravi, ed a volte sono completamente assenti.

DEFINIZIONE DI ASMA

In passato l'asma bronchiale veniva definito in base al suo impatto sulla funzionalità respiratoria, cioè alla presenza di broncoostruzione reversibile o di iperresponsività bronchiale¹.

Queste definizioni risultavano tuttavia insoddisfacenti per la mancanza di una completa conoscenza dei meccanismi che portano all'insorgere della malattia. Il riconoscimento del ruolo fondamentale svolto dalla risposta infiammatoria cronica nello sviluppo dell'asma bronchiale ha portato ad una definizione più completa². Tenendo conto degli effetti dell'infiammazione delle vie aeree sulla funzionalità respiratoria, una definizione operativa di asma potrebbe essere la seguente:

L'asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree, caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessoriale, solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia, da iperreattività bronchiale e da un accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree.

Nella patogenesi di queste alterazioni partecipano numerosi meccanismi, in particolare infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree.

Clinicamente, si manifesta con dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica, la cui intensità varia in rapporto all'entità dell'ostruzione bronchiale ed al grado della sua percezione da parte del paziente.

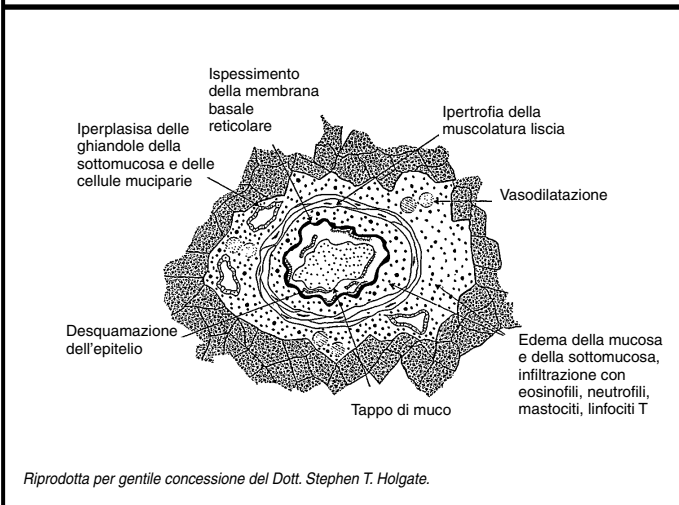
Questo capitolo descrive il quadro che sta alla base di questa definizione operativa, ed in particolare si sofferma sul rapporto tra la risposta infiammatoria presente nelle vie aeree e le alterazioni funzionali respiratorie³. Questa nuova definizione ha importanti ricadute per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento di questa patologia. L'aver introdotto il concetto che alla base dell'asma vi è la persistenza di una risposta infiammatoria cronica, la cui intensità è correlata alle manifestazioni cliniche, ha portato ad una migliore gestione della malattia.

ANATOMIA PATOLOGICA DELLE VIE AEREE NELL'ASMA

Fino a pochi anni fa gli studi anatomo-patologici sull'asma bronchiale venivano eseguiti post-mortem, in pazienti deceduti per la malattia. Dal punto di vista macroscopico, nei pazienti deceduti per asma, il polmone appare iperespanso, e sia i bronchi che i bronchioli sono ostruiti da tappi di materiale composto da muco, proteine sieriche, cellule infiammatorie e detriti cellulari. All'esame microscopico nel lume e nella parete dei bronchi e dei bronchioli si riscontra la presenza di un'intensa infiltrazione di eosinofili e linfociti, accompagnata da distruzione dell'epitelio, vasodilatazione e stravasamento proteico a livello microvascolare (**Figura 1-1**)⁴.

Sono inoltre presenti cambiamenti strutturali, quali un aumento della massa del muscolo liscio, angiogenesi, un aumento del numero delle cellule mucipare caliciformi nell'epitelio

Figura 1-1. Caratteristiche anato-patologiche della morte per asma.



bronchiale e una deposizione di collagene nella regione immediatamente sottostante l'epitelio (ispessimento della membrana basale subepiteliale); tali alterazioni potrebbero rappresentare un rimodellamento strutturale volto a riparare gli effetti di una lesione. Il processo infiammatorio è sia acuto che cronico, è irregolarmente distribuito lungo l'albero bronchiale ed arriva ad interessare anche le vie aeree periferiche (< 2 mm di diametro) ed il parenchima polmonare⁵. Questa variabilità nella distribuzione del processo infiammatorio ha importanti conseguenze per il rilascio dei farmaci inalatori nei siti più appropriati.

La maggior parte degli studi anato-patologici in pazienti con asma lieve si sono avvalsi dell'utilizzo di biopsie endobronchiali. In genere nelle biopsie è presente un'infiammazione che riflette quella osservata nei reperti autoptici. È di particolare interesse l'osservazione che in pazienti con asma grave, sia durante un episodio acuto che nella fase cronica, oltre ad eosinofili e linfociti sono presenti anche neutrofili, e questo avvalorava l'ipotesi che queste cellule potrebbero svolgere un ruolo nell'asma bronchiale, soprattutto quando si aggrava⁶. Questi risultati sono in linea con quelli di studi precedenti, che dimostravano che il neutrofilo era il tipo cellulare predominante nei polmoni di pazienti morti per un attacco improvviso d'asma⁷.

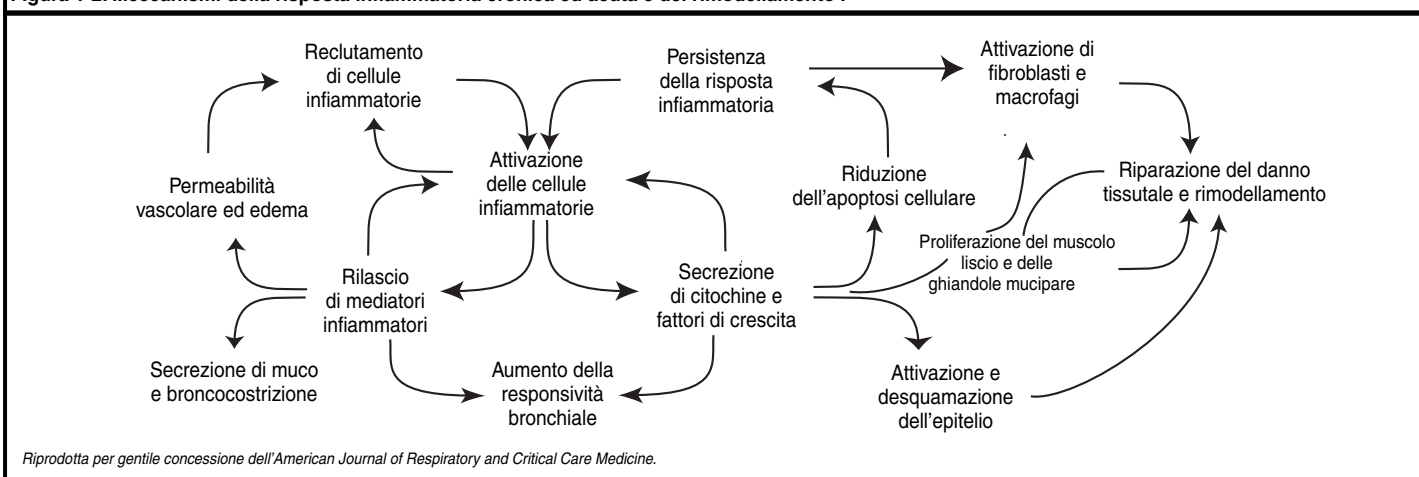
La relazione tra il quadro anato-patologico e le manifestazioni cliniche rimane comunque problematica. Poiché non sono disponibili metodi non invasivi per misurare in modo accurato l'infiammazione nelle vie aeree, si ricorre ad indici indiretti, come il numero di eosinofili nell'espettorato indotto e l'ossido nitrico espirato. Già da tempo le osservazioni cliniche avevano dimostrato la presenza di eosinofilia nel sangue e nell'espettorato di pazienti asmatici⁸, tuttavia questi reperti sono di limitata utilità diagnostica, soprattutto in quelle aree del mondo dove le parassitosi (accompagnate sempre da eosinofilia) sono endemiche. L'avvento della fibrobroncosopia, e quindi l'analisi del lavaggio broncoalveolare e delle biopsie endobronchiali, ha fornito le prove più convincenti della

relazione tra lo specifico quadro anato-patologico e le alterazioni della funzionalità respiratoria⁹. In tutte le forme d'asma, i mastociti e gli eosinofili svolgono il ruolo di cellule effettrici nella risposta infiammatoria, poiché sono in grado di secernere numerosi mediatori infiammatori preformati o neoformati che possono agire sulle vie aeree sia direttamente che indirettamente, per esempio attraverso meccanismi neurogeni¹⁰. Recentemente l'uso di metodiche di biologia cellulare e molecolare ha permesso di dimostrare che i linfociti T sono le cellule che orchestrano la risposta infiammatoria attraverso il rilascio di diverse citochine multifunzionali¹¹. Non è ancora chiaro se l'attivazione dei linfociti T osservata nell'asma sia caratteristica esclusiva di questa patologia, ma quest'ipotesi sembra alquanto improbabile, dato che altre malattie infiammatorie croniche delle vie aeree, come la bronchite cronica e le bronchiectasie, sono caratterizzate da una notevole infiltrazione linfocitaria¹². Inoltre, nel processo di mantenimento della risposta infiammatoria, è considerato sempre più importante il ruolo delle cellule "strutturali" delle vie aeree (in particolare, fibroblasti, cellule epiteliali, cellule endoteliali e cellule del muscolo liscio bronchiale) che sono in grado di produrre un'ampia gamma di citochine con azione immunoregolatrice^{5,13}. Sebbene alcune tecniche quali l'analisi delle cellule infiammatorie nell'espettorato ed il dosaggio dei mediatori infiammatori nei fluidi biologici siano usate per stimare il grado di infiammazione nelle vie aeree, non è attualmente disponibile alcun metodo diretto proponibile per il monitoraggio clinico¹⁴.

Oltre al rilascio di potenti mediatori infiammatori che inducono la contrazione del muscolo liscio delle vie aeree, aumentano la permeabilità del microcircolo bronchiale, attivano alcuni tipi di neuroni sensitivi e stimolano le cellule mucosecarnenti; vengono secrete anche diverse citochine in grado sia di indurre alterazioni strutturali che di attrarre cellule infiammatorie, che possono a loro volta danneggiare le vie aeree. In particolare, l'epitelio viene specificamente danneggiato, desquamato e trasformato da ciliato pseudostratificato a monostrato di cellule basali¹⁵. Nel tentativo di riparare il danno subito, le cellule epiteliali basali ed i miofibroblasti direttamente sottostanti l'epitelio possono proliferare e deporre collageni interstiziali a livello della *lamina reticularis* della membrana basale. La lesione ed il successivo processo di riparazione, con una abnorme risposta delle cellule strutturali, forniscono un meccanismo plausibile per l'ispessimento della membrana basale subepiteliale che si osserva nell'asma¹⁶.

Altre alterazioni strutturali dell'asma bronchiale sono l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule muscolari lisce delle vie aeree, l'aumento delle cellule caliciformi mucosecarnenti, l'aumento di volume delle ghiandole della sottomucosa bronchiale ed il rimodellamento del tessuto connettivo nella parete bronchiale. Sebbene i mediatori coinvolti in questi processi di rimodellamento strutturale a carico della parete bronchiale non siano ancora noti, diverse citochine, chemochine (citochine che promuovono il reclutamento delle cellule infiammatorie nella parete delle vie aeree) e fattori di crescita sembrano giocare un ruolo importante. Queste proteine possono essere prodotte

Figura 1-2. Meccanismi della risposta infiammatoria cronica ed acuta e del rimodellamento³.



nelle vie aeree da un'ampia gamma di cellule, sia infiammatorie che residenti, quali mastociti, linfociti, eosinofili, basofili, cellule epiteliali, cellule dendritiche e cellule muscolari lisce. I linfociti T, soprattutto di tipo Th2 (cioè linfociti che producono citochine appartenenti al raggruppamento genico di IL-4 sul cromosoma 5q), svolgono funzioni fondamentali nell'organizzare e mantenere la risposta infiammatoria nelle vie aeree. Il rilascio di mediatori e la regolazione del processo infiammatorio avvengono attraverso meccanismi estremamente complessi, ridondanti e che, una volta instaurati, sono in grado di auto-mantenersi. In **Figura 1-2** sono illustrati alcuni dei meccanismi alla base della risposta infiammatoria e delle alterazioni strutturali presenti nell'asma.

Infiammazione e rimodellamento strutturale caratterizzano quindi il quadro anatomico-patologico delle vie aeree nell'asma bronchiale. I dati fino ad oggi disponibili hanno permesso di ipotizzare che la cronicizzazione del processo infiammatorio, che spesso caratterizza l'asma, possa determinare una profonda alterazione del microambiente tissutale bronchiale, tale da causare un'attivazione funzionale delle cellule residenti nei tessuti (fibroblasti, cellule epiteliali, cellule endoteliali e cellule del muscolo liscio bronchiale) e conseguentemente dei fenomeni di rimodellamento della parete bronchiale. Recenti osservazioni hanno dimostrato evidenti alterazioni strutturali della parete bronchiale in bambini ed adolescenti affetti da asma, facendo così nascere l'ipotesi che il rimodellamento non sia necessariamente la conseguenza di un processo infiammatorio prolungato nel tempo, ma che possa anche svilupparsi ed affermarsi in modo autonomo, indipendentemente dalla presenza di infiammazione. In considerazione poi dello stato di attivazione funzionale delle cellule di struttura, nell'ambito del processo di rimodellamento bronchiale, è lecito ipotizzare che questo fenomeno non soltanto possa essere sganciato dal processo infiammatorio, ma possa potenzialmente influenzare se non addirittura essere causa dell'infiammazione. La comprensione delle reciproche interazioni tra risposta infiammatoria ed alterazioni strutturali rappresenta, nell'ambito della patogenesi dell'asma, uno degli

aspetti fondamentali, potenzialmente in grado di fornire un utile chiave di lettura per lo sviluppo e la messa a punto di approcci terapeutici più mirati ed efficaci.

RAPPORTO TRA RISPOSTA INFIAMMATORIA NELLE VIE AEREE E ALTERAZIONI FUNZIONALI

L'iperresponsività bronchiale e la broncoostruzione acuta (reversibile) sono le principali alterazioni fisiopatologiche dell'asma.

Iperresponsività bronchiale

Una componente fisiopatologica importante dell'asma è rappresentata dall'aumento della reattività del muscolo liscio per cui, in risposta a numerosi stimoli endogeni ed esogeni, esso si contrae troppo facilmente ed in maniera eccessiva. Tra i vari meccanismi proposti per spiegare questa iperresponsività bronchiale, il più importante è l'infiammazione delle vie aeree. Anche se l'iperresponsività bronchiale viene talvolta definita aspecifica, spesso gli stimoli usati per dimostrarne la presenza agiscono con meccanismi altamente specifici. Infatti, mentre alcuni stimoli agiscono sul muscolo liscio in modo diretto (metacolina e istamina), altri esercitano il loro effetto in modo indiretto, inducendo il rilascio di sostanze attive dai mastociti (esercizio fisico, soluzioni ipertoniche o ipotoniche) o dalle fibre nervose sensitive non mieliniche (anidride solforosa, bradichinina) (**Figure 1-3 e 1-4**).

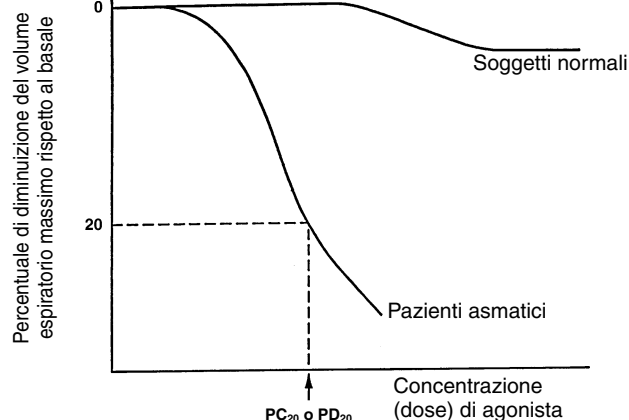
In laboratorio, l'iperresponsività bronchiale viene definita usando curve di risposta a stimoli di varia natura (prova di stimolazione bronchiale) nelle quali viene esaminata la concentrazione o la dose dello stimolo che provoca una determinata riduzione della funzionalità respiratoria (di solito del volume espiratorio massimo in un secondo o VEMS) o un plateau nella funzionalità respiratoria. La concentrazione o la

Figura 1-3. Eterogeneità dell'iperresponsività bronchiale nei pazienti asmatici.

Rilascio di mediatori	Nervi	Microcircolo	Muscolatura liscia
Allergene			
Esercizio fisico, aria fredda, nebbia			
Adenosina			
	Neurochinina A e sostanza P		
Anidride Solforosa			
Fattore attivante le piastrine			
	Bradichinina		
	Prostaglandine		
	Leucotrieni		
	Istamina		
	Acetilcolina		

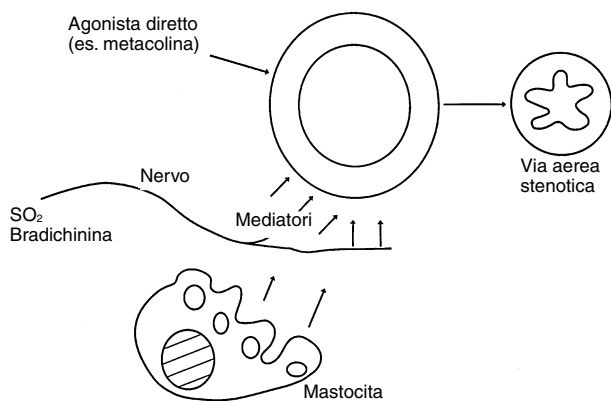
Riprodotta per gentile concessione del Dott. Stephen T. Holgate.

Figura 1-5. Curva dose-risposta tra concentrazione dello stimolo broncocostrittore e diminuzione del calibro delle vie aeree, in soggetti normali e in pazienti asmatici.



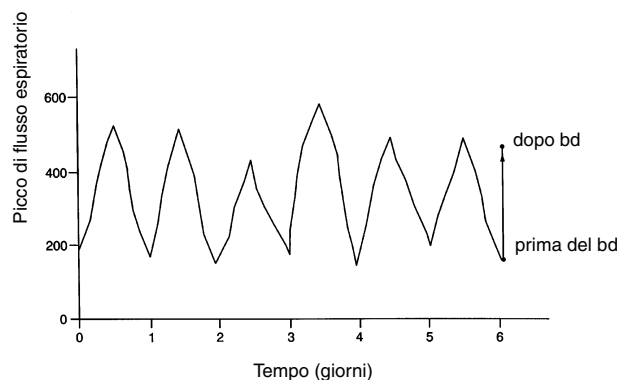
La forma della curva riproduce il livello di responsività bronchiale (PEF o VEMS). La responsività bronchiale è in genere definita come la concentrazione (o la dose) che riduce l'indice del calibro delle vie aeree del 20% rispetto al valore di base. Riprodotta per gentile concessione del Dott. Stephen T. Holgate.

Figura 1-4. Concetto di iperresponsività bronchiale diretta ed indiretta.



Riprodotta per gentile concessione del Dott. Stephen T. Holgate.

Figura 1-6. Grafico del picco di flusso espiratorio caratteristico di un paziente con asma non controllato che mostra la variabilità giornaliera e intergiornaliera del PEF e la risposta di un ridotto PEF al risveglio ad un farmaco broncodilatatore (bd).



Riprodotta per gentile concessione del Dott. Stephen T. Holgate.

dose dello stimolo, che provoca una riduzione del VEMS del 20% rispetto al valore di base (PC_{20} o PD_{20})¹⁷ (**Figura 1-5**), viene utilizzata come un indice di ipereattività che permette quindi di distinguere i soggetti con aumentata reattività bronchiale da quelli normali. Nell'interpretazione dei risultati delle prove di stimolazione bronchiale va tuttavia considerato che i valori di PC_{20} o PD_{20} variano a seconda del metodo usato e della popolazione studiata. Le prove di stimolazione bronchiale basati sull'inhalazione di istamina o di metacolina con un aerosol¹⁸ o con un dosimetro contenente concentrazioni predeterminate¹⁹ sono ben standardizzati. Anche se sono stati

usati numerosi test funzionali per valutare la riduzione della funzionalità respiratoria dopo stimolazione bronchiale, la misura del VEMS rappresenta il metodo più usato²⁰. L'iperresponsività bronchiale si riflette in un aumento della variabilità intragiornaliera e intergiornaliera della funzionalità respiratoria, variabilità che può essere valutata con il monitoraggio del picco di flusso espiratorio²¹ (**Figura 1-6**), anche se la correlazione tra variabilità del picco di flusso espiratorio e ipereattività bronchiale si è dimostrata molto bassa²². Comunque, una variazione giornaliera del picco di flusso espiratorio (PEF) pari o superiore al 20%, accompagnata dalla

Figura 1-7. Traccati spirometrici tipici di un soggetto normale, di un paziente asmatico e di un paziente asmatico dopo l'uso di un farmaco broncodilatatore (bd).

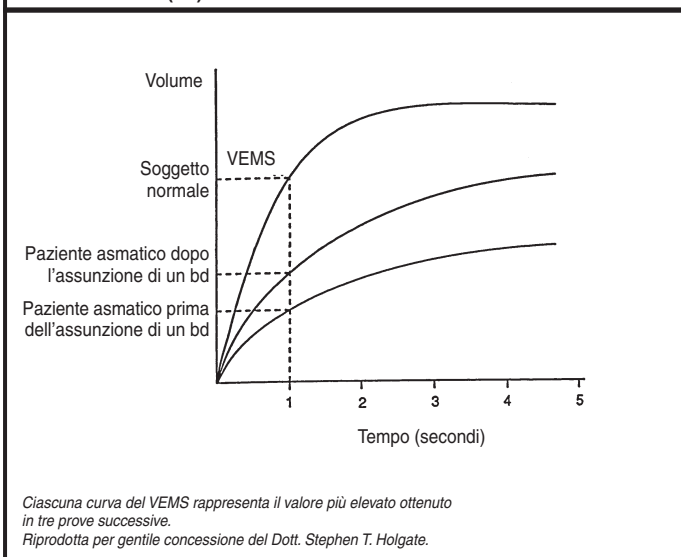
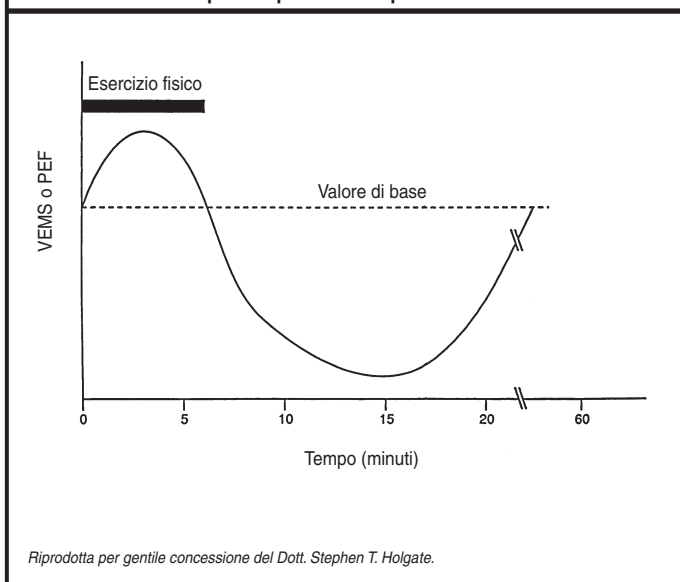


Figura 1-8. Effetti di una prova da sforzo sul calibro delle vie aeree: l'asma da sforzo compare dopo un breve periodo di broncodilatazione.



presenza di sintomi notturni e/o al mattino presto, è caratteristica dell'asma.

Un'altra caratteristica associata all'iperresponsività bronchiale è l'aumento del tono muscolare delle vie aeree. Questa alterazione fisiologica rappresenta la base della prova di broncodilatazione che viene usata per valutare la reversibilità della broncoostruzione e quindi per porre la diagnosi di asma: un aumento del VEMS o del PEF oltre la loro variabilità spontanea, 10-20 minuti dopo inalazione di un β_2 -agonista a breve durata di azione, è utile per giungere alla diagnosi di asma²³ (**Figura 1-7**).

Va sottolineato che, per valutare la reversibilità della broncoostruzione in soggetti con funzionalità respiratoria molto ridotta, è importante considerare non solo l'aumento percentuale del valore di VEMS, ma anche quello assoluto²⁴.

Si considera significativo un aumento percentuale del VEMS del 12% o più, accompagnato da un incremento assoluto di 200 ml.

La prova di broncodilatazione può essere usata per la diagnosi di asma solo quando la funzionalità respiratoria di base è ridotta ($\text{VEMS} \leq 80\%$ del teorico o del miglior valore personale). Quando la funzionalità respiratoria di base è normale ($\text{VEMS} > 80\%$ del teorico) l'esecuzione di una prova di stimolazione bronchiale può essere di aiuto. Ad esempio, l'utilizzo di prove da sforzo (con un protocollo standardizzato della durata di 6 minuti) può essere utile per confermare la diagnosi di asma, soprattutto nei bambini, quando si osserva, 5-15 minuti dopo lo sforzo, una riduzione di almeno il 15% del VEMS o di almeno il 20% del PEF rispetto ai valori misurati prima dello sforzo^{26, 27} (**Figura 1-8**). Tuttavia la presenza di iperreattività bronchiale (che è caratteristica della malattia) non è di per sé diagnostica di asma. Nei bambini, la prova di stimolazione bronchiale con inalazione di mannitolo o di adenosina-5' monofostato (AMP)

ha un valore diagnostico superiore rispetto a quello con inalazione di istamina o metacolina^{28, 29}.

La relazione tra iperresponsività bronchiale e altre caratteristiche dell'asma (come gravità della malattia e infiammazione delle vie aeree) rimane complessa. La terapia con glucocorticoidi, che è in grado di migliorare la sintomatologia e di ridurre l'infiammazione, non sempre ha effetto sull'iperresponsività bronchiale. La persistenza dell'iperresponsività bronchiale dopo terapia potrebbe essere dovuta allo sviluppo di alterazioni strutturali (rimodellamento) delle vie aeree, anche se questa ipotesi non è ancora stata ancora confermata. È interessante notare che spesso nei bambini l'iperresponsività bronchiale scompare quando diventano adulti³⁰.

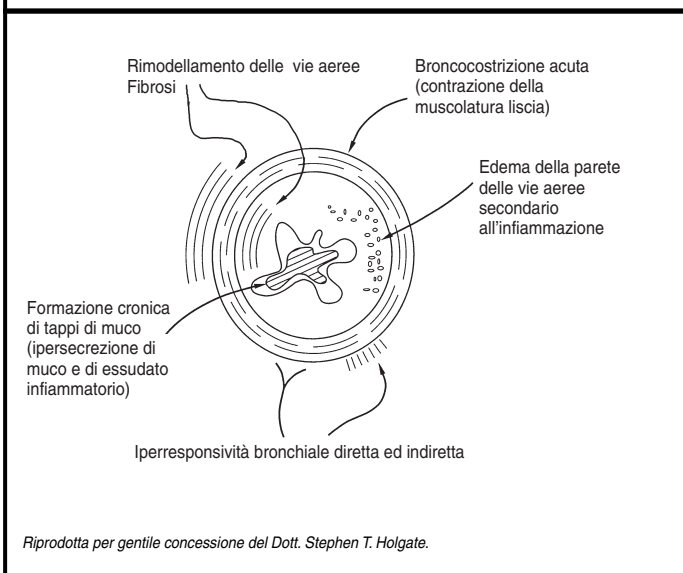
Broncoostruzione

Gli episodi ricorrenti di broncoostruzione nell'asma sono dovuti al contributo di 4 diversi meccanismi, tutti associati all'infiammazione delle vie aeree (**Figura 1-9**): contrazione del muscolo liscio delle vie aeree, edema della parete bronchiale, formazione di tappi di muco che occludono il lume ed alterazioni strutturali della parete delle vie aeree.

Contrazione del muscolo liscio

I meccanismi responsabili della broncoostruzione acuta dipendono dal tipo di stimolo che la causa. La broncoostruzione acuta indotta da aero-allergeni, che talvolta viene indicata con il termine di reazione immediata, è causata dal rilascio (IgE dipendente) da parte dei mastociti di mediatori quali istamina, prostaglandine e leucotrieni, che sono tutti in grado di stimolare la contrazione della muscolatura liscia³¹. Meccanismi non ancora identificati, ma comunque legati al rilascio di mediatori e in particolare di leucotrieni, sono coinvolti nell'asma indotto da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)³²⁻³⁴.

Figura 1-9. Fattori che contribuiscono alla ostruzione del flusso aereo nell'asma.



Una broncocostrizione acuta si può verificare anche perché, nei pazienti asmatici, le vie aeree sono iperattive ad una molteplicità di stimoli come inalazione di allergeni, esercizio fisico, aria fredda, fumi, sostanze chimiche, forti emozioni. In questi casi la broncocostrizione è dovuta alla combinazione di meccanismi diversi che agiscono direttamente causando la contrazione delle cellule muscolari lisce tracheobronchiali, o indirettamente, attraverso il rilascio di mediatori dalle cellule infiammatorie o la stimolazione, a livello centrale o locale, di riflessi neurali.

Anche la somministrazione di farmaci beta-bloccanti può scatenare una broncocostrizione acuta, a volte anche grave, causata dal fatto che, se si blocca l'effetto rilasciante beta adrenergico (con i farmaci beta-bloccanti), il sistema non è più in grado di contrastare l'azione dei mediatori broncocostrittori (in particolare l'acetilcolina)³⁵. La broncocostrizione causata dalla contrazione del muscolo liscio migliora rapidamente con l'inalazione di un farmaco broncodilatatore, ad esempio un beta2 agonista a breve durata di azione²³.

Edema della parete delle vie aeree

La broncocostrizione, può essere provocata anche da un rigonfiamento della parete delle vie aeree dovuto ad edema, indipendentemente dalla contrazione della muscolatura liscia. La somministrazione di farmaci broncodilatatori ha un effetto limitato su questo tipo di broncocostrizione, che può invece essere efficacemente combattuta da farmaci antiinfiammatori ed in particolare dai glucocorticoidi. L'edema ha un ruolo importante nella broncocostrizione che si manifesta 6-24 ore dopo stimolazione allergenica delle vie aeree e che comunemente viene definita risposta ritardata³¹. L'edema delle vie aeree è una conseguenza dell'aumento della permeabilità del microcircolo bronchiale che produce un rigonfiamento della parete delle vie aeree, soprattutto nella zona che si trova all'esterno del muscolo liscio, con conseguente perdita della

forza di retrazione elastica. Sia il rigonfiamento delle vie aeree che la perdita di forza di retrazione elastica possono contribuire all'iperresponsività bronchiale caratteristica dell'asma^{36, 37}.

Formazione di tappi di muco

Questa componente della broncocostrizione è la più difficile da trattare, infatti, per risolversi, può richiedere una terapia prolungata con farmaci antiinfiammatori. È causata da un'aumentata secrezione di muco che, assieme alle proteine sieriche essudate ed ai detriti cellulari, forma gli spessi tappi di muco che, nell'asma grave, tipicamente occludono le vie aeree periferiche e sono difficili da rimuovere.

Alterazioni strutturali (rimodellamento) della parete delle vie aeree

La broncocostrizione a volte non è reversibile nemmeno dopo un lungo ciclo di terapia con glucocorticoidi somministrati ad alte dosi per via orale. Questa componente non reversibile della broncocostrizione potrebbe essere dovuta allo sviluppo di alterazioni strutturali associate all'infiammazione cronica delle vie aeree o a meccanismi meno conosciuti che comportano un difetto nella risposta ai glucocorticoidi.

Dal punto di vista clinico, l'infiammazione delle vie aeree ha un ruolo fondamentale nel determinare la gravità dell'asma ed è il fattore che risponde meglio alla terapia di fondo, in particolare a quella con glucocorticoidi per via inalatoria. Nei pazienti con asma lieve, anche in assenza di sintomi e di una chiara broncocostrizione, ci può essere una iperresponsività bronchiale associata ad una lieve infiammazione delle vie aeree¹⁰. D'altra parte nei pazienti deceduti durante un attacco d'asma si riscontra una più intensa infiltrazione di eosinofili, mastociti e cellule mononucleari che coinvolge sia le vie aeree centrali che quelle periferiche⁴. Tra questi due estremi possiamo trovare le riacutizzazioni dell'asma, nelle quali la risposta infiammatoria è caratterizzata da rigonfiamento della mucosa, eccessiva secrezione di muco ed iperresponsività bronchiale.

BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762.
2. 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. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov>.
3. 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: 1720-45.

4. Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13: 27-33.
5. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505-10.
6. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 737-43.
7. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE, et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713-9.
8. Reed CE. Eosinophils in asthma: part 1, history and histogenesis. In: Makino S, Gukuda T, eds. *Eosinophils, biological and clinical aspects*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1993. p. 325-8.
9. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806-17.
10. Jacoby DB, Costello RM, Fryer AD. Eosinophil recruitment to the airway nerves. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 211-8.
11. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.
12. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferraresso A, Drigo R, Potena A, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 301-6.
13. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 193-204.
14. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25-9.
15. Montefort S, Roberts JA, Beasley R, Holgate ST, Roche WR. The site of disruption of the bronchial epithelium in asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 1992; 47: 499-503.
16. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 507-11.
17. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 71-5.
18. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-43.
19. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 323-7.
20. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16 Suppl: 53-83.
21. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37: 423-9.
22. Douma WR, Kerstjens HA, Roos CM, Koeter GH, Postma DS. Changes in peak expiratory flow indices as a proxy for changes in bronchial hyperresponsiveness. Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease study group. *Eur Respir J* 2000; 16: 220-5.
23. Tashkin DP. Measurement and significance of the bronchodilator response. In: Jenne JW, Murphy S, eds. *Drug therapy for asthma. Lung Biology in Health and Disease Series*, Vol. 31. New York: Marcel Dekker; 1987. p. 535-613.
24. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992; 47: 162-6.
25. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
26. Eggleston PA. Exercise-induced asthma. In: Tinkleman DG, Naspitz CK, eds. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 429-46.
27. Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000; 94: 750-5.

28. Subbarao P, Brannan JD, Ho B, Anderson SD, Chan HK, Coates AL. Inhaled mannitol identifies methacholine-responsive children with active asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 291-8.
29. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 511-6.
30. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WM, Schouten JP, Veltman JC, Weiss ST, et al. Follow-up of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 575-84.
31. Holgate S. Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993; 48: 103-9.
32. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1447-51.
33. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588-93.
34. Szczeklik A, Nizankowska E, Sanak M, Swierczynska M. Aspirin-induced rhinitis and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. *Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 27- 33.
35. Barnes PJ. Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol Rev* 1992; 72: 699-729.
36. James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 242-6.
37. Hogg JC. The pathology of asthma. In: Holgate ST, ed. Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment. London: *Academic Press*; 1993. p. 17-25.

CAPITOLO

2

**EPIDEMIOLOGIA
ED IMPATTO
SOCIO-ECONOMICO
DELL'ASMA**

MESSAGGI PRINCIPALI

- L'asma è una delle malattie croniche più diffuse nel mondo, il che comporta un cospicuo onere sociale sia per gli adulti che per i bambini.
- L'asma è presente in tutti i Paesi, indipendentemente dal livello di sviluppo, ma varia in modo cospicuo tra popolazioni ed anche tra Paesi. È documentato che nel corso degli ultimi 20 anni la sua prevalenza è aumentata considerevolmente, soprattutto nei bambini.
- Le strategie tese a migliorare il controllo dell'asma possono comportare un guadagno socioeconomico, in termini di frequenza scolastica maggiore, minori assenze dal lavoro e, di conseguenza, minori oneri sulle famiglie.
- I dati su incidenza, gravità, ospedalizzazione e mortalità per asma sono necessari per permettere a tutti i Paesi una migliore pianificazione dell'intervento sanitario.
- Nei Paesi industrializzati, ci si aspetta che l'asma incida per l'1-2% sulla spesa sanitaria complessiva. I Paesi con economia in via di sviluppo dovranno, probabilmente, affrontare un aumento delle richieste di spesa sanitaria dovuta all'asma.
- L'asma scarsamente controllato è costoso da curare. Investire su farmaci preventivi condurrà probabilmente ad un risparmio nei costi sostenuti nel trattamento d'emergenza per riacutizzazioni.

L'asma è un problema mondiale e l'onere sociale della malattia ed i costi per i sistemi di sanità, sia pubblica sia privata, sono consistenti. Esistono solide evidenze per affermare che la prevalenza di asma è aumentata in molti Paesi, ma non abbiamo ancora a disposizione dati sufficienti per stabilire le cause più probabili di questo aumento, né per spiegare la variabilità descritta sia all'interno di una popolazione che tra popolazioni diverse. I dati disponibili sulla prevalenza di asma derivano principalmente dai Paesi industrializzati. Non ci sono quasi dati sulla gravità della malattia in popolazioni diverse, né sull'impatto delle linee guida per il trattamento dell'asma. Ulteriori studi sull'onere socioeconomico dell'asma e sulla convenienza del trattamento sono necessari sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo.

EPIDEMIOLOGIA DELL'ASMA: DEFINIZIONI

In questa sezione verranno definiti i termini usati in epidemiologia e saranno spiegati i metodi utilizzati negli studi epidemiologici per classificare le popolazioni ed i Paesi. Infine, verranno discusse le difficoltà di dare una definizione di asma

nell'ambito di studi epidemiologici.

Definizione dei termini

- **Prevalenza.** Indica la percentuale di una popolazione affetta da una certa malattia, disfunzione o anomalia. La prevalenza cumulativa indica, in un dato momento, il numero totale, espresso come percentuale della popolazione, di soggetti che hanno avuto una malattia. La prevalenza puntiforme indica la percentuale di soggetti con una malattia in atto in un dato momento.
- **Incidenza.** Indica il numero di soggetti che sviluppano la malattia in un dato periodo di tempo (di solito un anno), espresso come percentuale della popolazione.
- **Morbilità.** L'impatto di una malattia (ospedalizzazione ecc.) ed il suo grado di influenza sulla qualità di vita dell'individuo.
- **Responsività bronchiale.** La risposta delle vie aeree a stimoli di provocazione, di solito espressa come dose di provocazione (concentrazione che causa una caduta del VEMS di base del 20%) o come pendenza della curva dose-risposta.
- **Iperresponsività bronchiale.** Condizione in cui si verifica un eccessivo, o troppo facile, restringimento delle vie aeree in risposta ad uno stimolo di provocazione, come documentato da misure di funzionalità respiratoria eseguite in condizioni controllate. In caso di asma persistente, vi è iperresponsività bronchiale a numerosi stimoli di vario tipo.
- **Atopia.** Produzione di quantità anormali di anticorpi IgE in risposta a comuni allergeni ambientali.

Definizione delle popolazioni

Una popolazione si definisce **abbiente**, **parzialmente abbiente** e **non abbiente** su base economica.

- **Popolazioni abbienti.** Queste popolazioni hanno abitazioni adeguate, cibo a sufficienza ed acqua corrente. Nelle popolazioni abbienti la maggioranza ha accesso ad un sistema sanitario pubblico ed al trattamento (oppure è sufficientemente agiata da pagarsi cure mediche adeguate).
- **Popolazioni parzialmente abbienti.** Queste popolazioni vivono in abitazioni sovraffollate, hanno acqua sufficiente per lavarsi e cibo a sufficienza, ma hanno un accesso parziale al sistema sanitario ed ai servizi sociali. I farmaci sono disponibili ma raramente accessibili.
- **Popolazioni non abbienti.** Queste popolazioni non dispongono di abitazioni adeguate, non hanno acqua corrente e l'approvvigionamento di cibo può essere

irregolare. L'accesso al sistema sanitario è inadeguato.

- **Emigranti.** Persone che sono emigrate o che si sono stabilite in un altro Paese.

Definizione dei Paesi

- **Paese industrializzato.** La maggioranza della popolazione è abbiente.
- **Paese in via di sviluppo.** La maggioranza della popolazione è parzialmente abbiente e cerca di acquisire lo stato di abbiente.

Definizione di asma negli studi epidemiologici

Nonostante le centinaia di articoli su prevalenza e mortalità per asma in popolazioni anche molto diverse, la mancanza di una precisa definizione di asma rende difficile il paragone tra prevalenze riportate nelle diverse parti del mondo. Comunque, l'uso recente di metodi standardizzati per misurare la prevalenza di asma e di malattie accompagnate da respiro sibilante in bambini¹ ed adulti² ha facilitato tali confronti, sia a livello regionale che internazionale. Alcuni dati tratti dalla fase 2 dell'International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) hanno permesso il confronto tra diverse popolazioni di iperresponsività delle vie aeree, funzionalità respiratoria, variabilità del picco di flusso e atopia nei bambini^{3,4}.

L'European Community Respiratory Health Study (ECRHS)⁵ ha consentito di confrontare in popolazioni diverse l'iperresponsività delle vie aeree, l'atopia ed i sintomi di asma negli adulti, anche se, fino ad ora, questi tre aspetti di asma non sono stati correlati. Poiché dai dati attuali non è emersa una definizione epidemiologica di asma, questionari, prove di iperresponsività delle vie aeree e documentazioni di possibili fattori eziologici, compreso lo stato di atopia, continuano ad essere considerati componenti importanti degli studi epidemiologici sull'asma.

Questionari. Molti studi hanno utilizzato dati ottenuti da questionari che, a seconda delle definizioni usate, possono avere sotto o sovrastimato la prevalenza di asma. Questionari standardizzati sono attualmente disponibili per bambini¹ e per adulti², anche se i questionari presentano il problema nella variabilità delle risposte dovuta a differenze culturali nei confronti dei termini descrittivi utilizzati. I questionari video usati nello studio ISAAC⁶ sono stati di aiuto per diminuire l'importanza di questo problema. Hanno anche evidenziato la possibilità di sovrastimare la diagnosi di asma basata su domande concernenti il respiro sibilante. La definizione di asma nei questionari può essere basata su sintomi quali "ha mai avuto respiro sibilante" (dati poco utili perché le risposte sono influenzate dalla capacità di ricordare gli episodi), "ha avuto respiro sibilante negli ultimi dodici mesi", o altri sintomi come senso di costrizione toracica e tosse. La definizione di asma solo in base ai sintomi è stata la base per molti studi epidemiologici, il che comporta obiezioni, non essendoci una misura oggettiva della limitazione al flusso delle vie aeree e della sua variabilità⁷.

Le definizioni basate sulle diagnosi comprendono diagnosi di asma fatta dal medico o fatta durante un ricovero ospedaliero e potrebbero rivestire un valore particolare in quanto sono certificate. Tuttavia, bambini di alcune comunità sono affetti da asma che non è stato mai diagnosticato⁸.

A completamento delle domande basate sulla diagnosi, si possono utilizzare domande sui farmaci usati e sulle visite di emergenza.

Misure di iperresponsività delle vie aeree. La definizione di "asma in atto", come presenza di sintomi di asma durante lo scorso anno associata ad iperresponsività delle vie aeree, definita dalle prove di stimolazione bronchiale con istamina o metacolina, provocazione con soluzione salina ipertonica o prove da sforzo, si è dimostrata utile in quanto definisce un gruppo di soggetti affetti da asma clinicamente importante. Questi pazienti sono affetti con maggiore probabilità da asma persistente e necessitano di un trattamento maggiore rispetto ai soggetti con solo sintomi o con solo iperresponsività delle vie aeree⁷.

Nei Paesi abbienti la prova di stimolazione bronchiale con istamina o metacolina rimane il metodo di scelta. In alcune popolazioni, vengono utilizzate anche le prove da sforzo, condotte in condizioni ambientali strettamente controllate, e la provocazione con soluzione salina ipertonica.

Queste prove, tuttavia, non misurano la stessa alterazione misurata con le prove di stimolazione bronchiale con istamina e metacolina. In alternativa, si possono eseguire misure ripetute del picco di flusso espiratorio per un periodo di 1 o 2 settimane, per dimostrare la presenza di variabilità. Ciò richiede, tuttavia, un livello di collaborazione difficilmente ottenibile in soggetti sani⁹⁻¹².

Sembra che l'iperresponsività delle vie aeree ed i sintomi di asma (respiro sibilante, senso di costrizione toracica e tosse) misurino alterazioni delle vie aeree diverse e che la presenza di entrambi definisca l'asma "clinicamente importante", cioè l'asma che espone i pazienti al rischio di malattia persistente. Utilizzando questa definizione, si potranno ottenere dati che permettano di paragonare diverse popolazioni, in modo che le informazioni sulle cause, l'esito ed i regimi di trattamento acquistino maggior significato.

Valutazione dei fattori eziologici. Dato che l'atopia è spesso associata ad asma, è importante eseguire prove allergometriche cutanee usando un pannello standardizzato di allergeni rilevanti per l'area geografica. Il dosaggio delle IgE specifiche nel sangue costituisce un'alternativa, sebbene più costosa. Il dosaggio delle IgE sieriche totali non è un buon metodo per determinare la presenza di atopia, perché è influenzato dalla risposta immunitaria a parassiti ed altri antigeni ancora da identificare, e quindi non rispecchia accuratamente il dosaggio delle IgE specifiche. La caratterizzazione dell'ambiente in cui vivono le popolazioni sembra critica al fine di interpretare i risultati di altre determinazioni. L'ambiente può essere caratterizzato dosando la quantità di allergeni presenti nelle abitazioni (specialmente acari ed allergeni derivanti dal gatto), il fumo passivo e l'inquinamento esterno.

PREVALENZA DELL'ASMA

Bambini

La prevalenza di sintomi di asma nei bambini varia dallo 0 al 30 per cento in popolazioni diverse. La **Figura 2-1** mostra dati illustrativi (non completi) sulla prevalenza di asma in atto, asma diagnosticato, respiro sibilante recente (sintomi negli ultimi 12 mesi), iperresponsività delle vie aeree ed atopia nei bambini. Ci sono molti dati disponibili per Australia ed Inghilterra, ma pochi per altri Paesi, al di là dei dati ottenuti da domande sul respiro sibilante nello studio ISAAC¹³.

Si osservano grandi differenze nella prevalenza di asma tra popolazioni differenti, con la maggior prevalenza rilevata in Australia, Nuova Zelanda ed Inghilterra. I dati sono insufficienti per determinare se le differenze tra popolazioni siano la conseguenza di risposte nei confronti dell'ambiente, dell'industrializzazione o dell'esposizione a quantità diverse di allergeni. Sebbene vi siano alcune evidenze che l'asma è meno prevalente nei bambini con elevati livelli di infezioni parassitarie¹⁴, non sono stati condotti studi sistematici sulla relazione tra infezioni parassitarie ed asma, in cui siano state fatte correzioni per altri fattori ambientali.

La **Figura 2-2**, derivata dallo studio ISAAC¹, mostra la prevalenza di respiro sibilante negli ultimi 12 mesi - documentata da questionari scritti - tra bambini di 13-14 anni in varie popolazioni. I dati mostrano un ampio intervallo di prevalenza di respiro sibilante in popolazioni diverse (in accordo con i dati di **Figura 2-1**), ma consentono di trarre poche conclusioni sui fattori di rischio per respiro sibilante nei bambini.

La **Figura 2-3** mostra i cambiamenti nel tempo nella prevalenza dei sintomi di asma nei bambini, nei giovani adulti e negli adulti. Le popolazioni sono state studiate con lo stesso metodo in due diverse occasioni a distanza di 9 anni. In tutti i casi, è stato documentato un aumento della prevalenza.

Questa tendenza riflette un reale aumento della prevalenza di asma, che tuttavia è influenzato dalla recente tendenza a considerare come asma tutti gli episodi di respiro sibilante. Le stime derivate dai questionari, pertanto, non devono essere considerate come misure sicure di cambiamenti reali di prevalenza di asma nel tempo. Le ragioni dell'aumentata prevalenza di asma nei bambini non sono state pienamente comprese, ma saranno discusse nel capitolo dei fattori di rischio.

Adulti

I dati riguardanti la prevalenza di asma negli adulti sono più controversi³¹. Come si può osservare in **Figura 2-3**, si è verificato un certo aumento di asma negli adulti, anche se non è così netto come nei bambini. La **Figura 2-4** mostra dati derivati dagli studi di varie popolazioni australiane e dalla popolazione adulta dello studio ECRHS, in cui è stata misurata l'iperresponsività delle vie aeree. Tuttavia in molti di questi studi, non essendo stata riportata la relazione tra sintomi ed iperresponsività delle vie aeree, risulta difficile definire l'asma clinicamente rilevante, specialmente se non era disponibile un video questionario che documentasse la prevalenza di respiro sibilante, dovuto probabilmente alla presenza di asma, nell'ultimo anno.

I dati disponibili sull'asma negli adulti più anziani sono pochi. Nonostante alcuni studi abbiano documentato che la prevalenza di asma tra gli anziani è uguale a quella dei gruppi di più

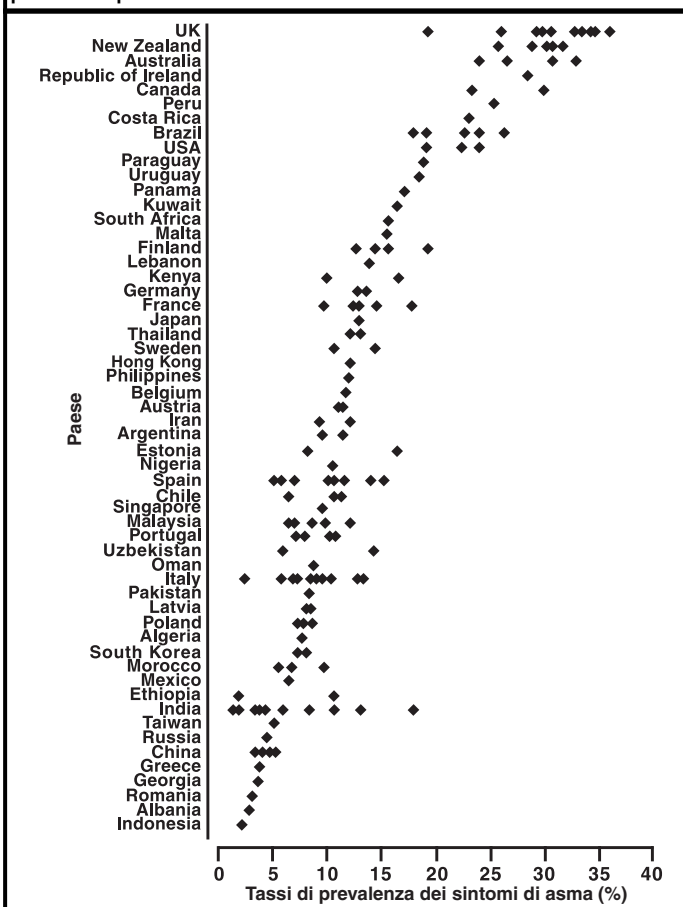
Figura 2-1. Prevalenza di asma nei bambini^{1*}.

Paese	Anno dello studio	Numero	Età	Asma in atto	Asma diagnosticato	Episodi recenti di respiro sibilante	AHR	Atopia (SPT)	Ref.
Australia	82	1.487	8-10	5.4	11.10	21.7	10.1 (I)	38.0	15
	86	1.217	8-11	6.7	17.3	26.5	10.0 (I)	31.9	15
	91-93	6.394	8-11	10.3	30.2	24.3	18.0 (I)	39.3	16
Aborigeni australiani	91	215	7-12	0.1		8.4	2.8 (I)	20.5	17
Nuova Zelanda	81	813	9	11.1#	27.0		22.0 (M)	45.8 ⁺	18
	88	1.084	6-11	9.1	14.2	22.0	20.0 (I)		19
	89	873	12	8.1#	16.8	17.9	12.0 (E)		20
Inghilterra	93?	847	8-11		10.0	23.0	31.0 (M)++		21
Germania	95-96	1.887	9-11		7.9	8.1	16.0 (S)	32.1	22
	95-96	725	5-7		4.1			20.3 (RAST)	23
	89-90	1.287	9-11	3.4	5.9		8.4 (R)	20.6	24
Danimarca	92-93	744	8-10		6.6		2.3 (E)		25
Spagna		2.842	13-14	4.0	11.0	14.0	11.4 (E)		26
Cina (San Bu)	92	647	12-20			1.1		49.0	27
Kenya	91	402	9-12	3.3	11.4		10.7 (E)		28
Austria	95	507	12-15		42.2	32.8	14.0 (S)		29
Stati Uniti (Tucson)	86-97	790	6			26.8		40.0	30

¹I dati illustrano la variazione della prevalenza di asma infantile e non rappresentano una lista completa.

Asma in atto: iperresponsività delle vie aeree (AHR)+ respiro sibilante negli ultimi 12 mesi; #: indica numeri calcolati da dati pubblicati; asma diagnosticato: almeno un episodio diagnosticato di asma nella vita; I: istamina; M: metacolina; E: esercizio; S: salina; R: raffreddore; SPT: prove allergometriche cutanee (prick); +: pomfo di 2 mm; ++: >12.2 µmol. Tutti i numeri relativi alla prevalenza di asma sono espressi come percentuale della popolazione analizzata.

Figura 2-2. Prevalenza annuale dei sintomi di asma riferiti dagli stessi pazienti in questionari scritti*.



giovane età⁴⁹, è stato anche riconosciuto che l'asma negli anziani è sottodiagnosticato⁵⁰. Negli adulti più anziani l'asma è spesso confuso sia con l'insufficienza cardiaca e con la broncopneumopatia cronica ostruttiva, per la somiglianza di alcuni sintomi, sia con le normali modificazioni della funzionalità respiratoria dovute all'età⁵¹. La diagnosi è ancora più difficile da effettuare poiché, in questa fascia di età, le misure della funzionalità respiratoria sono limitate⁵² ed inoltre gli anziani si lamentano meno facilmente dei sintomi di asma ed hanno una minor percezione della dispnea rispetto ai pazienti più giovani⁵³. L'aumento età-correlato della comorbidità contribuisce a confondere il quadro clinico, potendo diverse patologie concorrere al determinismo dei sintomi respiratori e/o contribuire alla compromissione dello stato di salute⁵⁴. Ciò limita ulteriormente lo stesso riconoscimento e, quindi, la stima di prevalenza dell'asma nell'anziano.

La situazione italiana

In Italia la prevalenza di asma è più bassa rispetto a quella di molti altri Paesi, soprattutto anglosassoni, sia nella popolazione infantile sia in quella adulta, come chiaramente evidenziato dai citati studi ISAAC¹³ ed ECRHS⁴⁵.

Nello studio SIDRIA (Studi Italiani sui Disordini Respiratori dell'Infanzia e l'Ambiente, braccio italiano dello studio ISAAC), condotto tra il 1994 ed il 1995, la prevalenza di asma nella vita è di 6,4% nelle femmine di 6-7 anni e 11,4% nei maschi della stessa fascia di età; nei ragazzi di 13-14 anni il valore è di 11,8% nei maschi e 8,8% nelle femmine. La prevalenza di sibili nella vita è nettamente più elevata, in entrambe le fasce di età: 27% per i maschi e 22% per le femmine di età 6-7 anni e 24 e 23% per maschi e femmine di 13-14 anni; tali risultati sottolineano l'importanza della scelta dell'indicatore nella determinazione della misura di malattia.

Figura 2-3. Cambiamenti nella prevalenza di asma nei bambini e negli adulti*.

Paese	Anno	Numero	Età	Asma in atto	Asma diagnosticato	Ref.
BAMBINI						
Australia	82	769	8-11	6.5	12.9	32
	92	795	8-11	9.9	19.3	33
Nuova Zelanda	75		12-18		26.2*	6
	89	435	12-18		34.0	8
Finlandia	77	4.335	12-18	0.1 (riferito dai pazienti)		34
	91	3.059	12-18	2.8 (riferito dai pazienti)		34
Inghilterra	66	1.655	6-7	3.9 (riferito dai pazienti)		35
	90	2.323	6-7	6.1 (riferito dai pazienti)		35
	82	5.556	5-11	3.45 (riferito dai pazienti)		36
	92	5.801	5-11	9.4 (riferito dai pazienti)		36
	89	3.403	9-11		10.2	37
	94	4.034	9-11		19.6	37
Israele	80	834	7-12	9 (almeno 1 episodio)		38
	89	802	7-12	13 (almeno 1 episodio)		38
ADULTI						
Australia	81	553	18-55	5.4	9.0	39
	90	1.028	18-55	6.3	16.3	39
Belgio	78	605	17-31	1.2	2.4	40
	91	1.650	17-31	3.7	7.2	40
Finlandia	75	14.468	33-59		2.0	41
	81	15.317	33-59		2.1	41
	90	12.219	33-59		3.0	41

*prevalenza cumulativa di asma e/o respiro sibilante

Figura 2-4. Prevalenza dell'asma e dei sintomi correlati nell'adulto.

Paese	Anno dello studio	Numero	Età	Asma in atto	Asma diagnosticato	Episodi recenti di respiro sibilante	AHR	Atopia (SPT)	Ref.
Australia	92-93	745	20-44	25.5	11.9	28.1	35.6	56.4	42
(Lismore)	91-92	814	18-55	5.4	17.9	18.8	7.4 {5.6-9.2}	44.0	42
(Wagga Wagga)	91-92	711	8-55	5.6	18.9	18.6	8.6 {6.5-10.7}	44.3	42
(Busselton)	81	553	18-55	5.4	9.5	17.5	10.6	38.5	39
(Busselton)	90	1.028	18-55	6.3	16.3	28.8	7.9 (I)	41.2	39
Aborigeni Australiani	90-91	715	20-84	3.3		11.1	7.4	35.0	43
Nuova Zelanda	92-93	1.254	20-44		10.5		26.6 (M) {22.7-27.6}	44.0 {42-45}	5, 44, 45
Belgio	78 91	51.107 44.305	17-31 17-31	1.2 3.7	2.4 7.2		1.2 3.7		40 40
Inghilterra	92-93 92-93	1.198 1.802	20-44 20-44		12.0 12.0	±27.0 30.3	19.9 {15.5-27.6} 16.5	40 {38-43} 28.0	5, 44, 45 46
Germania	92-93	1.608	20-44		2.7	17.14	14.0 {12-17.5}	35 {34-36}	5, 44, 45
Spagna	92-93	1.331	20-44		4.0	22.0	10.5 {3.4-21.3}	34.2 {15-43}	5, 44, 45
Francia	92-93	1.750	20-44		4.0	14.4	18.5 {16.3-22.8}	35 {28-42}	5, 44, 45
Stati Uniti	92-93	337	20-44		7.1	25.7	18.3	42.0	5, 44, 45
Italia	92-93	717	20-44		4.0	9.5	10 {9.3-11.6}	26 {24-30}	5, 44, 45
Islanda	92-93	469	20-44		3.4	18.0	7.2	22.0	5, 44, 45
Grecia	92-93	309	20-44		2.9	16.0		25.0	5, 44, 45
Tristan da Cunha	93	282	3-94		56.0		46.9	47.0	47
Svizzera	91	9.651	18-60		6.9		16.4	24.3	48

Asma in atto: iperresponsività delle vie aeree (AHR) + respiro sibilante negli ultimi 12 mesi; asma diagnosticato: asma diagnosticato almeno 1 volta; I = istamina; M: metacolina.
I dati sono presentati come percentuale di prevalenza, con l'intervallo di confidenza 95% tra parentesi.

Nello studio ISAYA (Italian Study on Asthma in Young Adults, braccio italiano dell'ECRHS)⁵⁵, De Marco et al. hanno trovato una prevalenza di attacchi di asma pari a 3,6%, con valori superiori nelle città costiere (4,2%) rispetto a quelle dell'entroterra (3,3%) (De Marco et al. Clin Exp Allergy 2002).

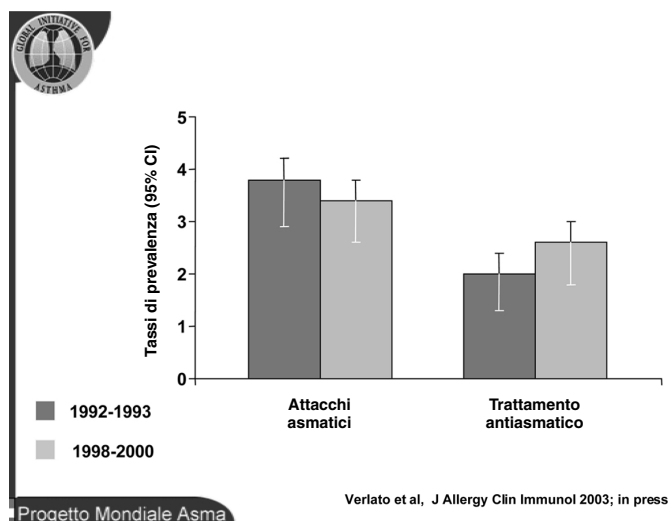
Negli ultimi decenni, la prevalenza dell'asma ha mostrato un graduale incremento. Due studi longitudinali, condotti da Viegi et al. nella zona rurale del Delta del Po (1980-82 e 1988-91) e in quella urbana di Pisa-Cascina (1985-88 e 1991-93), su campioni di popolazione generale, hanno permesso di evidenziare, tra il primo ed il secondo rilevamento, un incremento della prevalenza dei sintomi asmatici sia nei maschi sia nelle femmine, in tutte le fasce di età considerate; ad esempio, nei maschi di età inferiore a 25 anni la prevalenza di sibili è passata, nella zona del Delta del Po, da 6 a 17%, mentre nelle femmine di età compresa tra 25 e 64 anni, residenti nella zona di Pisa-Cascina, la prevalenza è passata da 13 a 19%.

Tuttavia, la prevalenza della diagnosi di asma ha mostrato una sostanziale stabilità⁵⁶. In effetti, alcune evidenze, anche italiane, sembrerebbero documentare che la prevalenza di asma e delle manifestazioni asmatiche non è attualmente, in ulteriore aumento. Ronchetti et al., in uno studio condotto su bambini romani, hanno mostrato che se nel periodo 1974-92 c'è stato un netto incremento di asma sia nei bambini di 6-9 anni (da 6 a 12%) sia in quelli di 10-13 anni (da 4 a 11%), nel periodo 1992-98 la prevalenza della malattia è rimasta sostanzialmente stabile

in ambedue le fasce di età⁵⁷.

La stabilizzazione della prevalenza della sintomatologia asmatica, sembra essere associata all'incremento dei trattamenti terapeutici come evidenziato da Verlato et al., utilizzando dati dell'ECRHS⁵⁸.

Figura 2-5. Trend temporale nella prevalenza degli attacchi asmatici e del trattamento antiasmatico in Italia (Torino, Pavia, Verona). ECRHS 1992/93 – 1998/2000



MORTALITÀ

I dati di mortalità hanno valore limitato perché sono disponibili solo per pochi paesi e raramente sono disponibili per popolazioni diverse all'interno dei Paesi. Tuttavia gli andamenti della mortalità possono fornire indicazioni sul modo in cui un Paese risponde all'aumento dell'onere dell'asma.

La scarsa affidabilità dei dati di mortalità è dovuta a molti fattori. La codifica della International Classification of Diseases (ICD- 8) è stata rivista nel 1979 e la nuova codifica (ICD-9) ha determinato un aumento artificiale, in alcuni Paesi, della mortalità per i soggetti più anziani. Le abitudini diagnostiche hanno grande importanza perché il criterio clinico utilizzato per diagnosticare l'asma può aver subito dei cambiamenti nel tempo, e l'asma può essere attualmente meglio riconosciuto che nel passato. Nei soggetti più anziani, le cause di morte possono essere state codificate in modo errato, se il paziente era affetto contemporaneamente da asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva. L'errata classificazione dell'asma al momento del decesso ha determinato imprecisione nei dati riguardanti il numero di decessi per asma negli anziani⁵⁹, anche se i tassi di mortalità per asma riportati sono relativamente alti in questa fascia di età^{60, 61}. Quando si paragona la mortalità per asma di nazioni diverse, si devono anche paragonare i tassi di prevalenza per asma negli stessi Paesi. Ciò è stato recentemente reso possibile dalla divulgazione dei dati degli studi ECHRS⁵⁷ ed ISAAC^{1, 13, 63}.

Questi dati sono riportati in **Figura 2-5**, allo scopo di fornire un paragone dei tassi di mortalità per asma con i tassi di prevalenza di asma grave in 12 Paesi⁶⁴.

Nonostante la generale inattendibilità dei dati di mortalità per asma, si ritiene che, per i pazienti al di sotto di 35 anni, l'accuratezza della diagnosi sui certificati di morte sia

superiore all'85 percento^{65, 66}. I tassi di mortalità nel gruppo di età da 5 a 34 anni sono, perciò, i più attendibili, anche se basati su un numero ristretto di decessi. Secondo uno studio statunitense, tuttavia, la diagnosi di asma, indicata sui certificati di morte come causa di decesso, ha presentato una bassa sensibilità ma un'alta specificità⁶⁷, suggerendo che l'aumento di mortalità dovuto all'asma difficilmente è stato causato da diagnosi falsamente positive di asma, e che l'attuale mortalità dovuta all'asma può essere addirittura sottostimata, almeno negli Stati Uniti.

Quando i tassi di mortalità sono elevati (come per gli adulti più anziani in Giappone ed in Germania), è probabile che le cifre siano molto meno accurate, dal momento che potrebbero essere definiti come asmatici, nel certificato di morte, molti pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Gli studi sulla mortalità per asma dal 1960 mostrano che i tassi di mortalità negli Stati Uniti e in Canada sono inferiori rispetto a quelli di altri Paesi, sebbene ci siano ampie variazioni all'interno degli Stati Uniti⁶⁸. Negli anni '90 le morti per asma sono aumentate in alcune sottopopolazioni distinte degli USA, soprattutto tra i neri che vivono nelle zone più povere al centro delle città⁶⁴. Negli anni '60 c'è stato un aumento dei tassi di mortalità in Nuova Zelanda, Australia e Gran Bretagna, ed un decennio più tardi, una seconda epidemia di decessi è stata osservata in Nuova Zelanda⁶⁹. L'aumento dei decessi per asma in Nuova Zelanda ha interessato soprattutto i Maori. In Giappone, i tassi di mortalità sono relativamente stabili dagli anni '60. Secondo dati ISTAT, in Italia, i decessi per asma sono andati gradualmente diminuendo nel periodo 1989-99, passando da 2052 a 1200. La diminuzione appare più marcata nel sesso maschile (da 1171 a 584) rispetto a quello femminile (da 881 a 616).

Nella maggior parte dei Paesi i decessi per asma si verificano soprattutto al di fuori dell'ospedale. Sono state fatte molte ipotesi per spiegare l'incapacità di molti Paesi a diminuire la mortalità per asma al di sotto dello 0.4-0.6/100.000^{66, 70}, oltre a quella degli artefatti metodologici. Queste comprendono:

- **Aumento della gravità dell'asma.** Un aumento generale della gravità di asma aumenta il "pool" di pazienti a rischio di morte.
- **Inefficacia del trattamento.** Spesso il trattamento risulta inefficace nei pazienti giovani, che muoiono per asma probabilmente a causa del mancato uso di farmaci antinfiammatori, della scarsa aderenza al trattamento o dell'inadeguata valutazione della gravità dell'asma (da parte degli stessi pazienti o degli operatori sanitari). È sorprendente che i tassi di mortalità non siano diminuiti in modo più significativo nei giovani di molti Paesi, nonostante la riconosciuta efficacia terapeutica dei glucocorticoidi per via inalatoria. Differenze etniche di mortalità esistono in Nuova Zelanda⁶⁸ e negli Stati Uniti⁶⁸ e possono riflettere differenze su base razziale nella gravità di asma, ma, più probabilmente, tali tendenze sono dovute al basso reddito di queste popolazioni, con la

Figura 2-6. Confronto dei tassi di mortalità per asma con la prevalenza di asma grave in 12 Paesi⁵⁹.

Paese	Tasso di mortalità per asma ^a	Prevalenza di asma grave ^b	Rapporto
Australia	0.86	8.3	0.10
Canada	0.25	8.0	0.03
Inghilterra e Galles	0.52	8.7	0.06
Finlandia	0.21	3.1	0.07
Francia	0.40	2.8	0.14
Italia	0.23	2.0	0.12
Giappone	0.73	2.1	0.35
Nuova Zelanda	0.50	8.0	0.06
Svezia	0.12	2.0	0.06
Stati Uniti	0.47	10.0	0.05
Germania Occ.le	0.44	5.0	0.08

a = tasso di mortalità per asma (per 100.000) in soggetti di età compresa tra 5 e 34 anni nel 1993.
b = Asma grave definito in base alle segnalazioni dei pazienti di episodi di respiro sibilante tali da limitare la parola nei 12 mesi precedenti, in bambini di 13-14 anni di età, 1993-1995.
NB: I dati di mortalità e prevalenza non sono disponibili nello stesso gruppo di età.

conseguente impossibilità o riluttanza a sottoporsi a cure mediche e possibilità ridotte di poter disporre di glucocorticoidi per via inalatoria.

- **Reazioni a farmaci antiasmatici.** L'uso di isoprenalina forte può essere stato associato con l'aumento di decessi verificatosi negli anni '60 in almeno sei Paesi. Inoltre, studi retrospettivi condotti in Nuova Zelanda⁶⁷ ed in Canada⁷² suggeriscono che alte dosi di fenoterolo, un β_2 -agonista a breve durata d'azione, potrebbero essere state associate ad un aumento di decessi per asma ed essere responsabili dell'aumento di mortalità in Nuova Zelanda negli anni '70 e '80. L'associazione di morte per asma con altri β_2 -agonisti non è supportata da solide evidenze. Rimane da dimostrare se polimorfismi nel recettore β -adrenergico costituiscano un fattore di rischio per questi decessi.

MORBILITÀ

La morbidità si riferisce all'impatto della malattia (ospedalizzazione etc.) ed al grado in cui essa influenza la qualità di vita di una persona. I fattori implicati nell'aumento di morbidità dell'asma possono comprendere un aumento della gravità della malattia, il sottotrattamento con farmaci antinfiammatori, l'eccessivo utilizzo di broncodilatatori ed il ritardo nel richiedere cure mediche nel corso di riacutizzazione.

Nei Paesi abbienti, anche la povertà sembra essere un fattore di rischio per l'aumento di morbidità⁶⁸. Sono disponibili alcuni dati riguardanti la gravità di asma ed il suo grado di influenza sullo stile di vita individuale in diverse popolazioni. Studi condotti in Australia hanno dimostrato che, sebbene l'8-11 per cento dei bambini ed il 6-7 per cento degli adulti siano affetti da asma corrente, circa il 4 per cento di tutti i gruppi di età è affetto da asma di media gravità o grave che richiede l'assunzione regolare di farmaci⁴². Una vasta indagine europea⁶⁵, condotta in più nazioni, ed alcune indagini condotte negli Stati Uniti⁷⁴⁻⁷⁵, forniscono dati sulle conseguenze del controllo dell'asma e del trattamento su una gamma di parametri che valutano l'esito della malattia.

Qualità della vita

Metodi più accurati di misura della morbidità, come, ad esempio, la misura della qualità della vita sono necessari. L'asma è una malattia cronica che può limitare in modo considerevole la vita dei pazienti dal punto di vista fisico, emotivo e sociale, e può anche influenzarne la carriera. A causa dell'asma si possono verificare periodi rilevanti di assenza sia da scuola che dal lavoro^{73, 76, 77}.

L'importanza dei fattori emotivi e la limitazione della vita sociale possono essere maggiori se i sintomi non sono adeguatamente tenuti sotto controllo. La malattia stessa può causare angoscia, specialmente quando la sua storia naturale non è prevedibile. Un trattamento non appropriato, inoltre, può aumentare tali

difficoltà. Molti soggetti asmatici non percepiscono completamente l'impatto della malattia sulla loro vita sociale e dichiarano di condurre una vita "normale". In questi casi, il concetto di normalità potrebbe essere basato su adeguamenti e limitazioni che essi hanno già assimilato nel loro stile di vita, o in alternativa, sulla negazione di queste limitazioni, sul desiderio di "vivere come gli altri".

Scale di valutazione dello stato generale di salute, come il Sickness Impact Profile, comprendente 136 voci⁷⁸, sono state usate nella valutazione dell'asma. È stato anche proposto un compromesso tra lunghi questionari e misure singole dello stato di salute. Attualmente, sono molto utilizzati ed ampiamente validati, il Nottingham Health Profile, con 45 voci, ed il SF-36 (forma abbreviata del questionario "Measures of Sickness" per indagini sullo stato di salute generale). Il questionario sullo stato di salute SF-36 è basato su 36 voci selezionate per rappresentare otto aspetti della salute (salute fisica; salute sociale; stile di vita; salute mentale; percezione dello stato di salute; energia/fatica; dolore; salute generale)⁷⁹. In pazienti affetti da asma di gravità variabile è stato condotto uno studio utilizzando lo SF-36 ed i risultati indicano che molte voci correlavano con la gravità dell'asma⁷⁵, suggerendo che tali scale di valutazione possano essere utilizzate per paragonare diverse popolazioni. Le scale specifiche di valutazione della qualità di vita comprendono domande specifiche sull'asma e molte sono state utilizzate in studi clinici⁸⁰⁻⁸³. Il Tayside Asthma Assessment Stamp (per la conservazione delle cartelle cliniche dei pazienti) può essere utilizzato nei consulti di routine per documentare i sintomi mattutini, notturni e durante l'esercizio fisico, il picco di flusso, l'aderenza al trattamento con farmaci inalatori, la perdita di giorni scolastici, lavorativi o delle attività di gioco dovute all'asma⁸⁴⁻⁸⁵. Una versione elettronica del Tayside Asthma Assessment Stamp è disponibile nel sito <http://www.srs.org.uk>.

Ricoveri ospedalieri

Le relazioni tra i cambiamenti di prevalenza, i tassi di ospedalizzazione e la mortalità non sono chiare^{31, 56}. L'aumento dei tassi di ricovero ospedaliero, osservato in alcuni paesi negli anni '80⁸⁶⁻⁸⁷, non sembra dovuto a cambiamenti nella diagnosi o al ricovero di pazienti con asma meno grave, ma sembra, invece, essere correlato ad un aumento di prevalenza dell'asma e ad una maggior gravità della stessa.

È importante sottolineare che cambiamenti nelle abitudini dei genitori o nelle procedure del sistema sanitario potrebbero aver influenzato i tassi di ricovero ospedalieri e questo potrebbe spiegare il fatto che alcuni rapporti hanno riportato una diminuzione dei tassi di ricovero ospedaliero. In Finlandia, a partire dal 1985, l'asma è stato curato più frequentemente in regime ambulatoriale, cosa che ha portato ad un calo dei ricoveri ospedalieri. In Svezia, nonostante la prevalenza di asma nei bambini in età scolare sia aumentata tra il 1985 ed il 1993, i ricoveri ospedalieri sono diminuiti del 45 per cento nei bambini tra 2 e 18 anni ed è stata inoltre osservata una tendenza alla diminuzione del numero totale di giorni di ricovero. Si ritiene che la ragione principale del calo dei tassi di

ricovero ospedaliero sia costituita dall'incremento nell'uso di farmaci antinfiammatori, in particolare di glucocorticoidi per via inalatoria⁸⁸. I dati provenienti dalla Norvegia indicano una diminuzione significativa dei ricoveri reiterati di bambini affetti da asma tra il 1980 ed il 1995, anche in questo caso attribuita all'aumentato uso di farmaci antinfiammatori⁸⁹.

Nel 2000, in Italia, secondo i dati desunti dalle schede di dimissione ospedaliera, tra la popolazione di età inferiore a 18 anni si sono avuti 44427 ricoveri per bronchite ed asma (7,2% dei ricoveri per cause polmonari); tali ricoveri hanno causato un totale di oltre 197000 giornate di degenza con una degenza media di 4,4 giorni. Tra la popolazione adulta, i ricoveri sono stati quasi 50000 (circa 8,1% dei ricoveri per cause polmonari) di cui oltre 16000 con complicanze. I giorni di degenza sono stati circa 369000, con una degenza media di 6,7 giorni per i casi senza complicanze e di 8,9 per gli altri.

STORIA NATURALE DELL'ASMA

Prima infanzia

L'asma può svilupparsi durante i primi mesi di vita, ma spesso è difficile fare una diagnosi definitiva fino a quando il bambino non è più grande. Nei lattanti, le infezioni virali delle vie aeree sono ritenute le patologie più frequentemente associate a respiro sibilante. Le malattie con respiro sibilante della prima infanzia sono state classificate recentemente⁹⁰. Esiste una correlazione tra la comparsa precoce di respiro sibilante e la riduzione della funzionalità respiratoria prima dello sviluppo di sintomi, che suggerisce che le ridotte dimensioni polmonari siano responsabili del respiro sibilante di alcuni bambini, che si risolve con la crescita. Il respiro sibilante nel primo anno di vita del bambino non è un indicatore prognostico di asma o della comparsa di asma più grave in momenti successivi dell'infanzia. I bambini che continuano a presentare respiro nell'infanzia più avanzata, sembrano essere affetti da asma associato ad atopia.

Figura 2-7. Numero di ricoveri in Italia, secondo le schede di dimissione ospedaliera.

	1996	1998	2000
Bronchite ed asma, età > 17 aa con cc			
n° casi	13.071	17.102	16.389
% sui ricoveri polmonari	2,36	2,76	2,67
giorni di degenza	131.050	157.870	146.517
degenza media	10,0	9,2	8,9
Bronchite ed asma, età > 17 aa senza cc			
n° casi	35.128	37.390	33.189
% sui ricoveri polmonari	6,34	6,03	5,40
giorni di degenza	271.039	262.327	222.694
degenza media	7,7	7,0	6,7
Bronchite ed asma, età < 18 aa			
n° casi	39.614	47.798	44.427
% sui ricoveri polmonari	7,15	7,71	7,23
giorni di degenza	204.324	222.719	197.013
degenza media	5,2	4,7	4,4

Progetto Mondiale Asma

Riacutizzazioni ricorrenti di asma possono essere associate ad esposizione ad allergeni. Nei lattanti suscettibili, l'atopia sembra predisporre le vie aeree alla sensibilizzazione verso allergeni ambientali o irritanti e, pertanto, i bambini possono presentare episodi ricorrenti di respiro sibilante. Alcuni episodi di asma sembrano essere correlati soprattutto all'esposizione ad allergeni, altri sembrano correlati ad infezioni virali⁹¹ e molti sono attribuibili al concorso di entrambe le cause. Mentre i virus appaiono svolgere un ruolo più importante degli allergeni nell'infanzia, gli allergeni acquisiscono un ruolo maggiore nei bambini prossimi all'età scolare.

Uno studio ha dimostrato che la maggioranza dei bambini di 7 anni con iperresponsività delle vie aeree erano atopici dalla prima infanzia⁹². Un altro studio sullo sviluppo polmonare ha dimostrato che l'asma nell'infanzia può determinare una diminuzione della funzionalità respiratoria di circa il 20 per cento nell'età adulta, indicando la possibilità che l'asma abbia un effetto deleterio sullo sviluppo polmonare⁹³. Uno studio successivo, tuttavia, non ha confermato questi dati⁹⁴, e lo studio Childhood Asthma Management Program (CAMP) ha dimostrato che il VEMS era stabile⁹⁵ tra l'età di 5 e 15 anni. Una diminuzione di VEMS, comunque, era associata ad una maggior durata di asma prima del reclutamento nello studio (all'età di 5 anni)⁹⁶.

Infanzia

La caratteristica predominante dell'asma infantile è l'associazione con l'allergia. Uno studio condotto in Australia ha indicato, ad esempio, che la sensibilizzazione e l'esposizione agli acari della polvere domestica rappresentano i più importanti fattori predittivi di asma⁹⁷. Il ruolo delle infezioni virali nell'eziologia dell'asma non è chiaro. Nei bambini atopici, le infezioni virali svolgono sicuramente un ruolo importante nelle riacutizzazioni, mentre ci sono pochi dati che suggeriscano una loro diretta implicazione nell'esordio dell'asma. A partire dagli 8 anni, alcuni bambini sviluppano iperresponsività delle vie aeree associata a sintomi di asma di media gravità o grave persistente, mentre altri continuano ad essere affetti da asma lieve intermittente⁹⁸. Come documentato dallo studio ISAAC, molti bambini affetti da asma soffrono anche di rinite allergica¹.

Lo sviluppo polmonare sembra essere relativamente normale nella maggioranza dei bambini affetti da asma, ma può risultare ridotto nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza in quei bambini con sintomi di asma grave persistente. Uno studio longitudinale condotto su bambini in Nuova Zelanda ha concluso che lo sviluppo, valutato tramite prove spirometriche di funzionalità respiratoria, era ridotto nei bambini con iperresponsività delle vie aeree e/o allergia ad acari della polvere domestica ed allergeni del gatto⁹⁹. Studi simili condotti in Australia hanno dimostrato che bambini con iperresponsività delle vie aeree avevano una riduzione della funzionalità respiratoria, valutata tramite prove spirometriche, all'età di 18 anni¹⁰⁰. Tuttavia, non è noto se questo rifletta l'incapacità di raggiungere uno sviluppo completo a causa dell'asma o semplicemente rifletta la presenza su base congenita di polmoni piccoli. È importante notare che la maggioranza degli studi finora eseguiti, che hanno dimostrato uno sviluppo polmonare ridotto in bambini

asmatici, sono basati su misure di funzionalità respiratoria condotte prima del trattamento con broncodilatatore, e quindi, hanno misurato solo un'ostruzione reversibile delle vie aeree. La maggior parte degli studi che hanno misurato la funzionalità respiratoria dopo somministrazione di broncodilatatore, hanno evidenziato effetti molto piccoli dell'asma sullo sviluppo della funzionalità respiratoria a lungo termine.

Attualmente, il maggior interesse è costituito dalla prognosi a lungo termine dell'asma infantile. Si sostiene spesso che l'asma infantile "scompare" una volta che il paziente sia adulto. Tuttavia, ci sono evidenze epidemiologiche che suggeriscono meno ottimismo^{94, 101, 102}. Nonostante le difficoltà metodologiche negli studi longitudinali, si è stimato che nel 30-50 per cento dei bambini (soprattutto maschi) l'asma scompare al momento della pubertà, per riapparire spesso nella vita adulta. Fino a due terzi dei bambini asmatici continuano ad avere asma durante la pubertà e la vita adulta. Inoltre, anche quando l'asma è clinicamente scomparso, la funzionalità respiratoria del paziente rimane spesso alterata o persistono iperresponsività delle vie aeree o tosse. La prognosi di asma appare peggiore quando il bambino è affetto da eczema o abbia una storia familiare di eczema.

Va anche sottolineato che il 5-10 per cento dei bambini con asma considerato insignificante, è affetto da asma grave in momenti successivi della loro vita. L'asma infantile non deve mai essere trascurato nella speranza che il bambino semplicemente guarisca. I bambini con asma lieve più facilmente presentano una prognosi favorevole, ma quelli affetti da asma di media gravità o grave continueranno probabilmente a presentare un certo grado di iperresponsività delle vie aeree e saranno a rischio per gli effetti a lungo termine dell'asma durante tutto il corso della loro vita¹⁰².

Vita adulta

L'asma può esordire nella vita adulta in risposta ad agenti sensibilizzanti presenti nell'ambiente lavorativo e, probabilmente, a seguito dello sviluppo tardivo di atopia. Le infezioni virali possono, anche in età adulta, causare riacutizzazioni di asma, anche se non esistono dati pubblicati che suggeriscano un ruolo causale nell'esordio di asma. Non è noto quanti pazienti con asma ad esordio tardivo provengano dal gruppo con storia di asma nel passato. Uno studio a lungo termine condotto sull'asma a partire dall'infanzia^{102, 103}, ha dimostrato che maggiore era la gravità della malattia durante l'infanzia, maggiore lo era nella vita adulta, e molti dei pazienti in cui i sintomi erano scomparsi continuavano a presentare funzionalità respiratoria alterata, o iperresponsività delle vie aeree. I pazienti affetti dalle forme di asma più grave, inoltre, erano anche i più atopici.

In attesa di ulteriori studi di conferma, dati del Nurses Health Study suggeriscono una maggior incidenza di asma nelle donne che assumono estrogeni in età post-menopausa¹⁰⁴.

Rispetto alla storia naturale della ostruzione cronica delle vie aeree, minor attenzione è stata data alla storia naturale dello sviluppo e senescenza polmonare negli adulti asmatici. In età

adulta l'asma clinico può essere associato con un aumentato declino del VEMS¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Nei fumatori di mezza età ed in quelli anziani, è praticamente impossibile separare la broncopneumopatia cronica ostruttiva dall'asma basandosi su misure del VEMS. L'iperresponsività delle vie aeree sembra essere associata ad un'aumentata riduzione della funzionalità respiratoria. Gli effetti dell'asma, tuttavia, sono variabili e non tutti i soggetti asmatici presentano un rapido declino della funzionalità respiratoria. Si ritiene che l'esordio di asma dopo i 50 anni di età determini un maggiore declino della funzionalità respiratoria, rispetto all'esordio in età precedente¹⁰⁸. Tra i pazienti asmatici adulti, non è raro riscontrare la permanente limitazione del flusso delle vie aeree, come dimostrato da misure di funzionalità respiratoria e dalla tomografia computerizzata (TC), in grado di dimostrare l'esistenza d'alterazioni permanenti delle vie aeree¹⁰⁹. Molti anziani affetti da asma hanno un'importante malattia delle vie aeree e una grave compromissione della funzionalità respiratoria¹¹⁰.

FATTORI SOCIO-ECONOMICI

Gli aspetti socio-economici sono fattori integranti nella cura dell'asma, sia dal punto di vista del paziente, che degli operatori sanitari o delle organizzazioni che erogano assistenza sanitaria. Anche se l'obiettivo finale è una rappresentazione complessiva dei fattori socioeconomici, gran parte della letteratura attualmente disponibile è basata su conoscenze ottenute in Paesi industrializzati, piuttosto che in quelli in fase di sviluppo.

I dati degli US Centers for Disease Control (CDC) forniscono un'indicazione sull'impatto della malattia sui bambini asmatici rispetto a quelli non asmatici. Dal National Health Interview Survey del 1988 emerge che i bambini asmatici hanno perso 10.1 milioni di giorni scolastici (2 volte il numero di giorni persi dai bambini non asmatici), hanno avuto 12.9 milioni di contatti con medici e 200.000 ricoveri ospedalieri¹¹¹. Dalla stessa indagine risulta che circa il 30 per cento dei bambini asmatici subiva alcune limitazioni nell'attività fisica, rispetto al solo 5 per cento dei bambini non asmatici¹⁰⁸.

L'assenza scolastica è stata documentata come una conseguenza negativa dell'asma in studi condotti in India, Australia, Stati Uniti e Regno Unito¹¹³⁻¹¹⁶, e può compromettere il rendimento scolastico a lungo termine¹⁰⁹. I tassi di assenza scolastica possono essere un indice indiretto (proxy) della gravità di asma e possono essere correlati con i risultati del trattamento¹¹⁷. Effetti minori sull'istruzione, anche se difficili da valutare, sarebbero la perdita di tempo di apprendimento dovuta ai sintomi di asma e l'interruzione del lavoro di classe durante l'assunzione di farmaci per via inalatoria.

Le limitazioni dell'attività fisica sono state riportate in studi condotti negli Stati Uniti ed in India^{112, 113}. L'apprendimento prescolare e le opportunità di socializzazione sono probabilmente compromesse nei bambini più giovani,

impossibilitati a partecipare alle normali attività a causa dell'asma. Un controllo non ottimale della malattia può determinare la perdita di opportunità ricreative sia nel corso dell'infanzia che della vita adulta.

L'asma è stato documentato come causa principale di assenza dal lavoro in molti Paesi, tra cui Australia, Svezia e Regno Unito^{111, 117-119}. È probabile che i rapporti sottostimino il livello reale di assenze dovute all'asma, poiché i dipendenti, preoccupati per la sicurezza del posto di lavoro, possono scegliere di riferire come causa di assenze lavorative infezioni respiratorie piuttosto che dichiarare un problema di salute cronico quale l'asma. La scelta della professione può essere influenzata dall'asma¹¹⁹ e in alcune zone l'unica fonte di impiego può essere chiaramente non adatta a persone asmatiche.

L'asma non controllato in un membro della famiglia può ostacolare l'efficienza economica di altri membri della famiglia¹²⁰. Il tempo impiegato per provvedere al familiare asmatico e per procurare i farmaci, così come le elevate spese mediche, possono gravare in modo cospicuo sull'intera famiglia. Un trattamento medico efficace per un soggetto affetto da asma, non solo può ripristinare il normale stile di vita dell'individuo, ma anche essere un beneficio economico per tutta la famiglia.

“Cause ed effetti” socio-economici

I fattori socio-economici sono rilevanti tra le cause dell'asma, per l'accesso al trattamento e per l'evoluzione clinica^{120, 121}, sebbene la relazione precisa tra fattori socio-economici ed asma possa variare da Paese a Paese. Uno studio condotto in Zimbabwe ha dimostrato che la vita urbana e i più alti standard economici di vita sarebbero associati ad una maggior prevalenza di ostruzione reversibile delle vie aeree nei bambini¹²². Ciò potrebbe essere dovuto, in parte, ad un più facile accesso al sistema sanitario e, di conseguenza, ad una percentuale maggiore di diagnosi, ma potrebbe anche rappresentare un incremento reale della prevalenza dei sintomi riferiti ad asma. Nei Paesi industrializzati, abitare nei quartieri degradati al centro delle città è associato ad una maggiore prevalenza di sintomi riferiti ad asma¹¹⁵. Abitazioni umide e poco ventilate, colonizzate dagli acari della polvere domestica sono fattori ambientali negativi associati ad un basso stato socioeconomico e al vivere nei quartieri degradati nel centro delle città nei Paesi industrializzati.

Studi condotti in Messico¹¹⁶, Stati Uniti⁷¹, Regno Unito¹¹⁹, Germania¹¹⁹ ed Australia¹²⁰ indicano che le popolazioni a basso reddito e le minoranze presentano una maggior prevalenza di asma, maggiori tassi di mortalità per asma e maggior morbidità, valutati in termini di ricoveri ospedalieri e visite al pronto soccorso. Analogamente, i tassi più elevati di morbidità di asma tra le minoranze etniche delle isole del Pacifico in Nuova Zelanda, illustrano chiaramente il legame tra stato socioeconomico, accesso al sistema sanitario ed evoluzione clinica della malattia¹⁹. Alcune rassegne^{123, 124} discutono la complessità dei legami tra povertà ed asma.

Costi dell'asma

I costi dell'asma sono stati documentati da molti sistemi sanitari

dei paesi industrializzati, tra cui gli Stati Uniti^{116, 125, 126}, il Regno Unito¹¹⁸, l'Australia e la Svezia^{116, 117}. Una rassegna dettagliata dei costi del trattamento nella Repubblica di Transkei, Sud Africa, fornisce un modello di lavoro per lo studio dei costi dell'asma in Paesi in via di sviluppo¹²⁷. Le analisi hanno evidenziato la necessità di differenziare tra i costi diretti e quelli indiretti¹²⁸. I costi diretti sono relativamente facili da misurare e comprendono i costi dei farmaci, le fatture mediche e gli episodi documentati dell'utilizzo delle strutture sanitarie, come visite mediche e ricoveri ospedalieri. I costi indiretti comprendono gli effetti economici negativi della malattia sull'individuo, la famiglia e la società. Comprendono il “costo” di una mortalità prematura e della perdita di produttività. Al fine di paragonare regioni diverse, si utilizzano i costi diretti.

I costi del trattamento medico dell'asma possono rappresentare una parte cospicua del guadagno familiare. Negli Stati Uniti, si è stimato che questi costi si aggirino tra il 5.5 ed il 14.5 per cento del reddito familiare totale^{128, 129}. In India, l'analoga valutazione del costo del trattamento dell'asma dà un risultato che rappresenta il 9 per cento del guadagno annuale pro capite¹¹³.

Confrontando i costi dell'asma tra regioni diverse si può chiaramente concludere che:

- Le cure di base sono meno costose di quelle ospedaliere.
- Il trattamento di emergenza è più costoso di quello pianificato.
- Il trattamento affidato a personale infermieristico può essere vantaggioso dal punto di vista dei costi-benefici.
- Le famiglie possono avere difficoltà a sostenere l'onere finanziario del trattamento dell'asma.

Molti studi condotti nel Regno Unito hanno analizzato da vicino la relazione esistente tra il sistema della cura clinica e gli esiti economici. Uno studio ha dimostrato che l'integrazione delle cure di base con quelle di secondo livello è vantaggiosa dal punto di vista dei costi-benefici¹³⁰.

Un altro lavoro ha segnalato che gli interventi affidati al personale infermieristico per migliorare la diagnosi ed il trattamento dell'asma infantile a livello delle cure di base hanno ridotto i costi delle cure ospedaliere¹³¹. Va comunque notato che queste conseguenze positive vanno riducendosi nel tempo, indicando la necessità di mantenere con forza l'intervento. Le cure primarie dell'asma, affidate a personale infermieristico specializzato nell'asma, possono essere associate ad un'evoluzione clinica favorevole e, di conseguenza, ridurre i costi del servizio sanitario¹³². I costi del trattamento degli attacchi acuti di asma sono molto maggiori di quelli richiesti per il trattamento con farmaci preventivi¹³³.

Politica sanitaria

L'asma è una malattia curabile, la cui morbidità è evitabile^{134, 135}.

Sebbene i costi del trattamento preventivo dell'asma sembrino

elevati, quelli associati al non trattare l'asma sono maggiori^{134, 136-139}. Il trattamento appropriato della malattia costituisce una sfida per gli individui, il personale sanitario, le organizzazioni sanitarie ed i governi. Altri capitoli di questo documento sono focalizzati sulle strategie per il trattamento dell'asma, che possono essere adottate dai singoli e dal personale sanitario, anche se, per minimizzare realmente gli oneri sociali ed economici dell'asma, è richiesta l'azione delle organizzazioni sanitarie e degli enti pubblici.

Alcuni modi in cui le organizzazioni sanitarie ed i governi potrebbero affrontare questo problema sono:

- Incoraggiare le cure di base nella gestione dell'asma.
- Sovvenzionare o incoraggiare l'uso di farmaci preventivi.
- Mantenere la sorveglianza sui processi chiave e sulle conseguenze dell'asma.
- Fare dell'asma una priorità del servizio sanitario.

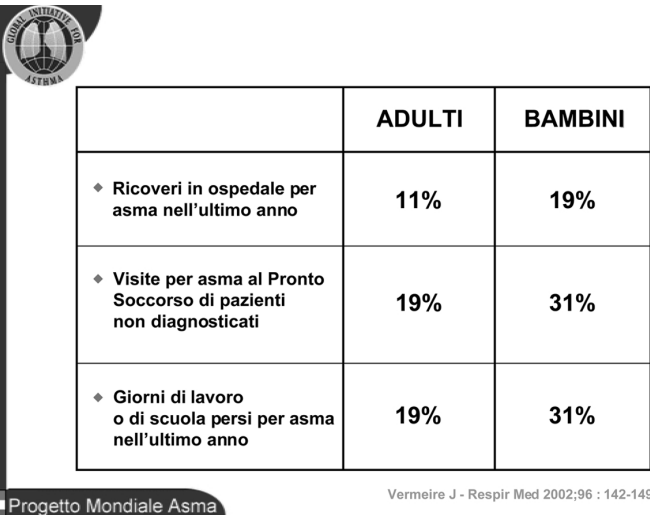
Ci sono tutti i presupposti per ritenere che il concreto onere complessivo dell'asma possa essere notevolmente ridotto tramite gli sforzi degli individui, del personale sanitario che li cura, delle organizzazioni sanitarie e dei governi locali e nazionali.

