



Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma (Aggiornamento 2019)



Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma (Aggiornamento 2019)

Il lettore deve tener conto che il presente documento si configura come una strategia per la gestione dell'asma, basata sulle evidenze scientifiche, per l'utilizzo da parte dei professionisti sanitari e degli organismi con poteri decisionali. Essa si basa, per quanto a nostra conoscenza, sulle principali evidenze scientifiche attualmente disponibili e sulle migliori conoscenze e pratiche cliniche alla data di pubblicazione. Nel valutare e trattare i pazienti, si consiglia vivamente ai professionisti sanitari di esercitare il proprio giudizio professionale, e di tenere presente le normative e le direttive locali o nazionali. GINA non può essere ritenuta responsabile di cure inadeguate associate all'uso di questo documento, inclusa qualsiasi indicazione che non sia conforme alle normative e direttive locali o nazionali.

Indice

Tabelle e figure	3	Gestire e monitorare il trattamento dell'asma grave	60
Prefazione	4	Capitolo 4. Gestione dei peggioramenti e delle riacutizzazioni di asma	
Members of GINA committees (2018)	5	Sommario	61
Metodologia	6	Diagnosi di riacutizzazione	62
Cosa c'è di nuovo nel Report GINA 2019?	7	Autogestione della riacutizzazione di asma con piano d'azione scritto	62
Pubblicazioni peer-reviewed sui report GINA	9	Gestione della riacutizzazione asmatica in medicina generale	63
		Gestione della riacutizzazione asmatica in Pronto Soccorso	66
SEZIONE 1. ADULTI, ADOLESCENTI E BAMBINI DI ETÀ SUPERIORE AI 6 ANNI		Capitolo 5. Diagnosi di ASMA, BPCO e sovrapposizione (overlap) asma-BPCO (ACO)	
Capitolo 1. Definizione, descrizione e diagnosi di asma		Obiettivo	71
Definizione di asma	10	Premesse per la diagnosi di ASMA, BPCO e ACO	71
Descrizione dell'asma	10	Approccio progressivo alla diagnosi nei pazienti con sintomi respiratori	72
Diagnosticare l'asma	10	Ricerche future	77
Confermare la diagnosi di asma in pazienti che già assumono il trattamento di controllo	14	SEZIONE 2. BAMBINI CON ETÀ ≤5 ANNI	
Diagnosi differenziale	14	Capitolo 6. Diagnosi e gestione dell'asma nei bambini con età ≤5 anni	
Come diagnosticare l'asma in altri contesti	14	Parte A. Diagnosi	78
Capitolo 2. Valutazione dell'asma		Asma e respiro sibilante nei bambini	78
Sommario	17	Diagnosi clinica di asma	78
Valutazione del controllo dei sintomi dell'asma	18	Test utili per la diagnosi	80
Valutare il rischio futuro di evoluzione sfavorevole	19	Diagnosi differenziali	81
Il ruolo della funzione polmonare nella valutazione del controllo dell'asma	20	Parte B. Valutazione e gestione	81
Valutazione della gravità dell'asma	21	Obiettivi della gestione dell'asma	82
Capitolo 3. Trattare l'asma per controllare i sintomi e minimizzare i rischi		Valutazione dell'asma	82
Parte A. Principi generali della gestione dell'asma	23	Farmaci per il controllo dei sintomi e riduzione del rischio	83
Obiettivi a lungo termine della gestione dell'asma	23	Rivalutare la risposta e aggiustare la terapia	85
La collaborazione tra paziente e curante	23	Scelta dell'inalatore	85
Gestione dell'asma basata sul controllo	24	Educazione all'autogestione dell'asma per i genitori/tutori dei bambini piccoli	86
Parte B. Farmaci e strategie per il controllo dei sintomi e la riduzione del rischio	26	Parte C. Gestione del peggioramento dell'asma e delle riacutizzazioni nei bambini con età ≤5 anni	87
Farmaci per l'asma	26	Diagnosi delle riacutizzazioni	87
Valutare la risposta terapeutica e adeguare il trattamento	33	Gestione domiciliare iniziale delle riacutizzazioni asmatiche	87
Trattare gli altri fattori di rischio modificabili	34	Gestione delle riacutizzazioni asmatiche acute in medicina generale o in ospedale	89
Altre terapie	34	Capitolo 7. Prevenzione primaria dell'asma	
Interventi non farmacologici	36	Fattori che contribuiscono allo sviluppo di asma nei bambini	92
Quando rivolgersi allo specialista	41	Fattori associati ad aumento o riduzione del rischio di asma nei bambini	92
Parte C. Autogestione guidata dell'asma e trasmissione di competenze	42	Consigli per la prevenzione primaria dell'asma	94
Sommario	42	SEZIONE 3. TRADUZIONE NELLA PRATICA CLINICA	
Insegnare l'uso corretto dei dispositivi inalatori	42	Capitolo 8. Applicare le strategie di gestione dell'asma nei Sistemi Sanitari	
Aderenza alla terapia dell'asma e altri consigli	42	Introduzione	95
Informare sull'asma	43	Adattare e attuare le linee guida per l'asma per la pratica clinica	95
Insegnare l'autogestione guidata dell'asma	44	Barriere e facilitazioni	96
Parte D. Gestione dell'asma con comorbidità e in specifici sottogruppi	45	Esempi di attuazione di interventi ad alto impatto	96
Gestione delle comorbidità	45	Valutazione del processo di realizzazione	96
Gestione dell'asma in particolari sottogruppi di popolazione o condizioni	47	Come può GINA favorire l'attuazione delle linee guida?	96
Parte E. Asma di difficile controllo e grave in adulti e adolescenti	50	Bibliografia	97
Definizioni: asma non controllato, di difficile controllo e grave	50		
Prevalenza: quante persone soffrono di asma grave?	51		
Importanza: l'impatto dell'asma grave	51		
Valutazione e gestione dell'asma di difficile controllo e grave	51		
Identificare e gestire i pazienti adulti e adolescenti con asma di difficile controllo	56		
Valutare e trattare i fenotipi di asma grave	57		

Tabelle e Figure

Box 1-1.	Diagramma di flusso per la diagnosi nella pratica clinica - prima valutazione	11
Box 1-2.	Criteri diagnostici per l'asma negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di 6-11 anni.....	12
Box 1-3.	Step per confermare la diagnosi di asma in un paziente che assume già il trattamento di controllo	14
Box 1-4.	Come ridurre la terapia di controllo per confermare la diagnosi di asma.....	14
Box 1-5.	Diagnosi differenziale di asma negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di 6-11 anni	15
Box 2-1.	Valutazione dell'asma in adulti, adolescenti e bambini di età 6-11 anni	17
Box 2-2.	Valutazione GINA del controllo dell'asma negli adulti, adolescenti e bambini di 6-11 anni	19
Box 2-3.	Domande specifiche per la valutazione dell'asma nei bambini di 6-11 anni	20
Box 2-4.	Indagare un paziente con scarso controllo dei sintomi e/o riacutizzazioni nonostante il trattamento	22
Box 3-1.	Strategie comunicative per gli operatori sanitari	24
Box 3-2.	Ciclo della gestione dell'asma basata sul controllo	25
Box 3-3.	Decisioni a livello di popolazione e decisioni a livello di paziente nella terapia dell'asma	25
Box 3-4.	Trattamento iniziale dell'asma: opzioni raccomandate negli adulti e adolescenti.....	27
Box 3-5A.	Gestione personalizzata per il controllo dei sintomi e la riduzione dei rischi futuri in adulti e adolescenti	28
Box 3-5B.	Gestione personalizzata per il controllo dei sintomi e la riduzione dei rischi futuri in bambini di 6-11 anni	29
Box 3-6.	Basse, medie e alte dosi giornaliere di corticosteroidi inalatori	29
Box 3-7.	Opzioni per lo step-down del trattamento nell'asma in buon controllo	35
Box 3-8.	Trattare i fattori di rischio modificabili per ridurre le riacutizzazioni	36
Box 3-9.	Interventi non farmacologici - Riassunto.....	37
Box 3-10.	Efficacia delle misure di allontanamento per gli allergeni domestici	39
Box 3-11.	Indicazioni su quando rivolgersi allo specialista, ove disponibile.....	41
Box 3-12.	Strategie per assicurare un uso efficace dei dispositivi inalatori.....	42
Box 3-13.	Scarsa aderenza alla terapia dell'asma	43
Box 3-14.	Informare sull'asma	44
Box 3-15.	Qual è la percentuale di adulti con asma di difficile controllo o grave?.....	51
Box 3-16A.	Albero decisionale: Identificare e gestire i pazienti adulti e adolescenti con asma di difficile controllo.....	52
Box 3-16B.	Albero decisionale: Valutare e trattare i fenotipi di asma grave	53
Box 3-16C.	Albero decisionale: Considerare trattamenti aggiuntivi con biologici mirati per l'infiammazione di tipo 2	54
Box 3-16D.	Albero decisionale: Monitorare/gestire il trattamento per l'asma grave	55
Box 4-1.	Fattori che aumentano il rischio di morte correlata ad asma	62
Box 4-2.	Autogestione del deterioramento dell'asma con un piano d'azione scritto negli adulti e negli adolescenti	64
Box 4-3.	Gestione della riacutizzazione asmatica in medicina generale (adulti, adolescenti, bambini di 6-11 anni)	66
Box 4-4.	Gestione della riacutizzazione asmatica in Pronto Soccorso	68
Box 4-5.	Gestione dopo la dimissione dall'ospedale o dal Pronto Soccorso.....	70
Box 5-1.	Definizioni attuali di asma e BPCO e descrizione clinica di ACO	72
Box 5-2a.	Caratteristiche abituali di asma, BPCO e ACO	73
Box 5-2b.	Caratteristiche che supportano la diagnosi di asma o BPCO	73
Box 5-3.	Misure spirometriche in asma, BPCO e ACO	75
Box 5-4.	Sintesi dell'approccio alle malattie con limitazione cronica al flusso aereo nella pratica clinica	76
Box 5-5.	Indagini specialistiche specifiche talvolta usate per distinguere asma e BPCO	77
Box 6-1.	Probabilità di diagnosi di asma nei bambini con età ≤5 anni	79
Box 6-2.	Caratteristiche che suggeriscono la diagnosi di asma nei bambini con età ≤5 anni.....	79
Box 6-2A.	Domande che possono essere utilizzate per individuare alcune caratteristiche indicative di asma	79
Box 6-3.	Diagnosi differenziali comuni nei bambini con età ≤5 anni	81
Box 6-4.	Valutazione del controllo dell'asma nei bambini con età ≤5 anni secondo GINA	82
Box 6-5.	Gestione personalizzata dell'asma in bambini ≤5 anni.....	85
Box 6-6.	Basse dosi giornaliere di corticosteroidi inalatori per bambini con età ≤5 anni	86
Box 6-7.	Scegliere l'inalatore per i bambini con età ≤5 anni	86
Box 6-8.	Gestione degli episodi acuti di asma e respiro sibilante in medicina generale nei bambini in età prescolare	88
Box 6-9.	Valutazione iniziale della riacutizzazione di asma in bambini con età ≤5 anni.....	89
Box 6-10.	Indicazioni per il trasferimento immediato in ospedale in bambini con età ≤5 anni	89
Box 6-11.	Gestione iniziale delle riacutizzazioni di asma in bambini con età ≤5 anni	90
Box 7-1.	Consigli di prevenzione primaria nei bambini con età ≤5 anni.....	94
Box 8-1.	Approccio all'attuazione della <i>Strategia Globale per il Trattamento e la Prevenzione dell'Asma</i>	95
Box 8-2.	Elementi essenziali per attuare una strategia in ambito sanitario	96
Box 8-3.	Esempi di ostacoli alla realizzazione delle raccomandazioni basate sull'evidenza	96
Box 8-4.	Esempi di interventi ad alto impatto nella gestione dell'asma.....	96

Prefazione

L'asma è un grave problema di salute globale che interessa tutte le fasce d'età. La sua prevalenza è in aumento in molti Paesi, soprattutto nei bambini. Anche se alcuni Paesi hanno assistito ad un calo dei ricoveri e dei decessi per asma, l'asma impone tutt'oggi un peso inaccettabile sui Sistemi Sanitari e sulla società attraverso la perdita di produttività sul lavoro e, soprattutto per l'asma pediatrico, causando disagio nelle famiglie.

Nel 1993, il *National Heart, Lung, and Blood Institute* in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha creato un gruppo di lavoro che ha portato alla elaborazione del Report del Workshop: "*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*".¹ A ciò ha fatto seguito la creazione della iniziativa "*Global Initiative for Asthma*" (GINA), una rete formata da persone, organizzazioni e autorità sanitarie pubbliche, finalizzata alla diffusione delle informazioni sulla assistenza dei pazienti con asma, e alla creazione di un meccanismo in grado di tradurre le evidenze scientifiche in una migliore cura dell'asma. In seguito, è stata creata la GINA Assembly, un gruppo *ad hoc* di specialisti esperti nella terapia dell'asma, provenienti da Paesi diversi.

L'Assemblea lavora insieme con il Comitato Scientifico, il Comitato Esecutivo e il Comitato per la Divulgazione e l'Implementazione allo scopo di promuovere la collaborazione internazionale e la diffusione delle informazioni sull'asma. Il report GINA ("*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*" o Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma) è stato aggiornato ogni anno a partire dal 2002, e le pubblicazioni basate sui report GINA sono state tradotte in molte lingue.

Nel 2001, il GINA ha istituito la "Giornata Mondiale dell'Asma," un evento annuale per aumentare la consapevolezza sull'impatto dell'asma e per dar vita ad un centro di interesse per le iniziative locali e nazionali finalizzate alla educazione delle famiglie e degli operatori sanitari sui metodi efficaci per la gestione e il controllo della malattia.

A tal fine, la revisione principale del report GINA pubblicata a maggio 2014 rifletteva non solo le nuove evidenze sull'asma e sulla sua gestione, ma integrava anche le evidenze in una serie di strategie che fossero clinicamente ri-

levanti e anche fattibili per una implementazione nell'intensa pratica clinica, e presentava le raccomandazioni in un formato facilmente comprensibile, con ampio uso di tabelle riassuntive e di diagrammi di flusso.

Per utilità clinica, le raccomandazioni per la pratica clinica sono contenute nel Report GINA, mentre gli allegati e la documentazione di supporto sono disponibili on-line presso il sito www.ginasthma.org.

