

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 e tenendo presenti 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 cerca 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 e 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 permettere al paziente 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 paziente 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 a 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 è necessario 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 o 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 di 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 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 ancora essere 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 che 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 postatale⁵⁰.

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 di 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, dovrebbero essere flessibili per adattarsi ai bisogni individuali e dovrebbero 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 aumento 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 e federe e copripiumone "impermeabili" agli allergeni degli acari^{84, 85} (**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 diversi 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 eliminazione 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 ambientali nelle case di bambini a

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.

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 endotossine⁹². 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 4 A. 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 acuta, 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 antiasmatici⁹⁸. 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 e 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 delle riacutizzazioni gravi^{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 necessaria 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 antileucotrieni, 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, nel ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e 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 quella dei glucocorticoidi orali^{126, 127}.

- **Effetti collaterali:** gli effetti collaterali locali causati dai glucocorticoidi per via inalatoria comprendono la candidosi orofaringea, la disfonia, 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 e 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^{134,135}, la soppressione dell'attività corticosurrenalica^{106,129} e 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 curati con trattamento 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 la 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 e 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

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 il prednisone, prednisolone, o metilprednisolone sono da preferire per il loro minimo effetto mineralcorticoide, la loro emivita relativamente breve, e per i loro effetti limitati sui muscoli striati. La breve emivita permette il loro utilizzo in uno schema a giorni alterni. Ogni 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-corticosurreni, 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 un'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 della 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 usino 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, somministrate al paziente 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 dei mediatori IgE-mediati dei mastociti in maniera dose-dipendente, e abbiano dunque un effetto soppressivo selettivo sia per il tipo di cellule e di mediatori su 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 nedocromide sodico sulle alterazioni infiammatorie croniche nell'asma¹⁴⁹.

- *Ruolo nel trattamento:* il sodio cromoglicato o il nedocromide 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 broncostruzione di natura allergica e la broncostruzione acuta da sforzo, aria fredda, e anidride solforosa. Il sodio cromoglicato riduce i sintomi e la frequenza delle riacutizzazioni¹⁵², ma gli studi hanno dimostrato solo saltuariamente un beneficio sulla iperresponsività bronchiale non specifica. Nei pazienti adulti con asma, studi clinici dimostrano che il nedocromide 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 µg/l), mentre l'effetto antinfiammatorio è dovuto ad un meccanismo sconosciuto e può palesarsi a concentrazioni più basse (5-10 µg/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 per la 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 µg/kg peso corporeo/die o più), la teofillina ha il potenziale per 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 la tachicardia, l'aritmia e, occasionalmente, la 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 µg/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, formoterolo e salmeterolo compresi, 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.

- *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 del 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 le dosi 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, diminuisce l'asma notturno, migliora la funzionalità respiratoria, diminuisce l'uso di β_2 -agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione¹⁷⁷⁻¹⁷⁷ e riduce 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 con 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 al 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 possono 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^{189, 188}, 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 la 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.

Antileucotrieni

Gli antileucotrieni 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 di 5-lipossigenasi bloccano la sintesi di tutti i leucotrieni. L'antagonista del recettore di leucotriene blocca i recettori CysLT1 sulla muscolatura liscia bronchiale e su altre cellule e inibisce così gli effetti dei leucotrieni cisteinici che sono rilasciati da mastociti e eosinofili. Questi meccanismi provocano un lieve effetto broncodilatatore e 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 antileucotrieni nella gestione dell'asma è ancora oggetto di studio. Studi clinici hanno segnalato che gli antileucotrieni 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 antileucotrieni è inferiore a quello di basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria e, nei pazienti che prendono già glucocorticoidi per via inalatoria, gli antileucotrieni 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 antileucotrieni sono stati effettuati su pazienti realmente affetti da asma lieve persistente²⁰⁰. Ci sono prove che gli antileucotrieni, usati come terapia aggiuntiva, riducono le dosi di glucocorticoidi per via inalatoria da 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 di 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, astemizolo, 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'astemizolo 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 l'inclusione di questi composti antiallergici orali nel trattamento a lungo termine dell'asma. Il loro effetto antiastmatico 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 glucocorticoidi²¹⁶.

- **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 scarsi benefici in generale, 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 risparmiatore²²⁶⁻²²⁸, ma i risultati sono stati negativi in altri studi²²⁶⁻²²⁸. Questo trattamento è inoltre molto costoso e presenta una frequenza elevata di effetti

Figura. 7-3. Stima delle dosi equipotenti dei glucocorticoidi per via inalatoria²¹.