Impatto socio-economico dell'asma in Italia

Secondo lo studio Studio AIRE^{140, 141, 142}: in Italia l'11% degli adulti ed il 19% dei bambini asmatici subisce almeno un ricovero per asma, mentre le visite d'urgenza sono rispettivamente 19% e 31% (nella popolazione europea in studio i tassi sono rispettivamente 7% per i ricoveri e 25% per visite non programmate). Il 37% dei soggetti asmatici avrebbe impedimenti della propria normale attività fisica.

Lo Studio ISAYA dimostra uno scarso controllo dei sintomi tra i giovani adulti con asma (10% sotto controllo), con grave perdita di giornate di attività e un quota rilevante di ricoveri in pronto soccorso (8%) o in ospedale (3%)¹⁴³. L'utilizzo di risorse

Figura 2-8. Utilizzo delle risorse sanitarie per gli asmatici in Italia (AIRE).



sanitarie e la perdita di attività complessiva sono maggiori tra i soggetti più gravi ma, anche in presenza di sintomatologia moderato/lieve, sono segnalati ricoveri ospedalieri, accessi al PS e perdita di giorni di attività.

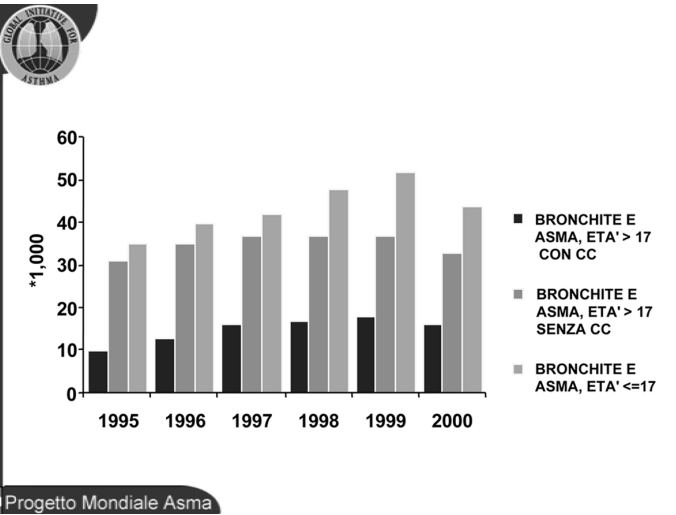
Per quanto riguarda adolescenti e bambini dallo studio SIDRIA/ISAAC¹⁴⁴ emerge che in Italia il 7.7% dei bambini asmatici (6 anni) ed il 3.2% degli adolescenti (13 anni) subisce almeno un ricovero per asma.

Costi dell'asma in Italia

Dallo stesso studio ISAYA¹⁴⁵: si stima che in Italia il costo medio annuale di un paziente adulto tra i 20 e i 45 anni di età è di circa 800 €, incidendo dal 2 all'8% sul reddito familiare¹. Anche se gran parte dei costi diretti sono, in Italia, a carico della fiscalità generale, i costi indiretti rappresentano il 60% e quelli diretti il 40%: di questi il 45% dipendono dal consumo di farmaci e il 25% da utilizzo delle risorse ospedaliere. L'impatto aumenta con la gravità o mancato controllo della malattia (600 € per l'asma più lieve o controllato, 1.900 € per le forme più gravi o non controllate). Il costo dell'ospedalizzazione incide in modo relativamente maggiore nei soggetti con scarso controllo, all'inverso, per i soggetti con migliore controllo o minore gravità, incidono maggiormente i costi dei farmaci. In Italia nel 2000, il costo complessivo stimato per l'asma nella classe d'età 20-44 anni, è stato di circa 650 milioni di € (0.05% del PIL)¹⁴⁶.

Analizzando i dati disponibili sui costi diretti per l'anno 2000^{147, 148}, la spesa complessiva per i ricoveri era di circa 160 milioni di €, quella per farmaci antiasmatici 650 milioni di € (quasi il 50% per ICS o associazioni) (1% della spesa sanitaria complessiva). Il numero dei ricoveri dal 93-99 è costantemente aumentato, con un inversione di tendenza nel 2001, con un alto numero di ricoveri per patologia non complicata e sotto i 18 anni di età, la cui congruenza deve essere verificata. Anche la spesa farmaceutica è in incremento a causa sia dell'aumento dei costi unitari medi, sia delle prescrizioni. La spesa complessiva per farmaci respiratori a carico del SSN è stata nel 2002 il 7% della

Figura 2-9. Ricoveri per asma in Italia.



spesa complessiva: a fronte di un calo complessivo delle quantità globali, rispetto all'anno precedente la spesa è incrementata del 2%; l'aumento della spesa è da attribuire al ricorso a maggiori quantità di anti-infiammatori e beta2-stimolanti ed alla scelta di quelli più costosi, da soli o in associazione.

Conclusioni

Come in altri Paesi industrializzati, in Italia l'asma ha un importante impatto sulle attività quotidiane e sulle famiglie degli asmatici: anche l'asma lieve/moderato non controllato comporta significativi disagi e costi alle famiglie degli asmatici. Il costo del paziente asmatico pesa tra il 2 e l'8% del reddito familiare. I costi indiretti del paziente asmatico rappresentano il 60% dei costi complessivi, cui vanno aggiunti i costi "intangibili", in termini di disagio e qualità della vita.

Il costo diretto dell'asma che incide sul Servizio Sanitario Nazionale è sovrapponibile a quello di altri Paesi ad economia industrializzata: rappresenta tra l'1% e il 2% della spesa sanitaria complessiva. Le voci principali sembrano essere i farmaci seguiti dai ricoveri ospedalieri.

Larga parte di questo costo è riferito a pazienti con asma grave o non controllato: un adeguato trattamento può meglio controllare i sintomi, in essi una parte dei costi è riferita a pazienti con asma lieve/moderato o ben controllato, per i quali può esistere un utilizzo improprio delle risorse.

Con il miglioramento della diagnosi e del trattamento dell'asma, a fronte di una attesa riduzione dei costi di ospedalizzazione, si deve prevedere un aumento dei costi totali diretti per l'assistenza, l'incremento della spesa in farmaci e, in minor misura, per visite mediche ed esami: questi incrementi sono solo parzialmente compensati dalla riduzione dei costi indiretti e intangibili, meno direttamente avvertibili dalla finanza pubblica.

Per rendere possibile una razionalizzazione sia dal punto di vista sanitario, che da quello economico è auspicabile una redistribuzione degli investimenti, verso tipologie di assistenza che riducano significativamente il ricovero, a favore dell'assistenza di base e specialistica territoriale integrata.

BIBLIOGRAFIA

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
2. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; 2: 940-5.
3. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J* 1999; 14: 4-11.
4. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsch C, Werner B, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J* 1999; 14: 862-70.
5. Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 314-22.
6. Shaw RA, Crane J, O'Donnell TV, Porteous LE, Coleman ED. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-89. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1319-23.
7. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 633-7.
8. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Prevalence of atopy, asthma symptoms and diagnosis, and the management of asthma: comparison of an affluent and a non-affluent country. *Thorax* 1999; 54: 606-10.
9. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TD, Jenkinson D, Burney PG, et al. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1368-72.
10. 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: 588-93.
11. Neukirch F, Liard R, Segala C, Korobaeff M, Henry C, Cooreman J. Peak expiratory flow variability and bronchial responsiveness to methacholine. An epidemiologic study in 117 workers. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 71-5.
12. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37: 423-9.
13. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-35.
14. Lynch NR, Goldblatt J, Le Souef PN. Parasite infections and the risk of asthma and atopy [editorial]. *Thorax* 1999; 54: 659-60.
15. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Respir J* 1992; 5: 921-9.

16. Peat JK, Toelle BG, Gray EJ, Haby MM, Belousova E, Mellis CM, et al. Prevalence and severity of childhood asthma and allergic sensitisation in seven climatic regions of New South Wales. *Med J Aust* 1995; 163: 22-6.
17. Veale AJ. Low prevalence of asthma in aboriginal children. Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Annual Scientific Conference*, Canberra, 1992.
18. 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: 419-24.
19. Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW. Ethnic differences in prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness in New Zealand schoolchildren. *Thorax* 1989; 44: 168-76.
20. Barry DM, Burr ML, Limb ES. Prevalence of asthma among 12 year old children in New Zealand and South Wales: a comparative survey. *Thorax* 1991; 46: 405-9.
21. Carey OJ, Cookson JB, Britton J, Tattersfield AE. The effect of lifestyle on wheeze, atopy, and bronchial hyperreactivity in Asian and white children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 537-40.
22. Hirsch T, Weiland SK, von Mutius E, Safeca AF, Grafe H, Csaplovics E, et al. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. *Eur Respir J* 1999; 14: 669-77.
23. Heinrich J, Hoelscher B, Jacob B, Wjst M, Wichmann HE. Trends in allergies among children in a region of former East Germany between 1992-1993 and 1995-1996. *Eur J Med Res* 1999; 4: 107-13.
24. von Mutius E, Illi S, Nicolai T, Martinez FD. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitisation, and bronchial responsiveness: survey of children in south Bavaria. *BMJ* 1996; 312: 1448-50.
25. Prah P, Christiansen P, Hjuler I, Kaae HH. Prevalence of asthma in Danish children aged 8-10 years. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1110-3.
26. Busquets RM, Anto JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 yrs in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996; 9: 2094-8.
27. Leung R, Jenkins M. Asthma, allergy and atopy in southern Chinese school students. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 353-8.
28. Ng'Ang LW. The prevalence of bronchial asthma in primary school children in Nairobi, Kenya. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A537.
29. Riedler J, Gamper A, Eder W, Oberfeld G. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness to 4.5% saline and its relation to asthma and allergy symptoms in Austrian children. *Eur Respir J* 1998; 11: 355-60.
30. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5.
31. Haahtela T, Lindholm H, Bjorksten F, Koskenvuo K, Laitinen LA. Prevalence of asthma in Finnish young men. *BMJ* 1990; 301: 266-8.
32. Britton WJ, Woolcock AJ, Peat JK, Sedgwick CJ, Lloyd DM, Leeder SR. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in children: the relationship between asthma and skin reactivity to allergens in two communities. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 202-9.
33. Peat JK. Changes in the prevalence of asthma and allergy in Australian children 1982-1992. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A800.
34. Rimpela AH, Savonius B, Rimpela MK, Haahtela T. Asthma and allergic rhinitis among Finnish adolescents in 1977-1991. *Scand J Soc Med* 1995; 23: 60-5.
35. Whincup PH, Cook DG, Strachan DP, Papacosta O. Time trends in respiratory symptoms in childhood over a 24 year period. *Arch Dis Child* 1993; 68: 729-34.
36. Rona RJ, Chinn S, Burney PG. Trends in the prevalence of asthma in Scottish and English primary school children 1982-92. *Thorax* 1995; 50: 992-3.
37. Omran M, Russell G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren. *BMJ* 1996; 312: 34.
38. Goren AI, Hellmann S. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from a long term study in Israel. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 227-32.
39. Peat JK, Haby M, Spijker J, Berry G, Woolcock AJ. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia. *BMJ* 1992; 305: 1326-9.
40. Dubois P, Degraeve E, Vandenplas O. Asthma and airway hyperresponsiveness among Belgian conscripts, 1978-91. *Thorax* 1998; 53: 101-5.
41. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 1999; 115: 928-36.

42. Peat JK, Gray EJ, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Differences in airway responsiveness between children and adults living in the same environment: an epidemiological study in two regions of New South Wales. *Eur Respir J* 1994; 7: 1805-13.
43. Veale AJ, Peat JK, Tovey ER, Salome CM, Thompson JE, Woolcock AJ. Asthma and atopy in four rural Australian aboriginal communities. *Med J Aust* 1996; 165: 192-6.
44. Chinn S, Burney P, Jarvis D, Luczynska C. Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1997; 10: 2495-501.
45. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95.
46. Devereux G, Ayatollahi T, Ward R, Bromly C, Bourke SJ, Stenton SC, et al. Asthma, airways responsiveness and air pollution in two contrasting districts of northern England. *Thorax* 1996; 51: 169-74.
47. Zamel N, McClean PA, Sandell PR, Siminovitch KA, Slutsky AS. Asthma on Tristan da Cunha: looking for the genetic link. The University of Toronto Genetics of Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1902-6.
48. Leuenberger P, Kunzli N, Ackermann-Lieblich U, Schindler C, Bolognini G, Bongard JP, et al. [Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA)]. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 150-61.
49. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-94.
50. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest* 1999; 116: 603-13.
51. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999; 13: 197-205.
52. Bellia V, Pistelli R, Catalano F, Antonelli-Incalzi R, Grassi V, Melillo G, et al. Quality control of spirometry in the elderly. The SA.R.A. Study. Salute Respirazione nell'Anziano = Respiratory Health in the Elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1094-100.
53. Weiner P, Magadle R, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Zamir D. Characteristics of asthma in the elderly. *Eur Respir J* 1998; 12: 564-8.
54. Antonelli Incalzi R, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Imperiale C, Maggi S, Rengo F. Evaluation of health outcomes in elderly patients with asthma and COPD using disease-specific and generic instruments. The Salute Respiratoria nell'Anziano (Sa.R.A.) Study. *Chest* 2001; 120: 734-742.
55. de Marco R, Poli A, Ferrari M, Accordini S, Giammanco G, Bugiani M, Villani S, Ponzio M, Bono R, Carrozzi L, Cavallini R, Cazzoletti L, Dallari R, Ginesu F, Lauriola P, Mandrioli P, Perfetti L, Pignato S, Pirina P, Struzzo P; ISAYA study group. Italian Study on Asthma in Young Adults.
56. Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, Chiaffi L, Pistelli F, Modena P, Vellutini M, Di Pede F, Carrozzi L. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 Nov; 3(11): 1034-42.
57. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S, Falasca C, Paggi B, Guglielmi F, Ciofetta G. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001; 17: 881-6.
58. Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, Migliore E, Accordini S, Carolei A, Piccioni P, Bugiani M, Lo Cascio V, Marinoni A, Poli A, de Marco R. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jun; 111(6): 1232-8.
59. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, Latimer KM, et al. Accuracy of asthma statistics from death certificates in South Australia. *Med J Aust* 1992; 156: 860-3.
60. Evans RD, Mullally DI, Wilson RW, Gergen PJ, Rosenberg HM, Grauman JS, et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984. *Chest* 1987; 91: 65S-74S.
61. Weiss KB, Gergen PJ, Wagener DK. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. *Annu Rev Public Health* 1993; 14: 491-513.
62. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-60.
63. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
64. Beasley CRW, Pearce NE, Crane J. Worldwide trends in asthma mortality during the twentieth century. In: Sheffer AL, ed. *Fatal asthma*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 13-29.

65. A Subcommittee of the BTS Research Committee. Accuracy of death certificates in bronchial asthma. Accuracy of certification procedures during the confidential inquiry by the British Thoracic Association. *Thorax* 1984; 39: 505-9.
66. Sears MR, Rea HH, de Boer G, Beaglehole R, Gillies AJ, Holst PE, et al. Accuracy of certification of deaths due to asthma. A national study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 1004-11.
67. Hunt LW Jr, Silverstein MD, Reed CE, O'Connell EJ, O'Fallon WM, Yunginger JW. Accuracy of the death certificate in a population-based study of asthmatic patients. *JAMA* 1993; 269: 1947-52.
68. Asthma-United States, 1982-1992. *Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 43: 952-5.
69. Sears MR, Rea HH, Beaglehole R. Asthma mortality: a review of recent experience in New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 319-25.
70. Buist AS. Asthma mortality: what have we learned? *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 275-83.
71. Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989; 1: 917-22.
72. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-6.
73. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) Study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802-7.
74. Rikard KA, Stempel DA. Asthma survey demonstrates that the goals of the NHLBI have not been accomplished. *J Allergy Clin Immunology* 1999; 103: S171.
75. Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA, Ashizawa A, Nixon LL, Johnson CA, et al. Surveillance for asthma-United States, 1960-1995. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 1-27.
76. Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy* 1997; 52: 971-7.
77. Lenney W. The burden of pediatric asthma. *PediatrPulmonol Suppl* 1997; 15: 13-6.
78. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19: 787-805.
79. Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26: 724-35.
80. Bousquet J, Knani J, Dhivert H, Richard A, Chicoye A, Ware JE Jr, et al. Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 371-5.
81. Hyland ME, Finnis S, Irvine SH. A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers. *J Psychosom Res* 1991; 35: 99-110.
82. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76-83.
83. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1103-11.
84. Neville RG. Effective asthma audit. *The Practitioner* 1995; 239: 203-5.
85. Pearson MH, Bucknall CE. Measuring clinical outcomes in asthma. London: *Royal College of Physicians*; 1999.
86. Anderson HR. Increase in hospital admissions for childhood asthma: trends in referral, severity, and readmissions from 1970 to 1985 in a health region of the United Kingdom. *Thorax* 1989; 44: 614-9.
87. Storr J, Barrell E, Lenney W. Rising asthma admissions and self referral. *Arch Dis Child* 1988; 63: 774-9.
88. Wennergren G, Kristjansson S, Strannegard IL. Decrease in hospitalization for treatment of childhood asthma with increased use of antiinflammatory treatment, despite an increase in prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 742-8.
89. Jonasson G, Lodrup Carlsen KC, Leegaard J, Carlsen KH, Mowinckel P, Halvorsen KS. Trends in hospital admissions for childhood asthma in Oslo, Norway, 1980-95. *Allergy* 2000; 55: 232-9.
90. Martinez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J* 1998; 27 Suppl: S3-8.
91. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181: 1875-84.
92. Clough JB, Williams JD, Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak

- expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8- year-old children with cough and wheeze. A 12- month longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 755-60.
93. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Lung function in young adults who had asthma in childhood. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 609-16.
 94. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1325-30.
 95. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
 96. Zeiger RS, Dawson C, Weiss S. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 376-87.
 97. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper-responsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 573-81.
 98. Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 790-5.
 99. Sherrill D, Sears MR, Lebowitz MD, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, et al. The effects of airway hyperresponsiveness, wheezing, and atopy on longitudinal pulmonary function in children: a 6-year follow-up study. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 78-85.
 100. Xuan W, Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Berry G, Woolcock AJ. Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze. Results from a longitudinal population study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1820-4.
 101. Kelly WJ, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 26-30.
 102. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Asthma from childhood at age 21: the patient and his disease. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982; 284: 380-2.
 103. Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *BMJ* 1969; 4: 321-5.
 104. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1183-8.
 105. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987; 317: 1309-14.
 106. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 171-9.
 107. Lange P. Prognosis of adult asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 350-2.
 108. Vergnenegre A, Antonini MT, Bonnaud F, Melloni B, Mignonat G, Bousquet J. Comparison between late onset and childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1992; 20: 190-6.
 109. Paganin F, Trussard V, Seneterre E, Chanez P, Giron J, Godard P, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1084-7.
 110. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest* 1991; 100: 935-42.
 111. *Action against asthma. A strategic plan for the Department of Health and Human Services.* Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2000. Available from: <http://aspe.hhs.gov/sp/asthma>.
 112. Taylor WR, Newacheck PW. Impact of childhood asthma on health. *Pediatrics* 1992; 90: 657-62.
 113. Mahapatra P. Social, economic and cultural aspects of asthma: an exploratory study in Andhra Pradesh, India. Hyderabad, India: *Institute of Health Systems*; 1993.
 114. Australian Bureau of Statistics. 1989/1990 National Health Survey: asthma and other respiratory conditions. *Australian Cat No 4373.0*, 1991.
 115. Fowler MG, Davenport MG, Garg R. School functioning of US children with asthma. *Pediatrics* 1992; 90: 939-44.
 116. Anderson HR, Bailey PA, Cooper JS, Palmer JC, West S. Morbidity and school absence caused by asthma and wheezing illness. *Arch Dis Child* 1983; 58: 777-84.
 117. Thompson S. On the social cost of asthma. *Eur J Respir Dis* 1984; 136 Suppl: 185-91.

118. Action asthma: the occurrence and cost of asthma. West Sussex, United Kingdom: *Cambridge Medical Publications*; 1990.
119. Karr RM, Davies RJ, Butcher BT, Lehrer SB, Wilson MR, Dharmarajan V, et al. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 54-65.
120. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992; 326: 862-6.
121. Higgins BG, Britton JR. Geographical and social class effects on asthma mortality in England and Wales. *Respir Med* 1995; 89: 341-6.
122. Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991; 46: 549-53.
123. Partridge MR. In what way may race, ethnicity or culture influence asthma outcomes? *Thorax* 2000; 55: 175-6.
124. Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax* 2000; 55: 239-44.
125. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-21.
126. Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 14-30.
127. *NHLBI/WHO workshop report: global strategy for asthma management and prevention*. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 1995. NIH Publication No. 95-3659.
128. Marion RJ, Creer TL, Reynolds RV. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma. *Ann Allergy* 1985; 54: 31-4.
129. Vance VJ, Taylor WF. The financial cost of chronic childhood asthma. *Ann Allergy* 1971; 29: 455-60.
130. Integrated care for asthma: a clinical, social, and economic evaluation. Grampian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). *BMJ* 1994; 308: 559-64.
131. Bryce FP, Neville RG, Crombie IK, Clark RA, McKenzie P. Controlled trial of an audit facilitator in diagnosis and treatment of childhood asthma in general practice. *BMJ* 1995; 310: 838-42.
132. Hoskins G, Neville RG, Smith B, Clark RA. The link between nurse training and asthma outcomes. *Br J Comm Nursing* 1999; 4: 222-8.
133. Hoskins G, Smith B, Thomson C, Sculpher M, McCowan C, Neville RG. The cost implications of an asthma attack. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology* 1998; 12: 193-8.
134. Groban MD, Evans RM, Edgren B, Butt LT, DeStefano A, Fernandes DJ, et al. Clinical benefits and cost reduction associated with a comprehensive asthma management programme at a managed care organization. *Dis Manage Health Outcomes* 1998; 4: 93-100.
135. Rutten-van Molken MP, van Doorslaer EK, Rutten FF. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980-91. *Soc Sci Med* 1992; 35: 161-75.
136. Neville RG, Pearson MG, Richards N, Patience J, Sondhi S, Wagstaff B, et al. A cost analysis on the pattern of asthma prescribing in the UK. *Eur Respir J* 1999; 14: 605-9.
137. Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, Goetsch MA, Greineder DK, Platt R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 1997; 277: 887-91.
138. 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: 332-6.
139. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 3-8.
140. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000 Nov; 16 (5): 802-7.
141. Blanc FX, Postel-Vinay N, Boucot I, De Blic J, Scheinmann P. The AIRE Study: data analysis of 753 European children with asthma *Rev Mal Respir*. 2002 Oct; 19 (5 Pt 1): 585-92.
142. Vermeire et al. The Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Respir Med* 2002; 96: 142-149 & AIRE_WEB http://www.asthma.ac.psiweb.com/fact_sheets/mn_italy.html
143. De Marco R, Bugiani M., Cazzoletti L, Carosso A et al for ISAYA study group: The control of asthma in Italy: a multicentre descriptive study on young adults with doctor diagnosed current asthma. *Allergy* 2003; 58 : 221-8.
144. Gruppo collaborativo SIDRIA- Frequency of childhood asthma in various italian regions. *Epid. Prev.* 1997; 21; 235-242

145. de Marco R, Accordini S, Cazzoletti L, Marinoni A: Il carico individuale, sociale ed economico dell'asma. In R.De Marco, M.Bugiani, I.Cerveri, et al per ECRHS Italy: L'Epidemiologia dell'asma in Italia. EDI_AIPO Pisa 2001, Chp 12
146. ISTAT Annuario statistico italiano 2002. Il reddito degli italiani.
147. Ministero della Salute: L'uso dei farmaci in Italia: Rapporto Nazionale Primi 9 mesi 2002, OSMED www.ministerosalute.it
148. Ministero della salute. Le schede di dimissione ospedaliera. www.ministerosalute.it (BUGGIANI-DE MARCO)

CAPITOLO

3

**FATTORI
DI RISCHIO**

MESSAGGI PRINCIPALI

- I fattori di rischio dell'asma bronchiale si possono classificare in fattori individuali, che predispongono o proteggono gli individui dalla malattia, e fattori ambientali, che influenzano la suscettibilità all'insorgenza dell'asma in individui predisposti, la riacutizzano e/o determinano la persistenza dei sintomi.
- I fattori individuali comprendono la predisposizione genetica all'insorgenza dell'asma o dell'atopia, l'iperresponsività bronchiale, il sesso e la razza.
- Fattori ambientali. L'esposizione agli allergeni ed ai sensibilizzanti di origine professionale, le infezioni virali e batteriche, la dieta, il fumo di sigaretta, le condizioni socio-economiche e le dimensioni del nucleo familiare rappresentano, in soggetti predisposti, i principali fattori ambientali in grado di determinare il manifestarsi della malattia.
- L'esposizione ad allergeni e le infezioni respiratorie (virali) costituiscono i principali fattori in grado di determinare riacutizzazioni asmatiche e/o la persistenza dei sintomi.

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree. L'infiammazione cronica è associata all'aumento della responsività bronchiale a numerosi stimoli, ad una sintomatologia ricorrente ed all'ostruzione reversibile del flusso aereo, che sono caratteristici dell'asma. Questo capitolo analizza i fattori di rischio responsabili della comparsa dell'asma (**Figura 3-1**) ed in particolare: 1) fattori individuali, in grado di determinare l'insorgenza della malattia; 2) fattori ambientali, i quali possono influire sulla suscettibilità alla malattia in soggetti predisposti, causare riacutizzazioni e/o determinare la persistenza dei sintomi.

I fattori di rischio individuali comprendono la predisposizione genetica allo sviluppo dell'asma o di allergia, quest'ultima detta anche atopia (cioè la produzione di quantità eccessive di immunoglobuline E (IgE) in risposta ad allergeni), l'iperresponsività bronchiale, il sesso e la razza.

I fattori di rischio ambientali possono influenzare il manifestarsi dell'asma in soggetti predisposti. Essi comprendono gli allergeni ed i sensibilizzanti professionali, il fumo di tabacco, l'inquinamento atmosferico, le infezioni respiratorie virali, le abitudini alimentari, le condizioni socio-economiche e le dimensioni del nucleo familiare. Alcuni fattori di rischio ambientale possono indurre riacutizzazioni asmatiche: per questo essi vengono anche chiamati fattori scatenanti.

Figura 3-1. Potenziali fattori di rischio dell'asma.

FATTORI INDIVIDUALI

- Predisposizione genetica
- Atopia
- Iperresponsività bronchiale
- Sesso
- Razza / etnia

FATTORI AMBIENTALI

Fattori che influenzano la suscettibilità allo sviluppo di asma in soggetti predisposti

- Allergeni domestici
 - Acari
 - Allergeni animali
 - Allergeni da scarafaggi
 - Funghi, muffe e lieviti
- Allergeni degli ambienti esterni
 - Pollini
 - Funghi, muffe e lieviti
- Sensibilizzanti professionali
 - Fumo
 - Fumo passivo
 - Fumo attivo
- Inquinamento ambientale
 - Inquinanti degli ambienti interni
 - Inquinanti degli ambienti esterni
- Infezioni respiratorie
 - Ipotesi "igiene"

- Infezioni parassitarie
- Condizioni socio-economiche
- Dimensioni del nucleo familiare
- Alimentazione e farmaci
- Obesità

Fattori che scatenano riacutizzazioni asmatiche e/o determinano la persistenza della sintomatologia

- Allergeni degli ambienti interni ed esterni (s.v. sopra)
- Inquinanti degli ambienti interni ed esterni
- Infezioni respiratorie
- Sforzo fisico ed iperventilazione
- Clima
- Anidride solforosa
- Alimenti, additivi alimentari e farmaci
- Emozioni intense
- Fumo di tabacco (passivo ed attivo)
- Inquinanti aerei come spray, esalazioni di vernici

FATTORI INDIVIDUALI

Predisposizione genetica allo sviluppo di asma

È ampiamente dimostrato che l'asma è una malattia ereditabile. Numerosi studi hanno evidenziato un incremento della prevalenza dell'asma e dei fenotipi ad essa associati tra la prole dei soggetti asmatici, rispetto alla prole di soggetti non asmatici¹⁻⁴. Il fenotipo "asma" può essere definito da misure soggettive, quali i sintomi, o misure oggettive, quali l'iperresponsività bronchiale o le concentrazioni sieriche di IgE, o da entrambi i tipi di misure. A causa della complessità clinica della malattia, la base genetica dell'asma viene di solito studiata utilizzando fenotipi intermedi, oggettivamente misurabili, quali la presenza di atopia o di iperresponsività bronchiale, sebbene tali

Figura 3-2. Studi di linkage e di associazione per asma, rinite allergica, dermatite atopica ed atopia^a.

Regione cromosomiale*	Gene(i) implicato(i)	Asma [^]	Rinite Allergica	Dermatite Atopica	Atopia [°]
2 pter	sconosciuto	8			8
2q33	CD28, IGBP5	9			
3p24.2-p22	CCR4	10			
4q35	IRF2	11			11
5p15	sconosciuto	9			
5q23-q33	IL-3,IL-4,IL-5,IL13	9		14	15
	IL-9, CSF-2, GRL1	10			16
	ADBR2, CD14	12,13			13,17,18,19
6p21.1-p23	HLAD,TNFA	8,9			8,11,19,20
7p 15.2	TCRG, IL6	11			11
7q35	TCRB,				13
9q31.1	TMOD	8			8
11p15	sconosciuto	9			
11q13	FCER1B,	11		21	11
	CC16/CC10	16,20			15,16,22, 23,24,25,26
12q14-q24.33	STAT6, IFNG,	8	27		8
	SCF	27			28
	IGF1, LTA4H	28			
	NFYB,BTG1	9,10,29			
13q14.3-qter	TPT1	9,30			11,19,31
14q11.2-q13	TCRA/D, MCC	9		32	33,34
14q32	IgHG				35
16p12.1	IL-4R				36
16q22.1-q24.2	sconosciuto	11			11
17p11.1-q11.2	Cluster delle chemochine C-C	9			
19q13	CD22	9,10			
21q21	Sconosciuto	9,10			
Xq28/Yq28	IL9R	37			
12q	NOS1	38			
5q31	Recettori β_2 -agonisti	39			
11q13	GSTP1	40			

CD:cell differentiation antigen, antigene di differenziazione cellulare; IGBP: insuline-like growth factor-binding protein, proteina legante del fattore insulino-simile di accrescimento; CCR, C-C chemokine receptor, recettore del cluster delle chemochine C-C; IRF: interferon regulatory factor, fattore di regolazione dell'interferone; CSF:colony-stimulating factor, fattore stimolante la colonia; GRL: glucocorticoid receptor, recettore di glucocorticoidi; ADR: adrenergic receptor, recettori adrenergici; TCR: T-cell receptor, recettore dei linfociti-T; TMOD: tropomyosin-binding protein, proteina legante la tropomiosina; STAT6: signal transducer and activator of transcription 6, trasduttore di segnale e attivatore di trascrizione 6; SCF: stem-cell factor, fattore delle cellule staminali; IGF: insuline-like growth factor, fattore insulino-simile di accrescimento; LTA4H: leukotriene A4 hydrolase, idrolasi leucotriene A4; NFYB: the β subunit of nuclear factor-Y, subunità beta del fattore Y nucleare; BTG: B-cell translocation gene, gene di traslocazione dei linfociti B; TPT1:Tumor protein translationally controlled 1, proteina tumorale a traslazione controllata 1; IGHG: immunoglobulin heavy chain G, immunoglobulina a catena pesante G.

* comprende le regioni complete in cui è stata rilevata associazione

[^] In generale, l'asma è stato definito come un tratto qualitativo (sì/no) nella maggior parte degli studi; la definizione di asma comprendeva l'iperresponsività bronchiale come tratto quantitativo o qualitativo (per es., pendenza log6)

[°] la definizione di atopìa comprende misurazione, individuale o complessiva, delle concentrazioni sieriche di IgE totali, IgE specifiche (mediante RAST o prove allergometriche cutanee). Lo studio di Hizawa e coll. ha identificato 2 nuove regioni cromosomiche (2q21-q23 e 8p23-p21) per le IgE coinvolte nella reazione allergene-specifica per Der p, ma questo non è stato confermato da altri ricercatori (Ristampato con il permesso del Journal of Allergy and Clinical Immunology)

condizioni non siano specifiche dell'asma. La mancanza di un'univoca definizione del fenotipo asmatico rappresenta il problema principale nella revisione degli studi relativi alla genetica dell'asma e dell'atopia, perché in studi diversi vengono usate varie definizioni dello stesso fenotipo intermedio⁴.

Gli studi condotti su intere famiglie hanno dimostrato in maniera convincente che l'atopia (misurata con prove allergometriche cutanee), l'iperresponsività bronchiale e l'asma diagnosticato attraverso la compilazione di un questionario sono, almeno parzialmente, sotto controllo genetico^{2,4}. Numerosi studi condotti su gemelli hanno dimostrato che, nei gemelli omozigoti, i tassi di concordanza per l'asma, l'eczema e la febbre da fieno sono più elevati che nei gemelli dizigoti, cosa

che suggerisce un forte contributo genetico. L'impatto del fattore genetico, stimato negli studi su gemelli basati sulla popolazione, oscilla fra il 35 ed il 70%, ampia variabilità che dipende in gran parte dal tipo di popolazione e di studio^{4,5}.

Nonostante il notevole miglioramento delle conoscenze per quanto riguarda la biologia molecolare e la genetica, non sono ancora stati identificati con certezza il gene o i geni realmente coinvolti nell'ereditarietà dell'atopia e dall'asma^{4,5}. Diversi studi indicano che molti geni sembrano essere coinvolti nella patogenesi dell'asma e sono state identificate regioni nell'ambito dei cromosomi che probabilmente contengono i geni che determinano la suscettibilità all'insorgenza dell'asma (Figura 3-2)^{4,7,8}.

Controllo genetico della risposta immunitaria

In taluni individui, i geni presenti nel Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC, Major Histocompatibility Complex, o HLA, Human Leucocyte Antigens, Antigeni Leucocitari Umani) possono controllare la specificità della risposta immunitaria ai comuni allergeni inalatori⁹. I geni che codificano per il complesso maggiore di istocompatibilità sono localizzati sul braccio corto del cromosoma 6 (6p) e comprendono geni di classe I, II e III (compresi anche i geni altamente polimorfi che codificano le molecole HLA di classe I e II) ed altri geni, quali quello che codifica per il Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α).

Studi condotti in diverse popolazioni hanno studiato l'associazione tra le risposte mediate da IgE al contatto con specifici allergeni ed i geni che codificano le molecole dell'HLA di classe II e quelli del recettore per le cellule T (TCR). La più significativa associazione osservata è quella tra l'allele dell'HLA DRB1*15 e la risposta all'allergene Amb a v^{4,5}.

Controllo genetico delle citochine pro-infiammatorie

I cromosomi 11, 12 e 13 presentano diversi geni potenzialmente importanti nell'insorgenza di atopia ed asma⁵. Nei primi studi di genetica dell'asma è stato individuato un linkage (legame genetico) tra un fenotipo liberamente definito allergico ed alcuni marcatori genetici localizzati sul cromosoma 11^{10,11}. Sul cromosoma 12 sono localizzati geni che codificano la sintesi di interferone γ , del fattore stimolante la crescita dei mastociti, del fattore di crescita insulino-simile (IGF), della sintetasi dell'ossido nitrico. Molteplici studi hanno identificato un linkage positivo fra marcatori presenti sul braccio lungo del cromosoma 12, l'insorgenza di asma ed IgE⁴. Dati preliminari sono disponibili anche per i cromosomi 14 e 19¹².

Si ipotizza che soggetti con mutazioni dei geni che codificano la sintesi di citochine localizzati sul cromosoma 5, presentino una predisposizione all'insorgenza dell'asma^{4,5}. Sul braccio lungo di questo cromosoma sono localizzati parecchi geni che possono avere un importante ruolo nell'insorgenza o nella progressione dell'infiammazione presente nell'asma e nell'atopia. Fra questi sono compresi i geni che codificano la sintesi di citochine, quali l'interleuchina (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12 (catena β), IL-13 ed il fattore stimolante la crescita delle colonie granulocitomacrofagiche (GM-CSF)^{4,5}. In particolare, l'IL-4 gioca un ruolo essenziale nella risposta immunitaria allergica, provocando sia una differenziazione delle cellule Th in senso Th2, sia la produzione di IgE da parte dei linfociti B. Ciò fa sì che lo stesso gene, o gli stessi geni, che codificano per l'IL-4 o per i fattori che ne regolano l'espressione siano geni candidati alla predisposizione di atopìa ed asma^{4,5}.

Atopia

L'atopia si definisce come la produzione di quantità anomale di IgE in risposta all'esposizione ad allergeni ambientali, è dimostrata dall'aumento della concentrazione sierica di IgE specifiche verso allergeni sensibilizzanti e dalla positività delle prove allergometriche cutanee, effettuate usando una serie di allergeni standardizzati, specifici per ogni area geografica. L'atopia sembra essere un importante fattore costituzionale, che predispone l'individuo allo sviluppo dell'asma. I dati

epidemiologici disponibili suggeriscono che i casi di asma attribuibili all'atopia siano circa il 50%¹³. Inoltre l'associazione tra sensibilizzazione allergica ed asma sembra essere in relazione all'età: la maggior parte dei bambini che diventano sensibili agli allergeni inalatori nei primi 3 anni di vita, svilupperà successivamente la malattia, mentre i bambini che divengono sensibili dopo gli 8-10 anni, presentano un rischio di manifestare l'asma del tutto simile rispetto a quello di bambini non sensibilizzati¹⁴.

La **Figura 3-3** mostra la prevalenza della positività delle prove allergometriche cutanee e dell'insorgenza di asma, derivata da studi, basati sulla popolazione, svolti in diverse popolazioni oppure nella stessa popolazione in diversi periodi¹⁴. Le percentuali di soggetti asmatici che sono risultati positivi alle prove allergometriche cutanee variano considerevolmente nei diversi studi.

Sebbene gli studi condotti sulla popolazione evidenzino la presenza di un'associazione fra la prevalenza dell'atopia e l'asma¹⁵, oppure fra le concentrazioni sieriche di IgE e l'asma^{16,17}, la maggior parte degli studi dimostra una associazione inconsistente fra aumento di atopìa e aumento di asma. Questo suggerisce che l'importanza dell'atopia, quale causa di asma, è stata sopravvalutata e che l'atopia dovrebbe pertanto essere considerata solo uno dei possibili fattori necessari per l'espressione della malattia, anche se tra i più importanti.

L'atopia sembra essere ereditaria. Sono infatti numerosi gli studi nei quali l'asma presenta una significativa prevalenza in talune famiglie, in cui è elevata anche la presenza di fenotipi intermedi ad essa associati, quali l'iperresponsività bronchiale ed elevate concentrazioni sieriche di IgE totali^{4,5}. Vari studi hanno dimostrato che i familiari di soggetti atopici, non asmatici, non presentano un aumentato rischio di comparsa dell'asma; mentre i familiari di soggetti atopici, ma anche asmatici, hanno un aumentato rischio di comparsa dell'asma. Quindi, sebbene l'asma e l'atopia possano essere ereditati indipendentemente l'uno dall'altra^{26,27}, la contemporanea presenza in un soggetto di entrambi, o di patologie espressione di atopìa, quali l'eczema, aumenta significativamente il rischio di asma nei familiari del soggetto.

La presenza di anamnesi familiare di febbre da fieno o dermatite atopica, in assenza di asma, non si associa all'insorgenza di asma nei discendenti; viceversa, la prevalenza di asma, senza febbre da fieno o eczema atopico concomitanti, aumenta considerevolmente se i genitori, non atopici, soffrono di asma, il che suggerisce un diverso controllo genetico per asma ed allergia²⁸. Tuttavia, il rischio che genitori atopici con asma abbiano figli asmatici, aumenta ulteriormente in presenza di anamnesi familiare di asma, accompagnata da un'anamnesi di atopìa²⁸. Analogamente anche la contemporanea presenza di iperresponsività bronchiale ed atopìa nei genitori determina un'aumentata prevalenza di asma nei discendenti²⁹.

Iperresponsività bronchiale

L'iperresponsività bronchiale, definita come un'esagerata broncocostrizione in risposta ad un'ampia gamma di stimoli, costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza dell'asma.

Figura 3-3. Prevalenza della positività alle prove allergometriche e dell'asma, in studi condotti su popolazioni, ottenute paragonando diverse popolazioni oppure nella stessa popolazione in diversi periodi.

Riferimenti	Popolazione	N° sogg.	Età	% positività prove allergometriche cutanee epicutaneo	% di asma clinicamente diagnosticato
Confronti fra popolazioni diverse					
(17)	Marseille	4.008	18-65	28*	4
	Briancon	1.055	18-65	10*	2
(18)	Munich	4.451	9-11	37	9
	Leipzig/Halle	2.335	9-11	18	7
(19)	Malaysia	321	16	64	3
	Hong Kong	471	14	58	7
	China	647	16	49	2
(20)	Sydney	1.339	8-11	42	24
	West Sydney	904	8-11	42	28
	Moree/Narrabi	770	8-11	40	31
	Wagga Wagga	850	8-11	40	29
	Belmont	926	8-11	39	38
	Broken Hill	794	8-11	37	30
	Lismore	805	8-11	35	31
(21)	Hamburg	1.159	20-44	36	2
	Erfurt	731	20-44	30	1
(22)	Rural Etiopia	861	5-70+	12*	1
	Urban Etiopia	2.194	5-70+	4*	4
(14)	Urban Antwerp	319	20-44	26*	7
	Suburban Antwerp	337	20-44	17*	4
Confronti in una stessa popolazione nel tempo					
(23)	Busselton 1981	553	18-55	39	9
	Busselton 1990	1028	18-55	41	16
(24)	Belmont 1982	718	8-10	28	9
	Belmont 1992	873	8-10	29	38
	Wagga Wagga 1982	769	8-10	30	13
	Wagga Wagga 1992	795	8-10	35	30
(25)	Leipzig/Halle	1.492	9-11	19	4
	Leipzig/Halle	2.311	9-11	27	4

* prove allergometriche cutanee positive agli acari domestici

Anch'essa è, almeno in parte, ereditabile e si associa strettamente alle concentrazioni sieriche di IgE e all'infiammazione bronchiale. Infatti, la tendenza a produrre concentrazioni sieriche elevate di IgE totali è un fattore ereditario associato all'ereditarietà dell'iperresponsività bronchiale e, uno dei geni che regola la responsività bronchiale, è localizzato vicino ad un locus primario, che a sua volta regola le concentrazioni sieriche di IgE sul braccio lungo del cromosoma 5 (5q)³⁰.

L'iperresponsività bronchiale all'istamina asintomatica rappresenta un fattore di rischio per l'asma³¹. Non è tuttavia chiaro se l'insorgenza di iperresponsività bronchiale preceda, coincida o segua la comparsa dei sintomi asmatici. È interessante osservare che l'iperresponsività bronchiale asintomatica è presente quando si ha infiammazione e rimodellamento delle vie aeree^{31, 32}, permettendo di ipotizzare che l'infiammazione bronchiale possa precedere l'insorgenza dell'asma.

Sesso e asma

Nella prima infanzia i maschi presentano una maggiore prevalenza di asma rispetto alle femmine³², probabilmente a

causa del calibro minore delle vie aeree, dell'aumentato tono della muscolatura liscia tracheobronchiale³³⁻³⁵ e, probabilmente, di più alte concentrazioni sieriche di IgE³⁵. Tali modificazioni li predispongono ad una più facile ostruzione in risposta a vari stimoli broncocostrittori. Un'ulteriore conferma di tale teoria deriva dal fatto che la differenza nella prevalenza della malattia tra i due sessi, scompare dopo i 10 anni, epoca nella quale, probabilmente a causa dell'aumento delle dimensioni del torace, che si verifica nei maschi durante la pubertà, il rapporto diametro/lunghezza dei bronchi e dei bronchioli diventa uguale in entrambi i sessi³⁷⁻³⁹. Durante la pubertà e le età successive il rapporto si inverte, con una maggiore prevalenza di asma nel sesso femminile, rispetto a quello maschile. È anche interessante notare che l'asma indotto da aspirina è più frequente nelle donne⁴⁰.

Razza/Etnia e asma

La maggior parte dei dati disponibili, indica che i fattori socioeconomici ed ambientali sono i principali responsabili delle apparenti differenze basate su razza ed etnia nella prevalenza dell'asma. Studi condotti su soggetti che si sono spostati da una nazione ad un'altra, suggeriscono che individui

di razze diverse possono essere soggetti ai rischi propri della popolazione nella quale si inseriscono. Inoltre la prevalenza di sibili respiratori è la stessa fra bambini di razze diverse che vivono a Londra o in Australia⁴¹. La prevalenza più elevata di respiro sibilante nei bambini di razza nera rispetto a quelli di razza bianca che vivono negli Stati Uniti, sembra essere dovuta principalmente a fattori socio-economici ed ambientali⁴². Quindi sebbene alcuni studi abbiano riscontrato lievi differenze nella prevalenza dell'asma tra diverse razze di una stessa nazione⁴³, esse potrebbero essere legate a diverse condizioni socioeconomiche, all'esposizione ad allergeni ed alle abitudini alimentari, piuttosto che ad una predisposizione razziale.

FATTORI AMBIENTALI IN GRADO DI INFLUENZARE LA SUSCETTIBILITÀ ALL'INSORGENZA DI ASMA IN INDIVIDUI PREDISPOSTI

L'esposizione ad allergeni o ad agenti professionali è stata considerata per anni la più importante causa di asma, in quanto essi sono in grado di sensibilizzare le vie aeree e successivamente di riaccutizzare la malattia o determinare la persistenza dei sintomi.

L'esposizione ad un determinato allergene è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di atopia nei confronti dello stesso allergene^{44, 45} e l'esposizione ad allergeni in individui predisposti è un fattore di rischio per le riaccutizzazioni della malattia e/o la persistenza della sintomatologia asmatica⁴⁶. Di conseguenza è stato ipotizzato che l'esposizione ad allergeni sia la causa dell'insorgenza di asma, o almeno della sua manifestazione e persistenza. Tuttavia uno dei principali problemi tuttora irrisolti è se l'esposizione ad allergeni e agli agenti professionali sia effettivamente la causa primaria dell'insorgenza dell'asma, o se tale esposizione sia solamente un fattore scatenante le riaccutizzazioni asmatiche o determinante la persistenza dei sintomi in individui già asmatici⁴⁷.

Diversi studi hanno infatti evidenziato una relazione tra l'esposizione allergenica e la prevalenza dell'asma⁴⁷⁻⁴⁹ ed hanno documentato il miglioramento dell'asma alla cessazione dell'esposizione agli allergeni^{18, 51}, ma nessuno studio longitudinale ha dimostrato inequivocabilmente che il livello di esposizione ad allergeni in età infantile sia correlato al rischio di asma in età adulta⁴⁷. Infatti, anche se l'esposizione ad allergeni durante l'infanzia è correlata alla sensibilizzazione verso tali allergeni, molti altri fattori possono contribuire ad esprimere i sintomi asmatici in età adulta, dato che l'attuale esposizione è solo uno dei tanti fattori coinvolti. Due recenti studi hanno dimostrato che l'esposizione precoce ad allergeni è di fatto un fattore di rischio per lo sviluppo di sensibilizzazione, ma non per l'asma, confermando che allergia ed asma sono malattie con diversi meccanismi eziopatogenetici^{52, 53}.

Alcuni studi epidemiologici trasversali¹³ e prospettici⁵¹ hanno dimostrato che l'esposizione ad alcuni allergeni può addirittura presentare una correlazione negativa con l'espressione corrente di asma^{11, 54, 55, 56}. Se i livelli di esposizione agli allergeni, ed in particolare agli acari, in età infantile, fossero effettivamente essenziali per la sensibilizzazione allergica e per l'espressione dell'asma⁵³, i bambini che vivono in montagna, cioè in un ambiente libero da acari, dovrebbero presentare una prevalenza significativamente più bassa di asma e respiro sibilante, rispetto a quelli che provengono da zone più umide, dove vi è una più elevata concentrazione ambientale di acari. Due studi indipendenti condotti uno nelle Alpi e uno in New Mexico non sono stati tuttavia in grado di dimostrare tale ipotesi^{17, 58}. Tuttavia, allergeni come ad esempio l'*Alternaria* o allergeni di derivazione animale, presenti in entrambi gli ambienti, possono aver svolto un ruolo rilevante nell'incrementare l'incidenza di asma, e quindi aver influito sui risultati dei due studi⁵⁵.

Il fatto che l'esposizione ad allergeni possa riaccutizzare la sintomatologia o determinare la persistenza dei sintomi di asma, può portare a sovrastimare la prevalenza dell'asma (definita come numero di casi in una data popolazione) in studi epidemiologici, ma non influenzarne l'incidenza, cioè il numero di nuovi casi nel tempo. Infatti la reazione IgE-mediata allergene-specifica può semplicemente rappresentare uno dei tanti meccanismi che contribuiscono a scatenare riaccutizzazioni asmatiche o a mantenere l'infiammazione cronica delle vie aeree e la sintomatologia, senza necessariamente incidere sull'insorgenza di nuovi casi di asma.

Inoltre talune forme di asma professionale o ambientale, che compaiono solo in soggetti esposti a specifici allergeni, suggeriscono che alcune sostanze, cui un soggetto si è sensibilizzato, possano causare l'insorgenza di asma. Gli studi condotti a Barcellona, dove si era verificato un elevato numero di riaccutizzazioni asmatiche, che furono ricondotte ai giorni in cui la soia veniva raccolta in silos privi di filtro, hanno aumentato la consapevolezza che anche basse concentrazioni atmosferiche di allergeni possono causare drammatici effetti patologici nei polmoni di soggetti sensibilizzati⁶⁰. Il fatto che i pazienti che giungevano all'ospedale fossero già atopici ed allergici, suggerisce che la sensibilizzazione si verifica, per allergeni notevolmente immunogeni, anche a basse concentrazioni⁶¹. Inoltre il fatto che la maggior parte dei pazienti che giungevano all'ospedale fosse già asmatica, conferma che l'effetto principale dell'esposizione ad agenti sensibilizzanti è probabilmente lo scatenamento di riaccutizzazioni, piuttosto che l'insorgenza di nuovi casi di asma.

Non è ancora chiaro se l'esposizione e la sensibilizzazione ad un allergene professionale siano effettivamente la causa dell'insorgenza di asma professionale o piuttosto un fattore addizionale in grado di scatenare riaccutizzazioni asmatiche. Molti studi sull'asma professionale, infatti, sono stati condotti avvalendosi di piccoli gruppi di soggetti, senza adeguati controlli, e la relazione di causa ed effetto tra agente sensibilizzante e comparsa di asma è stata determinata in base

alla risposta positiva alla prova di stimolazione bronchiale. Negli individui con asma professionale la malattia può persistere per un lungo periodo dopo l'allontanamento dall'allergene scatenante^{62, 63}, ma questo non spiega perché si sia sviluppato asma professionale o suggerisce che l'asma e la sensibilizzazione ad allergeni professionali siano due eventi indipendenti, o che l'asma, una volta indotto da un allergene professionale, persista anche in assenza dell'agente causale.

D'altra parte, vi è evidenza che l'esposizione ad allergeni e/o a sostanze chimiche può effettivamente causare asma, almeno in alcuni individui, particolarmente se queste molecole sono dotate di un elevato potere immunogeno. Un esempio storico è che l'asma si è sviluppato in molti soggetti, se non in tutti, esposti in ambiente lavorativo, ad api, sali di platino ed enzimi biologici⁶⁴. Uno studio durato 5 anni con reclutamento di 277 lavoratori in un nuovo stabilimento per la produzione di diisocianato di toluene ha identificato una incidenza del 5% di nuovi casi di asma professionale⁶⁵. Un altro studio segnalava una incidenza del 2,7% di nuovi casi di asma professionale da allergeni di origine animale in apprendisti, precedentemente sani, che lavoravano con animali⁶⁶.

Allergeni degli ambienti interni

Gli allergeni degli ambienti interni comprendono gli acari domestici (della polvere), gli allergeni di animali, scarafaggi e funghi. Gli allergeni degli ambienti interni sono oggi aumentati nei Paesi industrializzati, dove le case sono tappezzate, riscaldate, condizionate ed umidificate per migliorare il risparmio energetico e forniscono quindi un habitat ideale per la crescita di acari, scarafaggi, altri insetti, muffe e batteri^{67, 68}.

Acari domestici. Sebbene gli allergeni degli acari siano localizzati in particelle troppo grandi per poter penetrare nelle vie aeree inferiori, essi rappresentano gli allergeni più frequentemente presenti negli ambienti interni e la principale causa di asma nel mondo^{49, 69, 70}. Come già detto precedentemente, l'esposizione precoce ad allergeni è un fattore di rischio per lo sviluppo di sensibilizzazione allergica, ma non di asma^{52, 53}.

La polvere di casa è costituita da diverse componenti organiche ed inorganiche comprese fibre, spore fungine, pollini, insetti e loro feci, detriti epidermici di mammiferi, acari e feci di acaro. Gli allergeni degli acari domestici sono presenti sul corpo degli insetti^{71, 73}, nelle loro secrezioni ed escrezioni e rappresentano i principali allergeni presenti nella polvere di casa. Le principali specie domestiche sono rappresentate dagli acari piroglifidi, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras* e *Euroglyphus mainei*, che nelle regioni temperate rappresentano il 90% degli acari domestici⁷⁰. Gli acari si nutrono di detriti epidermici umani ed animali colonizzati da microfunghi, lieviti e batteri. Gli acari si trovano sui pavimenti e tendono a nascondersi nei tappeti, nei materassi, nelle tende e nei tessuti per l'arredamento. Le condizioni che ne consentono la crescita sono una temperatura compresa tra i 22° e 26°C ed un'umidità relativa superiore al 55% (o una umidità assoluta minore di 8 g/kg).

Il *D. pteronyssinus* è il principale acaro domestico nelle aree geografiche con clima umido (Nord Europa, Brasile e Nord-Est del Pacifico). Il *D. farinae* sopravvive meglio in climi asciutti ed è il principale acaro domestico nelle regioni con lunghi inverni secchi. Un altro importante acaro domestico è la *Blomia tropicalis*, abitualmente presente nelle abitazioni in zone tropicali e subtropicali, come il Brasile e la Florida.

Oltre agli acari piroglifidi, altre specie di acari sono state identificate nella polvere di casa; esse provocano la comparsa di risposte immunitarie di tipo IgE-mediato e rientrano sempre fra gli acari domestici. Questi comprendono gli acari dei magazzini di deposito che si trovano nei prodotti alimentari e nel fieno; richiedono abbondante cibo ed elevata umidità per sopravvivere. Le specie più comuni appartengono ai generi *Tyrophagus*, *Glycyphagus*, *Acarus*, *Lepidoglyphus*, *Cortoglyphus* e *Tarsonemus*.

Gli allergeni degli acari domestici sono proteasi cisteiniche (allergeni di gruppo I: *D. pteronyssinus* I, *D. farinae* I e *D. microceras* I), proteasi seriniche (allergeni di gruppo III) ed amilasi (allergeni di gruppo IV⁽⁷⁵⁾). Questi enzimi dotati di proprietà allergeniche sono stati identificati nelle feci degli acari. Gli allergeni di gruppo II sono presenti principalmente sul corpo degli acari (*D. pteronyssinus* II, *D. farinae* II). Gli allergeni prevalenti nella polvere di casa provengono dai gruppi I e III, mentre solo piccole quantità di allergeni del gruppo II sono state trovate nella polvere. È interessante notare che i più importanti allergeni degli acari presentano un'attività proteolitica e sono pertanto in grado di avere più facile accesso alle cellule immunocompetenti.

Una concentrazione di allergeni degli acari domestici superiore a 0.5 mg di *D. pteronyssinus* I per grammo di polvere sembra rappresentare un significativo fattore di rischio per la comparsa di allergia a tali antigeni. Per alcuni allergeni è stata proposta una dose soglia per l'insorgenza di attacchi acuti: 10 µg/g di polvere per l'allergene del gruppo 1 dei Dermatofagoidi, 8 µg/g di polvere per l'allergene maggiore del gatto^{76, 78, 83}.

Allergeni di animali. Gli animali domestici a sangue caldo liberano allergeni attraverso le secrezioni (saliva), le escrezioni (urine) ed i detriti epidermici.

- **Gatti:** gli allergeni dei gatti sono potenti sensibilizzanti. L'allergene principale, Fel d1, si trova nel pelo (soprattutto del muso), nelle secrezioni sebacee, nelle urine, ma non nella saliva dell'animale⁷⁵. L'allergene viene trasportato su piccole particelle di diametro di 3-4 micron e così inalato, causando rapidamente sintomi respiratori in individui già sensibilizzati che entrano in un ambiente in cui è presente un gatto^{76, 80}. Sebbene l'esposizione precoce a tale allergene possa ridurre, piuttosto che aumentare, il rischio di asma nel bambino⁸¹, gli allergeni felini possono essere un importante fattore di rischio di gravi riacutizzazioni asmatiche e di interventi di pronto soccorso. Sebbene le abitazioni con gatti contengano elevate

concentrazioni di allergene felino, le abitazioni senza la presenza di gatti o i luoghi pubblici come ospedali, cinema e trasporti pubblici possono contenere una concentrazione di allergene sufficiente a scatenare riacutizzazioni in soggetti altamente sensibilizzati^{77, 82}. Gli indumenti dei proprietari di gatti sono un importante veicolo di trasporto passivo del Fel d1 nell'ambiente⁷⁹.

- **Cani:** i due importanti allergeni del cane sono Can f1 e Can f2. Le caratteristiche (ubiquità, modalità di trasporto) sono simili a quelle dell'allergene del gatto. È stata dimostrata una lieve reazione crociata fra allergeni del gatto e quelli del cane⁷⁵, ma l'allergia ai cani è meno comune rispetto a quella nei confronti di altri mammiferi. Nonostante ciò, il 30% dei soggetti allergici risulta positivo al materiale canino alle prove allergometriche cutanee. Sebbene le molte razze canine (oltre 100) e la molteplicità degli allergeni rendano complicata la preparazione degli estratti, un allergene è stato purificato da peli e da detriti epidermici⁸⁴.
- **Roditori:** molti bambini tengono roditori domestici in camera da letto e molte sono le aree cittadine dove vi sono topi o ratti. Il potere allergenico degli antigeni dei roditori è ben noto a chi si occupa di animali, che sviluppa sensibilità alle proteine nelle urine⁸⁴.

Allergeni di scarafaggi. In alcune regioni e fra alcuni gruppi etnici, la sensibilizzazione agli allergeni degli scarafaggi può essere comune quanto quella all'acaro domestico. La maggior parte delle specie di scarafaggi vive in climi tropicali, tuttavia il riscaldamento delle abitazioni consente loro di prosperare al di fuori dal loro habitat naturale. Le specie più comuni sono lo scarafaggio americano (*Periplaneta americana*), lo scarafaggio tedesco (*Blatella germanica*), lo scarafaggio orientale (*Blatella orientalis*), lo scarafaggio australiano (*Periplaneta australasiae*) e lo scarafaggio a strisce marroni (*Supella supuliedium*). Gli allergeni derivanti dallo scarafaggio tedesco e americano sono stati isolati ed è possibile quantificare la loro presenza nella polvere di casa utilizzando anticorpi monoclonali specifici⁸⁷.

Funghi. Muffe e lieviti possono agire come allergeni inalatori. Fra questi vi è l'*Alternaria*, che è un fattore accertato di rischio per l'asma in diverse popolazioni e che è stato associato al rischio di morte per asma negli Stati Uniti^{87, 88}. Il buio, l'umidità e le aree scarsamente ventilate rappresentano un ottimo substrato per la crescita dei funghi negli ambienti interni. Infatti i funghi crescono bene all'interno dei sistemi utilizzati per il condizionamento, il riscaldamento e l'umidificazione delle abitazioni. Gli umidificatori domestici costituiscono un particolare rischio per la crescita fungina e la contaminazione dell'aria. Purtroppo non sono ancora disponibili metodi per misurarne la concentrazione negli ambienti interni. I funghi più comuni sono il *Penicillium*, l'*Aspergillus*, l'*Alternaria*, il *Cladosporium* e la *Candida*⁸⁹⁻⁹⁰.

Allergeni degli ambienti esterni

Negli ambienti esterni i più comuni allergeni capaci di scatenare l'asma in persone sensibilizzate sono i pollini ed i funghi.

Pollini. Gli allergeni dei pollini in grado di causare asma provengono principalmente dagli alberi, dai prati e dalle erbe infestanti. Gli allergeni dei pollini vengono trasportati in particelle di grosse dimensioni e non è chiaro in che modo raggiungano i bronchi. I pollini, soprattutto dopo la pioggia, rilasciano particelle di granuli di amido delle dimensioni di micron, che sembrano responsabili di riacutizzazioni asmatiche da polline^{91, 92}.

La concentrazione dei pollini nell'aria varia nelle diverse località, ma in genere i pollini degli alberi (oleacee, betulacee ecc.) prevalgono in primavera. I pollini di piante erbacee come graminacee ed urticacee (parietaria) vengono rilasciati in primavera ed in estate, mentre quelli delle composite (artemisia ed ambrosia) prevalgono in autunno.

Studi clinici ed aerobiologici dimostrano che le mappe dei pollini stanno cambiando in conseguenza di fattori culturali (p. es., per l'importazione di piante per parchi urbani).

La presenza di concentrazioni di Lol p 1 (il principale allergene proveniente dal *Lolium perenne*, loglio) superiori a 10 µg/g nella polvere di casa sono associate alle epidemie di riacutizzazioni asmatiche da polline⁹³, al peggioramento dei sintomi, all'aumento dell'iperresponsività bronchiale ed all'infiammazione delle vie aeree⁹⁰.

Sebbene esista una forte evidenza che l'esposizione ai pollini possa riacutizzare l'asma, non vi è ancora nessuna dimostrazione che la sensibilizzazione ai pollini aumenti il rischio di comparsa di nuovi casi di asma⁹¹.

Funghi. Le muffe e i lieviti sono anche allergeni ambientali. L'*Alternaria* e il *Cladosporium*, presenti anche negli ambienti interni, sono gli unici funghi ritenuti fattori di rischio per l'insorgenza di asma. La crescita di questi funghi nelle aree temperate tende ad essere stagionale ed in queste regioni alcuni funghi liberano le spore durante i giorni caldi e secchi dell'estate, mentre altri le liberano durante le notti piovose autunnali^{97, 98}.

Sensibilizzanti di origine professionale

È stata segnalata una lunga lista di agenti professionali sensibilizzanti⁹⁹; la **Figura 3-4** ne mostra un elenco abbreviato. Un continuo aggiornamento della lista è presente sul sito web <http://asmanet.com> che attualmente comprende almeno 361 agenti sensibilizzanti coinvolti nello sviluppo dell'asma professionale.

In particolare per la voce Lattice, si rinvia all'apposito paragrafo del capitolo "Considerazioni particolari".

Gli agenti sensibilizzanti di origine professionale sono di solito classificati in base al peso molecolare. Il meccanismo di azione di quelli a basso peso molecolare rimane ampiamente sconosciuto⁹⁹. Per quanto riguarda gli agenti sensibilizzanti ad alto peso molecolare, probabilmente il meccanismo d'azione consiste nel sensibilizzare i soggetti e scatenare gli attacchi

d'asma con lo stesso meccanismo degli allergeni. L'esposizione acuta a gas irritanti sul luogo di lavoro, o durante incidenti, può ad esempio indurre iperresponsività bronchiale di lunga durata, determinando così una sindrome che in passato veniva chiamata "sindrome da disfunzione reattiva delle vie aeree" e che ora è conosciuta come "asma indotto da irritanti".

Tale sindrome produce manifestazioni cliniche ed alterazioni funzionali del tutto simili a quelle che compaiono in altre forme d'asma¹⁰⁰; si osservano viceversa differenze per quanto riguarda le caratteristiche anatomico-patologiche, caratterizzate da un aumento delle cellule mononucleate della mucosa e da fibrosi subepiteliale, ma non da un aumento dei mastociti e degli eosinofili¹⁰¹.

Fumo

La combustione del tabacco, fonte universalmente presente di

irritanti negli ambienti chiusi, produce una miscela di gas, vapori e particelle, ampia e complessa. Nel fumo di tabacco sono stati identificati più di 4500 composti e contaminanti, tra cui materiale corpuscolato, idrocarburi policiclici, monossido di carbonio, anidride carbonica, ossido nitrico, ossidi di azoto, nicotina ed acroleina.

Fumo passivo: l'esposizione passiva al fumo di tabacco è associata ad un aumento di rischio di sviluppo di alterazioni respiratorie "in utero"¹⁰³, in periodo neonatale¹⁰³ o nel corso dell'infanzia^{104, 105}. Il fumo passivo prodotto dal tabacco, che brucia a temperatura superiore, è più tossico del fumo inalato dal fumatore ed è particolarmente irritante per la mucosa bronchiale. Il fumo materno durante la gravidanza, associato al fumo di un altro componente familiare dopo la nascita del bambino, aumenta il rischio per i bambini di sviluppare asma e

Figura 3-4. Agenti che causano asma in ambito lavorativo.

Lavoro o ambito lavorativo	Agenti
	Proteine animali scatenanti
Tecnici di laboratori contenenti animali, veterinari	Proteine urinarie e detriti cutanei
Industrie alimentari	Crostacei, proteine delle uova, enzimi pancreatici, papaina, amilasi
Allevatori di mucche da latte	Acari dei magazzini di deposito
Allevatori di polli	Acari dei polli, escrementi e piume
Lavoratori di granai	Acari, aspergilli, ambrosia, pollini di graminacee
Ricercatori	Locuste
Manifatture di alimenti ittici	Moscerini
Industria di detersivi	Enzimi del <i>Bacillus subtilis</i>
Industria della seta	Bachi da seta e larve
	Proteine vegetali:
Panettieri	Farine, amilasi
Lavorazione di alimenti	Polvere di caffè, papaina, tè
Agricoltori	Soia
Marittimi	Polvere di grano (muffe, insetti, grano)
Preparazione di lassativi	Ispaghula, psyllium
Lavoratori di segheria, carpentieri	Polvere di legno (cedro rosso occidentale, quercia, mogano, albero-zebra, legno di sequoia, cedro del libano, acero africano, cedro bianco orientale)
Saldatori elettrici	Pece greca (resina di pino)
Infermieri	Psyllium, lattice
	Sostanze chimiche inorganiche:
Lavoratori di raffinazione	Sali di platino, vanadio
Placcature	Sali di nichel
Tagliatori di diamanti	Sali di cobalto
Industria manifatturiera	Fluoruro di alluminio
Cosmetica	Persolfato
Saldatori	Fumi di acciaio inossidabile, sali di cromo
	Sostanze chimiche organiche:
Industria manifatturiera	Antibiotici, piperazina, metil-dopa, salbutamolo, cimetidina
Operatori sanitari	Disinfettanti (sulfatiazolo, cloramina, formaldeide, glutaraldeide), lattice
Anestesisti	Enflurano
Allevatori di polli	Aprolium
Conciatori di pelli	Tintura per pelli
Lavorazione della gomma	Formaldeide, etilendiamina, anidride ftalica
Industria plastica	Diisocianato di toluene, diisocianato di esametile, defenilmetil-isocianato, anidride ftalica, tetramina di trietilene, anidride trimetilica, tetramina di esametile, acrilati
Verniciatori d'auto	Dimetiletanolamina, diisocianati
Lavoratori di fonderia	Prodotti di reazione di leganti a base di furano

respiro sibilante^{106, 107}. Non è stato ancora ben studiato l'effetto dell'esposizione passiva al fumo di tabacco sull'asma dell'adulto¹⁰⁸ e i dati disponibili in merito sono limitati.

Fumo attivo: mentre il fumo attivo può aumentare il rischio di sviluppare asma professionale nei lavoratori esposti agli agenti sensibilizzanti di origine professionale (per esempio le anidridi acide)¹⁰⁹, vi sono ancora scarse evidenze che sia un fattore di rischio per l'insorgenza di asma nella popolazione generale. Il fatto che il fumo attivo sia associato ad un accelerato declino della funzionalità respiratoria nei soggetti asmatici, ad un aggravamento dell'asma¹¹⁰ e ad una ridotta risposta terapeutica¹¹² conferma la teoria che il fumo peggiora la gravità dell'asma, ma non contribuisce al suo sviluppo¹¹¹.

Inquinamento atmosferico

L'inquinamento atmosferico è definito come un accumulo di sostanze irritanti nell'atmosfera, ad una concentrazione tale da divenire dannose per l'uomo, gli animali o le piante. All'inquinamento atmosferico contribuiscono sia gli inquinanti degli ambienti esterni che quelli degli ambienti interni.

Inquinanti degli ambienti esterni. Si distinguono due principali tipi di inquinamento esterno: lo smog industriale, determinato dall'anidride solforosa, e lo smog fotochimico, causato essenzialmente da ozono ed ossidi di azoto, che possono coesistere in una determinata zona. La concentrazione negli ambienti esterni di questi inquinanti dipende dalle condizioni atmosferiche e dalle caratteristiche geografiche locali. Numerosi studi, prevalentemente condotti in cabine di esposizione, hanno dimostrato che vari tipi di inquinanti ambientali possono aggravare l'asma¹¹³.

Tuttavia, a causa del grande numero di variabili, gli studi epidemiologici fino ad ora condotti non hanno fornito risultati conclusivi relativi alla capacità di tali inquinanti di aumentare l'incidenza di asma. Peraltro, recenti studi epidemiologici indicano che taluni inquinanti ambientali, come l'ozono e il biossido di azoto, potrebbero avere un ruolo in tale contesto. Alcuni studi hanno dimostrato un'associazione significativa tra inquinanti come ozono, ossidi d'azoto, aerosol acidi e particolati ed i sintomi e le riacutizzazioni dell'asma¹²².

È possibile che l'esposizione cronica all'inquinamento possa predisporre all'insorgenza di malattie dell'apparato respiratorio in maniera più subdola e complessa.

Gli inquinanti ambientali a concentrazioni raggiungibili nelle città altamente inquinate, quali ad esempio l'anidride solforosa, l'ozono e gli ossidi d'azoto, possono scatenare riacutizzazioni asmatiche, incrementare transitoriamente l'iperresponsività bronchiale e potenziare le risposte allergiche. Di conseguenza, almeno teoricamente, l'inquinamento potrebbe effettivamente contribuire all'insorgenza dell'asma. Pur essendo la prevalenza dell'asma maggiore nei Paesi industrializzati, vi è tuttavia debole evidenza che l'inquinamento ambientale sia responsabile proprio dell'aumentata prevalenza dell'asma in questi Paesi⁴⁵.

Confrontando la prevalenza delle patologie respiratorie tra i bambini in età scolare di 2 città tedesche, la città di Lipsia nella

Germania Orientale, che si caratterizzava per un intenso inquinamento industriale, e la città di Monaco, nella Germania Occidentale, nella quale è presente un intenso traffico automobilistico, è stato possibile studiare il ruolo dell'inquinamento atmosferico nello sviluppo di asma e allergie.

È stato dimostrato che la prevalenza dell'asma e delle malattie allergiche era maggiore a Monaco, mentre la prevalenza della bronchite era maggiore a Lipsia¹²². Tale differenza correlava, tra i vari fattori, con il tipo di inquinamento atmosferico: a Monaco predominavano gli scarichi dei veicoli (biossido di azoto e particolati respirabili), mentre a Lipsia l'inquinamento atmosferico era costituito da alte concentrazioni di anidride solforosa, derivante dalla combustione di carbone ad alto contenuto di zolfo per i riscaldamenti e per la produzione di energia. A distanza di 6-7 anni dalla riunificazione delle due Germanie, studi successivi hanno evidenziato a Lipsia un significativo incremento sia della prevalenza del raffreddore da fieno nei bambini in età scolare, passata dal 2-3% negli anni 1991-92 ad un 5,1% nel 1995-96, sia della prevalenza di sensibilizzazioni IgE mediate, passata dal 19,3% negli anni 1991-92 al 26,7% nel 1995-96. Quindi, la differenza nella prevalenza di patologie allergiche precedentemente osservata tra Germania Orientale ed Occidentale, si sta progressivamente riducendo, man mano che il traffico e le conseguenti forme di inquinamento atmosferico aumentano nell'ex Germania Est.

Anche l'esposizione al traffico, in particolare alle esalazioni dei motori diesel, può riacutizzare condizioni allergiche preesistenti, ma non necessariamente indurre la comparsa di nuovi casi di asma e di atopia¹¹⁹. Le particelle dei diesel possono assorbire sulla loro superficie gli allergeni eventualmente liberati dai pollini di graminacee sulla loro superficie, fungendo da potenziali vettori che ne aumentano la deposizione polmonare¹²⁰⁻¹²². L'inquinamento automobilistico prodotto dai motori diesel determina quindi un incremento sia della quantità di allergene, che del potere antigenico dei pollini¹²³.

Inquinanti degli ambienti interni. Gli inquinanti degli ambienti interni differiscono da quelli dell'ambiente esterno. Le attuali modalità di costruzione degli edifici hanno probabilmente contribuito ad aumentare l'inquinamento degli ambienti interni, riducendo il ricambio dell'aria interna. L'aumentato carico inquinante degli ambienti interni può andare ad aggiungersi all'aumentato carico antigenico (in particolare derivato dalle feci di acari) causato dai cambiamenti nella progettazione, arredamento e riscaldamento delle case, in particolare dall'uso crescente di tappezzerie e di mobili imbottiti. Poiché nelle società moderne i bambini molto piccoli trascorrono la maggior parte del loro tempo in casa, ed anche i residenti dei paesi industrializzati trascorrono il 90-95% del tempo in ambienti chiusi, è fondamentale considerare tale tipo di inquinamento. È anche opportuno valutare come ogni tipo di ambiente interno presenti caratteristiche peculiari; l'inquinamento dell'aria può infatti variare da edificio ad edificio ed anche nelle varie stanze di uno stesso edificio.

I principali inquinanti sono rappresentati dall'ossido nitrico, dagli

ossidi di azoto, dal monossido di carbonio, dall'anidride carbonica, dall'anidride solforosa, dalla formaldeide e da sostanze di natura biologica come le endotossine¹²⁴.

Le principali fonti di questi inquinanti sono:

- Le cucine alimentate a metano o propano liquido, che producono monossido di carbonio, anidride carbonica, anidride solforosa, ossido nitrico e ossidi di azoto.
- Le cucine alimentate a legna, a carbone o a kerosene, che producono monossido di carbonio, ossidi di azoto e anidride solforosa, nonché materiale corpuscolato respirabile.
- Il riscaldamento a metano, a legna, a cherosene ed a carbone, che producono monossido di carbonio, anidride carbonica, ossido nitrico, ossidi di azoto, materiale corpuscolato e fuliggine¹²⁵.
- Le costruzioni e gli arredi contenenti gommapiuma, le colle, gli isolanti termici, il legno compensato, il cartone pressato, i pannelli truciolati, i rivestimenti di legno, le stoffe che contengono formaldeide, vernici o altri materiali, i quali possono rilasciare isocianati.

Alcuni dati suggeriscono che questi inquinanti possono contribuire allo sviluppo di nuovi casi di asma, ma sono tuttavia necessari ulteriori studi per poter dimostrare tale ipotesi. L'inalazione di tali inquinanti può inoltre contribuire alla comparsa di riniti, infezioni respiratorie, bronchite e del carcinoma polmonare; l'ossido nitrico sembra responsabile della rinite, della compromissione della funzionalità respiratoria e delle infezioni respiratorie ricorrenti nel bambino; la formaldeide della dispnea e di sintomi asmatici¹²⁶.

Infezioni respiratorie

Il rapporto tra infezioni respiratorie ed asma è complesso. Infatti le infezioni contratte precocemente possono determinare sia un aumento che una riduzione dell'insorgenza di nuovi casi di asma e le infezioni in ogni momento della vita sono associate a riacutizzazioni asmatiche.

Le più recenti evidenze epidemiologiche confermano che le infezioni respiratorie virali acute sono causa di riacutizzazione asmatica sia negli adulti che nei bambini^{127, 128}. I principali virus respiratori e le malattie correlate sono riportati nella **Figura 3-5**.

In relazione alla sede di infezione, alla carica virale ed alla predisposizione dell'ospite, ciascun virus respiratorio è in grado di provocare diverse malattie respiratorie¹²⁷. I più comuni virus respiratori infantili sono i virus respiratori sinciziali (RSV), responsabile di circa il 50% delle patologie con respiro sibilante e dell'80% dei casi di bronchiolite¹²⁷. Anche il virus parainfluenzale è un'importante causa di bronchiolite e croup, mentre le infezioni da rinovirus rappresentano i principali fattori in grado di determinare l'insorgenza di respiro sibilante negli adolescenti e negli adulti asmatici¹²⁹.

Si è ipotizzato che alcune infezioni da batteri intracellulari, in particolare da *Chlamydia pneumoniae*, giochino un ruolo nella comparsa dell'asma in età adulta, sebbene le evidenze disponibili dimostrino solamente associazioni tra tali infezioni batteriche croniche delle vie aeree e asma grave¹³³⁻¹³⁵. Diversi studi hanno evidenziato una correlazione fra infezioni virali respiratorie, in particolare in corso di bronchioliti da RSV nei primi anni di vita, e sviluppo di asma o alterazioni della funzionalità respiratoria, compresa l'iperresponsività bronchiale^{132, 133}. Uno studio conferma che la bronchiolite da RSV è il maggior fattore di rischio per l'insorgenza di respiro sibilante, asma ed atopia nel bambino seguito fino ai 7 anni¹³⁴. Un altro studio ha chiaramente dimostrato che le infezioni da RSV o le gravi infezioni respiratorie virali nei primi 3 anni di vita sono associate ad un aumentato rischio di respiro sibilante fino ai 13 anni di età¹²⁸. C'è anche evidenza che i bambini con bronchiolite da RSV presentano un deficit immunitario di tipo 1 ed un aumento delle reazioni immunitarie di tipo 2, con rischio di sviluppare allergie ed infezioni respiratorie gravi (dovute alla compromissione dell'immunità antivirale) durante i primi anni di vita; questi bambini sono soggetti anche a respiro sibilante ed asma in età adulta, quando c'è riesposizione ad allergeni ed infezioni virali.

È invece ormai chiara l'associazione fra gravi infezioni virali respiratorie che insorgono nei primi anni di vita ed insorgenza di asma nei bambini. Inoltre, è stato dimostrato che tale associazione è mediata da un comune squilibrio immunitario preesistente, consistente in una ridotta reattività immunologica di tipo 1 e in una aumentata reattività immunologica di tipo 2. Non è tuttavia ancora noto se le infezioni virali insorte precocemente nell'infanzia possano influenzare lo sviluppo del sistema immunitario, modificando così il rischio di una successiva comparsa di allergia e di asma¹²⁸.

Figura 3-5. Virus respiratori e patologie respiratorie associate ¹²⁷ .						
Virus	Sierotipo	Raffreddore	Riacutizzazione asmatica	Polmonite	Bronchite	Bronchiolite
Rinovirus	1-100 (plus)	+++	+++		+	+
Coronavirus	229E, e OC43	++	++	—	—	—
Influenza		+	+	++	++	+
Parainfluenza	1, 2, 3 e 4	+	+		++ (Laringite, tracheite bronchite)	+
Virus respiratorio sinciziale	A e B	+	+	+	+	+++
Adenovirus	1-43	+	+	++	+	+

Contrariamente a quanto appena esposto, due studi condotti rispettivamente in Germania¹³⁵ e negli Stati Uniti (Tucson, Arizona)¹³⁶ hanno dimostrato che l'insorgenza di frequenti infezioni delle alte vie aeree durante il primo anno di vita (dovuta alla numerosità di fratelli e/o sorelle e all'affidamento ad asili nido) ha un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di atopìa ed asma anche in bambini con un'anamnesi familiare positiva per allergia. Dati questi che concordano con l'ipotesi "igiene" (s.v. oltre), ma che sono apparentemente in disaccordo con la discussione precedentemente citata di associazione positiva fra infezioni respiratorie ed insorgenza di asma. Questa apparente contraddizione si risolve considerando che le infezioni gravi, come le bronchioliti da RSV nei primi anni di vita, sono marcatori del deficit immunitario di tipo 1, e sono quindi associate ad un maggior rischio di insorgenza di asma nel corso degli anni. Al contrario, le misure che riflettono un incremento generale del carico di patologie infettive (come ad esempio raffreddori frequenti¹³⁰ o affidamento ad asili nido¹³⁷) identificano quei bambini il cui sistema immunitario più probabilmente si svilupperà positivamente con risposte di tipo 1, in conseguenza della stimolazione ambientale, cosa che rende questi bambini meno esposti al rischio di sviluppare asma in età adulta.

Il possibile legame tra infezione da micobatteri e ridotto rischio di allergia è stato evidenziato da uno studio condotto su 867 bambini giapponesi sottoposti all'intradermoreazione con tubercolina, prima della vaccinazione con BCG all'età di 6 e 12 anni. È stata osservata una relazione inversa tra l'ipersensibilità ritardata alla tubercolina all'età di 12 anni e le concentrazioni sieriche di IgE sia totali che allergene-specifiche alla stessa età¹³⁸. Gli autori hanno pertanto concluso che una pregressa infezione da micobatteri tubercolari o ambientali potrebbe rappresentare un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di allergia. Tuttavia, questi stessi dati potrebbero semplicemente significare che i soggetti atopici/asmatici potrebbero avere una reazione alla tubercolina meno evidente. Altrettanto da chiarire sono i rapporti esistenti tra vaccinazione con BCG e comparsa di atopìa ed asma¹⁴⁰. Il ruolo di altre vaccinazioni, quali quelle per morbillo e pertosse¹⁴¹, è ancora in studio.

L'ipotesi "igiene" (Hygiene hypothesis) come fattore di rischio per l'insorgenza di atopìa

Il miglioramento delle condizioni igieniche e la ridotta frequenza di infezioni si associano ad un'aumentata prevalenza di atopìa e patologie atopiche nei Paesi Occidentali¹⁴².

Le allergie respiratorie sono meno frequenti nelle persone più esposte ad agenti infettivi orofecali e contaminanti gli alimenti. Nei Paesi industrializzati le migliorate condizioni igieniche ed un'alimentazione semisterile possono facilitare l'insorgenza di atopìa, influenzando il tipo di saprofiti e patogeni che stimolano tessuto linfatico intestinale, contribuendo in tal modo all'incremento di asma e di riniti allergiche in questi Paesi¹⁴². Le evidenze più solide di una correlazione inversa tra infezione ed allergia provengono dagli studi sull'epatite A¹⁴³.

Un altro fattore protettivo per lo sviluppo di atopìa ed asma è rappresentato dal vivere in campagna¹⁴⁴. Le famiglie che vivono

in campagna presentano uno stile di vita diverso rispetto a quelle che vivono nei centri urbani; un nucleo familiare più numeroso, la presenza di animali, il riscaldamento spesso a legna o carbone, meno fumo passivo, più umidità e diverse abitudini alimentari costituiscono importanti differenze, ma nessuna di esse è parsa in grado di spiegare la ragione per la quale vivere in campagna rappresenti un fattore protettivo per lo sviluppo di asma e atopìa. Viceversa la presenza di bestiame e pollame sembra spiegare la relazione inversa esistente fra crescita in campagna e sviluppo di atopìa¹⁴⁵.

La prevalenza di atopìa è minore nei bambini di famiglie che vivono secondo uno stile di vita antroposofico (l'antroposofia è una religione nata nel 20° secolo derivata dalla teosofia). Questo suggerisce che alcuni fattori associati a tale stile di vita, come la riduzione al minimo dell'uso di antibiotici, vaccinazioni solo se indispensabili ed una dieta alimentare ricca di lactobacilli vivi possano ridurre il rischio di sviluppo di atopìa nell'infanzia¹⁴⁶.

Infezioni da parassiti

La conta delle uova di elminti presenti nelle feci, suggerisce che i soggetti con asma abbiano un più basso numero di parassiti rispetto ai soggetti normali. Allo stesso modo in Africa i bambini con schistosomiasi urinaria hanno una prevalenza minore di atopìa¹⁴⁷. Sebbene gli studi epidemiologici evidenzino che l'asma è meno frequente dove i parassiti intestinali sono endemici, studi caso-controllo non hanno dimostrato né un'associazione né un aumento dei parassiti in soggetti con asma¹⁴⁸. Non vi è pertanto evidenza che i parassiti rappresentino un fattore protettivo o causativo nei confronti dell'asma¹³⁷.

Condizione socio-economica

Le condizioni socio-economiche rappresentano, nell'ambito dell'ipotesi "igiene", un altro importante elemento nell'epidemiologia dell'asma e dell'atopìa. Nelle ricche società occidentali si osserva infatti una più alta incidenza di asma infantile e di malattie allergiche. Anche nei Paesi in via di sviluppo si sono osservate differenze nell'insorgenza di asma e di atopìa fra regioni più abbienti e regioni caratterizzate da un'elevata povertà¹⁴⁹. Le condizioni socioeconomiche rappresentano tuttavia una misura dello stile di vita, piuttosto che un fattore di rischio di per sé. Tali fattori possono comprendere le abitudini alimentari, le dimensioni del nucleo familiare, la possibilità di accesso alle strutture sanitarie, l'esposizione al fumo passivo, l'esposizione ad allergeni ed a fattori sconosciuti¹⁴⁵.

Dimensioni del nucleo familiare

Alcuni studi hanno mostrato una relazione inversa tra asma e dimensioni del nucleo familiare; l'essere figli unici o l'avere un solo fratello contribuisce ad aumentare il rischio dell'insorgenza di asma rispetto a coloro che hanno più fratelli^{150, 151}. Molti autori hanno evidenziato che il numero di fratelli è anche correlato inversamente alle allergie da inalanti¹⁵², alla febbre da fieno¹⁵³ e all'asma, suggerendo che l'esposizione dei bambini piccoli rispetto ai bambini più grandi, protegge dallo sviluppo di asma e di episodi di respiro sibilante nelle fasi successive dell'infanzia¹³⁶.

Alimentazione e farmaci

Vi sono dati contrastanti relativi al ruolo dell'allattamento materno nella comparsa dell'asma. Una recente rassegna della Cochrane ha evidenziato che una dieta priva di antigeni durante la gravidanza, difficilmente riduce il rischio di atopia nel bambino. Inoltre tale regime dietetico può avere effetti negativi per la madre o per il feto¹⁵⁴. Sebbene la relazione tra allergia alimentare e successiva comparsa di asma sia ancora controversa, vi è qualche evidenza che supporta tale ipotesi. Infatti i bambini con enteropatie e coliti causate da allergia alimentare presentano in età adulta una più elevata prevalenza di asma; non si ritiene però che gli alimenti causino la comparsa di asma, bensì che i pazienti asmatici siano predisposti a sviluppare allergia.

Sono stati svolti diversi studi per determinare se una dieta a base di pesce sia associata ad una più bassa prevalenza di asma, dato che gli acidi grassi omega-3 polinsaturi hanno un provato effetto antinfiammatorio in vitro^{155, 156}. Un'analisi condotta dalla Cochrane¹⁵⁷ segnala tuttavia che vi sono ben pochi motivi per raccomandare agli asmatici un'integrazione o una modifica dell'assunzione alimentare di olio di pesce al fine di migliorare il controllo dell'asma, e che non vi sono prove che il non farlo possa costituire un fattore di rischio.

Inoltre il consumo di frutta fresca, ricca di vitamina C, anche se in piccole quantità, può ridurre i sintomi respiratori nell'infanzia, soprattutto negli allergici^{157, 158}.

La gravità dell'asma, ma non il suo sviluppo, è stata correlata ad un aumentato consumo di sale, ma unicamente negli uomini¹⁵⁹.

È noto che le reazioni allergiche agli alimenti o ai farmaci sono in grado di riacutizzare l'asma. Tuttavia, mentre vi è solida evidenza che l'aspirina ed altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono in grado di scatenare sintomi asmatici, non sono presenti convincenti evidenze che questi farmaci possano causare la comparsa di asma^{160, 161}.

Obesità

Nonostante le difficoltà intrinseche nello stabilire un'associazione tra due condizioni di comune riscontro, vi sono indicazioni di una correlazione tra indice di massa corporea (Body Mass Index - BMI) ed un aumentato rischio di insorgenza di asma¹⁶²⁻¹⁶⁴. Vi sono inoltre evidenze che dimostrano come il calo ponderale determini un miglioramento della funzionalità respiratoria (in particolare la variabilità del PEF)¹⁶⁵, dei sintomi, della morbidità e dello stato di salute complessivo¹⁶⁶ in pazienti obesi affetti da asma¹⁶⁵.

Tali dati sembrano suggerire che l'obesità contribuisce al peggioramento dei sintomi respiratori e della qualità della vita in pazienti asmatici.

FATTORI IN GRADO DI RIACUTIZZARE L'ASMA E/O DI CAUSARNE LA PERSISTENZA DEI SINTOMI

Diversi fattori scatenano riacutizzazioni asmatiche, determinando infiammazione bronchiale o causando broncocostrizione o entrambi.

Essi variano da persona a persona e possono anche variare nel tempo. Comprendono la reiterata esposizione a fattori causali (allergeni ed agenti professionali) in soggetti già sensibilizzati nei loro confronti.

Altri fattori scatenanti sono rappresentati dall'attività fisica, dall'esposizione all'aria fredda, da farmaci, da gas irritanti, dai cambiamenti climatici e dalle forti emozioni. Questi fattori non possono causare la comparsa di asma, ma possono riacutizzare un asma già esistente. La raccolta di un'anamnesi accurata è fondamentale nel tentativo di identificare i fattori potenzialmente scatenanti di ciascun individuo.

In questa sezione sono brevemente discussi i fattori scatenanti le riacutizzazioni asmatiche quali gli allergeni, gli inquinanti ambientali, le infezioni respiratorie, l'esercizio fisico e l'iperventilazione, i cambiamenti climatici, l'anidride solforosa, gli alimenti e gli additivi in essi contenuti, i farmaci e le forti emozioni. Sono stati brevemente esaminati anche altri fattori che possono scatenare attacchi asmatici: le riniti, le sinusiti, la poliposi, il reflusso gastroesofageo, le mestruazioni e la gravidanza.

Allergeni

Una volta che il soggetto è sensibilizzato, gli allergeni (sia degli ambienti interni che esterni) possono causare riacutizzazioni asmatiche. Recenti studi hanno evidenziato che quantità molto piccole di allergeni aerodispersi sono in grado di provocare attacchi asmatici ed importanti alterazioni polmonari di pazienti sensibilizzati¹⁶⁷. I meccanismi attraverso i quali l'esposizione successiva agli allergeni può causare riacutizzazioni asmatiche ed il mantenimento di una flogosi bronchiale cronica, in soggetti già sensibilizzati, sono descritti nel capitolo concernente i meccanismi patogenetici della malattia.

Inquinanti atmosferici

I bambini asmatici le cui madri sono fumatrici ricorrono frequentemente a farmaci antiasmatici e necessitano di un maggior numero di visite in Pronto Soccorso^{168, 169}. Altri irritanti, come il fumo provocato dalla combustione della legna, gli spray per uso domestico, i composti organici volatili (contenuti ad esempio negli oli usati per cucinare o pulire) e gli inquinanti atmosferici possono anch'essi riacutizzare l'asma.

È stato dimostrato che ridurre il ricambio di aria negli ambienti, aumenta la concentrazione di inquinanti atmosferici, quali il monossido di carbonio e i particolati fini di carbonio organico e come elemento, causando riacutizzazioni asmatiche¹⁷⁰.

Un importante fattore in grado di determinare riacutizzazioni asmatiche è l'esposizione al traffico, particolarmente allo scarico dei motori diesel, che potrebbe riacutizzare una preesistente condizione allergica, anche se esso non sembra avere un ruolo nella comparsa di nuovi casi di atopia e di asma¹⁷¹. Infine la risposta delle vie aeree all'allergene può essere stimolata dalla contemporanea esposizione agli inquinanti ambientali, costituendo un potenziale meccanismo di amplificazione^{45, 172}.

Infezioni respiratorie

Rimane controverso il ruolo delle infezioni virali nella comparsa di nuovi casi di asma; appare invece assodato il loro ruolo nel determinare riacutizzazioni asmatiche¹⁷³. Il virus respiratorio sinciziale, il rinovirus¹⁷⁴ ed il virus dell'influenza¹³² appaiono come i più importanti fattori scatenanti tali riacutizzazioni. I rinovirus sembrano inoltre responsabili della maggior parte delle riacutizzazioni asmatiche nei bambini¹⁷⁵. Il ruolo delle infezioni, quali fattori in grado di determinare riacutizzazioni, sembra importante anche negli adulti¹⁷³.

I virus respiratori possono riacutizzare l'asma attraverso meccanismi patogenetici differenti, causando danno epiteliale ed infiammazione bronchiale. Un altro meccanismo, segnalato nel caso di virus respiratorio sinciziale e virus parainfluenzale, agisce tramite stimolazione della sintesi di anticorpi specifici IgE; tali virus sono in grado di promuovere la sintesi e la liberazione di mediatori allergici da parte delle cellule polmonari umane¹⁷⁶. È stato inoltre dimostrato che almeno un virus è in grado di potenziare la risposta allergica agli allergeni, attraverso il rilascio di mediatori dell'infiammazione e della cascata di eventi infiammatori caratteristica dell'asma¹⁷⁷.

Sforzo ed iperventilazione

In particolare nei bambini e nei giovani, l'attività fisica costituisce forse il più frequente fattore scatenante le riacutizzazioni asmatiche di breve durata¹⁷⁸. I meccanismi dell'ostruzione delle vie aeree indotti dallo sforzo fisico sono principalmente determinati dalle alterazioni della mucosa bronchiale indotte dall'iperventilazione, dal raffreddamento e dal riscaldamento o dalle alterazioni dell'osmolarità del fluido che riveste la mucosa delle vie aeree. L'esercizio fisico sembra essere uno stimolo specifico per gli asmatici, in quanto raramente conduce ad ostruzione delle vie aeree in soggetti affetti da altre patologie respiratorie, quali la bronchite cronica, la fibrosi cistica o le bronchiectasie¹⁷⁹. L'iperventilazione in ambienti freddi, secchi o caldi può causare attacchi asmatici attraverso meccanismi patogenetici ancora sconosciuti. Come lo sforzo, l'iperventilazione sembra essere uno stimolo broncocostrittore specifico per i pazienti asmatici^{180, 181}.

Variazioni meteorologiche

Il ruolo di talune condizioni atmosferiche, quali le basse temperature, l'alto tasso di umidità, i temporali, gli episodi di inquinamento atmosferico acuto è ancora controverso e necessita di ulteriori studi^{182, 183}.

Riacutizzazioni asmatiche epidemiche nelle prime fasi temporali, che insorgono nelle stagioni polliniche, possono essere legate ad un aumento della concentrazione degli

allergeni pollinici liberati in atmosfera, in seguito a rottura dei granuli pollinici per shock osmotico determinato dal temporale¹⁸⁴. Alla rottura dei pollini segue la liberazione di granuli di amido citoplasmatico (amiloplasti) che veicolano gli allergeni pollinici. Avendo una dimensione di pochi micron gli amiloplasti possono penetrare con l'aria inalata nelle vie aeree inferiori, inducendo l'insorgenza di asma anche in soggetti che in precedenza non avevano sofferto di questa patologia.