Le nuove raccomandazioni sul trattamento dell'asma lieve, descritte nel presente documento, rappresentano il risultato di più di un decennio di lavoro dei membri di GINA e di altri, e possono essere considerate uno dei più importanti cambiamenti nella gestione dell'asma negli ultimi 30 anni.

È nostro dovere ringraziare per l'eccellente lavoro tutti coloro che hanno contribuito al successo del programma GINA, e le molte persone che vi hanno partecipato; in particolare, desideriamo ringraziare i dott. Suzanne Hurd, in qualità di Direttrice Scientifica, e Claude Lenfant, in qualità di Direttore Esecutivo, per il loro prezioso lavoro, svolto con impegno e dedizione per molti anni, dalla nascita di GINA fino al loro ritiro avvenuto a dicembre 2015. Grazie al loro instancabile contributo, la dott.ssa Hurd e il dott. Lenfant hanno promosso e incoraggiato lo sviluppo di GINA.

A gennaio 2016, siamo stati lieti di accogliere la Sig.ra Rebecca Decker, BS, MSJ, quale nuovo Direttore di Programma per GINA e GOLD, e apprezziamo la dedizione e la competenza che ha profuso in questo ruolo impegnativo.

Il lavoro di GINA è ora sostenuto solo dai proventi generati dalla vendita di materiali basati sul report.

I membri dei Comitati GINA sono gli unici responsabili delle dichiarazioni e delle conclusioni presenti in questa pubblicazione. Essi non ricevono alcun onorario o rimborso per la partecipazione alle riunioni di revisione scientifica, né per le molte ore dedicate alla revisione della letteratura o per il sostanziale contributo alla stesura del documento.

Ci auguriamo che questo documento rappresenti una risorsa utile per la gestione dell'asma e che, nell'utilizzarlo, si riconosca la necessità di personalizzare la cura di ogni paziente assistito affetto da asma.

Helen K Reddel, MBBS PhD
Presidente, Comitato Scientifico GINA

Louis-Philippe Boulet, MD
Presidente, Comitato Esecutivo GINA

Members of GINA committees (2018)

GINA BOARD OF DIRECTORS*

Louis-Philippe Boulet, MD (*Chair*)
Université Laval
Québec, QC, Canada

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

Guy Brusselle, MD, PhD
Ghent University Hospital,
Ghent, BELGIUM

Alvaro A. Cruz, MD
Federal University of Bahia
Salvador, BA, Brazil

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

Hiromasa Inoue, MD
Kagoshima University
Kagoshima, Japan

Mark L. Levy, MD
Locum GP
London, UK

Jiangtao Lin, MD
China-Japan Friendship Hospital
Peking University
Beijing, China

Soren Erik Pedersen, MD
University of Southern Denmark
and Kolding Hospital
Kolding, Denmark

Helen K. Reddel, MBBS PhD
Woolcock Institute of Medical
Research,
University of Sydney
Sydney, Australia

Arzu Yorgancioglu, MD
Celal Bayar University
Department of Pulmonology
Manisa, Turkey

GINA SCIENTIFIC COMMITTEE*

Helen K. Reddel, MBBS PhD, *Chair*
Woolcock Institute of Medical
Research,
University of Sydney
Sydney, Australia

Leonard B. Bacharier, MD
Washington University School of
Medicine,
St Louis, MO, USA

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

Allan Becker, MD
University of Manitoba
Winnipeg, MB, CANADA

Guy Brusselle, MD, PhD
Ghent University Hospital,
Ghent, BELGIUM

Roland Buhl, MD PhD
Mainz University Hospital
Mainz, Germany

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

Hiromasa Inoue, MD
Kagoshima University
Kagoshima, Japan

Fanny Wai-san Ko, MD
The Chinese University
of Hong Kong
Hong Kong

Jerry A. Krishnan, MD PhD
University of Illinois Hospital &
Health Sciences System
Chicago, IL, USA

Louise Fleming, MBChB MD
Royal Brompton Hospital
London, United Kingdom

Soren Erik Pedersen, MD
Kolding Hospital
Kolding, Denmark

Aziz Sheikh, BSc, MBBS, MSc, MD
The University of Edinburgh
Edinburgh, United Kingdom

GINA PROGRAM

Rebecca Decker, BS, MSJ

EDITORIAL ASSISTANCE

Ruth Hadfield, BSc, DPhil,
GCBiostat

GRAPHICS ASSISTANCE

Kate Chisnall

INFORMATION DESIGN

Tomoko Ichikawa, MS
Hugh Musick, MBA
Institute for Healthcare Delivery
Design
University of Illinois, Chicago, USA

* Le informazioni per i membri del consiglio di amministrazione e del comitato scientifico di GINA sono disponibili sul sito www.ginasthma.com

Metodologia

COMITATO SCIENTIFICO GINA

Il Comitato Scientifico GINA è nato nel 2002 con lo scopo di effettuare una revisione generale periodica della letteratura prodotta sulla gestione dell'asma e sulla sua prevenzione, di valutare l'impatto di questa ricerca sulle indicazioni proposte nei documenti GINA, e di elaborare gli aggiornamenti di questi documenti. I suoi membri sono leader affermati nell'ambito della ricerca e della pratica clinica dell'asma, e dispongono delle competenze scientifiche necessarie per partecipare ai lavori del Comitato. Sono invitati a collaborare a titolo volontario, per un periodo limitato di tempo. Il Comitato è ampiamente rappresentativo della medicina pediatrica, di quella dell'adulto, e di diverse regioni geografiche. Il Comitato Scientifico si riunisce due volte l'anno in concomitanza con i congressi internazionali dell'American Thoracic Society (ATS) e della European Respiratory Society (ERS), per esaminare la letteratura scientifica relativa all'asma. Le dichiarazioni di interesse dei membri del Comitato possono essere consultate sul sito web del GINA www.ginasthma.org.

METODI PER GLI AGGIORNAMENTI E LE REVISIONI DEL REPORT GINA

I metodi per la revisione delle evidenze e dello sviluppo delle raccomandazioni per le linee guida GINA, compresa la gestione del conflitto di interessi, sono stati esaminati dal comitato scientifico e approvati dal consiglio nel settembre 2018 e sono descritti qui di seguito.

Ricerca della letteratura

Ad ogni riunione del Comitato Scientifico GINA, si esegue una ricerca iterativa su "PubMed", che copre un periodo di circa 18 mesi, utilizzando i criteri stabiliti dal Comitato: 1) asma, tutti i campi, tutte le età, solo articoli con abstract, trial clinici, riferiti all'uomo; e 2) asma e meta-analisi, tutti i campi, tutte le età, solo articoli con abstract, riferiti all'uomo. Il tipo di pubblicazione "trial clinici" include non solo i trial controllati e randomizzati convenzionali, ma anche gli studi pragmatici, "real-life" e osservazionali. Inoltre, gli esperti di malattie respiratorie sono invitati a presentare al Direttore del Programma ogni altro lavoro sottoposto a revisione paritaria (*peer-reviewed*) che si ritiene debba essere preso in considerazione, a condizione che l'abstract e l'intero lavoro siano sottoposti (o tradotti) in inglese; tuttavia, a causa dell'esauritivo processo di revisione della letteratura, queste presentazioni *ad hoc* raramente portano a modifiche sostanziali del report.

Screening e revisione della letteratura

Dopo uno screening iniziale degli articoli identificati in una ricerca cumulativa della letteratura condotta dall'Assistente Editoriale e dal Presidente del Comitato Scientifico, ogni pubblicazione identificata dalla suddetta ricerca viene riesaminata dai membri del Comitato Scientifico al fine di valutare la sua rilevanza e qualità. Ogni pubblicazione viene assegnata ad almeno due membri del Comitato, nessuno dei quali può essere l'autore (o il coautore) o dichiarare un conflitto di interessi in relazione alla pubblicazione. Tutti i membri ricevono una copia degli abstract e i membri non in conflitto hanno la possibilità di presentare osservazioni durante il periodo di revisione pre-meeting.

I membri valutano l'abstract o, a proprio giudizio, l'intero lavoro, e rispondono a domande scritte, indicando se i dati scientifici presentati possono avere un impatto sulle raccomandazioni GINA e, in caso affermativo, quali specifiche modifiche possono essere apportate. Un elenco di tutti i lavori esaminati dal Comitato è pubblicato sul sito web GINA.

Discussione e decisioni durante le riunioni del Comitato Scientifico

Durante le riunioni del Comitato, viene discusso ogni lavoro che, secondo la valutazione di almeno un membro, potrebbe avere un impatto sul report GINA.

Questo processo si divide in tre parti: (1) valutazione della qualità e della rilevanza della pubblicazione; (2) decisione di includere la pubblicazione nel report; e (3) discussione (se pertinente) su eventuali modifiche al report.

In primo luogo, il Comitato considera la qualità dello studio, l'affidabilità dei risultati, l'interpretazione dei risultati e la rilevanza dello studio per il report GINA, in base alle risposte dei revisori e alle discussioni dei membri del Comitato.

Durante questa discussione, un autore può essere invitato a fornire chiarimenti o rispondere alle domande relative allo studio, ma potrebbe non prendere parte alla seconda fase, durante la quale il Comitato decide se la pubblicazione debba essere inclusa nel report GINA. Le decisioni in merito alle modifiche del report o dei suoi riferimenti bibliografici vengono prese all'unanimità dai membri presenti del Comitato.

Se il Presidente è un autore della pubblicazione sottoposta a revisione, viene nominato un presidente alternativo per guidare la discussione nella 1^a parte e la decisione nella 2^a parte per quella pubblicazione.

Se il comitato decide di includere la pubblicazione nel report, l'autore è autorizzato a prendere parte alla terza fase che prevede discussioni e decisioni sulle modifiche al report, compreso l'inserimento dei risultati dello studio nel report e la loro integrazione con le attuali (o nuove) componenti della strategia di gestione GINA. Queste discussioni possono aver luogo immediatamente, o in seguito quando emergono nuove evidenze o quando vengono concordate e implementate altre modifiche al report. Le suddette considerazioni in merito al conflitto di interesse si applicano anche ai membri del Comitato Esecutivo GINA che partecipano d'ufficio ai meeting del Comitato Scientifico GINA.

Nel 2009, dopo aver effettuato due revisioni di prova con il sistema GRADE,² GINA ha deciso di non adottare tale metodologia per le sue procedure generali a causa degli importanti problemi di risorse che essa comporta. Questa decisione rifletteva anche il fatto che, a differenza delle altre raccomandazioni basate sull'evidenza relative all'asma, e alla maggior parte delle altre aree terapeutiche, GINA effettua un aggiornamento continuo, due volte l'anno, della base di conoscenze scientifiche per le sue raccomandazioni. Come in tutti i precedenti report GINA, i livelli di evidenza vengono assegnati, ove necessario, alle raccomandazioni sul trattamento. Una descrizione dei criteri attuali è riportata nella Tabella A, che è stata sviluppata dal National Heart Lung and Blood Institute. Dal 2019 GINA descrive anche i valori e le preferenze che hanno contribuito alle principali nuove raccomandazioni.

Nuove terapie ed indicazioni

Per le nuove terapie, il Comitato formula le raccomandazioni dopo l'approvazione da almeno una delle principali agenzie regolatorie, ma le decisioni sono basate sulle migliori evidenze *peer-reviewed* disponibili e non sulle indicazioni degli enti regolatori governativi. Nel maggio 2018, nel contesto della discussione sulle nuove evidenze per l'utilizzo a lungo termine dei macrolidi a basso dosaggio per ridurre le riacutizzazioni nell'asma moderato-grave, il Comitato Scientifico ed Esecutivo hanno concordato che il comitato stesso può formulare, ove necessario, raccomandazioni *off-label* per le terapie esistenti, a condizione che sia soddisfatto delle evidenze disponibili in merito alla sicurezza e all'efficacia terapeutica.

Tabella A. Descrizione dei livelli di evidenza utilizzati nel presente Report

Categoria	Fonte di evidenza	Definizione
A	Studi clinici controllati e randomizzati (RCT) e meta-analisi. Grande quantità di dati.	L'evidenza si basa su endpoint di RTC ben disegnati, meta-analisi di studi rilevanti o forti evidenze osservazionali, che presentano un quadro uniforme di risultati nella popolazione a cui si riferiscono le raccomandazioni. La categoria A richiede un numero consistente di studi su ampie popolazioni di pazienti.
B	Studi clinici controllati e randomizzati (RCT) e meta-analisi. Piccola quantità di dati.	L'evidenza si basa su studi di intervento che includono un numero limitato di pazienti, studi post-hoc o analisi di sottogruppo di RTC o meta-analisi di RCT. In generale, la categoria B si applica quando esistono pochi studi clinici randomizzati, quando questi sono di dimensioni modeste, sono condotti in una popolazione che differisce da quella target e quando sono inconsistenti.
C	Studi non randomizzati. Studi osservazionali.	L'evidenza è il risultato di studi clinici non controllati o non randomizzati oppure di studi osservazionali.
D	Consenso di un Gruppo di Esperti.	Questa categoria viene utilizzata solo nei casi in cui le indicazioni fornite siano ritenute significative, ma non adeguatamente supportate da una letteratura clinica che permetta di classificarle in una delle altre categorie. Il Consenso di un Gruppo di Esperti si basa sull'esperienza clinica o sulle conoscenze senza rientrare nei criteri sopra elencati.

REVISIONE DELLA LETTERATURA PER L'AGGIORNAMENTO GINA 2019

Il report GINA è stato aggiornato nel 2019 in seguito alla revisione semestrale di routine della letteratura da parte del Comitato Scientifico GINA. Le ricerche della letteratura per i tipi di pubblicazione "trial clinici" (vedi sopra) e "meta-analisi" hanno identificato un totale di 1.137 lavori, di cui 906 sono stati scartati in base alla rilevanza e/o qualità o perché duplicati.

Le restanti 231 pubblicazioni (149 "trial clinici" e 82 meta-analisi) sono state esaminate da almeno due membri del Comitato Scientifico, e 123 sono state successivamente discusse in una riunione "faccia a faccia" durante le riunioni di San Diego (USA) a Maggio 2018 e di Parigi (Francia) a Settembre 2018. Un elenco delle principali modifiche effettuate nel documento GINA 2019 è disponibile da pag. 7, ed una copia del Report 2018 è archiviata sul sito web GINA.