Figura. 7-3. Stima delle dosi equipotenti dei glucocorticoidi per via inalatoria ²¹ .			
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
Triamcinolone acetoneide	400-1000 µg	1000-2000 µg	> 2000 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.

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	Fenoterolo
Lenta		Salmeterolo

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 . L'ITS, inoltre, aumenta la produzione di IL-10 che ha attività antinfiammatorie²³⁸⁻²³⁹. 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 metaanalisi. 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 FEV1 < 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:* per 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:* per 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:* per 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:* per 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 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 vogliamo sperimentare tali forme di trattamento alternativo dell'asma di non sospendere i farmaci antiastmatici, 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'asma²⁶⁰. 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 eseguiti²⁶¹. 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 efficacia²⁶². 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 antiastmatici 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 molte 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 inalatoria²⁶⁴. 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 ionizzatori²⁶⁵. 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'asma²⁶⁶; anche altre terapie manuali, quali l'osteopatia e la fisioterapia²⁶⁹ 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 controllati²⁶⁸.

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 benefici.²⁶⁹

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 β₂-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 β₂-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 β₂-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, del tipo di trattamento in corso, delle caratteristiche farmacologiche e della disponibilità dei diversi farmaci antiasmatici, dalle caratteristiche del paziente e da 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 di fondo	Altre opzioni farmacologiche***
Livello 1 Asma Intermittente****	<ul style="list-style-type: none"> • Non necessari 	
Livello 2 Asma Lieve Persistente	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoidi per via inalatoria ($\leq 500\mu\text{g}$ di BDP o equivalenti) 	<ul style="list-style-type: none"> • Teofillina a lento rilascio, o • Cromoni, o • Antileucotrieni
Livello 3 Asma Persistente di Media Gravità	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoidi per via inalatoria (500-1000 mg di BDP o equivalenti) + β_2-agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoidi per via inalatoria (500-1000 mg di BDP o equivalenti) + teofillina a lento rilascio, o • Glucocorticoidi per via inalatoria (500-1000 mg di BDP o equivalenti) + β_2-agonisti per via orale a lunga durata d'azione, o • Glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi (>1000 mg di BDP o equivalenti), o • Glucocorticoidi per via inalatoria (500-1000 mg di BDP o equivalenti) + antileucotrieni
Livello 4 Asma Grave Persistente	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi ($>1000\mu\text{g}$ di BDP o equivalenti) + β_2-agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione, + uno o più dei seguenti farmaci, se necessario: • teofillina a lento rilascio • antileucotrieni • β_2-agonisti per via orale a lunga durata d'azione • Glucocorticoidi orali 	

A tutti i livelli di gravità: una volta raggiunto e mantenuto il controllo dell'asma per almeno 3 mesi, è necessaria una riduzione graduale della terapia di mantenimento, allo scopo di individuare la minima dose richiesta per mantenere il controllo dell'asma.

* 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

** Vedi Figura 5-6 e Figura 5-7 per la classificazione di gravità

*** Altre opzioni farmacologiche riportate in ordine crescente di costi. Il costo relativo dei diversi farmaci può essere differente nei vari paesi.

**** I pazienti con asma intermittente ma con gravi riacutizzazioni devono essere trattati come pazienti con asma persistente di media gravità (Evidenza D).

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 farmacologia dell'asma per mettere l'asma 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 di farmaci antiastmatici 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, sono superiori 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 antileucotrieni, 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 farmaci alternativi 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 antileucotrieni, i cromoni e la teofillina a lento rilascio. Gli anti-leucotrieni 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 antiastmatici di fondo. Il miglior trattamento antiastmatico di fondo è rappresentato dalla combinazione di glucocorticoidi per via inalatoria (da 200 a 1000 mcg di BDP, da 400 a 800 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 $\mu\text{g/ml}$.
- 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 antiastmatici 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 antiastmatica 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 correlata 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, od 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 somministrazioni 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 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 bombolette pressurizzate. Il distanziatore non è richiesto quando si steroidi mediante dispositivi a polvere secca quali turbohaler 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 antileucotrieni, il sodio cromoglicato, il nedocromide 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 ketotifene 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 pazienti con asma da sforzo²⁹³, mentre nei bambini con asma da 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 400mg 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 ad un 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.

Figura 7-6. Scelta dell'erogatore nei bambini*. Prescrivere i dispositivi solo dopo aver adeguatamente educato bambini e genitori e verificare 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

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 sembra essere temporaneo 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 od 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 associata 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 negativa 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

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 mg al giorno di glucocorticoidi per via inalatoria³⁸⁴⁻³⁸⁵.
- 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^{197, 119, 350}.