Anidride solforosa

Questa sostanza irritante può causare una broncoostruzione dose-dipendente in pazienti asmatici. Non esercita viceversa alcun effetto nei soggetti normali, anche a concentrazioni molto elevate¹⁸⁵. A basse concentrazioni di 1 ppm, una concentrazione facilmente raggiungibile sul luogo di lavoro o nell'ambiente esterno, l'anidride solforosa può causare una ostruzione al flusso aereo^{186, 187}.

Alimenti, conservanti alimentari e farmaci

Si crede comunemente che le reazioni allergiche agli alimenti siano fattori scatenanti l'asma, ma non sussistono evidenze significative che dimostrino tale affermazione. Alcune sostanze, quali i salicilati, i conservanti alimentari, il glutammato monosodico ed alcuni coloranti alimentari scatenano sintomi asmatici in alcuni pazienti. I conservanti contenenti metabisolfito presenti nelle bevande, quali il vino e la birra, ed in alcuni alimenti possono rilasciare una quantità di anidride solforosa sufficiente a provocare broncocostrizione¹⁸⁸.

Nel 4-28% degli adulti asmatici (la percentuale varia a seconda della metodologia adottata), particolarmente in quelli con poliposi nasale e sinusiti, ma raramente in bambini asmatici, i FANS possono provocare attacchi d'asma. Nella maggior parte dei casi l'esordio clinico avviene tra i 30-40 anni, ma non è chiaro quanti di loro hanno un asma preesistente e quanti un asma di nuova insorgenza. Quindi, rimane da dimostrare se l'aspirina e i FANS possano causare la comparsa di nuovi casi di asma o, più verosimilmente, possano agire da semplici fattori scatenanti riacutizzazioni asmatiche, pur con specifici meccanismi patogenetici. Una volta che si manifesta, l'intolleranza ai FANS persiste per tutta la vita^{160, 161}.

I beta-bloccanti possono provocare broncocostrizione in pazienti asmatici bloccando l'azione delle catecolamine endogene sui beta-recettori¹⁸⁹. In alcuni soggetti l'inalazione di eroina ha scatenato la comparsa di uno stato di male asmatico¹⁹⁰. I farmaci o gli agenti che possono scatenare il broncospasmo sono elencati nella **Figura 3-6**.

Forti stress emotivi

Lo stress emotivo può essere un fattore scatenante attacchi asmatici, essenzialmente perché le manifestazioni estreme di riso, pianto, collera o paura possono provocare iperventilazione ed ipocapnia, con conseguente restringimento delle vie aeree^{191, 192}. Gli attacchi di panico, rari ma non insoliti in alcuni pazienti asmatici, hanno un effetto simile^{193, 194}. È tuttavia importante sottolineare che l'asma non è un disturbo psicosomatico.

Tabella 3-6. Farmaci e agenti scatenanti riacutizzazioni asmatiche.

Acido acetilsalicilico
β-bloccanti
Cocaina
Mezzi di contrasto
Dipiridamolo
Eroina
Idrocortisone
Interleuchina-2
Farmaci somministrati per via aerosolica
Pentamidina
Beclometasone
Propellenti
Nitrofurantoina
Farmaci antinfiammatori non steroidei
Propafenone
Protamina
Vinblastina/mitomicina

Altri fattori che possono causare riacutizzazioni di asma

Le riniti, le sinusiti e le poliposi nasali sono talvolta presenti in pazienti asmatici ed il trattamento di ciascuna di queste patologie determina spesso il miglioramento dell'asma¹⁹⁵. Per esempio, vi sono prove indirette che la sinusite batterica abbia un ruolo nella riacutizzazione dell'asma, perché il trattamento antibiotico di tale patologia riduce la gravità dell'asma. Tuttavia le sinusiti e l'asma possono semplicemente coesistere, senza alcun rapporto di causalità. 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^{196, 197}. Molte donne riferiscono un peggioramento dell'asma durante le mestruazioni e si possono avere anche riacutizzazioni asmatiche premestruali¹⁹⁸. L'asma può migliorare, peggiorare o rimanere invariato durante la gravidanza¹⁹⁹.

BIBLIOGRAFIA

- Sibbald B, Horn ME, Gregg I. A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis. *Arch Dis Child* 1980; 55: 354-7.
- Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1139-46.
- Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999; 402: B2-4.
- Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1023-32.
- Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 895-901.
- Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 192-200.
- Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*; 418: 426-30, 2002
- Stephan V, Kuehr J, Seibt A, Saueressig H, Zingsem S, Dinh TD, et al. Genetic linkage of HLA-class II locus to mite-specific IgE immune responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1049-54.
- Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989; 1: 1292-5.
- Cookson WO, Young RP, Sandford AJ, Moffatt MF, Shirakawa T, Sharp PA, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992; 340: 381-4.
- Malerba G, Trabetti E, Patuzzo C, Lauciello MC, Galavotti R, Pescollderung L, et al. Candidate genes and a genome-wide search in Italian families with atopic asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 4: 27-30.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-72.
- Martinez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: S95-9.
- Wieringa MH, Weyler JJ, Van Bastelaer FJ, Nelen VJ, Van Sprundel MP, Vermeire PA. Higher asthma occurrence in an urban than a suburban area: role of house dust mite skin allergy. *Eur Respir J* 1997; 10: 1460-6.
- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-7.
- Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325: 1067-71.
- Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaume A, Razzouk H, Vervloet D, Toumi M, et al. Asthma and allergy to house-dust mites in populations living in high altitudes. *Chest* 1988; 93: 758-61.

18. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-64.
19. Leung R, Jenkins M. Asthma, allergy and atopy in southern Chinese school students. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 353-8.
20. Peat JK, Toelle BG, Gray EJ, Haby MM, Belousova E, Mellis CM, et al. Prevalence and severity of childhood asthma and allergic sensitisation in seven climatic regions of New South Wales. *Med J Aust* 1995; 163: 22-6.
21. Nowak D, Heinrich J, Jorres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: West and East Germany. *Eur Respir J* 1996; 9: 2541-52.
22. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997; 350: 85-90.
23. Peat JK, Haby M, Spijker J, Berry G, Woolcock AJ. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia. *BMJ* 1992; 305: 1326-9.
24. Peat JK, van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; 308: 1591-6.
25. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862-6.
26. Palmer LJ, Burton PR, Faux JA, James AL, Musk AW, Cookson WO. Independent inheritance of serum immunoglobulin E concentrations and airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1836-43.
27. Gray L, Peat JK, Belousova E, Xuan W, Woolcock AJ. Family patterns of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness: an epidemiological study. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 393-9.
28. von Mutius E, Nicolai T. Familial aggregation of asthma in a South Bavarian population. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1266-72.
29. Sibbald B. Genetics. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, eds. *Asthma: basic mechanisms and clinical management*. London: Academic Press; 1992.
30. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333: 894-900.
31. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 403-9.
32. Jansen DF, Rijcken B, Schouten JP, Kraan J, Weiss ST, Timens W, et al. The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 924-31.
33. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999; 88: 310-4.
34. LeSouef PN. Expression of predisposing factors in early life. In: Holgate ST, ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Press; 1993. p. 41-60.
35. Smith JM, Harding LK, Cumming G. The changing prevalence of asthma in school children. *Clin Allergy* 1971; 1: 57-61.
36. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 941-8.
37. Rosenthal M, Bain SH, Cramer D, Helms P, Denison D, Bush A, et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years: I-spirometry. *Thorax* 1993; 48: 794-802.
38. Rosenthal M, Cramer D, Bain SH, Denison D, Bush A, Warner JO. Lung function in white children aged 4 to 19 years: II-single breath analysis and plethysmography. *Thorax* 1993; 48: 803-8.
39. de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 68-74.
40. 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: 432-6.
41. Clarke CW, Aldons PM. The nature of asthma in Brisbane. *Clin Allergy* 1979; 9: 147-52.
42. Litonjua AA, Carey VJ, Weiss ST, Gold DR. Race, socioeconomic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 394-401.

43. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 555-62.
44. Holt PG. Potential role of environmental factors in the etiology and pathogenesis of atopy: a working model. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 3: 485-7.
45. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9-19.
46. Gold DR. Environmental tobacco smoke, indoor allergens, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 4: 643-51.
47. Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000; 55: 424-31.
48. Peat JK, Salome CM, Sedgwick CS, Kerrebijn J, Woolcock AJ. A prospective study of bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 299-306.
49. Platts-Mills TA. Role of allergens in asthma and airway hyperresponsiveness: relevance to immunotherapy and allergen avoidance. In: Kaliner MA, Persson CG, eds. *Asthma: its pathology and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1991.
50. 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: 502-7.
51. Leung R, Ho P. Asthma, allergy, and atopy in three South-east Asian populations. *Thorax* 1994; 49: 1205-10.
52. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre *Allergy Study Group*. *Lancet* 2000; 356: 1392-7.
53. Sunyer J, Torregrosa J, Anto JM, Menendez C, Acosta C, Schellenberg D, et al. The association between atopy and asthma in a semirural area of Tanzania (East Africa). *Allergy* 2000; 55: 762-6.
54. Platts-Mills TAE. Paradoxical effect of domestic animals on asthma and allergic sensitization. *JAMA* 2002; 288: 1012-14.
55. Platts-Mills TAE, Vaughan J, Squillace S, Woodford J, Sporik R. Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat. *Lancet* 2001; 357: 752-56.
56. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Hallam CL, Marolia H, Walsh D et al. Current mite, cat, and dog allergen exposure, pet ownership, and sensitization to inhalant allergens in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 402-07.
57. Sawyer G, Kemp T, Shaw R, Patchett K, Siebers R, Lewis S, et al. Biologic pollution in infant bedding in New Zealand: high allergen exposure during a vulnerable period. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 765-70.
58. 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. Ticking the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1388-92.
59. Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA. Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 449-56.
60. Sunyer J, Anto JM, Sabria J, Rodrigo MJ, Roca J, Morell F, et al. Risk factors of soybean epidemic asthma. The role of smoking and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1098-102.
61. Anto JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, Suarez-Cervera M, Vazquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. Toxicoepidemiological Committee. *N Engl J Med* 1989; 320: 1097-102.
62. Montanaro A. Prognosis of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 593-6.
63. 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: 670-4.
64. Lombardo LJ, Balmes JR. Occupational asthma: a review. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 4: 697-704.
65. Diem JE, Jones RN, Hendrick DJ, Glindmeyer HW, Dharmarajan V, Butcher BT, et al. Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 420-8.
66. Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Malo JL. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 899-904.

67. 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: 79-83.
68. Harrison PT. Creature comforts-living with mites and moulds. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 148-9.
69. Nelson HS. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S628-32.
70. Peat JK, Tovey E, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Importance of house dust mite and *Alternaria* allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 812-20.
71. Thomas B, Heap P, Carswell F. Ultrastructural localization of the allergen Der p 1 in the gut of the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 365-7.
72. Witteman AM, Akkerdaas JH, van Leeuwen J, van der Zee JS, Aalberse RC. Identification of a crossreactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 56-61.
73. Tsai LC, Chao PL, Hung MW, Sun YC, Kuo IC, Chua KY, et al. Protein sequence analysis and mapping of IgE and IgG epitopes of an allergenic 98-kDa *Dermatophagoides farinae* paramyosin, Der f 11. *Allergy* 2000; 55: 141-7.
74. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1046-60.
75. Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK, Dhanaraj V, Pomes A. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 409-18.
76. Custovic A, Simpson A, Woodcock A. Importance of indoor allergens in the induction of allergy and elicitation of allergic disease. *Allergy* 1998; 53: 115-20.
77. Munir AK, Einarsson R, Kjellman NI, Bjorksten B. Mite (Der p 1, Der f 1) and cat (Fel d 1) allergens in the homes of babies with a family history of allergy. *Allergy* 1993; 48: 158-63.
78. Dreborg S. Mite allergens. Collection, determination, expression of results, and risk levels for sensitization and symptom induction. *Allergy* 1998; 53: 88-91.
79. Carayol N, Birnbaum J, Magnan A, Ramadour M, Lanteaume A, Vervloet D, et al. Fel d1 production in the cat skin varies according to anatomical sites. *Allergy* 2000; 55: 570-3.
80. Liccardi G, Cazzola M, D'Amato M, D'Amato G. Pets and cockroaches: two increasing causes of respiratory allergy in indoor environments. Characteristics of airways sensitization and prevention strategies. *Respir Med* 2000; 94: 1109-18.
81. 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: 752-6.
82. Partti-Pellinen K, Marttila O, Makinen-Kiljunen S, Haahtela T. Occurrence of dog, cat, and mite allergens in public transport vehicles. *Allergy* 2000; 55: 65-8.
83. Platts-Mills TAE. Indoor allergens. In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW (Editors). *Allergy: principles and practice*. St Louis, MO: Mosby Year Book, 1998: 393-403.
84. D'Amato G, Liccardi G, Russo M, Barber D, D'Amato M, Carreira J. Clothing is a carrier of cat allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 577-8.
85. Ford AW, Alterman L, Kemeny DM. The allergens of dog. I. Identification using crossed radio immunoelectrophoresis. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 183-90.
86. Newman Taylor AJ, Gordon S. Laboratory animal and insect allergy. In: Bernstein IL, ed. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 399-414.
87. Asturias JA, Gomez-Bayon N, Arilla MC, Martinez A, Palacios R, Sanchez-Gascon F, et al. Molecular characterization of American cockroach tropomyosin (*Periplaneta americana* allergen 7), a cross-reactive allergen. *J Immunol* 1999; 162: 4342-8.
88. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 359-63.
89. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1356-61.
90. Pope A, Patterson R, Burge H. Indoor allergens: assessing and controlling adverse health effects. *National Academy of Sciences*. Washington: National Academy Press; 1993.

91. Salvaggio J, Aukrust L. Postgraduate course presentations. Mold-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 327-46.
92. Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, Bellomo R, Holmes P, Puy R, et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet* 1992; 339: 569-72.
93. D'Amato G, Spiekma FT, Liccardi G, Jager S, Russo M, Kontou-Fili K, et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy* 1998; 53: 567-78.
94. Pollart SM, Reid MJ, Fling JA, Chapman MD, Platts-Mills TA. Epidemiology of emergency room asthma in northern California: association with IgE antibody to ryegrass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 224-30.
95. Boulet LP, Turcotte H, Boutet M, Montminy L, Laviolette M. Influence of natural antigenic exposure on expiratory flows, methacholine responsiveness, and airway inflammation in mild allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 883-93.
96. 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: 419-24.
97. Long DL, Kramer CL. Air spora of two contrasting ecological sites in Kansas. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 49: 255-66.
98. D'Amato G, Spiekma FT. Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. *Allergy* 1995; 50: 870-7.
99. 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.
100. Mapp C, Boschetto P, Miotto D, De Rosa E, Fabbri LM. Mechanisms of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 645-64.
101. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-84.
102. Gautrin D. Is reactive airways dysfunction syndrome (RADS) a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: A310.
103. Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000; 55: 271-6.
104. 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: 293-7.
105. Ferrence R, Ashley MJ. Protecting children from passive smoking. *BMJ* 2000; 321: 310-1.
106. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1997; 99: 639-42.
107. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505-11.
108. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 681-8.
109. Weiss ST, Utell MJ, Samet JM. Environmental tobacco smoke exposure and asthma in adults. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 6: 891-5.
110. Barker RD, van Tongeren MJ, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides. *Eur Respir J* 2000; 15: 710-5.
111. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 470-7.
112. Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson CG, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1519-29.
113. Koenig JQ. Air pollution and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 717-22.
114. McConnell R, Berhane K, Gilliland F et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 386-391.
115. de Marco R, Poli A, Ferrari M et al. The impact of climate and traffic-related NO₂ on prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1405-1412.
116. G. D'Amato Outdoor air pollution, climate and allergic respiratory diseases: Evidence of a link *Clin a Exper Allergy* 2002; 32: 1391-1393.
117. G D'Amato, G Liccardi, M D'Amato, M Cazzola Outdoor air-pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma *European Respiratory Journal* 2002; 20: 763-776.

118. von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992; 305: 1395-9.
119. Oosterlee A, Drijver M, Lebet E, Brunekreef B. Chronic respiratory symptoms in children and adults living along streets with high traffic density. *Occup Environ Med* 1996; 53: 241-7.
120. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 246-51.
121. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997; 158: 2406-13.
122. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 539-54.
123. Salvi SS, Frew A, Holgate S. Is diesel exhaust a cause for increasing allergies? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 4-8.
124. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD. Health effects and sources of indoor air pollution. Part I. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1486-508.
125. Woodcock A, Custovic A. Role of the indoor environment in determining the severity of asthma. *Thorax* 1998; 53 Suppl 2: S47-51.
126. Jones AP. Asthma and the home environment. *J Asthma* 2000; 37: 103-24.
127. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998; 53: 922-32.
128. Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S497-502.
129. Gern JE, Busse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 201-12.
130. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21: 301-13.
131. Martinez FD. Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 2: 53-8.
132. Busse WW. The role of respiratory infections in asthma. In: Holgate ST, ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Press; 1993. p. 345-52.
133. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1665-9.
134. 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: 1501-7.
135. Illi S, von Mutius E, Bergman R, Lau S, Niggemann B, Wahn U, et al. Upper respiratory tract infections in the first year of life and asthma in children up to the age of 7 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A707.
136. 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: 538-43.
137. Weiss ST. Parasites and asthma/allergy: what is the relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 205-10.
138. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-9.
139. Marks GB, Ng K, Zhou J, Toelle BG, Xuan W, Belousova EG, Britton WJ. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 541-9.
140. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 2000; 55: 454-8.
141. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 734-8.
142. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320: 412-7.
143. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314: 999-1003.

144. von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 187-93.
145. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 194-200.
146. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485-8.
147. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000; 356: 1723-7.
148. Masters S, Barrett-Connor E. Parasites and asthma-predictive or protective? *Epidemiol Rev* 1985; 7: 49-58.
149. Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991; 46: 549-53.
150. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 Suppl 1: S2-10.
151. Wickens KL, Crane J, Kemp TJ, Lewis SJ, D'Souza WJ, Sawyer GM, et al. Family size, infections, and asthma prevalence in New Zealand children. *Epidemiology* 1999; 10: 699-705.
152. Strachan DP, Harkins LS, Golding J. Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women. ALSPAC Study Team. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 151-5.
153. Rasanen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Hay fever, asthma and number of older siblings-a twin study. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 515-8.
154. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
155. Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 861-5.
156. Weiland SK, von Mutius E, Husing A, Asher MI. Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. ISAAC Steering Committee [letter]. *Lancet* 1999; 353: 2040-1.
157. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4.
158. Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, Fortes C, Renzoni E, Rusconi F, et al. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment). *Thorax* 2000; 55: 283-8.
159. Carey OJ, Locke C, Cookson JB. Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men. *Thorax* 1993; 48: 714-8.
160. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 5-13.
161. Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S142-6.
162. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582-8.
163. Shaheen SO. Obesity and asthma: cause for concern? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 291-3.
164. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 323-9.
165. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315-21.
166. 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: 827-32.
167. Djukanovic R, Feather I, Gratziau C, Walls A, Peroni D, Bradding P, et al. Effect of natural allergen exposure during the grass pollen season on airways inflammatory cells and asthma symptoms. *Thorax* 1996; 51: 575-81.
168. Evans D, Levison MJ, Feldman CH, Clark NM, Wasilewski Y, Levin B, et al. The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 567-72.
169. Murray AB, Morrison BJ. Passive smoking and the seasonal difference of severity of asthma in children. *Chest* 1988; 94: 701-8.
170. Norris G, Larson T, Koenig J, Claiborn C, Sheppard L, Finn D. Asthma aggravation, combustion, and stagnant air. *Thorax* 2000; 55: 466-70.

171. English P, Neutra R, Scaff R, Sullivan M, Waller L, Zhu L. Examining associations between childhood asthma and traffic flow using a geographic information system. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 761-7.
172. D'Amato G. Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 628-36.
173. Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF Jr. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21: 289-300.
174. Grunberg K, Timmers MC, de Klerk EP, Dick EC, Sterk PJ. Experimental rhinovirus 16 infection causes variable airway obstruction in subjects with atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1375-80.
175. Johnston SL. The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999; 18: 141-3.
176. Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E Jr, Vaughan RS, Ogra PL. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981; 305: 841-6.
177. Castleman WL, Sorkness RL, Lemanske RF Jr, McAllister PK. Viral bronchiolitis during early life induces increased numbers of bronchiolar mast cells and airway hyperresponsiveness. *Am J Pathol* 1990; 137: 821-31.
178. Clark CJ, Cochrane LM. Physical activity and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 68-75.
179. Anderson SD. Exercise-induced asthma and the use of hypertonic saline aerosol as a bronchial challenge. *Respirology* 1996; 1: 175-81.
180. Suman OE, Beck KC, Babcock MA, Pegelow DF, Reddan AW. Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1107-13.
181. McFadden ER Jr, Nelson JA, Skowronski ME, Lenner KA. Thermally induced asthma and airway drying. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 221-6.
182. Hackney J, Linn W. Environmental factors: air pollution, weather and noxious gases. In: Weiss EB, Stein M, eds. *Bronchial asthma: mechanisms and therapeutics*. Boston: Little Brown; 1993.
183. Khot A, Burn R, Evans N, Lenney W, Storr J. Biometeorological triggers in childhood asthma. *Allergy* 1988; 18: 351-8.
184. 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: 468-71.
185. Linn WS, Gong H Jr. The 21st century environment and air quality influences on asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 21-6.
186. Levy D, Gent M, Newhouse MT. Relationship between acute respiratory illness and air pollution levels in an industrial city. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 167-73.
187. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M. Environmental risk factors (outdoor air pollution and climatic changes) and increased trend of respiratory allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 123-8.
188. Bousquet J. Prevalence of food allergy in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 206-13.
189. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588-93.
190. Cygan J, Trunsky M, Corbridge T. Inhaled heroin-induced status asthmaticus: five cases and a review of the literature. *Chest* 2000; 117: 272-5.
191. Rietveld S, van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med* 1999; 29: 1359-66.
192. 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: 982-7.
193. Lehrer PM, Isenberg S, Hochron SM. Asthma and emotion: a review. *J Asthma* 1993; 30: 5-21.
194. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999; 23: 217-33.
195. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984; 73: 526-9.
196. 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: 34-9.
197. Patterson PE, Harding SM. Gastroesophageal reflux disorders and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 63-7.
198. Chien S, Mintz S. Pregnancy and menses. In: Weiss EB, Stein M, eds. *Bronchial asthma. Mechanisms and therapeutics*. Boston: Little Brown; 1993.
199. Barron WM, Leff AR. Asthma in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 510-1.

CAPITOLO

4

PATOGENESI

DELL'ASMA

MESSAGGI PRINCIPALI

- L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree con ricorrenti riacutizzazioni.
- L'infiammazione cronica delle vie aeree è sempre associata ad un danno dell'epitelio e della parete bronchiale, che provoca modificazioni strutturali e funzionali, conosciute con il termine di rimodellamento.
- L'infiammazione, il rimodellamento ed un alterato controllo neurogeno delle vie aeree, causano sia ricorrenti riacutizzazioni dell'asma, che un'ostruzione bronchiale più persistente.
- La possibilità di un'eccessiva costrizione delle vie aeree costituisce la più importante alterazione funzionale nell'asma.
- Un'eccessiva costrizione delle vie aeree è provocata da un alterato comportamento della muscolatura liscia, in stretta interazione con l'edema della parete delle vie aeree, le forze retrattili parenchimali e le secrezioni intraluminali.
- Le riacutizzazioni di asma sono associate ad un aumento dell'infiammazione delle vie aeree e, nei soggetti suscettibili, possono essere causate da infezioni respiratorie, esposizione ad agenti irritanti ed allergeni, oppure esposizione ad agenti sensibilizzanti professionali.
- L'insufficienza respiratoria in corso di asma è una conseguenza della chiusura delle vie aeree, di alterazione del rapporto ventilazione/perfusione e dell'esaurimento della muscolatura respiratoria.

INTRODUZIONE

Il concetto corrente della patogenesi dell'asma è che il caratteristico processo infiammatorio cronico che coinvolge le vie aeree sia la causa dello sviluppo di broncoostruzione e dell'aumentata responsività delle vie aeree; quest'ultima predispone le vie aeree a chiudersi in risposta ad una varietà di stimoli (**Figura 1-9** e **Figura 4-1**). Le componenti caratteristiche dell'infiammazione delle vie aeree sono un aumentato numero di eosinofili, mastociti, macrofagi e linfociti T attivati nella mucosa delle vie aeree e nel lume bronchiale. Queste modificazioni possono essere presenti anche quando l'asma è in uno stadio asintomatico e la loro estensione sembra essere grossolanamente correlata alla gravità clinica della malattia^{1,2}. Parallelamente al processo infiammatorio cronico, il danno dell'epitelio bronchiale stimola processi riparativi che esitano in cambiamenti strutturali e funzionali definiti con il termine di "rimodellamento"³. I ricorrenti episodi di sintomi e broncoostruzione reversibile che caratterizzano l'asma, rappresentano una risposta infiammatoria acuta, che agisce su vie aeree strutturalmente e funzionalmente alterate.

INFIAMMAZIONE DELLE VIE AEREE NELL'ASMA

L'infiammazione delle vie aeree nell'asma è estremamente complessa quanto ad origine, regolazione e decorso. I meccanismi coinvolgono una cascata di eventi che comprendono molti differenti tipi di cellule, fattori e mediatori, i quali interagiscono per creare la flogosi ed i processi di rimodellamento tissutale caratteristici dell'asma.

Patogenesi immunologica dell'infiammazione delle vie aeree

Il sistema immunitario può essere suddiviso in processi mediati da anticorpi e processi mediati da cellule⁴. I processi mediati da anticorpi sono caratterizzati dalla produzione e dalla secrezione di anticorpi specifici da parte dei linfociti B, mentre i processi mediati da cellule dipendono dai linfociti T. I linfociti T controllano la funzione dei linfociti B ed esercitano anche azioni proinfiammatorie attraverso l'attività citotossica (da parte dei linfociti T "killer" CD8+) e la secrezione di citochine.

In molti casi, specialmente nei bambini ed in giovani adulti, l'asma è associato con atopia, che si manifesta attraverso meccanismi che dipendono dalle immunoglobuline E (IgE)⁵. A livello di popolazione, il contributo dell'atopia al fenotipo dell'asma è stato stimato essere del 40% sia nei bambini che negli adulti⁶. Un anticorpo monoclonale non anafilattogeno anti-IgE (E-25) è in grado di ridurre notevolmente la risposta delle vie aeree precoce e tardiva, l'aumento dell'iperresponsività bronchiale e la migrazione degli eosinofili nel lume delle vie aeree che segue alla provocazione con antigeni inalati. Questo anticorpo anti-IgE si è anche dimostrato efficace nel migliorare il controllo dell'asma in studi clinici. Queste osservazioni forniscono un'evidenza certa del ruolo essenziale delle IgE in una parte dei pazienti asmatici⁷⁻⁸.

Sono stati caratterizzati almeno due distinti sottotipi di linfociti T-helper (Th) CD4+, sulla base del loro profilo di produzione citochinica⁹⁻¹¹. Benché entrambi i sottotipi di linfociti T secernano IL-3 e GM-CSF, il sottotipo Th1 produce preferenzialmente IL-2, che stimola la proliferazione dei linfociti T, interferone- γ (IFN- γ) (che inibisce l'attivazione dei linfociti B e la sintesi di IgE) e fattore di crescita tumorale- β (tumor necrosis factor, TNF- β)⁹⁻¹¹ (**Figura 4-1**). Il sottotipo Th2, principalmente coinvolto nell'asma, secerne le citochine IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ed IL-16. Le citochine di tipo Th2 sono responsabili dello sviluppo della classica reazione di ipersensibilità ritardata o cellulosa-mediata.

L'IL-4 è una citochina cruciale nella risposta allergica, promuovendo il passaggio isotipico nelle cellule B verso la sintesi di IgE, dirigendo i linfociti T verso una via di differenziazione di tipo Th2, aumentando l'espressione della molecola di adesione vascolare cellulare 1 (VCAM-1) e controllando il livello di espressione di IgE Fc ϵ , recettori di citochine e chemochine e dei leucociti coinvolti nella cascata della reazione allergica. La somministrazione del recettore solubile dell'IL-4 (che si lega all'IL-4 libera, evitando che si leghi ai recettori dell'IL-4 associati alle cellule) ha dimostrato di

possedere effetti antinfiammatori benefici sia in modelli animali che in studi clinici preliminari in pazienti con asma^{12,13}. Anche l'IL-13, un'altra citochina Th2 che possiede molteplici effetti sulle componenti immuni e strutturali coinvolte nell'asma, potrebbe essere un valido strumento terapeutico¹⁴.

Un passaggio cruciale nello sviluppo di una risposta immunitaria è costituito dall'attivazione dei linfociti T da parte di antigeni ad essi adeguatamente presentati dalle cellule accessorie, un processo che coinvolge le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (Major Histocompatibility Complex o MHC) (le molecole MHC di classe II sui linfociti T CD4+ e le molecole MHC di classe I sui linfociti T CD8+). Le cellule dendritiche sono le principali cellule che presentano gli antigeni nelle vie aeree. Esse originano da precursori nel midollo osseo¹⁵ e formano una estesa rete di cellule interdigitate lungo tutto l'epitelio bronchiale. Da questa localizzazione, esse migrano alle stazioni linfonodali locali sotto il controllo del fattore di stimolazione di colonie di granulociti macrofagi (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor o GM-CSF), una citochina rilasciata da cellule epiteliali attivate, fibroblasti, linfociti T, macrofagi e mastociti. Dopo la cattura dell'antigene, che è favorita delle IgE sulla superficie cellulare, le cellule dendritiche si muovono verso le regioni ricche di linfociti. Qui, sotto l'influenza di altre citochine, esse maturano e diventano cellule efficaci nella presentazione antigenica¹⁶. Le cellule dendritiche possono anche dirigere la polarizzazione dei linfociti T "naive" (Th0) verso il sottotipo Th2 che secerne in modo coordinato citochine, che sono codificate da un gruppo di geni che si trovano nella regione cromosomica 5q31-33 ("cluster" del gene dell'IL-4) (**Figura 4-1**).

La presenza di linfociti e di eosinofili attivati nelle biopsie bronchiali di pazienti asmatici atopici e non atopici suggerisce che un'interazione tra linfociti T ed eosinofili è importante, un'ipotesi ulteriormente supportata dal riscontro di cellule che esprimono IL-5 in biopsie bronchiali di pazienti atopici con asma^{17,18}. L'IL-5 è una citochina importante per la regolazione degli eosinofili, ed il suo livello di espressione nella mucosa bronchiale di pazienti con asma, correla con marcatori di attivazione sia dei linfociti T che degli eosinofili^{11,17}.

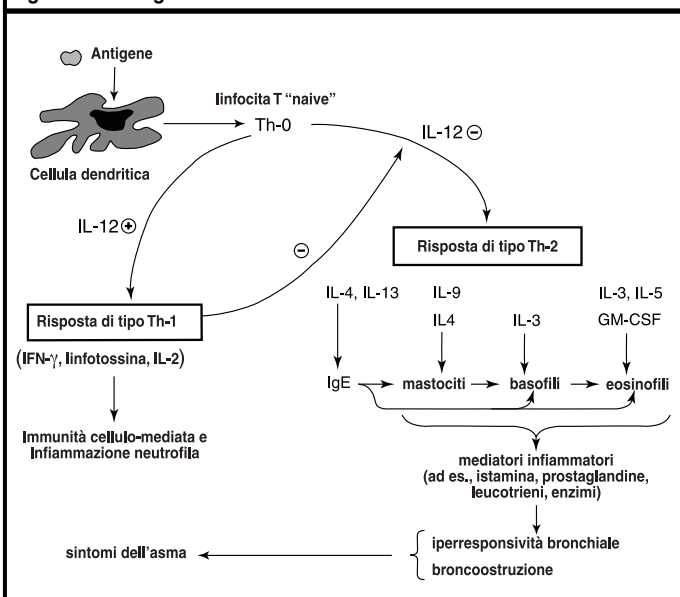
Asma intrinseco non-allergico

Le persone affette da asma intrinseco hanno prove cutanee negative e sono prive di storia di atopìa su base clinica o familiare. Le loro concentrazioni sieriche di IgE totali sono frequentemente a valori normali e non dimostrano alcuna evidenza di anticorpi IgE specifici diretti contro i comuni allergeni.

Questa forma di asma è talvolta associata con polipi nasali e sensibilità all'aspirina, il suo esordio è spesso preceduto da una storia di infezioni da virus respiratori e colpisce soprattutto il sesso femminile.

I pazienti con asma intrinseco sono generalmente più anziani rispetto ai loro analoghi allergici ed il loro decorso clinico è spesso più grave. Lo studio svizzero SAPALDIA su 8357 adulti di età compresa tra i 18 ed i 60 anni ha dimostrato che fino ad

Figura 4-1. Patogenesi dell'asma.



un terzo di tutti i casi di asma può essere classificato come non-allergico¹⁹.

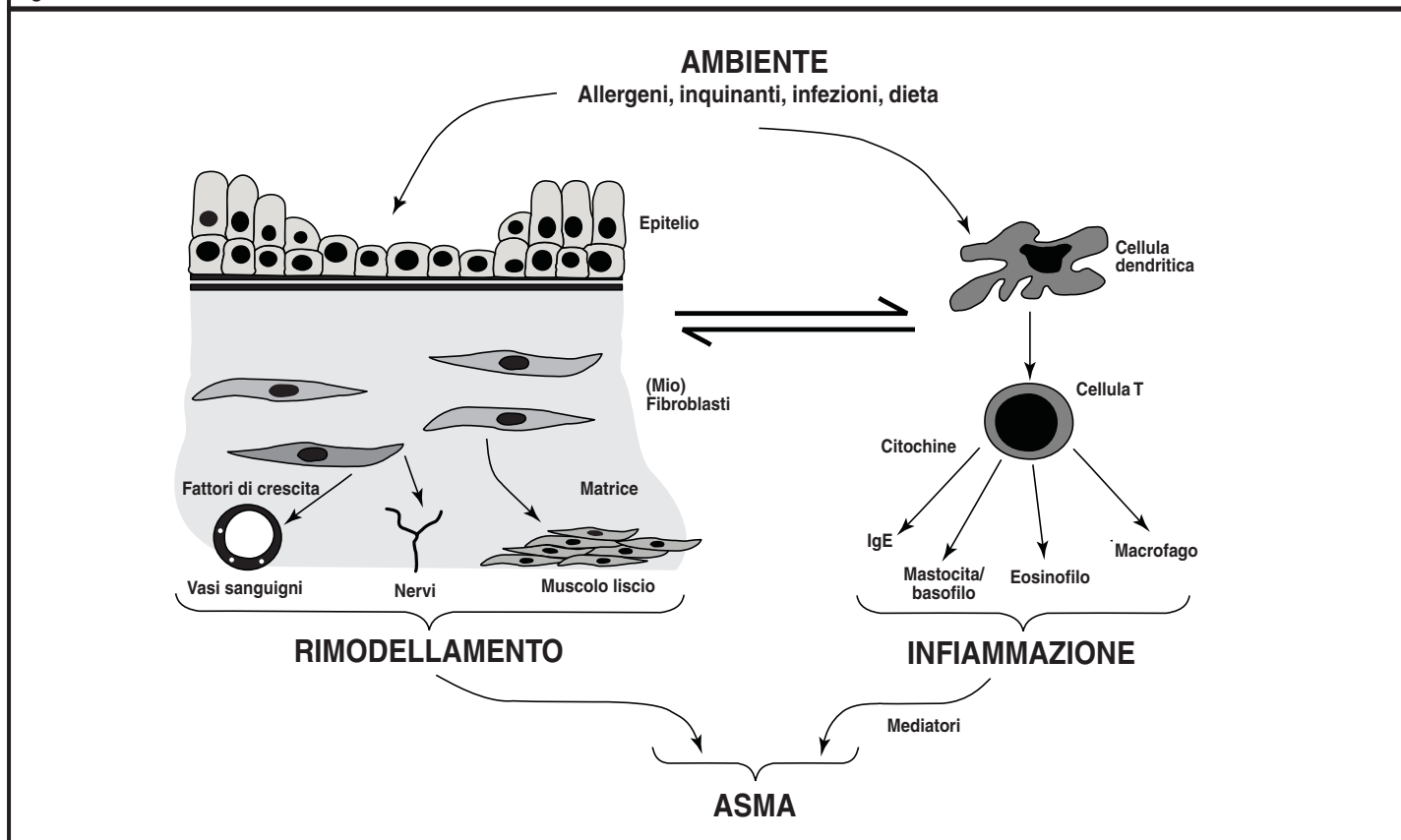
Dalla prima descrizione di asma intrinseco, c'è stato dibattito circa la correlazione di questa variante della malattia con l'atopia. Alcuni hanno sostenuto che l'asma intrinseco rappresenti una forma di autoimmunità, od autoallergia, scatenata da un'infezione. Altri hanno suggerito che le persone con asma intrinseco siano semplicemente sensibilizzate verso un allergene non ancora identificato²⁰. Anche se l'asma intrinseco ha un profilo clinico diverso da quello dell'asma atopico, non è tuttavia un'entità immunopatologica chiaramente distinta.

- Le biopsie delle vie aeree di individui con asma intrinseco evidenziano un profilo citochinico Th2 con cellule infiammatorie associate, proprio come nell'asma atopico²¹.
- Una piccola proporzione di casi di asma intrinseco potrebbe avere origine nel luogo di lavoro, con IgE non identificate o sensibilizzazione non sostenuta da IgE verso reattivi chimici. L'asma professionale non IgE-mediato è considerato da alcuni un modello di asma intrinseco. È dovuto all'esposizione a composti chimici a basso peso molecolare (es. isocianati) e l'immunità cellulo-mediata è coinvolta.

Infiammazione acuta

La provocazione con allergeni inalati, in pazienti allergici, determina una risposta allergica precoce, seguita in alcuni casi da una risposta in una fase tardiva. La risposta precoce deriva dall'attivazione di cellule che portano IgE allergene-specifiche, specialmente mastociti²² e macrofagi²³. Nei pazienti con una forte componente allergica del proprio asma, anche i basofili possono avere un ruolo. Il legame crociato delle IgE legate alle

Figura 4-2. Infiammazione e rimodellamento nell'asma.



cellule, dà inizio ad una serie di eventi biochimici che risultano nella secrezione non-citotossica di mediatori derivati da granuli quali l'istamina, gli enzimi proteolitici e glicolitici e l'eparina, e nella generazione di mediatori di nuova formazione, tra cui la prostaglandina PGD₂, il leucotriene C₄²⁴, l'adenosina e le sostanze reattive dell'ossigeno²⁵. Insieme, questi mediatori inducono la contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree e stimolano i nervi afferenti, l'ipersecrezione di muco, la vasodilatazione e lo stravasamento proteico a livello microvascolare²⁶ (Figura 4.2).

La risposta tardiva è stata considerata un modello sistemico per lo studio dei meccanismi dell'infiammazione nell'asma^{27, 28}. Nel corso della risposta tardiva e durante esposizione ad allergeni naturali, le cellule bronchiali attivate rilasciano citochine e chemochine nel circolo ematico, stimolando il rilascio di leucociti infiammatori, specialmente eosinofili e i loro precursori, dal midollo osseo^{29, 30}.

Richiamo delle cellule infiammatorie nelle vie aeree

Le cellule del sangue periferico, compresi gli eosinofili, i basofili, i linfociti ed i monociti, sono richiamate all'interno delle vie aeree infiammate. Questo processo ha inizio con la sovraregolazione di una serie di molecole di adesione endoteliale ad opera di specifici mediatori infiammatori. Queste molecole di adesione si attaccano ai rispettivi ligandi espressi sui leucociti in fase di rotolamento, determinando prima la

solida adesione dei leucociti alle cellule endoteliali della microvascolatura³¹, quindi la migrazione attraverso l'endotelio ed all'interno dello spazio perivascolare. Anche le chemochine associate alle cellule hanno un ruolo importantissimo in questi processi, interagendo con i recettori sui leucociti e cooperando con le citochine eosinofiloipoietiche IL-5 e GM-CSF, per favorire l'inizio e la direzione della migrazione e per indurre nei leucociti un'aumentata secrezione di mediatori^{32, 33}.

Sopravvivenza delle cellule nei tessuti delle vie aeree

La sopravvivenza delle cellule infiammatorie nei tessuti delle vie aeree dipende da fattori esogeni. In circostanze normali, l'apoptosi (ovvero la morte cellulare programmata) delle cellule infiammatorie limita il danno infiammatorio tissutale e favorisce la risoluzione, anziché la progressione della flogosi^{34, 35}.

- Nell'asma, la sopravvivenza delle cellule infiammatorie attivate come gli eosinofili, è notevolmente aumentata a seguito di una relativa inibizione dei fenomeni apoptotici³⁶⁻³⁸.
- Molte tra le citochine e le chemochine ed alcune delle molecole della matrice extracellulare, che sono sovra-esprese nelle vie aeree dei pazienti con asma, (aumentano) possono aumentare la sopravvivenza delle cellule infiammatorie³⁹.

Localizzazione dell'infiammazione nell'asma

Sebbene nell'asma notturno l'infiammazione si possa localizzare nel tessuto peribronchiale delle vie aeree e negli alveoli^{40, 41}, l'asma è prevalentemente un'affezione che interessa le vie aeree di conduzione. Non vi è dubbio infatti che sia le vie aeree centrali che quelle periferiche siano infiammate e che l'infiammazione sia presente all'interno e all'esterno della tonaca muscolare liscia bronchiale; queste osservazioni hanno ovvie implicazioni per una ottimale somministrazione dei farmaci antinfiammatori.

- La ragione per cui la flogosi nell'asma coinvolge principalmente le vie aeree di conduzione non è nota. È probabile che ciò dipenda dalle proprietà specifiche dell'epitelio delle vie aeree e dalla interazione tra l'epitelio ed i fattori inducenti e scatenanti la malattia.

RIMODELLAMENTO INFIAMMAZIONE

Oltre ad essere una barriera fisiologica, l'epitelio bronchiale ha un ruolo importante nell'orientare la risposta infiammatoria (**Figura 4-2**). Si è soliti ancora considerare l'asma allergico come una malattia prevalentemente di tipo immunitario, ma è egualmente valido il modello di una disfunzione epiteliale in cui la reazione al danno o allo stress (per esempio a virus, inquinanti o allergeni) induce un microambiente che facilita lo sviluppo di una risposta di tipo Th2. Le cellule epiteliali sono fonte di citochine e chemochine (per esempio GM-CSF, eotassina, RANTES) che sono in grado di favorire un'infiammazione eosinofila e di indurre la secrezione di fattori di crescita per i mastociti, come IL-6, e per le cellule staminali. L'interazione tra l'epitelio attivato e le cellule mesenchimali nella sottomucosa è anche in grado di causare il rilascio di grandi quantità di citochine con azione sugli eosinofili e sui mastociti. Se si considera la disfunzione dell'epitelio come una fondamentale alterazione nell'asma, si può fornire una spiegazione all'asma che non è collegato alle IgE, come l'asma intrinseco (ad esordio tardivo), l'asma da intolleranza all'aspirina (dovuto ad un difetto di produzione di PGE2) e l'asma professionale dovuto all'esposizione a sostanze chimiche reattive, come gli isocianati, di cui sono stati dimostrati coniugati a livello dell'epitelio.

Cellule strutturali nell'infiammazione delle vie aeree

Nell'asma, le cellule normalmente residenti nelle vie aeree (fibroblasti, miofibroblasti, cellule epiteliali e muscolari lisce) rilasciano una serie di citochine e fattori di crescita che possono contribuire alla natura cronica dell'infiammazione bronchiale.

I fibroblasti giocano un ruolo chiave nel processo infiammatorio e di rimodellamento. Essi in condizioni fisiologiche producono collagene, fibre elastiche e reticolari, proteoglicani e le glicoproteine della matrice extracellulare⁴².

La loro attività biologica è regolata da numerose citochine e

fattori di crescita e si comportano di fatto come cellule immunoefetrici, capaci di esprimere molecole di adesione e di sintetizzare e secernere citochine e chemochine.

I fibroblasti, conservano la capacità di crescita e rigenerazione e possono differenziarsi in miofibroblasti⁴³ e probabilmente in cellule muscolari lisce.

I miofibroblasti contribuiscono al rimodellamento del tessuto con il rilascio di componenti della matrice extracellulare amorfa come collagene interstiziale, fibronectina e laminina⁴⁴ e producendo fattori di crescita per vasi sanguigni, nervi e muscolo liscio. Il numero di miofibroblasti è risultato aumentato nelle vie aeree di soggetti con asma e il loro numero correla con lo spessore della membrana basale reticolare⁴⁵. Dopo prove di stimolazione bronchiale con allergene, i miofibroblasti aumentano di numero nelle biopsie delle vie aeree, indicando che è possibile una loro migrazione dalle parti più profonde della parete bronchiale verso la membrana basale⁴⁶.

La capacità dei miofibroblasti di promuovere il rimodellamento tissutale è influenzata dalle cellule epiteliali bronchiali, le quali, quando sono attivate o danneggiate, rilasciano fattori di crescita, come il fattore di trasformazione della crescita- β (*transforming growth factor*, TGF- β), che favoriscono la fibrosi^{47, 48}. Una spiegazione dell'azione favorente il rimodellamento da parte dei miofibroblasti può essere che l'alterato fenotipo delle cellule epiteliali, le rende incapaci di reagire al danno o allo stress con un appropriato meccanismo di riparazione mediato dai recettori del fattore di crescita epidermico (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR). La conseguenza di ciò è un aumento della produzione da parte delle cellule epiteliali di citochine e fattori di crescita profibrotici^{49, 50}. Nonostante nell'asma vi siano evidenze di una alterata risposta proliferativa dell'epitelio e un'aumentata espressione di inibitori del ciclo cellulare, non sono stati ancora chiariti con precisione i meccanismi molecolari che portano al rimodellamento⁵¹.

Studi *in vitro* suggeriscono che nell'asma le cellule muscolari lisce siano un'importante fonte di citochine proinfiammatorie⁵². Oltre alla loro capacità contrattile, queste cellule sono in grado di sintetizzare e secernere *in vitro* citochine e mediatori⁵³.

Esse contribuiscono all'infiammazione cronica delle vie aeree interagendo con mastociti, eosinofili, linfociti T attivati e monociti/macrofagi. Le cellule muscolari lisce sono anche in grado di modificare la composizione del microambiente della matrice extracellulare amorfa e di dirigere eventi chiave nel rimodellamento delle vie aeree⁵⁴. Non si sa se questi eventi accadono *in vivo* nelle vie aeree delle persone con asma; infatti, la maggior parte delle osservazioni riguardanti le cellule muscolari lisce sono state effettuate in colture, per lo più ottenute da campioni chirurgici di polmone^{55, 56, 57, 58}.

Cellule infiammatorie

Eosinofili

- Nell'asma cronico, in campioni biotipici bronchiali, è stato rilevato un aumentato numero di eosinofili attivati, prevalentemente al di sotto della membrana basale.
- La maggior parte delle persone con asma allergico o non allergico, comprese quelle con asma lieve, hanno eosinofili nel lume e nella parete delle vie aeree.
- Inoltre c'è una associazione significativa, sebbene variabile, tra l'attivazione degli eosinofili e gravità dell'asma e l'iperresponsività delle vie aeree⁵⁹.

Gli eosinofili possiedono un ampio spettro di proprietà biologiche, come la capacità di rilasciare proteine tossiche dai loro granuli, radicali liberi dell'ossigeno, eicosanoidi (leucotrieni solfo-peptidici)⁶⁰, fattore attivante le piastrine (PAF), citochine di tipo Th2^{61, 62} e una varietà di fattori di crescita^{63, 65}. La loro capacità di secernere mediatori può essere attivata da meccanismi sia immunologici che non immunologici⁶⁶. Gli eosinofili attivati possono far iniziare la contrazione del muscolo liscio nelle vie aeree umane⁶³, aumentare la permeabilità microvascolare⁶⁸ e indurre iperresponsività bronchiale⁶⁹. Tuttavia, in uno studio preliminare un anticorpo monoclonale bloccante l'IL-5 somministrato per 16 settimane riduceva gli eosinofili nel sangue e nell'espettorato a valori praticamente nulli, ma non aveva effetti sulla risposta immediata o ritardata all'allergene, né sull'iperresponsività bronchiale⁷⁰. Questi risultati possono mettere in forse il ruolo degli eosinofili come cellule proinfiammatorie in tutti i casi di asma, specialmente perché simili riduzioni della conta degli eosinofili vengono prodotte dalla somministrazione di IL-12 o di IFN- γ senza alcuna evidenza di un beneficio clinico o funzionale⁶⁷. Sono necessari studi ulteriori per determinare se questi risultati possono essere estrapolati alla funzione degli eosinofili nell'asma cronico.

Mastociti

- I mastociti si localizzano nei bronchi sia di soggetti normali sia di quelli con asma. Essi sono spesso in uno stato di degranulazione nelle vie aeree di persone con asma, sia in fase di stabilità della malattia sia - molto di più - dopo prove di stimolazione bronchiale con allergene.
- Oltre a rilasciare mediatori autacoidi, i mastociti sono un'importante fonte di citochine e di proteasi neutre, specialmente di tripsina, che ha una serie di effetti su substrati proteici come ad esempio sui recettori attivati da proteasi^{73, 74}.

Neutrofili

- I neutrofili polimorfonucleati sono stati considerati per lungo tempo come cellule in stadio di differenziazione terminale, incapaci di sintesi

proteica e deputate solo a ruolo di effettori passivi dell'infiammazione attraverso la fagocitosi e il rilascio di enzimi preformati e di composti citotossici⁷⁷⁻⁷⁹⁻⁸⁰.

- Tuttavia i neutrofili possono rilasciare un'ampia varietà di enzimi tra cui proteasi, che degradano la matrice extracellulare (per esempio la MMP-9 e l'elastasi), specie reattive dell'ossigeno, citochine e chemochine come IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-8.
- I neutrofili sono aumentati nelle vie aeree di pazienti con asma persistente, durante le riacutizzazioni dovute a virus respiratori o dopo l'esposizione ad inquinanti inalatori, ma il loro ruolo nella fisiopatologia dell'asma grave necessita ancora di chiarimenti⁸¹⁻⁸³.

Macrofagi

I macrofagi tissutali hanno la capacità di secernere un'ampia varietà di prodotti, molti dei quali giocano un ruolo di rilievo nei processi di danno e riparazione⁸⁴⁻⁸⁶. Essi sintetizzano e secernono l'attivatore del plasminogeno e un gruppo di metalloproteasi che possono degradare varie macromolecole della matrice extracellulare come l'elastina⁸⁰. I macrofagi possono anche essere coinvolti nel rimodellamento delle vie aeree tramite la secrezione di fattori di crescita come quello derivato dalle piastrine (PDGF), il fattore basico di crescita dei fibroblasti (basic fibroblast growth factor, b-FGF) e il TGF- β ⁸⁸.

Controllo neurogeno delle vie aeree

Parecchi stimoli irritanti (come nebbia, anidride solforosa, polveri e aria fredda) provocano una broncocostrizione riflessa per stimolazione di recettori sensoriali nelle vie aeree. Questo meccanismo di difesa fisiologico è in grado di provocare broncocostrizione sia in soggetti normali che in asmatici. Tuttavia, la risposta broncocostrittiva nei soggetti con asma si sviluppa per livelli inferiori di stimolazione ed è più intensa rispetto a quella che si osserva nei soggetti normali. È stato proposto che parte dell'iperresponsività delle vie aeree presente nell'asma, sia dovuta ad aumentata attività del sistema nervoso autonomo parasimpatico⁸⁹. Anche se questo meccanismo può essere coinvolto, non sembra che esso sia la causa principale della limitazione al flusso aereo in questa malattia⁹⁰. Il sistema di innervazione delle vie aeree è infatti molto più complesso. Oltre ai classici meccanismi colinergico ed adrenergico, nelle vie aeree umane è stata descritta una rete di vie nervose non-adrenergiche, non-colinergiche⁹⁰. La dimostrazione di una vasta rete di fibre nervose contenenti potenti neuropeptidi e neuroregolatori (fattori di crescita simili all'EGF), oltre ai classici neurotrasmettitori, ha rinnovato l'interesse per un possibile ruolo delle alterazioni del controllo neurogeno delle vie aeree nella patogenesi dell'asma⁹⁰.

L'ossido nitrico (NO) è un gas reattivo che si forma dall'arginina sia nel tessuto nervoso che extranervoso per l'azione dell'ossido nitrico sintetasi. Ci sono delle evidenze che suggeriscono come la forma inducibile di questo enzima (inibita dai glucocorticoidi), sia accentuata nell'epitelio di soggetti asmatici⁹¹. L'NO è un potente vasodilatatore e un broncodilatatore; inoltre è molto

probabile che esso agisca come neuroregolatore rilasciato dalle terminazioni nervose non adrenergiche, non colinergiche⁹² e regoli il tono broncomotore, il flusso sanguigno polmonare e la risposta immunitaria locale.

Pertanto, le alterazioni della produzione e/o della degradazione dell'NO possono essere rilevanti per la fisiopatologia dell'asma⁹³.

L'osservazione che mastociti ed eosinofili hanno la tendenza ad aggregarsi nei gangli delle vie aeree e che i loro mediatori sono capaci di interferire con la trasmissione nervosa, crea ulteriori sedi dove meccanismi neurogeni possono contribuire al fenotipo dell'asma. La disponibilità di inibitori potenti e selettivi e di antagonisti dei mediatori prodotti da queste cellule infiammatorie, dovrebbe aiutare a risolvere alcune di tali questioni.

RIMODELLAMENTO DELLE VIE AEREE

Il rimodellamento delle vie aeree è un processo eterogeneo che determina dei cambiamenti nella deposizione di tessuto connettivo e delle alterazioni nella struttura delle vie aeree attraverso un meccanismo dinamico di de-differenziazione, migrazione, differenziazione e maturazione delle cellule tissutali residenti³ (**Figura 4-2**). Diversi cambiamenti strutturali sono caratteristici del rimodellamento delle vie aeree nell'asma.

Nei bronchi, la membrana basale dell'epitelio ha uno spessore normale, ma nella fase precoce del processo patogenetico si verificano un ispessimento e un aumento della densità della lamina reticolare. Questo ispessimento è dovuto alla deposizione intrecciata di collagene interstiziale di I, III e V tipo e di fibronectina⁹⁴ prodotta da miofibroblasti attivati che derivano, a loro volta, dallo strato sottile di fibroblasti situato immediatamente al di sotto dell'epitelio⁴⁵. Il fatto che, solo nell'asma, si osserva un aumento della deposizione di collagene a livello della lamina reticolare, suggerisce che questa alterazione è un elemento fondamentale nella patogenesi della malattia.

- Nel processo di rimodellamento sembra avere un ruolo centrale la combinazione tra danno epiteliale, prolungata riparazione epiteliale, produzione eccessiva di fattori di crescita fibrogenetici (TGF- α), proliferazione e differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti.
- I fibroblasti ed i miofibroblasti attivati producono fattori di crescita, chemochine e citochine che promuovono la proliferazione di cellule muscolari lisce delle vie aeree, l'aumento della permeabilità microvascolare e l'aumento della rete neurale.

Dal momento che questi cambiamenti sono stati osservati nei bambini prima dello sviluppo dell'asma, è probabile che l'attivazione o la riattivazione delle componenti mesenchimali dell'epitelio, insieme all'infiammazione, sia un processo fondamentale per l'asma e differenzi la malattia umana dalla

reazione infiammatoria acuta indotta da allergene osservata nei vari modelli animali della malattia. Si è osservato inoltre, un aumento della deposizione di molecole della matrice, inclusi i proteoglicani complessi, più in profondità nella parete delle vie aeree di pazienti morti per asma; l'estensione di questa deposizione è direttamente proporzionale alla durata della malattia.

La matrice extracellulare è una struttura dinamica caratterizzata, in circostanze normali, da un equilibrio tra sintesi e degradazione controllata delle sue componenti. Le metalloproteasi della matrice (MMP), che degradano selettivamente le componenti della matrice extracellulare (MMP-2 e MMP-9), sono molto importanti in questo processo, così come lo sono i loro rispettivi inibitori, TIMP-1 e TIMP-2. Le MMP sono inoltre implicate nei processi di angiogenesi e di iperplasia della componente muscolare liscia, attraverso il rilascio di fattori di crescita e giocano un ruolo cruciale nei cambiamenti delle cellule infiammatorie e tissutali residenti. Le componenti della matrice extracellulare interagiscono con le cellule infiammatorie⁹⁵ (**Figura 4-2**). I proteoglicani possono servire come riserva per le citochine e i fattori di crescita^{96, 97}, come "trappole" per l'acqua, determinando un edema tissutale persistente, come ligandi per le molecole di adesione delle cellule infiammatorie^{98, 99}, come promotori del rilascio di mediatori leucocitari e della sopravvivenza cellulare^{100, 102}. Le citochine e i fattori di crescita causano la proliferazione della componente muscolare liscia delle vie aeree e inducono la sintesi delle proteine della matrice extracellulare^{48, 103}.

I bronchi di soggetti asmatici, specialmente di quelli con malattia cronica e grave, presentano ipertrofia e iperplasia della componente muscolare liscia, delle cellule caliciformi e delle ghiandole sottomucose^{104, 105}. Inoltre, nell'asma, le vie aeree mostrano diverse alterazioni strutturali che possono tutte contribuire all'ispessimento della loro parete. Per decenni l'asma è stato considerato una condizione di ostruzione reversibile delle vie aeree. Infatti, nella maggior parte dei pazienti si può osservare una completa reversibilità dei valori spirometrici anomali, quali il VEMS, dopo trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria. Tuttavia, molti soggetti asmatici mantengono, dopo questo trattamento, un'ostruzione residua delle vie aeree, che si può riscontrare anche in pazienti asintomatici; e questo è verosimilmente dovuto al rimodellamento. Il rimodellamento potrebbe essere importante anche nella patogenesi dell'iperresponsività bronchiale non specifica, soprattutto per la componente che si risolve lentamente (dopo 1 o 2 anni) o non completamente dopo trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria^{106, 107}.

FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA

Ostruzione delle vie aeree

Si ritiene che l'infiammazione delle vie aeree dei soggetti asmatici sia responsabile dell'alterazione della funzionalità respiratoria caratteristica dell'asma, cioè l'ostruzione

bronchiale, che causa una limitazione al flusso delle vie aeree, che varia spontaneamente o in seguito a trattamento. Questi cambiamenti funzionali si associano ai sintomi caratteristici dell'asma (tosse, difficoltà di respiro e respiro sibilante) e all'iperresponsività delle vie aeree a stimoli broncoconstrictori. La tosse è probabilmente causata dalla stimolazione delle terminazioni nervose sensitive delle vie aeree da parte di mediatori dell'infiammazione, e la tosse ricorrente può essere il solo sintomo dell'asma, soprattutto nei bambini (tosse come equivalente asmatico)^{108, 110}. I mediatori dell'infiammazione possono inoltre alterare la percezione della dispnea attraverso i loro effetti sui nervi afferenti. L'eccitazione delle terminazioni nervose afferenti può, da un lato, contribuire, a volte con l'ipercapnia o l'ipossiemia, ad una stimolazione esagerata del respiro, responsabile dell'iperventilazione alveolare e, probabilmente, anche di parte della sintomatologia degli attacchi acuti di asma. D'altro lato, però, cambiamenti nella funzione recettoriale afferente sono ritenuti responsabili della riduzione della percezione dell'ostruzione bronchiale in alcuni pazienti, in particolare in quelli con asma cronico grave, i cosiddetti "poor perceivers"^{111, 114}.

L'ostruzione delle vie aeree nell'asma ha un'eziologia multifattoriale. La causa più importante è la contrazione della muscolatura liscia bronchiale provocata dagli agonisti rilasciati dalle cellule infiammatorie. Questi agonisti comprendono l'istamina, la triptasi, la prostaglandina D₂ e il leucotriene C₄, liberati dai mastociti; i neuropeptidi rilasciati dai nervi locali afferenti; e l'acetilcolina liberata dai nervi efferenti postgangliari. Le conseguenze della contrazione della muscolatura liscia sono amplificate dall'ispessimento della parete delle vie aeree dovuto all'edema, all'infiltrazione cellulare e al rimodellamento-iperplasia cronica delle cellule muscolari lisce, vascolari e secretorie, e dalla deposizione di matrice nella parete delle vie aeree¹¹⁶. Una limitazione ancora maggiore al flusso aereo può insorgere se il lume bronchiale si riempie di abbondanti secrezioni viscosi dense prodotte dalle cellule caliciformi e dalle ghiandole sottomucose, di proteine plasmatiche stravasate dal microcircolo bronchiale e di detriti cellulari^{115, 120}.

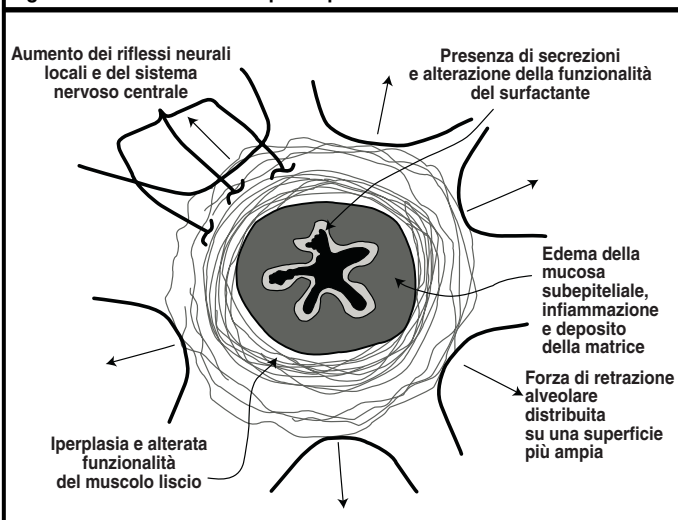
La quasi totalità dei disturbi funzionali dell'asma deriva, quindi, da questa ostruzione delle vie aeree che interessa l'intero albero tracheobronchiale, ma è probabilmente massima nei piccoli bronchi dai 2 ai 5 mm di diametro¹²¹⁻¹²³. La resistenza delle vie aeree è aumentata ed il flusso espiratorio massimo è ridotto a livello di tutti i volumi polmonari. Le vie aeree periferiche ostruite si chiudono a volumi polmonari maggiori, causando un marcato aumento del volume residuo¹²⁴. L'iperinflazione toracica è anche conseguenza della tendenza a respirare a un volume polmonare più alto, come meccanismo di adattamento atto a ridurre l'eccessiva ostruzione aumentando la trazione esterna sulle vie aeree intrapolmonari¹²⁵. Questi cambiamenti determinano un importante aumento del lavoro respiratorio: il lavoro resistivo è aumentato a causa delle alte pressioni richieste per muovere l'aria attraverso le vie aeree ostruite ed il lavoro elastico è aumentato a causa di una relativa diminuzione della compliance dovuta agli alti volumi polmonari.

L'iperinflazione toracica pone il diaframma e i muscoli intercostali in una condizione di svantaggio meccanico, obbligandoli a lavorare al di sopra del range subottimale della loro curva lunghezza-tensione¹²⁶. L'incremento del lavoro respiratorio e la perdita dell'efficienza muscolare causano fatica e possono portare all'insufficienza respiratoria acuta.

Iperresponsività bronchiale

L'asma è quasi invariabilmente associato ad un'ostruzione delle vie aeree, che si verifica troppo facilmente e/o troppo intensamente in risposta a vari stimoli^{127, 128}. La predisposizione all'eccessiva ostruzione delle vie aeree è clinicamente l'alterazione fisiologica più rilevante di questa malattia. I meccanismi responsabili dell'esagerata reattività o "iperresponsività" non sono noti, ma potrebbero essere correlati con un comportamento alterato della muscolatura liscia delle vie aeree, secondario a cambiamenti della sua funzione contrattile o del suo fenotipo¹²⁹. Inoltre, le variazioni nella parete bronchiale dovute all'infiammazione, in particolare nella regione peribronchiale, potrebbero aumentare notevolmente l'ostruzione delle vie aeree durante la contrazione delle cellule muscolari lisce¹³⁰ (**Figura 4-3**).

Figura 4-3. Meccanismi dell'iperresponsività delle vie aeree.



L'iperresponsività bronchiale viene misurata somministrando un aerosol di dosi crescenti di uno stimolo farmacologico, come l'istamina o la metacolina, fino a che i parametri di funzionalità respiratoria non cambino di una determinata entità, precedentemente fissata^{127, 128} (**Figura 1-5**). Il parametro più comunemente usato è la caduta del VEMS e l'iperresponsività bronchiale è espressa in termini di "concentrazione di provocazione" o di "dose di provocazione" che causa una caduta pari al 20%, cioè di "PC₂₀" o "PD₂₀". Una PC₂₀ <8 mg/ml per l'istamina o per la metacolina conferma l'iperresponsività bronchiale ed è caratteristica dell'asma^{127, 128}, ma si può riscontrare anche in altre patologie, come la BPCO, la fibrosi cistica e le riniti allergiche. Nell'asma c'è una correlazione inversa tra PC₂₀ o PD₂₀ e gravità della

malattia^{127, 128}. L'iperresponsività delle vie aeree può essere dimostrata anche da un incremento o addirittura da un'assenza del plateau della risposta massimale della curva dose-risposta¹²⁷.

Altri stimoli, come lo sforzo fisico, l'iperpnea eucapnica da aria secca e fredda e gli aerosol di soluzione salina ipertonica, di acqua distillata e di adenosina non hanno un'azione diretta sulla muscolatura liscia delle vie aeree (a differenza di istamina e metacolina). Si presume che essi siano in grado di stimolare il rilascio di mediatori dai mastociti, dalle terminazioni nervose o da altre cellule residenti nelle vie aeree^{127, 128} (**Figura 1-2**), il che presenta il vantaggio di agire con un meccanismo molto più simile a quello dei fattori di broncocostrizione che si incontrano nella vita di tutti i giorni. Un confronto tra responsività all'istamina, agonista diretto della muscolatura liscia, e responsività all'adenosina, che agisce attraverso l'attivazione dei mastociti delle vie aeree, è stato fatto per capire se i cambiamenti nelle misurazioni della responsività siano dovuti principalmente ad un'alterazione nel rilascio di mediatori dai mastociti delle vie aeree o ad un'alterazione nella responsività bronchiale verso i mediatori stessi.

Muscolatura liscia delle vie aeree

Alcune misure di contrazione isotonica hanno dimostrato che la muscolatura liscia delle vie aeree di soggetti asmatici va incontro ad un accorciamento maggiore^{131, 132}. Questo cambiamento della funzione contrattile può dipendere da alterazioni dell'apparato contrattile¹³³, dell'elasticità del tessuto muscolare liscio o della matrice extracellulare¹³⁴. L'incremento della contrattilità visto nell'asma sembra essere associato con l'aumento della velocità di accorciamento delle fibre¹³⁴. Ciò potrebbe accompagnarsi ad una crescita della muscolatura liscia¹³⁵ e/o a cambiamenti del fenotipo delle cellule muscolari lisce, con cellule che variano tra il fenotipo contrattile, secretorio e proliferativo in base all'interazione con il processo infiammatorio delle vie aeree¹³⁶. Inoltre, cambiamenti nell'organizzazione dei filamenti contrattili o nella plasticità delle cellule muscolari lisce potrebbero spiegare il mantenimento dell'iperresponsività bronchiale¹³⁷. Questo dimostra che le proprietà funzionali della muscolatura liscia sono fondamentali per le proprietà delle vie aeree *in vivo*.

Il ruolo della dinamica delle vie aeree è ulteriormente sostenuto dall'ipotesi dell'equilibrio perturbato, secondo la quale la muscolatura liscia delle vie aeree nell'asma si irrigidisce quando non è periodicamente stirata, causando uno stato di rigidità responsabile dell'ostruzione bronchiale persistente¹³⁸. Tale condizione contrattile "congelata" potrebbe essere secondaria all'infiammazione delle vie aeree, che causa edema dell'avventizia e di conseguenza un disaccoppiamento meccanico tra la pressione di retrazione elastica e la muscolatura liscia delle vie aeree^{130, 138}.

I mediatori dell'infiammazione rilasciati dai mastociti, come la tripsina e la proteina cationica eosinofila, determinano un aumento della risposta contrattile della muscolatura liscia nei confronti di altri mediatori infiammatori come l'istamina¹³⁹. Questi dati forniscono un legame tra il "prodotto" di derivazione

mastocitaria e l'iperresponsività bronchiale *in vitro* nell'uomo. L'infiammazione, quindi, può agire sia direttamente sulla contrattilità delle cellule muscolari lisce¹⁴⁰ che indirettamente tramite gli effetti secondari ai cambiamenti della geometria e della meccanica delle vie aeree^{130, 141}.

Ipersecrezione di muco

La produzione cronica ed eccessiva di espettorato è il sintomo tipico della bronchite cronica, ma è anche caratteristico di pazienti asmatici che non hanno mai fumato sigarette o che non sono mai stati esposti professionalmente a polveri. Indagini condotte hanno dimostrato che il 30% degli asmatici ha catarro ogni giorno, ed il 70% lo segnala come sintomo importante durante gli attacchi¹⁴². L'asma, anzi, è spesso erroneamente diagnosticato come "bronchite acuta ricorrente". L'iperplasia delle cellule caliciformi e delle cellule delle ghiandole sottomucose è un reperto costante nelle vie aeree di soggetti asmatici^{138, 139}, ed è una caratteristica del rimodellamento della parete bronchiale tipico dell'asma cronico. L'ostruzione diffusa delle vie aeree da tappi di muco si riscontra quasi costantemente nell'asma fatale^{118, 120, 143, 144} ed è probabilmente una causa importante di ostruzione al flusso aereo, che spesso persiste malgrado il trattamento delle riacutizzazioni gravi con dosi massimali di broncodilatatori.

Le secrezioni dei soggetti asmatici non sono semplicemente aumentate di volume, rispetto a quelle dei soggetti normali, ma differiscono anche nelle proprietà viscoelastiche e cinetiche. Si ritiene che queste differenze quantitative e qualitative derivino dall'infiltrazione di cellule infiammatorie nella parete delle vie aeree e dalle alterazioni delle cellule secretorie e dei vasi sanguigni dell'epitelio e della sottomucosa. L'anomala densità e viscosità di queste secrezioni non sono dovute semplicemente ad un eccesso di produzione di mucina¹⁴⁵, ma anche ad accumuli di cellule epiteliali, di albumina fuoriuscita dal microcircolo bronchiale, di proteine basiche di derivazione eosinofila, e di DNA delle cellule infiammatorie andate incontro a lisi^{145, 146}. Queste alterazioni spiegano il reperto occasionale delle spirali di Curschmann nell'espettorato di pazienti asmatici¹⁴⁷.

L'ipersecrezione di muco nell'asma riflette due diversi meccanismi fisiopatologici: l'iperplasia e la metaplasia delle cellule secretorie da un lato e la degranulazione delle stesse cellule secretorie dall'altro. Mediatori importanti della metaplasia e dell'iperplasia delle cellule caliciformi sono rilasciati dai processi infiammatori caratteristici dell'asma e includono il fattore di crescita epiteliale e altri fattori di crescita¹⁴⁸, IL-4, IL-9, IL-13 e IL-14,^{149, 150}. La degranulazione delle cellule caliciformi è attivata da stimoli ambientali (quali il fumo, l'anidride solforosa, il cloro e l'ammoniaca), probabilmente attraverso il rilascio locale di neuropeptidi o l'attivazione di vie riflesse colinergiche. Forse, però, è più importante la degranulazione provocata da mediatori infiammatori con attività secretogoga, come l'elastasi neutrofila, la chimasi mastocitaria, i leucotrieni, l'istamina e i prodotti neutrofili non proteasici^{120, 151, 152}. La presenza dell'elastasi neutrofila nell'espettorato prodotto durante le riacutizzazioni d'asma suggerisce un'azione secretogoga di questo enzima particolarmente importante negli attacchi gravi^{153, 154}.

Limitazione irreversibile al flusso aereo

L'ispessimento della parete delle vie aeree, caratteristico del rimodellamento, avviene sia a livello della struttura bronchiale cartilaginea (in cui è esteso), sia a livello di quella membranosa (in cui è scarso) ed è evidente negli studi anatomopatologici e radiologici^{122, 123, 155}. L'ispessimento della parete bronchiale, insieme ai cambiamenti delle proprietà elastiche delle vie aeree e alla perdita dell'interdipendenza tra vie aeree e parenchima circostante, potrebbe spiegare la limitazione al flusso aereo non completamente reversibile in un sottogruppo di pazienti asmatici^{156, 158}. I meccanismi responsabili del rimodellamento sono oggetto di intensa ricerca, ma non sono ancora stati definiti¹⁶⁶. Sembrano correlati con l'infiammazione cronica o ricorrente delle vie aeree e c'è evidenza che questa perdita di funzionalità delle vie aeree, che riflette anch'essa il rimodellamento, si realizzi persino nell'asma lieve di recente sviluppo, ma che si possa prevenire mediante regolare terapia con glucocorticoidi per via inalatoria¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Inoltre, nell'asma, anche l'irrigidimento della muscolatura liscia contribuisce allo sviluppo della limitazione irreversibile al flusso aereo¹³⁸. Non si conosce la percentuale di pazienti con asma lieve a rischio di sviluppare una limitazione al flusso aereo clinicamente importante, cronica ed irreversibile.

Riacutizzazioni

L'aggravamento episodico è la caratteristica più importante dell'asma¹⁶². Ci sono molti fattori scatenanti le riacutizzazioni, compresi gli stimoli che producono la sola broncocostrizione (facilitanti), come l'aria fredda, la nebbia o l'esercizio, e gli stimoli che promuovono l'infiammazione delle vie aeree (scatenanti), come l'esposizione ad allergeni, alle sostanze sensibilizzanti di origine professionale, all'ozono, o le infezioni respiratorie virali^{127, 163}. L'esercizio e l'iperventilazione con aria fredda e secca¹⁶⁴ causano broncocostrizione nell'asma attraverso un raffreddamento e una disidratazione delle vie aeree, che determinano il rilascio, da parte delle cellule tissutali residenti e delle cellule infiammatorie, di mediatori come l'istamina o i cisteinil leucotrieni, che stimolano la contrazione della muscolatura liscia¹⁶⁵. Questi fattori facilitanti non peggiorano la responsività bronchiale nei confronti di altri stimoli e, perciò, hanno soltanto effetti transitori.

Le riacutizzazioni d'asma si possono sviluppare nell'arco di alcuni giorni. La maggior parte è associata alle infezioni virali respiratorie e, in particolare, al comune virus del raffreddore (rinovirus)¹⁶⁶. Il rinovirus può indurre una risposta infiammatoria delle vie aeree intrapolmonari¹⁶⁷ e nei pazienti con asma, questa infiammazione è associata ad un episodio di ostruzione variabile delle vie aeree e ad un peggioramento dell'iperresponsività bronchiale¹⁶⁸. La risposta infiammatoria comporta l'afflusso e l'attivazione di eosinofili e/o neutrofili, che potrebbero essere mediati da citochine e chemochine rilasciate dalle cellule T e/o dalle cellule epiteliali bronchiali^{169, 170}. È altamente probabile che anche l'esposizione ad allergeni possa indurre riacutizzazioni in soggetti sensibilizzati con asma¹⁷¹. In particolare, i pazienti con reazioni asmatiche ritardate mostrano una riacutizzazione dell'infiammazione eosinofila delle vie aeree, dopo provocazione con allergene,

seguita da un aggravamento dell'iperresponsività bronchiale⁵⁹. Anche ripetute provocazioni con allergene a livelli di sub-broncocostrizione, che probabilmente assomigliano di più alle esposizioni naturali e stagionali⁶¹, possono indurre queste risposte. Non si può escludere la possibilità che esposizioni ripetute ad un livello sub-broncocostrittore possano effettivamente indurre un'infiammazione persistente delle vie aeree e alcuni aspetti del rimodellamento, come la deposizione di collagene nello strato reticolare subepiteliale¹⁷².

I pazienti con asma professionale sviluppano alterazioni persistenti in seguito ad esposizione a sostanze sensibilizzanti professionali¹⁷³. L'iperresponsività bronchiale ed alcuni aspetti dell'infiammazione delle vie aeree (infiltrazione di eosinofili e macrofagi nella mucosa) possono persistere anche diversi mesi dopo la cessata esposizione, mentre altre caratteristiche (inclusa la deposizione subepiteliale di collagene) generalmente sono reversibili¹⁷⁴. Esiste, quindi, una complessa interazione tra i meccanismi fisiopatologici coinvolti nelle riacutizzazioni e quelli coinvolti nella persistenza dell'asma. Tale interazione è complicata ulteriormente da potenziali interazioni tra fattori scatenanti, per esempio, tra sostanze sensibilizzanti professionali e inquinanti atmosferici¹⁷⁵. In circa il 10% dei pazienti asmatici, i farmaci anti-infiammatori non steroidei, che inibiscono la cicloossigenasi-1, causano attacchi d'asma¹⁷⁶, che possono essere molto pericolosi. In un esteso studio retrospettivo su pazienti asmatici sottoposti a ventilazione meccanica per un attacco d'asma quasi fatale, il 24% riportava una storia di intolleranza all'aspirina¹⁷⁷.

Asma notturno

L'aggravamento dell'asma nelle ore notturne è una caratteristica clinica ben riconosciuta in moltissimi pazienti¹⁷⁸. In soggetti con asma notturno non è stato riscontrato un aumento del numero di cellule T, eosinofili o mastociti in biopsie bronchiali prelevate alle 4.00 del mattino¹⁷⁹. In biopsie transbronchiali, però, è stato trovato un certo accumulo, durante le ore notturne, di eosinofili e macrofagi nel tessuto peribronchiale ed alveolare⁴⁰. Quest'ultimo reperto è di particolare interesse, alla luce del presunto ruolo dell'infiammazione dell'avventizia delle vie aeree periferiche nello sviluppo dell'eccessiva ostruzione bronchiale^{130, 141}. Un altro elemento estremamente importante nell'asma notturno potrebbe essere l'alterata interdipendenza tra vie aeree e parenchima; un'ipotesi sostenuta dalla recente osservazione della perdita di questa interdipendenza in pazienti con asma notturno durante il sonno in posizione supina¹⁸⁰.

Alterazioni dell'emogasanalisi

L'asma causa importanti alterazioni dello scambio dei gas soltanto durante le riacutizzazioni gravi. Il grado dell'ipossiemia arteriosa correla approssimativamente con la gravità dell'ostruzione bronchiale, che non si distribuisce omogeneamente nell'apparato respiratorio. Spesso, alcune vie aeree sono completamente ostruite, altre lo sono in modo grave e altre ancora non lo sono. L'alterato rapporto tra ventilazione e perfusione che ne consegue aumenta la differenza alveolo-arteriosa di ossigeno ((A-a)dO₂),

giustificando i valori di 60-69 mmHg (8.0-9.2 kPa) di pressione parziale di ossigeno, che tipicamente si riscontrano durante le riacutizzazioni gravi di asma¹⁸¹. L'ipocapnia, che si riscontra quasi invariabilmente negli attacchi lievi di media gravità, riflette un aumento del ritmo respiratorio. Un'elevata PCO₂ arteriosa indica che l'ostruzione delle vie aeree è così grave che i muscoli respiratori non sono in grado di mantenere il ritmo di ventilazione imposto dall'impulso respiratorio centrale (ipoventilazione alveolare). Qualsiasi aggravamento dell'ostruzione delle vie aeree o della fatica muscolare, o qualsiasi depressione del centro del respiro (come per assunzione di narcotici o di sedativi), può provocare un'ulteriore caduta della ventilazione alveolare. L'aumento della PCO₂ arteriosa, che ne consegue, inibisce ulteriormente la performance muscolare ed il ritmo respiratorio (narcosi da CO₂), scatenando l'insufficienza respiratoria e causando la morte^{182, 183}. L'ipercapnia arteriosa indica, quindi, un attacco d'asma di estrema gravità che necessita di un trattamento aggressivo.

BIBLIOGRAFIA

- Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 403-9.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-9.
- 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: 1720-45.
- Roitt IM. *Immunology, physiology, pathology and clinic*. London: Blackwell Scientific; 1992.
- Bukantz SC, Lockey RF. IgE immediate hypersensitivity. In: Weiss EB, Stein M, eds. *Bronchial asthma. Mechanisms and therapeutics*. Boston: Little, Brown; 1993. p. 68-79.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-72.
- 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: 1966-73.
- Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, Wong HH, Deschesnes F, Davis EE, et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1023-7.
- Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 227-57.
- Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy* 1992; 47: 450-5.
- Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P, Till SJ, Kay AB, Durham SR. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 704-8.
- Henderson WR Jr, Chi EY, Maliszewski CR. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J Immunol* 2000; 164: 1086-95.
- Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, Whitmore JB, Agosti JM, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1816-23.
- Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282: 2258-61.
- Holt PG, Stumbles PA, McWilliam AS. Functional studies on dendritic cells in the respiratory tract and related mucosal tissues. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 272-5.
- Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-52.
- Lampinen M, Rak S, Venge P. The role of interleukin-5, interleukin-8 and RANTES in the chemotactic attraction of eosinophils to the allergic lung. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 314-22.
- Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893-910.
- Leuenberger P, Kunzli N, Ackermann-Lieblich U, Schindler C, Bolognini G, Bongard JP, et al. [Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA)]. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 150-61.
- Umibe T, Kita Y, Nakao A, Nakajima H, Fukuda T, Yoshida S, et al. Clonal expansion of T cells infiltrating in the airways of non-atopic asthmatics. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 390-7.
- Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20: 528-33.

22. Murray JJ, Tonnel AB, Brash AR, Roberts LJ, Gosset P, Workman R, et al. Prostaglandin D2 is released during acute allergic bronchospasm in man. *Trans Assoc Am Physicians* 1985; 98: 275-80.
23. Tonnel AB, Joseph M, Gosset P, Fournier E, Capron A. Stimulation of alveolar macrophages in asthmatic patients after local provocation test. *Lancet* 1983; 1: 1406-8.
24. Wenzel SE, Westcott JY, Smith HR, Larsen GL. Spectrum of prostanoid release after bronchoalveolar allergen challenge in atopic asthmatics and in control groups. An alteration in the ratio of bronchoconstrictive to bronchoprotective mediators. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 450-7.
25. Comhair SA, Bhathena PR, Dweik RA, Kavuru M, Erzurum SC. Rapid loss of superoxide dismutase activity during antigen-induced asthmatic responses [letter]. *Lancet* 2000; 355: 624.
26. Persson CG. Role of plasma exudation in asthmatic airways. *Lancet* 1986; 2: 1126-9.
27. Holgate ST. The 1992 Cournand Lecture. Asthma: past, present and future. *Eur Respir J* 1993; 6: 1507-20.
28. Bochner BS, Undem BJ, Lichtenstein LM. Immunological aspects of allergic asthma. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 295-335.
29. Sehmi R, Howie K, Sutherland DR, Schragge W, O'Byrne PM, Denburg JA. Increased levels of CD34+ hemopoietic progenitor cells in atopic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 645-55.
30. Denburg JA. The origins of basophils and eosinophils in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: S74-6.
31. Montefort S, Roche WR, Howarth PH, Djukanovic R, Gratziau C, Carroll M, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) expression in the bronchial mucosa of normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1992; 5: 815-23.
32. Sedgwick JB, Quan SF, Calhoun WJ, Busse WW. Effect of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor on in vitro eosinophil function: comparison with airway eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 375-85.
33. Teixeira MM, Wells TN, Lukacs NW, Proudfoot AE, Kunkel SL, Williams TJ, et al. Chemokine-induced eosinophil recruitment. Evidence of a role for endogenous eotaxin in an in vivo allergy model in mouse skin. *J Clin Invest* 1997; 100: 1657-66.
34. Haslett C, Savill JS, Whyte MK, Stern M, Dransfield I, Meagher LC. Granulocyte apoptosis and the control of inflammation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1994; 345: 327-33.
35. White E. Life, death, and the pursuit of apoptosis. *Genes Dev* 1996; 10: 1-15. 36. Woolley KL, Adelroth E, Woolley MJ, Ramis I, Abrams JS, Jordana M, et al. Interleukin-3 in bronchial biopsies from nonasthmatics and patients with mild and allergen-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 350-5.
37. Simon HU, Blaser K. Inhibition of programmed eosinophil death: a key pathogenic event for eosinophilia? *Immunol Today* 1995; 16: 53-5.
38. Woolley KL, Gibson PG, Carty K, Wilson AJ, Twaddell SH, Woolley MJ. Eosinophil apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 237-43.
39. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Siena L, Merendino A, Reina C, et al. Evaluation of apoptosis of eosinophils, macrophages, and T lymphocytes in mucosal biopsy specimens of patients with asthma and chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 563-73.
40. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505-10.
41. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, Djukanovic R, Holgate ST. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 228-34.
42. Sheppard MN, Harrison NK. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 1. Lung injury, inflammatory mediators, and fibroblast activation in fibrosing alveolitis. *Thorax* 1992; 47: 1064-74.
43. Low RB. Modulation of myofibroblast and smooth-muscle phenotypes in the lung. *Curr Top Pathol* 1999; 93: 19-26.
44. Leslie KO, Mitchell J, Low R. Lung myofibroblasts. *Cell Motil Cytoskeleton* 1992; 22: 92-8.
45. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 507-11.
46. Gizycki MJ, Adelroth E, Rogers AV, O'Byrne PM, Jeffery PK. Myofibroblast involvement in the allergen-induced late response in mild atopic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 664-73.
47. Sun G, Stacey MA, Bellini A, Marini M, Mattoli S. Endothelin-1 induces bronchial myofibroblast differentiation. *Peptides* 1997; 18: 1449-51.

48. Zhang S, Smartt H, Holgate ST, Roche WR. Growth factors secreted by bronchial epithelial cells control myofibroblast proliferation: an in vitro co-culture model of airway remodeling in asthma. *Lab Invest* 1999;79: 395-405.
49. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 193-204.
50. Puddicombe SM, Davies DE. The role of MAP kinases in intracellular signal transduction in bronchial epithelium. *Clin Exp Allergy* 2000;30: 7-11.
51. Holgate ST. Epithelial damage and response. *Clin Exp Allergy* 2000;30 Suppl 1: 37-41.
52. Chung KF, Barnes PJ. *Cytokines in asthma*. *Thorax* 1999;54: 825-57.
53. John M, Hirst SJ, Jose PJ, Robichaud A, Berkman N, Witt C, et al. Human airway smooth muscle cells express and release RANTES in response to T helper 1 cytokines: regulation by T helper 2 cytokines and corticosteroids. *J Immunol* 1997;158: 1841-7.
54. Hirst SJ. Airway smooth muscle cell culture: application to studies of airway wall remodelling and phenotype plasticity in asthma. *Eur Respir J* 1996;9: 808-20.
55. Doucet C, Brouty-Boyé D, Pottin-Clemenceau C, Jasmin C, Canonica GW, Azzarone B. IL-4 and IL-13 specifically increase adhesion molecule and inflammatory cytokine expression in human lung fibroblasts. *Int Immunol* 1998; 10: 1421-1433.
56. Knight D. Epithelium-fibroblast interaction in response to airway inflammation. *Immunol Cell Biol* 2001; 79: 160-164.
57. Teran LM, Mochizuchi M, Bartels J, Valencia EL, Nakajima T, Hirai K, Schroder JM. Th1 and Th2-type cytokines regulate the expression and production of eotaxin and RANTES by human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 777-786.
58. Silvestri M, Fregonese L, Sabatini F, Dasic G, Rossi GA. Downregulation of fibroblast functions by fluticasone and salmeterol: inhibition of cell proliferation and adhesion molecule ICAM-1 and CD44 expression. *Eur Respir J*. 2001; 18: 139-145.
59. Bradley BL, Azzawi M, Jacobson M, Assoufi B, Collins JV, Irani AM, et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 661-74.
60. Busse WW, Sedgwick JB. Eosinophil eicosanoid relations in allergic inflammation of the airways. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1994; 22: 241-9.
61. Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Hamid Q, Kay AB. Phenotype of cells expressing mRNA for TH2- type (interleukin 4 and interleukin 5) and TH1-type (interleukin 2 and interferon gamma) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatic and normal control subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 477-87.
62. Broide DH, Paine MM, Firestein GS. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte-macrophage-colonystimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics. *J Clin Invest* 1992; 90: 1414-24.
63. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324: 1110-8.
64. Gleich GJ, Adolphson CR, Leiferman KM. The biology of the eosinophilic leukocyte. *Annu Rev Med* 1993; 44: 85-101.
65. Venge P, Hakansson L, Peterson CG. Eosinophil activation in allergic disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82: 333-7.
66. Capron M. Eosinophils: receptors and mediators in hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1989; 19 Suppl 1: 3-8.
67. Rabe KF, Munoz NM, Vita AJ, Morton BE, Magnussen H, Leff AR. Contraction of human bronchial smooth muscle caused by activated human eosinophils. *Am J Physiol* 1994; 267: L326-34.
68. Collins DS, Dupuis R, Gleich GJ, Bartemes KR, Koh YY, Pollice M, et al. Immunoglobulin E-mediated increase in vascular permeability correlates with eosinophilic inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 677-83.
69. Leff AR. Inflammatory mediation of airway hyperresponsiveness by peripheral blood granulocytes. The case for the eosinophil. *Chest* 1994; 106: 1202-8.
70. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, Walls CM, Mathur AK, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway responsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-8.
71. Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyperresponsiveness, and the response to allergen in patients with asthma. *Lancet* 2000; 356: 2149-53.

72. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 863-71.
73. Pesci A, Foresi A, Bertorelli G, Chetta A, Olivieri D, Oliveri D. Histochemical characteristics and degranulation of mast cells in epithelium and lamina propria of bronchial biopsies from asthmatic and normal subjects [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: following 264]. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 684-9.
74. Koshino T, Arai Y, Miyamoto Y, Sano Y, Takaishi T, Hirai K, et al. Mast cell and basophil number in the airway correlate with the bronchial responsiveness of asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 378-9.
75. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599-606.
76. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806-17.
77. Malech HL, Gallin JI. Current concepts: immunology. Neutrophils in human diseases. *N Engl J Med* 1987; 317: 687-94.
78. Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982; 107: 395-418.
79. Lloyd AR, Oppenheim JJ. Poly's lament: the neglected role of the polymorphonuclear neutrophil in the afferent limb of the immune response. *Immunol Today* 1992; 13: 169-72.
80. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 737-43.
81. Frangova V, Sacco O, Silvestri M, Oddera S, Balbo A, Crimi, Rossi GA. BAL neutrophilia in asthmatic patients: a by-product of eosinophil recruitment? *Chest* 1996; 110: 1236-42.
82. Ronchi MC, Piragino C, Rosi E, Amendola M, Duranti R, Scano G. Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD. *Thorax* 1996; 51: 1000-4.
83. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: 875-9.
84. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987; 79: 319-26.
85. Johnston RB Jr. Current concepts: immunology. Monocytes and macrophages. *N Engl J Med* 1988; 318: 747-52.
86. Werb Z, Underwood J, Rappolee D. The role of macrophage-derived growth factors in tissue repair. In: Van Furth R, ed. *Mononuclear phagocytes*. Dordrecht: Kluwer Academic Press; 1992. p. 404-9.
87. Senior RM, Connolly NL, Cury JD, Welgus HG, Campbell EJ. Elastin degradation by human alveolar macrophages. A prominent role of metalloproteinase activity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1251-6.
88. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Zinnanti E, Bousquet J, et al. Release of transforming growth factor-beta (TGF-beta) and fibronectin by alveolar macrophages in airway diseases. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 114-9.
89. Nadel JA. Autonomic regulation of airway smooth muscle. In: Nadel JA, ed. *Physiology and pharmacology of the airways*. New York: Marcel Dekker; 1980. p. 217-58.
90. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. *Part II*. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1391-9.
91. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342: 1510-3.
92. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993; 48: 1034-43.
93. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-5.
94. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; 1: 520-4.
95. Roman J. Extracellular matrix and lung inflammation. *Immunol Res* 1996; 15: 163-78.
96. Redington AE, Roche WR, Holgate ST, Howarth PH. Co-localization of immunoreactive transforming growth factor-beta 1 and decorin in bronchial biopsies from asthmatic and normal subjects. *J Pathol* 1998; 186: 410-5.

97. Lipscombe RJ, Nakhoul AM, Sanderson CJ, Coombe DR. Interleukin-5 binds to heparin/heparan sulfate. A model for an interaction with extracellular matrix. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 342-50.
98. DeGrendele HC, Estess P, Picker LJ, Siegelman MH. CD44 and its ligand hyaluronate mediate rolling under physiologic flow: a novel lymphocyte-endothelial cell primary adhesion pathway. *J Exp Med* 1996; 183: 1119-30.
99. Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *Faseb J* 1992; 6: 2397-404.
100. Lavens SE, Goldring K, Thomas LH, Warner JA. Effects of integrin clustering on human lung mast cells and basophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 95- 103.
101. Anwar AR, Moqbel R, Walsh GM, Kay AB, Wardlaw AJ. Adhesion to fibronectin prolongs eosinophil survival. *J Exp Med* 1993; 177: 839-43.
102. Neeley SP, Hamann KJ, Dowling TL, McAllister KT, White SR, Leff AR. Augmentation of stimulated eosinophil degranulation by VLA-4 (CD49d)-mediated adhesion to fibronectin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 206-13.
103. Meerschaert J, Kelly EA, Mosher DF, Busse WW, Jarjour NN. Segmental antigen challenge increases fibronectin in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 619-25.
104. Dunnill MS, Massarella GR, Anderson JA. A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema. *Thorax* 1969; 24: 176-9.
105. Hossain S, Heard BE. Hyperplasia of bronchial muscle in chronic bronchitis. *J Pathol* 1970; 101: 171-84.
106. Kips JC, Pauwels RA. Airway wall remodelling: does it occur and what does it mean? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1457-66.
107. Pare PD, Bai TR, Roberts CR. The structural and functional consequences of chronic allergicinflammation of the airways. *Ciba Found Symp* 1997; 206: 71-86.
108. McFadden ER Jr. Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975; 292: 555-9.
109. Glauser FL. Variant asthma. *Ann Allergy* 1972; 30: 457-9.
110. Hannaway PJ, Hopper GD. Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982; 247: 206-8.
111. Barnes PJ. Poorly perceived asthma [editorial]. *Thorax* 1992; 47: 408-9.
112. Boulet LP, Deschesnes F, Turcotte H, Gignac F. Near-fatal asthma: clinical and physiologic features, perception of bronchoconstriction, and psychologic profile. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 838-46.
113. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1329-34.
114. Veen JC, Smits HH, Ravensberg AJ, Hiemstra PS, Sterk PJ, Bel EH. Impaired perception of dyspnea in patients with severe asthma. Relation to sputum eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1134-41.
115. Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1251-8.
116. Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, Ebina M, Takishima T. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest* 1992; 101: 916-21.
117. Shimura S, Andoh Y, Haraguchi M, Shirato K. Continuity of airway goblet cells and intraluminal mucus in the airways of patients with bronchial asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 1395-401.
118. Huber H, Koessler K. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1922; 30: 689-710.
119. Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13: 27-33.
120. Fahy JV. Airway mucus and the mucociliary system. In: Middleton E, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy principles and practice*. St. Louis: Mosby; 1998. p. 520-31.
121. Kessler GF, Austin JH, Graf PD, Gamsu G, Gold WM. Airway constriction in experimental asthma in dogs: tantalum bronchographic studies. *J Appl Physiol* 1973; 35: 703-8.
122. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 405-10.
123. Awadh N, Muller NL, Park CS, Abboud RT, FitzGerald JM. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998; 53: 248-53.