SFIDE FUTURE

Malgrado i lodevoli sforzi profusi negli ultimi vent'anni per migliorare la cura dell'asma, molti pazienti in tutto il mondo non hanno tratto beneficio dai progressi realizzati nel trattamento dell'asma e spesso non hanno accesso neppure ai trattamenti più semplici. Gran parte della popolazione mondiale vive in aree in cui i servizi sanitari sono insufficienti e le risorse economiche sono scarse. Il Comitato Esecutivo GINA riconosce che delle linee guida internazionali "fisse" e dei protocolli scientifici "rigidi" non funzionano in molte località. Pertanto, le raccomandazioni presenti in questo Report devono essere adattate alle esigenze delle pratiche cliniche locali e alla disponibilità di risorse sanitarie.

A livello più basilare, in molte aree del mondo i pazienti possono non avere accesso neppure al trattamento con corticosteroidi inalatori a basse dosi, che rappresentano il cardine della terapia nei pazienti con asma di qualsiasi livello di gravità. Più in generale, i farmaci continuano ad essere uno dei fattori che maggiormente contribuiscono ai costi globali di gestione dell'asma, per cui la determinazione del prezzo dei medicinali per l'asma continua ad essere un'urgente necessità ed un settore di crescente interesse per la ricerca.

Con l'attuale inserimento dell'associazione budesonide-formoterolo nell'elenco dei medicinali essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le modifiche al trattamento dell'asma lieve incluse nel report GINA 2019 possono rappresentare una soluzione fattibile per ridurre il rischio di gravi riacutizzazioni con il trattamento a basse dosi.

Una sfida per il Comitato Esecutivo GINA nei prossimi anni è quella di continuare a lavorare con i professionisti che operano nell'ambito della medicina generale, le autorità sanitarie pubbliche e le organizzazioni dei pazienti per elaborare, implementare e valutare i programmi di gestione dell'asma in relazione alle esigenze locali dei diversi Paesi.

Il Comitato continua ad esaminare gli ostacoli alla implementazione delle raccomandazioni per la gestione dell'asma, soprattutto nel contesto della medicina generale e nei Paesi in via di sviluppo, e valutare nuovi ed innovativi approcci che garantiscano la miglior gestione possibile della malattia. GINA è partner di un programma lanciato nel marzo 2006 dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, la "Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases" (GARD).

Grazie al lavoro della Commissione GINA, e alla collaborazione con l'iniziativa GARD, i progressi nella gestione dell'asma dovrebbero essere sostanziali nel prossimo decennio.

Cosa c'è di nuovo nel Report GINA 2019?

Il report GINA è stato aggiornato nel 2019 in seguito alla revisione semestrale di routine della letteratura da parte del Comitato Scientifico GINA, e al grande lavoro svolto dai membri GINA e da altri autori negli ultimi 12 anni per raccogliere le evidenze scientifiche sulla fattibilità e sull'efficacia delle opzioni terapeutiche per l'asma lieve. I dettagli completi delle modifiche sono disponibili sul sito web GINA. In sintesi, le principali novità sono:

- Il trattamento con solo SABA non è più raccomandato per la gestione dell'asma negli adulti e negli adolescenti. Questo cambiamento si basa su robuste evidenze che dimostrano che il trattamento con solo SABA aumenta il rischio di gravi riacutizzazioni e di morte correlata ad asma, mentre l'aggiunta di qualsiasi ICS riduce significativamente tale rischio.
- GINA ora raccomanda che tutti gli adulti e gli adolescenti affetti da asma debbano ricevere un trattamento di controllo con corticosteroidi inalatori (ICS) a basse dosi, quotidiano o guidato dai sintomi (nell'asma lieve), per ridurre il rischio di gravi riacutizzazioni e di morte correlata ad asma. Sono fornite opzioni basate sulle

- evidenze scientifiche per il trattamento di controllo e al bisogno dell'asma lieve, con preferenza per una terapia di controllo per lo Step 1 (pag. 28) e lo Step 2 (pag. 30) con ICS a bassa dose-formoterolo, assunti al bisogno per il sollievo dai sintomi e prima dell'esercizio fisico ove necessario. Le evidenze e il rationale sono forniti nel testo. Questa strategia di riduzione del rischio a livello di popolazione può essere integrata nella gestione personalizzata dell'asma, come [mostrato nell'aggiornamento della principale figura per il trattamento] indicato nel **Box 3-5A** (pag. 28). Sono fornite opzioni aggiuntive di trattamento, anche per i casi clinici in cui l'associazione ICS-formoterolo non è consigliata.
- **Raccomandazioni off-label:** le raccomandazioni per l'uso di azitromicina a lungo termine nell'asma moderato-grave, e per l'impiego di ICS-formoterolo o per l'assunzione di ICS ogni volta che si assume un SABA (in un unico inalatore o in inalatori separati) nell'asma lieve sono *off-label* nella maggior parte dei Paesi. Al momento non esiste un'indicazione specifica per il trattamento dell'asma a lungo termine con azitromicina, tuttavia la raccomandazione si basa sulle evidenze scientifiche pubblicate e sulla notevole esperienza nell'utilizzo dei macrolidi a lungo termine in altri contesti clinici (es. bronchiectasie). L'associazione ICS-formoterolo e gli ICS sono attualmente indicati nella maggior parte dei Paesi solo per il trattamento di mantenimento o per il trattamento di mantenimento e al bisogno. Le nuove raccomandazioni per l'asma lieve tengono conto delle preoccupazioni circa la sicurezza del trattamento con solo SABA e del fatto che ICS e ICS-LABA hanno già un profilo eccellente di sicurezza e, nel caso dell'associazione budesonide-formoterolo, non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza nei principali studi clinici sull'asma lieve. Per i nuovi farmaci, GINA richiede un'approvazione regolatoria, oltre a due studi di buona qualità condotti in popolazioni idonee, prima di formulare una raccomandazione.
 - Le raccomandazioni per il trattamento iniziale dell'asma (vedi **Box 3-4**, pag. 27) in merito alla riduzione del trattamento (**Box 3-7**, pag. 30) e alla prevenzione della broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico (pag. 47) sono state aggiornate, e sono in linea con le evidenze disponibili sull'uso dell'associazione ICS-formoterolo al bisogno.
 - Tiotropio è approvato come terapia aggiuntiva nei pazienti dai 6 anni in su. Nello Step 5 (pag. 32), l'aggiunta di tiotropio rappresenta una delle opzioni di controllo "preferite" e viene consigliata prima dei trattamenti biologici a causa delle diverse implicazioni economiche. Nello Step 4 (pag. 32), il tiotropio viene impiegato come "altra" opzione di controllo e non come opzione "preferita", perché non vi sono prove sufficienti per dimostrare l'equivalenza con ICS-LABA.
 - Si raccomanda l'aggiunta di azitromicina a basso dosaggio (*off-label*, vedi sopra) come opzione per i pazienti con asma sintomatico nonostante la somministrazione di ICS a dose moderata o alta-LABA, dopo considerazione dei potenziali effetti avversi.
 - Il trattamento con ICS-LABA ad alte dosi è raccomandato soltanto allo Step 5 (in precedenza, il trattamento allo Step 4 includeva un trattamento con ICS-LABA a dosi moderate/alte). Laddove possibile, l'uso di ICS ad alte dosi dovrebbero essere prescritto soltanto per pochi mesi e valutando i possibili effetti avversi.
 - Dupilumab (anti-recettore α dell'IL-4) è attualmente raccomandato come terapia aggiuntiva nei pazienti di età ≥ 12 anni con asma grave di tipo 2 o asma dipendente da OCS (ulteriori dettagli nel capitolo 3E, pag. 50).
 - La terapia di mantenimento con corticosteroidi orali (OCS) non è un trattamento "preferito" nello Step 5 (pag. 32), a causa dell'elevato rischio di esiti avversi.
 - La figura principale dello schema terapeutico GINA (**Box 3-5A**, pag. 28) è stata aggiornata tenendo conto dei suddetti cambiamenti. È stata inoltre riformattata con un orientamento orizzontale in modo tale che il cerchio centrale con le frecce, che descrive la gestione personalizzata dell'asma, sia sempre visibile insieme agli step di trattamento. La figura sottolinea che tutti i pazienti devono ricevere un trattamento di controllo, guidato dai sintomi (nell'asma lieve) o giornaliero.
 - **Bambini da 6 a 11 anni:** per i bambini di 6-11 anni è stato elaborato uno schema di trattamento separato (**Box 3-5B**, pag. 29). Le opzioni di trattamento preferite allo Step 3 includono ICS a dose media o ICS-LABA a bassa dose, con SABA al bisogno. L'aderenza, la tecnica inalatoria e le comorbidità devono essere prese in considerazione nei bambini che non rispondono al trattamento. I bambini devono essere inviati a una valutazione specialistica se hanno asma di difficile controllo o asma grave, oppure se la diagnosi è incerta.
 - **Dosi di ICS** (**Box 3-6**, pag. 29): è stata aggiunta un'ulteriore spiegazione del significato delle dosi basse, medie e alte.
 - **Asma di difficile controllo e asma grave:** il materiale precedente è stato sostituito con il capitolo 3E del report che include il contenuto della Guida Pocket 2019 e l'albero decisionale per la diagnosi e la gestione dell'asma di difficile controllo e grave negli adulti e negli adolescenti. La stessa Guida Pocket, che include uno spazio per scrivere i criteri di eleggibilità per i trattamenti biologici nella propria pratica clinica, può essere scaricata gratuitamente per uso personale, oppure acquistata in copia cartacea o digitale, dal sito Web GINA.
 - **Terapia di combinazione:** nel report GINA, le terapie di combinazione sono ora indicate come "ICS-LABA" piuttosto che "ICS/LABA". Questo cambiamento è stato effettuato perché la barra ("/") nel linguaggio comune inglese indica un "OPPURE", e ci siamo resi conto che, in alcuni contesti, "ICS/LABA" poteva essere erroneamente interpretato come "ICS oppure LABA". Tale interpretazione sarebbe ovviamente molto pericolosa.
 - **SLIT:** la descrizione della popolazione inclusa in uno studio randomizzato controllato sull'immunoterapia allergene-specifica sublinguale condotto da Virchow et al. è stata corretta per uniformarla al disegno dello studio.
 - **Interventi non farmacologici:** per utilità clinica, questo materiale è stato spostato in coda al Capitolo 3.
 - **Esercizi respiratori:** è disponibile un nuovo ampio studio che conferma che, sebbene gli esercizi respiratori siano associati a miglioramento della qualità della vita, non vi è alcun miglioramento nel controllo dei sintomi o nelle riacutizzazioni. In questa pubblicazione sono stati inclusi i siti web con i video delle tecniche di respirazione utilizzate negli studi sull'asma citati nel report GINA.
 - **Aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA):** è stata aggiunta una nuova sezione dedicata a questa patologia (pag. 50).
 - **Piani d'azione scritti per l'asma:** sono disponibili ulteriori evidenze per quanto riguarda la "zona gialla" dei piani d'azione scritti per l'asma, basate su nuovi studi condotti su pazienti nell'ambito della comunità e su bambini altamente aderenti (pag. 62).

- Riacutizzazioni gravi: si consiglia di effettuare il follow-up entro 2 giorni dalla visita al Pronto Soccorso o dal ricovero in ospedale (pag. 70).
- Per l'asma prescolare, vengono forniti ulteriori suggerimenti per indagare sulla storia di respiri sibilanti (pag. 79).
- Nei bambini in età prescolare, studi recenti suggeriscono che le caratteristiche cliniche e/o infiammatorie possono predire meglio la risposta a breve termine agli ICS, ma sono necessari ulteriori studi (pag. 83). Si raccomanda di richiedere rapidamente una valutazione specialistica per i bambini che non rispondono al trattamento di controllo.
- Per le riacutizzazioni nei bambini in età prescolare, gli OCS non sono generalmente raccomandati ad eccezione dei casi di ricovero in Pronto Soccorso o in ospedale (pag. 87). Si consiglia il follow-up entro 1-2 giorni lavorativi dall'accesso al Pronto Soccorso o dal ricovero in ospedale e di nuovo 3-4 settimane dopo (pag. 90).
- Per tutte le età, viene sottolineata l'importanza di confermare la diagnosi di asma alla presentazione iniziale, in quanto nuovi dati suggeriscono che la diagnosi non viene confermata nel 30% degli individui con asma.
- Viene descritto lo strumento APGAR per l'asma per la valutazione di bambini, adolescenti e adulti nell'ambito delle cure primarie.
- I termini "disfunzione delle vie aeree superiori" e "disfunzione delle corde vocali" sono stati sostituiti con "ostruzione laringea inducibile", coerentemente con la nuova tassonomia internazionale.
- Il termine "limitazione fissa al flusso aereo" è stato modificato in "limitazione persistente al flusso aereo", perchè alcuni pazienti potrebbero presentare una certa reversibilità al broncodilatatore.
- Vitamina D: sono disponibili ulteriori evidenze sulla somministrazione di vitamina D in gravidanza e sugli effetti sugli outcome dell'asma (pag. 92).

Pubblicazioni peer-reviewed sui report GINA

I seguenti articoli sui report GINA sono stati pubblicati in riviste *peer-reviewed* a partire dal 2014:

- Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, Buhl R, Cruz AA, Fleming L, Inoue H, Ko FW-s, Krishnan JA, Levy ML, Lin J, Pedersen SE, Sheikh A, Yorgancioglu A, Boulet L-P. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019; (in stampa).
- Boulet LP, Reddel HK, Bateman EB, Pedersen S, FitzGerald JM and O'Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J* 2019 (in stampa).
- Reddel HK. The impact of the Global Initiative for Asthma (GINA): compass, concepts, controversies and challenges. *BRN Rev* 2019; 5: 4-18.
- Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, Haahtela T, Hurd SS, Inoue H, de Jongste JC, Lemanske RF Jr, Levy ML, O'Byrne PM, Paggiaro P, Pedersen SE, Pizzichini E, Soto-Quiroz M, Szeffler SJ, Wong GW, FitzGerald JM. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015; 46: 622-39 (accesso aperto; doi 10.1183/13993003.00853-2015).
- Reddel HK, Hurd SS, FitzGerald JM. World Asthma Day. GINA 2014: a global asthma strategy for a global problem. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 505-6 (accesso aperto: doi.org/10.5588/ijtld.14.0246).
- Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 1-7.
- Reddel HK, Levy ML. The GINA asthma strategy report: what's new for primary care? *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15050 (accesso aperto: doi 10.1038/npjpcrm.2015.50).