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 questi bambini più piccoli più 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 dei glucocorticoidi per via inalatoria più ampiamente studiato 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 con 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 sullo 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 disфонia.

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}.

Antileucotrieni

Gli antileucotrieni sono una nuova classe di farmaci antiastmatici 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 antileucotrieni 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 5mg 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 µg 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 β₂-agonisti in confronto a quelli che ricevevano il placebo. Il montelukast sembra conferire una minore protezione verso l'asma da sforzo rispetto a 400 µg 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 µg 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 µg 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 µg 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, il mal di testa e la 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 µmol/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 β₂-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 µg/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 sovradosata⁴⁷³⁻⁴⁷⁴. I più comuni effetti collaterali sono l'anoressia, la nausea, il vomito e la cefalea^{473,474,476}. Inoltre, possono manifestarsi una 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^{477,478}, 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 µg⁴⁸² 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 di 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 µg 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 µg 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 -agonista 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, prefarmaco 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 broncodilazione 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 broncoostrittori³⁰⁰.

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 μ g/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 un 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 broncoostrittori^{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 bombole 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 in 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 broncoostruzione 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 controllata 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

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	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoidi per via inalatoria a basso dosaggio§ 	<ul style="list-style-type: none"> • Antileucotrieni, <i>oppure</i> • Cromone, <i>oppure</i> • Teofillina a lento rilascio
Livello 3 Asma persistente di media gravità	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoidi per via inalatoria a dose media 	<ul style="list-style-type: none"> • 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> antileucotrieni <i>oppure</i> • Glucocorticoidi per via inalatoria a basso o medio dosaggio <i>più</i> teofillina a lento rilascio
Livello 4 Asma persistente grave	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoidi per via inalatoria a dose elevata <p><i>più</i> uno o più dei seguenti farmaci, se necessario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • β_2-agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione • Antileucotrieni • 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.		
<small>* 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</small>		

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.

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 livello di gravità al successivo se il trattamento in corso non consente 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 broncoostruzione 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 antileucotrieni 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 antileucotrieni (**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 teofilline a lento rilascio (**Evidenza C**) o gli antileucotrieni (**Evidenza B**). Nei casi in cui si deve ricorrere ad una terapia a lungo-termini 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 le dosi del 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

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.

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 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 a 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.

TRATTAMENTO DOMICILIARE DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

Elemento fondamentale di un efficace schema di trattamento delle riacutizzazioni asmatiche è la tempestiva istituzione di una terapia farmacologica anti-asmatica 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

Figura 7-9. Classificazione delle riacutizzazioni asmatiche sulla base della loro gravità*.				
	Lieve	di 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>Frequenza normale</i>	
		Età <2 mesi 2-12 mesi 1-5 anni 6-8 anni	<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 paradossoso	Assente <10 mmHg	Può essere presente 10-25 mmHg	Spesso presente >25 mmHg (adulti)	L'assenza suggerisce fatica dei muscoli respiratori 20-40 mmHg (bambini)
PEF %del teorico del miglior valore personale, dopo broncodilatatore	> 80%	attorno al 60-80%	<60% (< 100L/mio 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	>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.