124. McFadden ER Jr. Pulmonary structure, physiology and clinical correlates in asthma. In: Middleton E, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy principles and practice*. St. Louis: Mosby; 1993. p. 672-93.
125. Ding DJ, Martin JG, Macklem PT. Effects of lung volume on maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal humans. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1324-30.
126. McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ. Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 1973; 288: 221-5.
127. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16 Suppl: 53-83.
128. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
129. Solway J, Fredberg JJ. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 144-6.
130. Macklem PT. A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 83-9.
131. Thomson RJ, Bramley AM, Schellenberg RR. Airway muscle stereology: implications for increased shortening in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 749-57.
132. Bai TR. Abnormalities in airway smooth muscle in fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 552-7.
133. Stephens NL, Li W, Wang Y, Ma X. The contractile apparatus of airway smooth muscle. Biophysics and biochemistry. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S80-94.
134. Mitchell RW, Ruhlmann E, Magnussen H, Leff AR, Rabe KF. Passive sensitization of human bronchi augments smooth muscle shortening velocity and capacity. *Am J Physiol* 1994; 267: L218-22.
135. Ebina M, Takahashi T, Chiba T, Motomiya M. Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma. A 3-D morphometric study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 720-6.
136. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000; 15: 961-8.
137. Gunst SJ, Tang DD. The contractile apparatus and mechanical properties of airway smooth muscle. *Eur Respir J* 2000; 15: 600-16.
138. Fredberg JJ. Airway smooth muscle in asthma. Perturbed equilibria of myosin binding. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S158-60.
139. Johnson PR, Ammit AJ, Carlin SM, Armour CL, Caughey GH, Black JL. Mast cell tryptase potentiates histamine-induced contraction in human sensitized bronchus. *Eur Respir J* 1997; 10: 38-43.
140. Schmidt D, Watson N, Ruehlmann E, Magnussen H, Rabe KF. Serum immunoglobulin E levels predict human airway reactivity in vitro. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 233-41.
141. King GG, Pare PD, Seow CY. The mechanics of exaggerated airway narrowing in asthma: the role of smooth muscle. *Respir Physiol* 1999; 118: 1-13.
142. Shimura S, Sasaki T, Sasaki H, Takishima T. Chemical properties of bronchorrhea sputum in bronchial asthma. *Chest* 1988; 94: 1211-5.
143. Earle BV. Fatal bronchial asthma. *Thorax* 1953; 8: 195-206.
144. Cardell BS, Pearson RSB. Death in asthmatics. *Thorax* 1959; 14: 341-52.
145. Fahy JV, Steiger DJ, Liu J, Basbaum CB, Finkbeiner WE, Boushey HA. Markers of mucus secretion and DNA levels in induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1132-7.
146. Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1126-31.
147. Sakula A. Charcot-Leyden crystals and Curschmann spirals in asthmatic sputum. *Thorax* 1986; 41: 503-7.
148. Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM, Agusti C, Lausier JA, Ueki IF, et al. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3081-6.

149. Grunig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998; 282: 2261-3.
150. Temann UA, Prasad B, Gallup MW, Basbaum C, Ho SB, Flavell RA, et al. A novel role for murine IL-4 in vivo: induction of MUC5AC gene expression and mucin hypersecretion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 471-8.
151. Rogers DF. Airway goblet cells: responsive and adaptable front-line defenders. *Eur Respir J* 1994; 7: 1690-706.
152. Wanner A, Salathe M, O'Riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1868-902.
153. Nadel JA, Takeyama K, Agusti C. Role of neutrophil elastase in hypersecretion in asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 190-6.
154. Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 843-52.
155. Paganin F, Seneterre E, Chanez P, Daures JP, Bruel JM, Michel FB, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 110-4.
156. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984; 39: 131-6.
157. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-200.
158. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999; 13: 904-18.
159. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-81.
160. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-92.
161. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1228-34.
162. Fabbri L, Beghe B, Caramori G, Papi A, Saetta M. Similarities and discrepancies between exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 803-8.
163. Dolovich J, Hargreave F. The asthma syndrome: inciters, inducers, and host characteristics. *Thorax* 1981; 36: 641-3.
164. Strauss RH, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Jaeger JJ. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med* 1977; 297: 743-7.
165. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercise-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993; 87: 331-44.
166. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998; 53: 922-32.
167. Corne JM, Holgate ST. Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma. *Thorax* 1997; 52: 380-9.
168. Grunberg K, Timmers MC, de Klerk EP, Dick EC, Sterk PJ. Experimental rhinovirus 16 infection causes variable airway obstruction in subjects with atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1375-80.
169. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 879-86.
170. Grunberg K, Smits HH, Timmers MC, de Klerk EP, Dolhain RJ, Dick EC, et al. Experimental rhinovirus 16 infection. Effects on cell differentials and soluble markers in sputum in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 609-16.
171. Djukanovic R, Feather I, Gratziau C, Walls A, Peroni D, Bradding P, et al. Effect of natural allergen exposure during the grass pollen season on airways inflammatory cells and asthma symptoms. *Thorax* 1996; 51: 575-81.
172. Sterk PJ. Repeated low dose allergen exposure: a new investigational model of asthma as a persistent disease? *Eur Respir J* 1998; 11: 798-800.
173. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995; 333: 107-12.
174. Saetta M, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Dilani G, Pivrotto F, et al. Airway wall remodeling after cessation of exposure to isocyanates in sensitized asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 489-94.
175. Krishna MT, Mudway I, Kelly FJ, Frew AJ, Holgate ST. Ozone, airways and allergic airways disease. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1150-8.
176. 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: 219-25.

177. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 76-81.
178. Silkoff PE, Martin RJ. Pathophysiology of nocturnal asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 378- 83.
179. ten Hacken NH, Timens W, Smith M, Drok G, Kraan J, Postma DS. Increased peak expiratory flow variation in asthma: severe persistent increase but not nocturnal worsening of airway inflammation. *Eur Respir J* 1998; 12: 546-50.
180. Irvin CG, Pak J, Martin RJ. Airway-parenchyma uncoupling in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 50-6.
181. McFadden ER Jr, Lyons HA. Arterial-blood gas tension in asthma. *N Engl J Med* 1968; 278: 1027-32.
182. Stanescu DC, Teculescu DB. Pulmonary function in status asthmaticus: effect of therapy. *Thorax* 1970; 25: 581-6.
183. Ferrer A, Roca J, Wagner PD, Lopez FA, Rodriguez-Roisin R. Airway obstruction and ventilation-perfusion relationships in acute severe asthma [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: following 264]. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 579-84.

CAPITOLO

5

**DIAGNOSI E
CLASSIFICAZIONE**

MESSAGGI PRINCIPALI

- L'asma è sottodiagnosticato in tutto il mondo.
- L'asma spesso può essere diagnosticato sulla base dei sintomi, ma le misure della funzionalità respiratoria, ed in particolare la reversibilità delle alterazioni funzionali respiratorie, aumentano l'affidabilità diagnostica.
- I test di funzionalità respiratoria che sono più utili per la diagnosi di asma (in pazienti con più di 5 anni di età) includono il volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS), la capacità vitale forzata (CVF), il picco di flusso espiratorio (PEF) e l'iperresponsività bronchiale.
- La gravità dell'asma è rappresentata dalla presenza di caratteristiche cliniche antecedenti il trattamento e/o dalla dose giornaliera di farmaci richiesta per il trattamento ottimale.
- Le valutazioni dello stato allergico non aiutano molto nella diagnosi di asma nell'adulto, ma possono servire all'identificazione dei fattori di rischio, cosicché si possano raccomandare appropriate misure di controllo ambientale.
- Speciale attenzione dovrebbe essere prestata nella diagnosi di asma nel bambino, in soggetti con tosse ricorrente, nell'anziano, negli individui con esposizione professionale ad agenti ritenuti causa di asma.

Studi epidemiologici in bambini ed adulti (specialmente anziani) suggeriscono che l'asma è sottodiagnosticato e conseguentemente non trattato in maniera adeguata¹.

Questo risulta in parte attribuibile al fatto che molti pazienti, prima di ottenere un parere medico, tollerano a lungo dei sintomi respiratori intermittenti (ad eccezione del dolore toracico). La natura transitoria dei sintomi asmatici ne rinforza l'accettazione. Un altro importante fattore per la sottostima dell'asma è la natura non specifica dei sintomi, che conduce spesso a diagnosi alternative da parte del medico. Stabilire una diagnosi corretta è essenziale per decidere un trattamento farmacologico appropriato.

Spesso, nei bambini, l'asma è diagnosticato come una variante di bronchite² e di conseguenza trattato in modo inadeguato o inefficace con successivi cicli di antibiotici e trattamenti antitussigeni³.

Sebbene il motto "non tutto ciò che è respiro sibilante è asma" risulti citato frequentemente, l'asma come causa di respiro sibilante e relativi sintomi è così comune che sarebbe più appropriato dire "tutto quello che è respiro sibilante è asma fino a prova contraria".

DIAGNOSI CLINICA

Anamnesi e misurazione dei sintomi

La diagnosi clinica di asma risulta spesso indotta dai sintomi, quali episodi di dispnea, respiro sibilante e costrizione toracica. La variabilità stagionale dei sintomi, l'anamnesi familiare di asma e l'atopia, rappresentano utili criteri diagnostici di supporto.

La **Figura 5-1** evidenzia una serie di domande clinicamente utili per la diagnosi di asma. La **Figura 5-2** presenta il questionario utilizzato e convalidato per la diagnosi di asma negli studi epidemiologici^{4,5}. Sintomi e funzionalità respiratoria sono parametri importanti per valutare le caratteristiche dell'asma di un determinato paziente. Sono stati sviluppati e verificati diversi punteggi relativi ai sintomi, per quantificare il livello di controllo di asma⁶ e la qualità di vita^{7,8}. Il punteggio dei sintomi dovrebbe adattarsi all'età dei pazienti e al loro substrato culturale.

Esame obiettivo

Dal momento che i sintomi asmatici variano nel corso della giornata, l'esame obiettivo del sistema respiratorio potrebbe risultare normale. Il più comune riscontro è comunque il respiro sibilante all'auscultazione. Comunque, alcuni soggetti asmatici potrebbero risultare normali all'auscultazione, ma presentare una significativa limitazione al flusso, obiettivamente misurata. Segni clinici come dispnea, broncocostrizione (respiro sibilante), iperinflazione, sono più probabilmente presenti se i pazienti vengono esaminati durante il periodo sintomatico.

Durante la riacutizzazione di asma, la contrazione della muscolatura liscia, l'edema e l'ipersecrezione tendono a chiudere le piccole vie aeree (non cartilaginee). Gli atti respiratori ad alti volumi polmonari, effettuati dal paziente per compensare, incrementano la retrazione elastica estrinseca delle vie aeree, mantenendole così pervie.

Figura 5-1. Domande da considerare per la diagnosi di asma.

- Il paziente manifesta attacchi singoli o ricorrenti di respiro sibilante?
- Il paziente manifesta una fastidiosa tosse notturna?
- Il paziente manifesta sibili o tosse dopo uno sforzo?
- Il paziente manifesta sibili, costrizione toracica, tosse dopo l'esposizione ad allergeni aviotrasportati o inquinanti atmosferici?
- Il raffreddore "passa al petto" o impiega più di 10 giorni per guarire?
- I sintomi migliorano dopo un appropriato trattamento antiasmatico?

Figura 5-2. Questionario sull'asma dell'International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)^{4,5}.

- Hai manifestato qualche volta sibili o fischi al torace?
- Hai manifestato qualche volta crisi dispnoiche in seguito ad intensa attività fisica?
- Ti sei mai svegliato con sibili respiratori?
- Ti sei mai svegliato con crisi di tosse?
- Hai mai manifestato crisi dispnoiche a riposo durante la giornata?

Così, più severa è la limitazione al flusso aereo, maggiore è la probabilità di un'occlusione e più alti sono i volumi polmonari necessari per mantenere pervie le vie aeree. La combinazione di iperinflazione e limitazione al flusso nelle riacutizzazioni asmatiche, incrementano il lavoro respiratorio. Sebbene il respiro sibilante sia il sintomo più tipico, può essere completamente assente nelle riacutizzazioni gravi di asma, anche se altri segni tipici riflettono tale gravità, quali cianosi, intorpidimento, difficoltà di parola, tachicardia, iperinflazione polmonare, uso dei muscoli accessori, retrazione dei muscoli intercostali.

Test di funzionalità respiratoria

I pazienti affetti da asma difficilmente riconoscono i propri sintomi e hanno scarsa percezione della gravità della malattia, specialmente se l'asma è grave e di lunga durata⁹.

Anche la determinazione da parte del medico dei sintomi quali dispnea e respiro sibilante può risultare imprecisa. I test di funzionalità respiratoria forniscono una valutazione diretta della limitazione al flusso aereo. Misurando la variabilità della funzione polmonare, si ottiene una valutazione indiretta e approssimativa dell'iperresponsività delle vie aeree. Infatti, per quanto sia stata stabilita una relazione tra valori di laboratorio, indici di iperresponsività bronchiale e variabilità del picco di flusso espiratorio (PEF)¹⁰, non vi è interscambiabilità tra le due valutazioni.

Per esempio, la variabilità del PEF può rispondere rapidamente al trattamento con glucocorticoidi¹¹, mentre l'iperresponsività delle vie aeree ad istamina o metacolina diminuisce più lentamente¹². Nonostante ciò, le misure di limitazione del flusso aereo, la sua reversibilità (**Figura 1-5** e **Figura 1-7**) e la sua variabilità (**Figura 1-6**), sono considerate essenziali per stabilire una chiara diagnosi di asma. Questi test sono alla base delle nuove strategie di trattamento sostenute dalle linee guida per l'asma. Attualmente, i test della funzionalità respiratoria sono ritenuti essenziali per la diagnosi e il monitoraggio dell'asma, analogamente ad altri metodi di misura adottati per altre patologie croniche, come ad esempio la valutazione della pressione arteriosa sanguigna tramite sfigmomanometro, essenziale per la diagnosi e il monitoraggio dell'ipertensione e la glicemia, misurata tramite reagenti o mediante misure digitali, essenziale per la diagnosi e il monitoraggio del diabete.

Esiste una varietà di metodi per stabilire il grado di ostruzione del flusso aereo, ma quelli maggiormente utilizzati in pazienti con età superiore ai 5 anni sono: il volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS), con la relativa capacità vitale forzata (CVF) e la misura del picco di flusso espiratorio (PEF).

Entrambe le misure dipendono dal concetto che l'ostruzione del flusso aereo è direttamente correlata con la dimensione del lume delle vie aeree (calibro delle vie aeree) e con le proprietà elastiche del tessuto polmonare circostante (alveoli).

Deve essere precisato che l'accuratezza delle misure è maggiore con gli spirometri che con i misuratori di picco di flusso espiratorio che, almeno nella valutazione iniziale, devono essere utilizzati solo qualora non sia possibile effettuare la spirometria.

Merita di essere ricordato che in Italia, per i pazienti con asma, è prevista l'esenzione dal pagamento del ticket per la spirometria.

Spirometria. Le misurazioni di VEMS e CVF sono effettuate tramite spirometria con manovra espiratoria forzata. Sono state pubblicate le raccomandazioni per la standardizzazione della spirometria^{13, 14}. La procedura è ripetibile, ma sforzo-dipendente, quindi si devono istruire i pazienti riguardo all'esecuzione corretta della manovra espiratoria forzata; si prendono poi i valori migliori di 2 o 3 registrazioni. L'interazione tra il tecnico o il medico che effettua l'esame è cruciale per ottenere un'adeguata spirometria e per controllare l'attendibilità del test. Sono disponibili valori teorici di VEMS, CVF, PEF basati su età, sesso e altezza, che sono stati ottenuti studiando la popolazione generale e sebbene vi siano continue revisioni, questi dati costituiscono un utile base per giudicare l'anormalità dei valori misurati. È importante che i valori teorici di VEMS, CVF, e PEF tengano conto delle diverse caratteristiche etniche e del range di età. Dal momento che altre patologie, senza limitazione del flusso aereo, possono presentare una riduzione del VEMS, un'utile valutazione della limitazione del flusso aereo si ha tramite il rapporto VEMS/CVF. Anche in un polmone normale è presente una limitazione al flusso aereo in espirazione forzata che si esprime in un rapporto VEMS/CVF che difficilmente può essere superiore all'80% negli adulti e al 90% nei bambini, quando la manovra sia stata effettivamente protratta sino a completare l'espirazione. Qualsiasi valore del rapporto VEMS/CVF minore è suggestivo di una eccessiva limitazione al flusso aereo. Nella pratica si ritiene che vi sia una significativa ostruzione al flusso aereo quando il rapporto VEMS/CVF è inferiore al 70%¹⁵ nell'adulto e inferiori all'80% nel bambino. Questo indice è molto attendibile quando la CVF è nella norma. Più critico è invece il caso in cui la riduzione del VEMS si associa ad una riduzione più o meno consensuale di CVF. In tale circostanza si può definire la presenza di ostruzione delle vie aeree solo misurando la capacità polmonare totale (per la quale è necessaria una strumentazione più complessa di un semplice spirometro) che deve essere normale o aumentata. La spirometria è utile per distinguere l'asma da altre malattie con ostruzione al flusso aereo, quando vi sia un incremento almeno del 12% e di 200 ml nel VEMS dopo inalazione di broncodilatatore o in risposta ad un ciclo di trattamento con glucocorticoidi¹⁶. Tuttavia, malgrado si possa pensare che la BPCO possa essere distinta dall'asma in base alla scarsa o assente reversibilità dell'ostruzione, nella pratica clinica esiste una considerevole sovrapposizione fra le due condizioni¹⁷, per cui una distinzione sicura può essere fatta solo nel caso di reversibilità totale, essendo questa una caratteristica esclusiva dell'asma¹⁸.

La spirometria si presenta inoltre utile per il monitoraggio dell'attività dell'asma, anche se principalmente in ambito ospedaliero, in quanto l'impianto è ingombrante e moderatamente costoso. Piccoli spirometri elettronici possono rivelarsi utili per il loro uso portatile, ma il costo limita la loro diffusione. Le registrazioni spirometriche, sono utili per diagnosticare l'asma e stabilirne la gravità; e le registrazioni ad

intervalli regolari (in relazione al grado di severità della patologia) assicurano un monitoraggio a lungo termine sia del processo infiammatorio dell'asma, sia della risposta terapeutica. La spirometria, a differenza del monitoraggio del picco di flusso, è particolarmente utile per valutare il miglioramento del paziente con grave compromissione della funzionalità respiratoria, come ad esempio gli anziani con asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva, perché i valori del PEF possono mantenersi relativamente costanti, pur in presenza di una significativa riduzione dei valori spirometrici complessivi.

Picco di flusso espiratorio. Un importante ausilio per la diagnosi di asma e per il conseguente trattamento terapeutico è il misuratore del picco di flusso espiratorio. In alcuni paesi, i misuratori di picco di flusso sono disponibili con prescrizione medica. Le recenti versioni di misuratori di picco di flusso sono relativamente poco costose (almeno nei Paesi ad alto tenore di vita), portatili, in materiale plastico, ideali per quei pazienti che li utilizzano a domicilio, giorno dopo giorno, per il monitoraggio quotidiano dell'asma.

I misuratori di picco di flusso sono utili, soprattutto a livello di medicina di base, a supporto della diagnosi di asma nel caso in cui vi sia un miglioramento del PEF di almeno 15% dopo inalazione di un broncodilatatore o dopo un ciclo di trattamento steroideo¹⁹. I misuratori di PEF sono anche utilizzati come strumenti di monitoraggio continuo in quei pazienti nei quali non è possibile ripetere ad intervalli regolari l'esame spirometrico (Figura 1-6). Infine, il regolare monitoraggio domiciliare del PEF è a volte utile al paziente per rendersi conto di eventuali segnali di deterioramento funzionale. Diversi studi hanno dimostrato che i sintomi riferiti dai pazienti sono indicatori inattendibili di limitazione del flusso aereo^{20, 21}. La scarsa percezione della gravità dell'asma da parte del paziente e del medico, è ritenuta una delle maggiori cause di indugio nel trattamento, e contribuisce così alla maggior gravità e mortalità delle riacutizzazioni asmatiche²². Ciò riguarda però una minoranza dei pazienti. Infatti, uno studio ha evidenziato che, durante le esacerbazioni, i sintomi precedono l'inizio del declino della funzione respiratoria²³. Inoltre, una recente rassegna della Cochrane ha evidenziato come nell'autogestione dell'asma i piani di azione scritti basati sul PEF non sono migliori di quelli basati solo sui sintomi²⁴.

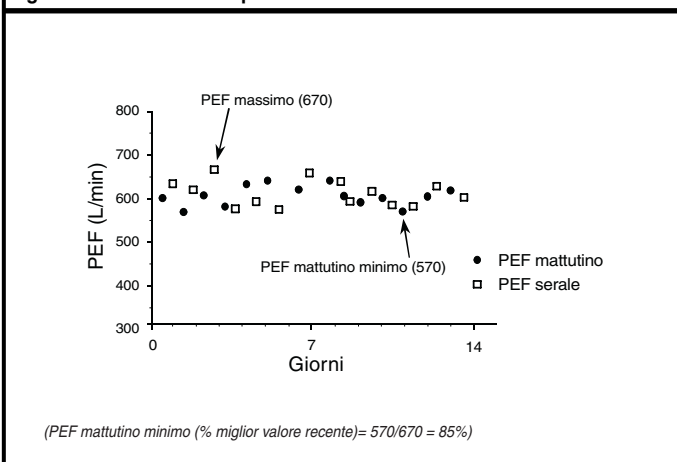
È importante notare che le misurazioni di PEF non sono sempre correlate con altre misurazioni di funzionalità respiratoria in pazienti asmatici, e non sono necessariamente intercambiabili per la valutazione della gravità dell'asma²⁵. Per esempio in bambini con asma, quando l'ostruzione al flusso e la cattura dei gas peggiorano, il PEF può sottovalutare il grado di ostruzione bronchiale, rimanendo su valori normali²⁶. Inoltre, nei bambini le misurazioni del PEF non sono sempre correlate ai sintomi o ad altre misurazioni indicanti la gravità di malattia²⁷.

Per queste ragioni, le misurazioni del PEF risultano idealmente comparabili solo con le precedenti misurazioni migliori dei pazienti stessi. Al fine di ottenere misurazioni del PEF affidabili, il paziente deve ricevere istruzioni accurate, in quanto il PEF, è sforzo dipendente e, a differenza del VEMS e CVF, viene

eseguito dal paziente senza un controllo diretto di personale tecnico. Quando indicato, il misuratore del PEF dovrebbe essere usato regolarmente ogni giorno, per più settimane e mesi, in modo da stabilire la gravità della malattia e controllare la risposta al trattamento. La gravità dell'asma si riflette non solo sul grado di limitazione del flusso aereo, ma anche sulla sua variabilità, particolarmente nel corso delle 24 ore (Figura 1-6). Idealmente, il PEF andrebbe misurato al mattino, quando i valori sono più bassi, e alla sera quando i valori sono generalmente massimi.

Un metodo per descrivere la variabilità giornaliera del PEF è l'ampiezza (la differenza tra valore pre-broncodilatatore del mattino e valore post-broncodilatatore della sera precedente), espressa come percentuale del valore medio giornaliero di PEF²⁸. Un altro metodo è la misurazione mattutina del valore minimo di PEF pre-broncodilatatore di 1 settimana, espresso come percentuale del recente miglior valore (Min%Max)²⁹ (Figura 5-3). Quest'ultimo metodo è risultato il migliore indice di labilità delle vie aeree basato sul PEF, perché richiede una sola registrazione giornaliera, è meglio correlato all'iperresponsività bronchiale si calcola facilmente²⁹.

Figura 5-3. Un indice semplice di variazione del PEF.



La variabilità giornaliera del PEF maggiore del 20% è considerata diagnostica di asma, la maggior variabilità risulta proporzionale alla gravità della patologia (Figura 1-6)²⁸. Comunque, bisogna notare che in presenza di asma lieve intermittente o di patologia grave non trattabile, la variabilità del PEF può non essere presente o può ridursi. Nell'asma più grave, la variabilità giornaliera e la reversibilità potrebbero non essere riscontrabili fino al termine del trattamento steroideo. Anche in questo caso, nelle forme più gravi di malattia, potrebbe essere necessario un trattamento steroideo di più settimane prima che la reversibilità divenga apparente.

È concepibile che la fedeltà del paziente al trattamento possa aumentare, quando è il paziente stesso a notare una risposta al trattamento. Sebbene il monitoraggio a lungo termine del PEF in pazienti con asma persistente sia ideale e auspicabile³⁰, non è sempre possibile, per ragioni di costo, cooperazione, e

disponibilità dei misuratori di picco di flusso. Comunque, il monitoraggio a breve termine è particolarmente raccomandato al fine di stabilire una diagnosi, identificare eventuali fattori ambientali di rischio e valutare eventuali modifiche terapeutiche.

Oltre che nei pazienti con scarsa percezione dei sintomi, il monitoraggio a lungo termine del PEF è particolarmente raccomandato ai pazienti con asma grave e ai pazienti ospedalizzati almeno una volta, che non possano essere sottoposti con regolarità ad esame spirometrico. Una controindicazione al monitoraggio a lungo termine del PEF, soprattutto nei pazienti più gravi, è l'eventuale comparsa di un'ostruzione paradossa con le manovre espiratorie forzate che può essere documentata dal peggioramento del VEMS ripetendo la spirometria in modo seriato³¹.

Il PEF dovrebbe essere sfruttato non solo al fine della diagnosi e della valutazione della gravità, ma anche per riconoscere le cause professionali di asma. Quando utilizzato per questo fine, il PEF dovrebbe essere controllato più di due volte al giorno, prestando particolare attenzione agli eventuali cambiamenti verificatisi in ambiente lavorativo e al di fuori di esso³². Se, in presenza di scarsi sintomi, tali test non sono di supporto alla diagnosi di asma, è solitamente consigliabile mantenere il monitoraggio ed effettuare rivalutazioni periodiche fino all'ottenimento di una chiara diagnosi. In tali circostanze, il medico dovrebbe considerare particolarmente l'anamnesi familiare del paziente, l'età e gli eventuali fattori di rischio per asma, prima di decidere la diagnosi e conseguentemente il trattamento.

In caso dubbio, un ciclo terapeutico di breve durata con β_2 -agonisti e glucocorticoidi per via inalatoria, è considerato uno dei metodi più certi per la diagnosi di asma, soprattutto se combinato al monitoraggio con PEF. La chiara consapevolezza del grado di disfunzione polmonare (come per esempio con misurazioni giornaliere di PEF) relativo ad un periodo specifico non solo permette di individuare eventuali cause ambientali di asma, ma fornisce anche il criterio di valutazione della gravità della malattia e delle influenze ambientali, permettendo di osservare la risposta al trattamento. Il medico deve sempre avere la certezza della diagnosi, per le importanti conseguenze che essa avrà sul paziente, per tutta la vita. L'esigenza di una conferma diagnostica differisce per un paziente con sintomi gravi e considerevole disfunzione polmonare, rispetto a pazienti asintomatici.

Iperresponsività bronchiale. In pazienti con frequenti sintomi di asma, ma funzionalità respiratoria nella norma, la valutazione dell'iperresponsività bronchiale con metacolina, istamina e test da sforzo può essere utile per la diagnosi di malattia³³. È affidabile, oggettiva e non è influenzata da variazioni nella percezione dei sintomi o da atteggiamenti diagnostici¹³ anche se, quando confrontata con la diagnosi clinica di asma, pur essendo sensibile, ha minore specificità³⁴. Per tale ragione un test negativo potrebbe aiutare ad escludere la diagnosi di asma persistente, ma la positività del test non sempre può significare la presenza di asma. L'utilità del test nel

confermare la diagnosi è tanto maggiore, quanto maggiore è la probabilità clinica, cioè tanto più frequenti e caratteristici sono i sintomi riferiti dal paziente³⁵. Questo perché l'iperresponsività bronchiale è stata descritta anche in pazienti con rinite allergica³⁶ e in pazienti con limitazione al flusso aereo causata da condizioni diverse dalla patologia asmatica, per esempio fibrosi cistica³⁷, bronchiectasie e broncopneumopatia cronica ostruttiva³⁸. Viceversa, in epidemiologia, il test risulta avere un'alta specificità e una bassa sensibilità, quando confrontato con altri strumenti epidemiologici come i questionari³⁹ ed è migliore di vari indici derivati dal PEF nell'individuare i soggetti con asma⁴⁰.

Misurazione dei marcatori non invasivi di infiammazione delle vie aeree

La valutazione dell'infiammazione delle vie aeree nell'asma potrebbe essere effettuata esaminando gli eosinofili e le cellule metacromatiche⁴¹ riscontrati nell'espettorato spontaneo o indotto tramite soluzione salina ipertonica. Inoltre, i livelli di ossido nitrico (NO)⁴² e monossido di carbonio (CO)⁴³ espirati, sono stati considerati marcatori non invasivi suggestivi di infiammazione delle vie aeree nell'asma. I livelli esalati di NO e CO sono elevati in pazienti asmatici, (che non assumono glucocorticoidi inalatori) rispetto a pazienti non asmatici, ma questo non è specifico dell'asma. Né la presenza di eosinofili nell'espettorato né tanto meno il gas esalato, sono ancora stati valutati dal punto di vista prospettico, quali ausili alla diagnosi di asma. Si ha quindi la necessità di disporre di ulteriori misurazioni non invasive di infiammazione delle vie aeree, che siano ulteriormente discriminanti.

Prove allergologiche

Una valutazione allergologica corretta non può prescindere da una accurata anamnesi volta ad accertare i rapporti causali tra la comparsa dei sintomi e l'esposizione agli allergeni.

La presenza di una componente allergica nell'asma viene in seguito confermata tramite i test cutanei o la misurazione delle IgE specifiche nel siero, quest'ultimo da considerarsi esame di secondo livello. Questi test non diagnosticano la malattia, ma sono utili per identificare i fattori di rischio e le cause scatenanti, al fine di suggerire misure di controllo ambientale appropriate.

Le prove allergometriche cutanee rappresentano lo strumento diagnostico di primo livello per evidenziare lo stato atopico e i prick test sono quelli più comunemente usati nella pratica clinica. Le loro caratteristiche di semplicità, rapidità di 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.

Causa principale di falsi positivi è il dermatografismo di qualsivoglia natura. I falsi negativi sono dovuti per lo più a iporeattività cutanea, che si manifesta in seguito all'uso di farmaci quali gli antistaminici oppure per l'impiego di estratti allergenici incongrui o infine per errori tecnici. I test cutanei, inoltre, non devono essere praticati, in quanto non attendibili, se il paziente ha una dermatite estesa in atto. In tutti i casi

sopra citati è indispensabile eseguire il dosaggio delle IgE specifiche sieriche, che presenta una buona correlazione con i prick test, non è influenzato dall'uso di farmaci ma è caratterizzato da un elevato costo ed ha inoltre tempi di risposta più lunghi. È da tener presente comunque che la positività dei test cutanei o la presenza di IgE specifiche sieriche non indica necessariamente che la patologia è 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 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 professionale³². Se ne sconsiglia l'uso routinario, dal momento che è di scarsa utilità diagnostica e non è scevro da rischi.

Infine, in considerazione della stretta correlazione tra rinite e asma, la valutazione allergologica deve sempre comprendere lo studio accurato delle prime vie aeree.

L'indagine morfologica del naso infatti rappresenta un elemento indispensabile al corretto inquadramento diagnostico della rinite⁴⁴.

GRUPPI DIAGNOSTICI PARTICOLARMENTE DIFFICILI

In questa sezione viene dedicata un'attenzione particolare ai difficili problemi nella diagnosi di asma nei bambini e negli anziani, in relazione all'esposizione professionale a fattori di rischio, all'asma stagionale ed alla tosse come equivalente asmatico. Per formulare una diagnosi d'asma in tali gruppi di pazienti, risultano estremamente utili le misurazioni della limitazione e variabilità del flusso aereo.

Asma Infantile

La diagnosi di asma nei bambini può rappresentare un difficile problema, soprattutto perché sibili e tosse episodici costituiscono i sintomi più frequenti delle patologie infantili, in particolare per i bambini al di sotto dei 3 anni³. Nonostante i medici siano sempre più incoraggiati a formulare diagnosi positiva di asma in presenza di sintomi periodici quali sibili, dispnea e tosse (ed in particolare se tali sintomi si presentano di notte e nelle prime ore del mattino), il processo alla base della patologia potrebbe essere diverso nei bambini piccoli rispetto ai bambini più grandi ed agli adulti⁴⁵. L'impiego della definizione di "asma" per descrivere la patologia di tali bambini comporta rilevanti conseguenze cliniche. Implica infatti una sindrome nella quale si riscontra infiammazione delle vie aeree e per la quale esiste uno specifico protocollo di gestione.

Più piccolo è il bambino, maggiore sarà la possibilità che una diagnosi alternativa possa spiegare i sibili ricorrenti. Cause alternative di sibili ricorrenti nei bambini piccoli includono fibrosi cistica, inalazione di un corpo estraneo, inalazioni ricorrenti di latte, discinesia ciliare primitiva, immunodeficienza primitiva,

cardiopatie congenite, tracheomalacia, malformazioni congenite che provocano restringimento delle vie aeree intratoraciche. Caratteristiche quali la comparsa di sintomi nel periodo neonatale, associata ad insufficienza di crescita, sintomi collegati al vomito e segni cardiovascolari o polmonari, suggeriscono tutti una diagnosi alternativa ed indicano la necessità di ulteriori accertamenti quali il test del sudore, per escludere la diagnosi di fibrosi cistica, misurazioni della funzione immunitaria e studi sul reflusso. La radiografia al torace costituisce un test diagnostico potenzialmente utile, tuttavia è opportuno considerare indagini di secondo livello come fibro-broncoscopia, phmetria esofagea, TAC, HRCT, RNM, ecc.

Tra i bambini per i quali viene esclusa una diagnosi alternativa, esiste la possibilità che i sibili ricorrenti non abbiano una patogenesi uniforme sottostante³. Tuttavia, esistono due modelli generali di sibilo nei bambini piccoli. Alcuni bambini piccoli, che presentano episodi ricorrenti di respiro sibilante, associati ad infezioni respiratorie virali acute, spesso con un primo episodio associato a bronchiolite da virus respiratorio sinciziale, provengono da famiglie non atopiche e non presentano loro stessi caratteristiche di atopia^{46, 47}. Questi bambini piccoli generalmente superano tali sintomi nel corso degli anni prescolari e non mostrano ulteriori conseguenze di asma, sebbene possano presentare alterazioni minori della funzionalità respiratoria e iperresponsività delle vie aeree. Questa sindrome potrebbe essere maggiormente legata alla geometria delle vie aeree piuttosto che alla loro infiammazione⁴⁸, e pertanto potrebbe differire, dal punto di vista meccanico, dalla patologia infiammatoria cronica più stabilizzata, caratteristica dell'asma nei bambini più grandi e negli adulti.

Altri bambini piccoli affetti da asma presentano un quadro atopico, spesso associato ad eczema, e sviluppano, nell'ultima fase della prima infanzia, sintomi di asma che persistono nel corso di tutta l'infanzia e della vita adulta⁴⁹. In questi bambini, le particolarità caratteristiche dell'infiammazione delle vie aeree si riscontrano perfino durante la fase della prima infanzia. Tuttavia, non esistono test clinici pratici che si possano eseguire per stabilire la presenza di infiammazione bronchiale e non sono ancora disponibili marcatori specifici che permettano di prevedere la prognosi di un singolo bambino. Nonostante ciò, nei bambini più piccoli con sibili ricorrenti, una storia familiare di asma, associata ad altre manifestazioni atopiche del bambino, viene significativamente collegata alla presenza di asma all'età di 6 anni⁵⁰. L'insorgenza del sibilo in tenera età (al di sotto dei 2 anni) costituisce uno scarso fattore predittivo per comprendere se l'asma persisterà nel corso dell'infanzia^{3, 46, 47}. La relazione tra il respiro sibilante associato alle infezioni virali ricorrenti ed il successivo sviluppo di asma persistente, richiede ulteriori approfondimenti. Non solo i meccanismi eziologici dell'asma nei bambini non sono chiari, ma si riscontra anche una notevole riluttanza da parte dei medici a formulare una diagnosi e, pertanto, ad iniziare un trattamento appropriato. Dato che i sintomi del tratto respiratorio inferiore simili ai sintomi di asma sono molto frequenti nell'infanzia (e si presentano spesso in

associazione con sintomi delle alte vie respiratorie), spesso è difficile fare una diagnosi corretta, e di conseguenza si rischia di privare il bambino di farmaci antiastmatici. Sebbene per i bambini piccoli esista il rischio di utilizzare farmaci a dosaggi superiori a quelli consigliati, gli episodi di sibilo si potrebbero ridurre, per durata o intensità, applicando efficacemente farmaci antinfiammatori e broncodilatatori al posto di quelli antibiotici. Per questo motivo si incoraggia il personale medico all'utilizzo della parola "asma" piuttosto che di una terminologia alternativa per descrivere sibili ricorrenti associati ad episodi di tipo virale nei primi anni dell'infanzia.

L'asma, in tutte le fasce d'età può presentarsi anche soltanto sotto forma di tosse ripetuta, specialmente notturna, a seguito di esercizio fisico ed in corrispondenza di patologie virali, anche se questi esempi sono particolarmente comuni come espressione di patologia nei bambini. La presenza di tosse notturna ricorrente, in un bambino altrimenti sano, dovrebbe far sorgere il sospetto diagnostico di asma. Nei bambini al di sotto dei 5 anni, la diagnosi di asma deve basarsi in larga parte sul giudizio clinico, su una valutazione dei sintomi e dell'esame obiettivo. La misurazione della limitazione del flusso aereo e dell'iperresponsività delle vie aeree in neonati e bambini piccoli sono da considerarsi solo come strumento di ricerca, perché richiedono una attrezzatura complessa e sono difficili da eseguire⁵¹. Probabilmente il mezzo più affidabile per ottenere una diagnosi di asma nel bambino (ed anche in molti adulti) è quello di sperimentare trattamenti diversi. Le caratteristiche utili ai fini della prognosi includono una storia familiare di asma od eczema e la presenza di eczema in un bambino piccolo con sintomi respiratori⁴⁷. Ai bambini dai 4 ai 5 anni si può insegnare ad usare un misuratore di PEF e si possono ottenere letture affidabili. Tuttavia, a meno che non vi sia un'attenta supervisione da parte dei genitori su quando e come vengono effettuate le misurazioni, il risultato delle registrazioni del PEF nei bambini può non essere affidabile⁵². L'impiego di diari giornalieri per registrare i sintomi, il PEF ed il trattamento, si è dimostrato uno strumento fondamentale nelle strategie di gestione dell'asma.

Alcuni bambini con asma presentano soltanto sintomi indotti da sforzo ed è pertanto opportuno eseguire un test da sforzo a conferma diagnostica. L'esecuzione di un test da sforzo può essere indicata anche nei bambini con asma lieve, nei quali le manifestazioni cliniche non siano ben definite. Nell'ambulatorio medico può essere facilmente svolto un protocollo di corsa della durata di 6 minuti. Questa applicazione, combinata alle misurazioni della limitazione del flusso aereo (VEMS o PEF), può risultare estremamente utile per diagnosticare con certezza l'asma⁵³, soprattutto se la tosse che si scatena durante l'esercizio fisico è simile alla tosse spontanea notturna.

Asma negli Anziani

Anche nei pazienti anziani, come nei bambini, spesso l'asma non viene diagnosticato, o si può facilmente riscontrare una diagnosi errata⁵⁴. Negli anziani, l'asma non diagnosticato costituisce una causa frequente di sintomi respiratori trattabili, nonostante il danno polmonare conseguente al fumo o

all'esposizione prolungata a fattori inquinanti ambientali inalati provochi patologie quali bronchite, enfisema o fibrosi polmonare. Un'ulteriore complicanza, ai fini di una precisa diagnosi, è costituita dalla difficoltà, da parte di alcune persone anziane, di svolgere i test della funzionalità respiratoria, PEF incluso. Di conseguenza, è estremamente difficile fare una diagnosi di asma o di bronchite cronica basandosi puramente sui sintomi.

L'asma ad esordio tardivo occasionalmente si presenta in associazione con vasculite e marcata eosinofilia (sindrome di Churg-Strauss). Nei pazienti più anziani, un asma di lunga durata potrebbe sfociare in una fase distruttiva grave associata ad aspergilloso broncopolmonare allergica. Generalmente l'asma ad insorgenza tardiva non è associato ad evidenza di sensibilizzazione ad allergeni specifici.

Negli anziani il fumo e l'elevato livello di IgE nel siero sembrano essere fattori determinanti indipendenti della limitazione cronica del flusso aereo, nonostante essi possano interagire⁵⁵. Ciò ha portato ad un crescente consenso sul fatto che la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), associata ad una prolungata storia di fumo, possa costituire un'importante componente infiammatoria che risponde all'intervento farmacologico antinfiammatorio, rendendo più indistinta la demarcazione tra asma ed altre forme di patologia polmonare ostruttiva⁵⁶. In presenza di dubbio, un trattamento a base di glucocorticoidi, in cui si riscontra un miglioramento del VEMS maggiore del 12% e di 200 ml o del PEF maggiore del 15%, accompagnato da un miglioramento dei sintomi e da un ridotto fabbisogno di broncodilatazione, generalmente conferma l'asma come causa di sintomi respiratori cronici. Tuttavia, anche un terzo degli anziani affetti da BPCO presenta un'ostruzione bronchiale parzialmente reversibile⁵⁷. Pertanto, la reversibilità parziale dell'ostruzione bronchiale, a differenza di quella completa, non è di per sé diagnostica di asma, ma costituisce un elemento da considerare nel contesto della valutazione clinica e anamnestica⁵⁷.

Gli anziani sono suscettibili ad episodi di respiro sibilante, dispnea e tosse provocati da insufficienza ventricolare sinistra (talvolta erroneamente definiti come asma cardiaco)⁵⁴. La presenza di un aumento dei sintomi a seguito di sforzo fisico e durante la notte può peggiorare la confusione diagnostica. Un'attenta anamnesi ed un approfondito esame obiettivo per cercare caratteristiche di patologia cardiaca ischemica e disfunzione cardiaca, in combinazione con un elettrocardiogramma ed una radiografia del torace, generalmente chiariscono la situazione; se ciò nonostante dovesse persistere il dubbio, può risultare utile un trattamento diuretico.

La diagnosi di asma è difficile nei soggetti anziani e la valutazione della gravità costituisce inoltre un problema particolare, a causa della ridotta percezione dei sintomi e della loro gravità e per l'ormai acquisito adattamento al nuovo stile di vita da parte dei pazienti, in confronto a gruppi di pazienti più giovani.

Il frequente coesistere di altre patologie, anche invalidanti,

Figura 5-4. Panoramica delle pneumopatie.

PNEUMOPATIE	
consistono in	
INFEZIONI Semplice raffreddamento, bronchioliti, polmoniti, tubercolosi, HIV/AIDS e infezioni opportuniste correlate	
e	
PATOLOGIE OSTRUTTIVE	PATOLOGIE RESTRITTIVE
<u>Localizzate</u> Paralisi corda vocale Carcinoma del laringe Carcinoma tracheale Carcinoma bronchiale Corpi estranei Displasia broncopolmonare	<u>Patologie polmonari</u> Alveoliti allergiche estrinseche Sarcoidosi Alveoliti fibrosanti Asbestosi Polmoniti eosinofile
<u>Generalizzate</u> BPCO Asma Bronchiolite obliterante Fibrosi cistica Bronchiectasie	<u>Patologie pleuriche</u> Versamenti pleurici Pneumotorace <u>Deformità della gabbia toracica</u> Cifoscoliosi <u>Debolezza dei muscoli respiratori</u> <u>Problemi sottodiaframmatici</u> Obesità Ascite

rende probabilmente più utile una stima dello stato di salute o del livello di autonomia funzionale piuttosto che una valutazione di gravità dell'asma basata su dati funzionali respiratori. Inoltre, la depressione e la dispnea, ma non la gravità dell'ostruzione bronchiale, contribuiscono a spiegare la maggior parte della varianza nello stato di salute percepito dall'asmatico anziano⁵⁸.

Asma Professionale

L'asma acquisito tramite esposizione ad agenti inquinanti nell'ambiente di lavoro è spesso difficile da diagnosticare, a meno che l'operatore sanitario non venga informato di tale possibilità. È noto che molti inalanti chimici possono provocare l'asma nell'ambiente professionale (**Figura 3-4**). Essi variano tra elementi chimici a basso peso molecolare, altamente reattivi (quali gli isocianati), immunogeni noti (quali i sali di platino), piante complesse e prodotti biologici animali. A causa della sua insorgenza insidiosa, l'asma professionale molto spesso viene erroneamente diagnosticato come bronchite cronica o come forma di BPCO e pertanto non viene trattato per niente oppure in modo inappropriato. La diagnosi richiede un'anamnesi professionale definita, specialmente in relazione all'esposizione ad agenti sensibilizzanti, all'assenza di sintomi di asma prima dell'inserimento sul posto di lavoro. È indispensabile inoltre la documentazione dell'esistenza di un rapporto tra sviluppo di sintomi sul posto di lavoro e loro riduzione in conseguenza

dell'allontanamento dall'ambiente lavorativo. Per confermare la diagnosi di asma professionale risultano utili le misurazioni della funzionalità respiratoria, come ad esempio la misurazione seriale del PEF sul lavoro e lontano dal lavoro (le singole misurazioni sono meno sensibili ed indicative rispetto alle misurazioni seriali) e test specifici di provocazione bronchiale⁵⁹. Poiché è accertato che l'asma professionale può persistere o peggiorare progressivamente, anche in assenza di esposizione continuativa all'agente causale⁶⁰, sono necessari in questi casi una diagnosi precoce, un appropriato e definitivo allontanamento da agenti inquinanti, nonché il trattamento farmacologico.

Asma Stagionale

In alcuni individui sensibilizzati si possono avere riacutizzazioni stagionali dovute agli aumenti stagionali di specifici allergeni aerodispersi. Alcuni esempi includono betulla⁶¹, erba⁶², *Alternaria*⁶³ e pollini di ambrosia⁶⁴. L'asma stagionale è spesso associato a rinite allergica. Questo tipo di asma può manifestarsi in modo intermittente, mentre il paziente rimane completamente asintomatico tra una stagione e l'altra; in alternativa, potrebbe manifestarsi un peggioramento stagionale dei sintomi di asma in un paziente affetto da asma persistente.

Tosse come equivalente asmatico

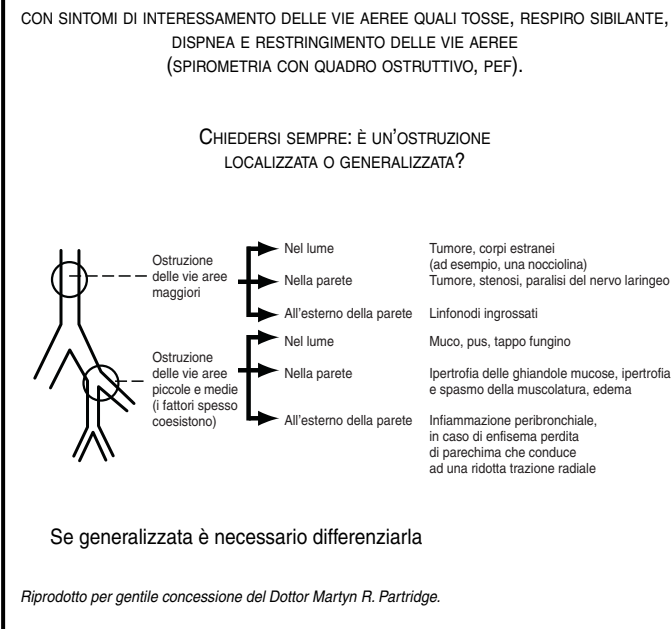
Anche per i pazienti affetti da tosse come equivalente asmatico, la diagnosi può facilmente essere misconosciuta⁶⁵. Questi pazienti presentano come principale, se non unico sintomo, la tosse, che si manifesta di notte; di conseguenza, le valutazioni fatte durante il giorno possono essere normali. Per questi pazienti sono particolarmente importanti la documentazione della variabilità della funzionalità respiratoria o dell'iperresponsività delle vie aeree e, quando possibile, la ricerca di eosinofili nell'espettorato. All'interno di questo gruppo vi sono pazienti che tossiscono ed hanno eosinofili nell'espettorato, il cui indice di funzionalità respiratoria (valutato tramite spirometria ed iperresponsività delle vie aeree), risulta normale⁶⁶.

Alcuni pazienti con ipertensione trattata con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) o pazienti con reflusso gastroesofageo, gocciolamento rinofaringeo o sinusite cronica, possono sviluppare una tosse che somiglia alla tosse come equivalente asmatico⁶⁷.

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

L'asma è una delle cause più comuni di sintomatologia respiratoria, ma rappresenta soltanto una causa di patologia polmonare (**Figura 5-4**). Nella conferma di diagnosi di asma è importante dimostrare (preferibilmente tramite spirometria), la limitazione del flusso aereo, reversibile e variabile. Nonostante nei bambini sia l'asma, sia le infezioni respiratorie acute producano respiro sibilante, come conseguenza di una ostruzione diffusa delle vie aeree, i sintomi respiratori possono

Figura 5-5. Diagnosi differenziale delle patologie ostruttive delle vie aeree.



insorgere anche da ostruzione localizzata delle vie aeree e dall'inalazione di corpi estranei⁶⁸, possibilità che devono sempre venire prese in considerazione nella diagnosi differenziale (**Figura 5-5**). Un'altra diagnosi da considerare, sia per pazienti adulti che per bambini, è la pseudo-asma, prevalentemente causata da disfunzione delle corde vocali⁶⁹.

Negli adulti fumatori o ex-fumatori l'asma sovrapposto a BPCO costituisce un problema comune.

CLASSIFICAZIONE DELL'ASMA

L'asma può venire classificato sulla base di eziologia, gravità e andamento dell'ostruzione al flusso aereo.

Eziologia

Sono stati fatti numerosi tentativi per classificare l'asma secondo l'eziologia, soprattutto in relazione ad agenti ambientali sensibilizzanti. Tale classificazione tuttavia è limitata dall'esistenza di pazienti per i quali non viene identificata nessuna causa ambientale. Nonostante ciò, un tentativo di identificare una causa ambientale specifica per l'asma in un singolo paziente, dovrebbe costituire parte integrante della valutazione clinica iniziale, in quanto permette l'impiego di strategie per evitare il contatto con la causa ambientale nella gestione dell'asma.

Gravità

Le valutazioni convenzionali sulla gravità dell'asma sono caratterizzate da una valutazione combinata dei sintomi, delle quantità di β_2 -agonisti impiegati e della funzionalità respiratoria (**Figura 5-6**). Una valutazione di asma, basata su indici clinici o sintomatici di gravità della patologia nel corso dell'anno precedente, si è dimostrata collegata agli indici patologici di infiammazione delle vie aeree⁷⁰. Sia il livello di limitazione del flusso aereo che la sua variabilità, permettono la suddivisione dell'asma in 4 livelli di gravità: intermittente, lieve persistente, persistente di media gravità e grave persistente. Questa classificazione è di grande importanza per la gestione della patologia, in occasione della valutazione iniziale del paziente, perché il trattamento dell'asma comporta un approccio graduale, nel quale il livello terapeutico viene incrementato con l'aumento della gravità dell'asma.

La gravità dell'asma di un paziente può essere classificata secondo uno dei quattro gradi, basati sulle caratteristiche cliniche presenti prima dell'inizio del trattamento (**Figura 5-6**). Quando il paziente è già sottoposto a trattamento, la classificazione di severità dovrebbe basarsi sulle caratteristiche cliniche presenti e sul livello del regime di medicazione giornaliera che viene somministrato al paziente in quel momento⁷¹ (**Figura 5-7**). Pertanto, se si riscontrano sintomi di asma lieve persistente, nonostante la somministrazione di trattamento di mantenimento appropriato in relazione al grado riscontrato di asma, il paziente dovrebbe essere considerato come affetto da asma persistente di media gravità.

Figura 5-6. Classificazione di gravità dell'asma sulla base delle caratteristiche cliniche prima del trattamento.

LIVELLO 1: Intermittente
Sintomi meno di una volta a settimana Riacutizzazioni di breve durata Sintomi notturni non più di due volte al mese • VEMS $\geq$ 80% del predetto o PEF $\geq$ 80% del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS < 20%
LIVELLO 2: Lieve persistente
Sintomi più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il riposo notturno Sintomi notturni più di due volte al mese • VEMS $\geq$ 80% del predetto o PEF $\geq$ 80% del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS 20-30%
LIVELLO 3: Persistente di media gravità
Sintomi giornalieri Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il riposo notturno Sintomi notturni più di una volta alla settimana Utilizzo giornaliero di β_2-agonisti inalatori a breve durata d'azione • VEMS 60-80% del predetto o PEF 60-80% del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS > 30%
LIVELLO 4: Grave persistente
Sintomi giornalieri Riacutizzazioni frequenti Frequenti sintomi di asma notturno Limitazione delle attività fisiche • VEMS $\leq$ 60% del predetto o PEF $\leq$ 60% del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS > 30%

Figura 5-7. Classificazione di gravità dell'asma con regimi giornalieri di trattamento e risposta alla terapia.

ATTUALE LIVELLO DI TRATTAMENTO			
	Livello 1: Intermittente lieve	Livello 2: Lieve persistente	Livello 3: Persistente di media gravità
Sintomi del paziente e funzione respiratoria in trattamento	LIVELLO DI GRAVITÀ		
<i>Livello 1: Intermittente</i> Sintomi meno di una volta la settimana Brevi riacutizzazioni Sintomi notturni non più di due volte al mese Funzione respiratoria normale tra gli episodi	Intermittente	Lieve persistente	Persistente di media gravità
<i>Livello 2: Lieve persistente</i> Sintomi più di una volta la settimana ma meno di una volta al giorno Sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta la settimana Funzione respiratoria normale tra gli episodi	Lieve persistente	Persistente di media gravità	Grave persistente
<i>Livello 3: Persistente di media gravità</i> Sintomi giornalieri Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il sonno Sintomi notturni almeno una volta la settimana 60% < VEMS < 80% del predetto oppure 60% < PEF < 80% del miglior risultato personale	Persistente di media gravità	Grave persistente	Grave persistente
<i>Livello 4: Grave persistente</i> Sintomi giornalieri Frequenti riacutizzazioni Frequenti sintomi di asma notturno VEMS ≤ 60% del predetto oppure PEF ≤ 60% del miglior risultato personale	Grave persistente	Grave persistente	Grave persistente

Allo stesso modo, in un paziente che presenta sintomi di asma persistente di media gravità, nonostante la somministrazione appropriata di trattamento farmacologico di mantenimento, i sintomi si dovrebbero considerare come tipici dell'asma grave persistente. Pertanto, la combinazione del livello attuale dei sintomi e lo stadio attuale del trattamento applicato, dovrebbero permettere la determinazione della gravità dell'asma del paziente e l'appropriato trattamento di mantenimento corrispondente. Quando il controllo dell'asma viene raggiunto e mantenuto per un periodo sufficiente, si dovrebbe provare una riduzione del trattamento. Se il controllo dell'asma viene mantenuto, il paziente dovrebbe venire riclassificato in relazione al nuovo trattamento di mantenimento.

La gravità delle riacutizzazioni di asma spesso viene sottovalutata dai pazienti, dai loro familiari e dai medici. Le ragioni alla base di ciò sono complesse ma includono il mancato impiego dei test della funzionalità respiratoria come metodo di valutazione. Se le riacutizzazioni gravi di asma non vengono riconosciute e trattate in modo appropriato, possono risultare fatali⁷².

È pertanto di grande importanza riconoscere che qualsiasi paziente affetto da asma, anche lieve, su base cronica, può avere una riacutizzazione di asma grave. Sono stati identificati specifici fattori associati ad un più alto rischio di mortalità conseguente ad asma⁷³. Essi includono una storia precedente di attacchi acuti con rischio di morte, ospedalizzazione nel corso dell'anno precedente, problemi psicosociali, una storia di intubazione per asma, recente riduzione o cessazione di

trattamento con glucocorticoidi e non adesione al trattamento medico raccomandato.

Decorso nel tempo dell'ostruzione del flusso aereo

L'asma può inoltre venire classificato secondo i criteri di variabilità temporale dell'ostruzione del flusso aereo, monitorati tramite le misurazioni del PEF. Questa forma di classificazione può riflettere le distinte cause patologiche di limitazione del flusso aereo ed ha implicazioni terapeutiche. L'asma intermittente può essere definito come la presenza di episodi occasionali di sintomi respiratori e riduzioni di PEF (nell'ultimo anno) con PEF o VEMS normale e responsività delle vie aeree normale o quasi normale tra gli episodi di asma. Al contrario, l'asma persistente è caratterizzato da variabilità del PEF notturno e diurno, sintomi frequenti ed iperresponsività delle vie aeree. Alcuni pazienti affetti da asma persistente di lunga data con una componente irreversibile della patologia, non riescono a raggiungere una funzionalità respiratoria normale, nonostante la terapia intensiva con glucocorticoidi. Il termine asma instabile viene a volte impiegato per descrivere i pazienti che presentano iperresponsività delle vie aeree ed estrema variabilità dell'ostruzione delle vie aeree da un giorno all'altro. Tali pazienti sono particolarmente a rischio di riacutizzazioni improvvise, gravi e potenzialmente fatali.

BIBLIOGRAFIA

1. Sears MR. Natural history and epidemiology. In: Fitzgerald JM, Ernst P, Boulet LP, O'Byrne PM, eds. Evidence-based asthma management. Hamilton, BC: Decker; 2001. p. 1-12.
2. Helms PJ. Issues and unmet needs in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 159-65.
3. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1194-9.
4. Abramson MJ, Hensley MJ, Saunders NA, Wlodarczyk JH. Evaluation of a new asthma questionnaire. *J Asthma* 1991; 28: 129-39.
5. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; 2: 940-5.
6. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-7.
7. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999; 14: 32-8.
8. Jones PW. Quality of life measurement in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 885-7.
9. Killian KJ, Summers E, Watson RM, O'Byrne PM, Jones NL, Campbell EJ. Factors contributing to dyspnoea during bronchoconstriction and exercise in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1993; 6: 1004-10.
10. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37: 423-9.
11. O'Byrne P, Cuddy L, Taylor DW, Birch S, Morris J, Syrotiuk J. The clinical efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids as therapy in patients with mild asthma in primary care practice. *Can Respir J* 1996; 3: 169-175.
12. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 547-54.
13. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16 Suppl: 1-100.
14. Standardization of spirometry, 1994 update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
15. Snider GL. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 678.
16. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
17. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Buslijetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M and Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 418-24.
18. ATS standards for the diagnostic and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S121.
19. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 24 Suppl: 2S-8S.
20. 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: 490-6.
21. Kendrick AH, Higgs CM, Whitfield MJ, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. *BMJ* 1993; 307: 422-4.
22. Nowak RM, Pensler MI, Sarkar DD, Anderson JA, Kvale PA, Ortiz AE, et al. Comparison of peak expiratory flow and FEV1 admission criteria for acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 64-9.
23. Gibson PG, Wong BJ, Hepperle MJ, Kline PA, Girgis-Gabardo A, Guyatt G, et al. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 525-32.
24. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004107.
25. 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: 1565-70.
26. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000; 105: 354-8.

27. 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: 103-7.
28. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 323-30.
29. 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: 1320-5.
30. D'Souza WJ, Te Karu H, Fox C, Harper M, Gemmell T, Ngatuere M, et al. Long-term reduction in asthma morbidity following an asthma self-management programme. *Eur Respir J* 1998; 11: 611-6.
31. Pellegrino R, Violante B, Crimi E, Brusasco V. Time course and calcium dependence of sustained bronchoconstriction induced by deep inhalation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1262-6.
32. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997; 349: 1465-9.
33. Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway hyperresponsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 497-500.
34. O'Byrne P. Bronchial challenges by pharmacologic agents. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, eds. *Asthma*, 4th edition. London: Arnold; 2000. p. 92-103.
35. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
36. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 573-7.
37. 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: 209-14.
38. 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: 912-8.
39. Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Mellis CM. Continuing the debate about measuring asthma in population studies. *Thorax* 2001; 56: 406-11.
40. Lewis SA, Weiss ST, Britton JR. Airway responsiveness and peak flow variability in the diagnosis of asthma for epidemiological studies. *Eur Respir J* 2001; 18: 921-7.
41. 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: 866-9.
42. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997; 10: 1683-93.
43. Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1276-80.
44. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl 5): S147-S334.
45. Warner JO, Gotz M, Landau LI, Levison H, Milner AD, Pedersen S, et al. Management of asthma: a consensus statement. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1065-79.
46. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1665-9.
47. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood - a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1050-3.
48. 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: 133-8.
49. Holt PG, McMenamin C, Nelson D. Primary sensitization to inhalant allergens during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 1990; 1: 3-13.
50. 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: 1403-6.
51. Stick SM, Arnott J, Turner DJ, Young S, Landau LI, Lesouef PN. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1012-5.
52. 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: 572-4.

53. Eggleston PA. Exercise-induced asthma. In: Tinkleman DG, Naspitz CK, eds. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 429-46.
54. Dow L. Asthma in older people. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 195-202, discussion 3-5.
55. Tracey M, Villar A, Dow L, Coggon D, Lampe FC, Holgate ST. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV1. A longitudinal study in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 656-62.
56. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group [published erratum appears in *Lancet* 1998; 351: 1968]. *Lancet* 1998; 351: 773-80.
57. Antonelli Incalzi R, Bellia V, Maggi S, Imperiale C, Capparella O, et al. Reversible bronchial obstruction and disease-related health status in COPD. *Qual Life Res* 2002; 11: 517-525.
58. Dyer CAE, Hill SL, Stockley RA, Sinclair AJ. Quality of life in elderly subjects with a diagnostic label of asthma from general practice registers. *Eur Respir J* 1999; 14: 39-45.
59. Tarlo SM, Boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, Cote J, Hargreave FE, et al. Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma. *Can Respir J* 1998; 5: 289-300.
60. 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: 792-6.
61. Harju T, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Seasonal variation in childhood asthma hospitalisations in Finland, 1972-1992. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 436-9.
62. Mitakakis TZ, Tovey ER, Xuan W, Marks GB. Personal exposure to allergenic pollen and mould spores in inland New South Wales, Australia. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1733-9.
63. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 359-63.
64. Boulet LP, Cartier A, Thomson NC, Roberts RS, Dolovich J, Hargreave FE. Asthma and increases in nonallergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 399-406.
65. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300: 633-7.
66. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346-8.
67. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-7.
68. Mok Q, Piesowicz AT. Foreign body aspiration mimicking asthma. *Intensive Care Med* 1993; 19: 240-1.
69. Place R, Morrison A, Arce E. Vocal cord dysfunction. *J Adolesc Health* 2000; 27: 125-9.
70. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-9.
71. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1016-8.
72. Strunk RC. Identification of the fatality-prone subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 477-85.
73. Jalaludin BB, Smith MA, Chey T, Orr NJ, Smith WT, Leeder SR. Risk factors for asthma deaths: a populationbased, case-control study. *Aust N Z J Public Health* 1999; 23: 595-600.

CAPITOLO

6

EDUCAZIONE DEL PAZIENTE E DEI POSSIBILI INTERLOCUTORI E SOMMINISTRAZIONE DELLE CURE

MESSAGGI PRINCIPALI

- Un buon livello di cura dell'asma necessita di un alto numero di professionisti ben preparati, organizzati in modo da essere a disposizione del massimo numero di persone. Le linee guida per l'asma dovrebbero essere disponibili, ma adattate ad ogni singola esigenza locale: ogni gruppo dovrebbe "adottare" le linee guida adattandole alle proprie esigenze di cure di base, di secondo livello ecc. (**Evidenza D**).
- L'applicazione delle linee guida sarà più probabilmente efficace, e determinerà un cambiamento del comportamento degli operatori professionali, ove vi siano educazione relativa alle linee guida basata sulla pratica, sollecitazione di comportamenti in occasione di consultazioni e informazioni e ritorni (feedback) agli operatori sanitari relativamente alla loro gestione (**Evidenza B**).
- La educazione del paziente necessita di una stretta collaborazione tra paziente ed operatore sanitario, con frequenti controlli ed integrazioni. Lo scopo finale è guidare il paziente "all'auto-gestione" fornendogli le capacità e le conoscenze per controllare i propri sintomi e le proprie condizioni sotto la guida degli operatori sanitari. Gli interventi più approfonditi e preferibilmente sulla base di un "piano di autogestione" scritto, si sono dimostrati efficaci per la diminuzione della morbidità sia nell'adulto (**Evidenza A**) sia nel bambino (**Evidenza B**).
- Comunicazioni chiare tra operatori sanitari e pazienti per individuare i bisogni principali dei pazienti sono la chiave per aumentare la compliance (**Evidenza B**).

Definizione:

Educare significa fornire alla persona tutti gli strumenti conoscitivi e pratici allo scopo di farle adottare o modificare un comportamento, nel modo più adeguato ad affrontare la malattia con il minimo disagio.

Istruire significa dare informazioni teoriche su un determinato argomento o sull'esistenza e l'utilizzo di strumenti.

Formare significa preparare ad un compito specifico o ai fini di una necessità particolare.

Mentre l'istruzione del paziente rientra nei compiti di ogni medico, l'educazione richiede una presa di coscienza della necessità di educare, una scelta ed un impegno che non possono essere richiesti a tutti.

Sono state pubblicate nel 2002-2003 tre review Cochrane^(1, 2, 3) interamente dedicate ai risultati dell'educazione del paziente asmatico, i cui riferimenti diamo qui di seguito. Le conclusioni sono importanti, in quanto viene evidenziato che:

- Dare informazioni limitate non è sufficiente a modificare positivamente gli outcome della gestione dell'asma.
- Interventi più complessi di educazione vera e propria sono invece efficaci ed efficienti perché, ancorché costosi, possono portare a risparmi complessivi significativi.
- I programmi di educazione ed autogestione sono ugualmente efficaci se basati sulla rilevazione dei sintomi o del PEF o di entrambi.

Il capitolo tratta dell'organizzazione del personale sanitario, dell'applicazione delle linee guida, dell'addestramento e dell'autogestione del paziente, e della educazione dei familiari, allenatori, datori di lavoro e di tutte le altre persone che possono venire in contatto con asmatici. Esso comprende una serie di strumenti che potranno essere utili alla educazione del personale sanitario ed all'educazione dei pazienti.

Le seguenti condizioni sono essenziali per rendere efficace la cura dell'asma e del paziente asmatico.

- Un numero sufficiente di operatori ben preparati deve essere organizzato in maniera efficace, così da essere disponibile per il maggior numero di utenti possibile.
- L'asma dovrebbe essere diagnosticato correttamente, la sua severità ben determinata e dovrebbe essere prescritto il trattamento appropriato.
- I governi o i singoli dovrebbero avere a disposizione sufficienti risorse finanziarie per assicurare la disponibilità delle terapie e la possibilità di ricercarne di nuove e di meno costose.
- I pazienti dovrebbero prima di tutto conoscere le caratteristiche della malattia, capire come usare la terapia al meglio, essere addestrati ad agire in modo corretto in caso di crisi.

Naturalmente sono gli organi di governo che prendono le decisioni finali in merito ai finanziamenti per la sanità e alle necessità di personale, ma gli operatori professionali dovrebbero essere consultati in merito.

Le diagnosi corrette, la gestione dell'asma e l'uso corretto di terapie appropriate sono materie direttamente correlate con l'addestramento e l'educazione del personale sanitario e l'educazione dei pazienti. Alcuni dei metodi suggeriti in questo capitolo potrebbero, inizialmente, apparire più costosi, ma alla fine permetterebbero un significativo risparmio di costi.

La ricerca ha dimostrato che ci sono, al momento, delle grosse carenze in tutti e quattro i punti sopra elencati. Per esempio, i ritardi nelle diagnosi sono comuni⁴ e portano ad un trattamento non appropriato. La sottostima della diagnosi è principalmente dovuta al fatto che molti pazienti con sintomi respiratori non si rivolgono allo specialista, e questa perdita potrebbe essere

Figura 6-1. Educazione: una parte essenziale della gestione dell'asma.

Perché l'educazione del paziente?

Una buona educazione potrebbe ridurre la morbidità e la mortalità, evitare ai soggetti di perdere giornate di lavoro o di scuola e ridurre la spesa sanitaria (in special modo se contribuisce a ridurre il numero dei ricoveri) e i costi indiretti.

Quali soggetti educare?

- Pazienti e loro familiari
- Persone abitualmente vicine ai pazienti (insegnanti, istruttori sportivi, colleghi, ecc)
- Medici
- Altri Operatori Sanitari
- Studenti di medicina
- Farmacisti
- Volontari ed Associazioni di volontari
- I politici ed i pianificatori

Quali argomenti dovrebbero essere trattati?

- Informazioni sulle caratteristiche della malattia.
- Informazioni sui contenuti delle linee guida per la pratica clinica.
- Informazioni sulla diagnosi.
- Informazioni sulla prevenzione delle riacutizzazioni e del deterioramento della funzionalità polmonare.
- Addestramento all'autogestione (guidata).
- Capacità di riconoscere l'asma che va deteriorandosi.
- Conoscenze sui vari trattamenti.
- Addestramento all'uso appropriato degli inalatori per l'assunzione dei farmaci e dei misuratori del picco di flusso.

Come educare e dove svolgere l'educazione

- Educare gli operatori sanitari e sottolineare l'importanza della gestione preventiva, vale a dire la gestione dell'asma per prevenire sintomi e riacutizzazioni.
- Riconoscere che l'educazione del paziente comprende:
 - fornire informazioni ed acquisire abilità
 - cambiamento di comportamento da parte del paziente.
- Buone comunicazioni e sviluppo di collaborazione tra paziente e operatore sanitario sono essenziali per superare le barriere alla educazione.
- Monitoraggio, rivalutazione e fissazione di standard sono anch'essi parte essenziale del processo e sono a carico di funzionari e organizzazioni professionali.
- L'educazione degli operatori sanitari è necessaria in scuole ed università e tramite la formazione in campo medico.
- L'educazione del pubblico in generale è necessaria, tramite articoli di giornale e riviste specializzate e tramite programmi televisivi.
- L'educazione dei pazienti è un processo continuo, che comprende revisioni e rafforzamenti a ciascun incontro con l'operatore sanitario.

associata al mancato riconoscimento dei sintomi dell'asma⁵. In altri casi, la gravità dell'asma è sottostimata, con il risultato che la normale terapia preventiva è poco usata^{6,7}.

Studi su bambini e adulti hanno dimostrato che solo il 50% dei pazienti assume regolarmente la terapia preventiva consigliata dal loro medico⁸⁻¹⁰. Su larga scala, è dimostrato che un considerevole numero di pazienti asmatici soffre di disturbi del sonno e ha delle limitazioni nelle attività quotidiane¹¹.

Queste carenze, possono avere gravi conseguenze per pazienti con asma grave.

Uno studio ha segnalato che il 74% dei pazienti ricoverati in ospedale per asma grave, avrebbe potuto evitare l'ospedalizzazione attraverso cure più appropriate¹². Una

valutazione generale delle morti per asma dimostra che il 90% dei casi presenta fattori evitabili¹³. Studi dimostrano anche che il 78% di coloro che muoiono per asma erano stati precedentemente ricoverati per asma¹⁴, il 40% erano stati ricoverati negli ultimi 12 mesi prima di morire¹⁵. Pazienti che hanno una storia di ricovero per asma, specialmente se avevano avuto bisogno di ventilazione meccanica, dovrebbero essere considerati ad alto rischio di morte per asma.

L'addestramento e l'insegnamento all'autogestione possono essere molto importanti per questi pazienti e la mancanza di addestramento all'autogestione può aumentare il rischio di visite al pronto soccorso, a causa di un asma non ben controllato.

La educazione è parte essenziale dell'intera gestione dell'asma. Una sintesi che dimostra l'importanza della educazione nell'asma è riportata nella **Figura 6-1**.

La educazione include la prevenzione primaria, secondaria e la gestione dell'asma, sia in condizioni di stabilità, sia quando si verifica un peggioramento o una crisi.

L'ORGANIZZAZIONE E LA EDUCAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO

Per garantire l'esistenza, all'interno di un Paese, o all'interno di una regione, di un'organizzazione di professionisti ben preparati, si dovrebbe istituire un'equipe di pianificazione per l'asma (**Evidenza D**) **Figura 6-2**. In alcuni Paesi, come Finlandia e Perù, la pianificazione per l'asma è organizzata a livello nazionale con la collaborazione del Ministero della Sanità locale; in altri Paesi, come l'Australia, una "National Asthma Campaign" (Campagna Nazionale per l'Asma) è stata svolta da una coalizione di organizzazioni sanitarie, governo, società farmaceutiche e organizzazioni di sostegno ai pazienti. I Paesi possono essere così diversi, per ragioni economiche, culturali ed ambientali, che le priorità e i problemi che ogni "equipe di pianificazione" deve affrontare possono variare considerevolmente.

Alcuni dei fattori che devono essere considerati sono mostrati alla **Figura 6-3**.

Figura 6-2. Composizione teorica di un gruppo di pianificazione nazionale o regionale – Asthma Planning team.

- Responsabili sanitari
- Medici generici
- Medici specialisti (pediatri, pneumologi, allergologi)
- Farmacisti
- Operatori sanitari non medici
- Associazioni di volontariato
- Gruppi di supporto per i pazienti

Figura 6-3. Elenco degli argomenti principali per associazioni di pianificazione, nazionali o regionali, sull'asma.

- Qual è la dimensione del problema dell'asma nella vostra nazione o regione?
- Chi può fornire l'assistenza principale nella vostra area (pronto soccorso o ospedale, medici o infermieri, associazioni di pazienti)?
- Quali contatti possono essere avviati tra differenti operatori sanitari (medici e infermieri, ospedale e pronto soccorso)?
- In che modo l'assistenza medica può essere collegata a strutture assistenziali della comunità ed a iniziative didattiche?
- Quali sono i principali fattori prevenibili della vostra nazione o regione che possono contribuire a prevenire la comparsa dell'asma o le riacutizzazioni asmatiche?
- Quali preconetti relativi all'asma e al suo trattamento e quali fattori di tipo culturale necessitano di una particolare considerazione?
- Quali sono i trattamenti impiegati al momento?
- Quali sono gli altri trattamenti disponibili, economicamente accessibili e stabili nelle vostre condizioni climatiche?
- È possibile standardizzare i dispositivi inalatori ed i farmaci per limitare i problemi di costo/conservazione/disponibilità?
- Chi può fornire l'assistenza d'emergenza?
- Quali gruppi della popolazione sono particolarmente a rischio (es. abitanti di aree inquinate, indigenti, adolescenti, minoranze)?
- Quali sono le persone che potrebbero contribuire alla formazione (operatori sanitari di comunità/propagandisti/educatori avanzati attualmente impegnati in altri programmi/associazioni di pazienti)?
- Chi può assumersi la responsabilità della formazione del personale sanitario?
- Chi può assumersi la responsabilità della formazione dei pazienti?
- Come si può integrare la formazione ed il trattamento dell'asma in altri programmi (es. la salute dei bambini)?

Linee guida

Le linee guida sulla gestione dell'asma dovrebbero essere adottate ed adattate per usi locali dal "gruppo di pianificazione" locale, costituito da professionisti impegnati nelle cure di base e nelle cure di secondo livello (**Evidenza D**). Le linee guida vengono usate per assicurarsi che tutti i membri del team professionale che segue il paziente siano al corrente degli obiettivi della terapia e dei diversi modi per raggiungerli. Queste aiutano a creare uno standard di assistenza clinica, possono servire come base per le verifiche e come punto di partenza per la formazione del personale sanitario. Le sezioni relative alle richieste di consulenze mediche (referrals) possono essere usate come base per valutare le cure dedicate ad un determinato paziente e per elaborare protocolli di terapie condivise.

Comunque, sia che le linee guida siano nazionali o internazionali, difficilmente la loro elaborazione potrà ridurre, da sola, la morbidità dell'asma. Sembra che le linee guida siano molto più facilmente accettate se presentate al personale sanitario attraverso sistemi interattivi¹⁶, metodi che provocano perdita di tempo, ma che sono necessari. La semplice lettura delle linee guida in genere non cambia l'approccio alla patologia da parte degli specialisti, perché l'informazione è

necessaria ma, raramente, è sufficiente, da sola, a modificare un comportamento. Per di più, le linee guida sono spesso prolisse e contengono messaggi multipli che si riferiscono a situazioni differenti e a differenti gradi di gravità della patologia; il personale sanitario necessita di momenti di apprendimento, nei quali poter decidere come adattare le linee guida alla propria popolazione clinica.

Per una divulgazione e una "adozione" efficaci nella pratica clinica, le linee guida di ampio respiro (come le "GINA") non dovrebbero essere lette solo dagli specialisti, ma anche discusse in gruppo. Inoltre, e probabilmente questo è anche più importante, i medici dovrebbero ricevere quotidianamente stimoli che gli ricordino di incorporare i contenuti nella loro pratica clinica e nelle loro diagnosi.

Uno studio che valuta la cura dell'asma da parte dei medici di base prima e dopo la pubblicazione di linee guida nazionali, ha dimostrato che la sola distribuzione di queste ultime non ha assolutamente alcun effetto sulle cure, ma un feedback diretto relativo all'effettiva terapia adottata dal medico genera un chiaro miglioramento in linea con le linee guida¹⁷.

Idealmente, le informazioni di ritorno dovrebbero confrontare il comportamento dei singoli operatori sanitari non solo con il comportamento (teorico) descritto nelle linee guida, ma anche con l'effettivo comportamento dei colleghi. La verifica o la valutazione dell'operato del medico in un caso specifico può indurre il medico stesso a cambiare determinati comportamenti¹⁸, ma le verifiche da sole possono comportare solo feedback negativi.

In contrasto, quando la cura è messa a confronto con quella dispensata dai colleghi e successivamente discussa con questi, il professionista riceve stimoli e informazioni positive. Questo crea situazioni di continuo apprendimento, che è il miglior metodo per provocare chiari e positivi cambiamenti di comportamento.

Quando si insegna ai professionisti, è bene vedere l'asma nel contesto globale di tutta la medicina respiratoria, senza soffermarsi solo sull'asma, per evitare diagnosi sbagliate.

La **Figura 6-4** mostra le domande chiave da rivolgere ai pazienti per raccogliere la storia clinica. Molte figure tratte da altri capitoli di questo rapporto possono facilmente essere riprodotte ed utilizzate come supporti didattici o promemoria per l'esame obiettivo.

Sistemi di monitoraggio e risultati

Oltre ad organizzare un sistema per dispensare le cure ai pazienti attraverso professionisti preparati e specializzati, è anche importante organizzare un sistema per monitorare l'efficacia e la qualità delle cure. Il monitoraggio comprende la sorveglianza dei parametri epidemiologici tradizionali, come morbidità e mortalità, così come la verifica periodica di metodi e risultati nelle varie sezioni del sistema sanitario. I "parametri di metodo", sono definiti come parametri che caratterizzano la cura dell'asma in pratica, mentre i "parametri di risultato" si riferiscono agli effetti che queste cure hanno sui pazienti

Figura 6-4. Domande chiave per prendere in considerazione una diagnosi di asma*.

È asma?

Porre ai pazienti o ai genitori dei pazienti le seguenti domande fondamentali:

- ☐ Il paziente accusa attacchi improvvisi di dispnea, eventualmente in correlazione a situazioni ricorrenti o in determinati periodi dell'anno?
Prendere in considerazione l'asma.
- ☐ Il paziente ha mai avuto un attacco o attacchi ricorrenti di respiro sibilante?
Prendere in considerazione l'asma.
- ☐ Il paziente ha problemi di tosse notturna?
Prendere in considerazione l'asma.
- ☐ Il paziente ha colpi di tosse o respiro sibilante dopo uno sforzo?
Prendere in considerazione l'asma.
- ☐ Il paziente ha tosse, respiro sibilante o senso di costrizione toracica dopo l'esposizione ad allergeni o inquinanti atmosferici?
Prendere in considerazione l'asma.
- ☐ Il raffreddore del paziente "passa al petto" o impiega più di 10 giorni a guarire?
Prendere in considerazione l'asma.
- ☐ Il paziente usa farmaci antiasmatici? (Quanto spesso?)
Prendere in considerazione l'asma.

Se il paziente risponde "sì" a una qualsiasi delle domande, può essere probabile una diagnosi di asma. Tuttavia, è importante tenere presente la possibilità di embolie polmonari, scompenso cardiaco e anemia quali cause alternative di sintomi respiratori.

*Queste stesse domande possono essere riprodotte sotto forma di poster da esporre negli ambulatori.

asmatici. Una valutazione efficace di questi parametri richiede l'individuazione e la definizione di serie minime di dati da valutare. Ogni Paese dovrà poi determinare le proprie serie minime di dati da valutare.

Esempi di ciò sono:

Per controllare il **metodo**, chiedere:

- Sono state controllate le tecniche di assunzione della terapia (per esempio, l'uso di un inalatore o di un nebulizzatore) ed è stata verificata la comprensione del paziente su quando e come assumere la terapia?
- Il paziente è al giusto livello di terapia per la gravità del suo asma?
- Sono stati annotati i consigli e suggerimenti dati su come riconoscere il peggioramento dell'asma e su come gestire le riacutizzazioni?
- È stato dato al paziente un piano scritto di gestione dell'asma con suggerimenti su come monitorare la malattia e come modulare la terapia?

Il Royal College of Physicians di Londra ha recentemente revisionato le strategie di verifica dei risultati ed ha concluso

che le risposte dei pazienti alle seguenti domande andrebbero sempre registrate¹⁹.

Nella scorsa settimana o nello scorso mese:

- Ha avuto difficoltà a dormire a causa del suo asma (per esempio per la tosse)?
- Ha avuto i soliti sintomi respiratori durante il giorno (tosse, respiro sibilante, affanno o dolore toracico)?
- L'asma ha interferito con le sue attività abituali (es. lavori domestici, scuola, lavoro ecc)?

Una copia prestampata standardizzata di queste domande, inserita nella cartella del paziente, come per esempio il Tayside Asthma Assessment Stamp, potrebbe essere di aiuto per ricordare al medico di rivolgere queste domande ai pazienti durante le visite^{19, 20}. Una versione elettronica di questo stampato è disponibile al sito <http://www.srs.org.uk>.

LA EDUCAZIONE DEL PAZIENTE

Lo scopo della educazione del paziente, che è un processo continuo, è quello di fornire ai pazienti asmatici e ai loro familiari le informazioni e le conoscenze adeguate, così che il paziente possa avere una buona qualità di vita e possa regolare il trattamento secondo un piano di cure creato precedentemente con la collaborazione degli operatori sanitari. È necessario sviluppare una collaborazione continuativa tra paziente, medici e famiglia del paziente.

La educazione del paziente deve avere i seguenti obiettivi:

- Aumentare la comprensione e la conoscenza
- Migliorare le tecniche
- Aumentare la soddisfazione
- Aumentare la sicurezza e, di conseguenza,
- Aumentare l'aderenza alla terapia e l'autogestione.

La educazione di base dovrebbe essere fornita durante vari consulti o visite, ed essere diretta a persone di tutte le età. Sebbene la educazione per i bambini sotto i 3 anni debba essere diretta ai genitori, ai bambini dai tre 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, unita naturalmente all'addestramento fornito dal personale medico.

La ripetizione e il potenziamento delle informazioni sono componenti essenziali dell'istruzione del paziente.

La **Figura 6-5** delinea le caratteristiche principali del programma formativo e la **Figura 6-6** mostra una lista di

controllo per il paziente, con le cose da evitare per prevenire una riacutizzazione d'asma.

Le informazioni e il tirocinio richiesti possono variare da paziente a paziente, in base all'abilità e alla disponibilità ad assumersi responsabilità di ciascuno. Così, tutti i pazienti necessitano di informazioni e tecniche di base, ma buona parte della educazione deve essere personalizzata e fornita al paziente gradualmente. Può anche presentarsi la necessità di un supporto socio-psicologico, per continuare ad ottenere cambiamenti comportamentali positivi.

Dopo questa prima fase, bisogna controllare periodicamente la comprensione e l'abilità gestionale del paziente, per cui è possibile che si debbano ripetere determinate fasi della educazione o che se ne debbano aggiungere altre.

Figura 6-5. Educazione personalizzata per gradi.

Obiettivi: Fornire ai pazienti e ai loro familiari le informazioni e le conoscenze necessarie così che il paziente possa avere una buona qualità di vita e possa regolare la terapia secondo il piano di cure creato con la collaborazione del personale sanitario.

Componenti principali

- ☐ La creazione di una collaborazione
- ☐ Accertare che si tratta di un processo continuo
- ☐ Uno scambio di informazioni
- ☐ Discussione delle aspettative
- ☐ Espressione di paure o dubbi

Il paziente deve essere informato su:

- ☐ Caratteristiche della malattia
- ☐ Diagnosi
- ☐ Differenza tra farmaci al bisogno e di base
- ☐ Spiegazioni sulle tecniche di assunzione della terapia inalatoria
- ☐ Consigli riguardo alla prevenzione
- ☐ I segnali che dimostrano che l'asma sta peggiorando e come comportarsi
- ☐ Come monitorare l'asma
- ☐ Consigli su come e quando richiedere l'intervento medico

Il paziente necessita poi di:

- ☐ Un piano scritto di autogestione
- ☐ Supervisione, revisioni, incitamenti e potenziamenti regolari

Figura 6-6. Prevenzione: Lista di controllo per il paziente.

Cosa devo evitare?

- ☐ Fumo attivo
- ☐ Fumo passivo
- ☐ β -bloccanti (compresse e colliri)
- ☐ Aspirina (e FANS) in caso di allergia
- ☐ Agenti professionali cui il soggetto sia allergico o irritanti - acari della polvere ed altri comuni allergeni
- ☐ Cibi potenzialmente allergenici e conservanti
- ☐ Allergeni presenti nei luoghi chiusi

Cosa devo fare sempre, eventualmente correggendo il piano di cure?

- ☐ Una vita sociale normale
- ☐ Le attività fisiche (evitando solo determinate condizioni ambientali particolarmente sfavorevoli), compresa la pratica dello sport
- ☐ Comunicare sempre al medico ogni cosa o situazione che può far peggiorare l'asma, (es, ciclo mestruale, alcool ecc.)

Migliorare l'adesione al trattamento

Studi effettuati su bambini e adulti²¹ hanno dimostrato che la non adesione al trattamento di fondo è circa del 50%.

La non adesione al trattamento (noncompliance) può essere definita come la mancata assunzione della terapia concordata tra paziente e operatore sanitario. La non adesione al trattamento 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 (es: Per poter programmare la terapia, dovresti dirmi quanto spesso prendi le medicine).

Nella **Figura 6-7** sono elencati i fattori specifici (legati al farmaco) e non specifici che causano la non adesione.

L'adesione al trattamento, solitamente può essere aumentata:

- Se il paziente accetta la diagnosi di asma.
- Se il paziente capisce che il suo asma può essere davvero pericoloso.
- Se il paziente capisce di correre dei rischi.
- Se il paziente capisce che la terapia non provoca effetti collaterali.
- Se il paziente sente il controllo della situazione.
- Se c'è un buon dialogo tra paziente e personale medico e sanitario.

Un buon rapporto di comunicazione, che è alla base di una buona aderenza al trattamento^{4, 22-24}, non deve essere mai sottovalutato (**Evidenza B**). I fattori chiave per una buona comunicazione sono²⁵:

- 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.
- Feedback e analisi della situazione.

Insegnare al personale medico tecniche di comunicazione migliori, può avere come risultato una migliore prognosi per i pazienti – nonché una maggior soddisfazione del paziente, salute migliore e uso ridotto del sistema sanitario – e tutto ciò si ottiene senza dover aumentare il tempo dedicato alle visite mediche²⁶. Recenti studi hanno dimostrato anche che si può insegnare ai pazienti a trarre maggiori benefici da una visita

Figura 6-7. Fattori che determinano la noncompliance.

Fattori legati ai farmaci
Difficoltà con il dispositivo inalatore
Schemi terapeutici disagiati (p. es. assunzione quattro volte al giorno o di più di un medicinale)
Effetti collaterali
Costi dei farmaci
Distanza dalla farmacia
Non gradimento della terapia
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
Supervisione, esercizio o monitoraggio carenti
Rifiuto della patologia o del trattamento
Sottovalutazione della gravità
Problemi culturali
Motivi religiosi

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 una richiesta di informazioni efficace ed i metodi per controllare la propria comprensione delle informazioni fornitigli dal medico, avevano evidenziato notevoli miglioramenti nell'adesione alla terapia e nelle condizioni di salute generale²⁷.

Metodi per fornire informazioni

I pazienti possono acquisire le informazioni sull'asma e sulla relativa terapia:

- Ascoltando gli operatori sanitari.
- Leggendo libri, opuscoli, guardando una videocassetta o ascoltando un nastro.
- Partecipando ad un corso di educazione sull'asma.
- Partecipando a un convegno pubblico o frequentando un gruppo di supporto di asmatici, per imparare da altri pazienti con la stessa patologia.
- Leggendo articoli su riviste o giornali.
- Guardando programmi televisivi o ascoltando programmi alla radio.
- Attraverso internet.

Molti studi hanno valutato l'efficacia di vari metodi di educazione. Una delle conclusioni è stata che le preferenze dei pazienti non sempre coincidono con l'efficacia del metodo.

Per esempio, uno studio ha dimostrato che i pazienti preferiscono un libro ad un'audiocassetta, ma quest'ultima è più efficace in termini di conoscenze acquisite²⁸.

Inoltre, gli studi dimostrano che limitarsi a fornire informazioni può sì migliorare le conoscenze del paziente, ma non necessariamente porta ad un miglioramento della funzionalità respiratoria o ad una riduzione dell'accesso alle strutture sanitarie^{29, 30}. Ciò che porta ad un migliore controllo dell'asma sono gli interventi formativi più interattivi, accoppiati a consulenze personalizzate^{31, 32}. Per esempio, tre seminari di educazione sull'asma condotti da un'infermiera specializzata, possono essere sufficienti per ridurre il numero di pazienti che si presenta al pronto soccorso con un asma non controllato. La partecipazione ad una "lezione sull'asma" ha prodotto anch'essa, per i partecipanti, una riduzione dei ricoveri e delle visite urgenti per almeno 12 mesi dopo la frequenza³³. Un altro studio controllato consisteva in un primo incontro paziente-medico di 30 minuti, nella partecipazione per 60 minuti ad un gruppo di supporto di asmatici e in due brevi telefonate per rinforzare le informazioni e per ripassare. Questo metodo ha migliorato le capacità pratiche e l'adesione al trattamento e ha avuto effetti positivi che si sono protratti per 12 mesi³⁴.

Individuare quale componente di un intervento (informazioni, assistenza medica più attenta, autogestione, o viste successive con incremento del monitoraggio) è stata più efficace non è sempre facile. Ciò che probabilmente è più efficace, è dare informazioni sia verbalmente sia con altri metodi – selezionati in base al livello di istruzione e allo stato di educazione del paziente³⁵. Le istruzioni tramite videocassetta possono essere più indicate degli opuscoli in alcuni casi, ed è dimostrato che sono più utili per insegnare le tecniche di uso dei dispositivi inalatori. (informazioni sui differenti tipi di inalatori si possono trovare sul sito GINA <http://www.ginasthma.com>).

Sembra che molti pazienti traggano beneficio dall'essere introdotti in gruppi di supporto per asmatici, come tecnica per rafforzare l'azione didattica svolta dal personale sanitario.

La struttura di questi gruppi varia da Paese a Paese e da regione a regione, ma la maggioranza fornisce materiale informativo e molti offrono occasioni per lavorare in gruppo, permettono agli asmatici di aiutarsi a vicenda, e le riunioni diventano un'occasione per lo scambio di suggerimenti sulla gestione dell'asma e per affrontare lo stress, che è un problema che affligge il paziente e i familiari di chi ha una patologia cronica.

Esistono molti tipi di gruppi di supporto nei vari Paesi e alcuni sono elencati nel sito GINA: (<http://www.ginasthma.com>).

Punti essenziali dell'educazione

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. Per esempio, dovrà essere effettuata una dimostrazione

dell'uso di 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.com>).

Ogni anno sono disponibili dispositivi sempre nuovi. Potrebbe essere utile usare uno schema predefinito per insegnare ai pazienti le tecniche inalatorie. I pazienti dovranno essere informati sulle misure di prevenzione secondaria, per esempio, evitare il fumo di sigaretta o evitare il contatto con gli allergeni, con gli agenti sensibilizzanti professionali, sapere quali farmaci possono scatenare un attacco d'asma ecc. È necessario spiegare sempre quali sono le conseguenze dell'esposizione prolungata ad allergeni o a fattori scatenanti, anche se questi non provocano una riacutizzazione d'asma.

Consigliare ai pazienti di evitare i fattori scatenanti cui sono esposti nella vita quotidiana, come gli sforzi fisici e l'aria fredda, generalmente causa inopportune limitazioni al paziente stesso ed è quindi spesso preferibile adeguare la terapia in modo da prevenire le riacutizzazioni dovute a questi fattori.

Bisogna dare ai pazienti la possibilità di esprimere le proprie aspettative relativamente al loro asma e alla terapia. Va poi fatta una chiara valutazione di quante di tali aspettative sono realistiche, e bisogna concordare gli obiettivi specifici del trattamento. In molti casi, gli operatori sanitari hanno il compito di aumentare le aspettative di un paziente. Per molti pazienti, infatti, è ragionevole aspettarsi:

- Assenza di sintomi diurni e notturni.
- Nessuna limitazione alle attività, sport inclusi.
- Miglior funzionalità respiratoria possibile (p. es. picco di flusso espiratorio).

Durante la prima visita, oltre alle informazioni verbali, devono essere fornite informazioni scritte (o grafiche, per i pazienti con basso livello di alfabetismo)³⁶ sull'asma e sul suo trattamento. Il paziente e 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 rendersi conto che in ogni visita successiva sarà riservato del tempo per rispondere a queste domande e per fornire ulteriori informazioni.

Durante la visita iniziale, o durante un controllo, se necessario si può spiegare il concetto di monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF) in modo adeguato all'età, capacità e valutazione clinica del paziente. Soprattutto i pazienti con asma di media gravità o grave dovrebbero essere addestrati al monitoraggio del picco di flusso. Poiché la tecnica di espirazione forzata, richiesta per misurare il picco di flusso, è molto diversa dalla tecnica di respirazione lenta necessaria per l'uso degli aerosol predosati, essa può confondere il paziente e necessita quindi di istruzioni accurate. Quando si insegna al paziente a registrare e ad interpretare il proprio PEF, è utile spiegare che, oltre al valore assoluto del picco di flusso espiratorio, anche le sue variazioni sono importanti. Il paziente

deve capire che il monitoraggio del valore del PEF è necessario per controllare l'efficacia della terapia antiasmatica e per rilevare precocemente una riacutizzazione dell'asma.

È importante sottolineare che il valore del PEF non viene rilevato solo per il medico, ma è uno strumento che il paziente utilizza per aiutare se stesso, in quanto fornisce informazioni essenziali per variare il trattamento antiasmatico. Lo scopo finale è quello di fornire al paziente un addestramento all'autogestione.