1. DEFINIZIONE, DESCRIZIONE E DIAGNOSI DI ASMA

PUNTI CHIAVE

Cos'è l'asma?

- L'asma è una malattia eterogenea, caratterizzata generalmente da infiammazione cronica. È definita da una storia di sintomi respiratori quali respiro sibilante, dispnea, sensazione di costrizione toracica e/o tosse che variano nel tempo e in intensità, insieme a una variabile limitazione al flusso espiratorio. La limitazione al flusso aereo può diventare in seguito persistente.
- In base alle diverse caratteristiche demografiche, cliniche e/o fisiopatologiche, è possibile identificare sottogruppi o cluster definiti "fenotipi di asma", che tuttavia non presentano stretta correlazione con uno specifico processo patologico o una particolare risposta al trattamento.
- L'asma si associa generalmente a iperreattività e infiammazione delle vie aeree, aspetti che però non sono necessari né sufficienti per fare diagnosi.

Come si diagnostica l'asma?

- La diagnosi di asma si basa su una storia di sintomi caratteristici e sull'evidenza di una variabile limitazione al flusso aereo, documentata mediante test di reversibilità al broncodilatatore o altri test.
- Se possibile, effettuare gli esami prima di trattare, cioè documentare la diagnosi prima di iniziare il trattamento di controllo, dato che spesso è più difficile confermare il sospetto diagnostico nel paziente già in trattamento.
- In particolari gruppi di persone, come ad esempio in chi ha già iniziato un trattamento per il controllo dell'asma, negli anziani, o in coloro con risorse limitate, potrebbero essere necessarie ulteriori strategie per confermare la diagnosi di asma.

DEFINIZIONE DI ASMA

L'asma è una malattia eterogenea, caratterizzata generalmente da infiammazione cronica. È definita da una storia di sintomi respiratori quali respiro sibilante, dispnea, sensazione di costrizione toracica e/o tosse che variano nel tempo e in intensità, insieme a una variabile limitazione al flusso espiratorio.

Questa definizione è stata stabilita per consenso, sulla base delle caratteristiche tipiche dell'asma che la distinguono da altre malattie respiratorie, prima di iniziare il trattamento di controllo. Tuttavia, la limitazione al flusso aereo può diventare persistente successivamente nel corso della malattia.

DESCRIZIONE DELL'ASMA

L'asma è una patologia respiratoria comune che interessa dall'1 al 18% della popolazione nei diversi Paesi. L'asma si caratterizza per la presenza di sintomi variabili quali respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e/o tosse, e di limitazione variabile al flusso espiratorio. Sintomi e limitazione al flusso aereo tipicamente variano nel tempo e in intensità. Queste variazioni sono spesso indotte da fattori come l'esercizio fisico, l'esposizione a allergeni o a irritanti, cambiamenti climatici o infezioni virali delle vie respiratorie.

Sintomi e limitazione al flusso aereo possono risolversi spontaneamente o in risposta a farmaci, e possono talvolta non presentarsi per settimane o mesi. I pazienti possono altresì avere attacchi (riacutizzazioni) di asma potenzialmente mortali che costituiscono un onere importante sia per il paziente sia per la comunità. L'asma si associa generalmente a iperreattività delle vie aeree a stimoli diretti o indiretti e a infiammazione cronica delle vie aeree. Queste caratteristiche solitamente persistono anche quando i sintomi sono assenti o la funzione polmonare è normale, ma possono normalizzarsi con il trattamento.

Fenotipi di asma

L'asma è una malattia eterogenea che riconosce differenti meccanismi patogenetici. In base alle diverse caratteristiche demografiche, cliniche e/o fisiopatologiche, è possibile identificare sottogruppi o cluster definiti "fenotipi di asma".³⁻⁵ Per le forme più gravi di asma, sono disponibili alcuni trattamenti che possono essere scelti in base al fenotipo. Tuttavia, ad oggi, non è stata trovata una stretta correlazione tra specifici aspetti patologici e particolari aspetti clinici o risposte al trattamento.⁵ Ulteriori studi sono necessari per comprendere l'utilità clinica della classificazione in base ai fenotipi.

Sono stati identificati molti fenotipi clinici di asma.³⁻⁵ Tra i più comuni troviamo:

- **Asma allergico:** è il fenotipo più facilmente identificabile, che spesso esordisce durante l'infanzia e si associa ad una storia personale e/o familiare di malattie allergiche come eczema, rinite allergica o allergie ad alimenti o farmaci. L'esame citologico dell'espettorato indotto spesso rivela un'infiammazione di tipo eosinofilo. I pazienti con questo fenotipo di solito rispondono bene al trattamento con corticosteroidi inalatori (ICS).
- **Asma non allergico:** talvolta nei pazienti l'asma non si associa ad allergia. Il profilo citologico dell'espettorato di questi pazienti può essere di tipo neutrofilico, eosinofilo o contenere solo poche cellule infiammatorie (paucigranulocitico). I pazienti con asma non allergico mostrano spesso una minore risposta a breve termine al trattamento con ICS.
- **Asma ad insorgenza in età adulta (ad insorgenza tardiva):** in alcuni adulti, soprattutto donne, l'asma compare per la prima volta in età adulta. Questi pazienti sono tendenzialmente non allergici, e spesso necessitano di alte dosi di ICS o sono relativamente refrattari al trattamento con corticosteroidi. L'asma occupazionale (ovvero, l'asma dovuto ad esposizioni sul luogo di lavoro) deve essere escluso nei pazienti con asma ad insorgenza in età adulta.
- **Asma con persistente limitazione al flusso aereo:** alcuni pazienti con asma presente da molto tempo sviluppano una limitazione al flusso aereo che è persistente o non completamente reversibile. Si ritiene che sia dovuta a rimodellamento della parete delle vie aeree.
- **Asma associato a obesità:** alcuni pazienti con asma e obesità hanno marcati sintomi respiratori e scarsa infiammazione eosinofila.

DIAGNOSTICARE L'ASMA

La diagnosi di asma,⁷ come mostrato nel **Box 1-1** (pag. 11), si basa sull'identificazione sia dei sintomi caratteristici quali sibili al respiro, dispnea, senso di costrizione toracica o tosse, sia sulla variabilità della limitazione al flusso aereo espiratorio. Il quadro sintomatologico è impor-

tante, perché i sintomi respiratori possono essere dovuti a una condizione acuta o cronica diversa dall'asma.

Se possibile, le prove a favore della diagnosi di asma andrebbero documentate (**Box 1-2**, pag. 12) al momento della prima valutazione del paziente, in quanto gli aspetti caratteristici della malattia possono migliorare spontaneamente o con la terapia; di conseguenza, è spesso più difficile confermare la diagnosi di asma una volta che sia stato intrapreso un trattamento di controllo a lungo termine.

Quadro schematico dei sintomi respiratori caratteristici di asma

Le seguenti caratteristiche sono tipiche dell'asma e, se presenti, aumentano la probabilità che il paziente ne sia affetto.⁷

Più di un sintomo (sibili al respiro, dispnea, tosse, senso di costrizione toracica), è specifico negli adulti:

- I sintomi spesso peggiorano di notte o al mattino presto
- I sintomi variano nel tempo e in intensità
- I sintomi sono scatenati da infezioni virali (raffreddori), sforzo fisico, esposizione ad allergeni, cambiamenti climatici, risata o irritanti come gas di scarico, fumo o odori forti.

Le seguenti caratteristiche *diminuiscono* la probabilità che il paziente sia affetto da asma:

- Tosse isolata senza altri sintomi respiratori
- Cronica produzione di espettorato
- Respiro corto associato a vertigini, capogiri o formicolio periferico (parestesia)
- Dolore toracico
- Dispnea indotta dall'esercizio fisico con inspirazione rumorosa.

Perché è importante confermare la diagnosi di asma?

È importante per evitare inutili trattamenti e per non lasciarsi sfuggire altre diagnosi importanti. In adulti con diagnosi di asma da 5 anni, in un terzo dei casi non è stato possibile confermare la diagnosi dopo esami ripetuti nel corso di 12 mesi e dopo graduale sospensione del trattamento di controllo. La conferma della diagnosi di asma era meno probabile nei pazienti che non avevano effettuato le prove di funzione respiratoria al momento della diagnosi iniziale. Alcuni pazienti (2%) hanno mostrato condizioni cardiorespiratorie gravi, diagnosticate erroneamente come asma.¹⁰

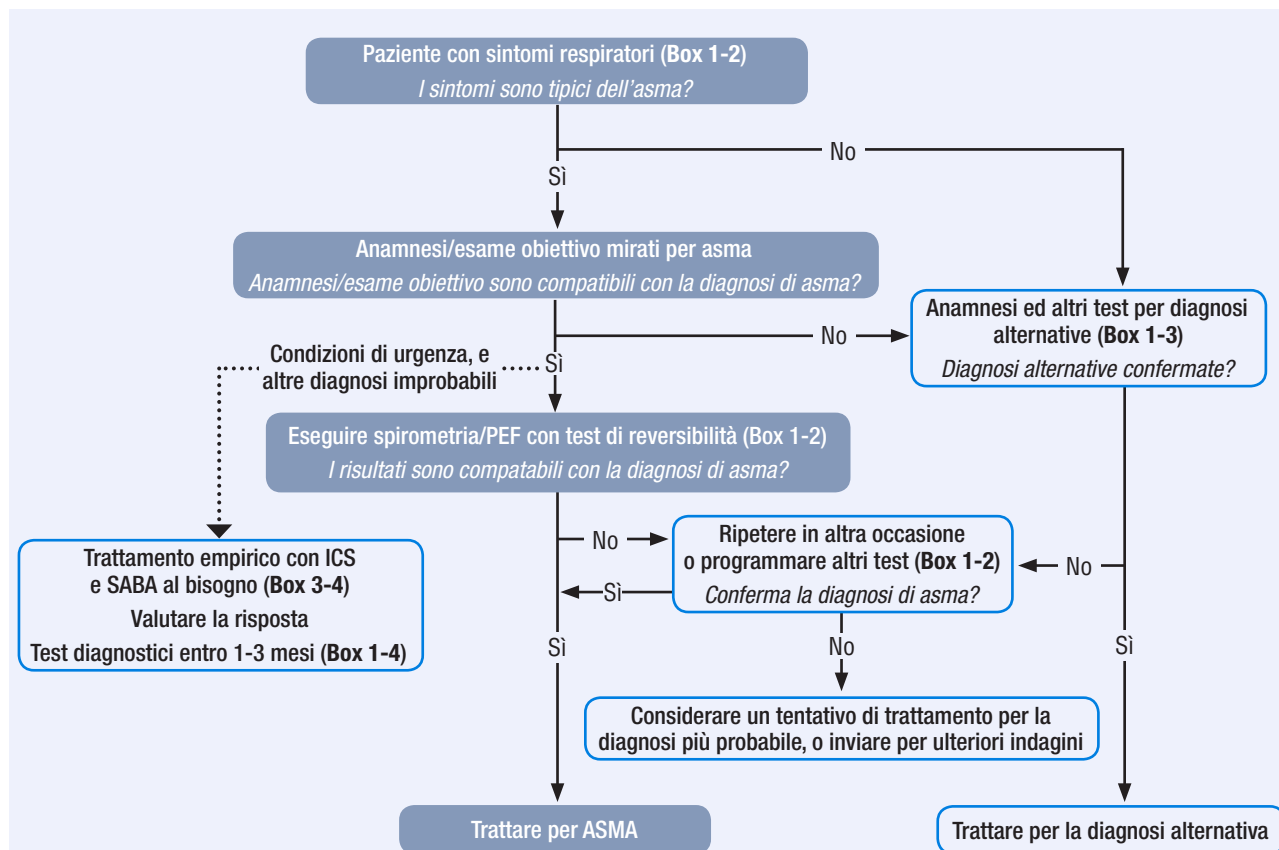
Anamnesi personale e familiare

L'esordio dei sintomi respiratori durante l'infanzia, una storia di rinite allergica o eczema o anamnesi familiare positiva per asma o allergia aumentano la probabilità che i sintomi respiratori siano attribuibili all'asma. Tuttavia questi aspetti non sono specifici e non sono presenti in tutti i fenotipi di asma. Pazienti con rinite allergica o dermatiti atopiche dovrebbero essere indagati dal punto di vista dei sintomi respiratori.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo del torace nei pazienti asmatici risulta spesso normale. Il reperto auscultatorio patologico più frequente è rappresentato da sibili o ronchi espiratori, ma spesso può essere assente o manifestarsi solo con l'espirazione forzata. Tali reperti possono inoltre essere assenti durante attacchi gravi a causa dell'importante riduzione del flusso aereo (il cosiddetto "torace silente"), ma in que-

Box 1-1. Diagramma di flusso per la diagnosi nella pratica clinica - prima valutazione



ICS= corticosteroidi inalatori. PEF= Picco di Flusso Espiratorio (valore più elevato di 3 misurazioni). Quando si misura il PEF, utilizzare ogni volta lo stesso dispositivo dal momento che il valore rilevato può variare fino al 20%; SABA= beta₂-agonista a breve durata d'azione. La reversibilità al broncodilatatore può essere assente nel corso di riacutizzazioni o infezioni virali e in caso di asma di lunga durata. Se la reversibilità al broncodilatatore non è presente alla visita iniziale, lo step successivo dipende dalla disponibilità di test e dall'urgenza clinica della necessità di trattamento. Vedere il **Box 1-4** per la diagnosi di asma nel paziente che già assume un trattamento di controllo.