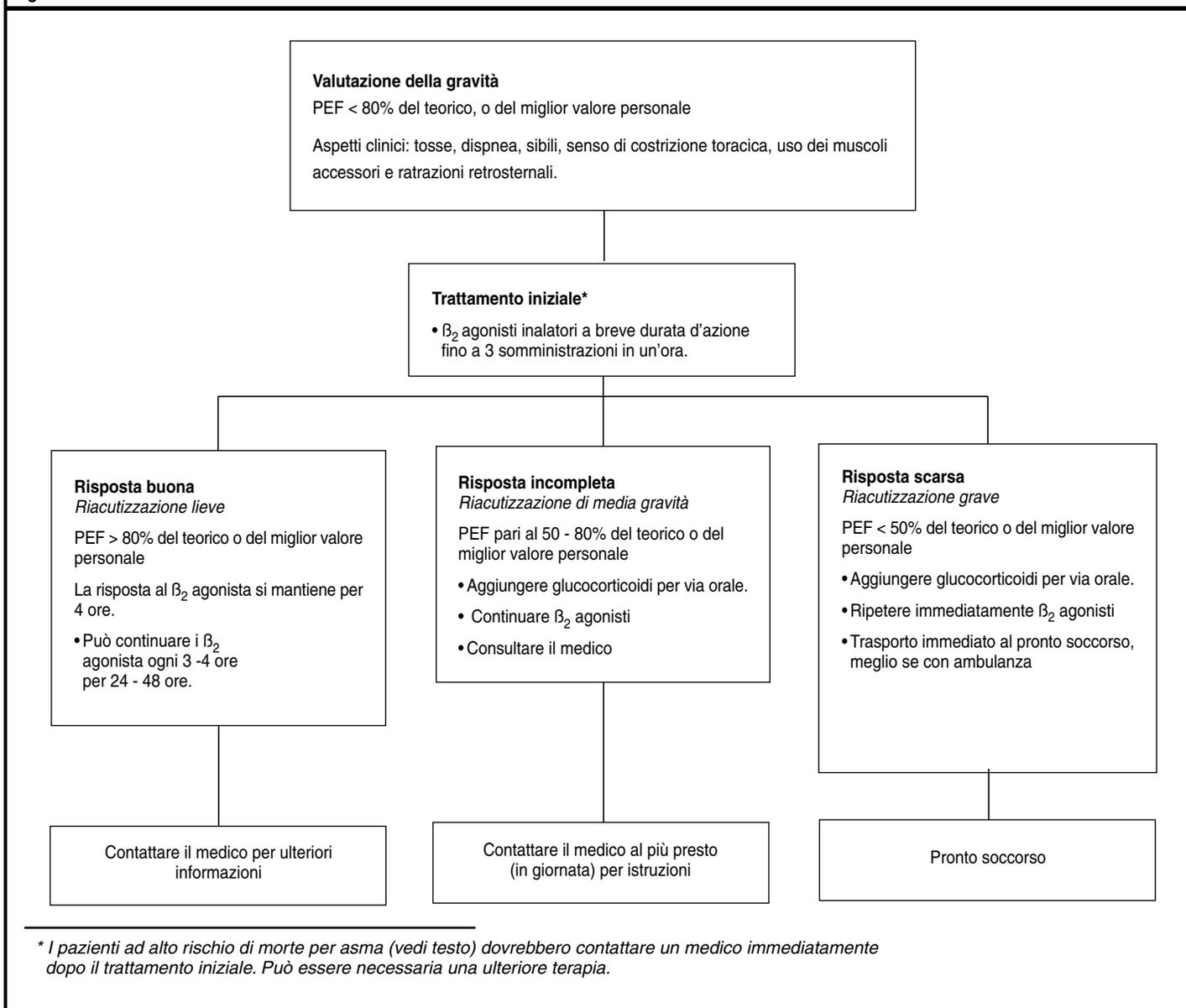
asmatiche sebbene la gravità dei sintomi sia un criterio più sensibile del PEF nelle fasi precoci dell'attacco asmatico⁵⁴³. Ogni paziente asmatico dovrebbe avere un piano di azione scritto che comprenda sia sintomi che i valori del picco di flusso e che descriva accuratamente come e quando:

- 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

Figura 7-10. Trattamento domiciliare delle riacutizzazioni asmatiche.



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 beneficio⁵⁴⁴. Il trattamento può limitarsi ad un β₂-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 μg 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 β₂-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 $Pa, O_2 < 60$ mm Hg (8 kPa) e/o con una normale o aumentata Pa, CO_2 (in particolare se $Pa, CO_2 > 45$ mm Hg, 6kPa) 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**).