Le tre rassegne Cochrane recentissimamente pubblicate dimostrano che l'educazione approfondita del paziente ottiene, oltre ad un aumento delle conoscenze, una modifica positiva del comportamento tale da migliorare i risultati clinici e funzionali, una diminuzione delle crisi acute e dei ricoveri, quindi in ultima analisi una riduzione dei costi per il paziente e per i sistemi sanitari (**Evidenza A**).

Autogestione guidata e piano di trattamento personalizzato

Tutti i pazienti asmatici hanno un certo grado di autogestione dell'asma e modificano il trattamento a seconda di eventuali cambiamenti nella gravità dell'asma, secondo le linee guida predeterminate^{25, 38}. Il processo prevede l'integrazione di valutazione e trattamento, e incorpora linee guida scritte tanto per la gestione della terapia di fondo a lungo termine, quanto per la gestione delle riacutizzazioni. Per il successo di questa strategia è necessario che il medico segua il paziente nel tempo.

Il concetto di autogestione guidata è nato nel momento in cui i medici si sono resi conto che il ritardo nel riconoscimento delle riacutizzazioni e nell'applicazione del trattamento adeguato erano i fattori principali che contribuivano all'aumento della morbidità e della mortalità^{13, 39, 40}. Inoltre, sapevano che le riacutizzazioni asmatiche si verificano, per la maggior parte, in ambito extraospedaliero e vengono gestite dal paziente senza consultare immediatamente il medico. Questa situazione ha portato i medici ad escogitare un sistema per insegnare ai pazienti a riconoscere e gestire le riacutizzazioni in accordo con le prescrizioni e le direttive mediche.

Figure 6-8. Principi di base per l'autogestione guidata dell'asma dell'adulto.

- Ai pazienti si insegna a combinare la valutazione obiettiva della gravità dell'asma (registrazioni del picco di flusso), con l'interpretazione informata dei sintomi principali.
- Ai pazienti si insegna quali farmaci usare regolarmente e quali al bisogno. Tra questi possono esserci il trattamento al bisogno con β_2 -agonisti o, per pazienti con asma grave, con glucocorticoidi per via sistemica, β_2 -agonisti per via inalatoria ad alte dosi, ossigenoterapia e rivalutazione medica.
- L'autovalutazione e l'autogestione sono integrate da linee guida scritte tanto per il trattamento a lungo termine dell'asma quanto per il trattamento delle riacutizzazioni.

Il piano di autogestione guidata è stato promosso in quasi tutte le linee guida nazionali ed internazionali. I principi fondamentali alla base dell'autogestione guidata sono esposti in **Figura 6-8**.

Un buon numero di piani di autogestione guidata ha dimostrato di essere efficace nella gestione dell'asma dell'adulto^{37, 41-48}. Alcuni esempi di piano di autogestione raccomandati sono disponibili vari siti web (www.asthma.org.uk; oppure www.nhlbiupport.com/asthma/index.html o <http://www.ashtmanz.co.nz>)
In Italia si possono trovare informazioni sul sito: www.ginasma.it e www.pneumonet.it.

Valutazione

Per il successo del piano di autogestione guidata è fondamentale che il paziente sia in grado di riconoscere un peggioramento dell'asma. Bisogna sempre insegnare al paziente a valutare la gravità dell'asma interpretando i sintomi chiave ed eseguendo misurazioni del PEF⁴⁹⁻⁵¹. Il semplice suggerimento di consultare il medico se si presentano sintomi notturni, come il sonno notturno disturbato, oppure se i sintomi non diminuiscono neanche dopo aver aumentato la dose di β_2 -agonista per via inalatoria, può essere essenziale^{52, 53}. Il monitoraggio domiciliare del PEF e l'interpretazione dei dati in percentuale del valore teorico normale o del precedente miglior valore personale sono usati per la valutazione obiettiva del grado di ostruzione delle vie aeree. Le misurazioni obiettive sono importanti perché alcuni studi suggeriscono che molti pazienti non sono in grado di percepire i cambiamenti della propria funzionalità respiratoria – vale a dire che non riescono a correlare la loro percezione soggettiva dell'asma con le misure della funzionalità respiratoria, come il PEF⁵⁰. Questa ridotta percezione dei cambiamenti nella funzionalità respiratoria può essere legata alla gravità dell'asma stesso⁵⁴ ed è associata ad un aumentato rischio di morte per asma⁵⁵, quindi il monitoraggio del picco di flusso è di particolare importanza negli adulti con asma grave.

Visite di controllo e supervisione

È sempre più evidente che l'autogestione dell'asma e le tecniche di assunzione del trattamento necessitano di continue revisioni da parte del personale sanitario. Tuttavia, è anche dimostrato, che si può ridurre la terapia solo in pazienti ben controllati.

Durante le visite di controllo vengono discussi tutti i dubbi dei pazienti e tutti i problemi dell'asma e del suo trattamento iniziale. Le visite di controllo devono essere eseguite ad intervalli regolari, monitorando la tecnica di inalazione dei pazienti e la loro adesione al trattamento farmacologico ed alle misure di controllo ambientale. Durante ogni visita di controllo il medico deve valutare le registrazioni domiciliari ed il valore del PEF ed i sintomi annotati sul diario clinico dell'asma. La valutazione delle misurazioni del PEF effettuate a domicilio è necessaria per assicurarsi che siano stati raggiunti gli obiettivi del trattamento e per effettuare le necessarie ricalibrature terapeutiche. Dopo un periodo iniziale, la frequenza di registrazione domiciliare del PEF e dei sintomi dipende, almeno in parte, dalla gravità dell'asma che presenta il paziente.

Pazienti con asma lieve e di media gravità, con rare riacutizzazioni, possono venire istruiti a monitorare il PEF solo durante le riacutizzazioni, mentre i pazienti con asma grave o instabile devono effettuare un monitoraggio più regolare.

Autogestione nei bambini

Come gli adulti, i bambini asmatici (e i loro genitori) devono sapere come autogestire la propria malattia. Semplici interventi didattici (per insegnare le tecniche di autogestione) per bambini ricoverati in ospedale per asma si sono dimostrati in grado di ridurre la percentuale di nuovi ricoveri e la morbidità⁵⁶. Questo è molto importante, perché l'asma è una delle prime cause di ricovero in ospedale per i bambini e ciò può causare gravi problemi per tutta la famiglia e interferire con l'istruzione del bambino.

Efficacia e costi del sistema

L'autogestione guidata del trattamento, basata sulla struttura sopra descritta, si è dimostrata in grado di produrre una significativa riduzione della morbidità della patologia e della necessità per i pazienti di ricorrere alle strutture sanitarie^{37, 41-45, 47} (**Evidenza A**). I pazienti ottengono una riduzione da un terzo a due terzi dei ricoveri, degli interventi in pronto soccorso, delle visite non programmate, della perdita di giornate di lavoro e dei risvegli notturni a causa dell'asma. Si stima che l'applicazione di un programma di autogestione in 20 pazienti previene un ricovero e il completamento del programma di almeno otto pazienti previene una visita al pronto soccorso²⁵. Gli interventi meno dettagliati ed intensivi, che comprendono la educazione all'autogestione, ma nessun programma scritto, si sono dimostrati meno efficaci.

I piani di autogestione basati sul PEF o sui sintomi presentano lo stesso grado di efficacia⁴⁶ (**Evidenza B**), quindi il piano di autogestione andrebbe sempre adattato al livello di abilità del paziente, alle sue preferenze e alle sue capacità. Si sono dimostrati efficaci anche piani di autogestione guidata in cui i pazienti potevano variare il trattamento in base ad uno schema scritto individuale e a consulti periodici e regolazioni del trattamento farmacologico da parte del medico³⁵. I pazienti che non riescono ad adottare un piano di autogestione guidata possono, comunque, ottenere benefici da un programma strutturato di visite mediche regolari.

Una valutazione economica dei programmi di autogestione dell'asma ha dimostrato che essi sono economici, principalmente perché riducono lo sfruttamento da parte dei pazienti delle risorse del sistema sanitario. Il rapporto costi-benefici, in studi pubblicati, si attesta su valori tra 1:2,5 e 1:7^{32, 47} (**Evidenza B**). È chiaro tuttavia che sono necessari altri studi su questo argomento.

Situazioni particolari

La personalizzazione dei trattamenti per l'asma e l'uso di protocolli scritti di autogestione guidata consentono ai pazienti di affrontare la maggior parte delle situazioni, ma possono essere necessarie ulteriori misure didattiche in caso di viaggi o di permanenza lontano da casa. Prima di iniziare le vacanze, o comunque sempre prima di intraprendere un viaggio, è utile

recarsi dal proprio medico per una visita di controllo, in modo da ottenere consigli su quali farmaci antiasmatici di fondo e sintomatici portare con sé, su come ricordarsi di assumere la terapia nonostante le diverse abitudini di vita adottate in vacanza e quali sono le strutture mediche disponibili in loco, in caso di necessità.

Durante la gravidanza, le pazienti asmatiche devono essere informate di possibili metodi per prevenire lo sviluppo di asma nel bambino. Infatti, pur essendo ancora necessarie ulteriori ricerche sull'argomento, sembra che, nei lattanti, l'allattamento al seno, la riduzione dell'esposizione agli allergeni degli ambienti chiusi (in particolare degli acari della polvere) ed al fumo materno possano prevenire la comparsa dell'asma. Tutto ciò è particolarmente importante per i figli di genitori atopici, perché l'atopia è un tratto familiare ed è il principale fattore di rischio per la comparsa dell'asma.

LA 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 ed incoraggia gli asmatici a rivolgersi ai medici e a seguire il loro programma di trattamento. Una maggiore conoscenza dell'asma da parte della popolazione generale aiuta inoltre ad eliminare le concezioni errate sull'asma e i pregiudizi nei confronti dei pazienti asmatici. Numerose associazioni diffondono pubblicazioni contenenti informazioni sull'asma e sul suo trattamento, destinate specificatamente agli insegnanti e 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.

ALTRE FONTI DI MATERIALE DIDATTICO

Altre fonti di materiale didattico, inclusi collegamenti a vari siti web sull'asma, sono reperibili al sito <http://www.ginasthma.com> e al corrispondente sito italiano www.ginasma.it.

In Italia Federasma raggruppa più di 20 associazioni di sostegno ai pazienti asmatici: indirizzo <http://www.federasma.org>

BIBLIOGRAFIA

1. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, Bauman A, Walters EH. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2): CD001005.
2. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, Bauman A, Hensley MJ, Walters EH. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD001117.
3. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD004107.
4. Levy M, Bell L. General practice audit of asthma in childhood. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1115-6.
5. van Schayck CP, van Der Heijden FM, van Den Boom G, Tirimanna PR, van Herwaarden CL. Underdiagnosis of asthma: is the doctor or the patient to blame? The DIMCA project. *Thorax* 2000; 55: 562-5.
6. Gellert AR, Gellert SL, Iliffe SR. Prevalence and management of asthma in a London inner city general practice. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 197-201.
7. Horn CR, Cochrane GM. Management of asthma in general practice. *Respir Med* 1989; 83: 67-70.
8. Horn CR, Essex E, Hill P, Cochrane GM. Does urinary salbutamol reflect compliance with the aerosol regimen in patients with asthma? *Respir Med* 1989; 83: 15-8.
9. Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleecker ER, Kusek JW, et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1559-64.
10. Spector SL, Kinsman R, Mawhinney H, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, et al. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: implications for controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 65-70.
11. Strachan DP. Defining unmet need: relationship between asthma symptoms, asthma related disability, and level of treatment in a nationwide interview survey. *Asthma* 2000; 5: 137-40.
12. Blainey D, Lomas D, Beale A, Partridge M. The cost of acute asthma-how much is preventable? *Health Trends* 1990; 22: 151-3.
13. British Thoracic Association. Death from asthma in two regions of England. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982; 285: 1251-5.

14. Bucknall CE, Slack R, Godley CC, Mackay TW, Wright SC. Scottish Confidential Inquiry into Asthma Deaths (SCIAD), 1994-6. *Thorax* 1999; 54: 978-84.
15. Burr ML, Davies BH, Hoare A, Jones A, Williamson IJ, Holgate SK, et al. A confidential inquiry into asthma deaths in Wales. *Thorax* 1999; 54: 985-9.
16. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993; 342: 1317-22.
17. Smeele IJ, Grol RP, van Schayck CP, van den Bosch WJ, van den Hoogen HJ, Muris JW. Can small group education and peer review improve care for patients with asthma/chronic obstructive pulmonary disease? *Qual Health Care* 1999; 8: 92-8.
18. Neville RG, Hoskins G, Smith B, Clark RA. Observations on the structure, process and clinical outcomes of asthma care in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46: 583-7.
19. Pearson MH, Bucknall CE. Measuring clinical outcomes in asthma. London: *Royal College of Physicians*; 1999.
20. Neville RG. Effective asthma audit. *The Practitioner* 1995; 239: 203-5.
21. Coutts JA, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67: 332-3.
22. Ong LM, de Haes JC, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1995; 40: 903-18.
23. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152: 1423-33.
24. Korsch BM, Negrete VF. Doctor-patient communication. *Sci Am* 1972; 227: 66-74.
25. 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: 333-48.
26. 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: 15-21.
27. Cegala DJ, Marinelli T, Post D. The effects of patient communication skills training on compliance. *Arch Fam Med* 2000; 9: 57-64.
28. Jenkinson D, Davison J, Jones S, Hawtin P. Comparison of effects of a self management booklet and audiocassette for patients with asthma. *BMJ* 1988; 297: 267-70.
29. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, Bauman A, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001005.
30. Hilton S, Sibbald B, Anderson HR, Freeling P. Controlled evaluation of the effects of patient education on asthma morbidity in general practice. *Lancet* 1986; 1: 26-9.
31. Muhlhauser I, Richter B, Kraut D, Weske G, Worth H, Berger M. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on asthma. *J Intern Med* 1991; 230: 157-64.
32. Taggart VS, Zuckerman AE, Sly RM, Steinmueller C, Newman G, O'Brien RW, et al. You Can Control Asthma: evaluation of an asthma education program for hospitalized inner-city children. *Patient Educ Couns* 1991; 17: 35-47.
33. Ringsberg KC, Wiklund I, Wilhelmsen L. Education of adult patients at an "asthma school": effects on quality of life, knowledge and need for nursing. *Eur Respir J* 1990; 3: 33-7.
34. Windsor RA, Bailey WC, Richards JM Jr, Manzella B, Soong SJ, Brooks M. Evaluation of the efficacy and cost effectiveness of health education methods to increase medication adherence among adults with asthma. *Am J Public Health* 1990; 80: 1519-21.
35. 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: 119-21.
36. 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: 83-8.
37. 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.
38. 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: S21-33.
39. Macdonald JB, Seaton A, Williams DA. Asthma deaths in Cardiff 1963-74: 90 deaths outside hospital. *BMJ* 1976; 1: 1493-5.
40. Rea HH, Sears MR, Beaglehole R, Fenwick J, Jackson RT, Gillies AJ, et al. Lessons from the National Asthma Mortality Study: circumstances surrounding death. *N Z Med J* 1987; 100: 10-3.

41. 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: 1355-9.
42. 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: 1509-14.
43. 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: 353-9.
44. 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: 851-7.
45. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, Kava T, Kiviranta K, Kuusisto P, et al. Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ* 1996; 312: 748-52.
46. 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: 540-6.
47. 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: 398-402.
48. 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: 1534-8.
49. Rubinfeld AR, Pain MC. Perception of asthma. *Lancet* 1976; 1: 882-4.
50. Kendrick AH, Higgs CM, Whitfield MJ, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. *BMJ* 1993; 307: 422-4.
51. 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: 889-93.
52. Windom HH, Burgess CD, Crane J, Pearce N, Kwong T, Beasley R. The self-administration of inhaled beta agonist drugs during severe asthma. *N Z Med J* 1990; 103: 205-7.
53. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-6.
54. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, Akkermans RP, van Schayck CP. Relation of the perception of airway obstruction to the severity of asthma. *Thorax* 1999; 54: 15-9.
55. Barnes PJ. Blunted perception and death from asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1383-4.
56. Madge P, McColl J, Paton J. Impact of a nurse-led home management training programme in children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled study. *Thorax* 1997; 52: 223- 8.

CAPITOLO

7

**PROGRAMMA DI
TRATTAMENTO
DELL'ASMA
IN SEI PARTI**

INTRODUZIONE

L'asma è una malattia cronica con notevole impatto sui singoli individui, sulle loro famiglie e sulla società. Sebbene non si possa guarire l'asma, un appropriato trattamento permette spesso un controllo dei sintomi.

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

- Raggiungere e mantenere il controllo dei sintomi.
- Prevenire le riacutizzazioni asmatiche.
- Mantenere la funzionalità polmonare più vicina possibile ai livelli normali.
- Mantenere livelli normali di attività, incluso l'esercizio fisico.
- Evitare gli effetti collaterali dei farmaci.
- Prevenire lo sviluppo di una limitazione irreversibile del flusso aereo.
- Prevenire la mortalità per asma.

Questi obiettivi terapeutici riflettono la consapevolezza che l'asma è una malattia cronica, che porta a ricorrenti episodi infiammatori caratterizzati da limitazione del flusso aereo, produzione di muco e tosse.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'asma, di qualsiasi grado più grave dell'asma lieve intermittente, può essere più efficacemente controllato se si interviene per trattare l'infiammazione, piuttosto che la broncoostruzione e i sintomi correlati¹⁻³. 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 malattia⁴, sebbene i risultati a lungo termine delle misure specifiche di prevenzione non siano ancora conosciuti. L'esperienza acquisita nell'asma professionale indica che la

lunga esposizione ad agenti sensibilizzanti può portare ad una patologia irreversibile⁵. Il trattamento dell'asma può seguire diversi percorsi, a seconda della disponibilità di farmaci antiasmatici, tenendo presenti anche le differenze culturali e di politica sanitaria. Questo capitolo tratta i vari approcci nel trattamento dell'asma; si discuteranno l'efficacia, l'applicabilità, la sicurezza ed i costi relativi delle terapie; si cercherà infine di integrare i vari approcci in un unico programma di controllo raccomandato in sei parti.

Le raccomandazioni in questo capitolo correlano il razionale delle terapie, con le conoscenze scientifiche sull'asma. Sono basate il più possibile su studi clinici controllati ed 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 su rassegne bibliografiche, sull'esperienza clinica e sull'opinione di esperti.

Il trattamento dell'asma è stato suddiviso in sei parti collegate:

1. Sensibilizzare i pazienti a sviluppare una stretta collaborazione con il medico nel trattamento dell'asma.
2. Stabilire e monitorare la gravità dell'asma attraverso la valutazione dei sintomi e, per quanto possibile, la misura della funzionalità respiratoria.
3. Evitare o controllare gli stimoli che scatenano l'asma.
4. Stabilire trattamenti farmacologici individuali a lungo termine nei bambini e negli adulti.
5. Stabilire trattamenti individuali per trattare le riacutizzazioni.
6. Eseguire periodicamente controlli ambulatoriali.

PARTE 1: SENSIBILIZZARE I PAZIENTI A SVILUPPARE UNO STRETTO RAPPORTO DI COLLABORAZIONE CON IL MEDICO NEL TRATTAMENTO DELL'ASMA

La formazione del paziente è un processo continuo. Al paziente asmatico o ai suoi familiari devono essere fornite adeguate informazioni e formazione, al fine di permettergli di ottenere il controllo della sua malattia, modificare la terapia secondo necessità, in accordo con il piano terapeutico proposto e ottenere una soddisfacente qualità di vita. La chiave sta nella

capacità di sviluppare una stretta collaborazione fra il medico curante, il paziente e la sua famiglia. Il capitolo dedicato all'addestramento e alla gestione terapeutica tratta approfonditamente questa importante relazione e gli elementi essenziali per l'addestramento del paziente alla miglior cura della propria malattia.

PARTE 2: VALUTARE E MONITORARE LA GRAVITÀ DELL'ASMA TRAMITE I SINTOMI E LA MISURA DELLA FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

MESSAGGI PRINCIPALI

- La gravità dell'asma può essere valutata tramite i sintomi, la misura della funzionalità respiratoria e i farmaci necessari per tenerla sotto controllo.
- Lo studio della funzionalità respiratoria è essenziale per la diagnosi e per stabilire la gravità dell'asma nei pazienti con più di 5 anni. La misura della funzionalità respiratoria dovrebbe inoltre essere utilizzata per monitorare il decorso dell'asma e la risposta del paziente alla terapia.
- Il monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF) è un importante strumento clinico in ambulatorio, al pronto soccorso e in reparto, ed è utile anche a casa.

La gravità dell'asma può essere giudicata attraverso la valutazione dei sintomi, la misura della funzionalità respiratoria ed i farmaci necessari per tenere la malattia sotto controllo, come discusso nel capitolo relativo alla diagnosi ed alla classificazione.

VALUTAZIONE DEI SINTOMI

Per quantificare o classificare quanto riferito dai pazienti circa i sintomi dell'asma in un certo periodo di tempo, possono essere utilizzati questionari strutturati, da compilare a cura del paziente o del medico curante. Sono stati sviluppati vari questionari di questo tipo, ma solo pochi sono stati validati in relazione ad altre forme di valutazione obiettiva della gravità dell'asma. In ogni caso, questionari da somministrare in tempi successivi, valutati con cura, possono rappresentare un metodo sensibile per valutare un peggioramento dell'asma⁶.

La scelta delle domande specifiche relative ai sintomi, dovrebbe dipendere dall'obiettivo del questionario e dal contesto culturale. Domande particolarmente importanti per il monitoraggio dell'asma e della risposta alla terapia, riguardano la frequenza dell'utilizzo di farmaci sintomatici e la frequenza di sintomi notturni come tosse, respiro sibilante e dispnea. Possono inoltre essere utili domande concernenti la limitazione delle attività quotidiane. Una scala analogica visiva per misurare la dispnea si è dimostrata uno strumento accettabile per misurare e monitorare la gravità dell'asma nei singoli pazienti, quando non sono disponibili altri test oggettivi⁷.

MISURA DELLA FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

Nei pazienti sopra i 5 anni d'età, studi della funzionalità respiratoria sono essenziali per la diagnosi e per stabilire la gravità dell'asma. Le misurazioni forniscono anche una valutazione indiretta dell'iperresponsività delle vie aeree, che potrebbe essere correlata al grado di infiammazione delle stesse.

Le misure della funzionalità respiratoria dovrebbero inoltre essere usate per monitorare il decorso dell'asma e la risposta del paziente alla terapia. Una scarsa percezione della gravità dei sintomi dell'asma da parte del paziente o del medico curante, potrebbe essere uno dei principali fattori che causano un ritardo dell'inizio del trattamento e potrebbe così contribuire all'incremento della morbilità e della mortalità dovute alle riacutizzazioni dell'asma⁸.

La misura della funzionalità respiratoria per monitorare l'asma è analoga alle misure effettuate in altre malattie croniche. Per esempio, le misurazioni della pressione arteriosa, con uno sfigmomanometro, sono utilizzate per monitorare l'ipertensione,

così come le misurazioni del livello di glucosio nel sangue, con strisce reagenti o apparecchi digitali, sono utilizzate nel monitoraggio del diabete.

La spirometria è raccomandata per l'inquadramento iniziale della maggior parte dei pazienti con presunto asma e, periodicamente, per confermare le misurazioni domiciliari del PEF fatte con un misuratore del picco di flusso. Misurazioni successive del PEF potrebbero essere sufficienti, nella maggior parte dei casi, come parametro obiettivo minimo per seguire i sintomi e per le scelte terapeutiche che dipendono dal grado di limitazione del flusso delle vie aeree. Tuttavia, le misurazioni di PEF non sono sempre correlate con altre misurazioni di funzionalità respiratoria in pazienti asmatici, e non sono necessariamente intercambiabili per la valutazione della gravità dell'asma⁹.

È quindi auspicabile che venga effettuata la spirometria a intervalli regolari, soprattutto nel monitoraggio del paziente con grave compromissione della funzionalità respiratoria, perché i valori del PEF possono mantenersi relativamente costanti, pur in presenza di una significativa riduzione dei valori spirometrici complessivi.

In casi singoli, con problematiche complesse riguardanti la funzionalità respiratoria, si dovrebbero considerare periodiche valutazioni in laboratori specializzati. Il monitoraggio del PEF è un utile strumento in ambulatorio, in pronto soccorso, in un reparto ospedaliero e al domicilio del paziente. Il PEF risulta utile per valutare la gravità dell'ostruzione ed il grado della variazione giornaliera della funzionalità respiratoria, per verificare l'efficacia dei farmaci durante una riacutizzazione, per individuare un deterioramento asintomatico della funzionalità respiratoria a domicilio ed in ambulatorio e intervenire prima che la situazione diventi più grave, per monitorare la risposta ad una terapia cronica e per fornire spiegazioni oggettive al paziente in merito alla terapia, per identificare gli stimoli scatenanti, inclusi quelli professionali¹⁰. È importante raccomandare la misura del PEF nello studio del medico curante, sia per il monitoraggio della malattia, che nella valutazione di una riacutizzazione, nel qual caso è raccomandato anche in Pronto Soccorso.

Il monitoraggio domiciliare del PEF da parte del paziente, una o due volte al giorno, è indicato nella valutazione iniziale della gravità dell'asma e nella valutazione della risposta alla terapia. Per i pazienti con più di 5 anni d'età affetti da asma persistente, il monitoraggio domiciliare nel corso di parecchi mesi o anni del PEF può essere molto utile, anche se per molti pazienti può non essere necessario. Quando si devono stabilire delle priorità, a causa di una carenza di misuratori del PEF, il monitoraggio domiciliare continuato oltre il periodo di valutazione iniziale è particolarmente raccomandato nei pazienti che sono stati ricoverati e che hanno scarsa capacità di percepire le limitazioni del flusso aereo, con difficoltà a riconoscere i sintomi precoci, e sono quindi più esposti al rischio di riacutizzazioni asmatiche potenzialmente mortali. Questi pazienti potrebbero essere selezionati durante il periodo iniziale di monitoraggio e valutazione, attraverso l'osservazione delle loro percezioni della gravità della riacutizzazione della malattia.

Misura del PEF

Normalmente, la maggior parte degli adulti, così come i bambini di 5 anni, riesce ad eseguire la misurazione del PEF. Lo sforzo richiesto per effettuare una misurazione è una completa inspirazione fino alla capacità polmonare totale, seguita da una breve e violenta espirazione in posizione eretta. Poiché la misurazione del PEF dipende dallo sforzo compiuto, i pazienti devono essere inizialmente allenati a produrre il massimo sforzo. Sia per le misurazioni del PEF sia per la spirometria, è essenziale utilizzare tecniche e attrezzature appropriate¹⁰⁻¹⁵.

Idealmente, la misurazione del PEF dovrebbe essere effettuata due volte al giorno: la prima al risveglio, la seconda dopo 10-12 ore; inoltre, ogni misurazione andrebbe fatta prima e dopo l'utilizzo di un broncodilatatore, se si assumono broncodilatatori. Se la misurazione del PEF viene effettuata solo una volta al giorno, dovrebbe essere fatta al mattino al risveglio e sempre prima di usare un broncodilatatore, se si assumono broncodilatatori. Qualche paziente non aderisce a questo programma, oppure l'asma diventa stabile, e quindi il paziente preferirà misure saltuarie. Sebbene in questo modo si perda il beneficio di individuare precocemente un deterioramento della funzionalità respiratoria, esso fornisce comunque informazioni importanti sulla variabilità. Se il PEF viene misurato solo due o tre volte alla settimana, è sempre meglio fare la misurazione al mattino e alla sera nello stesso giorno, e sempre prima o dopo l'assunzione di un broncodilatatore, se si assumono broncodilatatori, affinché sia individuata qualsiasi variazione superiore al 20% (che indica un peggioramento dell'asma).

Interpretare le misurazioni del PEF. I valori teorici del PEF per ogni paziente, sono corretti in base ad altezza, sesso, razza ed età, ed i limiti normali di variabilità giornaliera (o circadiana) sono disponibili in letteratura¹⁶⁻¹⁹. In ogni caso, in molti pazienti, i valori del PEF sono costantemente più alti o più bassi dei valori medi di riferimento. Si raccomanda che gli obiettivi del PEF per la terapia siano basati sul miglior valore personale (personal best) e sulla variabilità giornaliera di ogni singolo paziente, piuttosto che sulla percentuale dei valori di riferimento normali, particolarmente nel caso di pazienti con funzionalità polmonare cronicamente compromessa.

Quando il paziente segue una terapia efficace, è importante stabilire i valori personali massimi e la variabilità giornaliera minima. In un periodo di monitoraggio che va da due a tre settimane, il paziente dovrebbe effettuare la misurazione del PEF almeno due volte al giorno, ripetendo ogni volta la prova tre volte e segnando il valore più alto. Se il paziente utilizza un broncodilatatore, il PEF dovrebbe essere misurato prima e dopo l'uso del farmaco. Il miglior valore personale è la più alta misurazione del PEF ottenuta quando l'asma del paziente è sotto controllo. Se il valore più alto ottenuto dal paziente durante il periodo di monitoraggio è meno dell'80% del valore teorico dopo broncodilatatore (se il paziente prende un broncodilatatore), o se la variabilità giornaliera aumenta di più del 20% dopo aver assunto un broncodilatatore, è indicato un

trattamento più aggressivo, con monitoraggio giornaliero continuato. Nel periodo di valutazione iniziale potrebbe essere necessaria una cura con glucocorticoidi per via orale, allo scopo di stabilire il miglior valore e la minor variazione giornaliera del PEF.

La variabilità del PEF fornisce un ragionevole indice della stabilità e della gravità dell'asma. Un metodo per descrivere la variabilità giornaliera del PEF, consiste nel calcolare l'ampiezza (la differenza fra il valore mattutino pre-broncodilatatore ed il valore post-broncodilatatore della sera precedente) espressa come percentuale del valore medio del PEF giornaliero¹⁹. Un altro metodo consiste nell'individuare il PEF minimo mattutino pre-broncodilatatore in una settimana, espresso come percentuale del miglior PEF più recente (Min%Max)²⁰ (**Figura 5-3**). Quest'ultima metodologia è stata consigliata come miglior indice PEF dell'instabilità delle vie respiratorie, in quanto richiede solo una misurazione al giorno, correla più di qualsiasi altro indice con l'iperresponsività delle vie aeree ed il calcolo è molto semplice.

Usare le misurazioni del PEF per trattare l'asma. Per aiutare i pazienti a trattare l'asma a domicilio, può essere utilizzato un sistema a zone del PEF²¹. Il sistema correla le misurazioni e la variabilità del PEF con appropriati livelli di trattamento per il controllo dell'asma. Le zone specifiche sono stabilite come funzione del valore massimo individuale o del valore teorico,

qualunque sia il più alto, e/o della variabilità giornaliera. L'attenzione non si concentra su una misurazione isolata, ma piuttosto sulla variabilità rispetto al miglior valore del paziente o fra una misurazione e quella successiva.

Verificare il corretto monitoraggio domiciliare del PEF.

Diversi elementi risultano essenziali per il successo dell'integrazione del monitoraggio domiciliare del PEF con la pianificazione della terapia. Si devono usare le seguenti linee guida:

- Informare il paziente e la famiglia sui fini e la tecnica di monitoraggio domiciliare. L'informazione dovrebbe includere:
- come e quando utilizzare il misuratore del picco di flusso;
- come interpretare le misurazioni;
- come affrontare le variazioni;
- capire quali informazioni devono essere comunicate al medico curante (inclusi i medici del pronto soccorso);
- spiegare come il medico curante utilizzi le misurazioni domiciliari del PEF per scegliere e valutare la terapia.

PARTE 3: EVITARE L'ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO

MESSAGGI PRINCIPALI

- Il trattamento farmacologico è efficace nel controllo dei sintomi e nel migliorare la qualità di vita, ma l'attenzione maggiore dovrebbe essere riservata alle misure di prevenzione di questa malattia cronica.
- Le riacutizzazioni asmatiche possono essere causate da vari stimoli, inclusi gli allergeni, l'inquinamento, il cibo e i farmaci. La prevenzione terziaria si propone di ridurre l'esposizione a questi stimoli in modo da ottenere un miglior controllo dell'asma e ridurre il bisogno di farmaci.

Sebbene il trattamento farmacologico dell'asma stabile sia efficace nel controllare i sintomi e nel migliorare la qualità di vita, si dovrebbe fare la massima attenzione alle misure di prevenzione di questa malattia cronica. Sono stati descritti tre livelli di prevenzione²²:

La *prevenzione primaria* si applica prima dell'esposizione ai fattori di rischio associati a questa malattia. L'obiettivo è di

prevenire l'insorgenza della malattia in soggetti a rischio. Ciò non è ancora possibile nell'asma. Un numero crescente di evidenze cliniche indica che la sensibilizzazione allergica è il più comune fattore predisponente lo sviluppo dell'asma. Dato che la sensibilizzazione può iniziare anche prima della nascita^{23,24}, la prevenzione primaria dovrebbe essere mirata al periodo perinatale.

La *prevenzione secondaria* viene attuata dopo che la sensibilizzazione primaria agli allergeni si è sviluppata, ma prima della comparsa di qualsiasi sintomo della malattia. Lo scopo è di prevenire lo stabilizzarsi e il persistere della malattia cronica in pazienti suscettibili e che mostrano segni precoci della malattia. Questo è oggetto di studio per l'asma. La prevenzione secondaria dell'asma si concentrerà, probabilmente, in modo specifico sul primo o secondo anno di vita.

La *prevenzione terziaria* consiste nell'evitare gli allergeni e gli stimoli non specifici, quando l'asma è già in atto. L'obiettivo è di prevenire le riacutizzazioni o la progressione della malattia, dovuta alla continua esposizione ad allergeni specifici o ad irritanti. La prevenzione terziaria dovrebbe essere attuata alla

prima comparsa dei sintomi dell'asma. In ogni caso, crescenti evidenze suggeriscono che l'istopatologia della malattia è forse già completamente definita nel momento in cui compaiono i sintomi dell'asma²⁵.

Un requisito essenziale per instaurare un qualsiasi tipo di strategia preventiva, è quello di avere marcatori affidabili di previsione dell'evoluzione della malattia, che attualmente non sono ancora disponibili per l'asma. A tutti i livelli di prevenzione molti problemi sono ancora di carattere speculativo, e devono essere ulteriormente testati con studi clinici controllati a lungo termine, anche se alcuni studi di questo tipo sono già in corso.

PREVENZIONE PRIMARIA

In base allo sviluppo della responsività del sistema immunitario, risulta chiaro che le strategie future per la prevenzione primaria dell'asma si concentreranno sui periodi prenatale e perinatale. È stato dimostrato che diversi fattori possono aumentare o diminuire la probabilità di sensibilizzazione fetale agli allergeni, ma l'influenza di questi fattori è complessa e varia con l'età gestazionale. La prevenzione primaria dell'asma non è ancora attuabile, ma si stanno studiando le vie più promettenti.

Misure potenziali da applicare nel periodo prenatale

Nel secondo trimestre di gravidanza, quando la maturità delle cellule che presentano l'antigene e dei linfociti T è sufficiente ad indurre la sensibilizzazione allergica, la via di sensibilizzazione più probabile è l'intestino, sebbene la concentrazione di allergeni in grado di penetrare attraverso il liquido amniotico possa essere un fattore critico.

Paradossalmente, l'esposizione a basse dosi di allergene potrebbe indurre la sensibilizzazione più di un'esposizione ad alte dosi²⁶. Quindi, si teme che vi siano insufficienti informazioni sulle dosi critiche ed i tempi d'esposizione che potrebbero essere associati allo sviluppo della sensibilizzazione o della tolleranza. Effettivamente, esiste anche una pur limitata evidenza clinica che dimostra che l'esposizione ad alte dosi di allergene indurrebbe la produzione di anticorpi IgG nella madre, con conseguente riduzione del rischio di sviluppo di allergie nella prole.

Alte concentrazioni nel sangue cordonale di IgG specifiche per gatto e polline di betulla, sono state associate a minori sintomi allergici dei bambini durante i primi otto anni di vita²⁷. Uno studio ha dimostrato una riduzione della sensibilizzazione allergica dei bambini nati da madri che avevano ricevuto immunoterapia specifica durante la gravidanza²⁸. È improbabile che la prescrizione in gravidanza di diete prive di cibi allergizzanti, in donne a rischio, riduca sostanzialmente la possibilità che il figlio sviluppi atopia²⁹. Inoltre, tali diete potrebbero avere effetti dannosi sulla nutrizione materna e/o fetale.

In conclusione, ad oggi non esistono misure note e applicabili in periodo prenatale che possano essere consigliate come vera e propria prevenzione primaria.

Potenziali misure di prevenzione da attuare nel periodo postnatale

I primi sforzi volti ad evitare gli allergeni sono focalizzati sulla nutrizione del lattante ed in particolare si consiglia di evitare una precoce introduzione delle proteine del latte di mucca e, talvolta, di uova, pesce e noci. La maggior parte degli studi in merito è cominciata con la dieta di eliminazione nel periodo postnatale ed i risultati non sono stati significativi. I due studi^{30,31} in cui si descrive il più lungo follow up, hanno entrambi identificato un effetto temporaneo di riduzione dell'allergia alimentare e della dermatite atopica, in seguito alla dieta di eliminazione. Follow up successivi hanno dimostrato che l'effetto delle diete di eliminazione sulle manifestazioni allergiche del tratto respiratorio diminuisce e scompare. La conclusione di uno di questi studi è stata che lo sforzo richiesto da una dieta di eliminazione non era giustificato dai risultati³¹. Inoltre, esiste una seppur limitata evidenza clinica che suggerisce che precoci diete di eliminazione possano rappresentare un rischio per la crescita del bambino. Perciò è necessaria grande cautela nell'utilizzare simili approcci³².

La prescrizione di una dieta di eliminazione degli antigeni, ad una donna ad alto rischio in allattamento, potrebbe ridurre sostanzialmente il rischio di sviluppare l'eczema atopico nel figlio, ma sono ancora necessari studi più approfonditi³³ (**Evidenza C**).

L'eliminazione degli aeroallergeni è stata proposta al fine di impedire la sensibilizzazione; in alcuni studi³⁴, ma non in tutti³⁵, è stata dimostrata la correlazione fra i livelli di esposizione agli allergeni nei lattanti e la sensibilizzazione a questi allergeni. Inoltre, studi recenti suggeriscono che, al contrario dei risultati precedentemente pubblicati, evitare l'esposizione precoce ai gatti non previene lo sviluppo dell'allergia^{36,37} e che un contatto precoce con cani e gatti potrebbe addirittura prevenire l'allergia più efficacemente rispetto l'allontanamento di questi animali^{38,39}.

Questi risultati controversi suggeriscono che le strategie future di prevenzione primaria saranno rivolte prevalentemente ad indirizzare il sistema immunitario del neonato verso una risposta linfocitaria Th1, non allergica. Gli sforzi per stabilire un corretto equilibrio Th1/Th2 potrebbero essere realizzati attraverso un'alta esposizione ad allergeni rilevanti (distinta dalla normale esposizione a basse dosi) e attraverso l'utilizzo di proteine di fusione che combinano allergeni e citochine, come l'IL-12⁴⁰. Questi approcci hanno guadagnato una considerevole credibilità in relazione all'"ipotesi igiene", che ha dimostrato la correlazione fra contatti precoci con germi e la conseguente riduzione della malattia allergica⁴¹.

I bambini con fratelli o sorelle maggiori, e quelli che vengono affidati ad asili nido, sono maggiormente esposti al rischio di infezioni ma, d'altra parte, sembrano protetti dallo sviluppo di malattie allergiche, asma incluso⁴². Ripetute infezioni virali, diversamente dalle infezioni del basso tratto respiratorio, nei primi anni di vita, potrebbero ridurre il rischio di sviluppare asma fino all'età scolastica⁴³. Ci sono alcune specifiche infezioni che sembrano predisporre all'asma. La bronchiolite da virus respiratorio sinciziale (RSV) è stata

chiaramente associata ad alta prevalenza di respiro sibilante ("wheezing"), sebbene non sia certo che sia associata ad un aumentato rischio di sensibilizzazione allergica⁴⁴. Quindi un problema irrisolto è se il RSV predisponga effettivamente alle allergopatie oppure se i soggetti atopici siano maggiormente predisposti a sviluppare bronchioliti gravi da RSV. Piuttosto che focalizzarsi sull'infezione in atto, al fine di modificare la prognosi, è forse più appropriato considerare gli effetti della colonizzazione della flora batterica intestinale del lattante⁴⁵. È stato dimostrato che in Paesi con bassa prevalenza di atopia (ad es. Estonia), ci sono tipi di batteri intestinali molto diversi rispetto ai Paesi con più alta prevalenza di atopia (ad es. Svezia)⁴⁶. Uno studio sui probiotici somministrati nel periodo perinatale ha dimostrato che, sebbene l'insorgenza di dermatite atopica si fosse dimezzata nel gruppo di soggetti che ricevevano i probiotici, non c'era alcun cambiamento sostanziale di sensibilizzazione allergica a livello generale⁴⁷.

In conclusione, le opportunità più promettenti per la prevenzione primaria da applicare nel periodo postnatale saranno l'immunomodulazione, usando immunoadiuvanti Th 1, vaccini a DNA, antigeni in associazione con IL-12 o IFN- α , o somministrazione orale di microrganismi intestinali. In ogni modo, tutte queste strategie rimangono attualmente nel regno delle ipotesi e richiedono appropriate ricerche scientifiche.

Inquinamento ambientale da fumo di sigaretta

Nessuna discussione sulla prevenzione primaria dell'asma sarebbe completa senza considerare l'impatto dell'inquinamento ambientale da fumo di sigaretta. Gli effetti del fumo passivo sulla salute sono stati ampiamente trattati nelle riviste scientifiche^{48,49}. I dati in merito all'influenza del fumo dei genitori sulle affezioni delle basse vie respiratorie, in bambini esposti al fumo fino ai tre anni di età, indicano una relazione causale diretta tra questi fattori. In ogni caso, è impossibile distinguere il contributo dato dal fumo della madre in periodo prenatale separatamente dal periodo postnatale⁵⁰.

Studi approfonditi sulla funzionalità respiratoria, immediatamente dopo la nascita, hanno dimostrato che il fumo materno durante la gravidanza influenza lo sviluppo polmonare⁵¹.

Inoltre i figli di madri fumatrici sono 4 volte più a rischio di sviluppare respiro sibilante nel primo anno di vita⁵². Al contrario, c'è una scarsa evidenza (basata su meta-analisi) che il fumo materno in gravidanza abbia un effetto sulla sensibilizzazione allergica⁴⁹. Quindi il fumo durante la gravidanza influenza lo sviluppo polmonare del feto, con un aumento della frequenza delle patologie respiratorie infantili non allergiche, caratterizzate da respiro sibilante, ma ha un impatto minore sull'asma allergico che insorge in età adulta. Complessivamente, queste osservazioni sono sufficienti per concludere che l'esposizione al fumo di sigaretta, sia durante il periodo prenatale, che postnatale, influenzi l'insorgenza di malattie caratterizzate da respiro sibilante (**Evidenza A**).

PREVENZIONE SECONDARIA

Una volta comparsa la sensibilizzazione allergica, esistono altre possibilità per prevenire l'effettivo sviluppo di asma. Due studi hanno suggerito che l'intervento farmacologico con antistaminici H₁ potrebbe ridurre la comparsa di respiro sibilante nei bambini che presentano dermatite atopica^{53,54}. Questi studi necessitano comunque di conferma, prima di poter dichiarare che questa classe di farmaci può prevenire l'asma bronchiale.

Uno studio non recente ha dimostrato che l'immunoterapia allergene-specifica può ridurre la comparsa di asma⁵⁵. Il Preventive Allergy Treatment (PAT) Study, attualmente in corso, sarà fondamentale per confermare il ruolo preventivo dell'immunoterapia.

Le osservazioni sull'allergia professionale suggeriscono che il precoce allontanamento dallo stimolo allergenico, dopo la comparsa di evidente sensibilizzazione e sintomi, può portare ad una completa risoluzione dei sintomi, che non avviene in caso di persistenza dell'esposizione.

PREVENZIONE TERZIARIA

Le riacutizzazioni asmatiche possono essere causate da una varietà di stimoli tra cui: allergeni, inquinanti, alimenti e farmaci. La prevenzione terziaria si propone di ridurre l'esposizione a questi stimoli, al fine di migliorare il controllo dell'asma e ridurre il bisogno di farmaci.

Evitare l'esposizione ad allergeni degli ambienti interni

La frequenza e la gravità dei sintomi asmatici sono correlate agli allergeni ambientali⁵⁶. Di conseguenza le misure di controllo degli ambienti interni potrebbero essere importanti al fine di ridurre l'esposizione agli allergeni, sebbene sia difficile ottenere un controllo totale e ci siano evidenze contraddittorie in merito alla reale efficacia nel ridurre i sintomi asmatici^{57,58}. La maggior parte dei singoli interventi non ha raggiunto una sufficiente riduzione dei sintomi, tale da portare ad un miglioramento clinico. È probabile che nessun singolo intervento determini un beneficio tale da giustificare i costi. È tuttavia necessario condurre studi clinici ben definiti sulle strategie combinate di riduzione degli allergeni su vasti gruppi di pazienti⁵⁹.

L'efficacia della riduzione di allergene nel trattamento dell'asma, fu suggerita inizialmente da studi, nei quali i pazienti erano stati trasferiti dalle loro case ad ambienti a bassa concentrazione allergenica in alta montagna^{60,61}.

Tuttavia, la vera sfida consiste nel creare al domicilio del paziente un ambiente a bassa concentrazione allergenica. Efficaci strategie di controllo dovrebbero essere adattate in base ai singoli allergeni, essere flessibili per adattarsi ai bisogni individuali ed essere poco costose.

Figura 7-1. Misure per la riduzione dell'esposizione agli allergeni degli acari domestici.

- Ricoprire materasso, cuscino e trapunta con coperture impermeabili^{64, 65}.
- Lavare la biancheria da letto con acqua calda (55-60 °C) tutte le settimane⁷⁴.
- Sostituire la moquette con linoleum o pavimenti in legno.
- Trattare i tappeti con acaricidi e/o tannino⁷⁵.
- Ridurre al minimo i mobili ricoperti in stoffa/sostituirli con mobili ricoperti in cuoio.
- Tenere gli oggetti che possono accumulare polvere in armadi chiusi.
- Usare un aspirapolvere con filtro HEPA integrale e sacchi doppi⁷⁶.
- Sostituire le tende con veneziane o con tende facilmente lavabili in acqua calda.
- Lavare con acqua calda/congelare i giocattoli in stoffa^{77, 78}.

Esiste un'ampia varietà di allergeni che si possono trovare nelle abitazioni, come ad esempio acari domestici, epiteli animali (animali con pelo), scarafaggi e funghi.

Acari domestici. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto negli acari domestici un problema sanitario universale⁶², sebbene ridurre la concentrazione di acari sia difficile. I metodi per ridurre il numero di acari sono stati impiegati principalmente in Paesi industrializzati e si sa ancora poco a proposito dell'influenza della progettazione delle abitazioni sulle popolazioni di acari. Comunque, è stato dimostrato che l'utilizzo in casa di coperte è associato ad un consistente incremento degli acari, che ha portato ad un aumento dell'insorgenza di asma negli adulti, ma non nei bambini⁶³.

La prevenzione più efficace ed anche più importante, consiste nell'utilizzo di coprimaterasso, federe e copripiumone "impermeabili" agli allergeni degli acari^{64, 65} (**Evidenza B**). Si possono utilizzare altri metodi al fine di evitare il contatto con gli acari, ma l'effetto sui sintomi non è stato adeguatamente testato. I tappeti sono un ottimo microambiente per lo sviluppo di colonie di acari ed anche una potenziale fonte di reinfestazione della biancheria da letto.

Un alto tasso di umidità è essenziale per lo sviluppo di acari; alcuni studi⁶⁶, ma non tutti^{67, 68}, hanno dimostrato l'efficacia della riduzione del tasso di umidità, che è quindi un efficace strumento di controllo. A causa delle caratteristiche aerodinamiche degli allergeni degli acari, l'utilizzo di filtri per l'aria e ionizzatori, al fine di ridurre l'esposizione personale, non è molto efficace.

Dato che gli acari vivono in diverse sedi all'interno dell'abitazione, una singola misura di profilassi non può essere sufficiente a risolvere il problema dell'esposizione, e si deve quindi avere un approccio integrato che includa metodi di barriera, eliminazione della polvere e dei microambienti favorevoli agli acari (**Fig. 7-1**). È stato recentemente dimostrato che un approccio combinato di questo tipo è molto efficace per raggiungere e mantenere una bassa concentrazione di allergeni

Figura 7-2. Misure per la riduzione dell'esposizione ad allergeni animali.

- Tenere gli animali domestici fuori dalle aree in cui si soggiorna in prevalenza e dalle camere da letto⁷⁹.
- Installare filtri HEPA per l'aria nelle aree in cui si soggiorna in prevalenza e nelle camere da letto.
- Far lavare gli animali domestici due volte la settimana⁸⁰, anche se alcuni studi segnalano che si tratta di un provvedimento inefficace⁸¹.
- Pulire a fondo i mobili ricoperti in stoffa/sostituirli con mobili ricoperti in cuoio.
- Sostituire la moquette con linoleum o pavimenti in legno.
- Usare un aspirapolvere con filtro HEPA integrale e sacchi doppi⁸².

ambientali, nelle case di bambini a rischio⁶⁹ di sviluppare allergopatie. Si attendono ancora risultati clinici al riguardo.

Allergeni animali. Animali a sangue caldo e dotati di pelo, inclusi piccoli roditori, producono desquamazioni cutanee, urina e saliva che possono causare sensibilizzazione allergica e reazioni conseguenti. 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 casa⁷⁰, incluse scuole⁷¹, trasporti pubblici e persino in edifici in cui non alloggiano animali domestici⁷². La rimozione di tali animali dalla casa è importante, ma anche dopo l'allontanamento dell'animale, occorrono mesi affinché diminuisca la concentrazione allergenica nell'abitazione⁷³.

I pazienti allergici a cani o gatti, che non vogliono allontanare l'animale da casa, dovrebbero seguire delle misure per la riduzione dell'esposizione (**Fig. 7-2**). In ogni caso l'efficacia clinica di queste misure rimane non provata e permangono dati discordanti a tale proposito.

Allergeni degli Scarafaggi. L'infestazione da scarafaggi è un'importante causa di sensibilizzazione allergica, particolarmente nei quartieri interni, più poveri, delle città⁸³. Le misure per evitare il contatto con gli allergeni di scarafaggio includono l'eliminazione di sedi adatte (limitare i rifugi, sigillando le crepe dell'intonaco dei muri e dei pavimenti, controllando l'umidità e riducendo l'accessibilità al cibo), di accessi ristretti (sigillando le fonti di ingresso come ad esempio attorno alla carta da parati e attorno alle porte), attuando un controllo chimico (abamectina) e posizionando trappole. Queste misure sono tuttavia solo parzialmente efficaci⁸⁴.

Funghi. Il numero di spore fungine può essere efficacemente ridotto, rimuovendo o pulendo oggetti coperti da muffa e mantenendo bassa l'umidità dell'ambiente (al di sotto del 50%). I condizionatori d'aria e i deumidificatori riducono l'umidità e filtrano grosse spore fungine, riducendo il livello interno di muffe e lieviti, sebbene la loro reale efficacia sulla sintomatologia asmatica sia controversa. Nei climi tropicali e subtropicali, le

muffe possono crescere sui muri delle case a causa delle infiltrazioni e dell'alta umidità. Per evitare tutto ciò, i muri dovrebbero essere piastrellati o ripuliti quando necessario.

Evitare l'esposizione ad allergeni esterni

È impossibile evitare completamente il contatto con gli allergeni esterni, quali i pollini e le muffe. L'esposizione può essere ridotta, chiudendo porte e finestre, 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. La conoscenza della sensibilizzazione del paziente a specifici allergeni, può essere utile nel dare consigli su quando viaggiare e verso che mete dirigersi.

Evitare l'esposizione ad inquinanti degli ambienti interni

La più importante misura in merito consiste nell'evitare il fumo passivo e attivo. Il fumo passivo aumenta il rischio di sensibilizzazione allergica nei bambini^{49, 85}. Inoltre, aumenta la frequenza e la gravità dei sintomi dei bambini asmatici. Ai genitori di bambini asmatici dovrebbe essere consigliato di non fumare e di non permettere il fumo nei locali ai quali i bambini hanno accesso. Ovviamente tutti i pazienti affetti da asma dovrebbero evitare di fumare (**Evidenza B**).

I maggiori inquinanti interni sono particelle respirabili, ossido nitrico, ossidi d'azoto, monossido di carbonio, anidride carbonica, anidride solforosa, formaldeide e agenti biologici quali le endotossine³². Prevenire e controllare i problemi derivanti dalla qualità dell'aria in ambienti chiusi, non considerando il fumo di sigaretta, può essere costoso e richiede un notevole dispendio di tempo, e l'efficacia della maggior parte dei metodi di controllo non è stata adeguatamente valutata. Le misure principali conosciute per ridurre l'esposizione a particelle respirabili, consistono nell'evitare il fumo di sigaretta e di tabacco, deviare all'esterno i fumi delle caldaie e assicurarsi della manutenzione dell'impianto di riscaldamento. Al fine di ridurre l'esposizione all'ossido nitrico, all'ossido d'azoto e al monossido di carbonio, tutti gli elettrodomestici a gas dovrebbero essere dotati di sufficienti vie di scarico. Un'adeguata ventilazione degli ambienti farà diminuire la concentrazione di anidride carbonica. È altrettanto importante evitare il fumo da camino, gli spray per la casa e i composti organici volatili (ad esempio, oli da cucina e prodotti per lucidare) (**Evidenza D**).

Evitare l'esposizione ad inquinanti degli ambienti esterni

Numerosi studi hanno dimostrato la correlazione fra agenti inquinanti e l'aggravamento dell'asma, particolarmente in esperimenti con cabine di esposizione. 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 creano un periodo di intenso inquinamento dell'aria in una ben definita area geografica. Durante periodi di intenso inquinamento i pazienti asmatici dovrebbero tener presenti queste misure preventive:

- Evitare attività fisiche non necessarie. L'aria fredda e il basso tasso d'umidità sono fattori aggravanti per il paziente asmatico che pratica attività sportiva in condizioni di inquinamento atmosferico a livelli alti.
- Evitare il fumo di sigaretta e gli ambienti ad alta concentrazione di fumo.
- Evitare l'esposizione a polveri o ad altri irritanti quali spray per capelli, pitture, gas di scarico e fumi da combustione.
- Evitare il contatto con persone affette da infezioni delle vie respiratorie.
- Cercare di stare in casa in un ambiente pulito, dotato di aria condizionata o altri filtri. Se è necessario uscire all'aperto, si raccomanda di portare con sé broncodilatatori a rapida insorgenza d'azione, al fine di prevenire sintomi acuti.
- Se si nota persistenza o peggioramento dell'inquinamento atmosferico, si consiglia di allontanarsi temporaneamente dalla zona inquinata.
- Il medico curante ed il paziente dovrebbero formulare di comune accordo un piano terapeutico da seguire, focalizzando l'attenzione sull'uso dei farmaci.

Evitare l'esposizione ad agenti inquinanti nell'ambito professionale

Numerose sostanze sono state identificate come allergeni nell'ambito professionale e come fattori di rischio per l'asma. Per molte sostanze chimiche, sono stati fissati livelli al di sopra dei quali la sensibilizzazione allergica avviene più frequentemente. Tuttavia, una volta che il paziente è sensibilizzato, la soglia di esposizione necessaria ad indurre sintomi può essere estremamente bassa e come conseguenza le riacutizzazioni asmatiche potrebbero diventare sempre più gravi.

Molti tentativi di ridurre l'esposizione nell'ambito professionale hanno avuto successo, specialmente nel settore industriale, e molti potenti sensibilizzatori, quali soia e ricino, sono stati sostituiti con sostanze meno allergizzanti o sensibilizzanti.

La prevenzione delle allergie al lattice è stata resa possibile grazie alla produzione di guanti ipoallergenici, che sono privi di polvere e quindi a minor contenuto allergenico^{86,87}. Sebbene più costosi dei guanti non trattati, i benefici che derivano dall'utilizzo di guanti ipoallergenici compensano ampiamente la differenza di prezzo. La precoce individuazione di allergeni professionali e la rimozione da ogni successiva esposizione di pazienti sensibilizzati, sono aspetti fondamentali nel trattamento dell'asma professionale (**Evidenza B**).

Evitare l'uso di alimenti che possono causare allergie

L'allergia alimentare come fattore riacutizzante dell'asma non è comune e si verifica prevalentemente nei bambini piccoli.

L'eliminazione di cibi non dovrebbe tuttavia essere consigliata, se non dopo aver effettuato un test di provocazione alimentare in doppio cieco. Se il risultato di questo test è positivo, l'eliminazione dell'allergene alimentare può ridurre le riacutizzazioni asmatiche.

I solfiti (conservanti comunemente trovati in alcuni cibi, quali patate precotte, scampi, frutta secca, e bevande quali birra e vino e nei farmaci) sono spesso stati causa di riacutizzazioni gravi e a volte di morti per asma. Dovrebbero essere evitati dai pazienti sensibilizzati. È difficile dimostrare il ruolo scatenante di altre sostanze alimentari tra cui il colorante giallo tartrazina, benzoato e glutammato monosodico, che comunque è probabilmente minimo. Prima di eliminare queste sostanze dalla dieta sono necessarie prove di stimolazione in doppio cieco.

Evitare particolari farmaci

Alcuni farmaci possono scatenare le riacutizzazioni asmatiche. L'aspirina ed altri farmaci antinfiammatori non steroidei possono

causare riacutizzazioni gravi e non devono essere somministrati ai pazienti con ipersensibilità accertata verso questi prodotti. I farmaci β -bloccanti somministrati per via orale o in forma di collirio possono causare un broncospasmo ed in generale non dovrebbero essere usati dal paziente asmatico. In caso siano usati è necessario uno stretto controllo medico. Nei pazienti suscettibili, evitare questi farmaci previene le riacutizzazioni.

Vaccinazioni

Pazienti con asma di media gravità e grave dovrebbero sottoporsi a vaccinazione antinfluenzale ogni anno⁸⁸. La purificazione dei preparati per i vaccini riduce le reazioni avverse ai vaccini. Tuttavia una rassegna della Cochrane ha stabilito che non esistono sufficienti evidenze per poter valutare i pro ed i contro della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti asmatici⁸⁹.

PARTE 4A: PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELL'ASMA NEGLI ADULTI

MESSAGGI PRINCIPALI

- Questa sezione si occupa dei trattamenti farmacologici d'elezione basati sui risultati di efficacia e di sicurezza. La risposta individuale di un paziente può, naturalmente, essere molto diversa dalla risposta media della popolazione. Le decisioni sul trattamento sono spesso un compromesso tra ciò che lo specialista raccomanda e la disponibilità del paziente.
- I farmaci per l'asma possono essere somministrati in modi diversi, tra cui la via inalatoria, la via orale e la via parenterale (sottocutanea, intramuscolare, endovenosa). La somministrazione per via inalatoria dei farmaci, direttamente nelle vie aeree, permette il rilascio di alte concentrazioni ed è maggiormente efficace; inoltre, in questo modo, possono essere evitati o minimizzati gli effetti sistemici.
- Sebbene non sia ancora possibile guarire l'asma, è ragionevole aspettarsi di ottenere e mantenere il controllo della malattia nella maggior parte dei pazienti.
- Controllare la malattia significa:
 - sintomi cronici minimi (o idealmente assenti), compresi i sintomi notturni
 - riacutizzazioni minime (o non frequenti)
 - nessuna visita urgente

- necessità minima (o idealmente nessuna) di broncodilatatori (β_2 -agonisti) al bisogno
- nessuna limitazione nelle attività, compreso l'esercizio fisico
- variazioni circadiane del PEF inferiori al 20%
- funzione respiratoria normale o quasi
- minimi (o meglio assenti) effetti collaterali dei farmaci
- prevenzione del deterioramento cronico
- La terapia dovrebbe essere selezionata sulla base della gravità dell'asma del paziente, della disponibilità dei farmaci antiasmatici e delle condizioni individuali del paziente.
- Nella maggior parte dei pazienti affetti da **asma intermittente**, non viene raccomandata nessuna terapia giornaliera. Il trattamento delle riacutizzazioni dovrebbe basarsi sulla gravità delle riacutizzazioni stesse. Un β_2 -agonista per via inalatoria a breve durata d'azione può essere assunto al bisogno per alleviare la sintomatologia asmatica. Il paziente con asma intermittente, ma con gravi riacutizzazioni, dovrebbe essere trattato come se affetto da asma persistente di media gravità.
- I pazienti con **asma lieve persistente** necessitano di

un controllo farmacologico giornaliero per ottenere e mantenere il controllo della malattia. Si suggerisce un trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria a basse dosi, anche in monosomministrazione giornaliera; in alternativa, antileucotrieni, cromoni e teofillina a lento rilascio (in ordine decrescente di efficacia globale) possono essere usati quando non è possibile usare i glucocorticoidi inalatori.

- Il trattamento preferito per l'**asma persistente di media gravità** consiste in un trattamento di fondo con una combinazione di glucocorticoidi per via inalatoria a basso dosaggio e un β_2 -agonista a lunga durata d'azione, da somministrare 2 volte al giorno. In alternativa ai β_2 -agonisti, in questo trattamento combinato si possono somministrare antileucotrieni o teofillina a lento rilascio (in ordine decrescente di efficacia globale). Infine, in alternativa al trattamento combinato, è possibile utilizzare dosi maggiori di glucocorticoidi.
- Il trattamento primario nell'**asma grave persistente** comprende glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi associati ad un β_2 -agonista per via inalatoria a lunga durata d'azione, da somministrare 2 volte al giorno. Per il trattamento supplementare possono essere considerati, in alternativa ai β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, gli antileucotrieni, la teofillina orale a lento rilascio, e/o i β_2 -agonisti orali. Questi farmaci possono anche essere aggiunti al trattamento combinato con alte dosi di glucocorticoidi inalatori e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria. L'uso dei corticosteroidi orali deve essere riservato ai pazienti instabili nonostante il massimo della terapia antiasmatica, e dovrebbe essere limitato al periodo più breve possibile.
- Una volta ottenuto e mantenuto il controllo dell'asma per almeno tre mesi, dovrebbe essere tentata una riduzione graduale del trattamento, per identificare il trattamento minimo necessario per mantenere il controllo della malattia.

Questa sezione tratta gli aspetti generali del trattamento farmacologico dell'asma e la gestione a lungo termine dell'asma negli adulti.

I FARMACI

La terapia farmacologica nell'asma ha lo scopo di eliminare e prevenire i sintomi della malattia e la broncoostruzione, e comprende farmaci di fondo e farmaci sintomatici.

I farmaci di fondo devono essere assunti quotidianamente e per un lungo periodo, e servono per ottenere e mantenere il controllo dell'asma persistente. Si possono anche definire come

farmaci per la profilassi, per la prevenzione o per il mantenimento e consistono in agenti antinfiammatori e broncodilatatori a lunga durata d'azione. Tra questi, i glucocorticoidi per via inalatoria sono al momento i farmaci di fondo più efficaci. Anche i cosiddetti agenti "antiallergici" possono essere classificati come farmaci di fondo, nonostante ci siano dati insufficienti sulla loro efficacia nel trattamento a lungo termine dell'asma. È importante notare che pochi studi clinici hanno approfondito il tema se i vari farmaci antiasmatici siano efficaci nel mettere sotto pieno controllo l'asma e nel prevenire completamente sintomi e riacutizzazioni.

La maggior parte degli studi ha esaminato l'effetto dei farmaci su uno o più parametri del controllo dell'asma, come ad esempio la riduzione della frequenza delle riacutizzazioni, la riduzione dei sintomi cronici, il miglioramento della funzionalità respiratoria, la diminuzione dell'iperresponsività bronchiale e il miglioramento della qualità di vita del paziente. I glucocorticoidi per via inalatoria eliminano l'infiammazione bronchiale, riducono l'iperresponsività bronchiale e controllano e prevengono i sintomi dell'asma^{1, 90-92}. I broncodilatatori agiscono principalmente dilatando le vie aeree e rilasciando la muscolatura liscia bronchiale, fanno regredire e/o inibiscono la broncoostruzione e i sintomi correlati dell'asma acuto, ma non fanno regredire l'infiammazione delle vie aeree e non riducono l'iperresponsività bronchiale^{93, 94, 95}.

Diversi studi clinici a lungo termine hanno dimostrato che il trattamento con agenti antinfiammatori è più efficace del trattamento con broncodilatatori nel controllo a lungo termine dei sintomi, per il miglioramento della funzionalità respiratoria, e per la diminuzione della responsività delle vie aeree^{1, 2, 94-99}.

I farmaci sintomatici comprendono i broncodilatatori a breve durata d'azione, che agiscono per alleviare la broncoostruzione e i sintomi acuti che l'accompagnano (respiro sibilante, oppressione toracica e tosse); vengono anche definiti farmaci ad effetto immediato o salvavita.

Questa sezione mostra le caratteristiche dei diversi farmaci di fondo e sintomatici. Alcuni studi clinici hanno mostrato un'eterogeneità notevole nelle risposte dei singoli pazienti ai farmaci antiasmatici¹⁰⁰. Tuttavia, il concetto di "risposta" e "non risposta", sviluppato in questi studi si basa spesso sulla misura di un singolo risultato come il PEF del mattino o il VEMS. I futuri sviluppi nella farmacogenomica potranno tradursi in trattamenti per l'asma maggiormente adattabili alla risposta individuale del paziente a farmaci specifici¹⁰¹. Altri studi sono necessari prima che l'approccio empirico attuale possa essere sostituito da un trattamento selezionato sulla base di genotipi specifici. Di conseguenza, le raccomandazioni per il trattamento dell'asma descritte in questa sezione si basano sui risultati di efficacia e di sicurezza nelle popolazioni. La risposta di un singolo paziente nei confronti di un trattamento specifico può essere notevolmente diversa, rispetto alla media della popolazione. Le decisioni sul trattamento sono spesso un compromesso tra ciò che lo specialista raccomanda e la disponibilità del paziente nei confronti del trattamento.

Vie di somministrazione

I farmaci per l'asma possono essere somministrati per via inalatoria, orale (ingestione) e parenterale (sottocutanea, intramuscolare, endovenosa). L'uso della via inalatoria consente di somministrare alte concentrazioni di farmaco direttamente nelle vie aeree, minimizzando o evitando effetti collaterali sistemici. Alcuni dei farmaci efficaci per l'asma (per esempio anticolinergici e cromoni), possono essere usati solo per via inalatoria, giacché non assorbiti se somministrati per via orale. L'inizio dell'azione dei broncodilatatori è notevolmente più rapido se questi farmaci sono somministrati per via inalatoria rispetto a quella orale^{102, 103}.

I farmaci per via aerosolica 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".

I pazienti devono essere addestrati all'uso degli erogatori disponibili e la tecnica d'esecuzione dovrebbe essere controllata regolarmente.

I farmaci per via inalatoria per l'asma possono essere somministrati singolarmente o in combinazione ad altri farmaci nello stesso inalatore; in quest'ultimo caso vengono spesso associati glucocorticoidi e broncodilatatori.

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. L'uso di un distanziatore (camera di espansione) migliora l'erogazione del medicinale (**Evidenza A**)¹⁰⁴. Con un distanziatore, il medicinale passa in una camera dove le particelle del farmaco sono mantenute in sospensione per 10-30 secondi¹⁰⁵, durante i quali il paziente può inalare. I distanziatori riducono anche il deposito di farmaco a livello della bocca e dell'oro-faringe, diminuendo la tosse e la possibilità di candidosi orale, quando il distanziatore viene utilizzato per somministrare glucocorticoidi (**Evidenza A**). Inoltre, l'uso di distanziatori per la somministrazione di glucocorticoidi per via inalatoria ne diminuisce la biodisponibilità sistemica ed il rischio di effetti collaterali sistemici¹⁰⁶ (**Evidenza B**).

Alcuni studi suggeriscono che alte dosi di β_2 -agonisti a rapida azione per via inalatoria somministrati con bombolette pressurizzate con distanziatori, ottengono una broncodilatazione equivalente a quella ottenuta attraverso l'uso di un nebulizzatore nel trattamento della riacutizzazione grave^{107, 108}. Un confronto sistematico tra somministrazione con bomboletta pressurizzata-distanziatore e somministrazione con nebulizzatore umido di alte dosi di β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida azione, nei pazienti con riacutizzazioni gravi dell'asma, ha dimostrato che questi due sistemi di somministrazione danno dei risultati clinici equivalenti negli adulti, anche se il sistema con bomboletta pressurizzata più distanziatore dà risultati clinici migliori nei bambini¹⁰⁴ (**Evidenza B**).

Gli aerosol attivati tramite il respiro possono essere di aiuto ai pazienti con difficoltà nell'uso degli aerosol predosati in bombolette pressurizzate¹⁰⁹, anche se alcuni studi hanno

mostrato una simile efficacia rispetto all'uso tradizionale nella prevenzione della broncocostrizione indotta¹¹⁰.

Gli erogatori di polvere secca (DPI) non utilizzano propellenti al freon, richiedono una tecnica inalatoria diversa rispetto alle bombolette pressurizzate e sono generalmente più facili da utilizzare. Per inalare da un erogatore a polvere secca è necessario un livello minimo di flusso inspiratorio, di conseguenza l'erogatore di polvere secca può risultare difficile da utilizzare per alcuni pazienti durante le riacutizzazioni. Il dosaggio deve essere regolato per assicurare una somministrazione del farmaco adeguata al flusso inspiratorio che il paziente riesce a raggiungere. Alcuni erogatori di polvere secca fanno uso del farmaco puro, mentre altri usano una miscela di farmaco ed eccipienti (lattosio) e per questo il dosaggio deve tenere sempre conto del fatto che erogatori diversi hanno una resa diversa. La dose di trattamento può dover essere modificata quando si passa da un aerosol predosato con bomboletta pressurizzata ad un erogatore di polvere secca¹¹¹. Gli erogatori di polvere secca sono più ecologici rispetto agli aerosol predosati con bomboletta pressurizzata, perché non utilizzano CFC (fluoroclorocarburi), ma lo stoccaggio di alcune formulazioni a polvere secca può essere più difficile nei climi umidi.

I CFC negli aerosol predosati con bomboletta pressurizzata sono adesso sostituiti dagli HFA (idrofluoroalcani)¹¹². Le dosi di broncodilatatori somministrate dagli inalatori a CFC rispetto a quelli con HFA sembrano essere equivalenti¹¹². Tuttavia, per alcuni glucocorticoidi le formulazioni con HFA, che erogano al polmone una frazione maggiore di particelle di piccole dimensioni, possono risultare maggiormente efficaci e avere effetti sistemici maggiori^{113, 114}. Pochi studi hanno tuttavia dimostrato una reale maggiore efficacia dei corticosteroidi somministrati in formulazione HFA rispetto alle stesse dosi nominali somministrate in formulazione CFC¹¹⁵.

I farmaci di fondo

I farmaci di fondo - che si devono assumere tutti i giorni per un lungo periodo e sono utili per ottenere e mantenere il controllo dell'asma persistente - comprendono i glucocorticoidi per via inalatoria, i glucocorticoidi sistemici, il sodio cromoglicato, il nedocromide sodico, la teofillina a lento rilascio, i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria e orale, gli antileucotrienici, e i trattamenti sistemici con risparmiatori di steroidi. I glucocorticoidi per via inalatoria sono, al momento, i farmaci di fondo più efficaci.

Glucocorticoidi per via inalatoria

- *Modalità di somministrazione:* via inalatoria.
- *Meccanismo d'azione:* diversi studi hanno dimostrato che il trattamento con glucocorticoidi per 1 mese o più riduce notevolmente i segni patologici dell'infiammazione delle vie aeree nell'asma^{91, 94, 95, 116}. L'iperresponsività delle vie aeree continua a migliorare con un trattamento prolungato². I glucocorticoidi sono gli unici farmaci antiasmatici che hanno mostrato la capacità di modificare i segni

del rimodellamento strutturale delle vie aeree, che è alla base della cronicizzazione dell'asma^{117, 118}.

- **Ruolo nel trattamento:** i glucocorticoidi sono attualmente i farmaci antinfiammatori più efficaci nel trattamento dell'asma. Vari studi hanno dimostrato la loro efficacia nel migliorare la funzionalità respiratoria, nel diminuire l'iperresponsività¹¹⁹, nel ridurre i sintomi, la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e nel migliorare la qualità della vita^{1,90-92} (**Evidenza A**). Uno studio recente ha dimostrato un effetto dei glucocorticoidi nel ridurre la mortalità per asma¹²⁰. I glucocorticoidi per via inalatoria sono il trattamento di scelta per i pazienti con asma persistente a tutti i livelli di gravità.

I glucocorticoidi sono diversi per potenza e biodisponibilità dopo l'inalazione, ma relativamente pochi studi hanno studiato queste differenze. Il confronto delle dosi di glucocorticoidi è difficile a causa della lunga durata d'azione e per l'appiattimento della curva dose-risposta. Un metodo utile potrebbe essere quello di confrontare gli effetti clinici a parità di dose efficace sistemica¹²¹.

La **Figura 7-3** indica le dosi approssimativamente equipotenti dei diversi glucocorticoidi per via inalatoria somministrati con vari dispositivi. Una dose giornaliera di 500 µg di beclometasone dipropionato (BDP), o equivalenti controlla l'asma nella maggior parte dei pazienti. Dato che la curva dose-risposta dei glucocorticoidi per via inalatoria è relativamente piatta per molti dei fattori valutati nell'asma (ad es. sintomi, parametri della funzionalità respiratoria, responsività bronchiale), passare ad alti dosaggi di glucocorticoidi per via inalatoria dà benefici ridotti in termini di controllo dell'asma, ma aumenta il rischio di effetti collaterali¹²². È preferibile l'aggiunta di un altro farmaco di fondo alla terapia, rispetto all'aumento della dose dei glucocorticoidi per via inalatoria (**Evidenza A**). Esiste tuttavia una chiara relazione tra dose di glucocorticoidi per via inalatoria e prevenzione delle riacutizzazioni gravi dell'asma¹²³ ed alcuni studi suggeriscono che dosi più elevate di glucocorticoidi inalatori sono necessarie per migliorare gli indicatori diretti o indiretti di infiammazione bronchiale^{124, 125}. Perciò, alcuni pazienti con asma grave possono trarre beneficio da un trattamento a lungo termine con più alte dosi di glucocorticoidi per via inalatoria, che permette la diminuzione o la sospensione dei glucocorticoidi orali in questi pazienti. Il profilo di sicurezza di dosi più alte di glucocorticoidi per via inalatoria, è chiaramente migliore di quello dei glucocorticoidi orali^{126, 127}.

- **Effetti collaterali:** gli effetti collaterali locali causati dai glucocorticoidi per via inalatoria comprendono la candidosi orofaringea, la disфония e occasionalmente la tosse per irritazione delle alte vie aeree; ma questi effetti possono spesso essere prevenuti dall'uso dei distanziatori¹²⁸. Il risciacquo della bocca (risciacquare con acqua, eseguire dei gargarismi e poi sputare) dopo l'inalazione e l'uso di un distanziatore possono prevenire la candidosi orale.

Tutti i glucocorticoidi per via inalatoria attualmente disponibili sono assorbiti dal polmone, quindi c'è inevitabilmente una componente di assorbimento sistemico. Il rischio degli effetti collaterali sistemici dei glucocorticoidi per via inalatoria, dipende dalla dose e dalla potenza dei glucocorticoidi e anche dalla loro biodisponibilità, dal loro assorbimento a livello intestinale, dalla percentuale metabolizzata al primo passaggio nel fegato e dall'emivita della frazione assorbita (dal polmone e dall'intestino) nel circolo sistemico¹²⁹. Gli effetti sistemici dunque differiranno in base ai diversi tipi di glucocorticoidi per via inalatoria. Parecchi studi comparativi hanno dimostrato che la budesonide e il fluticasone propionato (FP) hanno minor effetti sistemici, rispetto al beclometasone dipropionato (BDP) e al triamcinolone^{90, 129, 130}. Il rischio di effetti collaterali sistemici dipende anche dalla modalità di somministrazione; l'uso di distanziatori diminuisce la biodisponibilità sistemica ed il rischio di effetti collaterali sistemici per la maggior parte dei glucocorticoidi¹³¹.

Studi clinici controllati hanno dimostrato che trattamenti a lungo termine con alte dosi di glucocorticoidi per via inalatoria possono essere associati ad effetti sistemici, come l'assottigliamento della pelle e la porpora cutanea^{132, 133}, la soppressione dell'attività corticosurrenalica^{106, 129} e la diminuzione del metabolismo osseo^{134, 135}. I glucocorticoidi per via inalatoria sono stati anche associati a cataratta e glaucoma in studi trasversali^{136, 137}, ma non esiste alcuna evidenza di cataratte post-capsulari in studi prospettici¹³⁸⁻¹⁴⁰. Il significato clinico della soppressione corticosurrenalica o della ridotta attività degli osteoblasti, durante il trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi, non è ancora noto. Una delle difficoltà nello stabilire tale significato clinico, consiste nel dissociare gli effetti dei glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi, da quelli causati dai glucocorticoidi orali assunti da pazienti con asma grave. Non esiste evidenza a sostegno dell'uso di un trattamento profilattico per l'osteoporosi in pazienti trattati con glucocorticoidi per via inalatoria. Non esistono dati sui possibili effetti dei glucocorticoidi per via inalatoria sulla tubercolosi polmonare o sul metabolismo del calcio e della densità delle ossa in popolazioni con alimentazione insufficiente. L'influenza dei glucocorticoidi per via inalatoria sulla crescita è trattata nel capitolo 7.4 B, Protocolli di trattamento a lungo termine dell'asma nei lattanti e nei bambini.

Le evidenze attuali suggeriscono che negli adulti gli effetti sistemici dei glucocorticoidi per via inalatoria non sono un problema a dosi giornaliere di 500 µg o meno di beclometasone dipropionato (BDP) o equivalenti, ma alcuni pazienti possono presentare effetti sistemici a dosi più basse. I glucocorticoidi per via inalatoria sono efficaci farmaci di fondo ed il loro uso nel trattamento dell'asma persistente dovrebbe sempre essere controbilanciato dai rischi di effetti sistemici. I rischi di un asma non controllato dovrebbero essere valutati alla luce dei rischi (probabilmente limitati) di questa forma di trattamento.

Glucocorticoidi per via sistemica

- **Modalità di somministrazione:** via orale o parenterale.
- **Meccanismo d'azione:** i meccanismi d'azione proposti sono gli stessi dei glucocorticoidi per via

Figura. 7-3. Stima delle dosi equipotenti dei glucocorticoidi per via inalatoria²¹.

Adulti			
Farmaci	Dosi basse	Dosi medie	Dosi alte
Beclometasone dipropionato	200-500 µg	500-1000 µg	> 1000 µg
Budesonide	200-400 µg	400-800 µg	> 800 µg
Flunisolide	500-1000 µg	1000-2000 µg	> 2000 µg
Fluticasone	100-250 µg	250-500 µg	> 500 µg
Bambini			
Farmaci	Dosi basse	Dosi medie	Dosi alte
Beclometasone dipropionato	100-400 µg	400-800 µg	> 800 µg
Budesonide	100-400 µg	400-800 µg	> 800 µg
Flunisolide	500-750 µg	1000-1250 µg	>1250 µg
Fluticasone	50-200 µg	200-400 µg	> 400 µg

Note:

- Il più importante valore per determinare un dosaggio appropriato è la valutazione del medico della risposta del paziente alla terapia. Il medico deve monitorare la risposta del paziente in base a numerosi parametri clinici ed eventualmente regolare le dosi di conseguenza. L'approccio graduale al trattamento prevede che, una volta ottenuto il controllo dell'asma, la dose di farmaco dovrebbe essere attentamente scalata al minimo dosaggio richiesto per mantenere sotto controllo la malattia, in modo da ridurre la potenzialità di effetti collaterali.
- Alcuni dosaggi potrebbero essere superiori a quelli riportati sui foglietti illustrativi del farmaco.
- I dosaggi ottenuti tramite aerosol predosati con bomboletta pressurizzata (MDI) sono espressi come la dose di farmaco rilasciato dalla valvola, che non è però totalmente disponibile per il paziente. I dosaggi somministrati tramite erogatori a polvere secca (DPI) sono espressi come la quantità di farmaco presente nell'erogatore dopo l'attivazione.

inalatoria. Tuttavia, i glucocorticoidi sistemici possono avere bersagli cellulari diversi rispetto ai glucocorticoidi per via inalatoria.

- Ruolo nel trattamento:** il trattamento a lungo termine con glucocorticoidi orali (giornaliero o a giorni alterni) può essere necessario per controllare l'asma grave persistente, ma il suo utilizzo è limitato dal rischio di effetti negativi importanti. Si deve tener presente che l'indice terapeutico (benefici/effetti collaterali) di un trattamento antiasmatico a lungo termine con glucocorticoidi per via inalatoria è sempre migliore rispetto a quello di qualunque forma di trattamento a lungo termine orale o parenterale^{126,127}. I glucocorticoidi per via inalatoria sono più efficaci rispetto ad un trattamento a giorni alterni con glucocorticoidi orali¹²⁶.

Se i glucocorticoidi 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 per una terapia a lungo termine. I glucocorticoidi orali come prednisone, prednisolone o metilprednisolone sono da preferire per il loro minimo effetto mineralcorticoide, la loro emivita relativamente breve e per i loro limitati effetti sui muscoli striati. La breve emivita permette il loro utilizzo in uno schema a giorni alterni. Ogni qual volta sia possibile, la terapia a lungo termine con glucocorticoidi orali dovrebbe essere somministrata una sola volta al giorno, preferibilmente al mattino, oppure a giorni alterni^{126, 141}. Questo generalmente permette un sufficiente controllo dell'asma e minimizza gli effetti collaterali sistemici. Alcuni pazienti con asma molto grave possono necessitare di un trattamento

giornaliero e persino di due somministrazioni giornaliere di glucocorticoidi orali.

- Effetti collaterali:** gli effetti collaterali sistemici di un trattamento prolungato con glucocorticoidi 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 glucocorticoidi sistemici, sotto qualsiasi forma, dovrebbero ricevere un trattamento preventivo per l'osteoporosi^{142, 143}.

Sebbene sia un'evenienza rara, può verificarsi insufficienza corticosurrenalica quando viene sospeso un trattamento a lungo termine con dosi di glucocorticoidi orali. Perciò, dopo ogni sospensione, va eseguito un monitoraggio dei parametri clinici e di laboratorio relativi alla comparsa di insufficienza corticosurrenalica. La sospensione dei glucocorticoidi orali può inoltre smascherare una patologia latente, come la Sindrome di Churg-Strauss¹⁴⁴.

Attenzione e stretto controllo medico sono raccomandati quando si usano glucocorticoidi sistemici in pazienti asmatici malati anche di tubercolosi, infezioni parassitarie, osteoporosi, glaucoma, diabete, depressione grave o ulcera peptica. Se sono presenti segni radiologici di esiti di tubercolosi, in un paziente in trattamento a lungo termine con glucocorticoidi orali, e il paziente non è mai stato trattato con farmaci antitubercolari efficaci, il paziente dovrebbe anche essere sottoposto a trattamento chemioprolattico con isoniazide.

Sono state descritte morti da Herpes virus tra pazienti esposti a questo virus mentre assumono glucocorticoidi sistemici, anche a breve termine. Se un paziente è esposto a varicella, dovrebbe essere interrotto il trattamento con glucocorticoidi sistemici e dovrebbero essergli somministrate immunoglobuline anti-zoster e considerata la terapia con aciclovir, se il paziente sviluppa varicella disseminata^{145, 146}. I pazienti curati con glucocorticoidi per via orale sono anche più suscettibili all'infezione da herpes zoster e, nel caso si sviluppi l'infezione, dovrebbero essere presi gli stessi provvedimenti attuati per i pazienti con varicella.

Cromoni: sodio cromoglicato e nedocromide sodico

- *Modalità di somministrazione:* inalatoria.
- *Meccanismo d'azione:* gli esatti meccanismi d'azione del sodio cromoglicato e del cromone ad esso correlato, il nedocromide sodico, non sono pienamente compresi, sebbene questi farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inibiscano il rilascio da parte dei mastociti di mediatori IgE-mediati in maniera dose-dipendente, e abbiano dunque un effetto soppressivo selettivo sia sulle cellule che sui mediatori di altre cellule infiammatorie (macrofagi, eosinofili, monociti). Esistono anche prove del fatto che questi farmaci inibiscono il canale del cloro nelle cellule bersaglio¹⁴⁷.

Gli effetti a lungo termine del sodio cromoglicato sulle alterazioni infiammatorie croniche nei pazienti con asma, non sono stati direttamente dimostrati, ad eccezione di uno studio nel quale un trattamento prolungato con sodio cromoglicato è stato associato ad una significativa diminuzione della percentuale degli eosinofili nel lavaggio bronchiale¹⁴⁸. Non è ancora stato dimostrato nessun effetto a lungo termine del nedocromile sodico sulle alterazioni infiammatorie croniche nell'asma¹⁴⁹.

- *Ruolo nel trattamento:* il sodio cromoglicato o il nedocromile sodico possono essere usati come farmaci di fondo nell'asma lieve persistente. Aggiunti profilatticamente al trattamento, questi farmaci inibiscono, in fase precoce e tardiva, la broncoostruzione di natura allergica e quella acuta da sforzo, aria fredda e anidride solforosa. Il sodio cromoglicato riduce i sintomi e la frequenza delle riacutizzazioni¹⁵⁰, ma gli studi hanno dimostrato solo saltuariamente un beneficio sulla iperresponsività bronchiale non specifica. Nei pazienti adulti con asma, studi clinici dimostrano che il nedocromile sodico migliora i sintomi e la funzionalità respiratoria, e riduce l'iperresponsività bronchiale non specifica¹⁵¹, sebbene la sua efficacia sia minore rispetto a quella dei glucocorticoidi per via inalatoria¹⁵² (**Evidenza B**).

Non sono disponibili conoscenze sufficienti sul meccanismo d'azione di questi farmaci, per predire quali pazienti potrebbero beneficiare dal trattamento con cromoni; uno studio di 4-6 settimane può essere necessario per determinarne l'efficacia nel singolo paziente.

- *Effetti collaterali:* il sodio cromoglicato e il nedocromile sodico producono solo effetti collaterali trascurabili, quali tosse occasionale, quando il farmaco viene inalato in forma di polvere secca. Alcuni pazienti trovano il sapore del nedocromile sodico non piacevole.

Metilxantine

- *Modalità di somministrazione:* orale (ingestione).
- *Meccanismo d'azione:* la teofillina è un broncodilatatore che può avere effetti extrapolmonari, compresi gli effetti antinfiammatori¹⁵³. L'effetto broncodilatatore della teofillina può essere legato alla inibizione della fosfodiesterasi ed è rilevabile ad alte concentrazioni (> 10 mg/l), mentre l'effetto antinfiammatorio è dovuto ad un meccanismo sconosciuto e può palesarsi a concentrazioni più basse (5-10 mg/l). La teofillina, a dosi basse, ha minore influenza sull'infiammazione cronica delle vie aeree nell'asma^{154, 155}. La maggior parte degli studi ha dimostrato pochi o nessun effetto sull'iperresponsività bronchiale.
- *Ruolo nel trattamento:* teofillina e aminofillina a lento rilascio possono essere usate come farmaci antiasmatici di fondo. Molti studi clinici hanno dimostrato che trattamenti a lungo termine con teofillina a lento rilascio sono efficaci nel controllare i sintomi dell'asma e migliorare la funzionalità respiratoria. Quando viene somministrata come preparazione a lento rilascio, ha una lunga durata d'azione ed è quindi utile nel controllo dei sintomi notturni, che possono persistere nonostante il regolare trattamento con terapie antinfiammatorie¹⁵⁶. La teofillina è anche usata come broncodilatatore aggiuntivo nei pazienti con asma grave¹⁵⁷. Adesso che è stato dimostrato che la teofillina a basse dosi è efficace nel controllo dell'asma, sia nei bambini che negli adulti, può essere usata nei pazienti con patologia più lieve e come trattamento in aggiunta, ai glucocorticoidi per via inalatoria a basse o ad alte dosi, quando è necessario un ulteriore controllo dell'asma¹⁵⁸⁻¹⁶² (**Evidenza B**). Come terapia aggiuntiva, la teofillina è meno efficace rispetto ai β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria^{163, 164, 165} (**Evidenza A**). Costituisce tuttavia un'opzione più economica.

A causa del rischio di effetti collaterali e della difficoltà nel monitoraggio della terapia (s.v. la seguente discussione sugli effetti collaterali), la teofillina in alcuni Paesi è considerata un farmaco da utilizzare eventualmente dopo il fallimento terapeutico dei glucocorticoidi e dei β_2 -agonisti per via inalatoria. In altri Paesi, invece, la teofillina è raccomandata più precocemente nel corso del trattamento giornaliero a lungo termine, perché è un broncodilatatore utile per il controllo dell'asma, e specialmente dei sintomi notturni dell'asma, e non è costoso.

- **Effetti collaterali:** a più alte dosi (10 mg/kg peso corporeo/die o più), la teofillina ha la capacità potenziale di causare effetti negativi significativi, sebbene questi possano essere generalmente evitati con dosaggi e monitoraggio appropriati. I segni e i sintomi dell'intossicazione da teofillina coinvolgono diversi organi. I sintomi gastrointestinali, nausea, e vomito, sono i più comuni e precoci. Tuttavia, l'intossicazione da teofillina nei bambini e negli adulti può arrivare a scatenare convulsioni e persino la morte, anche in assenza di segni premonitori di stimolazione del sistema centrale nervoso. I sintomi cardiopolmonari comprendono tachicardia, aritmia e, occasionalmente, stimolazione del centro respiratorio.

Generalmente, a concentrazioni sieriche inferiori a 15 µg/ml non si presentano effetti tossici importanti. I bisogni del singolo paziente variano, ma un approccio generale per il dosaggio prevede il mantenimento di una concentrazione sierica della teofillina stabile tra 5 e 15 µg per ml (28 a 85 µM) durante il trattamento a lungo termine con teofillina. Il monitoraggio della concentrazione sierica è consigliato all'inizio del trattamento con teofillina ad alte dosi (10 mg/kg di peso corporeo/die o più) e successivamente ad intervalli regolari. Il monitoraggio è inoltre consigliato quando un paziente sviluppa un effetto negativo ad una dose abituale, quando non si raggiungono i risultati terapeutici previsti e quando sono presenti condizioni che alterano il metabolismo della teofillina (per esempio, stati febbrili, gravidanza, patologie epatiche, scompenso cardiaco congestizio e l'uso di alcuni farmaci, quali la cimetidina, alcuni chinolonici, e alcuni macrolidi). Dosi più basse di teofillina sono associate ad una minore frequenza di effetti collaterali, ed esiste un minor bisogno di eseguire dosaggi plasmatici in pazienti in trattamento con bassi dosaggi (a meno che ci siano problemi di effetti collaterali o di mancanza di effetto terapeutico).

β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione

I β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione, compresi formoterolo e salmeterolo, hanno una durata d'azione superiore alle 12 ore (la maggior parte dei β_2 -agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione ha una durata d'azione di 4-6 ore). La **Figura 7-4** confronta l'inizio e la durata dell'azione di diversi β_2 -agonisti per via inalatoria.

Figura 7-4. Inizio e durata d'azione dei β_2 -agonisti per via inalatoria.		
Inizio dell'azione	Durata dell'azione	
	Breve	Lunga
Rapida	Fenoterolo Pirbuterolo Procaterolo Salbutamolo (Albuterolo) Terbutalina	Formoterolo
Lenta		Salmeterolo

- **Modalità di somministrazione:** via inalatoria.
- **Meccanismo d'azione:** i β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione sono dei farmaci broncodilatatori, con un'attività che persiste per almeno 12 ore. Come altri β_2 -agonisti, rilasciano la muscolatura liscia bronchiale, migliorano la clearance mucociliare, riducono la permeabilità vascolare e possono modulare il rilascio di mediatori da parte di mastociti e basofili^{166, 167}. Studi biotipici evidenziano che l'infiammazione cronica delle vie aeree nell'asma non è aumentata dal trattamento con β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione^{93,168}, anzi, è stato riscontrato con l'uso a lungo termine, un piccolo effetto antinfiammatorio^{169, 170} specialmente a carico della componente neutrofila dell'infiammazione bronchiale¹⁷¹. La terapia con β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione ha un effetto broncodilatatore paragonabile, o addirittura migliore, di quello del trattamento per via orale. I β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione forniscono anche una protezione a lungo termine (>12 ore) contro gli stimoli broncocostrittori¹⁷². Studi di farmacologia clinica hanno evidenziato che la durata dell'effetto broncoprotettivo, fornito dai β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione, diminuisce quando questi farmaci vengono usati regolarmente^{173, 174, 175}. Il significato clinico di questi risultati rimane tuttavia poco chiaro, visto che gli studi clinici a lungo termine non segnalano diminuzioni dell'efficacia nel tempo¹⁹⁸. Il formoterolo è un agonista completo del recettore β_2 , mentre il salmeterolo è un agonista parziale¹⁷⁶, però il significato clinico di questa differenza non è ancora definito con precisione.
- **Ruolo nel trattamento:** i β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione vanno presi in considerazione quando le dosi standard di glucocorticoidi falliscono nel raggiungere il controllo dell'asma e prima di aumentare la dose di glucocorticoidi per via inalatoria (**Evidenza A**). Visto che il trattamento a lungo termine con β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione non sembra avere attività antinfiammatoria, questo trattamento deve sempre essere associato con glucocorticoidi per via inalatoria^{98,99} (**Evidenza A**). L'aggiunta di β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione a un regime quotidiano di glucocorticoidi per via inalatoria migliora i sintomi e la funzionalità respiratoria, mentre diminuisce l'asma notturno e l'uso di β_2 -agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ oltre a ridurre il numero delle riacutizzazioni^{177-179,123,180} (**Evidenza A**).

Vari studi hanno ormai segnalato che aggiungere un β_2 -agonista per via inalatoria a lunga durata d'azione (salmeterolo o formoterolo) in pazienti con asma non

controllato, pur in trattamento con dosi basse o alte di glucocorticoidi per via inalatoria, risulta in un migliore controllo dell'asma (in termini di funzionalità respiratoria e sintomi), rispetto all'aumento del doppio o più della dose di glucocorticoidi per via inalatoria^{123,181,182,183} (**Evidenza A**). La maggior efficacia dell'aggiunta di un β_2 -agonista per via inalatoria a lunga durata d'azione a un glucocorticoide per via inalatoria, rispetto all'aumento della dose di glucocorticoidi per via inalatoria, ha portato allo sviluppo di erogatori a combinazione fissa (fluticasone propionato più salmeterolo, budesonide più formoterolo). Studi controllati hanno segnalato che somministrare insieme glucocorticoidi e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione ha la stessa efficacia che somministrare ogni medicina separatamente^{184,185,186} (**Evidenza A**).

Gli erogatori a combinazione fissa risultano più comodi per i pazienti, possono aumentare l'adesione al trattamento, garantiscono che il β_2 -agonista a lunga durata d'azione sia sempre accompagnato da un glucocorticoide e sono generalmente meno costosi rispetto alla somministrazione separata dei due farmaci.