Box 1-2. Criteri diagnostici per l'asma negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di 6-11 anni

L'asma è una malattia eterogenea, caratterizzata generalmente da infiammazione cronica. È definita da una storia di sintomi respiratori quali respiro sibilante, dispnea, sensazione di costrizione toracica e/o tosse che variano nel tempo e in intensità, insieme a una variabile limitazione al flusso espiratorio.	
ELEMENTO DIAGNOSTICO	CRITERI PER LA DIAGNOSI DI ASMA
1. Storia di sintomi respiratori variabili	
Respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e tosse La terminologia può variare nelle diverse culture e secondo l'età, ad esempio nei bambini può essere descritto come respiro pesante	Generalmente più di un tipo di sintomo respiratorio (negli adulti, la tosse come unico sintomo raramente è dovuta all'asma) I sintomi sono variabili nel tempo e in intensità I sintomi sono spesso più intensi la notte o al risveglio I sintomi sono spesso scatenati da esercizio fisico, risata, allergeni, aria fredda I sintomi spesso compaiono o peggiorano durante infezioni virali
2. Variabile limitazione al flusso aereo espiratorio confermata	
Documentata eccessiva variabilità della funzione polmonare* (uno o più dei test sotto riportati) PIÙ documentata limitazione al flusso espiratorio*	Quanto maggiori sono le variazioni, o quanto più spesso l'eccessiva variazione viene rilevata, tanto più sicura è la diagnosi Quando il FEV ₁ è basso, confermare che FEV ₁ /FVC è ridotto (valori normali >0,75-0,80 negli adulti, >0,90 nei bambini) ⁸
Test di reversibilità con broncodilatatore (BD) positivo* (più probabile che sia positivo se la terapia BD viene sospesa prima del test: SABA ≥4 ore, LABA ≥15 ore)	<i>Adulti:</i> aumento del FEV ₁ di >12% e >200 mL dal basale, 10-15 minuti dopo 200-400 mcg di salbutamolo o equivalenti (diagnosi più sicura se >15% e >400mL) <i>Bambini:</i> aumento del FEV ₁ di >12% del predetto
Eccessiva variabilità del PEF misurato due volte al giorno per 2 settimane*	<i>Adulti:</i> variabilità giornaliera diurna media >10%** <i>Bambini:</i> variabilità giornaliera diurna media >13%**
Significativo aumento della funzione polmonare dopo 4 settimane di terapia antinfiammatoria	<i>Adulti:</i> aumento del FEV ₁ di >12% e >200 mL (o PEF [†] >20%) rispetto al basale dopo 4 settimane di terapia, lontano da infezioni respiratorie
Test da sforzo positivo*	<i>Adulti:</i> caduta del FEV ₁ di >10% e >200 mL dal basale <i>Bambini:</i> caduta del FEV ₁ di >12% del predetto, o del PEF >15%
Test di provocazione bronchiale positivo (in genere eseguito solo negli adulti)	Caduta del FEV ₁ dal basale di ≥20% con dosi standard di metacolina o istamina, o ≥15% con test di iperventilazione o inalazione di salina ipertonica o di mannitolo
Eccessiva variazione della funzione respiratoria tra visite* (meno affidabile)	<i>Adulti:</i> variazione del FEV ₁ di >12% e >200 mL tra visite, fuori da infezioni respiratorie <i>Bambini:</i> variazione di >12% del FEV ₁ o >15% del PEF [†] tra visite (anche con infezioni respiratorie)
BD: broncodilatatore (SABA o LABA ad azione rapida); FEV ₁ : volume espiratorio massimo al secondo; LABA: beta ₂ -agonista a lunga durata d'azione; PEF: picco di flusso espiratorio (il valore più alto di tre misurazioni); SABA: beta ₂ -agonista a breve durata d'azione. Box 1-4 (pag. 14) per la diagnosi in pazienti già in trattamento di controllo. *Questi test possono essere ripetuti in presenza di sintomi o al mattino presto. **La variabilità giornaliera diurna del PEF viene calcolata come la media settimanale dei valori misurati due volte al giorno, con la formula ((valore più alto del giorno – valore più basso del giorno)/media tra il più alto e il più basso del giorno). [†] Per il PEF, usare sempre lo stesso apparecchio di misurazione, poiché la variabilità del valore del PEF può arrivare fino al 20% tra apparecchi diversi. La reversibilità dopo BD può scomparire durante riacutizzazioni gravi o infezioni virali ⁹ e la limitazione al flusso aereo può diventare persistente nel tempo. Se la reversibilità al broncodilatatore non è presente alla prima valutazione, il passaggio successivo dipende dalla disponibilità di altri test e dall'urgenza della necessità di trattamento. In una situazione di urgenza clinica, si può iniziare il trattamento e programmare i test diagnostici nelle settimane successive (Box 1-4 , pag. 14), ma si dovrebbero considerare altre condizioni che possono simulare l'asma (Box 1-3 , pag. 14) e confermare la diagnosi di asma prima possibile.	

ste situazioni si riscontrano di norma altri segni fisici di insufficienza respiratoria. Sibili al respiro possono essere presenti anche in caso di ostruzione laringea inducibile, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), infezioni respiratorie, tracheomalacia o inalazione di corpo estraneo. Crepitii e sibili inspiratori non sono tipici di asma. La rinoscopia può evidenziare la presenza di segni di rinite allergica o poliposi nasale.

Prove di funzione respiratoria per documentare la variabile limitazione al flusso aereo espiratorio

L'asma si caratterizza per una variabile limitazione al flusso aereo espiratorio, cioè la funzione polmonare varia nel tempo e in estensione in misura maggiore rispetto alla popolazione normale. Nell'asma, la funzione respiratoria può variare dalla completa normalità all'ostruzione severa nello stesso paziente. L'asma scarsamente controllato si associa ad una maggiore variabilità della funzione respiratoria rispetto all'asma ben controllato.⁹

Le prove di funzione respiratoria dovrebbero essere effettuate da personale ben addestrato con strumentazione regolarmente calibrata e sottoposta a controlli di manutenzione.^{7,11} Il volume espiratorio massimo al secondo (FEV₁) ottenibile con la spirometria è più affidabile rispetto al picco di flusso espiratorio (PEF). Se viene usato il PEF,

ogni volta andrebbe usato lo stesso strumento, poiché le differenze tra valori ottenuti con diversi strumenti possono arrivare fino al 20%.¹¹

Una riduzione del FEV₁ può essere riscontrata anche in altre patologie polmonari (o in caso di non corretta tecnica di esecuzione della spirometria), ma una riduzione del rapporto tra FEV₁ e FVC indica limitazione al flusso aereo. Studi epidemiologici⁸ mostrano che il rapporto FEV₁/FVC è normalmente superiore a 0,75-0,80, e generalmente superiore a 0,90 nei bambini. Valori inferiori a questi sono indicatori di limitazione al flusso aereo. Molti spirometri attualmente includono valori teorici specifici per età ed etnia.⁸

Nella pratica clinica, una volta confermata la presenza di alterazione di tipo ostruttivo, la variabilità della limitazione al flusso aereo viene valutata mediante le variazioni del FEV₁ o del PEF. Il termine "variabilità" indica il miglioramento e/o il peggioramento dei sintomi e della funzione polmonare. Una marcata variabilità si può riscontrare nel corso di una singola giornata (variabilità diurna), di giorno in giorno, da una visita ad un'altra, nel corso delle stagioni o mediante test di reversibilità. Il termine "reversibilità" indica generalmente il rapido incremento del FEV₁ (o del PEF), misurato alcuni minuti dopo l'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida come ad esempio 200-400 mcg di salbutamolo,¹² o ad un miglioramento più prolungato osservabile nel corso di giorni o settimane dopo l'intro-

duzione di una terapia di controllo efficace come ad esempio quella con ICS.¹²

In un paziente con sintomi respiratori tipici, dimostrare la presenza di marcata variabilità della funzione espiratoria polmonare è una componente essenziale per la diagnosi di asma. Alcuni esempi specifici sono:

- Miglioramento della funzione polmonare dopo la somministrazione di un broncodilatatore o dopo un periodo di prova con terapia di controllo.
- Peggioramento della funzione polmonare dopo esercizio fisico o durante un test di provocazione bronchiale.
- Variazione della funzione polmonare al di fuori del limite di normalità quando ripetuta nel tempo, in visite separate o durante monitoraggio a casa per almeno 1-2 settimane.

I criteri specifici per dimostrare un'eccessiva variabilità della funzione polmonare sono elencati nel **Box 1-2**. Un peggioramento della funzione polmonare durante un'infezione respiratoria, pur essendo comune nei pazienti asmatici, non indica necessariamente che quella persona sia affetta da asma, dal momento che ciò si verifica anche in individui sani o in pazienti con BPCO.

Quanto la variazione del flusso aereo espiratorio è in accordo con la diagnosi di asma?

Esiste una sovrapposizione tra soggetti sani e asmatici per quanto riguarda la reversibilità al broncodilatatore e a altre misurazioni di variabilità.¹³ In pazienti con sintomi respiratori, la diagnosi di asma è tanto più probabile quanto maggiore è la variazione della funzione polmonare o quante più volte viene riscontrata marcata variabilità (**Box 1-2**). Generalmente, in pazienti adulti con sintomi tipici di asma, un aumento o una diminuzione del FEV₁ >12% e >200 mL rispetto al basale, o (se la spirometria non è disponibile) un cambiamento del PEF di almeno il 20% sono considerati in accordo con la diagnosi di asma.

La variabilità diurna del PEF viene calcolata su due misurazioni al giorno come percentuale dell'ampiezza media giornaliera, cioè [(valore più alto del giorno – valore più basso del giorno)/media (valore più alto del giorno + valore più basso del giorno)] x 100, e la media di ogni valore giornaliero viene poi calcolata per 1-2 settimane. Il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la variabilità diurna (percentuale dell'ampiezza media giornaliera) ottenuta da due misurazioni giornaliere corrisponde al 9% negli adulti normali,¹⁴ e al 12,3% nei bambini normali;¹⁵ quindi, in generale, una variabilità diurna >10% negli adulti e >13% nei bambini è considerata eccessiva.

Se, in presenza di sintomi in atto, il FEV₁ è nel range di normalità rispetto al valore teorico, ciò riduce la probabilità che i sintomi siano dovuti ad asma. Tuttavia, pazienti con un FEV₁ basale >80% del predetto possono avere un incremento della funzione polmonare clinicamente importante dopo broncodilatatore o dopo trattamento di controllo. Il range di normalità del valore teorico (specialmente per quanto riguarda il PEF) ha alcune limitazioni, per cui è più opportuno utilizzare il miglior valore ottenuto per quel singolo paziente ("personal best") come valore "normale".

Quando può essere documentata la variabilità della limitazione al flusso aereo?

Se possibile, la variabilità della limitazione al flusso aereo andrebbe documentata prima dell'inizio del trattamento. Questo perché, con il trattamento, la variabilità solitamente diminuisce con il migliorare della funzione polmonare. Inoltre, un eventuale miglioramento della funzione dopo l'inizio del trattamento di controllo può essere d'aiuto per confermare la diagnosi di asma. La reversibilità al broncodilatatore può non essere presente negli intervalli tra gli episodi acuti, durante le infezioni virali o se il paziente ha usato un β₂-agonista poche ore prima del test; e in alcuni pazienti l'ostruzione può diventare persistente o irreversibile nel tempo.

Se non fosse possibile eseguire la spirometria o se la variabilità della limitazione al flusso aereo non fosse documentata, la decisione di continuare accertamenti diagnostici o di cominciare immediatamente un trattamento di controllo dipende dall'urgenza del quadro clinico e dalla possibilità di effettuare altri test. Il **Box 1-4** (pag. 14) descrive come confermare la diagnosi di asma in pazienti che abbiano già cominciato un trattamento di controllo.

Altri test

Test di provocazione bronchiale

Un'opzione per documentare la limitazione variabile al flusso aereo è rappresentata dal ricorso al test di provocazione bronchiale per valutare la presenza di iperreattività bronchiale. Gli agenti utilizzati per il test di provocazione includono la metacolina per via inalatoria, l'istamina, l'esercizio fisico,¹⁶ l'iperventilazione volontaria eucapnica o l'inalazione di mannitolo. Questi test hanno moderata sensibilità per la diagnosi di asma, ma la specificità è limitata;^{17,18} per esempio, è stata descritta la presenza di iperreattività delle vie aeree alla metacolina in pazienti con rinite allergica,¹⁹ fibrosi cistica,²⁰ displasia broncopolmonare²¹ e BPCO.²² Questo significa che un test negativo in un paziente che non sta assumendo ICS può aiutare ad escludere l'asma, ma un test positivo non sempre significa che il paziente abbia l'asma – devono essere considerati anche il quadro sintomatologico (**Box 1-2**, pag. 12) e altre caratteristiche cliniche (**Box 1-3**, pag. 14).

Test allergologici

La presenza di atopia aumenta la probabilità che un paziente con sintomi respiratori abbia asma allergico, ma questo aspetto non è specifico di asma né è presente in tutti i fenotipi di asma. Lo stato atopico può essere identificato mediante prick test o misurando le immunoglobuline E (IgE) specifiche nel siero. Il prick test per i comuni allergeni ambientali è semplice e rapido da eseguire e, quando effettuato da personale esperto con estratti standardizzati, è economico e ha un'alta sensibilità. La misurazione delle IgE specifiche non è più affidabile del test cutaneo ed è molto più costosa, ma la si può preferire per quei pazienti non collaboranti, in quelli con malattie dermatologiche estese o la cui storia suggerisca un rischio di anafilassi.²³ La presenza di positività ai test cutanei o alle IgE specifiche, tuttavia, non significa che sia l'allergene a causare i sintomi - la correlazione tra esposizione ad allergeni e comparsa dei sintomi deve essere confermata dall'anamnesi del paziente.

L'ossido nitrico esalato ha un ruolo nella diagnosi di asma?

La concentrazione della frazione di ossido nitrico esalato (FENO) mostra una modesta associazione con i livelli di eosinofili nell'espettorato e nel sangue.²⁴ Non è ancora stato stabilito se FENO sia utile per confermare oppure escludere la diagnosi di asma, secondo quanto definito a pag. 10. FENO è aumentata nell'asma caratterizzato da infiammazione delle vie aeree di tipo 2,²⁵ ma è elevata anche in condizioni diverse dall'asma (ad es. bronchite eosinofila, atopia, rinite allergica, eczema), mentre non risulta aumentata in alcuni fenotipi dell'asma (ad es. l'asma neutrofilico). Nei fumatori il FENO risulta più basso ed inoltre il suo valore si riduce in caso di broncocostrizione²⁶ e nelle fasi precoci della risposta allergica,²⁷ mentre può risultare aumentato o diminuito durante le infezioni virali delle vie aeree.²⁶ In pazienti adulti naïve agli steroidi (soprattutto non fumatori) con sintomi respiratori non specifici, il riscontro di FENO >50 parti per miliardo (ppb) era associato ad una buona risposta a ICS nel breve periodo.²⁸ Tuttavia, non sono disponibili studi a lungo termine sulla sicurezza (in relazione al rischio di riacutizzazioni) della sospensione del trattamento con ICS in pazienti con FENO iniziale bassa. Di conseguenza, FENO non può essere al momento raccomandata per decidere se trattare con ICS i pazienti con possibile asma.