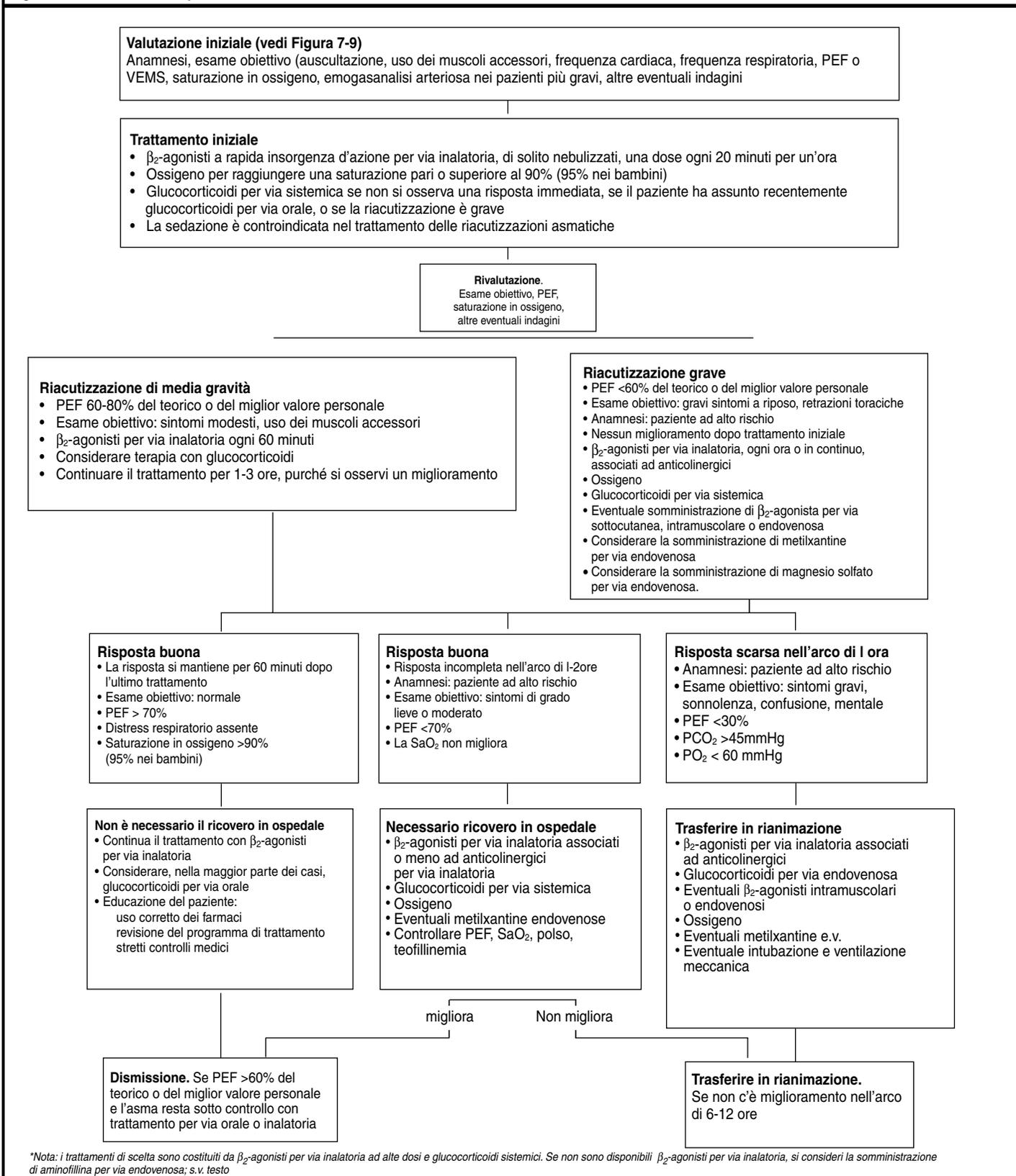
Aspetti particolari riguardanti i lattanti e i bambini

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 O_2 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.

Figura 7-11. Trattamento ospedaliero delle riacutizzazioni asmatiche*.



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, l'ossigeno 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 ipossiemici. 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 β₂-agonista a rapida insorgenza azione per via inalatoria non ha dato un effetto protrato.
- 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 µg di metilprednisolone o 300-400 µg di idrocortisone al giorno siano dosi adeguate nel paziente ospedalizzato, anche se dosi più basse come 40 µg di metilprednisolone o 200 µg di idrocortisone²⁶⁶⁻⁵⁶⁸ (**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 µg di budesonide al giorno in quattro somministrazioni giornaliere) hanno una percentuale di recidive simile all'uso di 40 µg 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 percentuale 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 percento 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 peggiorare 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 β₂-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 ($Pa,O_2 < 60$ mm Hg (8kPa) e/o $Pa,CO_2 > 45$ mm Hg (6kPa) o una Sa,O_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 Pa,CO_2).

Il paziente va intubato quando il quadro clinico continua ad aggravarsi nonostante una corretta terapia, se il paziente da segni di esaurimento dei muscoli respiratori, e/o se la Pa,CO_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 controlli 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, bromeniramina 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 antiastmatico 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 antiastmatici. 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 μ g 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 , antileucotrieni 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. 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 -antiistaminici). In caso di rinite allergica, la gestione della malattia comprende, oltre alla terapia farmacologica, anche l'evitamento degli 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 LATICE E ASMA

Nonostante l'aumento di attenzione al problema del lattice dell'ultimo decennio, reazioni allergiche IgE-mediate a 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 che 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 sia 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 antileucotrieni 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 sia 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, latte che agiscono attraverso un meccanismo IgE mediato, ma anche mezzi di contrasto radiologici, miolorassanti 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, Naspitz 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. Vandenas 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:S1-53.
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 b2-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-pituitaryadrenal 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 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 longacting 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, Faurshou 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, Ciuffo 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 longacting 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, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997;10:2484-9.
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, Vereá 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: ametaanalysis 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. Terapia 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 inpatients 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 hormone replacement 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 medication 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, Iafrate 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, Szeffler 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. Shibusaki 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.