I β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione possono anche essere usati per prevenire il broncospasmo da sforzo fisico e fornire una protezione più lunga rispetto ai β_2 -agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione¹⁷³. Il salmeterolo e il formoterolo forniscono una broncodilatazione e protezione dai broncocostrittori di simile durata, ma esistono differenze farmacologiche tra di loro. Il formoterolo agisce più velocemente del salmeterolo^{188, 189}, il che può rendere il formoterolo adatto sia al sollievo che alla prevenzione dei sintomi²⁴⁹, anche se la sua efficacia e sicurezza come farmaco di urgenza necessitano di ulteriore studio.

- *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. Non ci sono prove che i β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione peggiorino le riacutizzazioni asmatiche o l'infiammazione cronica delle vie aeree^{123,189,190}.

β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione

I β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione comprendono le formulazioni a rilascio lento di salbutamolo o terbutalina e bambuterolo, un profarmaco che viene convertito in terbutalina nel corpo.

- *Modalità di somministrazione:* via orale (ingestione).
- *Meccanismo di azione:* i β_2 -agonisti per via orale a lunga durata d'azione (simpaticomimetici) sono farmaci broncodilatatori che, come altri β_2 -agonisti, rilasciano la muscolatura liscia bronchiale, migliorano la clearance mucociliare, diminuiscono la permeabilità vascolare e possono modulare il rilascio del mediatore dai mastociti e dai basofili.
- *Ruolo nel trattamento:* i β_2 -agonisti orali a lunga

durata d'azione possono essere utili nel controllare i sintomi notturni dell'asma. Possono essere usati come aggiunta ai glucocorticoidi, quando le dosi standard non controllano sufficientemente i sintomi notturni. Il bambuterolo sembra essere altrettanto efficace del salmeterolo nel controllare l'asma nei pazienti non controllati che assumono solo basse dosi di glucocorticoidi inalatori, anche se può essere associato a degli effetti collaterali più frequenti^{191,192}.

- *Effetti collaterali:* i possibili effetti collaterali sono la stimolazione cardiovascolare, l'ansia e i tremori muscolari. Effetti collaterali cardiovascolari possono verificarsi anche con la combinazione di β_2 -agonisti per via orale e teofillina.

Antileucotrienici

Gli antileucotrienici sono una nuova categoria di farmaci antiasmatici che comprende gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni cisteinici (CysLT1) (montelukast, pranlukast, zafirlukast) e un inibitore della 5-lipossigenasi (zileuton).

- *Modalità di somministrazione:* per via orale (ingestione).
- *Meccanismo di azione:* gli inibitori della 5-lipossigenasi bloccano la sintesi di tutti i leucotrieni. L'antagonista del recettore dei leucotrieni blocca i recettori CysLT1 sulla muscolatura liscia bronchiale e su altre cellule ed inibisce così gli effetti dei leucotrieni cisteinici che sono rilasciati da mastociti e eosinofili. Questi meccanismi provocano un lieve effetto broncodilatatore ed una riduzione della broncocostrizione indotta da anidride solforosa, da sforzo fisico e da allergeni^{193, 194}. Ci sono anche evidenze di qualche effetto antinfiammatorio^{195, 196}.
- *Ruolo nel trattamento:* il ruolo degli antileucotrienici nella gestione dell'asma è ancora oggetto di studio. Studi clinici hanno segnalato che gli antileucotrienici hanno un piccolo e variabile effetto broncodilatatore, riducono i sintomi, migliorano la funzionalità respiratoria e riducono le riacutizzazioni dell'asma^{193,194,197}. L'effetto degli antileucotrienici è inferiore a quello di basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria e, nei pazienti che prendono già glucocorticoidi per via inalatoria, gli antileucotrienici non possono sostituire questo trattamento senza rischiare di perdere il controllo dell'asma^{198, 199}. Tuttavia pochi studi di confronto tra glucocorticoidi a basse dosi ed antileucotrienici sono stati effettuati su pazienti realmente affetti da asma lieve persistente²⁰⁰. Ci sono prove che gli antileucotrienici, usati come terapia aggiuntiva, riducono le dosi di glucocorticoidi per via inalatoria necessarie per i pazienti con asma di media gravità e grave²⁰¹ e possono migliorare il controllo dell'asma nei pazienti con asma non

controllato da dosi basse o alte di glucocorticoidi per via inalatoria^{199,202,203} (**Evidenza A**). Uno studio recente ha mostrato che l'associazione del montelukast a basse dosi di budesonide è ugualmente efficace, come dosi doppie di budesonide, con evidente miglioramento della tollerabilità²⁰⁴. Tuttavia, gli antileucotrieni sono meno efficaci dei β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione come terapia aggiuntiva²⁰⁵ (**Evidenza B**); l'efficacia degli antileucotrieni potrebbe essere equivalente a quella dei β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, quando vengano considerati altri parametri di efficacia diversi dalla funzione polmonare, come la frequenza delle riacutizzazioni o il grado di eosinofilia ematica^{206, 207}. Un vantaggio degli antileucotrieni che possono essere somministrati sotto forma di compresse. Alcuni pazienti con asma da aspirina possono rispondere bene al trattamento con antileucotrieni²⁰⁸. Sembra esserci una sostanziale eterogeneità nella risposta terapeutica agli antileucotrieni, come forse agli altri farmaci antiasmatici; al momento attuale non sono disponibili indicatori clinici e biologici che possano predire la risposta agli antileucotrieni. Tuttavia sottogruppi di pazienti asmatici in diverse classi di gravità dell'asma sembrano essere maggiormente sensibili a questi farmaci²⁰⁹.

- **Effetti collaterali:** gli antileucotrieni sono ben tollerati e si segnalano pochi, per non dire nessuno, effetti collaterali legati a questa categoria di farmaci. Lo zileuton è stato associato a tossicità epatica e il monitoraggio degli esami epatici è raccomandato durante il trattamento con questo farmaco. Esistono varie segnalazioni di sindrome di Churg-Strauss in concomitanza con un trattamento con antileucotrieni¹⁴⁴.

Nella maggior parte dei casi, però non in tutti, l'insorgenza della sindrome di Churg-Strauss è stata associata ad una riduzione della dose di glucocorticoidi sistemici^{210, 211}. La relazione causale tra il trattamento con antileucotrieni e la sindrome di Churg-Strauss rimane poco chiara, anche se tale sindrome è stata associata con altri farmaci antiasmatici²¹².

Antistaminici di seconda generazione (H_1 -antagonisti)

- **Modalità di somministrazione** per via orale (ingestione).
- **Meccanismi di azione:** il meccanismo d'azione degli H_1 -antagonisti antiallergici (acrivastina, astemizole, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, chetotifene, loratidina, mizolastina e terfenadina) nell'asma non è stato ancora chiaramente stabilito, però è noto che hanno degli effetti inibitori sulla risposta allergica.

- **Ruolo nel trattamento:** l'evidenza attuale non suggerisce, per questi agenti, un ruolo primario nel trattamento dell'asma¹²². Possono avere un piccolo effetto benefico sull'asma nei soggetti con riniti concomitanti²¹³⁻²¹⁵ (**Evidenza B**).
- **Effetti collaterali:** l'effetto collaterale più frequente di alcuni antistaminici della seconda generazione rimane la sedazione, specialmente nel periodo iniziale del trattamento. L'astemizole e la terfenadina sono stati associati a gravi effetti collaterali di tipo cardiaco (torsade de point) e conviene dunque evitarli. Il chetotifene può causare anche un aumento ponderale.

Altri composti antiallergici per via orale

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.

- **Modalità di somministrazione:** per via orale (ingestione).
- **Meccanismo d'azione:** questi composti inibiscono l'attivazione dei mastociti, interferiscono con la sintesi dei mediatori infiammatori allergici o agiscono come antagonisti del mediatore.
- **Ruolo nel trattamento:** sono necessari ulteriori studi sull'efficacia relativa di questi composti, prima di poter raccomandare la loro inclusione nel trattamento a lungo termine dell'asma. Il loro effetto antiasmatico sembra limitato²¹⁶.
- **Effetti collaterali:** la sedazione è un effetto collaterale potenziale; non sono ancora stati segnalati altri effetti collaterali gravi per questa categoria molto eterogenea di farmaci.

Farmaci risparmiatori di glucocorticoidi

Nei pazienti con asma grave, che manifestano effetti collaterali ai glucocorticoidi, sono stati sperimentati numerosi farmaci tra cui gli immunomodulatori ed alcuni macrolidi per ridurre la dipendenza dai glucocorticoidi²¹⁷.

- **Modalità di somministrazione:** orale (ingestione).
- **Ruolo nel trattamento:** i trattamenti per ridurre la necessità di glucocorticoidi orali in pazienti con asma grave fanno uso di troleandromicina, metotressato²¹⁸⁻²²⁰, ciclosporina²²¹ e sali d'oro²²²⁻²²³. Il loro utilizzo dovrebbe essere ristretto a pazienti selezionati sotto supervisione di uno specialista nel trattamento dell'asma, poiché il loro potenziale effetto di riduzione delle quantità di glucocorticoidi potrebbe non compensare il rischio di gravi effetti collaterali. Due meta-analisi, basate sulla somministrazione orale di metotressato a basse dosi per tentare di ridurre la somministrazione di glucocorticoidi hanno

evidenziato in generale scarsi benefici, ma una frequenza relativamente alta di effetti negativi²²⁴⁻²²⁵

(Evidenza B). Alcuni studi controllati hanno segnalato che le immunoglobuline somministrate per via endovenosa hanno un certo effetto risparmiatore, ma i risultati sono stati negativi in altri studi²²⁶⁻²²⁸. Questo trattamento è inoltre molto costoso e presenta una frequenza elevata di effetti collaterali. Alcuni macrolidi, abbinati a metil-prednisolone, permettono di ridurre la necessità di glucocorticoidi riducendone il metabolismo²²⁹⁻²³⁰.

- *Effetti collaterali:* gli effetti collaterali dipendono dai farmaci utilizzati e generalmente comprendono nausea, vomito e dolore addominale. Effetti collaterali meno frequenti, ma potenzialmente gravi, sono rappresentati da epatite, tossicità ematologia e polmonare, teratogenicità.

Immunoterapia specifica (ITS)

L'immunoterapia specifica con estratti allergenici viene utilizzata in molti Paesi per il trattamento delle malattie allergiche, compreso l'asma²³¹, ed ha dato buoni risultati soprattutto nel trattamento della rinite allergica.

- *Modalità di somministrazione:* sottocutanea e sublinguale.
- *Meccanismi di azione:* sebbene il meccanismo di azione dell'ITS non sia stato completamente definito, alcuni studi suggeriscono che l'ITS modifichi il bilancio Th1/Th2 a favore dei Th1 con un aumento della produzione di IL-12 e IFN- γ ²³⁸⁻²³⁹. L'ITS, inoltre, aumenta la produzione di IL-10 che ha attività antinfiammatorie²⁴⁰. L'ITS è un "modificatore della risposta biologica", specifico per l'allergene e quindi consente di intervenire su tutti gli organi coinvolti nella flogosi allergica.
- *Ruolo nel trattamento:* i migliori risultati terapeutici dell'ITS sono stati ottenuti nei pazienti affetti da rinite allergica. Diversi studi controllati hanno dimostrato che l'ITS con estratti degli allergeni inalatori clinicamente più rilevanti, può avere effetti benefici in pazienti con asma allergico²⁴¹⁻²⁴², anche se esiste una minoranza di studi discordanti^{151, 243}. In una rassegna della Cochrane Collaboration²⁴⁴, che ha esaminato 54 studi controllati randomizzati di ITS, è stata confermata l'efficacia di questo trattamento nell'asma **(Evidenza A)**. Sono stati sottolineati, in particolare, gli importanti risultati clinici ottenuti, quali la riduzione dei sintomi e del fabbisogno di farmaci, così come il miglioramento dell'iperresponsività bronchiale non specifica ed allergene specifica. Su oltre 1000 pazienti studiati, i risultati sono consistenti e confermano le conclusioni della meta-analisi. Rimangono alcuni quesiti irrisolti sul ruolo dell'ITS nel trattamento dell'asma. In primo

luogo, quali pazienti sono più suscettibili di beneficio dall'ITS? In secondo luogo, l'ITS è più efficace per alcuni allergeni che per altri? Infine, quali sono i parametri clinici più sensibili all'effetto dell'ITS? Per contro, è attualmente accertato che l'ITS mantiene la sua efficacia clinica per diversi anni dopo la somministrazione²³² e che l'ITS può prevenire o ridurre l'insorgenza di asma²³³. Per l'immunoterapia sublinguale (SLIT) i dati della letteratura sono incoraggianti, ma attualmente insufficienti per fornire raccomandazioni specifiche nell'asma²³⁴.

Dall'analisi della letteratura, e sulla base dei meccanismi immunologici²³⁵ emerge quindi che l'ITS dovrebbe essere utilizzata nell'asma allergica, specialmente se associata a rinite, quando il ruolo causale dell'allergene sia ben dimostrato. Inoltre, l'ITS va impiegata nelle fasi precoci di malattia, e non nell'asma grave quando si sono già instaurate modificazioni strutturali irreversibili.

L'ITS non è quindi un trattamento di ultima scelta, da usare solo quando abbiano fallito la farmacoterapia e la profilassi ambientale. L'utilizzo dell'ITS integra quello degli altri approcci terapeutici e migliora il risultato finale del trattamento²³⁶.

Sulla base di queste considerazioni, l'indicazione all'ITS va attentamente valutata in ambito specialistico, anche in relazione ai possibili effetti collaterali ed ai costi. L'impegno per il paziente di una terapia iniettiva prolungata va comunque rapportato al vantaggio di poter intervenire con un unico trattamento sui diversi organi bersaglio della flogosi allergica.

- *Effetti collaterali:* in seguito a somministrazione di ITS iniettiva, 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 e dolorosa reazione locale ritardata. Gli effetti sistemici gravi sono molto rari²³⁷ e possono comprendere reazioni anafilattiche potenzialmente fatali così come riacutizzazioni asmatiche. Tali reazioni sistemiche richiedono il pronto trattamento con adrenalina sottocutanea e altre terapie farmacologiche²⁴⁴. Sono stati segnalati casi di decesso per ITS in pazienti con asma grave e non controllata, a conferma dell'assenza di indicazione all'ITS in tali pazienti. In linea generale, l'ITS non va somministrata se il paziente è sintomatico o ha un VEMS < 70%. Pertanto l'ITS deve essere sempre prescritta dallo specialista e praticata da medici esperti, in grado di riconoscere prontamente l'esordio di reazioni gravi e di trattarle adeguatamente.

Farmaci sintomatici

I farmaci sintomatici – farmaci a rapida insorgenza d'azione per la risoluzione della broncocostrizione e dei relativi sintomi – comprendono i β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida azione, i glucocorticoidi sistemici, gli anticolinergici per via inalatoria, la teofillina a breve durata d'azione ed i β_2 -agonisti orali a breve durata d'azione.

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

I β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione determinano un pronto ed immediato miglioramento dei sintomi, e comprendono il salbutamolo (albuterolo), la terbutalina, il fenoterolo, il reproterolo e il pirbuterolo. Il formoterolo possiede sia la rapida insorgenza che la lunga durata d'azione.

- *Modalità di somministrazione:* inalatoria.
- *Meccanismo d'azione:* i β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione (simpaticomimetici) sono farmaci broncodilatatori. Come gli altri β_2 -agonisti, rilasciano la muscolatura liscia della parete bronchiale, aumentano la clearance mucociliare, riducono la permeabilità vascolare e possono modulare il rilascio di mediatori dai mastociti¹⁶⁶. Questa terapia inalatoria è paragonabile, o perfino più efficace, alla terapia per via orale nel determinare la broncodilatazione e nell'evitare gli effetti collaterali. C'è l'esigenza di ulteriori studi per verificare il significato clinico dei polimorfismi del β_2 -recettore²⁴⁶.
- *Ruolo terapeutico:* i β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione rappresentano il trattamento di scelta nelle riacutizzazioni d'asma e sono efficaci come pre-trattamento nell'asma da sforzo²⁴⁷ (**Evidenza A**). Sono utilizzati per il controllo degli episodi di bronco-costrizione. La loro somministrazione è raccomandata, al bisogno, per il controllo dei sintomi e indica la necessità di ulteriore trattamento farmacologico anti-asmatico. Tuttavia, un utilizzo frequente e regolare nel trattamento a lungo termine dell'asma, non ne controlla adeguatamente i sintomi, la variabilità del picco di flusso espiratorio, né l'iperresponsività bronchiale. Uno studio ha dimostrato che l'assunzione regolare (rispetto all'assunzione al bisogno) del trattamento con il β_2 -agonista fenoterolo era associata ad un ridotto controllo dell'asma²⁴⁸, ma studi successivi con salbutamolo in pazienti con asma da lieve a grave, hanno dimostrato che l'uso regolare rispetto a quello al bisogno non è associato ad effetti negativi^{112-114, 115}. Tuttavia, l'uso di β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione ha ampiamente sostituito il trattamento regolare con β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione somministrati 4 volte al giorno.

L'aumento dell'uso – o l'uso 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 antinfiammatoria di fondo. È quindi essenziale che, per definire la presenza di un controllo ottimale dell'asma, l'uso dei β_2 -agonisti a rapida azione sia realmente occasionale. 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 glucocorticoidi orali.

In pazienti con asma di media gravità in trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria, la somministrazione al bisogno di formoterolo, un β_2 -agonista per via inalatoria a rapida insorgenza e lunga durata d'azione, migliora il controllo dell'asma rispetto all'uso al bisogno di terbutalina, un β_2 -agonista per via inalatoria a rapida insorgenza e breve durata d'azione²⁴⁹. Il formoterolo ha un ruolo ben documentato come farmaco nella terapia di fondo dell'asma, ma servono ulteriori studi per identificare un suo possibile ruolo come trattamento sintomatico.

- *Effetti collaterali:* la terapia con β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione causa meno effetti collaterali sistemici – come stimolazione cardiovascolare, tremori muscolari e ipopotassiemia – rispetto alla terapia orale.

Glucocorticoidi per via sistemica

- *Modalità di somministrazione:* via orale (ingestione) o parenterale.
- *Meccanismo d'azione:* vedi sezione sui glucocorticoidi per via sistemica nei farmaci di fondo.
- *Ruolo nel trattamento:* sebbene abbiano una insorgenza d'azione da 4 a 6 ore, questi farmaci risultano importanti nel trattamento delle riacutizzazioni gravi perché ne prevengono la progressione, riducono la necessità ricorrere al pronto soccorso e al ricovero in ospedale, prevengono le recidive dopo la dimissione dal pronto soccorso e riducono la morbilità della malattia. È preferita la somministrazione per via orale, che è efficace quanto l'idrocortisone per via endovenosa^{250,251} (**Evidenza B**). Il trattamento con prednisone, prednisolone e metilprednisolone in genere va continuato per 3-10 giorni dopo il trattamento iniziale della riacutizzazione. Un tipico trattamento breve con glucocorticoidi per via orale di una riacutizzazione asmatica è rappresentato dalla somministrazione di 30 mg al giorno di prednisolone per 5-10 giorni, a seconda della gravità della riacutizzazione. Quando scompaiono i sintomi, e la funzionalità respiratoria è prossima al miglior valore personale, il trattamento con glucocorticoidi per via orale può essere sospeso più o meno rapidamente,

assicurandosi che venga continuato il trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria.

- *Effetti collaterali:* gli effetti collaterali potenziali del trattamento a breve termine con alte dosi di glucocorticoidi per via sistemica 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. Tuttavia, questi effetti collaterali sono rari durante un trattamento breve con glucocorticoidi somministrati per via orale o parenterale.

Anticolinergici

- *Modalità di somministrazione:* via inalatoria.
- *Meccanismo d'azione:* gli anticolinergici per via inalatoria (ipratropio bromuro, ossitropio bromuro) sono farmaci broncodilatatori che bloccano gli effetti dell'acetilcolina rilasciata dalle vie efferenti post-gangliari vagali. Quando inalati, inducono broncodilatazione riducendo il tono intrinseco vagale nelle vie aeree. I farmaci anticolinergici sono anche in grado di bloccare la broncocostrizione riflessa da irritanti, ma non sono in grado di inibire le reazioni allergiche immediate e ritardate e non hanno alcun effetto sull'infiammazione delle vie aeree. Rispetto ai farmaci β_2 -agonisti per via inalatoria, gli anticolinergici hanno un minor effetto broncodilatatore ed agiscono più lentamente (effetto massimo dopo 30-60 minuti).
- *Ruolo nel trattamento:* secondo alcune segnalazioni, nel trattamento delle riacutizzazioni asmatiche, l'ipratropio bromuro avrebbe un'azione additiva, quando nebulizzato insieme ai β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione^{252,253}. Una meta-analisi di studi clinici in cui ipratropio bromuro nebulizzato 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 ospedalieri²⁵⁴ (**Evidenza B**). I vantaggi dell'ipratropio bromuro nel trattamento a lungo termine dell'asma non sono ben stabiliti, anche se è considerato un farmaco 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 o ossitropio può provocare secchezza delle fauci e lasciare un sapore amaro in bocca. Non vi sono segnalazioni di effetti collaterali sulla secrezione mucosa²⁵⁵.

Metilxantine

- *Modalità di somministrazione:* via orale (ingestione) o parenterale.
- *Meccanismo d'azione:* la teofillina è in genere un broncodilatatore meno potente dei β_2 -agonisti per via inalatoria.
- *Ruolo nel trattamento:* la teofillina a breve durata d'azione può essere considerata come farmaco antiasmatico sintomatico (sebbene la sua insorgenza d'azione sia considerevolmente più ritardata rispetto ai β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione)¹⁵⁶ (**Evidenza A**). Il ruolo della teofillina/aminofillina 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 o la funzionalità dei muscoli respiratori e prolungare o mantenere la risposta ai β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione nell'intervallo tra le somministrazioni.
- *Effetti collaterali:* come già detto 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 a pazienti già in trattamento a lungo termine con teofillina a lento rilascio, nel caso in cui non sia nota la concentrazione sierica della teofillina.

β_2 -agonisti orali a breve durata d'azione

- *Modalità di somministrazione:* via orale (ingestione).
- *Meccanismo d'azione:* i β_2 -agonisti orali a breve durata d'azione sono broncodilatatori che rilasciano la muscolatura liscia delle vie aeree.
- *Ruolo nel trattamento:* i β_2 -agonisti orali a breve durata d'azione sono consigliati in quei pazienti che non sono in grado di usare farmaci per via inalatoria.
- *Effetti collaterali:* la terapia con β_2 -agonisti a breve durata d'azione per via orale provoca un maggior numero di effetti collaterali, quali stimolazione cardiovascolare, tremori muscolari, ipopotassiemia ed irritabilità rispetto alla terapia con β_2 -agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria.

Trattamenti alternativi e complementari

Sebbene alcuni pazienti asmatici utilizzino la medicina alternativa e complementare, questa non è ancora stata sufficientemente studiata e la sua efficacia non è stata dimostrata. Tuttavia, l'impiego nell'asma merita di essere preso in considerazione^{256, 257}. L'utilizzo della medicina non convenzionale è diffuso ed è associato a considerevoli costi sanitari individuali²⁵⁸.

In alcuni Paesi i metodi di guarigione basati sulla tradizione storica rappresentano la principale forma di trattamento ed il loro impiego è in aumento. È necessario perciò studiare in dettaglio le basi scientifiche di questi trattamenti, specialmente nei Paesi in cui sono usate più ampiamente. Questi trattamenti non convenzionali non sono considerati validi secondo gli standard convenzionali ed è difficile effettuare una valutazione dei metodi di cura basati sulla tradizione storica nel quadro di studi controllati randomizzati. Inoltre, i vantaggi psicoterapeutici di un approccio olistico, che è caratteristico di molti sistemi di medicina tradizionale e alternativa, non possono essere ignorati.

Sebbene i metodi di guarigione alternativi e complementari non possano essere consigliati per la terapia dell'asma, fino a quando non saranno stati studiati approfonditamente, descriveremo qui quelli più conosciuti. Una recente revisione della letteratura è stata approntata ²⁵⁹. È importante comunque ricordare ai pazienti che vogliano sperimentare tali forme di trattamento alternativo dell'asma di non sospendere i farmaci antiasmatici, almeno fino all'ottenuto prolungato controllo della malattia.

Agopuntura. L'uso e l'intera tecnica, descritta dettagliatamente, dell'agopuntura risalgono a più di 2000 anni fa. La medicina tradizionale cinese è essenzialmente olistica: l'equilibrio alterato dalla malattia viene ripristinato dalla dieta, dallo stile di vita, dall'agopuntura e dalle erbe. Tuttavia, nel mondo occidentale e nelle aree urbane della Cina, l'agopuntura viene usata come medicina complementare e solo raramente in modo olistico per la cura dell'asma. È molto difficile studiare l'efficacia di questo approccio olistico, ed i dati disponibili indicano che l'agopuntura da sola non è efficace per la cura dell'asma ²⁶⁰. In una rassegna di 13 studi sull'efficacia dell'agopuntura nel trattamento dell'asma, è stato dato un punteggio sulla base di 18 criteri metodologici predefiniti. I risultati hanno dimostrato che anche gli 8 studi migliori hanno ottenuto un punteggio mediocre, quindi gli Autori conclusero che la presunta efficacia dell'agopuntura nel trattamento dell'asma non era basata sui risultati di studi clinici ben eseguiti ²⁶¹. Un'altra rassegna ha trovato soltanto 7 lavori accettabili, e anche in questi vi era un uso inappropriato del placebo. Gli studi accettabili non hanno comunque dimostrato un significativo miglioramento dell'asma ²⁶⁰ con l'agopuntura. L'agopuntura non è totalmente priva di rischi, può infatti causare epatite B, pneumotorace bilaterale ed ustioni.

Omeopatia. Non esistono dati che dimostrino l'efficacia dell'omeopatia nella cura dell'asma. Una rassegna, che ha trovato solo 3 studi clinici rilevanti sull'omeopatia nell'asma, non ha tratto alcuna conclusione circa la sua efficacia ²⁶². Nonostante ciò, l'omeopatia è ampiamente usata ed in alcuni Paesi è l'unica medicina alternativa accettata dal sistema sanitario nazionale. Sono necessari studi clinici rigorosi che valutino l'efficacia di questo trattamento alternativo.

Medicina con le erbe. Numerosi farmaci antiasmatici moderni prendono origine dalla medicina tradizionale popolare, come i

farmaci β_2 -agonisti, gli anticolinergici, le metilxantine ed il sodio cromoglicato, la cui sintesi è iniziata da analoghi del cromone khellin, che si trova fisiologicamente in natura nella pianta *Amni visnaga* diffusa nell'Asia Occidentale.

In molti Paesi vengono utilizzate diverse erbe per il trattamento dell'asma e di molte altre malattie. Da sempre gli uomini usano le erbe come metodo di guarigione, tuttavia, finora, non sono stati eseguiti studi clinici controllati sulla loro efficacia. Sembra essere convinzione generale che poiché i rimedi con le erbe sono "naturali" debbano essere anche sicuri. In realtà non esistono certezze sull'efficacia e sulla sicurezza di questi trattamenti. Alcuni di questi rimedi popolari potrebbero essere potenzialmente dannosi, così come dimostrato dalla comparsa della malattia epatica veno-occlusiva associata al consumo dell'erba consolida (herb comfrey), normalmente disponibile in commercio. L'erba consolida è venduta sotto forma di tisana e radice in polvere e la sua tossicità è dovuta alla presenza di alcaloidi della pirrolizidina.

Medicina ayurvedica. "Ayurveda" è una parola Sanscrita che significa conoscenza della vita. La medicina ayurvedica è un complesso sistema di cure praticato per migliaia di anni nel subcontinente indiano ²⁶³. Consiste di 20 componenti separate, che comprendono la meditazione trascendentale, il rasayana (preparazione di erbe), la cosiddetta "pulse diagnosis" e lo yoga. L'efficacia della meditazione trascendentale nel trattamento dell'asma non è mai stata dimostrata in studi clinici controllati. L'efficacia nel trattamento dell'asma di un tipo di esercizi di respirazione yoga, chiamato pranayama, è stata invece ben studiata in un lavoro in doppio cieco, placebo-controllato, ma dopo 2 settimane non vi erano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguardava sintomi, funzionalità respiratoria e consumo di farmaci per via inalatoria ²⁶⁴. Tuttavia, si è registrata nel gruppo trattato con pranayama una piccola ma significativa riduzione della reattività bronchiale all'istamina, il cui meccanismo non è noto. L'efficacia nel trattamento dell'asma della medicina ayurvedica merita di essere valutato in studi clinici ben condotti.

Ionizzatori. Gli ionizzatori forniscono una carica negativa alle particelle disperse nell'aria ambiente, che sono perciò attratte dai muri e dal pavimento, carichi positivamente. Studi clinici controllati eseguiti su pazienti asmatici non hanno dimostrato benefici significativi dall'uso di ionizzatori ²⁶⁵. La presenza di un generatore di ioni negativi in un ambiente ha numerosi svantaggi, compresa la produzione di ozono (una sostanza irritante per le vie aeree). La terapia con ionizzatori non è consigliata nell'asma.

Osteopatia e manipolazione chiropratica. Uno studio controllato di manipolazione spinale chiropratica non ha dimostrato alcun beneficio nel trattamento dell'asma ²⁶⁶; anche altre terapie manuali, quali l'osteopatia e la fisioterapia ²⁶⁷ non si sono finora dimostrate più utili nel trattamento dell'asma. La tecnica Alexander, che consiste di una serie di esercizi posturali, ha fama di essere utile nella gestione dell'asma, ma non è mai stata oggetto di studi controllati ²⁶⁸.

Speleoterapia. In alcune regioni dell'Est Europeo, ed anche in Italia, è stato sperimentato il trattamento dell'asma tramite collocazione del paziente asmatico in ambienti sotterranei, comprese le miniere di sale. Tuttavia, esistono solo pochi studi controllati su questa terapia e non è possibile trarre conclusioni sui suoi benefici²⁶⁹.

Buteyko. Buteyko è una tecnica di respirazione che consiste in una serie di esercizi nei quali i soggetti riducono la profondità e la frequenza della respirazione. È praticato prevalentemente in Russia, Australia, Nuova Zelanda e nel Regno Unito. Si basa sulla teoria che trattenendo il respiro, si aumenta la CO₂ di fine espirazione, provocando una broncodilatazione e perfino la guarigione della malattia. Uno studio clinico controllato randomizzato²⁷⁰ ha concluso che i pazienti asmatici che hanno praticato la tecnica di respirazione Buteyko, hanno ridotto la ventilazione alveolare (questo risultato è apparso maggiormente evidente in quei pazienti che tendevano ad iperventilare) e il ricorso a β_2 -agonisti. È stata inoltre osservata una tendenza ad un minor uso di glucocorticoidi, ma nessun cambiamento oggettivo nelle misure del calibro delle vie aeree. La pratica della respirazione Buteyko non ha variato il valore della pCO₂ di fine espirazione, per cui chiaramente non è questo il meccanismo del modesto ma autentico beneficio di questo trattamento nei pazienti che tendono all'iperventilazione e ad un eccessivo uso di β_2 -agonisti.

Altri metodi. Esistono scarse e contraddittorie segnalazioni sull'efficacia di metodi quali l'ipnosi, la suggestione, la naturopatia, la terapia comportamentale e il biofeedback. Chiaramente sono necessari studi più rigorosi ed è quindi assolutamente necessario continuare le terapie antiasmatiche convenzionali, qualora si decida di provare queste o altre terapie alternative.

UN APPROCCIO GRADUALE AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'ASMA

Sebbene non sia ancora possibile guarire dall'asma, nella maggior parte dei pazienti è però possibile e necessario raggiungere e mantenere il controllo della malattia. L'asma si considera sotto controllo quando si realizzano le seguenti condizioni:

- Riduzione al minimo, idealmente eliminazione totale, dei sintomi, compreso asma notturno
- Riduzione al minimo delle riacutizzazioni
- Assenza di visite urgenti
- Riduzione al minimo dell'uso di farmaci β_2 -agonisti al bisogno, ed in condizioni ideali abolizione del loro uso
- Assenza di qualsiasi limitazione alle comuni attività quotidiane, compresa l'attività fisica

- Riduzione al di sotto del 20% della variabilità circadiana del PEF
- Ritorno ai valori di norma, o quasi, della funzione polmonare
- Riduzione al minimo (o idealmente assenza totale) degli effetti collaterali dei farmaci
- Assenza di deterioramento funzionale nel tempo

L'utilità di migliorare o di abolire i segni diretti o indiretti dell'infiammazione bronchiale per ottenere un buon controllo a lungo termine dell'asma non è ancora stato del tutto dimostrato^{124, 125}.

Scelta del trattamento

La scelta tra i diversi farmaci disponibili va condotta in base alla gravità dell'asma, al tipo di trattamento in corso, alle caratteristiche farmacologiche e alla disponibilità dei diversi farmaci antiasmatici, alle caratteristiche del paziente ed alle considerazioni economiche. Poiché l'asma è una malattia cronica e al tempo stesso dinamica, è necessario tener presente, nella decisione del programma terapeutico, sia della variabilità interindividuale che di quella intraindividuale nel tempo. Un aspetto essenziale di qualsiasi programma terapeutico è la necessità di monitorarne l'effetto (attraverso misure della funzionalità respiratoria e dei sintomi), così da poter adattare il trattamento in base alla variabilità dell'asma.

Un approccio al trattamento farmacologico dell'asma che correla con la gravità dell'asma consente questa flessibilità. Come discusso precedentemente, la classificazione della gravità dell'asma deve comprendere la valutazione dei sintomi e della storia clinica, il trattamento in corso, l'esame obiettivo, e la misura della funzionalità respiratoria.

Un adeguato approccio al trattamento prevede che il numero (ed il tipo), la dose ed eventualmente la frequenza delle somministrazioni dei farmaci siano aumentate con l'aumentare della gravità. Lo scopo principale è quello di raggiungere gli obiettivi del trattamento con la minor quantità possibile di farmaci. Perciò, nella decisione di un programma di trattamento dell'asma, il personale sanitario deve giudicare se prescrivere all'inizio una dose massima di trattamento, che può comprendere un breve trattamento con glucocorticoidi per via orale per raggiungere il controllo dell'asma prima possibile, e in seguito ridurre i farmaci, oppure iniziare con un trattamento appropriato al livello di gravità della patologia e aumentarlo gradualmente se necessario. Alcuni studi non mostrano una sostanziale differenza tra questi due approcci terapeutici^{271, 272}. Una volta ottenuto e mantenuto il controllo dell'asma, e verificato che la malattia si mantiene sotto controllo per circa 3 mesi, si può passare ad una riduzione del trattamento al livello inferiore, con l'obiettivo di individuare il minimo livello di trattamento necessario per mantenere l'asma sotto controllo.

Finora l'efficacia globale dei diversi programmi di trattamento farmacologico dell'asma, in relazione ai diversi obiettivi

Figura 7-5. Trattamento quotidiano a lungo termine dell'asma negli adulti: approccio graduale secondo la classificazione di gravità.		
A tutti i livelli di gravità: i farmaci β_2 -agonisti inalatori a rapida insorgenza d'azione* vanno prescritti come farmaci da prendere al bisogno, non più di 3-4 volte al giorno, in aggiunta alla terapia regolare di fondo		
Livelli di gravità	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni (in ordine di efficacia globale)
Livello 1 Asma Intermittente	Nessuno	Nessuno
Livello 2 Asma Lieve Persistente	Corticosteroidi inalatori (<500 mcg di BDP o equivalenti), anche in singola dose giornaliera	- Antileucotrieni - Teofillina a lento rilascio - Cromoni
Livello 3 Asma Persistente di Media Gravità	Corticosteroidi inalatori (200-1000 mcg di BDP o equivalenti) + β_2-agonisti a lunga durata d'azione	- Corticosteroidi inalatori (500-1000 mcg o equivalenti), + antileucotrieni - Corticosteroidi inalatori (500-1000 mcg di BDP o equivalenti), + teofillina a lento rilascio - Corticosteroidi inalatori a dosi più alte (1000 o più mcg di BDP o equivalenti)
Livello 4 Asma Grave Persistente	- Corticosteroidi inalatori (>1000 mcg di BDP o equivalenti), + β_2-agonisti a lunga durata d'azione, più una o più delle seguenti: - Antileucotrieni - Teofillina a lento rilascio - Corticosteroidi orali (solo dopo aver ottimizzato tutto il resto)	Valutare possibili fattori aggravanti o che possono rendere la malattia non controllata (aderenza al trattamento, fattori psicosociali, esposizione ad allergeni, RGE, poliposi nasale, etc.)
Ad ogni livello: β_2-agonisti a rapida azione per il sollievo dei sintomi, in uso occasionale. Una volta ottenuto il controllo dell'asma ed averlo mantenuto per almeno 3 mesi, una graduale riduzione della terapia dovrebbe essere tentata. * Altre opzioni come farmaci sintomatici (in ordine crescente di costo) sono anticolinergici inalatori, β_2-agonisti a breve durata d'azione per via orale e teofillina a breve durata d'azione		

terapeutici nel controllo dell'asma, è stata oggetto solo di pochi studi. Le seguenti raccomandazioni sono basate sulle conoscenze degli aspetti patologici dell'asma e su un'estrapolazione da studi clinici controllati che hanno valutato separatamente gli effetti di farmaci antiasmatici in relazione a singoli obiettivi, quali i sintomi, la funzionalità respiratoria e l'uso di broncodilatatori al bisogno. Manca ancora oggi la conoscenza se i diversi tipi di trattamento farmacologico sono capaci di tenere sotto controllo tutti gli aspetti della malattia e realmente soddisfare a pieno agli obiettivi del trattamento.

La **Figura 7-5** illustra lo schema di approccio graduale alla terapia farmacologica dell'asma per mettere la malattia sotto controllo. Tale sistema tiene in considerazione anche il trattamento antiasmatico attualmente in corso (**Figura 5-7**). La **Figura 7-5** illustra tutte le terapie prescrivibili per il trattamento dei diversi livelli di gravità dell'asma. Il testo offre chiarimenti sulla scelta tra le numerose modalità disponibili, alla luce del rapporto tra efficacia ed effetti collaterali o costi (efficacia globale).

Come ottenere e mantenere l'asma sotto controllo

Questa parte illustra il trattamento adeguato per ogni livello di

gravità dell'asma. La presenza di uno o più criteri clinici di gravità colloca il paziente nel rispettivo livello (**Figura 5-6**). Il tipo di trattamento in corso va sempre compreso nella classificazione di gravità (**Figura 5-7**).

Nell'approccio graduale al trattamento farmacologico, si consiglia di passare da un livello di gravità al successivo, se il trattamento in corso non consente di ottenere o mantenere il controllo della malattia e si è certi che il paziente assuma correttamente i farmaci prescritti. Sintomi (tosse, respiro sibilante, dispnea) frequenti, ad esempio più di tre volte alla settimana e l'aumentato uso di broncodilatatori a breve durata di azione possono indicare un insufficiente controllo dell'asma. Un indice particolarmente utile è la presenza di sintomi notturni o nel primo mattino. La misura della funzione respiratoria e della variabilità giornaliera del PEF sono utili per la valutazione iniziale della gravità dell'asma, per il monitoraggio del trattamento iniziale e per valutare eventuali riduzioni del trattamento in funzione delle variazioni nella gravità dell'asma.

I trattamenti suggeriti per ciascun livello sono puramente indicativi; i livelli di evidenza segnati si basano sulla bibliografia sinora citata.

È necessario un trattamento farmacologico personalizzato che consideri le caratteristiche e le necessità del singolo paziente. Il ricorso quasi quotidiano ai farmaci antiasmatici sintomatici indica che il trattamento in atto non è in grado di mantenere sotto controllo l'asma e quindi occorre intensificarlo.

Livello 1 – Asma Intermittente. Un paziente ha asma intermittente quando i sintomi (episodi di tosse, respiro sibilante, o dispnea) compaiono meno di una volta alla settimana per un periodo di almeno 3 mesi, e sono di breve durata, in genere da poche ore a pochi giorni, ed il paziente lamenta sintomi notturni non più di 2 volte al mese. Nell'intervallo intercritico, il paziente è asintomatico e presenta funzionalità respiratoria normale, cioè il VEMS di base, prima del trattamento, è superiore all'80% del teorico, o all'80% del miglior valore personale rilevato in precedenza, e la variabilità del PEF è inferiore al 20%.

L'asma intermittente comprende i pazienti asmatici allergici che sono solo occasionalmente esposti agli allergeni (ad esempio gatto o cane) responsabili dei loro sintomi asmatici, ma che presentano indici normali di funzionalità respiratoria e sono completamente asintomatici quando non esposti a questi allergeni. L'asma intermittente comprende anche i pazienti con asma da sforzo occasionale (ad esempio che compare solo in presenza di cattive condizioni atmosferiche).

L'asma intermittente non deve essere considerato di scarsa rilevanza clinica. La gravità delle riacutizzazioni varia nel tempo e tra i diversi pazienti, e le gravi riacutizzazioni, anche se rare, possono avvenire anche nei pazienti con asma intermittente.

La limitata frequenza degli episodi sintomatici ed il fatto che nelle fasi intercritiche vi sia una funzionalità respiratoria normale, non giustifica l'inizio un trattamento a lungo termine con farmaci di fondo. In presenza di sintomi occasionali il trattamento a lungo termine potrebbe avere scarsa adesione. Tuttavia, le riacutizzazioni devono essere trattate in base alla loro gravità.

Il trattamento con β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione, da usarsi al bisogno, è la terapia raccomandata per la maggior parte dei pazienti con asma lieve intermittente (Evidenza A). Tuttavia i pazienti con asma intermittente ma che abbiamo presentato gravi riacutizzazioni asmatiche, anche se sporadiche, devono essere trattati come pazienti con asma persistente di media gravità (Evidenza D).

Nel caso in cui lo sforzo (come pure un altro noto fattore scatenante ad es. l'esposizione ad un allergene noto) sia il fattore scatenante principale degli episodi asmatici, il trattamento si basa sull'uso preventivo di farmaci prima di un'attività fisica; si preferisce un trattamento con β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione ad un trattamento con cromoni o antileucotrienici, prima dello sforzo (**Evidenza B**) ed i cromoni prima dell'esposizione ad allergeni (**Evidenza B**).

I β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione possono essere assunti al bisogno per risolvere i sintomi in atto (**Evidenza A**). Gli anticolinergici per via inalatoria, i β_2 -agonisti

per via orale o la teofillina a breve durata d'azione, rappresentano alternative ai farmaci suddetti, ma di seconda scelta in quanto la loro azione iniziale è più lenta e/o maggiore è il rischio di effetti collaterali (**Evidenza A**). Occasionalmente le riacutizzazioni più gravi o prolungate possono richiedere un breve ciclo di glucocorticoidi per via orale.

Nel bambino o nel giovane adulto che effettua attività fisica regolare e frequente, all'uso preventivo di farmaci prima dello sforzo, può essere sostituito un trattamento regolare con basse dosi di corticosteroidi inalatori, o di antileucotrieni. Questi ultimi hanno mostrato la capacità di prevenire la broncocostrizione indotta da esercizio fisico per trattamenti prolungati (**Evidenza A**)²⁷³, meglio dei β_2 -agonisti a lunga durata d'azione che manifestano il fenomeno della tolleranza (**Evidenza A**)^{274, 275}.

Se durante un periodo di 3 mesi il paziente deve ricorrere all'uso di farmaci più di una volta alla settimana, va considerato affetto da asma lieve persistente. Questo vale anche nel caso in cui la funzionalità respiratoria diventi alterata nelle fasi intercritiche.

Livello 2 – Asma lieve persistente. L'asma è lieve persistente quando il paziente ha sintomi e/o riduzione della funzionalità respiratoria con frequenza tale da richiedere una terapia quotidiana a lungo termine con farmaci anti-asmatici di fondo. L'asma lieve persistente è presente se il paziente ha sintomi almeno una volta alla settimana, ma meno di una al giorno negli ultimi 3 mesi e se alcuni degli episodi sintomatici interferiscono con le normali attività quotidiane ed il sonno del paziente; e/o se il paziente ha sintomi cronici che richiedono l'uso quasi quotidiano di farmaci sintomatici, e lamenta sintomi di asma notturno più di 2 volte al mese. Il paziente con asma lieve persistente ha il VEMS di base, prima del trattamento, maggiore dell'80% del valore teorico o del migliore valore personale, e la variabilità del PEF tra il 20 ed il 30%. Anche la variante dell'asma con tosse, come come equivalente asmatico, va trattata come asma lieve persistente.

I pazienti con asma lieve persistente necessitano quotidianamente di farmaci anti-asmatici di fondo per raggiungere e mantenere il controllo della malattia. Il trattamento di scelta per l'asma lieve persistente consiste nell'uso regolare e quotidiano di farmaci anti-infiammatori preferibilmente glucocorticoidi per via inalatoria (Evidenza A). La dose iniziale consigliata di glucocorticoidi per via inalatoria è 200-500 mcg/die di beclometasone dipropionato (BDP) o budesonide, 100-250 mcg/die di fluticasone propionato (FP), o equivalenti (Figura 7-3), divisi in 1 o 2 dosi giornaliere (Evidenza B). Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di basse o bassissime dosi di glucocorticoidi inalatori, anche in monosomministrazione giornaliera, specialmente nei pazienti già stabilizzati da dosi più elevate di glucocorticoidi inalatori (Evidenza A)^{276, 277}.

In alternativa alle basse dosi di glucocorticoidi inalatori, si possono usare altri farmaci di fondo (citati in ordine decrescente di efficacia globale), come gli antileucotrienici, i cromoni e la teofillina a lento rilascio. Gli antileucotrienici sono

meno efficaci dei glucocorticoidi per via inalatoria (**Evidenza A**)^{199, 278}, ma possono risultare efficaci particolarmente in alcuni pazienti, che non possono essere identificati senza un ciclo di trattamento (**Evidenza B**). Il trattamento a lungo termine con teofillina a lento rilascio come monoterapia non è consigliabile, anche per la necessità del monitoraggio della concentrazione serica di teofillina. Sono comunque necessari ulteriori studi di confronto sull'efficacia di questi farmaci alternativi nei pazienti con asma lieve persistente.

Poche evidenze sono attualmente disponibili circa l'uso della combinazione tra glucocorticoidi inalatori e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione in questo livello di gravità¹⁸³. Tuttavia, considerando la facilità di passaggio della malattia da un livello all'altro, e particolarmente dal livello 2 (asma lieve persistente) al livello 3 (asma moderato persistente), tale opzione dovrà essere verificata da ulteriori studi.

Se il trattamento a lungo termine prevedeva la somministrazione di un antileucotrieno, di un cromone o di una teofillina a lento rilascio, ed i sintomi persistono dopo 4 settimane, è necessario sostituire o aggiungere al trattamento i glucocorticoidi per via inalatoria.

In aggiunta al trattamento regolare di fondo, devono essere sempre disponibili i β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione, da somministrare al bisogno, per la risoluzione dei sintomi, ma devono essere assunti solo occasionalmente; in caso contrario, la gravità dell'asma deve essere riclassificata ad un livello superiore e va riconsiderata la terapia di fondo. Altri broncodilatatori da usarsi al bisogno comprendono gli anticolinergici per via inalatoria, i β_2 -agonisti orali a breve durata d'azione, e la teofillina a rapida azione, ma tutti questi sono da considerarsi una seconda scelta.

Livello 3 – Asma persistente di grado moderato. L'asma di grado moderato persistente è caratterizzato da sintomi quotidiani che persistono da diverso tempo o da episodi di asma notturno più di una volta alla settimana. Un paziente con asma di media gravità persistente ha un VEMS di base compreso tra il 60 e l'80% del teorico o del miglior valore personale, ed una variabilità del PEF tra il 20 ed il 30%. Nel caso in cui l'asma non sia controllato da basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria (**Livello 2**), deve essere considerato asma di media gravità persistente.

I pazienti con asma di grado moderato persistente, per raggiungere e mantenere sotto controllo l'asma, necessitano quotidianamente di farmaci antiasmatici di fondo. Il miglior trattamento antiasmatico di fondo è rappresentato dalla combinazione di glucocorticoidi per via inalatoria (da 200 a 1000 mcg di BDP, da 400 a 1000 mcg di budesonide, da 250 a 500 mcg di fluticasone, o equivalenti, suddivisi in almeno 2 dosi giornaliere) e β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione 2 volte al giorno (Evidenza A**)¹⁸⁰⁻¹⁸².** Se l'asma non è controllato da basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria (fino a 500 mcg di BDP o equivalenti), è necessario aggiungere un trattamento regolare

con β_2 -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione. La combinazione fissa di glucocorticoidi e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria è una modalità conveniente di somministrazione di questo trattamento, anche grazie alla disponibilità di formulazioni delle combinazioni precostituite di entrambi i farmaci in bombolette pressurizzate o dispositivi di inalazione di polvere secca¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. Se vengono usate bombolette pressurizzate, si raccomanda l'uso dei distanziatori, sì da minimizzare gli effetti collaterali a livello orofaringeo e da ridurre l'assorbimento sistemico.

Sebbene la terapia combinata di glucocorticoidi e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria sia la più efficace e rappresenti l'opzione di scelta (**Evidenza A**), sono anche da considerare, in alternativa, le seguenti terapie (elencate in ordine decrescente di efficacia globale) consistenti nell'aggiunta a dosi medio-basse di glucocorticoidi inalatori di:

- **Antileucotrieni.** Questa opzione è attualmente meno efficace rispetto ai β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria, quando vengono considerati come parametri di efficacia i sintomi e la funzione polmonare (**Evidenza A**)^{279, 280}; l'utilizzo di altri indicatori maggiormente espressivi del grado di infiammazione bronchiale (frequenza di riacutizzazioni, eosinofilia nel sangue o nell'espettorato, etc) potrebbe dare maggior valore a questa opzione terapeutica²⁰⁶. La capacità degli antileucotrieni di funzionare come terapia addizionale alle dosi medio-basse di corticosteroidi inalatori è oggetto di vari studi, in genere con evidenza positiva (**Evidenza B**)²⁸¹.
- **Teofillina a lento rilascio.** Rappresenta l'opzione meno costosa, ma meno efficace rispetto ai β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria (**Evidenza A**). È necessario monitorare la concentrazione serica di teofillina, che deve essere compresa tra 5 e 15 µg/ml.
- **β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via orale.** Questa opzione potrebbe risultare efficace come i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria, sebbene il rischio di effetti collaterali sia maggiore (**Evidenza D**); non ci sono comunque adeguati studi di confronto.

Un'alternativa alla terapia combinata è rappresentata da un trattamento con alte dosi di glucocorticoidi per via inalatoria (> 1000 mcg/die), anche se è preferibile l'aggiunta alle medio-basse dosi di glucocorticoidi inalatori di un'altra classe di farmaci antiasmatici di fondo, rispetto all'aumento delle dosi di glucocorticoidi per via inalatoria (**Evidenza A**). È infatti dimostrato che con le dosi di glucocorticoidi inalatori superiori a 1000 mcg/die, l'aumento di efficacia è relativamente modesto mentre aumentano considerevolmente gli effetti collaterali per uso prolungato (**Evidenza A**).

In aggiunta alla terapia antiasmatica di fondo, i β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione devono

essere disponibili e assunti al bisogno per risolvere i sintomi, ma devono essere usati solo occasionalmente.

Gli anticolinergici per via inalatoria, i β_2 -agonisti orali e la teofillina a breve durata d'azione rappresentano farmaci alternativi ai β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria, ma di seconda scelta in quanto hanno un inizio d'azione più lento e/o un maggior rischio di effetti collaterali. A causa del rischio di gravi effetti collaterali, la teofillina a breve durata d'azione non deve essere somministrata come farmaco sintomatico ai pazienti già in trattamento di fondo con teofillina a lento rilascio.

Livello 4 – Asma grave persistente. I pazienti con asma grave persistente lamentano sintomi asmatici variabili e continui e frequenti sintomi notturni; subiscono la limitazione delle comuni attività quotidiane, e vanno incontro a riacutizzazioni gravi nonostante il trattamento. Se il VEMS di base, prima del trattamento, è inferiore al 60% del teorico o del miglior valore personale osservato in precedenza, e la variabilità del PEF è maggiore del 30%, si può dire che il paziente è affetto da asma grave persistente e può non essere possibile il controllo dell'asma come definito in precedenza.

Poiché è dimostrato che l'asma grave spesso è correlato alla presenza di condizioni cliniche (persistente esposizione ad allergeni professionali o non professionali) o di altre malattie concomitanti (reflusso gastro-esofageo, rinosinusite cronica, poliposi nasale, intolleranza all'aspirina o a conservanti alimentari) che rendono l'asma scarsamente sensibile al trattamento, una attenta ricerca ed eliminazione di questi fattori scatenanti ed il trattamento di queste condizioni concomitanti è essenziale per poter controllare l'asma in questi pazienti. Va ricordato che la causa più frequente di asma grave non controllato è la scarsa aderenza del paziente alla terapia, a sua volta collegata a fattori sociali, economici e psicologici. Anche queste condizioni dovrebbero essere attentamente ricercate e possibilmente rimosse.

Nell'asma grave persistente, l'obiettivo del trattamento è di ottenere i migliori risultati possibili – ridurre al minimo i sintomi, ed il consumo di farmaci β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria, raggiungere il più alto valore possibile di VEMS, riducendone al minimo la variabilità circadiana (giorno e notte), e ridurre al minimo gli effetti collaterali della terapia. Nell'asma grave persistente lo schema terapeutico prevede la somministrazione quotidiana di più farmaci antiasmatici di fondo. Innanzitutto, glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi (>1000 mcg al giorno di BDP o equivalenti) e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria, 2 volte al giorno (Evidenza A). Un miglior controllo dell'asma può talvolta essere raggiunto con la somministrazione di glucocorticoidi per via inalatoria 4 volte, anziché 2, al giorno²⁸²⁻²⁸³ (Evidenza A).

L'aggiunta di un β_2 -agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria è l'opzione di prima scelta, anche se possono essere considerati in alternativa gli antileucotrieni, la teofillina a lento rilascio, o i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via orale (Evidenza B).

Questi farmaci possono essere aggiunti anche alla terapia combinata (alte dosi di glucocorticoidi per via inalatoria più β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria). Anche in questi pazienti i farmaci β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria vanno prescritti come farmaci sintomatici, da assumere al bisogno. Se necessario, si può ricorrere al trattamento a lungo termine con glucocorticoidi per via orale, anche se questi vanno usati alla minima dose possibile, meglio come singola dose al mattino, per ridurre gli effetti collaterali sistemici. Quando si passa dal trattamento con glucocorticoidi per via orale al trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi, bisogna seguire attentamente il paziente per cogliere prontamente i sintomi di un'eventuale insufficienza corticosurrenalica.

L'erogazione della terapia con nebulizzatore permette il rilascio di dosi più alte di glucocorticoidi (budesonide o fluticasone propionato), ma non vi sono dati sufficienti che supportino che tale via di somministrazione risulti in minori effetti collaterali sistemici rispetto ad una dose equivalente somministrata per via orale²⁸⁴⁻²⁸⁵. Inoltre, questo trattamento per via aerosolica è relativamente costoso e può provocare effetti collaterali locali, come irritazione del cavo orale. Non vi sono tuttora dati da studi clinici controllati che raccomandino l'uso di glucocorticoidi per via aerosolica nei pazienti adulti con asma stabile, anche alla luce della maggior complessità del trattamento che pertanto non può essere effettuato per lunghi periodi senza rischio di riduzione dell'aderenza del paziente alle indicazioni terapeutiche. Tale trattamento risulta quindi raccomandabile in corso di riacutizzazioni o nelle fasi di maggiore instabilità dell'asma (Evidenza D).

Nei pazienti con asma grave persistente in trattamento a lungo termine con glucocorticoidi per via orale ma che presentano effetti collaterali sistemici, si possono considerare schemi terapeutici con farmaci risparmiatori di steroidi (Evidenza B). Tali farmaci sono il metotrexato, la ciclosporina A, l'azatioprina ed i sali d'oro. Questi trattamenti sono scarsamente efficaci e provocano effetti collaterali anche più gravi di quelli indotti dalla terapia steroidea. Devono, perciò, essere usati solo se vi è chiara evidenza di benefici ed è necessario monitorare attentamente i pazienti che sono in trattamento. Tutti i pazienti che richiedono questi trattamenti devono essere sotto osservazione specialistica. Bisogna ricordare che i pazienti con asma difficile da gestire, possono nascondere un patologia sistemica sottostante grave, come la sindrome di Churg-Strauss o altre forme di vasculite sistemica¹⁹⁷.

La complessità di uno schema terapeutico che prevede più farmaci da assumere quotidianamente rappresenta spesso un fattore deterrente per il paziente, il che rende più difficile mantenere l'asma sotto controllo. I pazienti con asma grave persistente vanno sottoposti ad un intenso programma di formazione e dovrebbero essere seguiti da centri specializzati, in grado di fornire il supporto necessario.

Riduzione della terapia di mantenimento

L'asma è una malattia variabile, la cui gravità varia spesso spontaneamente o per effetto del trattamento. I glucocorticoidi per via inalatoria riducono la gravità dell'asma nel tempo. Una volta ottenuto e mantenuto il controllo dell'asma per almeno 3 mesi, si può tentare una riduzione graduale del trattamento, allo scopo di individuare il trattamento farmacologico minimo necessario per mantenere il controllo dell'asma, riducendo il rischio di effetti collaterali ed aumentando l'adesione del paziente al trattamento. La riduzione del trattamento farmacologico dell'asma dovrebbe essere graduale, riducendo la dose dei glucocorticoidi di circa il 25-50% ogni 3 mesi o sospendendo il broncodilatatore nei soggetti in trattamento con basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria. In pratica, la riduzione della terapia dovrebbe seguire in ordine inverso quanto è stato sopra descritto, con un attento monitoraggio dei sintomi, dei segni clinici e, quanto più possibile, della funzionalità respiratoria.

La riduzione della terapia combinata dovrebbe iniziare col ridurre la dose dei glucocorticoidi per via inalatoria. Una volta raggiunta la dose di 500 mcg di BDP o equivalenti, si può considerare la sospensione della terapia aggiuntiva (**Evidenza D**), sapendo comunque che una alta percentuale di questi pazienti ripresenterà sintomi di asma dopo un più o meno breve periodo di sospensione della terapia.

Durante la fase di riduzione si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 3 mesi (**Evidenza D**).

Nell'asma di grado moderato persistente, è stata suggerita la possibilità di incrementare temporaneamente (ad es. per due settimane) le dosi della combinazione glucocorticoidi inalatori + β_2 -agonisti a lunga durata d'azione in caso di peggioramento dei sintomi asmatici.

Tale schema terapeutico potrebbe favorire l'autogestione della malattia da parte del paziente e mantenere bassa per lungo termine la dose di glucocorticoidi inalatori e quindi il rischio di effetti collaterali (**Evidenza B**) (Foresi A. 2000). Sono ancora necessari studi per dimostrare l'efficacia di questa modalità di trattamento.

Asma stagionale

Si parla di asma stagionale quando il paziente presenta sintomi asmatici scatenati dall'esposizione stagionale ad allergeni.

L'asma stagionale può essere intermittente in pazienti asintomatici e con valori di VEMS normali tra una stagione e l'altra, o può manifestarsi come un peggioramento stagionale di un asma persistente. La gravità dell'asma stagionale varia da paziente a paziente e da stagione a stagione. Il trattamento dell'asma stagionale varia a seconda della gravità e dovrebbe seguire le raccomandazioni per il trattamento dell'asma persistente. Idealmente il trattamento dovrebbe iniziare immediatamente prima della stagione critica o alla prima comparsa di sintomi, ed essere sospeso alla fine della stagione quando non sono più presenti sintomi o anomalie della funzionalità respiratoria (**Evidenza D**).

PARTE 4B: PROTOCOLLI DI TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELL'ASMA NEI LATTANTI E NEI BAMBINI

MESSAGGI PRINCIPALI

- L'asma del bambino e dell'adulto condividono gli stessi meccanismi fisiopatologici. Tuttavia in relazione ai processi di crescita fisica e cognitiva, gli effetti dell'asma e gli effetti collaterali del trattamento dell'asma sono diversi nei bambini rispetto agli adulti.
- Molti farmaci antiasmatici (ad es. i glucocorticoidi, i β_2 -agonisti e la teofillina) sono metabolizzati più rapidamente nei bambini rispetto agli adulti, ed i bambini più piccoli tendono a metabolizzare i farmaci più rapidamente rispetto ai bambini più grandi.
- Il trattamento dovrebbe essere scelto in ciascun paziente in base alla gravità dell'asma, alla disponibilità dei farmaci anti-asmatici, alle caratteristiche del sistema sanitario ed alle condizioni socio-economiche e familiari del singolo paziente.
- Attualmente i glucocorticoidi per via inalatoria sono i farmaci di fondo più efficaci e pertanto sono consigliati nell'asma persistente di qualsiasi livello di gravità. Il trattamento a lungo termine con i glucocorticoidi per via inalatoria diminuisce

significativamente la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni.

- Non è stato dimostrato che il trattamento a lungo termine con i glucocorticoidi sia associato ad un aumento d'osteoporosi o di fratture ossee. Studi condotti su più di 3500 bambini trattati per un periodo medio da 1 fino a 13 anni non hanno segnalato effetti collaterali sulla crescita dei glucocorticoidi per via inalatoria.
- I β_2 -agonisti a breve durata d'azione sono i farmaci sintomatici più efficaci nel trattamento dell'asma e questa classe di farmaci è fondamentale per il trattamento farmacologico dell'asma nei bambini. Questi farmaci sono i broncodilatatori più efficaci disponibili e quindi il trattamento di scelta per i sintomi dell'asma acuto.
- Quando l'asma è sotto controllo da almeno 3 mesi, si dovrebbe tentare una graduale riduzione del trattamento per individuare il livello minimo di terapia sufficiente a mantenere l'asma sotto controllo.

L'asma dell'infanzia e dell'adulto condividono gli stessi meccanismi fisiopatologici. Tuttavia, a causa dei processi di crescita fisica e cognitiva e dello sviluppo, gli effetti dell'asma e gli effetti collaterali del trattamento dell'asma sono diversi nei bambini rispetto agli adulti. Ci sono differenze significative correlate all'età sia nell'anatomia, nella fisiologia, nella patologia e nel metabolismo dei farmaci, sia negli effetti sociali, emotivi e nelle caratteristiche di sviluppo dell'infanzia. Pertanto, la diagnosi ed il trattamento dell'asma nei bambini dovrebbero essere valutati di per sé e non estrapolati dall'esperienza negli adulti. Poiché la crescita e lo sviluppo sono un processo dinamico, gli effetti collaterali possono non essere evidenti immediatamente, ma manifestarsi solo in uno stadio avanzato della crescita. Pertanto, gli studi sugli esiti a lungo termine sono particolarmente importanti per determinare i possibili effetti dell'asma e del suo trattamento durante l'infanzia sullo scheletro, la crescita, lo sviluppo e la maturazione "comportamentale", cognitiva, sessuale e del sistema immunitario.

I bambini affetti da asma hanno una crescita normale fino ai 18 anni. Nell'ambito della popolazione infantile, è opportuno distinguere gli adolescenti (pubertà-18 anni), i bambini in età scolare (6 anni- pubertà) i bambini in età prescolare (1-6 anni) ed i lattanti (< 1 anno) e vi sono importanti differenze tra i diversi gruppi in termini di sintomi dell'asma, efficacia ed effetti collaterali dei trattamenti, sviluppo comportamentale, cognitivo e sociale. Tuttavia, può essere talvolta più appropriato raccogliere dati che comprendano tutte le fasce d'età ed esaminare l'effetto dell'età come co-variante. In questa sezione, quando possibile per disponibilità dei dati, il ruolo dei diversi farmaci nel trattamento sarà discusso separatamente in ogni gruppo d'età.

Per lo sviluppo di uno schema di trattamento è necessario tener conto di fattori come la gravità dell'asma nel singolo paziente, i benefici, i rischi e la disponibilità di ciascun trattamento, le differenze culturali e le esigenze del sistema sanitario locale. La scelta finale del trattamento dovrebbe integrare l'esperienza individuale del medico con le preferenze segnalate dal paziente ed i dati disponibili che derivano da ricerche cliniche sistematiche condotta nei bambini

I FARMACI

I farmaci per il trattamento dell'asma pediatrico comprendono i farmaci di fondo ed i farmaci sintomatici. I farmaci di fondo devono essere assunti giornalmente come terapia a lungo termine per ottenere e mantenere il controllo dell'asma. I farmaci sintomatici agiscono rapidamente per risolvere la broncoostruzione ed i sintomi che l'accompagnano quali il respiro sibilante, il senso di costrizione toracica e la tosse.

Molti farmaci antiasmatici (per esempio i glucocorticoidi, i β_2 -agonisti e la teofillina) sono metabolizzati più rapidamente nei bambini che negli adulti, ed i bambini più piccoli tendono a metabolizzare i farmaci più rapidamente di quelli più grandi.

Sebbene dal punto di vista della sicurezza, questo metabolismo rapido sia vantaggioso, quando i farmaci sono somministrati per via orale è necessario prescrivere dosi relativamente più alte nei bambini piccoli, rispetto agli adulti ed ai bambini più grandi. In questa sezione, sarà presentata una sintesi dei dati di farmacocinetica disponibili.

Vie di somministrazione

I farmaci per l'asma possono essere somministrati con varie modalità, tra cui la via inalatoria, la via orale (per ingestione) e la via parenterale (sottocutanea, intramuscolare o endovena). Il vantaggio principale della somministrazione per via inalatoria, direttamente nelle vie aeree, è la possibilità di concentrare il farmaco in modo più efficace; la via inalatoria determina la più rapida risposta d'azione e minimizza gli effetti sistemici indesiderati. Alcuni farmaci antiasmatici, poi, possono essere somministrati solo per via inalatoria, dato che non vengono assorbiti a livello gastrointestinale (p. es. farmaci anticolinergici e cromoni). Come già detto, i farmaci somministrati per via inalatoria agiscono più rapidamente rispetto a quelli somministrati per via orale^{102,103}. La scelta dell'erogatore dovrebbe tener conto dell'efficacia della distribuzione del farmaco, del rapporto costo-beneficio, della sicurezza e della comodità²⁸⁶.

Nei bambini, si sa poco sulla dose che effettivamente raggiunge il polmone. Le differenze tra i diversi erogatori non modificano il potenziale effetto massimo del farmaco somministrato, ma la stessa dose si rivela più o meno potente a seconda del tipo di inalatore usato per la somministrazione. Se queste differenze non vengono considerate è possibile che si verifichino significativi sovra o sotto trattamenti. Il dosaggio dei farmaci deve quindi essere stabilito in funzione del tipo di erogatore che si userà.

La scelta dell'erogatore per il trattamento di mantenimento dipende dalla classe del farmaco. La dose di β_2 -agonisti che è somministrata con gli attuali erogatori è spesso maggiore di quella necessaria, ma i possibili effetti collaterali sono minimi. Tuttavia, poiché gli effetti collaterali dei glucocorticoidi sono potenzialmente maggiori, la scelta dell'erogatore per i glucocorticoidi deve essere più attenta, per assicurare un effetto terapeutico ottimale con minimi effetti collaterali. La differenza del metabolismo nel primo passaggio dei vari glucocorticoidi dovrebbe influenzare anche la scelta dell'erogatore. Si consiglia l'uso del distanziatore quando si somministra beclometasone, flunisolide, triamcinolone o budesonide con bombole pressurizzate. Il distanziatore non è richiesto quando la somministrazione avviene attraverso dispositivi a polvere secca quali turbobaler o diskus.

Per una massima comodità, l'erogatore dovrebbe essere facilmente trasportabile, con una fonte autonoma di energia, tecnicamente semplice e richiedere una minima manutenzione. La semplicità dell'uso è particolarmente importante nel trattamento dei lattanti o dei bambini in età prescolare, che sono assistiti da persone diverse nel corso della giornata (e della notte). La collaborazione e la coordinazione necessarie per usare l'erogatore dovrebbero essere minime. Una collaborazione passiva, come l'accettazione della

maschera facciale può essere richiesta ai bambini in età prescolare ed anche ai lattanti.

Una cooperazione attiva, come l'eseguire specifiche manovre di inalazione e attivare l'erogatore, può essere richiesta solo ai bambini più grandi.

Per i lattanti ed i bambini in età prescolare, dai quali non ci si può aspettare una collaborazione attiva, gli erogatori di scelta sono aerosol predosati in bombolette pressurizzate (MDI) usati con il distanziatore e la maschera facciale. Appena la collaborazione migliora, spesso attorno ai 4-6 anni, il bambino dovrebbe essere incoraggiato ad usare il boccaglio piuttosto che la maschera facciale, per inalare il farmaco dal distanziatore. Dai 6 anni in poi, gli erogatori di polvere secca (DPI) e gli aerosol predosati in bombolette pressurizzate attivate dal respiro sono gli erogatori di scelta. (Figura 7-6)²⁸⁶⁻²⁸⁷.

In ogni caso è essenziale prescrivere i dispositivi solo dopo aver chiaramente dimostrato a bambini e genitori l'uso degli stessi e verificato l'effettivo apprendimento della metodica. Il corretto uso dei dispositivi di inalazione deve essere verificato entro qualche settimana dall'inizio della terapia e con regolarità ai controlli successivi.

Per il trattamento di mantenimento, i nebulizzatori non sono consigliati. Gli attuali nebulizzatori sono costosi, ingombranti, richiedono tempo per l'uso e manutenzione. Inoltre, con i nebulizzatori la dose di farmaco erogata è imprecisa, a meno che non siano dotati di un dosimetro. Nei lattanti e nei bambini più piccoli, quando non è possibile nemmeno la collaborazione passiva, la maschera facciale meno aderente di un nebulizzatore pneumatico è spesso più accettabile della maschera, molto aderente, di un distanziatore. Tuttavia, i genitori dovrebbero essere informati dei vantaggi degli aerosol predosati in bombolette pressurizzate (MDI) con il distanziatore e incoraggiati a perseverare con i tentativi per il loro uso.

Durante una grave crisi d'asma, il trattamento con il nebulizzatore è quello preferito per i lattanti e la maggior parte dei bambini. Spesso il bambino può avere la febbre e può essere esausto per la fatica respiratoria. Questo non è il momento migliore per aspettarsi l'aderenza ad un trattamento che richiede una collaborazione attiva, né di promuovere i vantaggi di una maschera molto aderente con il distanziatore. Per questi bambini, si usano alte dosi di farmaci e

l'imprecisione della dose di farmaco erogata è di scarsa importanza nel breve periodo.

I farmaci di fondo

I farmaci di fondo comprendono i glucocorticoidi per via inalatoria, i glucocorticoidi sistemici, gli antileucotrienici, il sodio cromoglicato, il nedocromile sodico, le metilxantine, i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria ed orale. I glucocorticoidi per via inalatoria sono i farmaci di fondo più efficaci. Non vi sono sufficienti evidenze sugli effetti del chetotifene nei bambini per garantirne l'uso.

Glucocorticoidi per via inalatoria

- *Modalità di somministrazione:* via inalatoria.
- *Farmacocinetica:* la maggior parte dei glucocorticoidi depositati nelle vie aeree intrapolmonari è assorbita a livello sistemico; la parte depositata nell'orofaringe è deglutita ed assorbita dal tratto gastroenterico. Nel bambino, a differenza dell'adulto, la porzione della dose inalata che si deposita nell'orofaringe è maggiore di quella che si ritrova nelle vie aeree intrapolmonari²⁸⁸. I bambini metabolizzano la budesonide circa il 40 per cento più rapidamente degli adulti^{289, 290}. La farmacocinetica degli altri glucocorticoidi per via inalatoria non è ancora stata studiata nei bambini.
- *Ruolo nella terapia dell'asma:* i glucocorticoidi per via inalatoria sono i farmaci di fondo più efficaci, e quindi sono raccomandati nel trattamento dell'asma persistente in tutti gli stadi di gravità (**Evidenza A**). Studi dose-risposta e di titolazione condotti nei bambini²⁹¹⁻²⁹⁴ dimostrano un significativo e rapido miglioramento clinico dei sintomi e della funzionalità respiratoria con glucocorticoidi per via inalatoria a basse dosi (per es. 100 µg budesonide/die)^{292,295,296}.

Tuttavia, la dose di glucocorticoidi necessaria per ottenere il massimo effetto clinico dipende da numerosi fattori: l'esito dei parametri studiati, la durata di somministrazione dei glucocorticoidi per via inalatoria, la gravità dell'asma nel singolo paziente, la combinazione farmaco/erogatore usata, l'età del paziente, da quanto durava l'asma all'inizio del trattamento. Per esempio, nei pazienti con malattia lieve, basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria proteggono completamente i

Figura 7-6. Scelta dell'erogatore nei bambini*. Prescrivere i dispositivi solo dopo aver adeguatamente educato bambini e genitori e verificato la tecnica di inalazione con regolarità.		
Gruppi di età	Erogatore preferito	Erogatore alternativo
Minore di 4 anni	MDI* con camera di espansione e maschera facciale	Nebulizzatore con maschera
4-6 anni	MDI* con camera di espansione con boccaglio o maschera facciale	Nebulizzatore con maschera
Maggiori di 6 anni	MDI* con camera di espansione con boccaglio o erogatore di polvere	Nebulizzatore con boccaglio
*MDI: aerosol in bombolette pressurizzate		

pazienti con asma da sforzo²⁹³, mentre nei bambini con asma da sforzo più grave può essere necessario un trattamento di 4 settimane con 400 µg/die di budesonide per ottenere la massima protezione. Di conseguenza per ogni paziente si può ottenere una curva dose-risposta individuale. Questo enfatizza l'importanza di personalizzare regolarmente la dose da somministrare. Se questo venisse fatto, la maggioranza dei pazienti con asma lieve e di media gravità sarebbe sotto controllo in maniera ottimale con 400 µg/die o meno di budesonide od equivalenti.

Bambini in età scolare. Nei bambini in età scolare il trattamento di mantenimento con glucocorticoidi per via inalatoria controlla i sintomi, riduce la frequenza delle riacutizzazioni ed il numero dei ricoveri ospedalieri, migliora la qualità della vita, la funzionalità respiratoria, l'iperresponsività bronchiale e riduce la comparsa d'asma da sforzo^{2,119,158,297,298} (**Evidenza A**).

Il controllo dei sintomi ed il miglioramento del picco di flusso espiratorio si ottiene rapidamente (dopo 1 o 2 settimane) con basse dosi di glucocorticoidi (es budesonide 100 µg/die), anche nei bambini con asma di media gravità e grave^{291,293,299}, sebbene sia necessario un trattamento prolungato (da 1 a 3 mesi) con dosi più alte (p.es. 400 µg/die) per ottenere il massimo miglioramento nell'iperresponsività bronchiale valutata con il test da sforzo.

Quando il trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria viene sospeso, compare solitamente, un peggioramento dell'asma e dell'iperresponsività bronchiale che ritornano, entro settimane o mesi, anche fino ai livelli presenti prima del trattamento, nonostante in alcuni pazienti l'effetto dei glucocorticoidi si mantenga per tempi più lunghi²⁹³.

Nel bambino in corso di riacutizzazione è stato dimostrato che un aumento della dose giornaliera di glucocorticoidi per via inalatoria di 4 volte o l'uso di glucocorticoidi orali riducono la gravità e la durata della riacutizzazione. Tuttavia in uno studio è stato osservato che raddoppiando la dose di glucocorticoidi per via inalatoria, non si modifica significativamente l'evoluzione della riacutizzazione²⁹⁴.

Lattanti e bambini in età prescolare. Studi clinici controllati randomizzati, in doppio-cieco, con glucocorticoidi per via inalatoria condotti in bambini con asma in età prescolare hanno generalmente dimostrato miglioramenti significativi e clinicamente rilevanti nei diversi parametri studiati, compresi i sintomi diurni e notturni, quali tosse, respiro sibilante e dispnea, capacità di svolgere attività fisiche, uso dei farmaci al bisogno, e ricorso a strutture sanitarie^{305,310} (**Evidenza A**). Inoltre nei bambini con respiro sibilante è stato osservato un miglioramento della funzionalità respiratoria e dell'iperresponsività bronchiale³¹¹.

Sebbene nei lattanti e nei bambini in età prescolare³⁰⁸⁻³¹⁰ i glucocorticoidi per via inalatoria riducono il numero delle riacutizzazioni, in alcuni bambini non mantengono completamente l'asma sotto controllo. Nell'asma dell'infanzia o nei sottogruppi di bambini piccoli con respiro sibilante è

necessario studiare se questo sia dovuto ad una scarsa aderenza del paziente al trattamento, alla inefficienza dell'erogazione del farmaco, alla dose insufficiente di glucocorticoidi, eterogeneità farmacogenetica o ad una patologia diversa.

I benefici clinici dei glucocorticoidi sistemici o per via inalatoria nel respiro sibilante causato da un'infezione virale rimangono controversi. Alcuni studi clinici controllati randomizzati, in doppio-cieco, condotti in bambini, in precedenza sani, con una riacutizzazione in atto causata da un'infezione virale, non hanno trovato benefici a breve³⁰²⁻³⁰⁴ o lungo termine dalla somministrazione di glucocorticoidi per via sistemica o per via inalatoria, sebbene alcuni miglioramenti a breve termine sono stati descritti in altri studi. Una rassegna della Cochrane ha concluso che nei bambini trattamenti saltuari con glucocorticoidi ad alte dosi sono una strategia parzialmente efficace per il trattamento d'episodi di respiro sibilante indotto da virus, tuttavia al momento non ci sono evidenze che supportino il trattamento di mantenimento con glucocorticoidi a basse dosi per la prevenzione e la gestione del respiro sibilante indotto dai virus.

- **Effetti collaterali:** la grande maggioranza degli studi che hanno valutato gli effetti sistemici dei glucocorticoidi per via inalatoria sono stati condotti in bambini di età maggiore ai 5 anni. Gli effetti collaterali clinicamente rilevanti dovrebbero essere valutati in studi clinici controllati a lungo termine, usando dosi clinicamente rilevanti in gruppi di pazienti simili per età e gravità della malattia ai pazienti che assumono questi farmaci.

Ossa. Gli unici effetti collaterali, potenzialmente rilevanti sul piano clinico dei glucocorticoidi per via inalatoria sulle ossa, sono l'osteoporosi e le fratture. Marcatori biochimici del metabolismo osseo (formazione e degradazione dell'osso) e la densitometria ossea sono i mezzi più frequentemente usati negli studi clinici per segnalare la presenza di osteoporosi ed il rischio di fratture. Non ci sono segnalazioni o studi che dimostrano un aumento dell'incidenza di osteoporosi o di fratture nei bambini trattati con glucocorticoidi per via inalatoria. Numerosi studi trasversali e longitudinali che comprendono più di 700 pazienti non hanno dimostrato effetti collaterali del trattamento a lungo termine con i glucocorticoidi per via inalatoria (dose media giornaliera di circa 450 µg) sulla densità ossea^{119,325-332} (**Evidenza A**).

Numerosi studi a breve termine condotti su pazienti con asma lieve hanno riportato che dosi giornaliere di 400 µg o meno di glucocorticoidi non hanno effetto sul metabolismo osseo, ma alte dosi (800 µg) causano una alterazione sia nella formazione che nella degradazione^{325,333-337} (**Evidenza A**).

Negli adulti la massa scheletrica si riduce nel tempo, mentre nei bambini aumenta, con un picco di massa e di densità ossea all'inizio dell'età adulta. Quindi, il picco massimo raggiunto di massa o densità ossea è probabilmente l'indice clinico più significativo per valutare l'influenza dei glucocorticoidi sulle ossa dei bambini³²⁵.

Quando nei bambini si valutano gli effetti collaterali dei glucocorticoidi sul metabolismo osseo è importante considerare numerosi fattori confondenti. Nei bambini, il rimodellamento ed il ricambio è maggiore che negli adulti. Nei bambini alcune malattie croniche sono associate ad una riduzione del picco di massa ossea. Il ritardo della pubertà è associato a picco di massa o densità ossea³³⁸⁻³³⁹ significativamente più basso. Ed il ritardo della pubertà è stato osservato in molti bambini con asma ed atopia indipendentemente dal trattamento. Altri fattori, come l'apporto nutrizionale (compreso quello del calcio), fattori ereditari (da entrambi i genitori), lo scarso controllo dell'asma, il livello d'attività fisica sembrano avere effetti sulla formazione del picco di massa ossea³⁴⁰⁻³⁴⁸.

Infine i bambini hanno una significativa capacità di recupero della perdita ossea da glucocorticoidi. In uno studio, bambini sotto i 3 anni con fratture da compressione della colonna vertebrale avevano una radiografia della colonna vertebrale normale 5-10 anni dopo³⁴⁹. Questo processo di riparazione non si osserva negli adulti.

Crescita. Nella **Figura 7-7** sono riportati i principali risultati degli studi sugli effetti dei glucocorticoidi sulla crescita.

È stato costantemente osservato che i bambini con asma trattati con glucocorticoidi per via inalatoria hanno sempre raggiunto la normale altezza prevista da adulti³⁵⁰⁻³⁵². In studi condotti su 3500 bambini trattati per un periodo medio da 1 a 13 anni non sono stati osservati effetti collaterali sulla crescita^{158,350,353-374}. Una meta-analisi di 21 studi che comprendevano 810 pazienti ha confrontato l'altezza raggiunta, con quell'attesa in bambini con asma trattati con glucocorticoidi per via inalatoria e sistemici³⁷⁵. I bambini trattati con glucocorticoidi per via inalatoria hanno raggiungono un'altezza normale, mentre nei bambini che hanno ricevuto un trattamento con glucocorticoidi per via orale è stata osservata una significativa, ma debole riduzione della crescita. Inoltre, non c'è evidenza statistica che il trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria, anche a dosi alte o a lungo termine, sia associato con un rallentamento della crescita.

Tuttavia, il trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi può influenzare la crescita dei bambini asmatici^{119,373}. Il ritardo della crescita si manifesta con tutti i glucocorticoidi, sebbene vi siano differenze importanti nel ritardo della crescita a seconda dei diversi glucocorticoidi per via inalatoria e dei diversi erogatori³⁷⁶⁻³⁷⁹ usati. La suscettibilità dei bambini agli effetti dei diversi glucocorticoidi sulla crescita dipende anche dall'età; i bambini di età compresa tra i 4 ed i 10 anni sono più suscettibili rispetto agli adolescenti³⁵⁰⁻³⁸⁰. Inoltre, numerosi studi hanno suggerito che la biodisponibilità e gli effetti sistemici dei farmaci per via inalatoria sono maggiori nei pazienti con asma lieve rispetto ai bambini con malattia più grave³⁸¹⁻³⁸³. Probabilmente questo è dovuto ad una diversa deposizione del farmaco da attribuire ad un ridotto diametro delle vie aeree nell'asma grave. Questo significa che ad una data dose di glucocorticoidi per via inalatoria vi sono maggiori possibilità di effetti sulla crescita nel bambino con asma lieve rispetto al bambino con asma più grave.

Il ritardo della crescita sia negli studi a breve che a lungo termine sul trattamento con glucocorticoidi è dose dipendente. Nessuno studio controllato ha segnalato effetti collaterali significativi sulla crescita dei glucocorticoidi per via inalatoria somministrati alla dose di 100 fino a 200 µg die. Inoltre, le alterazioni della crescita indotte da glucocorticoidi durante il primo anno di trattamento sembrano essere temporanee e non pregiudicare l'altezza da adulto.

La knemometria, un metodo che determina le alterazioni della crescita lineare della gamba, potrebbe essere un valido metodo in aggiunta o in alternativa agli studi tradizionali sulla crescita, in quanto facilita l'esecuzione di studi controllati. È importante ricordare che la knemometria non è una misura della crescita staturale, ma è un marcatore molto sensibile dell'attività sistemica dei glucocorticoidi. Finora, tutti gli studi di knemometria, placebo-controllati, a doppio cieco che valutano gli effetti dei glucocorticoidi sulla gamba sono stati condotti in bambini con asma lieve che non richiedevano un trattamento continuo³⁸⁶⁻³⁹¹. Questi studi dimostrano che, sia nei bambini in età scolare che nei bambini in età prescolare l'effetto dei glucocorticoidi per via inalatoria sulla crescita della gamba è dose dipendente. Basse dosi di glucocorticoidi inalatori (200 µg die o meno) non sono associate ad effetti evidenti. Come negli studi sulla crescita staturale, le curve dose-risposta relative all'inibizione della crescita negli studi di knemometria sembrano essere diverse tra i diversi glucocorticoidi.

Quando nei bambini con asma si valutano gli effetti dei glucocorticoidi per via inalatoria è importante tenere in considerazione i fattori confondenti. Per esempio, molti bambini con asma hanno una riduzione della crescita verso la fine della prima decade di vita^{355,356,392-397}. Questo rallentamento della crescita continua fino a metà circa dell'adolescenza ed è associato ad un ritardo della pubertà. Il rallentamento della crescita prima della pubertà assomiglia ad un ritardo della crescita. Tuttavia il ritardo della pubertà è anche associato ad un ritardo della maturazione scheletrica, così che l'età delle ossa del bambino corrisponde alla sua altezza. Infine, l'altezza da adulto non è ridotta, sebbene sia raggiunta più tardi del normale^{355,356,392-397}. Studi inoltre suggeriscono che un'asma poco controllato può avere di per sé effetti negativi sulla crescita^{350,354,357}. In uno studio in cui la dose di glucocorticoidi per via inalatoria era di 400 µg die è stato osservato un ritardo della crescita, tuttavia questo effetto era minore rispetto agli effetti dello stato socio economico sulla crescita nei bambini con asma grave³⁹⁸.

Sebbene l'influenza dei glucocorticoidi per via inalatoria sulla crescita sia stata ampiamente studiata nei bambini in età scolare, sono necessari studi ulteriori. Molti degli studi sinora condotti non erano ben disegnati e molti erano retrospettivi o non controllati. Altri ancora sono stati condotti in condizioni artificiali, che sono ben diverse dalle situazioni quotidiane. Inoltre i dati disponibili sugli effetti dei glucocorticoidi sulla crescita nei lattanti e nei bambini piccoli sono pochi. Una crescita più rapida e metabolismi diversi differenziano questi bambini dai bambini più grandi e potrebbero rendere

Figura 7-7. Sintesi: crescita ed asma.

- Nessuno studio controllato ha segnalato alcun effetto collaterale statisticamente o clinicamente significativo sulla crescita per dosaggi di 100 fino a 200 µg al giorno di glucocorticoidi per via inalatoria³⁶⁴⁻³⁶⁵.
- Un ritardo della crescita può essere osservato con tutti i glucocorticoidi per via inalatoria quando vengono somministrate dosi sufficientemente alte di glucocorticoidi indipendentemente dalla gravità della malattia^{119, 373}.
- Il ritardo della crescita è dose dipendente sia negli studi a breve che a medio termine³⁷⁹.
- Sembra vi siano differenze significative sul ritardo della crescita tra i diversi glucocorticoidi per via inalatoria e i diversi erogatori³⁷⁶⁻³⁷⁹.
- I diversi gruppi di età sembrano differire nella suscettibilità all'effetto dei glucocorticoidi sul ritardo della crescita. I bambini di età compresa tra i 4 ed i 10 anni sono più suscettibili degli adolescenti^{350, 380}.
- I bambini con asma trattati con glucocorticoidi per via inalatoria hanno costantemente raggiunto la normale altezza finale nell'età adulta³⁵⁰⁻³⁵².
- L'asma grave o non controllato sembra compromettere di per sé la crescita e l'altezza adulta^{350, 352, 357, 400}.
- Le alterazioni indotte dai glucocorticoidi sulla crescita durante il primo anno di vita sembrano essere temporanee e non predire l'altezza da adulti^{37, 119, 350}.

questi bambini più piccoli maggiormente vulnerabili agli effetti collaterali dei farmaci e/o della malattia. Quindi osservazioni sulla sicurezza dei glucocorticoidi nei bambini in età scolare o negli adulti non possono essere estrapolati in modo acritico per i lattanti od i bambini in età prescolare. Si dovrebbero intraprendere studi disegnati specificatamente per valutare gli effetti dei glucocorticoidi per via inalatoria sulla crescita accelerata durante i primi 2 o 3 anni di vita, che è principalmente influenzata da fattori simili a quelli che controllano la crescita del feto, e sulla crescita dai 3 anni in poi che è principalmente controllata dal sistema endocrino, soprattutto dall'ormone della crescita³⁹⁹.

Asse ipotalamo-ipofisi-surrenale. La soppressione dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale è stato l'effetto collaterale più ampiamente studiato dei glucocorticoidi per via inalatoria e la sua insorgenza ed importanza è stata studiata in dettaglio. Sebbene vi siano differenze tra i diversi glucocorticoidi per via inalatoria ed i diversi erogatori, nei bambini il trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria a dosi inferiori a 400 µg die non è normalmente associato ad una significativa soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale^{119,400,401}. Ad alte dosi, minime alterazioni dell'asse possono essere evidenziate con metodiche molto sensibili. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per valutare la loro rilevanza clinica.

Sviluppo del polmone. L'osservazione che i glucocorticoidi sistemici somministrati durante le prime due settimane dopo la nascita (ma non dopo questo periodo) modificano lo sviluppo alveolare nei ratti, ha fatto nascere il timore che i glucocorticoidi possano compromettere il normale sviluppo alveolare⁴⁰². Tuttavia non ci sono dati sull'uomo in merito a quest'argomento. Quindi in situazioni dove i glucocorticoidi hanno un effetto

decisamente positivo, preoccupazioni sui possibili effetti collaterali nello sviluppo del polmone non dovrebbero essere motivo per sospendere il trattamento⁴⁰³. Sono necessari ulteriori studi sugli effetti dei glucocorticoidi per via inalatoria nei lattanti.

Cataratta. Studi che valutano il rischio di cataratta sub-capsulare posteriore in più di 800 bambini in trattamento a lungo termine (da 1 a 15 anni) con glucocorticoidi per via inalatoria hanno segnalato che non sussiste alcuna associazione con un aumentato rischio di comparsa di cataratta^{119,138,140,404}.

Effetti sul sistema nervoso centrale. Evidenze pubblicate sugli effetti dei glucocorticoidi sul sistema nervoso centrale sono limitate a casi isolati per un totale di 9 pazienti (3 adulti e 6 bambini) che mostravano comportamento iperreattivo, aggressività, insonnia, comportamento disinibito ed una alterazione della concentrazione⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁸. Tutti i pazienti ritornano alla normalità dopo sospensione del trattamento.

Candidosi del cavo orale. Nei bambini in trattamento con glucocorticoidi 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 ed all'erogatore. I distanziatori sembrano ridurre l'incidenza della candidosi orale⁴⁰⁹⁻⁴¹². I risciacqui della cavità orale non sembrano essere efficaci. In ogni caso, la candidosi orale è facilmente trattabile e solo raramente richiede la sospensione del trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria.

Effetti collaterali odontoiatrici. Non ci sono evidenze che i glucocorticoidi siano associati con un aumento dell'incidenza di carie. Tuttavia, un'aumentata erosione dentale è stata descritta nei bambini asmatici⁴¹³⁻⁴¹⁵. Questa potrebbe essere associata con una riduzione del pH orale, che è principalmente stato osservato dopo inalazione di β_2 -agonisti⁴¹⁶.

Ecchimosi e raucedine. Sebbene ecchimosi e raucedine siano state segnalate con maggiore frequenza negli adulti trattati con alte dosi di glucocorticoidi per via inalatorie, pochi studi hanno valutato la comparsa di questi effetti nei bambini. Uno studio condotto su 178 bambini in trattamento con budesonide a dosaggio medio di circa 500 µg per 3 fino a 6 anni non ha rilevato un aumento della comparsa di ecchimosi e della tendenza alla fragilità capillare alla raucedine o altri effetti sul tono della voce¹³⁸. La raucedine è reversibile dopo la sospensione del trattamento, ma diversamente dalla candidosi tende a ricomparire quando si riprende il trattamento. I distanziatori non sembrano proteggere dalla disfonìa.

Altri effetti collaterali locali. Non c'è evidenza che l'uso cronico dei glucocorticoidi per via inalatoria causi un aumento dell'incidenza di infezioni delle basse vie aeree, compresa la tubercolosi. Sebbene alcune alterazioni della cute attorno alla bocca possano manifestarsi in bambini trattati con glucocorticoidi per via inalatoria nebulizzati con maschera facciale, non c'è evidenza che un tale processo si manifesti nelle vie aeree quando i glucocorticoidi vengono inalati.

Glucocorticoidi sistemici

- *Vie di somministrazione:* orale (per ingestione) o parenterale.
- *Ruolo nel trattamento:* l'uso dei glucocorticoidi orali nel trattamento dei bambini asmatici è limitato alle riacutizzazioni causate da virus e non^{322,417}. Tuttavia, alcuni studi condotti nei bambini non sono stati in grado di individuare alcun effetto dei glucocorticoidi sistemici sulle riacutizzazioni asmatiche^{420,421}. Non ci sono evidenze che i glucocorticoidi sistemici causino riattivazione della tubercolosi in bambini con una reazione cutanea alla tubercolina fortemente positiva^{420,421,422}.

Antileucotrienici

Gli antileucotrienici sono una nuova classe di farmaci antiasmatici che, per il trattamento dell'asma nei bambini, comprendono gli antagonisti dei recettori dei cisteinil leucotrieni 1 (CysLT1), montelukast, pranlukast e zafirlukast. L'inibitore della 5 lipo-ossigenasi, zileuton, è stato approvato in alcuni Paesi per gli adulti, ma non è disponibile per i bambini.

- *Vie di somministrazione:* orale.
- *Ruolo nel trattamento:* gli antagonisti dei recettori dei cisteinil leucotrieni possono essere usati nei bambini con asma di media gravità persistente e grave persistente in aggiunta ai glucocorticoidi quando l'asma non è sufficientemente controllato dai glucocorticoidi per via inalatoria a basse dosi. Gli antagonisti dei recettori dei cisteinil leucotrieni non sono stati studiati in monoterapia nei bambini con asma lieve persistente pertanto non ci sono dati per supportare il loro uso. Tuttavia, nei pazienti con asma grave trattati con antagonisti dei cisteinil leucotrieni in monoterapia⁴²³⁻⁴²⁵ sono stati osservati miglioramenti moderati della funzionalità respiratoria (in bambini di 6 e più anni) e del controllo dell'asma (in bambini di 2 e più anni). Mediante estrapolazione da questi studi, questa classe di farmaci potrebbe essere un'alternativa per una monoterapia in alcuni pazienti con malattia più lieve⁴²⁶ (**Evidenza D**).

Poiché gli effetti clinici degli antileucotrienici iniziano da poche ore ad alcuni giorni dopo la prima somministrazione, sono considerati farmaci di fondo e non sintomatici.

Le dosi raccomandate per i bambini si basano su studi di farmacocinetica; tuttavia la dose ottimale non è quindi ancora nota.

Il montelukast che in molti Paesi è stato approvato per il trattamento dell'asma nei bambini di 2 e più anni è somministrato una volta al giorno⁴²⁷. Nei bambini il dosaggio di 5 mg raggiunge un profilo farmacocinetico (l'area per la singola dose sottotesa alla curva concentrazione plasmatica -tempo) confrontabile a quello raggiunto con 10 mg negli adulti⁴²⁸. Non c'è differenza della biodisponibilità nei bambini confrontati

con gli adulti ed il cibo non sembra influire clinicamente sulla biodisponibilità del farmaco.