Box 1-3. Step per confermare la diagnosi di asma in un paziente che assume già il trattamento di controllo

Stato attuale	Passaggi per la conferma della diagnosi di asma
Sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo variabili	La diagnosi di asma è confermata. Valutare il livello di controllo (Box 2-2) e adeguare il trattamento per il controllo (Box 3-5).
Sintomi respiratori variabili ma non limitazione variabile al flusso aereo	Ripetere il test BD dopo sospensione di BD (SABA: 4 ore, LABA: 12 o 24 ore*) o con paziente sintomatico. Se negativo, considerare diagnosi alternative (Box 1-5). <ul style="list-style-type: none"> • Se il FEV₁ è >70% del predetto: considerare un test di provocazione bronchiale. Se negativo, diminuire la terapia per il controllo (v Box 1-5) e rivalutare dopo 2-4 settimane. • Se il FEV₁ è <70% del predetto: aumentare la terapia di controllo per 3 mesi (Box 3-5), quindi rivalutare sintomi e funzione polmonare. Se non vi è una risposta, tornare al trattamento precedente e inviare il paziente allo specialista per ulteriori indagini.
Pochi sintomi respiratori, funzione polmonare normale senza variabile limitazione al flusso espiratorio	Ripetere il test di reversibilità con BD dopo sospensione di BD (SABA: 4 ore, LABA: 12 o 24 ore*) o con paziente sintomatico. Se negativo, considerare diagnosi alternative (Box 1-5). Considerare una riduzione del trattamento di controllo (v. Box 1-5): <ul style="list-style-type: none"> • Se <i>compaiono sintomi e la funzione polmonare peggiora</i>: si conferma l'asma. Aumentare la terapia di controllo fino alla dose minima efficace utilizzata in precedenza. • Se <i>non vi sono cambiamenti nei sintomi o nella funzione polmonare con la dose minima di terapia di controllo</i>: considerare la cessazione della terapia di controllo e monitorare strettamente il paziente per almeno 12 mesi (Box 3-7, pag. 30).
Dispnea persistente e limitazione persistente al flusso respiratorio	Considerare l'aumento della terapia di controllo per 3 mesi (Box 3-5 , pagg. 28-29), quindi rivalutare sintomi e funzione polmonare. Se non si ha una risposta, ripristinare il precedente trattamento e inviare il paziente allo specialista per ulteriori indagini. Prendere in considerazione la sindrome da overlap asma-BPCO (Capitolo 5).

BD: broncodilatatore; LABA: beta₂-agonista a lunga durata di azione; SABA: beta₂-agonista a breve durata di azione. *In base alla durata di azione del LABA

Box 1-4. Come ridurre la terapia di controllo per confermare la diagnosi di asma

1. VALUTARE
<ul style="list-style-type: none"> • Documentare la situazione attuale del paziente includendo il livello di controllo dell'asma (Box 2-2, pag. 19) e la funzione polmonare. Se il paziente presenta fattori di rischio per riacutizzazione asmatica (Box 2-2B), non diminuire il trattamento di controllo senza una stretta supervisione. • Scegliere un periodo idoneo (assenza di infezioni respiratorie, gravidanza, partenze per viaggi/vacanze). • Fornire un programma scritto per l'asma (Box 4-2, pag. 64) così che i pazienti sappiano come riconoscere e come comportarsi in caso di peggioramento dei sintomi, assicurandosi che abbiano sufficiente farmaco per tornare alla dose maggiore in caso di peggioramento dell'asma.
2. AGGIUSTARE
<ul style="list-style-type: none"> • Mostrare ai pazienti come ridurre la loro dose di ICS del 25-50%, o sospendere gli altri farmaci di controllo (LABA, antileucotrieni) se usati (Box 3-7, pag. 35). Programmare una visita di controllo a 2-4 settimane.
3. VERIFICARE LA RISPOSTA
<ul style="list-style-type: none"> • Ripetere valutazione del controllo dell'asma e test di funzione polmonare entro 2-4 settimane (Box 1-2, pag. 12). • Se i sintomi aumentano e viene confermata la limitazione variabile al flusso aereo, si conferma la diagnosi di asma. La dose della terapia di controllo dovrebbe essere riportata alla più bassa dose efficace precedentemente utilizzata. • Se, dopo aver ridotto la terapia di controllo a una dose bassa, i sintomi non peggiorano e non vi è ancora dimostrazione di limitazione variabile al flusso aereo, considerare la cessazione della terapia di controllo ripetendo la valutazione del controllo dell'asma e i test di funzione polmonare dopo 2-3 settimane, seguendo comunque il paziente per almeno 12 mesi.

CONFERMARE LA DIAGNOSI DI ASMA IN PAZIENTI CHE GIÀ ASSUMONO IL TRATTAMENTO DI CONTROLLO

Se, in un paziente considerato come affetto da asma, gli elementi diagnostici non sono stati precedentemente documentati, si dovrebbe cercare la conferma diagnostica mediante test oggettivi.

In molti pazienti (25-35%), la diagnosi di asma da parte del medico di medicina generale non viene confermata.^{10,29-32}

Il processo di conferma della diagnosi in pazienti già in trattamento di controllo dipende dai sintomi e dalla funzione polmonare del paziente (**Box 1-4**).

In alcuni pazienti può includere un tentativo di passare a una dose più bassa o più alta di terapia di controllo. Se la diagnosi di asma non può essere confermata, il paziente andrà inviato allo specialista.

Per alcuni pazienti, potrebbe essere necessario ridurre il trattamento di controllo al fine di confermare la diagnosi di asma. Il processo è descritto nel **Box 1-5**.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale in pazienti con sospetto asma varia a seconda dell'età (**Box 1-5**). Ciascuna di queste diagnosi alternative può essere riscontrata anche *insieme* all'asma.

COME DIAGNOSTICARE L'ASMA IN ALTRI CONTESTI

Pazienti con tosse non produttiva quale unico sintomo respiratorio

Le diagnosi da considerare sono il cosiddetto "asma variante tosse", la tosse indotta da ACE-inibitori, il reflusso gastroesofageo, la sindrome della tosse cronica delle vie aeree superiori (spesso chiamata "postnasal drip", rinorrea posteriore), la sinusite cronica e l'ostruzione laringea inducibile.^{33,34}

I pazienti con "asma variante tosse" hanno tosse cronica come sintomo principale, se non unico, associato con iperreattività delle vie aeree. È spesso più problematica di not-

Box 1-5. Diagnosi differenziale di asma negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di 6-11 anni

Età	Sintomi	Condizione
6-11 anni	Starnuti, prurito, naso chiuso, secrezioni faringee Sintomi a esordio improvviso, sibili monolaterali Infezioni ricorrenti, tosse produttiva Infezioni ricorrenti, tosse produttiva, sinusite Soffi cardiaci Parto prematuro, sintomi dalla nascita Tosse e produzione di muco eccessive, sintomi gastrointestinali	Tosse da rinopatia cronica Inalazione di corpo estraneo Bronchiectasie Discinesia ciliare primitiva Cardiopatia congenita Displasia broncopulmonare Fibrosi cistica
12-39 anni	Starnuti, prurito, naso chiuso, secrezioni faringee Dispnea, sibili inspiratori (stridor) Vertigini, parestesie, respiro sospirato Tosse produttiva, infezioni ricorrenti Tosse e produzione di muco eccessive Soffi cardiaci Respiro corto, storia familiare di enfisema precoce Sintomi a esordio improvviso	Tosse da rinopatia cronica Disfunzione delle corde vocali Iperventilazione Bronchiectasie Fibrosi cistica Cardiopatia congenita Deficit di α_1 -antitripsina Inalazione di corpo estraneo
40+ anni	Dispnea, sibili inspiratori (stridor) Vertigini, parestesie, respiro sospirato Tosse, espettorato, dispnea da sforzo; esposiz. fumo, irritanti Tosse produttiva, infezioni ricorrenti Dispnea da sforzo, sintomi notturni Terapia con ACE-inibitore Dispnea da sforzo, tosse secca, dita a bacchetta di tamburo Dispnea a esordio improvviso, dolore toracico Dispnea insensibile ai broncodilatatori	Disfunzione delle corde vocali Iperventilazione BPCO* Bronchiectasie Scompenso cardiaco Tosse da farmaci Malattie parenchimali polmonari Embolia polmonare Ostruzione delle vie aeree centrali Tubercolosi
A tutte le età	Tosse cronica, emottisi, dispnea; e/o affaticamento, febbre, (notte) sudorazione, anoressia, perdita di peso	

*Per maggiori dettagli, v. Capitolo 5. Ciascuna delle condizioni sopra riportate può contribuire ai sintomi respiratori anche in pazienti con asma confermato.

te. La funzione polmonare può essere normale e, per questi pazienti, è importante documentare la variabilità della funzione polmonare (Box 1-2, pag. 12).³⁵ L'asma variante tosse deve essere distinto dalla bronchite eosinofila, nella quale i pazienti hanno tosse ed eosinofilia nell'espettorato, ma spirometria e iperreattività bronchiale nella norma.³⁵

Asma occupazionale e asma aggravato dal lavoro

L'asma acquisito sul luogo di lavoro è spesso misconosciuto. L'asma può essere indotto o (più comunemente) aggravato dall'esposizione ad allergeni o altri agenti sensibilizzanti al lavoro, o qualche volta da una singola esposizione massiva. La rinite occupazionale può precedere l'asma anche di un anno e la diagnosi precoce è essenziale dal momento che un'esposizione persistente si associa ad una prognosi peggiore.³⁶

Si stima che tra il 5 e il 20% dei nuovi casi di asma ad insorgenza nell'età adulta può essere attribuito ad esposizione lavorativa.³⁶ L'asma ad insorgenza nell'età adulta deve essere sistematicamente indagato dal punto di vista dell'anamnesi lavorativa e delle esposizioni in generale, hobbies compresi.³⁷

Chiedere al paziente se i suoi sintomi migliorano quando non è a lavoro (weekend o ferie) è una domanda di screening fondamentale.³⁸ È importante confermare oggettivamente la diagnosi di asma occupazionale perché questo può portare il paziente a cambiare attività lavorativa, con possibili implicazioni legali e socioeconomiche. Generalmente è necessario il parere dello specialista, e il monitoraggio frequente del PEF durante e lontano dal lavoro è spesso usato come supporto per confermare la diagnosi.

Ulteriori informazioni sull'asma occupazionale sono contenute nel Capitolo 3 e nelle linee guida specifiche.³⁶

Atleti

La diagnosi di asma negli atleti dovrebbe essere confermata dai test di funzione respiratoria, in genere mediante test di provocazione bronchiale.¹⁶ Devono essere escluse le condizioni che simulano l'asma o sono ad essa associa-

te come riniti, disturbi laringei (ad es. ostruzione laringea inducibile³⁴), sindrome da iperventilazione, patologie cardiache e sovrallenamento.³⁹

Donne in gravidanza

Alle donne in gravidanza o che pianificano di averne una andrebbe chiesto se abbiano mai sofferto d'asma, in modo da fornire consigli sulla gestione e la cura della malattia (v. Capitolo 3: *Gestione dell'asma in particolari sottogruppi di popolazione o condizioni*).⁴⁰ Se fosse necessaria una conferma oggettiva della diagnosi, non è consigliabile effettuare un test di provocazione bronchiale né diminuire la terapia di controllo fino a dopo il parto.

Anziani

L'asma è spesso sotto diagnosticato negli anziani,⁴¹ a causa della scarsa percezione della limitazione al flusso aereo, dell'accettazione della dispnea come fenomeno "normale" in età avanzata, della scarsa forma fisica e della riduzione dell'attività fisica.

La presenza di comorbidità contribuisce a complicare la diagnosi. In una vasta indagine condotta su una popolazione di pazienti asmatici di età superiore ai 65 anni, i fattori associati a una storia di ricovero per asma hanno incluso co-diagnosi di BPCO, malattia coronarica, depressione, diabete mellito e difficoltà di accesso ai farmaci o alle cure cliniche a causa dei costi.⁴² Sintomi quali sibili, mancanza di respiro e tosse che peggiorano con l'esercizio o durante la notte possono essere causati da malattie cardiovascolari o da insufficienza ventricolare sinistra, malattie comuni in questa fascia di età.

Un'anamnesi e un esame obiettivo accurati, insieme ad un elettrocardiogramma e a una radiografia del torace, saranno di aiuto nella diagnosi.⁴³ Possono inoltre essere utili la misurazione del polipeptide natriuretico cerebrale (BNP) e la valutazione della funzione cardiaca mediante ecocardiografia.⁴⁴

In persone anziane con storia di fumo o di esposizione a combustibili da biomassa, dovrebbero essere considerate la BPCO e la sindrome overlap asma-BPCO (ACOS) tra le ipotesi diagnostiche (v. Capitolo 5).

Fumatori ed ex-fumatori

Asma e BPCO possono essere difficilmente distinguibili nella pratica clinica, in particolare negli anziani e nei fumatori e ex-fumatori, e possono coesistere in alcuni casi sovrapposizione (overlap asma-BPCO).

Le linee-guida internazionali per la diagnosi, la gestione e la prevenzione della BPCO (Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, GOLD),⁴⁵ definisce la BPCO sulla base di sintomi respiratori cronici, esposizione a fattori di rischio come il fumo e un rapporto FEV₁/FVC post-broncodilatatore <0,7.

Una reversibilità clinicamente significativa (>12% e >200 mL) è di frequente riscontro nella BPCO.⁴⁶ Una ridotta capacità di diffusione polmonare è invece più frequente nella BPCO che nell'asma.

L'anamnesi, le caratteristiche dei sintomi e le rilevazioni precedenti possono aiutare a distinguere questi pazienti da quelli con asma di lunga durata che hanno sviluppato una limitazione persistente al flusso aereo (vedere Capitolo 5).

Nell'incertezza della diagnosi, il paziente deve essere indirizzato al più presto verso indagini specialistiche, in quanto i pazienti con overlap asma-BPCO hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli con il solo asma o la sola BPCO.⁴⁷

Pazienti obesi

L'asma è più comune nei soggetti obesi rispetto ai non obesi,⁴⁸ ma i sintomi respiratori associati con l'obesità possono simulare la presenza di asma. Per questo motivo, nei pazienti obesi con dispnea da sforzo è importante confermare la diagnosi con misurazioni oggettive della limitazione variabile al flusso aereo.