Lo zafirlukast che in molti Paesi è stato approvato per il trattamento dell'asma nei bambini di 7 anni e più grandi è somministrato due volte al giorno. Uno studio suggerisce un dosaggio di 10 mg 2 volte al giorno per il trattamento a lungo termine per l'asma lieve e di media gravità del bambino⁴²³. La biodisponibilità dello zafirlukast è ridotta del 40% quando il farmaco è assunto con il cibo. Lo zafirlukast è metabolizzato nel fegato e le concentrazioni terapeutiche del farmaco inibiscono la citocromo P450 epatica. Quest'effetto aumenta il rischio d'interazioni tra farmaci. È stata inoltre descritta un'alterazione transitoria delle concentrazioni ematiche degli enzimi epatici^{429,430}.

In alcuni Paesi il pranlukast è stato approvato per il trattamento di bambini di 2 anni e più grandi.

Bambini in età scolare. Nei bambini di 12 anni o più grandi con asma di media gravità e grave lo zafirlukast sembra avere effetti modesti nel migliorare la funzionalità respiratoria ed il controllo dell'asma⁴³¹⁻⁴³³ (**Evidenza A**). Alcuni studi hanno fallito nel dimostrare un plateau di effetti alle massime dosi, il che suggerisce che dosi più alte potrebbero essere più efficaci, sebbene tali dosi non sono accettabili per il rischio degli effetti collaterali. In studi controllati, randomizzati in doppio-cieco condotti in bambini asmatici di età compresa tra i 6 ed i 14 anni^{423,433}, il trattamento con Zafirlukast riduce la frequenza dei risvegli notturni e conferisce dal 20 al 30 per cento di protezione da l'asma da sforzo dopo 4 ore dall'assunzione del farmaco⁴²⁵.

Il montelukast è stato confrontato con il placebo in 336 bambini con asma di media gravità e grave di età compresa tra i 6 ed i 10 anni⁴²⁵. Approssimativamente un terzo dei bambini in entrambi i gruppi avevano ricevuto un trattamento di mantenimento con una dose costante di glucocorticoidi per via inalatoria. Nei bambini in trattamento con montelukast è stato segnalato un aumento significativo del VEMS, ed una diminuzione significativa dell'uso quotidiano di β_2 -agonisti in confronto a quelli che ricevevano il placebo. Il montelukast sembra conferire una minore protezione verso l'asma da sforzo rispetto a 400 μ g di budesonide die⁴³⁵.

Bambini in età prescolare. In un piccolo studio condotto su bambini di età compresa tra i 3 ed i 5 anni, l'iperventilazione con aria fredda ha determinato nei bambini preventivamente trattati con montelukast un aumento della resistenza delle vie aeree del 17% rispetto al 47% osservato nei bambini trattati con placebo⁴³⁶. L'effetto broncoprotettivo sembra essere indipendente dal concomitante trattamento con glucocorticoidi. Questo risultato suggerisce che, in questo gruppo di età, 4 mg di montelukast conferiscono una broncoprotezione clinicamente significativa.

Cromoni: sodio cromoglicato e nedocromile sodico

- *Vie di somministrazione:* inalatoria.
- *Ruolo nel trattamento:* il ruolo del sodio cromoglicato o del nedocromile sodico nel trattamento a lungo

termine dell'asma pediatrico è limitato, in particolare nei bambini in età prescolare. Uno studio clinico condotto nei bambini indica che il nedocromile sodico è associato ad un ridotto uso di prednisone ed ad un numero minore di visite in pronto soccorso, tuttavia relativamente a tutti gli altri parametri non c'era differenza dal placebo¹¹⁹.

Bambini in età scolare. Il sodio cromoglicato è meno efficace dei glucocorticoidi per via inalatoria per il controllo dei sintomi^{297,327,437-442}, il miglioramento della funzionalità respiratoria, dell'asma da sforzo e dell'iperresponsività bronchiale. Sebbene alcuni primi studi placebo-controllati hanno segnalato che il sodio cromoglicato riduce i sintomi, migliora la funzionalità respiratoria e diminuisce il ricorso ai broncodilatatori al bisogno⁴⁴³⁻⁴⁴⁵, una meta-analisi di 22 studi clinici controllati ha concluso che nei bambini il trattamento a lungo termine con il sodio cromoglicato non è significativamente migliore del placebo per la gestione dell'asma⁴⁴⁶ (**Evidenza A**).

Una rassegna della Cochrane ha concluso che il nedocromile sodico, somministrato prima dell'attività fisica, sembra diminuire la gravità e la durata della broncoostruzione da sforzo⁴⁴⁷. Uno studio clinico a lungo termine placebo-controllato ha trovato un significativo, ma tuttavia marginale, effetto del nedocromile (8 mg die) sulle riacutizzazioni, ma non su tutti gli altri parametri usati per valutare gli esiti.

Bambini in età prescolare e lattanti. La documentazione clinica sull'uso del sodio cromoglicato nei bambini in età prescolare è scarsa e non ci sono dati sui lattanti. Gli studi clinici controllati randomizzati in doppio cieco disponibili segnalano risultati contrastanti. Molti studi sono stati incapaci di dimostrare alcun effetto di 20 mg di sodio cromoglicato nebulizzato somministrato da 3 a 4 volte al giorno sugli esiti per la salute o sulla funzionalità respiratoria, mentre altri studi hanno indicato che il sodio cromoglicato ha un significativo effetto⁴⁵²⁻⁴⁵⁴, della stessa entità della teofillina^{455,456} su questi stessi parametri.

- **Effetti collaterali:** tosse, irritazione della gola, e broncoostruzione sono effetti che si manifestano in una piccola proporzione di pazienti trattati con sodio cromoglicato, e la ipotonicità della soluzione nebulizzata può causare broncoostruzione⁴⁵⁷. Un cattivo sapore, mal di testa e nausea sono gli effetti collaterali più comuni del nedocromile³⁹².

Metilxantine

Il ruolo della teofillina nel trattamento a lungo termine dei bambini con asma è limitato, ma il basso costo di questo trattamento può giustificare il suo frequente uso in alcuni Paesi.

- **Vie di somministrazione:** orale.
- **Farmacocinetica:** poiché i bambini metabolizzano la teofillina più rapidamente, per il trattamento a lungo termine con compresse sono necessarie somministrazioni frequenti (4 o 6 al giorno). Quindi nel trattamento di mantenimento si preferiscono i prodotti a lento rilascio che permettono un dosaggio

di due volte al giorno nella maggior parte dei bambini.

È importante notare che l'assunzione contemporanea di cibo, può modificare l'assorbimento di molte teofilline a lento rilascio in modo imprevedibile. Si può osservare un ridotto o un mancato assorbimento della dose, e significative variazioni dei profili di assorbimento, che possono compromettere la sicurezza e l'efficacia del trattamento⁴⁵⁸. Poiché l'effetto dell'assunzione contemporanea di cibo è imprevedibile, nel trattamento di mantenimento si dovrebbero usare solo i prodotti a lento rilascio per i quali è stato dimostrato un buon assorbimento in concomitanza dell'assunzione di cibo. In tal senso è importante valutare l'assorbimento medio ed individuale; il diverso assorbimento con il cibo sembra essere maggiore nei bambini rispetto agli adulti⁴⁵⁸. Sono ormai state prodotte teofilline a lento rilascio con profili d'assorbimento affidabili ed una completa biodisponibilità con il cibo⁴⁵⁹.

Studi dose-risposta sulla teofillina condotti su un numero limitato di bambini con asma hanno dimostrato broncodilatazione^{460,461} e protezione verso l'asma da sforzo^{462,463}. Le dosi raccomandate sono state calcolate sul peso della massa magra e sul mantenimento di concentrazioni plasmatiche di teofillina tra 55 e 110 $\mu\text{mol/l}$, che è la concentrazione richiesta per ottenere una broncodilatazione massima in bambini con respiro sibilante. Tuttavia, ci sono ancora diverse opinioni riguardo alla concentrazione ottimale di teofillina nel plasma. Gli studi condotti negli adulti ed alcuni condotti nei bambini indicano che concentrazioni più basse possono essere sufficienti per ottenere altri effetti quantificabili nella gestione giornaliera: per esempio gli effetti antinfiammatori della teofillina possono essere ottenuti a metà della concentrazione plasmatica necessaria per ottenere un effetto broncodilatatore²¹. Quindi, sembra ragionevole individuare la dose ottimale sulla base degli effetti clinici, piuttosto che cercare di raggiungere concentrazioni plasmatiche specifiche che sono peraltro più utili per prevenire un'eventuale intossicazione. Al momento mancano studi su bambini trattati con basse dosi di teofillina.

Nell'ambito di ciascun gruppo di bambini della stessa età, le variazioni interindividuali dell'emivita della teofillina possono essere anche di 10 volte. Altri farmaci possono influire sul metabolismo della teofillina, ad esempio i β_2 -agonisti (che aumentano la clearance così da richiedere dosi più alte) oppure le infezioni virali (che riducono la clearance). Quindi, la dose di teofillina deve essere sempre personalizzata, e se si usano dosi alte è necessario misurare la concentrazione di teofillina nel sangue due ore prima la successiva somministrazione. Quando le dosi vengono regolate sulla base della concentrazione sierica di teofillina, la teofillina spesso mostra una cinetica dose dipendente così che, in media, la variazione percentuale nella concentrazione sierica è maggiore di circa il 50% rispetto alla variazione percentuale nella dose⁴⁶⁴.

- **Ruolo nel trattamento:** la teofillina a lento rilascio può essere usata in alternativa ai glucocorticoidi per via inalatoria per il trattamento dell'asma lieve

persistente od in aggiunta a basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria.

Bambini in età scolare. La teofillina è significativamente più efficace del placebo nel controllare i sintomi e nel migliorare la funzionalità respiratoria, anche a dosi minori di quelle generalmente raccomandate⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁷ (**Evidenza A**). Inoltre, una dose singola di 15 mg/Kg di teofillina a lento rilascio assunta prima di coricarsi è efficace nel prevenire i sintomi dell'asma notturno⁴⁶⁷. Il trattamento a lungo termine offre una protezione marginale nell'asma da sforzo^{462,468}. La teofillina ed i β_2 -agonisti orali sembrano avere un effetto additivo sul controllo dell'asma^{469,470}, sebbene non è ancora chiaro se la combinazione ha un chiaro vantaggio clinico in confronto all'uno o all'altro farmaco usati da soli.

Bambini in età prescolare. Vi sono indicazioni che in questo gruppo d'età, il trattamento con teofillina abbia alcuni benefici come ad esempio la broncodilatazione^{471,472} (**Evidenza C**). Tuttavia, ulteriori studi in doppio cieco sono necessari per stabilire la dose ottimale e la scelta della teofillina rispetto ad altri farmaci.

Lattanti. Nei lattanti con respiro sibilante gli effetti a lungo termine del trattamento con teofillina non sono stati studiati in studi in doppio cieco.

- **Effetti collaterali:** la teofillina ha una finestra terapeutica limitata e possiede effetti collaterali potenzialmente letali quando è sovradosata⁴⁷³⁻⁴⁷⁵. I più comuni effetti collaterali sono l'anoressia, la nausea, il vomito e la cefalea^{473,474,476}. Inoltre, possono manifestarsi lieve ipereccitabilità del sistema nervoso centrale, palpitazioni, tachicardia, aritmia, dolori addominali, diarrea e raramente emorragia gastrica. Quando il trattamento di mantenimento con teofillina è iniziato, il dosaggio iniziale dovrebbe essere basso poiché gli effetti collaterali sembrano manifestarsi più frequentemente quando la dose iniziale è alta. Alcuni pazienti non tollerano la teofillina, indipendentemente dal tipo di precauzione assunta.

È descritto che la teofillina può indurre alterazioni dell'umore e della personalità e compromettere la resa scolastica nei bambini^{1477,478}, sebbene queste osservazioni non sono state riprodotte da altri studi⁴⁷⁹.

β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione

- **Modalità di somministrazione:** inalatoria.
- **Ruolo nel trattamento:** nei bambini con asma i farmaci β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria in aggiunta ai glucocorticoidi per via inalatoria sono i farmaci più usati durante il trattamento di mantenimento o come farmaci al bisogno assumere prima di attività fisica intensa. Il formoterolo per via inalatoria ha una azione broncodilatatrice rapida (3 minuti), quanto il β_2 -agonista a rapida insorgenza d'azione salbutamolo, ed un massimo effetto a 30-60 minuti

dall'inalazione⁴⁸⁰⁻⁴⁸². Invece il salmeterolo ha una azione relativamente più lenta con un effetto significativo dopo 10-20 minuti dall'inalazione di una singola dose di 50 μ g⁴⁸² ed un effetto simile a quello del salbutamolo dopo 30 minuti⁴⁸³. Per questo il salmeterolo non dovrebbe essere usato nel trattamento di un attacco acuto asmatico, compresa la broncoostruzione da sforzo o per trattare pazienti con un rapido peggioramento dell'asma. I pazienti in trattamento con salmeterolo dovrebbero sempre avere un β_2 -agonista a breve durata d'azione disponibile in caso di riacutizzazione improvvisa.

Il collocamento dei β_2 -agonisti a lunga durata d'azione nello schema terapeutico per l'età pediatrica non è ben definibile sulla base delle evidenze della letteratura, in particolare per la fascia di età al di sotto dei 5 anni. Infatti, nel bambino con asma scarsamente controllato studi controllati randomizzati in doppio cieco sui broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, in aggiunta al trattamento di fondo, hanno dato finora dei risultati contraddittori⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁶. Molti di questi studi hanno segnalato una significatività statistica, per quanto modesta, del miglioramento della funzionalità respiratoria, ma per altri obiettivi quali sintomi e riacutizzazioni l'effetto di questi farmaci sembra essere minimo ed inferiore rispetto a quello osservato negli adulti. Comunque, l'orientamento attuale è quello di considerare una terapia di associazione basata sull'uso di steroide inalatorio e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione nella forma moderata persistente a partire dall'età di 5 anni. A questo livello di gravità la terapia di associazione può rappresentare un'alternativa da considerare prima di procedere all'incremento della dose dello steroide.

La dose consigliata di formoterolo nel bambino con età maggiore ai 6 anni è 4,5 μ g due volte/die, anche se la risposta al trattamento resta comunque individuale, sebbene la risposta al farmaco possa variare considerevolmente ed alcuni pazienti possano beneficiare di dosi superiori a quelle raccomandate. La dose consigliata di salmeterolo per bambini con età maggiore ai 4 anni è 50 μ g due volte/die. In alcuni bambini una singola dose di salmeterolo o formoterolo ha un effetto broncoprotettivo superiore alle 12 ore, sebbene sia possibile osservare una notevole eterogeneità nella durata ed ampiezza della risposta al farmaco nei singoli pazienti⁴⁸⁷.

- **Effetti collaterali:** i broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione sono ben tollerati dai bambini, gli effetti dopo terapia a lungo-termine sono simili a quelli dei β_2 -agonisti a breve durata d'azione.

β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione

I β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione comprendono le formulazioni a lento rilascio del salbutamolo o della terbutalina e il bambuterolo, profarmaco il cui metabolita attivo è la terbutalina.

- **Modalità di somministrazione:** orale (per ingestione).
- **Meccanismo d'azione:** i β_2 -agonisti orali a lunga

durata d'azione (simpaticomimetici) sono broncodilatatori. Come gli altri β_2 -agonisti rilasciano la muscolatura liscia bronchiale, aumentano la clearance mucociliare, riducono la permeabilità vascolare, modulano il rilascio di mediatori da mastociti e basofili.

- **Ruolo nella terapia:** i β_2 -agonisti orali a lunga durata d'azione possono essere usati per controllare i sintomi notturni di asma. Possono essere somministrati in aggiunta ai glucocorticoidi per via inalatoria quando a dosi standard non si raggiunge il controllo dell'asma notturna^{488,489}.
- **Effetti collaterali:** possibili effetti collaterali sono tachicardie, stimolazione cardiovascolare, ansietà e tremori muscolari. Effetti sull'apparato cardiovascolare possono verificarsi con l'associazione di β_2 -agonisti orali e teofillina.

Farmaci antiasmatici sintomatici β_2 -agonisti

I broncodilatatori β_2 -agonisti a breve durata d'azione sono stati usati nel trattamento antiasmatico del bambino per molti anni. Questi farmaci rimuovono rapidamente la broncoostruzione e perciò sono considerati farmaci di scelta nell'attacco acuto dell'asma (**Evidenza A**).

- **Modalità di somministrazione:** inalatoria, orale ed endovenosa.
- **Ruolo nel trattamento:** i β_2 -agonisti a breve durata d'azione andrebbero somministrati per via inalatoria, poiché in questo modo si ottiene più rapidamente la broncodilatazione a dosi inferiori e con minori effetti collaterali rispetto alla via di somministrazione orale o endovenosa^{489, 490}. Inoltre l'inalazione di tali farmaci, rispetto alla somministrazione per via sistemica, offre una protezione significativa verso l'asma da sforzo^{491, 492}. Generalmente occorrono dosi basse (25% della normale dose per via inalatoria) per determinare una marcata broncodilatazione, mentre dosi più alte sono richieste per proteggere dai vari stimoli broncoconstrictori³⁰⁰.

I β_2 -agonisti orali a breve durata d'azione hanno uno scarso assorbimento sistemico, elevato metabolismo prima a livello gastrointestinale poi a livello epatico. La biodisponibilità di tali farmaci, quando assunti per via orale sotto forma di compresse, è solo del 10-15%, con una riduzione del 30% in caso di farmaci a lento rilascio. Quindi è necessario aumentare leggermente le dosi di β_2 -agonisti quando si passa a formulazioni a lento rilascio. La concomitante ingestione di cibo riduce di circa un terzo la biodisponibilità del farmaco⁴⁹³. La clearance dei β_2 -agonisti è maggiore nei bambini che negli adulti^{494,495}.

Studi hanno evidenziato significative correlazioni tra livello plasmatico di farmaco ed effetto broncodilatatore dopo somministrazione per via sistemica dei β_2 -agonisti nel bambino, ma esiste un'ampia variabilità interindividuale^{496,497} per cui non è

possibile standardizzare la posologia. È preferibile personalizzare il trattamento monitorando la risposta terapeutica e gli eventuali effetti collaterali⁴⁹⁵. Un approccio razionale prevede di iniziare il trattamento per via orale con dosi di 0,15 mg/Kg/die e di aumentare progressivamente il dosaggio fino a quando si osservano effetti clinici significativi o compaiono effetti collaterali sistemici. Tale obiettivo si raggiunge con un dosaggio per os di circa 0,5 mg/Kg/die^{492, 497}.

Bambini in età scolare. I β_2 -agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria sono i farmaci di elezione per gli attacchi acuti di respiro sibilante^{498,499} (**Evidenza A**) e la somministrazione di una singola dose previene l'asma da sforzo^{490, 499}. Di solito una singola dose di β_2 -agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria determina una broncodilatazione per un periodo di 1-5 ore nel bambino⁵⁰¹, anche se la durata di azione di questi farmaci dipende dall'obiettivo considerato. Per esempio, la durata della protezione nell'asma sforzo è più breve della durata della broncodilatazione⁴⁹¹.

Il trattamento di mantenimento con β_2 -agonisti orali a breve durata d'azione non protegge efficacemente dall'asma sforzo⁴⁹², tuttavia, soprattutto quando si usano farmaci a lento rilascio, migliora i sintomi ed i valori del picco di flusso espiratorio e previene l'asma notturno^{469, 492}. L'aggiunta di teofillina ai β_2 -agonisti orali a breve durata d'azione è più efficace rispetto al β_2 -agonista o alla teofillina da soli⁴⁶⁹, però non è noto se la combinazione dei due farmaci è da preferire alla monoterapia quando i singoli farmaci sono somministrati alle dosi ottimali.

Bambini in età prescolare e lattanti. L'effetto broncodilatatore⁵⁰²⁻⁵¹² e broncoprotettore^{513, 514} dei β_2 -agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria è stato ampiamente dimostrato nel bambino di età prescolare. Nei lattanti, i primi studi non hanno evidenziato alcun effetto broncodilatatore dei β_2 -agonisti a breve durata d'azione somministrati con nebulizzatori^{418, 515-517}, e ciò ha portato a credere che tali farmaci fossero inefficaci nei bambini in questa fascia di età. In questi studi la caduta di ossigeno misurato per via transcutanea è stata interpretata come assenza di broncodilatazione⁵¹⁷ sebbene sono state proposte spiegazioni alternative per questo effetto, tra cui l'acidità della soluzione nebulizzata⁵¹⁸ ed una alterazione del rapporto ventilazione/perfusione. Altri studi, invece hanno riportato un aumento della concentrazione arteriosa di ossigeno misurato per via transcutanea⁵²⁰.

Nei lattanti trattati con β_2 -agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria, da soli od in associazione ai glucocorticoidi, studi placebo controllati in doppio cieco hanno dimostrato un significativo effetto broncodilatatore⁵⁰²⁻⁵⁰⁷, un miglioramento dei sintomi, una protezione verso stimoli broncoconstrictori^{513, 514}. Il motivo di questi risultati contrastanti non è chiaro, in quanto le uniche discrepanze riguardavano gli effetti broncodilatatori, anche se i vari studi differivano fra loro per dosaggio dei farmaci, tipo di erogatore (nebulizzatori, distanziatori), funzionalità respiratoria basale, durata dei sintomi, metodi di misurazione della funzionalità respiratoria. Tutti gli studi hanno segnalato che i β_2 -agonisti forniscono una protezione significativa dalla broncoostruzione in risposta a diversi stimoli.

Quindi, sembra che i recettori β -adrenergici siano presenti dalla nascita e che la loro stimolazione possa produrre gli stessi effetti sia nel lattante sia nel bambino più grande.

- *Effetti collaterali.* come negli adulti, i più frequenti effetti collaterali in caso di alte dosi di β_2 -agonisti sono: tremori muscolari, cefalea, palpitazioni ed agitazione. Gli effetti collaterali si manifestano dopo la somministrazione per via sistemica di tali farmaci quando si raggiunge il picco della curva dose-risposta broncodilatatrice⁴⁹⁶. Sembra che gli effetti secondari scompaiano con terapia continua^{521,522}.

Anticolinergici

- *Modalità di somministrazione:* inalatoria.
- *Farmacocinetica:* nel bambino i dati di farmacocinetica si riferiscono all'ipratropio bromuro somministrato con nebulizzatore, anche se probabilmente la dose ottimale somministrata con aerosol predosati in bombolette pressurizzate sarebbe più bassa⁵²³. Numerosi studi hanno evidenziato che aumentare il dosaggio oltre i 250 μg non aumenta l'effetto broncodilatatore⁵²⁴, né previene l'asma da sforzo⁵²⁵ o da iperventilazione con raffreddamento delle vie aeree. Non esistono studi che abbiano descritto nel lattante delle curve dose-risposta, ma in uno studio il dosaggio di 25 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$ ha dato effetti benefici⁵⁰³. La frequenza delle somministrazioni rimane tuttora sconosciuta.
- *Ruolo nel trattamento:* nel bambino gli anticolinergici sono poco usati nel trattamento dell'asma.

Bambini in età scolare. La risposta broncodilatatrice all'ipratropio bromuro è molto variabile nei bambini di questa età, comunque è sempre inferiore a quella dei farmaci β_2 -agonisti per via inalatoria⁵²⁶. Nel trattamento di mantenimento non c'è beneficio se l'anticolinergico viene aggiunto ai β_2 -agonisti^{527,528}.

Bambini in età prescolare. Come nei bambini in età scolare, anche in quelli più piccoli, una singola dose di ipratropio bromuro per via inalatoria determina broncodilatazione^{529,530}. Tuttavia in uno studio è stato dimostrato che nei bambini in età prescolare un regolare trattamento con ipratropio bromuro a dosi di 250 μg 3 volte/die non aveva effetti migliori rispetto al placebo nel controllo dell'asma. Una recente meta-analisi ha concluso che gli effetti nei bambini sono marginali.

Lattanti. Una rassegna della Cochrane ha concluso che non esiste evidenza che supporti l'uso indiscriminato degli anticolinergici nel trattamento del respiro sibilante nel lattante, sebbene in alcuni l'uso domiciliare abbia portato alcuni benefici⁵³¹.

- *Effetti collaterali:* dopo inalazione del farmaco possono verificarsi paradossale broncocostrizione e

secchezza delle fauci^{532,533}. Sembra che questi effetti collaterali fossero dovuti al benzalconio cloruro che attualmente è stato eliminato dalla soluzione nebulizzante. Non sembrano esserci altri possibili effetti collaterali da anticolinergici.

Trattamenti antiasmatici alternativi o complementari

Vedi la parte del trattamento dell'asma nell'adulto.

APPROCCIO GRADUALE AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

L'approccio graduale alla terapia farmacologica dell'asma sottolinea che l'asma a qualsiasi età, anche nella prima infanzia, è una patologia in cui l'infiammazione cronica delle vie aeree è alla base delle riacutizzazioni. Vi sono evidenze che l'asma, a tutti i livelli superiori all'asma intermittente è controllato meglio da farmaci che rimuovono e prevengono l'infiammazione bronchiale, piuttosto che da farmaci antiasmatici sintomatici. La scelta tra i diversi farmaci disponibili si basa sulla gravità dell'asma, il tipo di trattamento in corso, le caratteristiche farmacologiche, la disponibilità ed il costo dei farmaci antiasmatici. Poiché l'asma è una malattia dinamica e cronica, nel decidere un programma terapeutico è necessario tenere presente sia la variabilità interindividuale che quella intraindividuale nel tempo. In qualsiasi trattamento terapeutico dell'asma è necessario monitorare l'effetto della terapia attraverso misure della funzionalità respiratoria e la sintomatologia, in modo da poter adattare il trattamento alla variabilità dell'asma.

Un approccio alla terapia farmacologica dell'asma che tenga conto della gravità della malattia consente tale flessibilità. La classificazione della gravità dell'asma è basata sui sintomi, l'anamnesi, il trattamento in corso, l'esame obiettivo e, quando possibile, anche misure della funzionalità respiratoria (**Figura 5-6 e Figura 5-7**).

Un adeguato approccio alla terapia antiasmatica prevede il variare del numero e della posologia dei farmaci, in rapporto alla gravità della malattia. Lo scopo principale di questa impostazione terapeutica è quello di usare la minor quantità possibile di farmaci. Per porre l'asma sotto controllo, si può scegliere o di iniziare con un trattamento adeguato alla gravità dell'asma e aumentare gradualmente il trattamento, se necessario, o di prescrivere subito una dose massima, ivi compreso un carico o un breve ciclo di trattamento con glucocorticoidi per via orale al fine di ottenere il controllo dell'asma nel minor tempo possibile, e successivamente ridurre il trattamento. Una volta ottenuto il controllo dell'asma e verificato che l'asma è rimasto sotto controllo per circa 3 mesi, si può prendere in considerazione una progressiva e cauta riduzione della terapia, si da arrivare alla posologia minima necessaria per mantenere il controllo.

Figura 7-8. Farmaci raccomandati in base al grado di gravità: bambini.

Per tutti i livelli: in aggiunta alla terapia di fondo, un β_2 -agonista breve durata d'azione deve essere somministrato se si presentano sintomi, ma non più di 3-4 volte/die		
Livello di gravità **	Farmaci di fondo da assumere quotidianamente	Trattamenti alternativi*
Livello 1 Asma intermittente****	Non necessari	
Livello 2 Asma lieve persistente	Glucocorticoidi per via inalatoria a basso dosaggio§	- Antileucotrienici, <i>oppure</i> - Cromone, <i>oppure</i> - Teofillina a lento rilascio
Livello 3 Asma persistente di media gravità	Glucocorticoidi per via inalatoria a dose media	- Glucocorticoidi per via inalatoria a basso o medio dosaggio <i>più</i> β_2-agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione, <i>oppure</i> - Glucocorticoidi per via inalatoria a basso o medio dosaggio <i>più</i> antileucotrienici <i>oppure</i> - Glucocorticoidi per via inalatoria a basso o medio dosaggio <i>più</i> teofillina a lento rilascio
Livello 4 Asma persistente grave	- Glucocorticoidi per via inalatoria a dose elevata <i>più</i> uno o più dei seguenti farmaci, se necessario: β_2-agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione - Antileucotrienici - Glucocorticoidi per via orale - Teofillina a lento rilascio	
Per tutti i livelli: una volta che l'asma è sotto controllo per almeno 3 mesi, si può tentare una riduzione graduale del trattamento, allo scopo di individuare la terapia farmacologica minima necessaria per mantenere il controllo dell'asma.		
* Esistono significative differenze in termini di costo e di efficacia clinica tra le opzioni proposte ** Vedi Figura 5-6 e Figura 5-7 per la classificazione della gravità **** i bambini con asma intermittente ma gravi riacutizzazioni dovrebbero essere trattati come se avessero un'asma persistente di media gravità (Evidenza D) § vedi Figura 7-3 per la stima delle dosi equipotenti degli steroidi per via inalatoria		

La **Figura 7-8** illustra il trattamento farmacologico graduale per mettere e mantenere sotto controllo l'asma nel bambino.

Lo schema a gradini usato per la classificazione dell'asma tiene conto anche del trattamento in corso (**Figura 5-7**).

La **Figura 7-8** illustra tutti i trattamenti che si possono applicare a ciascun livello di gravità dell'asma. Il testo fornisce le linee guida per la scelta delle diverse modalità di trattamento, per i diversi livelli di gravità dell'asma. Il costo è ovviamente un fattore determinante la scelta del trattamento. Il costo del trattamento varia da Paese a Paese e rappresenta solo uno dei diversi fattori che contribuiscono al costo totale della patologia asmatica.

Come ottenere e mantenere l'asma sotto controllo

Questa parte illustra il trattamento adeguato per ogni livello di gravità dell'asma. La presenza di uno o più criteri clinici di gravità colloca il paziente nel rispettivo livello (**Figura 5-6**). Il tipo di trattamento in corso va sempre compreso nella classificazione di gravità (**Figura 5-7**).

Nell'approccio graduale al trattamento farmacologico si consiglia di passare da un livello di gravità al successivo se il trattamento in corso non consente di ottenere o mantenere il controllo della malattia e si è certi che il paziente assuma correttamente i farmaci prescritti. Sintomi (tosse, respiro sibilante, dispnea) frequenti, ad esempio più di tre volte alla

settimana e l'aumentato uso di broncodilatatori a breve durata di azione possono indicare un'insufficiente controllo dell'asma. Un indice particolarmente utile è la presenza di sintomi notturni o nel primo mattino. Le misure del PEF e della sua variabilità giornaliera sono utili per la valutazione iniziale della gravità dell'asma, per il monitoraggio del trattamento iniziale e per valutare eventuali riduzioni del trattamento in funzione delle variazioni nella gravità dell'asma.

I trattamenti suggeriti per ciascun livello sono puramente indicativi; i livelli di evidenza segnati si basano sulla bibliografia sinora citata.

È necessario un trattamento farmacologico personalizzato che preveda la disponibilità di farmaci antiasmatici, le condizioni del servizio sanitario del luogo e le necessità del singolo paziente. Il ricorso per più di quattro volte al giorno ai farmaci antiasmatici sintomatici indica che il trattamento in atto non è in grado di mantenere sotto controllo l'asma e quindi occorre intensificarlo.

Bambini in età scolare

Livello 1. Asma intermittente.

I β_2 -agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria possono essere usati come farmaci sintomatici (Evidenza A). Nei bambini con broncostruzione indotta da esercizio fisico, dovrebbe essere preso in considerazione un

trattamento di fondo in particolare con glucocorticoidi per via inalatoria (**Evidenza D**).

Livello 2. Asma lieve persistente.

Sono raccomandati i glucocorticoidi a basso dosaggio (vedi Figura 7-3) per via inalatoria come trattamento di fondo (Evidenza A). Farmaci alternativi, sono la teofillina a lento rilascio (**Evidenza C**), per la quale tuttavia esistono oggettivi problemi legati al monitoraggio della dose terapeutica, e i cromoni (**Evidenza C**).

La monoterapia con farmaci diversi dai glucocorticoidi consente un minor controllo dell'infiammazione bronchiale.

Gli antileucotrienici non sono stati studiati nel bambino con asma lieve persistente, quindi non esistono dati che supportino il loro uso a tal livello. L'estrapolazione di dati ottenuti da studi condotti in pazienti con malattia più grave suggerisce che essi potrebbero essere considerati farmaci di fondo alternativi ai glucocorticoidi (**Evidenza D**). Sono necessari studi a lungo termine sull'efficacia nel bambino con asma lieve persistente di possibili trattamenti di fondo alternativi.

Livello 3. Asma persistente di media gravità.

Sono raccomandati glucocorticoidi a dose media (vedi Figura 7-3) per via inalatoria come trattamento di fondo (Evidenza A). Nei bambini che presentano sintomi asmatici frequenti nonostante il trattamento regolare con dosi medie di glucocorticoidi per via inalatoria è necessario prendere in considerazione un aumento della dose di glucocorticoidi, anche se è preferibile aggiungere altri farmaci di fondo (**Evidenza D**). I β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria (**Evidenza B**) sono i farmaci più studiati da aggiungere ai glucocorticoidi. Altri trattamenti aggiuntivi comprendono teofillina a lento rilascio (**Evidenza B**) o gli antileucotrienici (**Evidenza B**).

La risposta ai diversi farmaci antiasmatici è diversa da individuo ed individuo quindi la scelta del trattamento aggiuntivo deve essere personalizzata. Sono necessari studi a lungo termine sull'efficacia nel bambino con asma persistente di media gravità di possibili trattamenti aggiuntivi.

Livello 4. Asma grave persistente.

Sono raccomandati glucocorticoidi ad alto dosaggio (vedi Figura 7-3) per via inalatoria come trattamento di fondo (Evidenza B). I più efficaci farmaci antiasmatici di fondo di supporto ai glucocorticoidi, quando questi non sono in grado di porre e mantenere l'asma sotto controllo, sono i broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria (**Evidenza B**) o le teofiline a lento rilascio (**Evidenza C**) o gli antileucotrienici (**Evidenza B**). Nei casi in cui si deve ricorrere ad una terapia a lungo-termine con glucocorticoidi per via orale, questi dovrebbe essere somministrati ad un dosaggio minimo (**Evidenza C**) una volta al giorno per ridurre il più possibile gli effetti collaterali sistemici. Quando si passa dalla terapia con glucocorticoidi orali alla terapia con glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi, bisogna valutare l'eventuale insufficienza corticosurrenalica. Anche in questo caso la risposta del paziente ai diversi trattamenti deve essere monitorata per personalizzare il trattamento.

Bambini in età prescolare e lattanti

Sebbene non vi siano studi clinici ben condotti da cui desumere le evidenze scientifiche per il trattamento dell'asma a tutti i livelli di gravità, si raccomanda di usare nei bambini in età prescolare e nei lattanti uno schema di trattamento analogo a quello dei bambini in età scolare. Il trattamento deve essere modificato tenendo in considerazione che nei bambini più piccoli non è sempre facile prevedere la necessità di farmaci sintomatici. A questa età i bambini raramente comunicano il bisogno di farmaci sintomatici e chi si occupa di loro spesso non è preparato a riconoscere i segnali e non ha familiarità con i farmaci. Queste considerazioni fanno ipotizzare che è meglio iniziare precocemente un trattamento di fondo, piuttosto che rischiare con un trattamento al bisogno. I bambini in età prescolare ed i lattanti con respiro sibilante costituiscono un gruppo più eterogeneo rispetto al gruppo di bambini in età scolare. Nei bambini al di sotto dei 3 anni la diagnosi specifica di asma è difficoltosa ed il trattamento aerosolico può essere difficile da attuare come trattamento farmacologico regolare continuo.

Nei bambini le infezioni delle vie aeree superiori rappresentano frequentemente un fattore scatenante riacutizzazioni asmatiche gravi da richiedere ricovero ospedaliero. Il ricorso a cicli di glucocorticoidi per via orale o inalatoria, durante queste infezioni, possono ridurre la durata e la gravità delle riacutizzazioni, ma non c'è evidenza a sostegno di un trattamento di fondo con glucocorticoidi per via inalatoria a basse dosi nei bambini al di sotto di 3 anni.

Sulla base degli studi epidemiologici su bambini con wheezing ricorrente in età prescolare, una terapia antinfiammatoria di fondo dovrebbe essere considerata nei bambini che nell'ultimo anno hanno avuto più di 3-4 episodi di respiro sibilante e che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di asma (**Evidenza D**). Fattori di rischio maggiori per asma sono: un genitore con storia di asma, la coesistenza di dermatite atopica, sensibilizzazione ad aero-allergeni. Fattori di rischio minori sono: sensibilizzazione agli alimenti, comparsa di wheezing indipendentemente da infezioni delle vie respiratorie, eosinofilia $\geq 4\%$ (Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. Am J Respir Crit Care Med. 2000).

In questi casi il trattamento di fondo con steroidi per via inalatoria è l'opzione di scelta ma un trial con Montelukast può essere considerato quando la compliance o l'aderenza alla terapia per via inalatoria non è soddisfacente⁴²⁵.

Riduzione della terapia di mantenimento (di fondo)

L'asma è una malattia la cui gravità varia spesso, spontaneamente o per effetto del trattamento, nel tempo. In particolare il trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria si è dimostrata particolarmente efficace nel ridurre la gravità dell'asma a lungo termine. **Una volta che l'asma è sotto controllo per almeno 3 mesi, si può tentare una riduzione graduale del trattamento, allo scopo di individuare la terapia farmacologica minima necessaria per mantenere il controllo dell'asma**, riducendo il rischio di effetti collaterali ed aumentando l'adesione del paziente al trattamento.

La riduzione del trattamento farmacologico nell'asma dovrebbe essere graduale, seguendo in ordine inverso quanto è stato sopra descritto, con un attento monitoraggio dei sintomi, dei segni clinici e, quanto più possibile, della funzionalità respiratoria. Nei pazienti in trattamento con più farmaci si dovrebbero iniziare a scalare la dose dei glucocorticoidi per via inalatoria del 25% ogni 3 mesi.

Una volta raggiunto un dosaggio medio-basso di glucocorticoidi il farmaco di supporto dovrebbe essere sospeso (**Evidenza D**). Si raccomanda di controllare il trattamento farmacologico almeno ogni 3 mesi durante la fase a scalare e la dose di glucocorticoidi per via inalatoria può essere ridotta del 25% ogni 3 mesi e poi si dovrebbe sospendere il trattamento aggiuntivo (**Evidenza D**).

PARTE 5: PROTOCOLLI DI TRATTAMENTO DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

MESSAGGI PRINCIPALI

- Il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche dipende dal tipo di paziente, dall'esperienza del personale sanitario e dal tipo di trattamento che risulta più efficace per quel paziente, nonché dalla disponibilità di farmaci antiasmatici e di strutture di emergenza.
- 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.
- Elemento cruciale della risoluzione delle riacutizzazioni asmatiche è lo stretto controllo delle condizioni del paziente e della sua risposta al trattamento, con ripetute misure della funzionalità respiratoria.
- 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.

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 espiratori, misurata con le prove di funzionalità respiratoria (PEF o VEMS)⁵³⁴. 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 picco di flusso espiratorio⁶. Solo in una bassa percentuale di pazienti che hanno una scarsa percezione dei loro sintomi³, si ha un peggioramento funzionale in assenza di modificazioni dei

sintomi. Il trattamento delle riacutizzazioni, asmatiche dipende dal tipo di paziente, dall'esperienza del personale sanitario e dal tipo di trattamento che risulta più efficace per quel paziente, nonché dalla disponibilità di farmaci antiasmatici e di strutture di emergenza.

Elemento cruciale della risoluzione delle riacutizzazioni asmatiche è lo stretto controllo delle condizioni del paziente e della sua risposta al trattamento, con ripetute misure della funzionalità respiratoria. 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 dei sintomi. Tale condizione si verifica in particolare nei pazienti con crisi asmatiche a rischio di morte e soprattutto in quelli di sesso maschile⁴.

La gravità delle riacutizzazioni asmatiche varia dalle forme più lievi ad attacchi potenzialmente fatali. L'attacco d'asma si sviluppa in genere nell'arco di ore o giorni, ma in alcuni casi può svilupparsi repentinamente ed evolvere nel giro di pochi minuti. La riacutizzazione di asma ad insorgenza improvvisa è normalmente conseguenza dell'esposizione a stimoli, nella maggior parte dei casi infezioni virali o allergeni, mentre la riacutizzazione che si sviluppa più gradualmente può riflettere una inadeguatezza del trattamento di fondo. La morbilità e la mortalità per asma sono per lo più legate alla sottovalutazione della gravità della crisi, all'inadeguatezza dell'intervento al momento dell'esordio della riacutizzazione e ad uno scarso dosaggio farmacologico. Il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche dipende dal tipo di paziente, dalle esperienze del personale e dal tipo di trattamento che risulta più efficace per quel paziente, dalla disponibilità di farmaci antiasmatici e di strutture di emergenza. La strategia discussa di seguito va adattata e sviluppata a livello locale⁵³⁵, così che la sua applicazione⁵³⁶ sia ottimizzata.

Molti pazienti con asma persistente di media gravità e grave hanno a disposizione nella propria abitazione gli strumenti ed i farmaci necessari per monitorare e trattare una riacutizzazione asmatica. Spesso i Medici di Medicina Generale ed i Presidi Pneumologici locali possiedono le terapie farmacologiche

necessarie per migliorare temporaneamente il quadro delle riacutizzazioni asmatiche moderatamente gravi. I pazienti che vivono nelle zone rurali potrebbero essere costretti a dover gestire a casa la riacutizzazione asmatica. Le riacutizzazioni asmatiche gravi sono potenzialmente a rischio per la vita del paziente, ed il loro trattamento richiede un controllo medico continuo. Pertanto, anche se vi possano essere dei problemi logistici, i pazienti con 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 o VEMS) 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 è la ripetuta somministrazione di β_2 -agonisti a rapida insorgenza di azione per via inalatoria, la precoce somministrazione di glucocorticoidi per via sistemica e la somministrazione di ossigeno⁵³⁴. 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. Elemento cruciale della risoluzione delle riacutizzazioni asmatiche è lo stretto controllo delle condizioni del paziente e della sua risposta al trattamento, con ripetute misure della funzionalità respiratoria. Anche la valutazione dei sintomi, della frequenza cardiaca, e della frequenza respiratoria possono guidare all'orientamento terapeutico, ma le misure della funzionalità respiratoria e l'ossimetria rimangono i parametri fondamentali.

Nei pazienti ad elevato rischio di morte per asma va organizzato uno stretto monitoraggio sanitario, la possibilità di accedere in tempi rapidi a cure mediche ed un accurato programma formativo.

Vanno 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 meccanica, poiché tale evento aumenta di 19 volte il rischio di intubazione tracheale ad un successivo episodio di riacutizzazione⁵³⁷.
- 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 glucocorticoidi per via sistemica per asma.
- I pazienti che non sono in terapia con glucocorticoidi per via inalatoria, farmaci che sembrano avere un ruolo protettivo contro la morte o il rischio di morte per asma⁵³⁸.
- 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 mese⁵³⁹.

- I pazienti con malattie mentali o problemi psicosociali, inclusi quelli che utilizzano sedativi⁵⁴⁰.
- I pazienti che non seguono il trattamento antiasmatico prescritto.

La risoluzione completa di una riacutizzazione asmatica è in genere graduale. Il quadro funzionale respiratorio può tornare a norma anche dopo giorni, e la responsività bronchiale può tornare a valori di base anche dopo settimane. I sintomi ed i segni clinici di asma non riflettono in maniera adeguata l'entità della broncoostruzione. Per questo motivo, il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche dovrebbe continuare fino a che i parametri obiettivi di funzionalità respiratoria (PEF o VEMS) ritornano nella norma od ai migliori valori osservati nei pazienti in esame.

VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

Il trattamento viene stabilito sulla base della gravità della riacutizzazione asmatica. Nella **Figura 7-9** viene fornito uno schema per la valutazione della gravità della riacutizzazione asmatica al momento in cui il paziente viene visitato. Si tratta di uno schema generale, e quindi non è necessario che ad ogni stadio siano presenti tutti i parametri considerati. La riacutizzazione asmatica dovrà essere considerata più grave di quanto stabilito in questo schema nei casi in cui:

- 1) il paziente non risponda prontamente al trattamento iniziale,
- 2) la riacutizzazione asmatica abbia evoluzione rapida,
- 3) il paziente risulti all'anamnesi ad alto rischio di morte per asma.

Gli indici di gravità - in particolare il picco di flusso espiratorio (PEF) (nei pazienti di età superiore ai 5 anni), la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la pulso-ossimetria (nei bambini)⁵⁴¹ - devono essere monitorati durante il trattamento. Un aumento della gravità della riacutizzazione asmatica richiede un intervento immediato.

L'uso del pulsossimetro si è dimostrato utile particolarmente negli attacchi acuti nei bambini. Ci sono dati che suggeriscono che vi siano differenze importanti nell'andamento del PEF durante i periodi in cui l'asma è scarsamente controllato, rispetto alle fasi di riacutizzazione, in particolare uno studio mostra come vi sia una caduta del PEF durante gli episodi di riacutizzazione, ma con una variazione giornaliera minore rispetto a quella osservata nei periodi con scarso controllo dell'asma⁵⁴².

Figura 7-9. Classificazione delle riacutizzazioni asmatiche sulla base della loro gravità*.

	Lieve	Media Gravità	Grave	Arresto respiratorio imminente
Dispnea	Camminando Può stare supino	Parlando Nei bambini: pianto debole e corto; difficoltà nell'alimentazione Preferisce la posizione seduta	A riposo I bambini smettono di mangiare Piegato in avanti	
Conversazione	Discorsi	Fraasi	Parole	
Stato di coscienza	Può essere agitato	Sempre agitato	Sempre agitato	Sonnolento/confuso
Freq. Respiratoria	Aumentata	Aumentata	Spesso > 30/min	
	Frequenza respiratoria normale nel bambino sveglio <i>Età</i> < 2 mesi 2-12 mesi 1-5 anni 6-8 anni <i>Frequenza normale</i> < 60/min < 50/min < 40/min < 30/min			
Uso dei muscoli accessori e retrazioni	Assente	Presente	Presente	Movimenti toraco addominali paradossi soprasternali
Sibili	Modesti, spesso solo telespiratori	Intensi	Intensi	Assenti
Frequenza cardiaca	< 100	100-120	> 120	Bradicardia
	Frequenza cardiaca normale nei bambini Lattanti 2-12 mesi Età prescolare 1-2 anni Età scolare 2-8 anni frequenza normale < 160/min frequenza normale < 120/min frequenza normale < 110/min			
Polso paradossso	Assente < 10 mmHg	Può essere presente 10-25 mmHg	Spesso presente > 25 mmHg (adulti) 20-40 mmHg (bambini)	L'assenza suggerisce fatica dei muscoli respiratori
PEF % del teorico o % del miglior valore personale, dopo broncodilatatore	> 80%	attorno al 60-80%	< 60% (< 100L/min 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 (vedi testo)	
SaO ₂ % (in aria Ambiente)**	> 95%	91-95%	< 90%	
	Ipercapnia (ipoventilazione) si sviluppa più facilmente nei bambini rispetto agli adulti e agli adolescenti			

*Nota: In genere più di un segno, anche se non necessariamente tutti, viene usato per classificare la riacutizzazione.

**Nota: I risultati possono essere espressi in unità di misura internazionali (kilo Pascal); in questo caso va usato il fattore di conversione.

TRATTAMENTO DOMICILIARE DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

Elemento fondamentale di un efficace schema di trattamento delle riacutizzazioni asmatiche è la tempestiva istituzione di una terapia farmacologica antiasmatica al primo manifestarsi dei segni di aggravamento. Se il paziente è in grado di iniziare il trattamento nella propria abitazione, non solo evita inutili ritardi, ma aumenta anche il proprio senso di sicurezza, conseguente alla coscienza di essere in grado di tenere da solo l'asma sotto controllo. Il tipo di trattamento consigliabile a domicilio dipende

dall'esperienza del personale sanitario e del paziente (o dei genitori) e dalla possibilità del paziente di avere accesso ai farmaci ed al pronto soccorso. La **Figura 7-10** schematizza il trattamento domiciliare delle riacutizzazioni asmatiche descritto qui di seguito.

La registrazione domiciliare del PEF costituisce parte integrante del trattamento domiciliare delle riacutizzazioni asmatiche, sebbene la gravità dei sintomi sia un criterio più sensibile del PEF nelle fasi precoci dell'attacco asmatico⁵⁴³. Ogni paziente asmatico dovrebbe avere un piano di azione scritto che comprenda sia sintomi che i valori del picco di flusso e che descriva accuratamente come e quando:

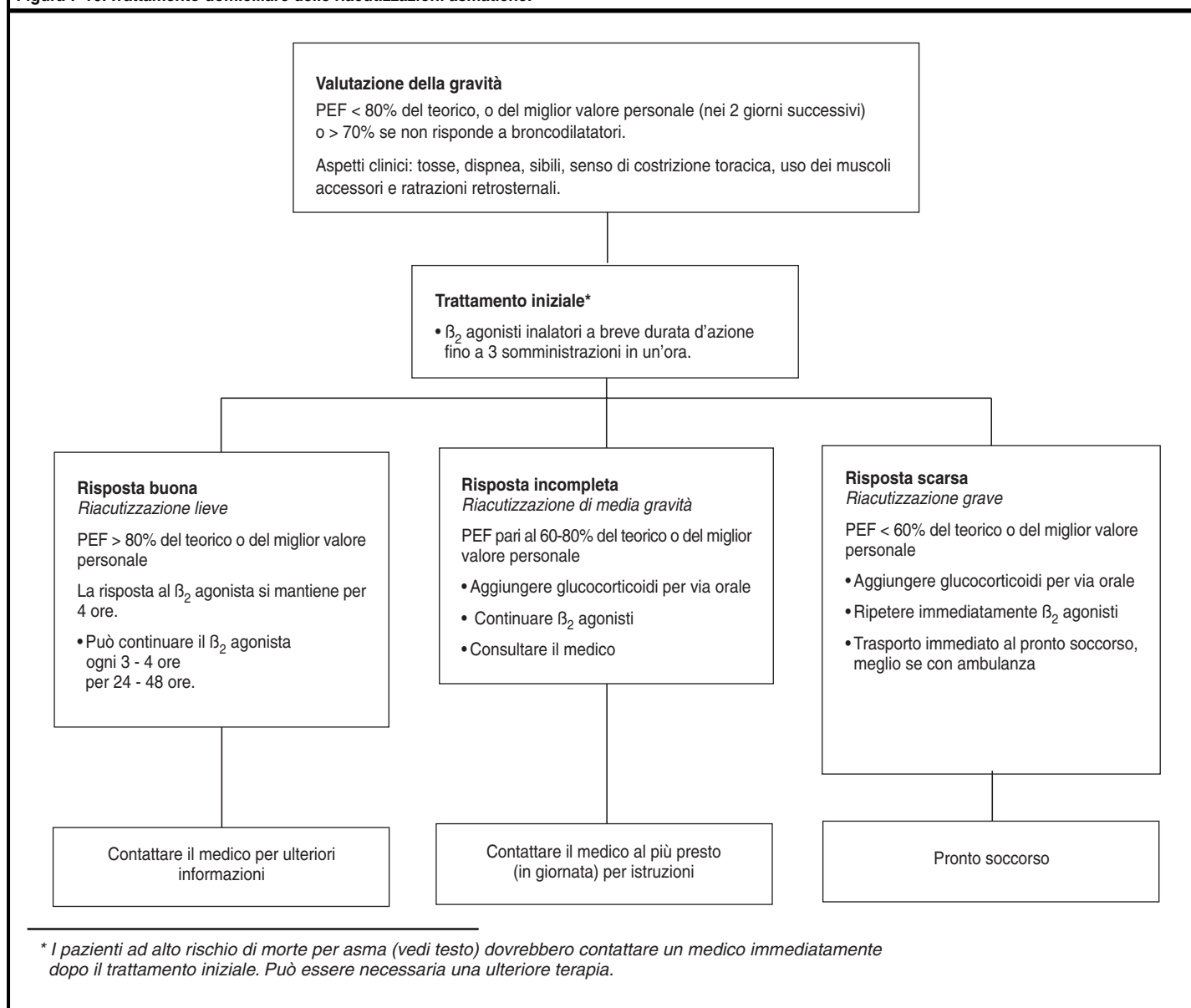
- riconoscere i segni di aggravamento dell'asma
- modificare o aumentare il trattamento
- valutare la gravità dell'attacco
- sottoporsi a un trattamento più specialistico, quando necessario.

Trattamento

Broncodilatatori. Per le riacutizzazioni asmatiche di media gravità, il miglior trattamento per rimuovere l'ostruzione bronchiale consiste nella somministrazione ripetuta di β_2 -agonisti a rapida insorgenza di azione per via inalatoria (2-4 spruzzi ogni 20 minuti nella prima ora). Dopo la prima ora

le dosi di β_2 -agonisti dipenderanno 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 o 2 ore. Per le riacutizzazioni più gravi possono essere necessari fino a 10 spruzzi (preferibilmente somministrati con un distanziatore) o dosi piene somministrate con nebulizzatore ad intervalli inferiori ad un'ora. 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 aerosolica^{104, 108}. Nei pazienti capaci di usare il dispositivo di aerosol predosato, questo tipo di somministrazione sembra aver un miglior rapporto costo

Figura 7-10. Trattamento domiciliare delle riacutizzazioni asmatiche.



beneficio⁵⁴⁴. Il trattamento può limitarsi ad un β_2 -agonista per via inalatoria a rapida insorgenza di azione nei casi in cui vi sia una risposta completa (ritorno del PEF a valori superiori all'80% del teorico o del miglior valore personale) che dura almeno 3-4 ore.

Glucocorticoidi. Alcuni studi hanno evidenziato come l'aumento del dosaggio dei glucocorticoidi somministrati per via inalatoria abbia degli effetti benefici sulle fasi precoci di una riacutizzazione di asma. I dati che supportano l'utilità di questa strategia sono limitati. I glucocorticoidi per via orale (da 0,5 a 1 mg di prednisolone/kg di peso corporeo o analoghi nelle 24 ore successive) dovrebbero essere utilizzati allo scopo di accelerare la risoluzione di tutti i tipi di riacutizzazione a parte quelle lievi. In generale se la risposta ai β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione non è pronta e sostenuta entro la prima ora (ad esempio, PEF superiore all'80% del teorico o del migliore valore personale) vanno somministrati i glucocorticoidi per via orale.

Altri interventi. Se il miglioramento del PEF e dei sintomi continua nel tempo, la cura può essere proseguita a domicilio sotto controllo medico. Il completo ritorno alla norma o ai valori di base dopo una riacutizzazione asmatica è spesso graduale, e può essere necessario continuare il trattamento farmacologico delle riacutizzazioni per diversi giorni, al fine di evitare la comparsa dei sintomi ed il peggioramento del PEF. Il paziente deve ricorrere tempestivamente al medico nei seguenti casi:

- Il paziente è ad alto rischio di morte per asma.
- La riacutizzazione asmatica è grave (ad esempio, il PEF è inferiore ai 60% del teorico o del miglior valore personale dopo assunzione dei β_2 -agonisti).
- La risposta al broncodilatatore non è pronta e/o non dura per almeno 3 ore.
- Non si nota alcun miglioramento entro 2-6 ore dalla prima somministrazione di glucocorticoidi.
- Il paziente peggiora ulteriormente.

TRATTAMENTO OSPEDALIERO DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

Le gravi riacutizzazioni asmatiche sono emergenze mediche potenzialmente fatali. Il trattamento va iniziato al più presto e, nella maggior parte dei casi, in un Pronto Soccorso o in un ospedale. La **Figura 7-11** illustra il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche in ambiente ospedaliero.

Valutazione della gravità

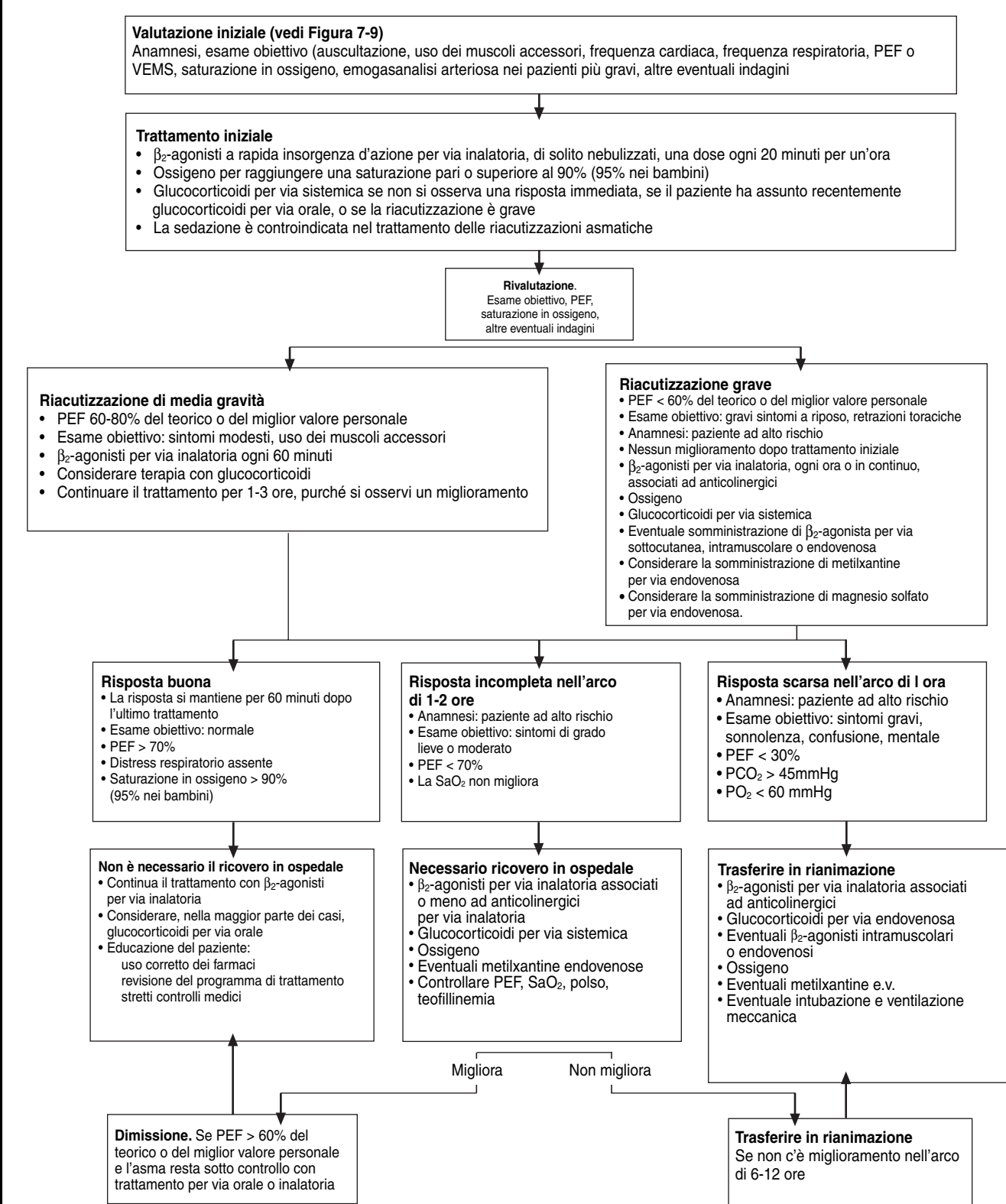
È sempre opportuno raccogliere una breve anamnesi relativa alla riacutizzazione asmatica in corso ed eseguire un esame obiettivo contemporaneamente all'inizio del trattamento.

Le indagini di laboratorio non devono in ogni caso ritardare l'inizio del trattamento.

L'anamnesi dovrà raccogliere informazioni relative alla gravità dei sintomi, ivi compresi i disturbi del sonno e le limitazioni alla attività fisica; tutti i trattamenti in corso, comprese le dosi (e 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; l'ora di inizio e causa della riacutizzazione in atto; fattori di rischio di morte per asma (vedi sopra), in particolare precedenti ricoveri ospedalieri e ricoveri in unità di terapia intensiva e precedenti visite d'urgenza al pronto soccorso a causa dell'asma.

L'esame obiettivo dovrà documentare la gravità della riacutizzazione (valutando l'abilità del paziente di completare una frase, la frequenza cardiaca e respiratoria, il polso paradossale, anche se è un segno molto aspecifico nei bambini, l'utilizzo dei muscoli accessori ed altri segni riportati in **Figura 7-11**) e le eventuali complicazioni della stessa (ad esempio, polmonite, atelectasia, pneumotorace, o pneumomediastino). La valutazione funzionale dovrà comprendere misure ripetute del PEF o del VEMS e l'emogasanalisi arteriosa. Dove è possibile, prima di instaurare il trattamento, ma senza rimandarlo troppo, sarebbe utile misurare il PEF o il VEMS. Le misure funzionali dovrebbero essere ripetute ad intervalli, fin tanto che non si sia evidenziata una risposta al trattamento. La saturazione arteriosa dovrebbe essere monitorata preferibilmente mediante pulsossimetria. Tale esame è particolarmente utile nei bambini, poiché l'esecuzione dell'esame funzionale può essere difficile. Una saturazione arteriosa dell'ossigeno sotto il 92% è un buon criterio predittivo per l'ospedalizzazione del paziente⁵⁴¹ (**Evidenza C**). Dopo il trattamento iniziale in alcuni casi sarebbe opportuno eseguire una radiografia del torace ed un'emogasanalisi arteriosa. 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 cardiopolmonari o in cui sia necessaria l'ospedalizzazione ed in quelli che non rispondono al trattamento, o nei quali c'è un sospetto di pneumotorace, che può essere di difficile diagnosi clinica⁵⁴⁵. Analogamente anche nei bambini la radiografia del torace non viene raccomandata a meno che vi siano segni obiettivi per una patologia parenchimale⁵⁴⁷ (**Evidenza C**). L'emogasanalisi arteriosa non è richiesta di routine⁵⁴⁸, ma dovrebbe essere eseguita in quei pazienti con valori del PEF compresi fra il 30 ed il 50% del teorico ed in quelli che non rispondono al trattamento iniziale. La somministrazione d'ossigeno supplementare deve essere continuata anche durante l'esecuzione delle suddette prove funzionali. Una $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg (8 kPa) e/o con una normale o aumentata PaCO_2 (in particolare se $\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg, 6 kPa) indicano una insufficienza respiratoria potenziale od in atto. In questo caso, il paziente va posto in un'area monitorata e, in assenza di un miglioramento, va trasferito in unità di terapia intensiva (**Evidenza D**).

Figura 7-11. Trattamento ospedaliero delle riacutizzazioni asmatiche*.



*Nota: i trattamenti di scelta sono costituiti da β₂-agonisti per via inalatoria ad alte dosi e glucocorticoidi sistemici. Se non sono disponibili β₂-agonisti per via inalatoria, si consideri la somministrazione di aminofillina per via endovenosa; s.v. testo

Aspetti particolari riguardanti i lattanti e i bambini

Le differenze a livello anatomico e funzionale dell'apparato respiratorio pongono i lattanti ad un rischio teoricamente maggiore d'insufficienza respiratoria rispetto ai bambini più grandi. Fortunatamente, l'insufficienza respiratoria è rara nell'infanzia. Lo stretto controllo, attraverso il monitoraggio combinato dei parametri (diversi dal PEF) elencati in

Figura 7-9, dovrebbe consentire una valutazione sufficientemente accurata. Una dispnea di gravità tale da impedire l'alimentazione è un sintomo importante di imminente insufficienza respiratoria. La saturazione di ossigeno, che nel lattante viene misurata mediante il pulsossimetro, dovrebbe essere superiore al 95%. L'esame della concentrazione dei gas nel sangue arterioso o arterializzato dovrebbe essere eseguito in tutti i bambini con saturazione di ossigeno inferiore al 90% che stiano assumendo O₂ ad alti flussi e nei quali compaia un peggioramento delle condizioni.

Trattamento

In genere è richiesto l'impiego contemporaneo delle seguenti terapie al fine di ottenere una rapida risoluzione delle riacutizzazioni⁵⁴⁹.

Ossigeno. Allo scopo di portare la saturazione arteriosa di ossigeno a valori pari o superiori al 90% (95% nei bambini), l'ossigeno dovrebbe essere somministrato tramite cannule nasali, maschera, casco ad ossigeno in alcuni lattanti. Come regola, quando non è possibile monitorare la concentrazione arteriosa d'ossigeno, questo va somministrato comunque. Uno studio suggerisce che il trattamento con ossigeno al 100% può peggiorare la Pa,CO₂ in alcuni pazienti, in particolare quelli con un'ostruzione più grave del flusso aereo⁵⁵⁰. Questi dati tuttavia hanno bisogno di essere validati con studi controllati. Per ora i dati della letteratura suggeriscono come la somministrazione di ossigeno debba essere impostata in base ai valori della pulsossimetria (**Evidenza D**).

β₂-agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione.

Sebbene i β₂-agonisti a rapida insorgenza di azione per via inalatoria vengano in genere somministrati per via aerosolica, una equivalente, ma più rapida broncodilatazione e con meno effetti collaterali e meno tempo trascorso in Pronto Soccorso può essere ottenuta con la somministrazione mediante bombole pressurizzate con distanziatore^{104,108} (**Evidenza A**). Tuttavia nei bambini sembra preferibile, per facilità, la somministrazione per via aerosolica. Con un nebulizzatore jet, tali farmaci possono essere nebulizzati direttamente con l'ossigeno invece che con aria. Studi preliminari hanno indicato come il salbutamolo apporti un miglior beneficio sintomatologico quando viene somministrato con una soluzione isotonica di solfato di magnesio, piuttosto che con la normale soluzione salina (**Evidenza B**)⁵⁵¹, sebbene la soluzione isotonica di solfato di magnesio non possa essere ancora raccomandata di routine finché non siano stati completati ulteriori studi. Sebbene la somministrazione di broncodilatatori sia preferibile per via inalatoria, qualora questi non fossero disponibili, si può considerare la somministrazione del broncodilatatore per via orale. Tre studi controllati e

randomizzati^{552,553,554} hanno dimostrato come, durante una riacutizzazione, la somministrazione continua del trattamento per via inalatoria sia più efficace rispetto ad un trattamento intermittente specialmente nei pazienti con forme più gravi della malattia⁵⁵⁵. Nel complesso, questi studi indicano come il trattamento continuo sia più efficace nel migliorare il PEF e nel ridurre la percentuale di ospedalizzazione rispetto ad un trattamento intermittente. Tuttavia uno studio⁵⁵⁶, che ha valutato i pazienti ospedalizzati per asma, ha riscontrato che il trattamento al bisogno permette una degenza significativamente più breve, meno nebulizzazioni e minori episodi di palpitazioni, rispetto ad un 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 da un trattamento al bisogno nei pazienti ospedalizzati.

I β₂-agonisti per via endovenosa possono essere aggiunti se non vi è risposta alla terapia aerosolica somministrata ad alte dosi o continuo, vi sono però dati contrastanti sull'uso di questo tipo di trattamento.

L'infusione endovenosa del salbutamolo o della terbutalina dovrebbe sempre essere eseguita in ambiente adeguato e monitorato, poiché tutti gli studi mostrano una tossicità di questi farmaci.

Adrenalina. L'iniezione sottocutanea o intramuscolare di adrenalina è indicata per il trattamento acuto dell'anafilassi e dell'angioedema. L'adrenalina può essere usata anche nel trattamento di riacutizzazioni asmatiche gravi se non sono disponibili β₂-agonisti per via inalatoria o parenterale. Tuttavia essa comporta un rischio di eventi avversi particolarmente nei pazienti ipossiemicici. Sebbene l'adrenalina venga talvolta usata, se una grave riacutizzazione non risponde ai β₂-agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione, un approccio più logico sulla base dei dati appena citati sarebbe l'aggiunta di un β₂-agonista per via endovenosa⁵⁴⁹ (**Evidenza B**).

Broncodilatatori aggiuntivi

Ipratropio bromuro. L'associazione di un β₂-agonista nebulizzato con un anticolinergico (ipratropio bromuro) può dare un migliore effetto broncodilatatore rispetto a quello ottenuto con la somministrazione di uno dei due farmaci da solo²⁵⁴ (**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 (**Evidenza A**)⁵⁵⁷⁻⁵⁶², con un più significativo miglioramento del PEF e del VEMS (**Evidenza B**)⁵⁶¹. Dati simili sono riportati anche nella letteratura pediatrica (**Evidenza A**)⁵⁶².

Metilxantine. Le metilxantine hanno un effetto broncodilatatore equivalente a quello dei β₂-agonisti, ma a causa dei numerosi effetti collaterali, la somministrazione delle metilxantine dovrebbe essere considerata solo come terapia di seconda scelta⁵⁶³.

Glucocorticoidi sistemici

I glucocorticoidi 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 (vedi **Figura 7-9**) (**Evidenza A**)⁵⁶⁴⁻⁵⁶⁵, in particolare se:

- La dose iniziale di β_2 -agonista a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria non ha dato un effetto protratto.
- La riacutizzazione si è sviluppata in un paziente che stava già assumendo il glucocorticoide per via orale.
- Le precedenti riacutizzazioni hanno richiesto l'assunzione di glucocorticoidi somministrati per via orale.

I glucocorticoidi per via orale hanno, in genere, la stessa efficacia dei glucocorticoidi somministrati per via endovenosa e la via orale viene perciò preferita, in quanto meno invasiva e meno costosa^{250,566}. Se il paziente ha vomitato poco dopo la somministrazione di glucocorticoidi per via orale si deve nuovamente somministrare una dose simile.

La somministrazione endovenosa va presa in considerazione in ogni caso in cui si ritenga opportuno garantire un accesso venoso e quando si sospetti la presenza di un ridotto assorbimento gastrointestinale. La somministrazione intramuscolare può essere utilizzata nei pazienti dimessi dal Pronto Soccorso, soprattutto se ci sono problemi di compliance nell'assumere la terapia da parte del paziente⁵⁶⁷.

I glucocorticoidi impiegano almeno 4 ore per produrre un miglioramento clinico. Una meta-analisi ha suggerito come le dosi di glucocorticoidi 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 idrocortisone⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁸ (**Evidenza B**) sono probabilmente sufficienti. Non vi sono dati conclusivi sulla durata del trattamento, sebbene 10-14 giorni di terapia negli adulti e 3-5 giorni nel bambino siano generalmente considerati un periodo appropriato di trattamento (**Evidenza D**). Dati recenti indicano come non vi sia beneficio nello scalare il prednisone somministrato per via orale, sia in un breve lasso di tempo²⁵² sia in alcune settimane⁵⁶⁹ (**Evidenza B**).

Glucocorticoidi somministrati per via inalatoria

L'aumento ottimale dei glucocorticoidi, somministrati per via inalatoria, come terapia di mantenimento al fine di prevenire una riacutizzazione di asma bronchiale, non è ancora stato ben definito. Le linee guida precedenti avevano raccomandato di raddoppiare la dose del glucocorticoide per via inalatoria, sebbene non ci siano dati che confermano questa raccomandazione. Dosi ancora più elevate (discusse di seguito) potrebbero essere più appropriate.

I glucocorticoidi somministrati per via inalatoria sono efficaci soprattutto in combinazione con altri farmaci per il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche che siano già in atto. Uno studio

ha mostrato che la combinazione di alte dosi di glucocorticoidi somministrati per via inalatoria con salbutamolo sortiva un miglior effetto broncodilatatore rispetto al salbutamolo somministrato da solo⁵⁶⁸ (**Evidenza B**). Inoltre, i glucocorticoidi somministrati per via inalatoria possono essere efficaci come i glucocorticoidi somministrati per via orale nel prevenire le recidive. Infatti, i pazienti dimessi dal Pronto Soccorso con prednisone per via sistemica e budesonide per via inalatoria hanno una percentuale più bassa di recidiva rispetto a quei pazienti dimessi solo con il prednisone⁵⁶⁴ (**Evidenza B**). Alte dosi di glucocorticoidi 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 somministrato per via orale⁵⁷¹ (**Evidenza A**). Sebbene l'uso dei glucocorticoidi somministrati per via inalatoria come trattamento aggiuntivo, abbia un costo elevato, questi studi indicano come, nei pazienti intolleranti o che non vogliono assumere il prednisone per via orale, i glucocorticoidi a dosi molto alte, somministrati per via inalatoria, possano dare effetti simili. Sono necessari ulteriori studi per documentare i potenziali benefici dei glucocorticoidi somministrati per via inalatoria nell'attacco d'asma⁵⁷². Questo è importante soprattutto in riferimento ai bassi costi di un breve ciclo con prednisone somministrato per via orale.

Magnesio. Dati recenti suggeriscono che la somministrazione endovenosa di magnesio non dovrebbe essere usata di routine nel trattamento dell'attacco di asma, ma può aiutare a ridurre i ricoveri ospedalieri in gruppi selezionati di pazienti: negli adulti che si presentano con un VEMS tra il 25-30 per cento del valore predetto; nei pazienti adulti e nei bambini che non rispondono al trattamento iniziale e nei bambini in cui il miglioramento del VEMS non va oltre il 60 per cento del valore predetto dopo un'ora di trattamento (**Evidenza B**)^{573,574}.

Il magnesio somministrato per via endovenosa viene normalmente somministrato in una singola infusione di 2 g in più di 20 minuti. Non sono richieste attenzioni particolari e non vengono riportati particolari effetti collaterali.

Elio-ossigeno terapia. Studi che hanno valutato l'effetto della somministrazione di una combinazione di elio e ossigeno, rispetto alla sola somministrazione di ossigeno, sull'ostruzione del flusso aereo e sulla dispnea, hanno suggerito che questo trattamento non dovrebbe essere usato di routine nei pazienti con asma lieve e di media gravità⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁶ (**Evidenza D**), ma riservato solo ai pazienti con uno stadio più grave della malattia (**Evidenza B**)⁵⁷⁷.

Altri trattamenti

- Gli antibiotici non fanno parte del trattamento delle riacutizzazioni asmatiche, a meno che non siano presenti segni di polmonite o febbre ed espettorato purulento; segni che suggeriscono la presenza di un'infezione batterica, specialmente se si sospetta una sinusite batterica.
- I farmaci mucolitici somministrati per via inalatoria non sono raccomandati nel trattamento delle riacutizzazioni e nelle riacutizzazioni gravi possono

peggiore la tosse e l'ostruzione del flusso aereo.

- I sedativi dovrebbero essere evitati rigorosamente nelle riacutizzazioni asmatiche perché gli ansiolitici ed ipnotici deprimono il centro respiratorio. Ci sono studi che hanno mostrato un'associazione tra l'uso di questi farmaci e morti per asma evitabili^{540,578}.
- Gli antistaminici e la fisioterapia toracica non hanno un ruolo definito nel trattamento delle riacutizzazioni asmatiche.

Aspetti particolari in lattanti e bambini

L'idratazione può rendersi necessaria nei lattanti e nei bambini piccoli in quanto essi si disidratano facilmente, a causa della perdita di liquidi per iperventilazione e per un ridotto apporto alimentare durante gli episodi di riacutizzazione. A parità d'efficacia e di sicurezza, nei bambini si preferisce ricorrere a trattamenti non invasivi per evitare agitazione e dolore. Si preferiscono quindi i β_2 -agonisti per via inalatoria ed i glucocorticoidi per via orale rispetto alle stesse terapie per via endovenosa o sottocutanea, e si preferisce la pulso-ossimetria all'emogasanalisi arteriosa.

Criteri per il monitoraggio continuo

In presenza dei seguenti fattori si consiglia un continuo controllo medico presso un ospedale o un dispensario:

- La risposta alla terapia non è sufficiente o vi è un peggioramento entro le prime 1-2 ore dal trattamento.
- Il flusso aereo permane marcatamente ridotto (PEF < 30% del teorico o del miglior valore personale).
- Anamnesi positiva per asma grave, in particolare se ha richiesto il ricovero in ospedale o in terapia intensiva.
- Pazienti ad alto rischio di morte per asma (vedi sopra).
- Prolungata persistenza dei sintomi prima dell'arrivo al pronto soccorso.
- Difficoltà da parte del paziente di disporre a domicilio delle cure mediche o a praticare la terapia.
- Precarie condizioni socioeconomiche.
- Difficoltà di trasporto in ospedale in caso di ulteriore aggravamento.

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 consenso⁵⁷⁸. Pazienti con un VEMS o un PEF prima del trattamento al di sotto del 25% del valore teorico o del miglior valore personale o quelli con un VEMS o un PEF post-trattamento sotto il 40% del valore teorico o del miglior valore personale in generale richiedono il ricovero.

Pazienti invece con un VEMS post-trattamento tra il 40-60% del teorico possono essere potenzialmente dimessi, assicurandosi che siano possibili controlli ambulatoriali e vi sia una adeguata compliance da parte del paziente. I pazienti che hanno una funzionalità respiratoria pari ad almeno il 60% del predetto o miglior valore personale possono essere dimessi. Il personale sanitario dovrebbe tener conto della precedente compliance al trattamento del paziente e delle pressioni locali sui ricoveri ospedalieri.

Criteri per il ricovero in UTIR (terapia semi-intensiva respiratoria) o terapia intensiva

In presenza di uno qualsiasi dei seguenti fattori è consigliabile il ricovero in un reparto di rianimazione, ove sia possibile la consulenza di uno specialista dell'asma o di un rianimatore esperto nel trattamento dell'asma:

- Asma grave con mancata risposta alla prima terapia praticata in pronto soccorso e/o segni di peggioramento nonostante il corretto approccio terapeutico.
- Presenza di segni di confusione mentale, torpore, segni d'imminente arresto respiratorio o perdita di coscienza.
- Imminente arresto respiratorio: ipossiemia nonostante la somministrazione di ossigeno ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg (8 kPa)}$) e/o $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg (6 kPa)}$ o una SaO_2 misurata con il pulsossimetro del 90% nei bambini) (va ricordato che l'insufficienza respiratoria può svilupparsi in presenza sia di una bassa che un'elevata PaCO_2).

Il paziente va intubato quando il quadro clinico continua ad aggravarsi nonostante una corretta terapia, se il paziente dà segni di esaurimento dei muscoli respiratori e/o se la PaCO_2 continua ad aumentare. Un tentativo con ventilazione non invasiva può essere fatto solo in ambiente idoneo (UTIR o T.I. generale) e da personale esperto⁵⁸⁰. Anche se non ci sono criteri assoluti per l'intubazione di un paziente, questa dovrebbe essere eseguita da un rianimatore che abbia familiarità con i farmaci da impiegare e con esperienza nelle manovre sulle alte vie aeree.

Una intubazione rapida associata alla somministrazione di succinilcolina e di chetamina sembra essere l'approccio preferibile (**Evidenza D**)⁵⁸¹. Studi di coorte hanno dimostrato che un'ipoventilazione controllata è il metodo preferito per la ventilazione (**Evidenza C**)⁵⁸²⁻⁵⁸³ e con questo approccio possono essere evitate le alte percentuali di complicanze osservate in passato in connessione con la ventilazione meccanica⁵⁸⁴. Se viene utilizzata la curarizzazione, vi è il rischio di comparsa di miopatia⁵⁸⁵ (**Evidenza C**). Pertanto, la durata della paralisi indotta dovrebbe essere più breve possibile.

Sono state pubblicate linee guida sulle modalità di gestione dei pazienti che richiedono la ventilazione meccanica per un attacco di asma⁵⁸⁶. In generale, i principi per la gestione di un paziente ventilato meccanicamente sono gli stessi seguiti per

quelli non ventilati: un'ossigenazione adeguata, una terapia broncodilatatrice e glucocorticoidi somministrati per via sistemica. La miglior metodica di erogazione di broncodilatatori, sia di β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria, sia di ipratropio bromuro, viene ottenuta tramite un sistema di erogazione di numerosi spruzzi mediante bomboletta pressurizzata predosata (MDI). La mancata risposta a questo trattamento dovrebbe essere l'indicazione per l'uso di broncodilatatori somministrati per via parenterale sotto stretto monitoraggio, per il rischio di aritmie, come discusso sopra. Poiché è stato documentato un beneficio con la somministrazione del solfato di magnesio, questo dovrebbe essere infuso nelle fasi precoci di rianimazione cardiopolmonare. La dose usuale è di 2 g somministrata per via endovenosa nel corso 20 minuti. In questi pazienti dovrebbero essere monitorati almeno quotidianamente i parametri metabolici in particolare la potassiemia (**Evidenza D**).

Dimissione dal Pronto Soccorso

Al momento della dimissione, è bene raccomandare al paziente:

- Un ciclo con prednisone per almeno 7-10 giorni negli adulti e più breve (3-5 giorni) nei bambini ed il mantenimento della terapia broncodilatatrice.
- 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 glucocorticoidi per via inalatoria.
- Durante la fase di recupero a seguito della riacutizzazione, i pazienti dovrebbero sospendere il β_2 -agonista a lunga durata d'azione, fin tanto che non si sia ottenuta la stabilizzazione dell'asma.
- Ricontrollare la tecnica di inalazione e come il paziente usa il misuratore di picco di flusso espiratorio. I pazienti dimessi dal Pronto Soccorso con il misuratore del picco di flusso espiratorio e un piano di comportamento terapeutico hanno un miglior decorso rispetto ai pazienti dimessi senza questi presidi.
- Identificare ed evitare gli stimoli responsabili della riacutizzazione.
- Va valutata la risposta del paziente alla riacutizzazione asmatica e si devono identificare gli elementi evitabili. 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 glucocorticoidi 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 per mettersi in contatto con il medico di Medicina Generale o lo specialista dell'asma entro 24 ore dalla dimissione, ribadendo l'assoluta necessità di continui, regolari controlli ambulatoriali 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 dalla 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 Generale⁵⁸⁸.

Dimissione dall'ospedale

Non esistono criteri assoluti per la dimissione dall'ospedale dopo un attacco di asma. Tuttavia le condizioni del paziente dovrebbero essere tali da consentire la sostituzione del trattamento farmacologico usato nel corso della degenza con il trattamento domiciliare per almeno 12 (**Evidenza D**), meglio 24 ore, prima della dimissione così da assicurarsi che i sintomi del paziente rimangano sotto controllo anche sotto il trattamento domiciliare. In genere, la terapia domiciliare per via orale o inalatoria, dovrebbe assicurare:

- Che il paziente non debba ricorrere ai β_2 -agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza di azione più frequentemente di ogni 3-4 ore.
- Una saturazione di ossigeno (misurata con pulso-ossimetro) maggiore al 90% in aria ambiente (o il più vicino possibile ai suoi valori ottimali).
- Il paziente sia in grado di camminare senza problemi.
- Il paziente non si svegli durante la notte o al mattino presto per il bisogno di assumere broncodilatatori.
- L'esame obiettivo sia normale o quasi.
- Il PEF e/o il VEMS siano > 70% del valore teorico o del migliore valore personale dopo l'inalazione di un β_2 -agonista a rapida insorgenza di azione.
- Il paziente sia in grado di usare correttamente gli erogatori.
- Sia stato preso l'appuntamento per la visita di controllo.

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 ed ai consigli riguardanti la loro malattia. Il personale dovrebbe cogliere l'opportunità per rivalutare le conoscenze del paziente sulle cause della riacutizzazione dell'asma, 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 flusso⁵⁸⁹. La consulenza di uno specialista sull'asma dovrebbe essere considerata per i pazienti con una storia di riacutizzazione di asma a rischio di vita o di ripetute riacutizzazioni.

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 ai 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.

SEZIONE 6: PROTOCOLLI DI MONITORAGGIO ADEGUATI E REGOLARI

I pazienti affetti da asma bronchiale necessitano di una supervisione e di un supporto regolari da parte di personale specializzato nell'asma. Un monitoraggio continuo è infatti essenziale per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Nel corso dell'ottimizzazione del controllo della patologia, gli asmatici necessitano di visite di controllo periodiche, finalizzate alla verifica dei valori domiciliari del PEF e della registrazione dei sintomi, della corretta assunzione dei farmaci, dei fattori di rischio e dei metodi per contenerli.

Il parere di uno specialista è raccomandato nelle seguenti situazioni:

- Il paziente ha presentato una riacutizzazione asmatica a rischio di vita, ha scarse capacità di autogestione o vi è scarso supporto familiare.
- La sintomatologia soggettiva e l'obiettività clinica si presentano in modo atipico, con problemi di diagnosi differenziale.
- Presenza di altre patologie complicanti l'asma (es. sinusiti, polipi nasali, aspergillosi, rinite grave).
- Necessità di ulteriori esami diagnostici (es. prove cutanee, rinoscopia, studi completi della funzionalità respiratoria, prove di stimolazione bronchiale).

- Il paziente non risponde completamente al trattamento eseguito.
- Il paziente deve essere inserito nei livelli 3 o 4 per controllare l'asma (persistente di media gravità-grave).
- Il paziente richiede informazioni riguardanti la profilassi ambientale, l'immunoterapia, la cessazione del fumo, gli effetti collaterali della terapia o su problemi di compliance al trattamento.

Anche quando l'asma è sotto controllo, è comunque necessario programmare visite periodiche, ad intervalli di 1-6 mesi. Il personale sanitario specializzato deve monitorare e rivedere regolarmente i piani di trattamento, i farmaci usati dal paziente e le tecniche di gestione del paziente (es. l'uso corretto dei farmaci e dei misuratori di picco di flusso o le norme di profilassi ambientale) ed il livello di controllo dell'asma (registrazioni del PEF e dei sintomi). Il tipo di monitoraggio più appropriato dipende dal sistema sanitario vigente: visite presso presidi di base o presso lo specialista, visite domiciliari di controllo dell'asma eseguiti durante visite per altri motivi (visita di controllo o patologia acuta non inerente all'asma), possono essere utili nel provvedere un monitoraggio sostanziale e continuo di questa patologia cronica.

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 ed asma indotto da aspirina.

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 peggiora, in un terzo migliora e nel rimanente terzo non subisce modifiche.

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 un aumento della mortalità perinatale, delle nascite premature ed un basso peso alla nascita.

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 asma. 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 e nella rinite - ad eccezione dei farmaci α -adrenergici, bromfeniramina ed epinefrina - non vi sono evidenze di un aumentato rischio per il feto. Teofillina, sodio cromoglicato, beclometasone dipropionato per via inalatoria e β_2 -agonisti per via inalatoria, se monitorati in modo appropriato, non si associano ad un aumento dell'incidenza di anomalie fetali. È stato dimostrato che i glucocorticoidi per via inalatoria prevengono le riacutizzazioni dell'asma, soprattutto in gravidanza (**Evidenza B**).

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 ed O_2 , utilizzando i glucocorticoidi per via sistemica solo se necessari.

Così come in altre situazioni, l'obiettivo del trattamento antiasmatico dovrebbe essere finalizzato al controllo dei sintomi ed al mantenimento della normale funzionalità respiratoria.

Tutti i pazienti affetti da asma devono essere informati della sicurezza del loro trattamento, ma questo è particolarmente importante per le donne che desiderano pianificare una gravidanza e per le pazienti già gravide.

Le pazienti gravide asmatiche dovrebbero essere informate che

un asma scarsamente controllato si traduce in un maggior rischio per il loro bambino, 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, è in grado di supportare e rafforzare il legame tra operatore sanitario e paziente.

CHIRURGIA

In corso di interventi chirurgici e nel postoperatorio i pazienti affetti da asma bronchiale sono soggetti a complicanze respiratorie dovute all'iperresponsività delle vie aeree, alla broncoostruzione ed all'ipersecrezione 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 al torace ed all'addome superiore sono i più rischiosi) ed 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, l'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 VEMS è inferiore a 80% del miglior valore personale del paziente, è necessario eseguire un breve ciclo di terapia con glucocorticoidi, che riduce la broncoostruzione^{597,598} (**Evidenza C**). Inoltre, i pazienti che nei 6 mesi precedenti l'intervento hanno assunto glucocorticoidi per via sistemica, durante l'intervento dovrebbero essere sottoposti ad una copertura per via sistemica (es. 100 mg di idrocortisone ogni 8 h e.v.), da ridursi poi rapidamente nelle 24 ore successive. Una terapia prolungata con glucocorticoidi potrebbe inibire la cicatrizzazione⁵⁹⁹ (**Evidenza C**).

ATTIVITÀ FISICA

Per la maggior parte dei pazienti affetti da asma, l'attività fisica è un importante fattore scatenante per le riacutizzazioni di asma. Per alcuni pazienti è l'unico fattore scatenante. Questa condizione, in cui la broncoostruzione da sforzo si risolve spontaneamente dopo 30-45 minuti dall'attività fisica, viene denominata asma da sforzo. Alcune forme di esercizio, come la corsa, sono fattori scatenanti più potenti. L'asma da sforzo può ricorrere in ogni condizione climatica, ma più frequentemente quando l'aria è fredda e secca e meno comunemente nei climi caldo-umidi.

L'asma da sforzo non è un tipo particolare di asma, ma un'espressione dell'iperresponsività delle vie aeree, e spesso

indica che la patologia asmatica non è ben controllata; inoltre, un'appropriate terapia antinfiammatoria generalmente determina una riduzione dei sintomi da sforzo. L'assunzione di β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria prima dello sforzo è il trattamento più efficace per prevenire le riacutizzazioni asmatiche in quei pazienti che presentano ancora sintomi da sforzo, malgrado una terapia appropriata, e per quelli che manifestano solo un'asma da sforzo.

Molti altri farmaci (sodio cromoglicato, nedocromile, agenti anticolinergici, teofillina, glucocorticoidi per via inalatoria, anti- H_1 , antileucotrienici e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione) si sono dimostrati efficaci nel modificare la sintomatologia dell'asma da sforzo.

L'allenamento ed il riscaldamento sono in grado di ridurre l'incidenza e la gravità dell'asma da sforzo^{602,603}. Nei soggetti affetti da asma, l'allenamento è in grado di migliorare i parametri cardiovascolari senza indurre cambiamenti sulla funzionalità respiratoria. Non è ancora noto se questo si traduca anche in un miglioramento della qualità della vita (**Evidenza B**).

Poiché il trattamento dell'asma da sforzo è così efficace, i pazienti non devono temere di svolgere attività fisica. L'obiettivo nella gestione dell'asma è, infatti, quello di permettere a tutti i soggetti di svolgere qualunque attività fisica senza insorgenza di sintomi, anzi, l'esercizio fisico dovrebbe far parte del programma terapeutico dei pazienti affetti da asma da sforzo. L'allenamento fisico riduce la ventilazione necessaria a mantenere un certo livello di attività; poiché la severità dell'asma da sforzo dipende dalla ventilazione, un soggetto ben allenato affetto da asma da sforzo presenterà sintomi ad un più alto livello di attività fisica rispetto a prima dell'allenamento.

È quindi importante raccomandare che i pazienti con asma da sforzo non evitino gli sport e l'attività fisica⁶⁰³.

RINITE, SINUSITE E POLIPI NASALI

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

Asma e rinite spesso coesistono nello stesso paziente⁶⁰⁴. I comuni allergeni come gli acari della polvere, gli epiteli di animali e, meno frequentemente, i pollini e l'aspirina o altri FANS, sono in grado di influire sia a livello nasale che bronchiale⁶⁰⁵⁻⁶⁰⁷.

Studi sulla relazione temporale tra l'esordio della rinite e quello dell'asma hanno dimostrato che la rinite precede frequentemente lo sviluppo dell'asma⁶⁰⁸. La maggior parte dei

pazienti affetti da asma - il 75% di quelli con asma allergico ed oltre l'80% di quelli con asma non allergico - si presenta con sintomi di rinite allergica stagionale o perenne^{604,609}.

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 e bronchiali sia caratterizzata da un infiltrato infiammatorio simile, comprendente eosinofili, mastociti e linfociti T, vi sono differenze nei meccanismi di ostruzione, correlate alle diversità strutturali tra naso e bronchi⁶¹⁰. Nella rinite, l'ostruzione nasale è, nella maggior parte dei casi, dovuta all'iperemia dei vasi sanguigni, mentre nell'asma l'ostruzione reversibile delle vie aeree è dovuta principalmente alla contrazione del muscolo liscio.

Nell'asma la flogosi della mucosa delle vie aeree causa lo sfaldamento dell'epitelio, l'ispessimento dello strato reticolare della membrana basale subepiteliale e l'ipertrofia del muscolo liscio delle vie aeree⁶¹¹. Nella rinite perenne l'epitelio generalmente non è sfaldato⁶¹².

Un trattamento ottimale della rinite può parzialmente migliorare l'asma coesistente (**Evidenza B**). Il trattamento farmacologico dell'asma e della rinite presenta aspetti comuni perché alcuni farmaci sono efficaci in entrambe le patologie (es. glucocorticoidi) e differenze, dal momento che alcuni farmaci sono selettivamente efficaci nei confronti della rinite (es. α -agonisti) ed altri nei confronti dell'asma (es. β -agonisti). Inoltre, alcuni farmaci sono più efficaci nella rinite che nell'asma (es. H_1 -antistaminici) (**Evidenza A**).

In caso di rinite allergica, la gestione della malattia comprende, oltre alla terapia farmacologica, anche l'evitare gli allergeni e l'immunoterapia specifica⁶¹³.

Nei pazienti con sola oculorinite allergica l'immunoterapia specifica può prevenire lo sviluppo di asma. L'immunoterapia specifica dovrebbe essere intrapresa precocemente al fine di modificare la progressione a lungo termine dell'infiammazione allergica e della malattia^{613,614}.

Alcuni nuovi farmaci, già disponibili o ancora in studio, presentano caratteristiche promettenti e dovrebbero essere valutati con ulteriori studi. Gli antagonisti dei leucotrieni appaiono efficaci nel ridurre la congestione nasale, gli eosinofili periferici e i sintomi diurni e notturni, anche se i dati attualmente disponibili sono a volte contrastanti. La terapia con anticorpi anti-IgE è una promettente nuova opzione terapeutica per la quale sono necessarie ulteriori valutazioni mediante trials clinici^{613,615}.

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.

La coesistenza tra sinusite e asma è nota da molti anni, ma è controverso se vi sia una relazione causale tra le due condizioni e se la sinusite possa influenzare la gravità dell'asma o se si tratti di due condizioni con simile eziopatogenesi che si sviluppano ed evolvono indipendentemente^{613,616,617}.

La diagnosi di sinusite si basa sulla conferma radiografica

(RX o TC) dei sintomi; i segni clinici della sinusite sono spesso troppo sfumati per fare una diagnosi⁶¹⁸. Il trattamento antibiotico della sinusite è stato associato ad un miglioramento a breve e medio termine dei sintomi; tale terapia sembra essere più efficace se gli antibiotici vengono somministrati per almeno 10 giorni⁶¹⁹ (**Evidenza B**). Il trattamento dovrebbe inoltre comprendere farmaci (decongestionanti topici nasali, o glucocorticoidi topici nasali) in grado di ridurre la congestione nasale. Per quanto questi farmaci siano importanti, rimangono però solo un trattamento di supporto rispetto al trattamento di fondo antiasmatico.