Uno studio ha rilevato che la diagnosi di asma può essere sovrastimata in egual misura sia nei pazienti non obesi, sia negli obesi (30% in ciascun gruppo).²⁹

Un altro studio ha riscontrato sia una sovrastima, sia una sottostima della diagnosi di asma in pazienti obesi.⁴⁹

Condizioni di scarse risorse

Le comunità con risorse limitate si trovano non solo nei Paesi a basso e medio reddito (LMIC), ma anche nelle nazioni ricche. In condizioni di scarse risorse la diagnosi dei sintomi respiratori comincia con un approccio basato sui sintomi. Domande su durata dei sintomi, presenza di febbre, brividi, sudorazione, perdita di peso, dolore al respiro e emottisi aiutano a distinguere infezioni respiratorie croniche come la tubercolosi, HIV/AIDS e malattie polmonari parassitarie o fungine dall'asma e dalla BPCO.^{50,51}

La variabile limitazione al flusso aereo può essere confermata mediante un misuratore di PEF. Ciò è stato proposto come strumento diagnostico essenziale da parte della WHO nell'ambito del "Package of essential non-communicable diseases interventions".⁵²

In condizioni di scarse risorse, la documentazione dei sintomi e del PEF prima e dopo un tentativo terapeutico con SABA al bisogno e ICS, spesso insieme ad una settimana di trattamento con OCS, può aiutare a confermare la diagnosi di asma prima di cominciare un trattamento a lungo termine.⁵³

Nei Paesi a basso e medio reddito, un confronto tra la prevalenza dei sintomi di asma e la prevalenza di diagnosi di asma effettuata da un medico negli adolescenti e nei giovani adulti suggerisce che, a livello di popolazione, il 50% dei casi^{54,55} potrebbe risultare non diagnosticato. In una recente revisione è stato riportato che, fra i medici che esercitano nell'ambito dell'assistenza sanitaria di base, la precisione della diagnosi di asma è tutt'altro che ideale e varia da un 54% di sottodiagnosi a un 34% di sovradiagnosi.⁵⁶

La povertà è comunemente associata a spirometria restrittiva, per cui si dovrebbero registrare, se possibile, sia FEV₁ che FVC.⁵⁷ Queste osservazioni dimostrano quanto sia importante sviluppare le capacità dei medici di medicina generale nella diagnosi e nella gestione dell'asma.

2. VALUTAZIONE DELL'ASMA

PUNTI CHIAVE

Controllo dell'asma e della gravità

- Il livello di controllo dell'asma consiste nella valutazione delle possibili caratteristiche dell'asma osservate nel paziente o la valutazione del trattamento ridotto o terminato.
- Valutare i due ambiti del controllo dell'asma: il controllo dei sintomi (precedentemente chiamato "controllo clinico attuale") e il rischio futuro di prognosi sfavorevole. Uno scarso controllo dei sintomi è gravoso per i pazienti e aumenta il rischio di riacutizzazioni, tuttavia pazienti con asma lieve apparente con pochi o nessun sintomo possono comunque avere gravi esacerbazioni.
- La gravità dell'asma può essere valutata retrospettivamente sulla base del livello di terapia necessario per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni. È importante distinguere tra asma grave e asma non controllato, ad esempio per una non corretta tecnica inalatoria e/o scarsa aderenza.

Come valutare un paziente asmatico

- Valutare il controllo dei sintomi sulla base della frequenza dei sintomi diurni e notturni e dell'uso del farmaco di emergenza, e sulla base delle limitazioni alle normali attività. I tool per il controllo dei sintomi comprendono Asthma Control Test e Asthma Control Questionnaire.
- Valutare il rischio futuro di riacutizzazione, anche quando vi è buon controllo dei sintomi. Fattori di rischio accertati per riacutizzazione, comprendono aver avuto una o più riacutizzazioni nell'ultimo anno, scarsa aderenza, tecnica inalatoria non corretta, ridotta funzionalità polmonare, fumo, eosinofilia nel sangue.
- Valutare anche i fattori di rischio per la limitazione persistente del flusso respiratorio e gli effetti collaterali dei farmaci, così come i problemi riguardanti la terapia quali la tecnica inalatoria e l'aderenza, gli effetti collaterali e le comorbidità e chiedere al paziente le proprie aspettative.
- Una volta posta la diagnosi di asma, la funzione polmonare è il più utile tra gli indicatori di rischio futuro. Dovrebbe quindi essere valutata al momento della diagnosi, 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia e poi periodicamente. Una discordanza tra sintomi e funzione polmonare dovrebbe indurre a ulteriori indagini.

SOMMARIO

Per ogni paziente, la valutazione dell'asma dovrebbe includere la valutazione del controllo dell'asma (sia dei sintomi sia del rischio futuro di prognosi sfavorevole), le questioni legate alla terapia ed in particolare alla tecnica inalatoria e all'aderenza, e qualsiasi comorbidità che possa contribuire al peso/carico dei sintomi e ad una scarsa qualità di vita (**Box 2-1**).

La funzione polmonare, in particolare il volume espiratorio massimo al secondo (FEV₁) come percentuale del valore teorico, ricopre un ruolo importante nella valutazione del rischio futuro.

Cosa si intende per "controllo dell'asma"?

Il livello di controllo dell'asma è l'entità delle manifestazioni dell'asma che possono essere osservate nel paziente o che sono state ridotte o eliminate dal trattamento.^{14,58}

È determinato dall'interazione tra il background genetico dei pazienti, i processi patologici sottostanti, la terapia che stanno assumendo, fattori ambientali e psicosociali.⁵⁸

Il controllo dell'asma comprende due ambiti: il controllo dei sintomi (precedentemente chiamato "controllo clinico attuale") e il rischio futuro di evoluzione sfavorevole (**Box 2-2**). Entrambi dovrebbero essere sempre valutati. La funzione polmonare ha un ruolo importante tra gli indicatori di rischio futuro; dovrebbe essere misurata all'inizio del trattamento, 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia (per identificare la migliore funzione polmonare possibile per quel paziente o "personal best") e poi periodicamente per un monitoraggio continuo del rischio futuro.

Come descrivere il controllo dell'asma

Il controllo dell'asma dovrebbe essere descritto sia nell'ambito del controllo dei sintomi sia in quello del rischio futuro, per esempio:

- *la Sig.ra X ha un buon controllo dei sintomi, ma ha un aumentato rischio di future riacutizzazioni poiché ha avuto una grave riacutizzazione nell'ultimo anno;*
- *il Sig. Y ha uno scarso controllo dei sintomi, ma ha anche diversi fattori di rischio aggiuntivi per future esacerbazioni che includono una ridotta funzione polmonare, l'essere un fumatore e una scarsa aderenza alla terapia.*

Che cosa significa "controllo dell'asma" per il paziente?

Molti studi descrivono una discordanza tra il livello di controllo dell'asma riscontrato dall'operatore sanitario e quello riscontrato dal paziente. Questo non significa necessariamente che i pazienti sovrastimino il loro livello di controllo o ne sottostimino la gravità, ma è possibile invece che i pazienti comprendano e usino la parola "controllo" in modo differente rispetto al personale sanitario, ad esempio basandosi su quanto velocemente i loro sintomi si risolvono con il farmaco d'emergenza.^{58,59} Quindi se si usa l'espressione "controllo dell'asma" con i pazienti, si dovrebbe sempre spiegarne il significato.

Box 2-1. Valutazione dell'asma in adulti, adolescenti e bambini di età 6-11 anni

1. Valutazione del controllo dell'asma = controllo dei sintomi e rischio futuro di evoluzione sfavorevole

- Valutare il controllo dei sintomi nelle ultime 4 settimane (**Box 2-2A**)
- Identificare ogni altro fattore di rischio per riacutizzazioni, limitazione persistente al flusso aereo o effetti collaterali (**Box 2-2B**)
- Misurare la funzione polmonare al momento della diagnosi/ inizio del trattamento, 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento di controllo, poi periodicamente

2. Valutazione degli aspetti terapeutici

- Documentare il livello di terapia (step) attuale del paziente (**Box 3-5**, pag. 28-29)
- Osservare la tecnica inalatoria, valutare aderenza e effetti collaterali
- Controllare che il paziente abbia un piano d'azione scritto per l'asma
- Domandare al paziente del suo atteggiamento e dei suoi obiettivi riguardo all'asma e alla terapia

3. Valutazione delle comorbidità

- Rinite, rinosinusite, reflusso gastroesofageo, obesità, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, depressione e ansia possono contribuire ai sintomi e alla scarsa qualità di vita e talvolta allo scarso controllo dell'asma

VALUTAZIONE DEL CONTROLLO DEI SINTOMI DELL'ASMA

I sintomi di asma quali sibili al respiro, costrizione toracica, dispnea e tosse variano tipicamente in frequenza e intensità e contribuiscono al peso che l'asma rappresenta per il paziente. Uno scarso controllo dei sintomi è inoltre fortemente associato ad un aumentato rischio di riacutizzazioni.⁶⁰⁻⁶²

Porre domande mirate è importante, poiché la frequenza o la severità dei sintomi che i pazienti ritengono inaccettabili o fastidiosi possono variare rispetto alle attuali raccomandazioni riguardo agli obiettivi del trattamento dell'asma, e sono diverse da un paziente all'altro. Per esempio, una persona con uno stile di vita sedentario può non avvertire la presenza di sintomi fastidiosi e può quindi apparire in buon controllo nonostante una ridotta funzione polmonare.

Per valutare il controllo dei sintomi (**Box 2-2A**), indagare sui seguenti aspetti, considerando le ultime quattro settimane: frequenza dei sintomi di asma (per quanti giorni in una settimana), risvegli notturni dovuti all'asma o limitazione nelle attività e, la frequenza con cui si è usato il farmaco β_2 -agonista a breve durata di azione (SABA) per alleviare i sintomi, non considerando, in quest'ultimo caso, l'uso routinario prima dell'esercizio fisico.

Strumenti per il controllo dell'asma negli adulti e adolescenti

Strumenti semplici di screening: possono essere usati in medicina generale per identificare i pazienti che necessitano di valutazioni più dettagliate. Come esempio può essere citato lo strumento per il controllo dei sintomi GINA (**Box 2-2A**). Questa classificazione si correla con le valutazioni effettuate mediante punteggi di controllo numerici.^{63,64} Può essere impiegata, insieme alla valutazione del rischio (**Box 2-2B**) per guidare le decisioni terapeutiche (**Box 3-5**, pag. 28-29). Altri esempi includono il "Primary Care Asthma Control Screening Tool" (PACS),⁶⁵ e il "30-second Asthma Test", che comprende anche il tempo di assenza dal lavoro o dalla scuola.⁶⁶

Strumenti categorici per il controllo dei sintomi: alcuni esempi sono il questionario "Royal College of Physician (RCP) Three Questions",⁶⁷ che indaga sulle difficoltà nel dormire, sui sintomi diurni e sulle limitazioni delle attività dovute all'asma nel mese precedente. Un altro esempio è lo strumento APGAR, che include una valutazione del controllo dell'asma compilata dal paziente. Questa comprende 5 domini: limitazione alle normali attività, frequenza dei sintomi diurni e notturni (sulla base di criteri statunitensi per la frequenza dei risvegli notturni), fattori scatenanti, aderenza e risposta al trattamento percepita dal paziente. Tale valutazione è collegata a un algoritmo di trattamento per identificare i problemi e regolare la terapia, aumentandola o riducendola. Uno studio condotto negli Stati Uniti ha dimostrato che l'introduzione degli strumenti APGAR per l'asma in pazienti di età compresa tra 5 e 45 anni nell'ambito delle cure primarie ha migliorato i tassi di controllo dell'asma, ridotto il ricorso alle cure d'urgenza per l'asma e alle visite in ospedale, e aumentato l'aderenza delle pratiche assistenziali alle linee guida per la gestione dell'asma.⁶⁸

Strumenti numerici per il controllo dell'asma: questi strumenti forniscono punteggi e valori limite per distinguere i differenti livelli di controllo dei sintomi, validati in base al giudizio del curante. Sono disponibili traduzioni in varie lingue. Questi punteggi possono essere utili per valutare i progressi del paziente; sono comunemente usati nella ricerca clinica, ma possono essere soggetti a restrizioni di copyright. Gli strumenti numerici sono più sensibili alle variazioni di controllo dei sintomi rispetto agli strumenti categorici.⁶³

Esempi di questionari numerici per la valutazione e il controllo dei sintomi dell'asma sono:

- *Questionario per il Controllo dell'asma (ACQ).*^{69,70} Il punteggio va da 0 a 6 (più alto il punteggio, peggiore il controllo). Un punteggio di 0-0,75 corrisponde ad un buon controllo dell'asma; 0,75-1,5 è considerato "zona grigia"; con >1,5 l'asma è in scarso controllo. Il punteggio ACQ è calcolato come media di 5, 6 o 7 voci: tutte le versioni del questionario ACQ comprendono 5 domande sui sintomi; ACQ-6 include l'uso del farmaco al bisogno; in ACQ-7, un punteggio associato al FEV₁, prebroncodilatatore fa media con i punteggi dei sintomi e dell'uso del farmaco d'emergenza. La differenza minima clinicamente importante è 0,5.⁷¹
- *Test del controllo dell'asma (ACT).*^{64,72,73} Il punteggio varia tra 5 e 25 (più alto il punteggio, migliore il controllo). Un punteggio di 20-25 corrisponde ad un buon controllo dell'asma; 16-19 corrisponde ad un parziale controllo; 5-15 ad uno scarso controllo. Il test ACT comprende quattro domande sui sintomi e l'uso del farmaco d'emergenza più un'autovalutazione del livello di controllo da parte del paziente. La differenza minima clinicamente importante è di 3 punti.⁷³

Quando vengono usati differenti sistemi per la valutazione del livello di controllo dell'asma, i risultati correlano ampiamente, ma non sono identici. I sintomi respiratori possono essere non specifici, per cui è importante chiarire, quando si valutano le variazioni nel controllo dei sintomi, che questi siano realmente dovuti all'asma.

Strumenti per il controllo dei sintomi dell'asma nei bambini dai 6 agli 11 anni di età

Nei bambini, come negli adulti, la valutazione di sintomi di asma si basa su sintomi, limitazioni alle attività e uso del farmaco d'emergenza. È importante esaminare accuratamente l'impatto dell'asma sulle attività quotidiane del bambino, incluso lo sport, il gioco e la vita sociale e le assenze a scuola.