Polipi nasali

I polipi nasali, associati ad asma e rinite e, spesso, all'ipersensibilità all'aspirina⁶²⁰, si osservano soprattutto in pazienti di età superiore ai 40 anni e sono prevalenti nei pazienti con prove allergometriche cutanee negative. Diversi studi hanno evidenziato che dal 7 al 15% dei pazienti con asma ha polipi nasali, con la frequenza più alta di polipi tra i pazienti di età superiore ai 50 anni. Gli stessi studi hanno evidenziato che dal 36 al 96% dei pazienti intolleranti all'aspirina ha polipi nasali e che dal 29 al 70% dei pazienti con polipi nasali che afferiscono ai dipartimenti ORL ed alle cliniche allergiche, rispettivamente, sono anche affetti da asma^{620,621}. 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 glucocorticoidi e il trattamento steroideo topico ha un ruolo consolidato nella gestione di questa condizione. I pazienti con un'ostruzione nasale cronica che persiste nonostante il trattamento, possono beneficiare della chirurgia, sebbene il ruolo della chirurgia come trattamento efficace a lungo termine dei polipi nasali non sia stato ancora stabilito con precisione. La terapia della poliposi nasale può influire sul controllo dell'asma⁶¹³.

ASMA PROFESSIONALE

L'asma è la patologia respiratoria professionale più comune nei Paesi industrializzati⁶²² ed è definita come "asma causato dall'esposizione ad agenti presenti nell'ambiente di lavoro". Si stima che in circa il 9% dei casi di asma nell'adulto, comprendendo sia i casi di nuova insorgenza, sia gli aggravamenti di asma preesistente, vi sia una relazione con l'attività lavorativa⁶²².

Più di 300 sostanze sono state descritte come agenti eziologici di asma professionale⁶²⁵⁻⁶²⁷. Sebbene esse varino a seconda delle aree geografiche, isocianati e farina sembrano essere i più comuni in tutto il mondo⁶²³.

Negli anni recenti anche il lattice è divenuto un'importante causa di asma professionale, pertanto, al momento attuale, i lavoratori a più alto rischio sono verniciatori, panettieri e operatori sanitari.

Liste esaustive e aggiornate degli agenti eziologici di asma professionale sono disponibili su siti web (www.asmanet.com; www.asthme.csst.qc.ca)⁶²⁴

A seconda della presenza o meno di un periodo di latenza fra l'inizio dell'esposizione e la comparsa dei sintomi, si distinguono due tipi di asma professionale⁶²⁸. L'asma con periodo di latenza include tutte le forme di asma immunologicamente mediato o in cui un meccanismo immunologico, anche se non dimostrato, è fortemente sospettato. È il tipo più comune, e il periodo di latenza può essere di mesi o addirittura anni. Nella maggior parte dei casi le reazioni sono IgE-mediate, in alcuni casi è coinvolta l'immunità cellulo-mediata con i linfociti T, in altri casi il meccanismo immunologico non è noto.

L'asma senza periodo di latenza si identifica con l'asma da irritanti, il cui esempio più tipico è la sindrome da disfunzione reattiva delle vie aeree (RADS). In essa i sintomi tipici di asma, associati ad ostruzione delle vie aeree e/o a iperresponsività bronchiale, si presentano entro le 24 ore successive all'esposizione accidentale ad alte concentrazioni di un gas irritante, fumo o agente chimico in un soggetto precedentemente sano, e persistono per almeno tre mesi⁶³¹. La diagnosi di asma professionale dovrebbe essere presa in considerazione in ogni paziente adulto con recente insorgenza di asma o con peggioramento di asma preesistente. La diagnosi di asma professionale richiede un'anamnesi accurata sull'attività lavorativa attuale e precedente del paziente (anamnesi lavorativa), oltre all'anamnesi patologica, che deve anche indagare sulla relazione temporale fra sintomi e esposizione lavorativa. Il miglioramento o peggioramento al ritorno al lavoro suggeriscono una relazione positiva con l'ambiente di lavoro^{632,633}.

Dato che la gestione dell'asma professionale richiede frequentemente che il paziente cambi professione, la diagnosi comporta considerevoli implicazioni socio-economiche e medico-legali^{645, 634,635,636} ed è quindi importante che un'anamnesi suggestiva venga confermata da dati oggettivi.

Il primo step nell'iter diagnostico di asma professionale è la conferma dell'esistenza di asma bronchiale secondo le metodologie usuali. Successivamente deve essere dimostrato il legame causale (nesso di causa) fra esposizione lavorativa e sintomatologia. A questo scopo, il metodo di elezione (gold standard) è il test di broncostimolazione specifico (TPBS), che va però eseguito in Centri specializzati e dotati delle necessarie infrastrutture⁶³⁸. Un altro metodo utile, sia pure non privo di problemi interpretativi, è il monitoraggio del PEF almeno 4 volte al giorno per un periodo di 2 settimane durante l'esposizione lavorativa e per un periodo analogo durante l'astensione dal lavoro, confrontando le curve ottenute nei diversi periodi^{639,632,633}. Al monitoraggio del PEF si può utilmente associare la misura seriata dell'iperresponsività bronchiale non specifica all'inizio e alla fine, rispettivamente, del periodo lavorativo e del periodo non lavorativo⁶³⁷.

Una volta formulata la diagnosi, il provvedimento principale consiste nell'evitare completamente l'esposizione all'agente causale⁶³².

Tuttavia l'asma professionale può non essere completamente reversibile anche dopo parecchi anni di allontanamento dal fattore causale, specialmente quando il paziente ha accusato a lungo i sintomi prima della diagnosi^{640,641}.

La continuazione dell'esposizione all'agente causale può portare a riacutizzazioni asmatiche di crescente gravità e potenzialmente fatali⁶⁴², ad una minore probabilità di successiva remissione ed infine ad una compromissione permanente della funzionalità respiratoria. Il trattamento farmacologico è identico al trattamento per le altre forme di asma, ma non può sostituire una rigorosa prevenzione dell'esposizione ambientale.

La prevenzione dell'asma professionale si fonda su provvedimenti di prevenzione primaria, secondaria e terziaria. La prevenzione primaria sull'ambiente è la più importante, e riguarda l'eliminazione o la riduzione dell'esposizione, mediante sostituzione degli agenti a maggior potere asmogeno, adozione di linee di lavorazione in chiuso, utilizzo di presidi individuali efficaci (maschere ecc), la messa in atto di adeguate misure di controllo ambientale. La prevenzione secondaria, tramite la sorveglianza sanitaria, ha lo scopo di identificare i soggetti a rischio dotati di una particolare suscettibilità individuale e/o i segni preclinici di malattia. L'atopia può essere un fattore individuale predisponente per lo sviluppo di asma professionale in lavoratori esposti a sostanze asmogene ad alto peso molecolare. Tuttavia, dato il debole valore predittivo, la presenza di uno stato atopico non deve far escludere un soggetto dall'attività lavorativa, ma essere di stimolo a una sorveglianza più stringente. Il fumo di sigaretta può essere un fattore di rischio per asma professionale limitatamente all'esposizione ad alcuni agenti specifici (ad esempio sali di platino). La prevenzione terziaria ha lo scopo di individuare i soggetti in uno stadio precoce di malattia, al fine di limitare le conseguenze della malattia⁶²⁴.

L'asma professionale è strettamente associata alla rinite professionale: la prevalenza di rinite nei soggetti con asma professionale è del 76-92% e spesso i sintomi di rinite precedono l'insorgenza dell'asma⁶⁴³. Per questo, la rinite professionale può essere un marker della probabilità di sviluppare asma professionale^{643,644}.

ALLERGIA A LATTICE E ASMA

Nonostante l'aumento di attenzione al problema del lattice dell'ultimo decennio, reazioni allergiche IgE-mediate al lattice continuano ad essere riportate in letteratura.

I principali fattori di rischio per la sensibilizzazione sono una storia di ripetuti interventi chirurgici (specie in bambini con spina bifida dove la prevalenza di sensibilizzazione è del 29-72%) e l'esposizione professionale (specie negli operatori sanitari dove la prevalenza di sensibilizzazione è del 2-17%)^{646,647}.

Lo scatenamento dei sintomi nei soggetti sensibilizzati può derivare sia da un contatto diretto con manufatti in lattice, sia dall'inalazione di allergene aerodisperso, rilasciato soprattutto dai guanti. Quest'ultima è particolarmente importante nello

scatenamento delle patologie respiratorie, tra cui l'asma bronchiale⁶⁴⁷.

L'asma rappresenta un'importante patologia respiratoria professionale negli operatori sanitari, dove è riportata una prevalenza del 2.5%⁶⁴⁸. La diagnosi di asma da lattice si avvale di test *in vivo* (prick test, test d'uso, challenge inalatorio) e test *in vitro* (dosaggio di IgE specifiche)^{649,653}.

La prevenzione della sensibilizzazione può essere realizzata evitando l'esposizione agli allergeni di lattice; questo può essere ottenuto o con la sostituzione dei guanti in lattice con guanti di materiale alternativo o con l'impiego di guanti in lattice a basso contenuto proteico e privi di polvere lubrificante⁶⁵⁰. Nei soggetti con asma da lattice la cessazione dell'esposizione rappresenta un provvedimento elettivo. La riduzione dell'esposizione può essere considerata un'alternativa ragionevolmente sicura laddove la rimozione dall'esposizione comporterebbe un deterioramento socio-economico⁶⁵³.

INFEZIONI BRONCHIALI

Le infezioni bronchiali hanno un'importante relazione con l'asma, provocando respiro sibilante ed aumento dei sintomi in molti pazienti. Studi epidemiologici hanno dimostrato che i virus respiratori⁶⁵², forse la clamidia e raramente le infezioni batteriche⁶⁵³, sono gli agenti infettivi associati ad un aumento dei sintomi dell'asma. Il virus respiratorio che più comunemente causa respiro sibilante nell'infanzia è il virus respiratorio sinciziale⁶⁵¹, mentre i rinovirus, responsabili del comune raffreddore, sono i principali fattori scatenanti del respiro sibilante e del peggioramento dell'asma nei bambini più grandi e negli adulti⁶⁵⁴. Anche altri virus respiratori, come per esempio il virus parainfluenzale, il virus influenzale, l'adenovirus ed il coronavirus, sono i principali fattori scatenanti di respiro sibilante e del peggioramento dell'asma⁶⁵⁵.

Sono stati identificati diversi meccanismi potenzialmente responsabili di respiro sibilante e dell'aumento dell'iperresponsività 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 del rilascio di mediatori e la comparsa di una risposta asmatica ritardata ad antigeni inalati⁶⁵⁶. 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 infiammatoria⁶⁵⁷.

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 β_2 -agonisti a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria e la precoce introduzione di glucocorticoidi per via orale o l'aumento dei glucocorticoidi per via inalatoria. Dato che spesso i sintomi asmatici possono persistere per settimane dopo l'infezione, il trattamento antinfiammatorio dovrebbe essere continuato per settimane, per garantire un controllo adeguato dell'asma.

Il ruolo della terapia antivirale nella prevenzione delle riacutizzazioni asmatiche è attualmente allo studio. Il vaccino antinfluenzale con virus inattivato è sicuro se somministrato in adulti e bambini con asma, anche severa. Tutti gli asmatici dovrebbero ricevere il vaccino annualmente⁶⁸.

REFLUSSO GASTROESOFAGEO

La relazione tra l'aumento dei sintomi asmatici, soprattutto notturni, ed il reflusso gastroesofageo rimane una questione dibattuta, sebbene questa condizione abbia una prevalenza di quasi tre volte superiore in tutti i pazienti con asma⁶⁵⁸⁻⁶⁶¹.

La maggior parte di questi pazienti presenta anche ernia iatale; inoltre, l'uso di metilxantine potrebbe aumentare la probabilità di comparsa dei sintomi, per il rilassamento dello sfintere esofageo inferiore.

La diagnosi può essere posta con maggior certezza attuando il monitoraggio simultaneo del pH esofageo e della funzionalità respiratoria.

Dovrebbe essere prescritto un 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- H_2 o inibitori della pompa protonica, i farmaci che aumentano la pressione esofagea inferiore, e alzare la testata del letto. La chirurgia 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 chirurgico⁶⁶⁰⁻⁶⁶¹.

Nei soggetti con asma senza una chiara correlazione tra il reflusso gastroesofageo ed 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 terapia⁶⁶².

ASMA INDOTTO DA ASPIRINA (AIA)

Dal 4 al 28% dei pazienti asmatici adulti, raramente i bambini, presentano riacutizzazioni asmatiche scatenate dall'aspirina e da altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). La variabilità dipende dai criteri diagnostici⁶⁶³.

Il decorso della malattia ed il suo quadro clinico sono

caratteristici⁶⁶⁴. Nella maggior parte dei pazienti, la prima manifestazione dei sintomi si verifica nella terza-quarta decade di vita.

L'AIA è più frequente nel sesso femminile, in cui l'esordio dei sintomi è anche più precoce così come la progressione e la severità.

L'AIA può essere una condizione sottostimata in assenza dell'effettuazione routinaria del challenge con aspirina nei pazienti che non riferiscono sensibilità all'aspirina⁶⁶⁵.

Di solito il paziente riferisce un'intensa rinite vasomotoria, caratterizzata da una rinorrea intermittente e profusa.

Dopo alcuni mesi la congestione nasale diviene cronica ed un accertamento spesso rivela la presenza di poliposi nasale. 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 con 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 ed 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 ed arresto respiratorio^{664,666}.

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 adesione⁶⁶⁷. L'infiltrazione eosinofila a livello dei tessuti delle vie aeree è la caratteristica principale. Gli eosinofili sono 4 volte più numerosi nei pazienti con asma indotto da aspirina rispetto ai soggetti con asma non intolleranti all'aspirina, e 15 volte più numerosi rispetto alla popolazione non asmatica⁶⁶⁸. Nei pazienti con asma indotto da 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 eosinofili⁶⁶⁸. 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 leucotriene C4 (LTC4). Questo si spiega in parte con un polimorfismo genico del gene di LTC4 sintetasi, riscontrato nel 70% dei pazienti con asma indotto da aspirina⁶⁶⁹, una variante di un comune promotore che determina una predisposizione all'asma da sensibilità all'aspirina, tramite un rinforzo del meccanismo effettore della broncocostrizione. Rimane comunque sconosciuto l'esatto meccanismo attraverso il quale l'aspirina agisce sulla cicloossigenasi per scatenare la broncocostrizione.

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 paziente⁶⁰⁷.

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 esista un servizio di rianimazione cardiopolmonare. *In vitro* non esiste una prova adatta alla diagnosi clinica di routine. Quando è necessario confermare la diagnosi di asma indotto da aspirina, i pazienti potranno essere sottoposti alla prova di stimolazione quando l'asma è in fase di remissione ed il VEMS maggiore del 70% del predetto o del miglior valore personale. Le prove di stimolazione orale sono pericolose e comportano il rischio di determinare una grave riacutizzazione; dovrebbero essere sostituite dalla stimolazione inalatoria, più innocua, con aspirina-lisina⁶⁷⁰. La stimolazione nasale è meno sensibile ma più sicura rispetto al test inalatorio e può essere utilizzata come prova iniziale per la diagnosi di intolleranza all'aspirina⁶⁷¹. Tutte le prove di stimolazione dovrebbero essere eseguite alla mattina, in presenza di un medico altamente preparato ed esperto e con la possibilità di un intervento d'emergenza. La reazione alla prova è considerata positiva se si verifica una riduzione del VEMS o del PEF di almeno il 15%, associata a sintomi di ostruzione bronchiale ed irritazione nasale ed oculare; in assenza di queste caratteristiche cliniche, la reazione è considerata positiva solo se la caduta del VEMS o del PEF è maggiore del 20%.

L'intolleranza all'aspirina o ai FANS, una volta sviluppatasi, persiste per tutta la vita. I pazienti con asma indotto da aspirina dovrebbero evitare l'assunzione di aspirina e di tutti i prodotti che la contengono, degli altri analgesici che inibiscono la cicloossigenasi e dell'idrocortisone emulsionato⁶⁷²; tuttavia, questo non è sufficiente per prevenire la progressione della patologia infiammatoria. Dati preliminari suggeriscono che inibitori altamente selettivi di COX-2 (rofecoxib) possano costituire un'alternativa sicura per i pazienti con AIA⁶⁶⁵.

I glucocorticoidi continuano a costituire il trattamento principale, gli antileucotrienici potrebbero essere utilizzati per un controllo aggiuntivo della patologia^{607,673} (**Evidenza B**). Per i pazienti con asma e sensibilità ai FANS, affetti da un'altra patologia che richieda l'utilizzo di FANS, potrebbe essere eseguita la desensibilizzazione in ospedale, sotto la guida dello specialista⁶⁷³. Nella maggior parte dei pazienti con asma indotto da aspirina⁶⁰⁷, dopo la desensibilizzazione all'aspirina, l'ingestione quotidiana di alte dosi di aspirina riduce i sintomi legati all'infiammazione mucosale, soprattutto nasale.

ANAFILASSI ED 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. Potenzialmente qualsiasi agente in grado di attivare i mastociti o i basofili è causa di anafilassi. Le più comuni cause identificabili di anafilassi sono alimenti (arachidi, noci, crostacei), farmaci (es. antibiotici), punture di insetti, immunoterapia specifica, lattice che agiscono attraverso un meccanismo IgE mediato, ma anche mezzi di contrasto radiologici, miorilassanti e altri agenti

che agiscono attraverso un meccanismo non IgE mediato (anafilattoide)⁶⁷⁵.

I fattori di rischio per lo scatenamento di una crisi anafilattica comprendono un'anamnesi pregressa di anafilassi, la presenza di atopia, un'asma instabile steroidi-dipendente, l'immunoterapia, ed il concomitante uso di β -bloccanti o ACE inibitori⁶⁷⁶.

I sintomi dell'anafilassi comprendono rossore, prurito, orticaria ed angioedema; sintomi legati al coinvolgimento delle vie aeree superiori ed inferiori come stridore, dispnea, respiro sibilante o apnea, capogiri o sincope, con o senza ipotensione; e sintomi gastrointestinali come per esempio nausea, vomito, crampi e diarrea.

La diagnosi differenziale della crisi anafilattica acuta comprende l'orticaria acuta, l'asma, l'angioedema, l'infarto miocardico acuto, l'aritmia cardiaca, lo shock e l'ictus. 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 sforzo⁶⁷⁷.

Una crisi anafilattica a livello delle vie aeree potrebbe spiegare l'improvvisa insorgenza di riacutizzazioni asmatiche e la loro relativa resistenza a dosi acute di β_2 -agonisti nell'asma instabile grave^{678,679}. 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, glucocorticoidi 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 in urgenza con adrenalina predosata⁶⁷⁶.

Nel caso dei bambini è utile predisporre un piano di emergenza personalizzato e addestrare il personale scolastico sulla condotta da tenere in caso di emergenze allergologiche⁶⁸⁰.

Nel caso di pazienti con reazioni allergiche a puntura di Imenotteri l'ITS rappresenta un'importante opzione terapeutica in quanto è efficace nella maggioranza dei soggetti. Nei pazienti con pregresse reazioni allergiche sistemiche gravi a veleno di Imenotteri sussiste l'indicazione assoluta all'immunoterapia specifica con veleno di Imenotteri. In caso di reazioni sistemiche lievi l'ITS è da considerare in caso di soggetti ad alto rischio di esposizione e in soggetti con grave compromissione della qualità di vita per il timore di successive reazioni⁶⁸¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of abeta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-92.
2. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 547-54.
3. Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EE, Neijens HJ. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 653-9.
4. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-8.
5. Chan-Yeung M, Leriche J, Maclean L, Lam S. Comparison of cellular and protein changes in bronchial lavage fluid of symptomatic and asymptomatic patients with red cedar asthma on follow-up examination. *Clin Allergy* 1988; 18: 359-65.
6. Gibson PG, Wong BJ, Hepperle MJ, Kline PA, Girgis-Gabardo A, Guyatt G, et al. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 525-32.
7. Gupta D, Aggarwal AN, Subalaxmi MV, Jindal SK. Assessing severity of asthma: spirometric correlates with visual analogue scale (VAS). *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000; 42: 95-100.
8. Sears MR. Increasing asthma mortality—fact or artifact? *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 957-60.
9. 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: 1565-70.
10. Lebowitz MD. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 166-74.
11. National Heart, Lung, and Blood Institute. Statement on Technical Standards for Peak Flow Meters. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services; 1991. NIH Pub. No. 92-2133.
12. Standardization of spirometry—1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285-98.
13. Reijonen TM, Korppi M. One-year follow-up of young children hospitalized for wheezing: the influence of early anti-inflammatory therapy and risk factors for subsequent wheezing and asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 113-9.
14. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report of Working Party for Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16: Suppl: 5-40S.
15. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 24: 16 Suppl: 2-8S.
16. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37: 423-9.
17. Godfrey S, Kamburoff PL, Nairn JR. Spirometry, lung volumes and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years. *Br J Dis Chest* 1970; 64: 15-24.
18. Gregg I, Nunn AJ. Peak expiratory flow in normal subjects. *Br Med J* 1973; 3: 282-4.
18. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 323-30.
19. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rate. Relationship to symptom and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 323-30.
20. 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: 1320-5.
21. 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. Available from <http://www.nhlbi.nih.gov>.
22. Asher I, Boner A, Chuchalin A, Custovic A, Dagli E, Haus M, et al. Prevention of allergy and asthma: interim report. *Allergy* 2000; 55: 1069-88.

23. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000; 55: 2-10.
24. Bousquet J, Yssel H, Vignola AM. Is allergic asthma associated with delayed fetal maturation or the persistence of conserved fetal genes? *Allergy* 2000; 55: 1194-7.
25. Warner JO, Warner JA, Pohunek P, Rao R, Marguet C, Clough JB, et al. Markers of allergy & inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 53-7.
26. Jarrett EE, Miller HR. Production and activities of IgE in helminth infection. *Prog Allergy* 1982; 31: 178-233.
27. Jenmalm MC, Bjorksten B. Cord blood levels of immunoglobulin G subclass antibodies to food and inhalant allergens in relation to maternal atopy and the development of atopic disease during the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 34-40.
28. Glovsky MM, Ghekiere L, Rejzek E. Effect of maternal immunotherapy on immediate skin test reactivity, specific rye I IgG and IgE antibody, and total IgE of the children. *Ann Allergy* 1991; 67: 21-4.
29. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
30. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996; 51: 89-93.
31. Zeiger RS. Secondary prevention of allergic disease: an adjunct to primary prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 127-38.
32. Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998; 132: 1004-9.
33. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
34. 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: 502-7.
35. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Multicentre Allergy Study Group. Lancet* 2000; 356: 1392-7.
36. Chan-Yeung M, McClean PA, Sandell PR, Slutsky AS, Zamel N. Sensitization to cat without direct exposure to cats. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 762-5.
37. Ichikawa K, Iwasaki E, Baba M, Chapman MD. High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 754-61.
38. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 611-7.
39. Platts-Mills TA, Vaughan JW, Blumenthal K, Pollart Squillace S, Sporik RB. Serum IgG and IgG4 antibodies to Fel d 1 among children exposed to 20 microg Fel d 1 at home: relevance of a nonallergic modified Th2 response. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 126-9.
40. Holt PG, Macaubas C. Development of long-term tolerance versus sensitisation to environmental allergens during the perinatal period. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 782-7.
41. Warner JO. Worldwide variations in the prevalence of atopic symptoms: what does it all mean? *Thorax* 1999; 54 Suppl 2: S46-51.
42. 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: 538-43.
43. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322: 390-5.
44. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-5.
45. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 229-38.
46. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children [published erratum appears in *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1047]. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-6.
47. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 444S-50S.
48. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-12.
49. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998; 53: 117-23.

50. 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: 220-8.
51. 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: 133-8.
52. 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: 403-10.
53. Likura Y, Nasipitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992; 68: 233-6.
54. 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: 116-24.
55. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children—a 14-year study. *Pediatrics* 1968; 42: 793-802.
56. Custovic A, Simpson A, Woodcock A. Importance of indoor allergens in the induction of allergy and elicitation of allergic disease. *Allergy* 1998; 53: 115-20.
57. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998; 317: 1105-10; discussion 10.
58. Gotzsche PC, Johansen HK, Hammarquist C, Burr ML. House dust mite control measures for asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2.
59. Woodcock A, Custovic A. Role of the indoor environment in determining the severity of asthma. *Thorax* 1998; 53 Suppl 47-51S.
60. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1442-6.
61. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 983-6.
62. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1046-60.
63. Turner KJ, Dowse GK, Stewart GA, Alpers MP, Woolcock AJ. Prevalence of asthma in the South Fore people of the Okapa District of Papua New Guinea. Features associated with a recent dramatic increase. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 77: 158-62.
64. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 135-8.
65. Carswell F, Birmingham K, Oliver J, Crewes A, Weeks J. The respiratory effects of reduction of mite allergen in the bedrooms of asthmatic children—a double-blind controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 386-96.
66. Wickman M, Emenius G, Egmar AC, Axelsson G, Pershagen G. Reduced mite allergen levels in dwellings with mechanical exhaust and supply ventilation. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 109-14.
67. Custovic A, Taggart SC, Kennaugh JH, Woodcock A. Portable dehumidifiers in the control of house dust mites and mite allergens. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 312-6.
68. Niven R, Fletcher AM, Pickering AC, Custovic A, Sivoir JB, Preece AR, et al. Attempting to control mite allergens with mechanical ventilation and dehumidification in British houses. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 756-62.
69. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Hallam C, Craven M, Brutsche M, et al. Manchester Asthma and Allergy Study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 252-8.
70. 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: 1246-52.
71. 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: 1012-7.
72. 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: 471-4.

73. 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: 730-4.
74. McDonald LG, Tovey E. The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 599-608.
75. Woodfolk JA, Hayden ML, Miller JD, Rose G, Chapman MD, Platts-Mills TA. Chemical treatment of carpets to reduce allergen: a detailed study of the effects of tannic acid on indoor allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 19-26.
76. Kalra S, Owen SJ, Hepworth J, Woodcock A. Airborne house dust mite antigen after vacuum cleaning [letter]. *Lancet* 1990; 336: 449.
77. Colloff MJ. Use of liquid nitrogen in the control of house dust mite populations. *Clin Allergy* 1986; 16: 41-7.
78. Colloff MJ, Taylor C, Merrett TG. The use of domestic steam cleaning for the control of house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1061-6.
79. Custovic A, Green R, Fletcher A, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, et al. Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f 1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 94-8.
80. De Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne cat allergen (Fel d I). Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1334-9.
81. Klucka CV, Ownby DR, Green J, Zoratti E. Cat shedding of Fel d I is not reduced by washings, Allerpet- C spray, or acepromazine. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1164-71.
82. Green R, Simpson A, Custovic A, Faragher B, Chapman M, Woodcock A. The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy* 1999; 54: 484-8.
83. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. 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: 1356-63.
84. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lukk P. Removal of cockroach allergen from innercity homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 842-6.
85. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997; 52: 905-14.
86. Vandenplas O, Delwiche JP, Depelchin S, Sibille Y, Vande Weyer 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: 887-91.
87. Hunt LW, Boone-Orke JL, Fransway AF, Fremstad CE, Jones RT, Swanson MC, et al. A medical-centerwide, multidisciplinary approach to the problem of natural rubber latex allergy. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 765-70.
88. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001; 345: 1529-36.
89. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
90. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-S3.
91. 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: 890-9.
92. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 669-74.
93. Gardiner PV, Ward C, Booth H, Allison A, Hendrick DJ, Walters EH. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1006-11.
94. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32-42.
95. Bacci E, Di Franco A, Bartoli ML, Carnevali S, Cianchetti S, Dente FL, Giannini D, Vagaggini B, Ruocco L, Paggiaro PL. Comparison of antiinflammatory and clinical effects of beclomethasone dipropionate and salmeterol in moderate asthma. *Eur Respir J* 20: 66-72, 2002.
96. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700-5.

97. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1659-65.
98. 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: 2594-603.
99. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al. Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2583-93.
100. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 487-95.
101. Hall IP. Pharmacogenetics of asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 449-51.
102. Anderson SD, Rozea PJ, Dolton R, Lindsay DA. Inhaled and oral bronchodilator therapy in exercise induced asthma. *Aust N Z J Med* 1975; 5: 544-50.
103. Shaw RJ, Waller JF, Hetzel MR, Clark TJ. Do oral and inhaled terbutaline have different effects on the lung? *Br J Dis Chest* 1982; 76: 171-6.
104. Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
105. Bisgaard H. A metal aerosol holding chamber devised for young children with asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 856-60.
106. 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: 233-8.
107. Newhouse MT. Emergency department management of life-threatening asthma. Are nebulizers obsolete? *Chest* 1993; 103: 661-3.
108. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1736-44.
109. 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: 236-53.
110. Giannini D, Di Franco A, Bacci E, Dente FL, Taccola M, Vagaggini B, Paggiaro PL. The protective effect of salbutamol using different devices on methacholine bronchoconstriction. *Chest* 117: 1319-1323, 2000.
111. Newman SP. A comparison of lung deposition patterns between different asthma inhalers. *J Aerosol Med* 1995; 8 Suppl 3: 21-6S.
112. Dolovich M. New delivery systems and propellants. *Can Respir J* 1999; 6: 290-5.
113. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFCbeclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12: 1346-53.
114. 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: 1235-40.
115. Woodcock A, Williams A, Batty L, Masterson C, Rossetti A, Cantini L. Effects on lung function, symptoms, and bronchial hyperreactivity of low-dose inhaled beclomethasone dipropionate given with HFA-134a or CFC propellant. *J Aerosol Med*. 2002 ; 15: 407-414.
116. Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH, Holgate ST. Inhaled beclomethasone dipropionate downregulates airway lymphocyte activation in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 86-90.
117. Olivieri D, Chetta A, Del Donno A, Bertorelli G, Casalini A, Pesci A, Testi R, Foresi A. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1864-1871.
118. Chetta A, Zanini A, Foresi A, Del Donno M, Castagnaro A, D'Ippolito R, Baraldo S, Testi R, Saetta M, Olivieri D. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 751-757.
119. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
120. 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: 332-6.
121. Martin RJ, Szeffler SJ, Chinchilli VM, Kraft M, Dolovich M, Boushet HA, Cherniack RM, Craig TJ, Drazen JM, et al. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1377-1383.

122. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma [published erratum appears in *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 511]. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 457-63.
123. 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: 1405-11.
124. 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 Apr; 159(4 Pt 1): 1043-51
125. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1715-1721
126. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
127. 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: 688-700.
128. Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. *Eur Respir J* 1995; 8: 590-2.
129. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-55.
130. 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: 1739-48.
131. Selroos O, Halme M. Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry powder inhaler. *Thorax* 1991; 46: 891-4.
132. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992; 5: 1068-74.
133. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.
134. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-9.
135. 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: 827-32.
136. 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: 722-7.
137. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8-14.
138. 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: 130-5.
139. 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: 571-9.
140. 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: 776-8.
141. Dunlap NE, Fulmer JD. Corticosteroid therapy in asthma. *Clin Chest Med* 1984; 5: 669-83.
142. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791-801.
143. 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: 271-92.
144. Health advisory for new asthma drug. Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services, 1998. Available from <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00810.html>.

145. Inhaled corticosteroids and severe viral infections. Executive Committee. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 223-8.
146. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL. Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 305-8.
147. Norris AA. Pharmacology of sodium cromoglycate. *Clin Exp Allergy* 1996; 26 Suppl 4: 5-7S.
148. Diaz P, Galleguillos FR, Gonzalez MC, Pantin CF, Kay AB. Bronchoalveolar lavage in asthma: the effect of disodium cromoglycate (cromolyn) on leukocyte counts, immunoglobulins, and complement. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 41-8.
149. Devalia JL, Rusznak C, Abdelaziz MM, Davies RJ. Nedocromil sodium and airway inflammation *in vivo* and *in vitro*. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S51-7.
150. Edwards AM. Sodium cromoglycate (Intal) as an anti-inflammatory agent for the treatment of chronic asthma. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 612-23.
151. Bel EH, Timmers MC, Hermans J, Dijkman JH, Sterk PJ. The long-term effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to methacholine in nonatopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 21-8.
152. Szefer SJ, Nelson HS. Alternative agents for antiinflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: S23-35.
153. Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994; 7: 579-91.
154. 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: 1907-14.
155. 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: 1006-8.
156. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 1380-8.
157. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 325-32.
158. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993; 92: 64-77.
159. Reed CE, Offord KP, Nelson HS, Li JT, Tinkelman DG. Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Beclomethasone Dipropionate-Theophylline Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 14-23.
160. 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: 1412-8.
161. 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: 2754-60.
162. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, Macdonald C, Chung KF, Barnes PJ. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax* 2000; 55: 837-41.
163. Paggiaro PL, Giannini D, Di Franco A, Testi R. Comparison of inhaled salmeterol and individually dose-titrated slow-release release theophylline in patients with reversible airway obstruction. *Eur Respir J*, 9: 1689-1695, 1996.
164. 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: 256-63.
165. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
166. Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995; 333: 499-506.
167. Boulet LP. Long- versus short-acting beta 2-agonists. Implications for drug therapy. *Drugs* 1994; 47: 207-22.
168. Roberts JA, Bradding P, Britten KM, Walls AF, Wilson S, Gratziau C, et al. The long-acting beta2-agonist salmeterol xinafoate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 275-82.

169. Wallin A, Sandstrom T, Soderberg M, Howarth P, Lundback B, Della-Cioppa G, et al. The effects of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma.
Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 79-86.
170. Li X, Ward C, Thien F, Bish R, Bamford T, Bao X, et al. An antiinflammatory effect of salmeterol, a long acting beta(2) agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma.
Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1493-9.
171. Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, Egerod I, Dahl R, Faurschou P. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebo-controlled study.
Eur Respir J. 2002 ; 20: 1378-1385.
172. Derom EY, Pauwels RA. Time course of bronchodilating effect of inhaled formoterol, a potent and long acting sympathomimetic.
Thorax 1992; 47: 30-3.
173. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufo R, Novak R, McFadden ER Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma.
N Engl J Med 1998; 339: 141-6.
174. Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, Bel EH, Dijkman JH, Sterk PJ. Long-term effects of a long acting beta 2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma.
N Engl J Med 1992; 327: 1198-203.
175. Giannini D, Carletti A, Dente FL, Bacci E, Di Franco A, Vagaggini B, Paggiaro PL. Tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge.
Chest, 110: 1452-1457, 1996.
176. Palmqvist M, Ibsen T, Mellen A, Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients.
Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 244-9.
177. 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: 1420-5.
178. 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: 622-5.
179. 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: 463-70.
180. 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: 1368-73.
181. 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: 219-24.
182. 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: 1481-8.
183. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, Tattersfield A. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial.
Am J Respir Crit Care Med. 2001 Oct 15; 164 (8 Pt 1): 1392-7.
184. Kavuru M, Melamed J, Gross G, Laforce C, House K, Prillaman B, Baitinger L, Woodring A, Shah T. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 ; 105: 1108-1116.
185. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J, White MV, Woodring A, Baitinger L, House K, Prillaman B, Shah T. Combined salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg in the diskus device for the treatment of asthma.
Am J Respir Crit Care Med. 2000 ; 161: 527-34.
186. Zetterstrom O, Buhl R, Melle H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S, Ekstrom T. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone.
Eur Respir J. 2001; 18: 262-8.
187. 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: 1684-8.
188. Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenberg 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: 2484-9.
189. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group.
Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 594- 9.

190. 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: 996-1001.
191. Wallaert B, Brun P, Ostinelli J, Murciano D, Champel F, Blaive B, et al. A comparison of two long-acting beta-agonists, oral bambuterol and inhaled salmeterol, in the treatment of moderate to severe asthmatic patients with nocturnal symptoms. The French Bambuterol Study Group. *Respir Med* 1999; 93: 33-8.
192. Crompton GK, Ayres JG, Basran G, Schiraldi G, Brusasco V, Eivindson A, et al. Comparison of oral bambuterol and inhaled salmeterol in patients with symptomatic asthma and using inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 824-8.
193. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57-62.
194. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
195. Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC, Evans R, Gleich GJ, Cohn J. Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1381-9.
196. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-8.
197. 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: 478-83.
198. 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: 1123-9.
199. 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: 1862-8.
200. Barnes N, Wei LX, Reiss TF, Leff JA, Shingo S, Yu C, Edelman JM. Analysis of montelukast in mild persistent asthmatic patients with near-normal lung function. *Respir Med*. 2001; 95: 379-86
201. 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: 87-90.
202. 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: 578-85.
203. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, Vereja H, Viejo JL, Villasante C, Gonzalez-Esteban J, Picado C; CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax*. 2003; 58: 204-10.
204. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA; Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax*. 2003 ; 58: 211-6.
205. Busse W, Nelson H, Wolfe J, Kalberg C, Yancey SW, Rickard KA. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1075-80.
206. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening A, Haahtela T, Holgate ST, Picado C, Leff JA. Montelukast or salmeterol combined with an inhaled steroid in adult asthma: design and rationale of a randomized, double-blind comparative study (the IMPACT Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy-trial). *Respir Med*. 2000 ; 94: 612-21
207. Currie GP, Lee DK, Haggart K, Bates CE, Lipworth BJ. Effects of montelukast on surrogate inflammatory markers in corticosteroid-treated patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 1232-8.
208. 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: 1187-94.
209. Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, Taccola M, Vagaggini B, Paggiaro PL. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 237-240.

210. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999; 21: 241-51.
211. 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: 708-13.
212. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet*. 2003; 361: 587-94. Review.
213. Rafferty P, Jackson L, Smith R, Holgate ST. Terfenadine, a potent histamine H1-receptor antagonist in the treatment of grass pollen sensitive asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 229-35.
214. Dijkman JH, Hekking PR, Molkenboer JF, Nierop G, Vanderschueren R, Bernheim J, et al. Prophylactic treatment of grass pollen-induced asthma with cetirizine. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 483-90.
215. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, Glovsky MM, Grossman J, Kaiser H, et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 923-32.
216. Kurosawa M. Anti-allergic drug use in Japan—the rationale and the clinical outcome. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 299-306.
217. Hill JM, Tattersfield AE. Corticosteroid sparing agents in asthma. *Thorax* 1995; 50: 577-82.
218. Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF, Geddes DM. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet* 1990; 336: 137-40.
219. Mullarkey MF, Lammert JK, Blumenstein BA. Longterm methotrexate treatment in corticosteroiddependent asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 577-81.
220. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
221. 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: 509-14.
222. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman I, Wallin B. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroiddependent asthma. Auranofin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 317-24.
223. 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: 349-54.
224. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998; 92: 1059-65.
225. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a metaanalysis. *Chest* 1997; 112: 29-33.
226. Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, Sperber K, Richmond GW, Abramson S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999; 91: 126-33.
227. 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: 810-5.
228. 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: 413-20.
229. Kamada AK, Hill MR, Ikle DN, Brenner AM, Szeffler SJ. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 873-82.
230. Siracusa A, Brugnami G, Fiordi T, Areni S, Severini C, Marabini A. Troleandomycin in the treatment of difficult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 677-82.
231. Bonifazi F, Bilò MB. Efficacy of specific immunotherapy in allergic asthma: myth or reality? *Allergy*. 1997; 52: 698-710.
232. Passalacqua G, Canonica GW. Long lasting efficacy of specific immunotherapy. *Allergy* 2002; 57: 275-6.
233. Moller E, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 251-6.
234. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes of Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-48.
235. Durham SR, Till SJ. Immunological changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-165.

236. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Bousquet J and Van Cauwenberge P eds
J Allergy Clin Immunol 2001; 108 : S173-S175
237. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy.
Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87 (Suppl 1): 47-55.
238. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993; 92: 644-51.
239. Hamid QA, Schotman E, Jacobson MR, Walker SM, Durham SR. Increases in IL-12 messenger RNA+cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 254-60.
240. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102: 98-106.
241. Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma.
J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 292-305.
242. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials.
Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 969-74.
243. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children.
N Engl J Med 1997; 336: 324-31.
244. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review.
Allergy 1999; 54: 1022-41.
245. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper.
J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 558-62.
246. Liggett SB. Polymorphisms of the b2-adrenergic receptor and asthma.
Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: S156-62.
247. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercise-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993; 87: 331-44.
248. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma.
Lancet 1990; 336: 1391-6.
249. Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A, et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 257-61.
250. 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: 181-4.
251. 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: 324-7.
252. O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG, Chambers DK, Bernstein A. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 1: 1418-20.
253. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987; 82: 59-64.
254. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A metaanalysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999; 107: 363-70.
255. 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: 545-8.
256. Lewith GT, Watkins AD. Unconventional therapies in asthma: an overview. *Allergy* 1996; 51: 761-9.
257. Ziment I. Recent advances in alternative therapies. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 71-8.
258. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328: 246-52.
259. Passalacqua G, Senna GE. Terapie e diagnostiche complementari e alternative per l'asma e le malattie allergiche. Documento AIPO-SIMER. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio (in corso di stampa).
260. Linde K, Jobst K, Panton J. Acupuncture for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
261. Kleijnen J, ter Riet G, Knipschild P. Acupuncture and asthma: a review of controlled trials. *Thorax* 1991; 46: 799-802.
262. Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
263. Lodha R, Bagga A. Traditional Indian systems of medicine. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29: 37-41.

264. Singh V, Wisniewski A, Britton J, Tattersfield A. Effect of yoga breathing exercises (pranayama) on airway reactivity in subjects with asthma. *Lancet* 1990; 335: 1381-3.
265. Nogrady SG, Furnass SB. Ionisers in the management of bronchial asthma. *Thorax* 1983; 38: 919-22.
266. Balon J, Aker PD, Crowther ER, Danielson C, Cox PG, O'Shaughnessy D, et al. A comparison of active and simulated chiropractic manipulation as adjunctive treatment for childhood asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1013-20.
267. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
268. Dennis J. Alexander technique for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
269. Beamon S, Falkenbach A, Fainburg G, Linde K. Speleotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
270. Bowler SD, Green A, Mitchell CA. Buteyko breathing techniques in asthma: a blinded randomised controlled trial. *Med J Aust* 1998; 169: 575-8.
271. Van der Molen T, Meyboom-de Jong B, Mulder HH, Postma DS. Starting with a higher dose of inhaled corticosteroids in primary care asthma treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 158: 121-5
272. Gershman NH, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Low- and high-dose fluticasone propionate in asthma; effects during and after treatment. *Eur Respir J*. 2000 ; 15: 11-8.
273. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, Dochkorn R, Kundu S, Zhang J, Seidenberg BC, Reiss TF. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-152.
274. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, DeLucca PT, Gormley GJ, Pearlman DS. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double blind trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 97-104.
275. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Creel A, Dhillon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction in a majority of subjects with mild stable asthma. *Respir Med* 1993; 87: 439-444.
276. Paggiaro PL, Dente FL. Terapia steroidea inalatoria in mono-somministrazione giornaliera nel trattamento dell'asma. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2001; 16: 438-447.
277. Giannini D, Di Franco A, Tonelli M, Bartoli ML, Carnevali S, Cianchetti S, Bacci E, Dente FL, Vagaggini B, Paggiaro PL. Fifty µg of inhaled fluticasone propionate (FP) are effective in stable asthmatics previously treated with higher dose of FP. *Respir Med* 2003; 97: 463-467.
278. Israle E, Chervinsky PS, Friedman B, van Bavel J, Skalky CS, Ghannam AF, Bid SR, Edelman JM. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 847-854.
279. Busse W, Nelson H, Wolfe J, et al. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1075-1080.
280. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boon R, Yancey SW, Rickard KA. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120: 423-430.
281. Ducharme FM. Anti-leukotriene as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *BMJ* 2002; 324: 1545-1551
282. 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: 288-98.
283. Malo JL, Cartier A, Merland N, Ghezzi H, Burek A, Morris J, et al. Four-times-a-day dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, budesonide, to control moderate to severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 624-8.
284. Otulana BA, Varma N, Bullock A, Higenbottam T. High dose nebulized steroid in the treatment of chronic steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1992; 86: 105-8.
285. Hill JM. Nebulised corticosteroids in the treatment of patients with asthma. *Thorax* 1999; 54: 661-3.
286. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997; 34: 443-67.
287. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996; 90: 69-77.
288. Oj JA, Thorsson L, Bisgaard H. Lung deposition of inhaled drugs increases with age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1819-22.
289. Pedersen S, Steffensen G, Ekman I, Tonnesson M, Borga O. Pharmacokinetics of budesonide in children with asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 31: 579-82.

290. Agertoft L, Andersen A, Weibull E, Pedersen S. Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. *Arch Dis Child* 1999; 80: 241-7.
291. 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: 976-82.
292. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a doseresponse study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 29-33.
293. Jonasson G, Carlsen KH, Blomqvist P. Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids. *Eur Respir J* 1998; 12: 1099-104.
294. 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: 773-80.
295. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52: 1-34.
296. MacKenzie CA, Weinberg EG, Tabachnik E, Taylor M, Havnen J, Crescenzi K. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 856-60.
297. Price JF, Weller PH. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir Med* 1995; 89: 363-8.
298. Meltzer EO, Orgel HA, Ellis EF, Eigen HN, Hemstreet MP. Long-term comparison of three combinations of albuterol, theophylline, and beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 2-11.
299. Katz Y, Lebas FX, Medley HV, Robson R. Fluticasone propionate 50 micrograms BID versus 100 micrograms BID in the treatment of children with persistent asthma. Fluticasone Propionate Study Group. *Clin Ther* 1998; 20: 424-37.
300. Henriksen JM, Dahl R. Effects of inhaled budesonide alone and in combination with low-dose terbutaline in children with exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 993-7.
301. Shapiro GG. Childhood asthma: update. *Pediatr Rev* 1992; 13: 403-12.
302. Henriksen JM. Effect of inhalation of corticosteroids on exercise induced asthma: randomised double blind crossover study of budesonide in asthmatic children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 248-9.
303. 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: 1252-7.
304. Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. On behalf of the Italian Study Group. *Chest* 2000; 117: 440-6.
305. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1.
306. Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990; 336: 649-51.
307. Noble V, Ruggins NR, Everard ML, Milner AD. Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. *Arch Dis Child* 1992; 67: 285-8.
308. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child* 1993; 69: 351-5.
309. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 14-20.
310. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 126-31.
311. Gleeson JG, Price JF. Controlled trial of budesonide given by the nebulizer in preschool children with asthma. *BMJ* 1988; 297: 163-6.
312. 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: 1500-6.
313. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292-5.

314. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated in patients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997; 130: 191-6.
315. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997; 131: 919-21.
316. Bulow SM, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE, et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999; 104: e77.
317. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 181-5.
318. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-53.
319. Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 388-94.
320. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child* 1999; 80: 343-7.
321. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 126-30.
322. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 547-51.
323. Van Woensel JB, Wolfs TF, van Aalderen WM, Brand PL, Kimpen JL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997; 52: 634-7.
324. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
325. Konig P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, et al. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122: 219-26.
326. 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: 178-83.
327. Kraemer R, Sennhauser F, Reinhardt M. Effects of regular inhalation of beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate on bronchial hyperreactivity in asthmatic children. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 119-23.
328. Hopp RJ, Degan JA, Phelan J, Lappe J, Gallagher GC. Cross-sectional study of bone density in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 189- 92.
329. Kinberg KA, Hopp RJ, Biven RE, Gallagher JC. Bone mineral density in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 490-7.
330. Boot AM, de Jongste JC, Verberne AA, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 379-84.
331. Baraldi E, Bollini MC, De Marchi A, Zacchello F. Effect of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children: a longitudinal evaluation. *Eur Respir J* 1994; 7: 710-4.
332. 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: 143-8.
333. Martinati LC, Sette L, Chiocca E, Zaninotto M, Plebani M, Boner AL. Effect of beclomethasone dipropionate nasal aerosol on serum markers of bone metabolism in children with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 986-91.
334. Wolthers OD, Juul A, Hansen M, Muller J, Pedersen S. The insulin-like growth factor axis and collagen turnover in asthmatic children treated with inhaled budesonide. *Acta Paediatr* 1995; 84: 393-7.
335. Wolthers OD, Riis BJ, Pedersen S. Bone turnover in asthmatic children treated with oral prednisolone or inhaled budesonide. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 341-6.
336. Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, Karonen SL, Sorva A. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 808-15.
337. Birkebaek NH, Esberg G, Andersen K, Wolthers O, Hassager C. Bone and collagen turnover during treatment with inhaled dry powder budesonide and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1995; 73: 524-7.

338. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1152-5.
339. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992; 326: 600-4.
340. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormonereplacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1189-95.
341. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-7.
342. Kroger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17: 75-85.
343. Tylavsky FA, Anderson JJ, Talmage RV, Taft TN. Are calcium intakes and physical activity patterns during adolescence related to radial bone mass of white college-age females? *Osteoporos Int* 1992; 2: 232-40.
344. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC Jr. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1227-33.
345. Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Bergstrom R, Ljunghall S. Diet, bone mass, and osteocalcin: a cross-sectional study. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 86-93.
346. Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1330-3.
347. Gordon CL, Halton JM, Atkinson SA, Webber CE. The contributions of growth and puberty to peak bone mass. *Growth Dev Aging* 1991; 55: 257-62.
348. Valimaki MJ, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, Laitinen K, Alhava E, Heikkinen J, et al. Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. *BMJ* 1994; 309: 230-5.
349. Hansen OR, Nokkentved K. [Adverse effects in children treated with ACTH in infantile spasm]. *Ugeskr Laeger* 1989; 151: 2194-5.
350. 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: 1064-9.
351. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JT, et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 466-74.
352. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MV. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 369-75.
353. Ribeiro LB. Budesonide: safety and efficacy aspects of its long-term use in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 73-8.
354. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-81.
355. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1049-55.
356. Balfour-Lynn L. Effect of asthma on growth and puberty. *Pediatrician* 1987; 14: 237-41.
357. Ninan TK, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child* 1992; 67: 703-5.
358. Kerrebijn KF. Beclomethasone dipropionate in longterm treatment of asthma in children. *J Pediatr* 1976; 89: 821-6.
359. Varsano I, Volovitz B, Malik H, Amir Y. Safety of 1 year of treatment with budesonide in young children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 914-20.
360. Ruiz RG, Price JF. Growth and adrenal responsiveness with budesonide in young asthmatics. *Respir Med* 1994; 88: 17-20.
361. Godfrey S, Balfour-Lynn L, Tooley M. A three- to five-year follow-up of the use of the aerosol steroid, beclomethasone dipropionate, in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 335-9.
362. Godfrey S, Konig P. Treatment of childhood asthma for 13 months and longer with beclomethasone dipropionate aerosol. *Arch Dis Child* 1974; 49: 591-6.
363. Nassif E, Weinberger M, Sherman B, Brown K. Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 518-29.

364. Graff-Lonnevig V, Kraepelien S. Long-term treatment with beclomethasone dipropionate aerosol in asthmatic children with special reference to growth. *Allergy* 1979; 34: 57-61.
365. Francis RS. Long-term beclomethasone dipropionate aerosol therapy in juvenile asthma. *Thorax* 1976; 31: 309-14.
366. Brown DC, Savacool AM, Letizia CM. A retrospective review of the effects of one year of triamcinolone acetonide aerosol treatment on the growth patterns of asthmatic children. *Ann Allergy* 1989; 63: 47-51.
367. Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N Engl J Med* 1993; 329: 1703-8.
368. Clay MM, Pavia D, Newman SP, Lennard-Jones T, Clarke SW. Assessment of jet nebulisers for lung aerosol therapy. *Lancet* 1983; 2: 592-4.
369. Brown HM, Bhowmik M, Jackson FA, Thantrey N. Beclomethasone dipropionate aerosols in the treatment of asthma in childhood. *Practitioner* 1980; 224: 847-51.
370. Verini M, Verrotti A, D'Arcangelo A, Misticoni G, Chiarelli F, Morgese G. Long-term therapy in childhood asthma: clinical and auxological effects. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1990; 12: 169-73.
371. Phillip M, Aviram M, Leiberman E, Zadik Z, Giat Y, Levy J, et al. Integrated plasma cortisol concentration in children with asthma receiving long-term inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12: 84-9.
372. Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Duiverman EJ, van Houwelingen HC, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91: 1121-6.
373. Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1715-9.
374. Brown HM, Storey G. Beclomethasone dipropionate steroid aerosol in treatment of perennial allergic asthma in children. *Br Med J* 1973; 3: 161-4.
375. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 967-76.
376. De Benedictis FM, Medley HV, Williams L. Longterm study to compare safety and efficacy of fluticasone propionate (FP) with beclomethasone dipropionate (BDP) in asthmatic children. *Eur Respir J* 1998; 12: 142S.
377. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999; 134: 422-7.
378. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J* 1999; 13: 87-94.
379. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 521-35.
380. Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch Paediatric Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-95.
381. Weiner P, Berar-Yanay N, Davidovich A, Magadle R. Nocturnal cortisol secretion in asthmatic patients after inhalation of fluticasone propionate. *Chest* 1999; 116: 931-4.
382. Lipworth BJ, Clark DJ. Effects of airway calibre on lung delivery of nebulised salbutamol. *Thorax* 1997; 52: 1036-9.
383. Falcoz C, Horton J, Mackie AE, Harding SM, Daley-Yates PT. Pharmacokinetics of fluticasone propionate inhaled via the Diskhaler and Diskus powder devices in patients with mild-to-moderate asthma. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 31-7.
384. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML, et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr* 1998; 132: 472-7.
385. Price JF, Russell G, Hindmarsh PC, Weller P, Heaf DP, Williams J. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 178-86.
386. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991; 303: 163-5.
387. Wolthers OD, Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids. *Pediatrics* 1992; 89: 839-42.
388. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1507-12.

389. Visser MJ, van Aalderen WM, Elliott BM, Odink RJ, Brand PL. Short-term growth in asthmatic children using fluticasone propionate. *Chest* 1998; 113: 584-6.
390. Bisgaard H. Systemic activity of inhaled topical steroid in toddlers studied by knemometry. *Acta Paediatr* 1993; 82: 1066-71.
391. Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993; 68: 673-6.
392. 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: 193-7.
393. Ferguson AC, Murray AB, Tze WJ. Short stature and delayed skeletal maturation in children with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 461-6.
394. Sprock A. Growth pattern in 200 children with asthma. *Ann Allergy* 1965; 23: 608-11.
395. Hauspie R, Susanne C, Alexander F. A mixed longitudinal study of the growth in height and weight in asthmatic children. *Hum Biol* 1976; 48: 271-83.
396. Hauspie R, Susanne C, Alexander F. Maturational delay and temporal growth retardation in asthmatic boys. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 200-6.
397. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. The effect on growth of childhood asthma. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 683-8.
398. McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ* 1998; 316: 668-72.
399. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 478-88.
400. Goldstein DE, Konig P. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics* 1983; 72: 60-4.
401. Prael P, Jensen T, Bjerregaard-Andersen H. Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy. Results of serum cortisol, ACTH stimulation test and 24 hour urinary free cortisol excretion. *Allergy* 1987; 42: 541-4.
402. Warner JO. The down-side of early intervention with inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 999-1001.
403. Pedersen S. Early use of inhaled steroids in children with asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 995-9.
404. Abuekteish F, Kirkpatrick JN, Russell G. Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 1995; 50: 674-6.
405. Phelan MC. Beclomethasone mania. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 871-2.
406. Meyboom RH, de Graaf-Breederveld N. Budesonide and psychic side effects. *Ann Intern Med* 1988; 109: 683.
407. Connett G, Lenny W. Inhaled budesonide and behavioural disturbances. *Lancet* 1991; 338: 634-5.
408. Lewis LD, Cochrane GM. Psychosis in a child inhaling budesonide. *Lancet* 1983; 2: 634.
409. 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: 888-90.
410. Muns G, Bergmann KC. [Local and systemic side effects of inhaled corticosteroids—what is reliable?]. *Pneumologie* 1993; 47: 201-8.
411. Williams J, Cooper S, Wahedna I, Wong CS, Macfarlane J. Inhaled steroids and their effects on voice and throat—a questionnaire survey. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A741.
412. Matusiewicz S, Williamson IJ, Brown PJ, Greening AP, Crompton GK. A survey of voice problems and cough in patients taking inhaled aerosol corticosteroids. *Eur Respir J* 1991; 4: 484S.
413. Shaw L, al-Dlaigan YH, Smith A. Childhood asthma and dental erosion. *ASDC J Dent Child* 2000; 67: 102-6, 82.
414. McDerra EJ, Pollard MA, Curzon ME. The dental status of asthmatic British school children. *Pediatr Dent* 1998; 20: 281-7.
415. Kankaala TM, Virtanen JI, Larmas MA. Timing of first fillings in the primary dentition and permanent first molars of asthmatic children. *Acta Odontol Scand* 1998; 56: 20-4.
416. 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: 137-40.
417. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988; 81: 624-9.

418. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983; 71: 13-8.
419. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990; 86: 350-6.
420. Webb MS, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child* 1986; 61: 15-9.
421. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 512-6.
422. Bahceciler 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.
423. Pearlman DS, Lampl KL, Dowling PJ Jr, Miller CJ, Bonuccelli CM. Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clin Ther* 2000; 22: 732-47.
424. 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: 424-8.
425. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998; 279: 1181-6.
426. 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: E48.
427. Jones TR, Labelle M, Belley M, Champion E, Charette L, Evans J, et al. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 191-201.
428. Knorr B, Larson P, Nguyen HH, Holland S, Reiss TF, Chervinsky P, et al. Montelukast dose selection in 6-to 14-year-olds: comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 786-93.
429. Adkins JC, Brogden RN. Zafirlukast. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of asthma. *Drugs* 1998; 55: 121-44.
430. Reinus JF, Persky S, Burkiewicz JS, Quan D, Bass NM, Davern TJ. Severe liver injury after treatment with the leukotriene receptor antagonist zafirlukast. *Ann Intern Med* 2000; 133: 964-8.
431. Spector SL, Smith LJ, Glass M. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. ACCOLATE Asthma Trialists Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 618-23.
432. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF, Glass M, Hanby LA, Bonuccelli CM. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. The Zafirlukast Trialists Group. *Clin Ther* 1997; 19: 675-90.
433. Nathan RA, Bernstein JA, Bielory L, Bonuccelli CM, Calhoun WJ, Galant SP, et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 935-42.
434. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, Bonuccelli CM, Hanby LA. The leukotriene D4-receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 1999; 134: 273-9.
435. 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: 655-8.
436. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 187-90.
437. 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. p. 55-65.
438. Kuzemko JA, Bedford S, Wilson L, Walker SR. A comparison of betamethasone valerate aerosol and sodium cromoglycate in children with reversible airways obstruction. *Postgrad Med J* 1974; 50 Suppl 4: 53-9S.
439. Ng SH, Dash CH, Savage SJ. Betamethasone valerate compared with sodium cromoglycate in asthmatic children. *Postgrad Med J* 1977; 53: 315-20.
440. Francis RS, McEnery G. Disodium cromoglycate compared with beclomethasone dipropionate in juvenile asthma. *Clin Allergy* 1984; 14: 537-40.
441. Sarsfield JK, Sugden E. A comparative study of betamethasone valerate aerosol and sodium cromoglycate in children with severe asthma. *Practitioner* 1977; 218: 128-32.

442. Hiller EJ, Milner AD. Betamethasone 17 valerate aerosol and disodium cromoglycate in severe childhood asthma. *Br J Dis Chest* 1975; 69: 103-6.
443. Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Sharpe MJ, Menendez R, Bierman CW. Double-blind evaluation of nebulized cromolyn, terbutaline, and the combination for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 449-54.
444. Selcow JE, Mendelson LM, Rosen JP. Clinical benefits of cromolyn sodium aerosol (MDI) in the treatment of asthma in children. *Ann Allergy* 1989; 62: 195-9.
445. Eigen H, Reid JJ, Dahl R, Del Bufalo C, Fasano L, Gunella G, et al. Evaluation of the addition of cromolyn sodium to bronchodilator maintenance therapy in the long-term management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 612-21.
446. 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: 913-20.
447. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
448. Henry RL, Hiller EJ, Milner AD, Hodges IG, Stokes GM. Nebulised ipratropium bromide and sodium cromoglycate in the first two years of life. *Arch Dis Child* 1984; 59: 54-7.
449. Bertelsen A, Andersen JB, Busch P, Daugbjerg P, Friis B, Hansen L, et al. Nebulised sodium cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis. A multicentre double-blind placebo controlled study. *Allergy* 1986; 41: 266-70.
450. 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: 1060-4.
451. Furfaro S, Spier S, Drblik SP, Turgeon JP, Robert M. Efficacy of cromoglycate in persistently wheezing infants. *Arch Dis Child* 1994; 71: 331-4.
452. Hiller EJ, Milner AD, Lenney W. Nebulized sodium cromoglycate in young asthmatic children. Double-blind trial. *Arch Dis Child* 1977; 52: 875-6.
453. Geller-Bernstein C, Levin S. Nebulised sodium cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis in infants and young children. *Respiration* 1982; 43: 294-8.
454. Cogswell JJ, Simpkins MJ. Nebulised sodium cromoglycate in recurrently wheezy preschool children. *Arch Dis Child* 1985; 60: 736-8.
455. Glass J, Archer LN, Adams W, Simpson H. Nebulised cromoglycate, theophylline, and placebo in preschool asthmatic children. *Arch Dis Child* 1981; 56: 648-51.
456. Furukawa CT, Shapiro GG, Bierman CW, Kraemer MJ, Ward DJ, Pierson WE. A double-blind study comparing the effectiveness of cromolyn sodium and sustained-release theophylline in childhood asthma. *Pediatrics* 1984; 74: 453-9.
457. Rachelefsky GS, Shapiro G, Eigen H, Taussig L. Detrimental effects of hypotonic cromolyn sodium. *J Pediatr* 1992; 121: 992-3.
458. Pedersen S. Effects of food on the absorption of theophylline in children. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 704-9.
459. Pedersen S, Steffensen G. Absorption characteristics of once-a-day slow-release theophylline preparation in children with asthma. *J Pediatr* 1987; 110: 953-9.
460. Levy G, Koysooko R. Pharmacokinetic analysis of the effect of theophylline on pulmonary function in asthmatic children. *J Pediatr* 1975; 86: 789-93.
461. Mitenko PA, Ogilvie RI. Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med* 1973; 289: 600-3.
462. 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: 531-7.
463. Pollock J, Kiechel F, Cooper D, Weinberger M. Relationship of serum theophylline concentration to inhibition of exercise-induced bronchospasm and comparison with cromolyn. *Pediatrics* 1977; 60: 840-4.
464. Hendeles L, Iafate RP, Weinberger M. A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release theophylline products. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 95-135.
465. 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: 663-7.
466. 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: 17-20.
467. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985; 15: 79-85.

468. Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, Dorsett CS. Acute and chronic theophylline therapy in exercise-induced bronchospasm. *Pediatrics* 1977; 60: 845-9.
469. Chow OK, Fung KP. Slow-release terbutaline and theophylline for the long-term therapy of children with asthma: a Latin square and factorial study of drug effects and interactions. *Pediatrics* 1989; 84: 119-25.
470. Roddick LG, South RT, Mellis CM. Value of combining an oral sympathomimetic agent with oral theophylline in asthmatic children. *Med J Aust* 1979; 118: 153-4.
471. Stratton D, Carswell F, Hughes AO, Fysh WJ, Robinson P. Double-blind comparisons of slow-release theophylline, ketotifen and placebo for prophylaxis of asthma in young children. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 163-7.
472. Groggins RC, Lenney W, Milner AD, Stokes GM. Efficacy of orally administered salbutamol and theophylline in pre-schoolchildren with asthma. *Arch Dis Child* 1980; 55: 204-6.
473. Hendeles L, Weinberger M, Szefer S, Ellis E. Safety and efficacy of theophylline in children with asthma. *J Pediatr* 1992; 120: 177-83.
474. Baker MD. Theophylline toxicity in children. *J Pediatr* 1986; 109: 538-42.
475. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990; 64: 241-57.
476. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 297-301.
477. Furukawa CT, Shapiro GG, DuHamel T, Weimer L, Pierson WE, Bierman CW. Learning and behaviour problems associated with theophylline therapy. *Lancet* 1984; 1: 621.
478. Furukawa CT, DuHamel TR, Weimer L, Shapiro GG, Pierson WE, Bierman CW. Cognitive and behavioral findings in children taking theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 83-8.
479. Lindgren S, Lokshin B, Stromquist A, Weinberger M, Nassif E, McCubbin M, et al. Does asthma or treatment with theophylline limit children's academic performance? *N Engl J Med* 1992; 327: 926-30.
480. Von Berg A, Berdel D. Formoterol and salbutamol metered aerosols: comparison of a new and an established beta-2-agonist for their bronchodilating efficacy in the treatment of childhood bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 89-93.
481. Graff-Lonnevig V, Browaldh L. Twelve hours' bronchodilating effect of inhaled formoterol in children with asthma: a double-blind cross-over study versus salbutamol. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 429-32.
482. Barbato A, Cracco A, Tormena F, Novello A Jr. The first 20 minutes after a single dose of inhaled salmeterol in asthmatic children. *Allergy* 1995; 50: 506-10.
483. Simons FE, Soni NR, Watson WT, Becker AB. Bronchodilator and bronchoprotective effects of salmeterol in young patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 840-6.
484. Langton Hower S, Hobbs J, French D, Lenney W. Pilgrim's progress: the effect of salmeterol in older children with chronic severe asthma. *Respir Med* 1995; 89: 435-40.
485. Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 423-8.
486. 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: 1887-92.
487. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 221-34.
488. 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: 194-201.
489. 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: 424-9.
490. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981; 36: 629-32.
491. Henriksen JM, Agertoft L, Pedersen S. Protective effect and duration of action of inhaled formoterol and salbutamol on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1176-82.
492. 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: 527-30.
493. Nyberg L, Kennedy BM. Pharmacokinetics of terbutaline given in slow-release tablets. *Eur J Respir Dis* 1984; 134 Suppl: 119-39.

494. Hultquist C, Lindberg C, Nyberg L, Kjellman B, Wettrell G. Pharmacokinetics of intravenous terbutaline in asthmatic children. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 13: 11-20.
495. Morgan DJ. Clinical pharmacokinetics of beta-agonists. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 270-94.
496. Fuglsang G, Pedersen S, Borgstrom L. Dose-response relationships of intravenously administered terbutaline in children with asthma. *J Pediatr* 1989; 114: 315-20.
497. Lonnerholm G, Foucard T, Lindstrom B. Oral terbutaline in chronic childhood asthma; effects related to plasma concentrations. *Eur J Respir Dis* 1984; 134 Suppl: 205-10.
498. Pedersen S. Aerosol treatment of bronchoconstriction in children, with or without a tube spacer. *N Engl J Med* 1983; 308: 1328-30.
499. Pedersen S. Treatment of acute bronchoconstriction in children with use of a tube spacer aerosol and a dry powder inhaler. *Allergy* 1985; 40: 300-4.
500. 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: 506-13.
501. Formgren H. Clinical comparison of inhaled terbutaline and orciprenaline in asthmatic patients. *Scand J Respir Dis* 1970; 51: 203-11.
502. Yuksel B, Greenough A. Effect of nebulized salbutamol in preterm infants during the first year of life. *Eur Respir J* 1991; 4: 1088-92.
503. Wilkie RA, Bryan MH. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987; 111: 278-82.
504. Sosulski R, Abbasi S, Bhutani VK, Fox WW. Physiologic effects of terbutaline on pulmonary function of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2: 269-73.
505. Kao LC, Durand DJ, Nickerson BG. Effects of inhaled metaproterenol and atropine on the pulmonary mechanics of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 74-80.
506. Cabal LA, Larrazabal C, Ramanathan R, Durand M, Lewis D, Siassi B, et al. Effects of metaproterenol on pulmonary mechanics, oxygenation, and ventilation in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987; 110: 116-9.
507. Kraemer R, Frey U, Sommer CW, Russi E. Short-term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device, in wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 347-51.
508. Nussbaum E, Eyzaguirre M, Galant SP. Dose-response relationship of inhaled metaproterenol sulfate in preschool children with mild asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 1072-5.
509. Ahlstrom H, Svenonius E, Svensson M. Treatment of asthma in pre-school children with inhalation of terbutaline in Turbuhaler compared with Nebuhaler. *Allergy* 1989; 44: 515-8.
510. Pool JB, Greenough A, Gleeson JG, Price JF. Inhaled bronchodilator treatment via the nebulizer in young asthmatic patients. *Arch Dis Child* 1988; 63: 288-91.
511. Yuksel B, Greenough A, Maconochie I. Effective bronchodilator treatment by a simple spacer device for wheezy premature infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 782-5.
512. Conner WT, Dolovich MB, Frame RA, Newhouse MT. Reliable salbutamol administration in 6- to 36-month-old children by means of a metered dose inhaler and Aerochamber with mask. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 263-7.
513. Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors. *Thorax* 1987; 42: 100-4.
514. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Nebulised salbutamol does have a protective effect on airways in children under 1 year old. *Arch Dis Child* 1988; 63: 479-83.
515. Lenney W, Evans NA. Nebulized salbutamol and ipratropium bromide in asthmatic children. *Br J Dis Chest* 1986; 80: 59-65.
516. Lenney W, Milner AD. At what age do bronchodilator drugs work? *Arch Dis Child* 1978; 53: 532-5.
517. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986; 2: 1424-5.
518. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1061-4.
519. Seidenberg J, Mir Y, von der Hardt H. Hypoxaemia after nebulised salbutamol in wheezy infants: the importance of aerosol acidity. *Arch Dis Child* 1991; 66: 672-5.
520. Holmgren D, Bjure J, Engstrom I, Sixt R, Sten G, Wennergren G. Transcutaneous blood gas monitoring during salbutamol inhalations in young children with acute asthmatic symptoms. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14: 75-9.

521. Larsson S, Svedmyr N, Thiringer G. Lack of bronchial beta adrenoceptor resistance in asthmatics during long-term treatment with terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 93-100.
522. Bengtsson B, Fagerstrom PO. Extrapulmonary effects of terbutaline during prolonged administration. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 726-32.
523. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1188-91.
524. Davis A, Vickerson F, Worsley G, Mindorff C, Kazim F, Levison H. Determination of dose-response relationship for nebulized ipratropium in asthmatic children. *J Pediatr* 1984; 105: 1002-5.
525. Boner AL, Vallone G, De Stefano G. Effect of inhaled ipratropium bromide on methacholine and exercise provocation in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 81-5.
526. Svenonius E, Arborelius M Jr, Wiberg R, Ekberg P. Prevention of exercise-induced asthma by drugs inhaled from metered aerosols. *Allergy* 1988; 43: 252-7.
527. Bratteby LE, Foucard T, Lonnerholm G. Combined treatment with ipratropium bromide and beta-2-adrenoceptor agonists in childhood asthma. *Eur J Respir Dis* 1986; 68: 239-47.
528. Greenough A, Yuksel B, Everett L, Price JF. Inhaled ipratropium bromide and terbutaline in asthmatic children. *Respir Med* 1993; 87: 111-4.
529. Groggins RC, Milner AD, Stokes GM. Bronchodilator effects of clemastine, ipratropium bromide, and salbutamol in preschool children with asthma. *Arch Dis Child* 1981; 56: 342-4.
530. Duchame FM, Davis GM. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and frequent low doses of salbutamol in the management of mild and moderate acute pediatric asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 479-85.
531. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anti-cholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
532. Beasley CR, Rafferty P, Holgate ST. Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrovent) nebuliser solution. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 1197-8.
533. Mann JS, Howarth PH, Holgate ST. Bronchoconstriction induced by ipratropium bromide in asthma: relation to hypotonicity. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 469.
534. 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.
535. Beasley R, Miles J, Fishwick D, Leslie H. Management of asthma in the hospital emergency department. *Br J Hosp Med* 1996; 55: 253-7.
536. FitzGerald JM. Development and implementation of asthma guidelines. *Can Respir J* 1998; 5 Suppl A: 85- 8A.
537. 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: 1804-9.
538. 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: 3462-4.
539. 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: 1602-9.
540. Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilisers. *BMJ* 1996; 312: 79-82.
541. 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: 1236-41.
542. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999; 353: 364-9.
543. 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: 540-6.
544. Turner MO, Gafni A, Swan D, FitzGerald JM. A review and economic evaluation of bronchodilator delivery methods in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2113-8.
545. Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. On behalf of the Italian Study Group. *Chest* 2000; 117: 440-6.
546. Findley LJ, Sahn SA. The value of chest roentgenograms in acute asthma in adults. *Chest* 1981; 80: 535-6.

547. Gershel JC, Goldman HS, Stein RE, Shelov SP, Ziprkowski M. The usefulness of chest radiographs in first asthma attacks. *N Engl J Med* 1983; 309: 336-9.
548. 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: 2043-6.
549. Cates C, FitzGerald JM, O'Byrne PM. *Asthma. Clin Evidence* 2000; 3: 686-700.
550. Chien JW, Ciufo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000; 117: 728-33.
551. Nannini LJ Jr, Pendino JC, Corna RA, Mannarino S, Quispe R. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *Am J Med* 2000; 108: 193-7.
552. 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: 1842-6.
553. 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: 1847-53.
554. 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: 41-7.
555. Shrestha M, Bidadi K, Gourlay S, Hayes J. Continuous vs intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe acute asthma in adults. *Chest* 1996; 110: 42-7.
556. 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: 290-4.
557. Cheong B, Reynolds SR, Rajan G, Ward MJ. Intravenous beta agonist in severe acute asthma. *BMJ* 1988; 297: 448-50.
558. Salmeron S, Brochard L, Mal H, Tenailon A, Henry-Amar M, Renon D, et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicenter, double-blind, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1466-70.
559. Lawford P, Jones BJM, Milledge JS. Comparison of intravenous and nebulised salbutamol in initial treatment of severe asthma. *BMJ* 1978; 1: 84.
560. 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: 365-72.
561. 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: 1862-8.
562. 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: 971-7.
563. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4.
564. 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: 2119-26.
565. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
566. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988; 260: 527-9.
567. 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: 298-303.
568. 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.
569. 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: 2201-3.
570. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 698-703.
571. FitzGerald JM, Shragge D, Haddon J, Jennings B, Lee J, Bai T, et al. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J* 2000; 7: 61-7.

572. 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.
573. 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.
574. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000; 172: 96.
575. Manthous CA, Hall JB, Caputo MA, Walter J, Klocksieben JM, Schmidt GA, et al. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 310-4.
576. Henderson SO, Acharya P, Kilagbhan T, Perez J, Korn CS, Chan LS. Use of heliox-driven nebulizer therapy in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 141-6.
577. Kass JE, Terregino CA. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest* 1999; 116: 296-300.
578. FitzGerald JM, Macklem P. Fatal asthma. *Annu Rev Med* 1996; 47: 161-8.
579. Grunfeld A, Fitzgerald JM. Discharge considerations in acute asthma. *Can Respir J* 1996; 3: 322-24.
580. British Thoracic Society Standards of Care Committee. 2002. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 57: 192-211.
581. FitzGerald JM, Grunfeld A. The management of acute life threatening asthma. In: FitzGerald JM, Ernst P, Boulet LP, O'Byrne PM, eds. *Evidence-based asthma management*. Hamilton, Ont: BC Decker; 2000. p. 233-44.
582. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 385-7.
583. Menitove SM, Goldring RM. Combined ventilator and bicarbonate strategy in the management of status asthmaticus. *Anj Med* 1983; 74: 898-901.
584. Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G. Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 607-15.
585. Behbehani NA, Al-Mane F, D'Yachkova Y, Pare P, FitzGerald JM. Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma: the role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* 1999; 115: 1627-31.
586. Nahum A, Tuxen DV. The management of the asthma patient in the intensive care unit. In: FitzGerald JM, Ernst P, Boulet LP, O'Byrne PM, eds. *Evidencebased asthma management*. Hamilton, Ont: BC Dekker; 2000. p. 245-61.
587. 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: 1534-8.
588. 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: 1160-8.
589. 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.
590. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 509-17.
591. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S330-6.
592. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1091-5.
593. 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: 1170-4.
594. 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. NIH Pub. No. 93-3279A.
595. 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: 150-4.
596. 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: 686-95.
597. Fung DL. Emergency anesthesia for asthma patients. *Clin Rev Allergy* 1985; 3: 127-41.

598. Kingston HG, Hirshman CA. Perioperative management of the patient with asthma. *Anesth Analg* 1984; 63: 844-55.
599. Oh SH, Patterson R. Surgery in corticosteroid-dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53: 345-51.
600. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr* 1997; 27: 53-77.
601. Tan WC, Tan CH, Teoh PC. The role of climatic conditions and histamine release in exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Acad Med Singapore* 1985; 14: 465-9.
602. 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: 479-84.
603. Ram FS, Robinson SM, Black PN. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
604. 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: 301-4.
605. 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: 419-24.
606. Shibasaki M, Hori T, Shimizu T, Isoyama S, Takeda K, Takita H. Relationship between asthma and seasonal allergic rhinitis in schoolchildren. *Ann Allergy* 1990; 65: 489-95.
607. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 5-13.
608. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-5.
609. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991; 46: 895-901.
610. 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: 877-83.
611. Jeffery PK. Bronchial biopsies and airway inflammation. *Eur Respir J* 1996; 9: 1583-7.
612. Lim MC, Taylor RM, Naclerio RM. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 136-44.
613. Bousquet and the ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *JACI* 2001; 108 (supl 5): S147-S334.
614. Bouquet J et al. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87 (supl): 38-42.
615. Schultz A et al. Novel approaches in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Immunol* 2003; 3: 21-27.
616. Ten Brinke et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 621-6.
617. Borish L. Sinusitis and asthma: entering the realm of evidence-based medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 606-8.
618. Rossi OV, Pirila T, Laitinen J, Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 103: 209-13.
619. Morris P. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3.
620. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 243-9.
621. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E, et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 99-103.
622. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999; 107: 580-7.
623. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997; 349: 1465-9.
624. American thoracic Society Workshop. Proceedings of the first Jack Pepys occupational Asthma Symposium. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 450-71.
625. 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.
626. Newman LS. Occupational asthma. Diagnosis, management, and prevention. *Clin Chest Med* 1995; 16: 621-36.

627. Fabbri LM, Caramori G, Maestrelli P. Etiology of occupational asthma. In: Roth RA, ed. *Comprehensive toxicology: toxicology of the respiratory system*. Vol. 8. Cambridge: Pergamon Press; 1997. p. 425-35.
628. 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.
629. Maestrelli P, Fabbri LM, Malo JL. Occupational allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, eds. *Allergy*, 2nd edition. London: Mosby Wolfe; 1999. p. 141-53.
630. Frew A, Chang JH, Chan H, Quirce S, Noertjojo K, Keown P, et al. T-lymphocyte responses to plicatic acid human serum albumin conjugate in occupational asthma caused by western red cedar. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 841-7.
631. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-84.
632. Malo J-L, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 3317-328.
633. Moscato G, De Zotti R, Galdi E, Maestrelli P, Paggiaro PL, Perfetti L, Romano C, Siracusa A, Galimberti M. Memorandum su Diagnosi di Asma Professionale. Gruppo di studio su "allergie professionali" della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2000; 10: 1-15.
634. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L, et al. Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest* 1999; 115: 249-256.
635. Moscato G, Rampulla C. Costs of occupational asthma and of occupational COPD. *Review. Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 109-114.
636. Malo GL, Ghezzi H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 528-532.
637. 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: 592-8.
638. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2612-29.
639. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo J-L, Burge PS, Coifman R. Statement on self monitoring of peak expiratory flow in the investigation of occupational asthma. Official Statement. *Eur Respir J* 1995; 8: 1605-1610.
640. 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: 1326-9.
641. 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: 753-6.
642. 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: 1494-8.
643. Malo J-L, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 1513-15.
644. Siracusa A et al. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1519-34.
645. Malo JL. Compensation for occupational asthma in Quebec. *Chest* 1990; 98: 236-9S.
646. Turjanmaa K, Alenius H, Reunala T, Palosuo T. Recent developments in latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 407-12.
647. Tarlo S. Natural rubber latex allergy and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 27-31.
648. Vandenplas O, Delwiche JP, Evrard G, et al. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 54-60.
649. Vandenplas O, Tarlo SM, Charous L. Latex allergy. In *Asthma in the Workplace*, edn 2. Edited by Bernstein L, Chan-Yeung M, Malo JL, et al., New York: Marcel Dekker; 1999: 425-444.
650. Moscato G, Crippa M, Belleri L, Cortona G, Toffoletto F, De Angeli P, Dellabianca A, Galdi E, Leghissa P, Pisati G, Baruffini A, Previdi M. Linee guida per la prevenzione delle reazioni allergiche a lattice nei pazienti e negli operatori sanitari. *G Ital Med Lav Erg* 2001; 23: 4: 442-447.
651. Vandenplas O, Jamart J, Delwiche JP, et al. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 125-130.
652. 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.

653. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21: 301-13.
654. Grunberg K, Sterk PJ. Rhinovirus infections: induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 2: 65-73S.
655. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998; 53: 922-32.
656. 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: 573-8.
657. Busse WW. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 671-83.
658. Field SK. Gastroesophageal reflux and asthma: are they related? *J Asthma* 1999; 36: 631-44.
659. 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.
660. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1882-8.
661. Nelson HS. Is gastroesophageal reflux worsening your patients with asthma. *J Resp Dis* 1990; 11: 827-44.
662. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
663. Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin-sensitive asthma. *Chest* 1985; 87: 386-91.
664. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 617-22.
665. Szczeklik A et al. Natural History of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6.
666. Szczeklik A, Virchow C, Schmitz-Schumann M. Pathophysiology and pharmacology of aspirin-induced asthma. In: Page CP, Barnes PJ, eds. *Pharmacology of asthma: handbook of experimental pharmacology. Vol. 98. Berlin: Springer-Verlag; 1991.p.291-314.*
667. 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: 90-6.
668. Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 355-7.
669. Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S142-6.
670. Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990; 3: 527-34.
671. 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: 581-6.
672. Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawska-Mysik G, Sek S. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 530-6.
673. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 547-59.
674. 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: 11-9.
675. Kemp SF et al. Anaphylaxis : a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 341-8.
676. 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: S465-528.
677. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 106- 11.
678. Emery NL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML. Self-reported food reactions and their associations with asthma. *West J Nurs Res* 1996; 18: 643-54.
679. Baker JC, Duncanson RC, Tunnicliffe WS, Ayres JG. Development of a standardized methodology for double-blind, placebo-controlled food challenge in patients with brittle asthma and perceived food intolerance. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 1361-7.
680. Moneret-Vautrin DA et al. Food anaphylaxis in schools: evaluation of the management plan and the efficiency of the emergency kit. *Allergy* 2001; 56: 1023-5.
681. Position Paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms (EAACI). *Allergy* 1993; 48: 36-46.

CAPITOLO

8

**RACCOMANDAZIONI
PER LA RICERCA**

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica che colpisce persone di ogni età, razza, etnia e rappresenta un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo. Di conseguenza, vi è considerevole interesse scientifico per una serie di argomenti, tra cui: 1) identificare i meccanismi fisiopatologici dell'asma; 2) determinare i fattori di rischio dell'asma e sviluppare metodi per la loro identificazione; 3) valutare gli effetti a lungo termine dei trattamenti terapeutici in vigore e sviluppare nuovi schemi terapeutici; 4) identificare e sviluppare strategie che migliorino il controllo dell'asma e la qualità della vita del paziente asmatico. L'elaborazione e la valutazione di metodi per incorporare i risultati delle nuove ricerche nella cura del paziente asmatico e la misura dell'impatto socio-economico hanno contribuito ai notevoli progressi ottenuti nel controllo dell'asma negli ultimi dieci anni. Tuttavia, restano in sospeso molte questioni, molti rami della ricerca devono ancora essere esplorati e in questo capitolo saranno fornite alcune indicazioni relative agli importanti quesiti ancora irrisolti. Particolare interesse va rivolto a quei Paesi in via di sviluppo dove le risorse sanitarie locali sono scarse e rappresentano quindi un ostacolo all'adozione dei programmi di trattamento dell'asma.

1. **Genetica dell'asma:** è ormai noto che l'asma è una malattia ereditabile. Il progressivo aumento della sua prevalenza negli ultimi vent'anni evidenzia tuttavia che i fattori ambientali ed i fattori genetici sono concomitanti nello sviluppo dell'asma, dato che il background genetico della popolazione non è cambiato significativamente in questo periodo. È dunque necessario chiarire come la predisposizione genetica interagisca con il fattore temporale relativo all'esposizione ambientale e ai fattori allergenici che attivano il sistema immunitario (ad esempio in utero o durante i primi giorni di vita), tanto da causare o predisporre l'individuo a sviluppare l'asma. Definire queste interazioni è uno dei punti chiave per lo sviluppo di metodi di prevenzione efficaci. Le ricerche future sono anche rivolte ad identificare le basi genetiche della diversa risposta individuale al trattamento terapeutico degli individui asmatici (farmacogenetica).
2. **Meccanismi patogenetici dell'asma:** sono necessarie ulteriori ricerche per ampliare la conoscenza dei meccanismi molecolari, cellulari ed immunologici responsabili dell'asma, della sua gravità e cronicizzazione. Una miglior conoscenza degli eventi che attivano, regolano e perpetuano l'infiammazione bronchiale in risposta a stimoli di tipo immunologico e non immunologico può portare allo sviluppo di nuovi obiettivi di trattamento. Inoltre, sono necessari metodi affidabili, preferibilmente non invasivi, che permettano di monitorare l'intensità dell'infiammazione bronchiale. Importanti priorità sono costituite dallo studio del rapporto tra le lesioni anatomopatologiche e le misure di funzionalità

respiratoria, e dal miglioramento della comprensione dei meccanismi di rimodellamento della parete delle vie aeree. Un'area di studio promettente è anche l'identificazione dei meccanismi che regolano la funzione dei recettori delle vie aeree, dal momento che esistono evidenze che suggeriscono, ad esempio, che il deficit dei recettori beta-adrenergici può essere un fattore responsabile dello sviluppo dell'asma e del suo rapido aggravamento.

3. **Prevenzione:** le misure di prevenzione primaria dell'asma restano un'ipotesi, dato che dovrebbero essere ricercati prima gli obiettivi di intervento. Le misure di prevenzione secondaria, come una riduzione dell'esposizione ad allergeni e ad inquinanti ambientali noti, richiedono continui controlli tramite studi attentamente controllati in varie popolazioni, ed elevati costi per determinare la reale riduzione di malattia asmatica, valutata misurando i sintomi e le riacutizzazioni.
4. **Costi dell'asma:** le ricerche epidemiologiche e socio-economiche sono di fondamentale aiuto nel valutare il rapporto costo-beneficio delle diverse strategie e documentare l'utilità, l'efficacia e i costi delle linee guida sul trattamento dell'asma. Per realizzare questo, sono necessari dati sull'incidenza dell'asma, sulla gravità, sui ricoveri ospedalieri e sulla mortalità per asma. Gli studi epidemiologici possono anche identificare gli inquinanti ambientali maggiormente responsabili del declino della funzionalità respiratoria e dell'aumento dell'iperresponsività bronchiale.
5. **Diagnosi e monitoraggio dell'asma:** la ricerca dovrebbe sviluppare metodi per la diagnosi precoce, per il monitoraggio e per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti dell'asma, specialmente nei bambini e nei lattanti.
6. **Linee guida dell'asma:** la ricerca futura deve essere rivolta a stabilire l'impatto delle linee guida nazionali per l'asma a livello locale, regionale e nazionale, tanto nei Paesi industrializzati quanto in quelli in via di sviluppo. Andrebbe valutato anche se le linee guida siano utili come punto di partenza per i controlli, per stabilire degli standard o per la formazione. Inoltre, è necessario verificarne continuamente l'efficacia prognostica.
7. **Programma formativo del paziente asmatico:** sebbene l'efficacia dei sistemi di autogestione guidata dell'asma sia stata provata, sono necessari ulteriori studi su vari aspetti di tali programmi, a partire dalla determinazione della quantità di dettagli che è utile fornire, dall'applicazione di questa strategia a pazienti diversi per età, etnia e condizioni socio-economiche e dalla loro economicità in diverse

situazioni, tra cui strutture sanitarie, scuole e il domicilio dei pazienti. Dovrebbero essere condotte ricerche per chiarire il ruolo del paziente, del medico e del personale sanitario nell'autogestione guidata, e per delineare il miglior programma formativo da integrare con le cure primarie. L'introduzione di tale metodologia di autogestione guidata nei paesi in via di sviluppo, richiede particolare attenzione, in quanto risulta ostacolata da problemi culturali, di alfabetizzazione carente e di barriere che impediscono l'accesso alle risorse sanitarie locali, in termini di disponibilità e costo dei farmaci.

È importante anche chiarire l'efficacia relativa dei vari interventi, quali le informazioni sull'asma e sul trattamento fornite dal personale sanitario, l'impatto dei gruppi di sostegno, la disponibilità di una linea telefonica diretta per richieste di assistenza, nuovi metodi di comunicazione e formazione, come ad esempio posta elettronica e presentazioni interattive. L'efficacia degli interventi didattici dovrebbe essere studiata misurando anche il loro effetto sulla qualità della vita dei pazienti.

8. Asma grave: il 5-10% dei pazienti asmatici sono affetti da una forma grave di asma che non risponde al trattamento standard. Poiché restano sconosciuti i meccanismi genetici, molecolari, cellulari ed immunologici che causano asma grave, è necessaria una ricerca approfondita sul decorso naturale e sulle cause dell'asma grave.

9. Medicina alternativa: in molte parti del mondo il ricorso a trattamenti "alternativi" o "tradizionali" per curare l'asma è frequente. Di solito i trattamenti più usati sono l'agopuntura, l'omeopatia, le erbe medicinali e la medicina Ayurvedica (che comprende la meditazione trascendentale, l'uso di erbe e yoga). Non esistono studi clinici controllati che abbiano valutato l'efficacia e determinato i meccanismi d'azione di tali trattamenti, perciò sarebbe opportuno studiare scientificamente i loro effetti e la loro correlazione con gli approcci terapeutici raccomandati attualmente.

10. Trattamento dell'asma: negli ultimi venti anni l'introduzione di trattamenti farmacologici efficaci ha reso possibile ai pazienti asmatici una qualità di vita più attiva. Tuttavia, sono e rimangono essenziali ulteriori studi sui nuovi approcci terapeutici e un continuo lavoro di ricerca sui farmaci attualmente disponibili. Studi clinici controllati randomizzati che riguardano gli effetti del trattamento combinato, la posologia nell'adulto e nel bambino, l'interazione dei farmaci antiasmatici con altri farmaci, soprattutto nel paziente anziano, nonché i confronti continui tra le varie classi di farmaci sono cruciali per le future ricerche sul trattamento dell'asma. Inoltre la ricerca dovrebbe essere rivolta a:

- Studiare gli effetti a lungo termine della terapia farmacologica sul decorso clinico dell'asma e sulla funzionalità respiratoria dei pazienti asmatici.
- Studiare, in ampie popolazioni di pazienti asmatici, l'efficacia dell'approccio graduale al trattamento farmacologico dell'asma, come suggerito in queste linee guida, utilizzando numerose misure, compresa la qualità della vita.
- I possibili effetti collaterali dell'uso prolungato di glucocorticoidi per via inalatoria nei bambini e negli adulti devono essere attentamente monitorati.
- Studiare il rischio di effetti collaterali derivanti dall'uso di glucocorticoidi per via inalatoria nei bambini denutriti.
- Numerosi studi hanno segnalato che un aumento dei glucocorticoidi per via inalatoria all'inizio delle riacutizzazioni asmatiche porta benefici. Questo risultato è stato ampiamente approvato clinicamente, ma è necessario il supporto delle evidenze da studi randomizzati controllati.
- Sono necessari studi a lungo termine sugli antileucotrienici.
- Valutare l'efficacia e l'applicabilità delle linee guida per il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche in diversi servizi sanitari nazionali.
- Valutare e determinare i costi dei nuovi dispositivi inalatori che vengono sviluppati ed introdotti sul mercato ad intervalli regolari.

11. Nuovi approcci terapeutici nel trattamento

dell'asma: sono stati sviluppati nuovi farmaci, mirati a componenti specifici del processo infiammatorio nell'asma, anche se non si sono ancora dimostrati particolarmente efficaci. La loro azione è rivolta contro gli anticorpi IgE, le citochine, le chemochine e le molecole di adesione vascolare. Gli sviluppi futuri nel campo del trattamento dell'asma sono indirizzati verso la sperimentazione di immunoterapie e trattamenti che agiscano sul rimodellamento degli elementi strutturali delle vie aeree.

Anticorpi IgE: il fatto che le immunoglobuline IgE abbiano un ruolo importante nella patogenesi dell'asma ha portato allo sviluppo di anticorpi anti-IgE, recentemente introdotti nella pratica clinica. Però, resta tuttora molto da imparare riguardo al ruolo delle IgE nell'asma e al ruolo dei meccanismi genetici ed ambientali che provocano la loro produzione. Nei prossimi anni, le sperimentazioni attuali con anti IgE in pazienti asmatici forniranno utili informazioni per la comprensione dei meccanismi attraverso i quali le IgE contribuiscono

all'insorgenza della patologia, e per la comprensione del potenziale terapeutico della loro inibizione.

Citochine: le novità in campo fisiopatologico relative al ruolo delle diverse citochine nell'atopia costituiscono le basi per lo sviluppo di nuovi trattamenti. L'inibizione delle citochine avviene tramite il blocco dei fattori di trascrizione delle stesse citochine, è inibizione dopo il loro rilascio, è antagonismo recettoriale, è inibizione del segnale che si attiva al momento del legame citochina-recettore. L'interleuchina (IL)-5, IL-4, IL-13 e il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α – Tumor Necrosis Factor- α) sono le citochine principali che partecipano alla risposta infiammatoria nell'asma e rappresentano gli obiettivi dei progetti di ricerca.

Chemochine e molecole di adesione vascolare: è ormai noto che i linfociti T giocano un ruolo cruciale nell'esordio e nel mantenimento del processo infiammatorio dell'asma, attraverso il rilascio di citochine codificate da geni presenti sul braccio lungo del cromosoma 5. I mastociti e gli eosinofili liberano altre citochine, soprattutto il TNF- α , che regola le molecole d'adesione vascolare responsabili del reclutamento di eosinofili ed altre cellule infiammatorie dal circolo ematico. L'attività di chemiotassi delle CXC e CC chemochine è ormai riconosciuta. Man mano che le nostre conoscenze in merito aumentano, sarà interessante scoprire se l'esperienza acquisita porterà ad applicazioni specifiche per il trattamento dell'asma.

Proibite le discriminazioni: Ai sensi delle leggi in vigore promulgate dal Congresso degli Stati Uniti a partire dal 1964, nessun cittadino, negli Stati Uniti, può essere escluso dalla partecipazione o dai benefici derivanti da programmi o attività finanziate da contributi federali sulla base della sua razza, colore, nazionalità, origine, disabilità o età (o, nel caso di programmi o attività didattici, sulla base del sesso). Inoltre, il decreto-legge 11141 proibisce qualsiasi discriminazione sulla base dell'età da parte di appaltatori e subappaltatori che eseguano contratti governativi e il decreto-legge 11246 stabilisce che nessun appaltatore finanziato dallo stato può effettuare discriminazioni nei confronti di dipendenti o potenziali dipendenti sulla base di razza, colore, religione, sesso o nazionalità. Di conseguenza, il National Heart, Lung and Blood Institute dovrà essere gestito ai sensi di tali leggi e decreti-legge.

*L'edizione originale del GINA Workshop Report
è stata resa possibile grazie al
contributo delle seguenti Aziende:*



NIKKEN CHEMICALS CO.,LTD.



*Adattamento Italiano delle Linee Guida Internazionali
Global Initiative for Asthma (GINA) reso possibile grazie
al significativo contributo delle Sezioni Italiane
delle Aziende Farmaceutiche*



A.MENARINI
INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE s.p.a.
FIRENZE

Questo stampato è stato prodotto e distribuito da