Molti bambini con uno scarso controllo dell'asma evitano l'esercizio fisico faticoso, e l'asma può quindi apparire in buon controllo. Questo può portare a una scarsa forma fisica e ad un più alto rischio di obesità.

Il grado di limitazione al flusso aereo osservato nei bambini prima che essi lamentino dispnea o assumano il farmaco d'emergenza varia considerevolmente, e spesso si osserva una marcata riduzione della funzione polmonare prima che il problema venga rilevato dai genitori. I genitori possono riferire irritabilità, stanchezza e cambiamenti dell'umore come problemi principali nei loro bambini, quando l'asma non è controllato. I genitori hanno maggiore capacità ricostruttiva rispetto ai bambini, che potrebbero ricordare solo gli ultimi giorni; è quindi importante raccogliere informazioni sia dai bambini che dai genitori quando si valuta il livello di controllo dei sintomi.

Sono stati sviluppati alcuni punteggi numerici per il controllo dell'asma dei bambini. Questi includono:

- *Test del controllo dell'asma nell'infanzia (c-ACT)*⁷⁴ con sezioni separate da far completare ai bambini e ai genitori;
 - *Questionario per il Controllo dell'Asma (ACQ).*^{75,76}
- Alcuni punteggi per il controllo dell'asma nei bambini comprendono le riacutizzazioni insieme ai sintomi. Questi includono:
- Test per il controllo respiratorio e dell'asma nei bambini (TRACK);⁷⁷⁻⁷⁹
 - Indice composito della gravità dell'asma (CASI).⁸⁰

I risultati di questi vari test correlano in varia misura tra loro e con la classificazione GINA del controllo dei sintomi. Il **Box 2-3** fornisce maggiori dettagli sulle valutazioni del controllo dell'asma nei bambini.

Box 2-2. Valutazione GINA del controllo dell'asma negli adulti, adolescenti e bambini di 6-11 anni

A. Controllo dei sintomi dell'asma		Livello di controllo dei sintomi di asma		
Nelle ultime 4 settimane, il paziente ha avuto:		Buon controllo	Parziale controllo	Non controllato
• Sintomi diurni di asma più di due volte a settimana?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Nessuno di questi	1-2 di questi	3-4 di questi
• Risvegli notturni dovuti all'asma?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• Necessità di usare il farmaco d'emergenza* più di due volte a settimana?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• Limitazioni alle attività quotidiane dovute all'asma?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
B. Fattori di rischio per scarso controllo				
Valutare i fattori di rischio alla diagnosi e periodicamente, in particolare nei pazienti che presentano riacutizzazioni. Misurare il FEV ₁ all'inizio del trattamento, dopo 3-6 mesi di terapia di controllo per registrare la migliore funzione polmonare possibile per quel paziente, detta "personal best", poi periodicamente per una continua valutazione del rischio.				
Avere sintomi di asma non controllati è un importante fattore di rischio di riacutizzazione. ⁸¹ Ulteriori fattori di rischio per riacutizzazione potenzialmente modificabili, anche in pazienti con pochi sintomi, [†] includono:			Avere uno di questi fattori di rischio aumenta il rischio di riacutizzazione anche in caso di pochi sintomi asmatici	
<ul style="list-style-type: none"> • Farmaci: uso eccessivo di SABA⁸² (con aumentata mortalità se si usa >1 confezione da 200-dosi/mese⁸³); • ICS inadeguati: ICS non prescritti; scarsa aderenza;⁸⁴ tecnica inalatoria non corretta⁸⁵ • Comorbidità: obesità;^{86,87} rinosinusite cronica;^{87,88} MRGE;⁸⁷ allergie alimentari confermate;⁸⁹ gravidanza⁹⁰ • Esposizioni: fumo;⁹¹ allergeni se sensibilizzati;⁹¹ inquinamento dell'aria.⁹²⁻⁹⁴ • Contesto: importanti problemi psicologici o socioeconomici⁹⁵ • Funzione polmonare: basso FEV₁, specialmente se <60% predetto^{91,96}; elevata reversibilità al broncodilatatore^{87,97,98} • Altri test in pazienti con infiammazione di tipo 2: eosinofili ematici;^{87,97,99} FENO elevato (in adulti con asma allergico che assumono ICS)¹⁰⁰ 				
Altri importanti fattori di rischio per riacutizzazione indipendenti				
<ul style="list-style-type: none"> • Storia di intubazione o ricovero in terapia intensiva per l'asma¹⁰¹ • ≥1 riacutizzazione grave di asma negli ultimi 12 mesi¹⁰² 				
Fattori di rischio per lo sviluppo di limitazione persistente al flusso aereo				
<ul style="list-style-type: none"> • Storia: parto pretermine, basso peso alla nascita e aumento di peso in età infantile;¹⁰³ ipersecrezione cronica di muco^{104,105} • Farmaci: mancanza di trattamento con ICS¹⁰⁶ • Esposizioni: fumo di tabacco,¹⁰⁴ sostanze chimiche nocive; esposizione lavorativa³⁶ • Indagini: FEV₁ iniziale basso¹⁰⁵; eosinofilia nell'espettorato¹⁰⁵ o nel sangue periferico¹⁰⁵ 				
Fattori di rischio per effetti collaterali del trattamento				
<ul style="list-style-type: none"> • Sistemic: uso frequente di OCS; trattamento a lungo termine con ICS potenti e/o ad alte dosi, assunzione di farmaci inibitori del citocromo P450¹⁰⁷ • Locali: ICS ad alta dose o potenti;^{107,108} tecnica inalatoria non corretta¹⁰⁹ 				
FEV ₁ : volume espiratorio forzato in un secondo; ICS: corticosteroidi inalatori; OCS: corticosteroidi orali; Inibitori del citocromo P450: ad es. ritonavir, ketocanazolo, itraconazolo; SABA: beta ₂ -agonisti a breve durata d'azione. *Basato sull'uso di SABA come farmaco d'emergenza. Esclude l'uso del farmaco prima dell'esercizio fisico. Per i bambini di 6-11 anni, vedi anche Box 2-3 . Vedi Box 3-8 , per le strategie di riduzione del rischio specifico. [†] I fattori di rischio "indipendenti" sono quei fattori che sono significativi dopo l'aggiustamento per il livello del controllo dei sintomi. Lo scarso controllo dei sintomi e il rischio di esacerbazioni non dovrebbero essere semplicemente combinati numericamente, perché potrebbero avere cause diverse e necessitare quindi di diverse strategie terapeutiche.				

VALUTARE IL RISCHIO FUTURO DI EVOLUZIONE SFAVOREVOLE

La seconda componente della valutazione del controllo dell'asma (**Box 2-2B**) prevede di capire se il paziente è a rischio di evoluzione sfavorevole, considerando in particolare le riacutizzazioni, l'ostruzione persistente al flusso aereo e gli effetti collaterali dei farmaci (**Box 2-2B**). I sintomi di asma, anche se rappresentano un aspetto importante per i pazienti e sono essi stessi un forte predittore di rischio futuro di esacerbazione, non sono sufficienti da soli per valutare l'asma poiché:

I sintomi di asma possono essere controllati da placebo^{112,113} o dall'inappropriato uso di solo LABA (beta₂-agonisti a lunga durata d'azione),¹¹⁴ che non tratta l'infiammazione delle vie aeree.

- I sintomi respiratori possono essere dovuti ad altre condizioni come ad esempio la mancanza di forma fisica o comorbidità come l'ostruzione laringea inducibile.³⁴
- Ansia e depressione possono contribuire alla modalità in cui i sintomi vengono riferiti.
- Alcuni pazienti hanno pochi sintomi nonostante una funzione polmonare ridotta.

Il controllo dei sintomi dell'asma e il rischio di esacerbazione non dovrebbero essere semplicemente combinati numericamente, poiché scarso controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni possono avere cause diverse e necessitare quindi di approcci diversi al trattamento.

Fattori di rischio di riacutizzazione

Lo scarso controllo dei sintomi aumenta considerevolmente di per sé il rischio di riacutizzazioni.⁶⁰⁻⁶² Tuttavia,

sono stati identificati alcuni fattori di rischio indipendenti aggiuntivi, cioè fattori che, quando presenti, aumentano il rischio di esacerbazioni anche in presenza di pochi sintomi. Questi fattori di rischio (**Box 2-2B**) includono una storia di almeno una riacutizzazione nell'ultimo anno, scarsa aderenza, tecnica inalatoria non corretta, sinusite cronica e fumo, che possono essere tutti valutati nell'ambito delle cure primarie.¹¹⁵

Fattori di rischio per lo sviluppo di limitazione persistente al flusso aereo

La quota media di declino del FEV₁ negli adulti non fumatori è di 15-20 mL/anno.¹¹⁶ I soggetti con asma possono presentare un declino accelerato della funzione polmonare e sviluppare una limitazione al flusso aereo non completamente reversibile. Questo spesso si associa ad una dispnea più persistente. I fattori di rischio indipendenti identificati per la limitazione persistente al flusso aereo includono esposizione al fumo di sigaretta o ad agenti irritanti, ipersecrezione cronica di muco ed esacerbazioni asmatiche in pazienti che non assumono ICS¹⁰⁶ (**Box 2-2B**). I bambini con asma persistente possono presentare una ridotta crescita della funzione polmonare e alcuni sono a rischio di un accelerato declino della funzione polmonare all'inizio della vita adulta.¹¹⁷

Fattori di rischio per effetti collaterali del trattamento

La scelta di ogni farmaco è basata sul bilancio tra rischio e beneficio. La maggior parte dei pazienti usa farmaci per l'asma senza riscontro di effetti collaterali. Il rischio di effetti collaterali aumenta alle dosi di farmaco più alte,

Box 2-3. Domande specifiche per la valutazione dell'asma nei bambini di 6-11 anni

Controllo dei sintomi di asma	
Sintomi diurni Sintomi notturni	Quanto spesso il bambino ha tosse, sibili, dispnea o respiro pesante (numero di volte alla settimana o al giorno)? Che cosa scatena i sintomi e come sono gestiti? Tosse, risvegli, stanchezza durante il giorno? (Se la tosse è l'unico sintomo, considerare rinite e malattia da reflusso esofageo).
Uso del farmaco d'emergenza Livello di attività	Quanto spesso viene usato il farmaco d'emergenza? (controllare la data di prescrizione). Distinguere tra l'uso pre-esercizio fisico da quello al bisogno per la presenza di sintomi. Quali sport/hobbies/interessi ha il bambino, a scuola o nel suo tempo libero? Qual è il suo livello di attività se paragonato con i suoi coetanei o fratelli? Quanti giorni si assenta da scuola? Tentare un'accurata ricostruzione delle attività della giornata dal racconto del bambino senza interruzione da parte dei genitori/ accompagnatori.
Fattori di rischio per eventi avversi	
Riacutizzazioni	In che modo le infezioni virali interferiscono con l'asma del bambino? I sintomi interferiscono con l'attività scolastica o sportiva? Quanto durano i sintomi? Quanti episodi si sono verificati dall'ultima visita? Visite urgenti dal medico o al Pronto Soccorso? È stato fornito un piano d'azione scritto? La reversibilità persistente al broncodilatatore è un fattore di rischio di riacutizzazione, anche se il bambino ha pochi sintomi. ⁹⁸
Funzione polmonare	Controllare le curve e la tecnica d'esecuzione, ponendo attenzione principalmente ai valori di FEV ₁ e al rapporto FEV ₁ /FVC. Tracciare un grafico di questi valori come percentuale del valore predetto per verificare l'andamento nel tempo.
Effetti collaterali	Controllare l'altezza del bambino almeno una volta l'anno, in quanto l'asma scarsamente controllato può influire sulla crescita, ¹¹⁰ e la velocità di crescita può essere più bassa nei primi 1-2 anni di trattamento con ICS. ¹¹¹ Chiedere informazioni sulla frequenza e sul dosaggio di ICS e di OCS.
Fattori relativi al trattamento	
Tecnica inalatoria	Domandare al bambino di mostrare come usa il suo inalatore e confrontare con le indicazioni specifiche per il dispositivo utilizzato.
Aderenza alla terapia	Quanti giorni alla settimana il bambino usa il farmaco del trattamento di controllo (ad es. 0, 2, 4, 7 giorni)? È più semplice ricordarsi di usarlo al mattino o alla sera? Dove viene tenuto il farmaco - è in un luogo in vista per ridurre il rischio di dimenticarlo? Controllare la data sull'inalatore.
Obiettivi/preoccupazioni	I genitori/accompagnatori o il bambino hanno preoccupazioni che riguardano la malattia (per esempio paura della terapia, degli effetti collaterali, o dell'interferenza con le attività)? Quali sono gli obiettivi del bambino/familiari/accompagnatori riguardo al trattamento?
Comorbidità	
Rinite allergica	Prurito, starnuti, ostruzione nasale? Il bambino riesce a respirare attraverso il naso? Quale trattamento sta prendendo per i sintomi nasali?
Eczema	Disturbi del sonno, uso di corticosteroidi topici?
Allergie alimentari	Il bambino è allergico a qualche alimento? (l'allergia alimentare confermata è un fattore di rischio per morte associata ad asma). ⁸⁹
Obesità	Controllare il BMI corretto per età. Chiedere informazioni sulla dieta e sull'attività fisica.
Altre indagini (se necessario)	
Diario di 2 settimane	Se non è possibile effettuare una chiara valutazione basata sulle domande sopra riportate, chiedere al bambino o ai genitori/tutori di tenere quotidianamente un diario dove annotare sintomi di asma, uso del farmaco di emergenza e picco di flusso espiratorio (il migliore di tre misure) per 2 settimane.
Test di provocazione da sforzo (laboratorio)	Fornire informazioni riguardo a iperreattività delle vie aeree e attività fisica (Box 1-2 , pag. 12). Sottoporre al test solo se il controllo dell'asma è difficile da valutare con altri mezzi.
FEV ₁ : volume espiratorio forzato in un secondo, FVC: capacità vitale forzata, ICS: corticosteroidi inalatori, OCS: corticosteroidi orali	

che sono tuttavia necessarie solo in pochi pazienti. Effetti collaterali sistemici che possono essere osservati nel trattamento a lungo termine con alte dosi di ICS includono fragilità capillare, aumentato rischio di osteoporosi rispetto a quello legato all'età, cataratta e glaucoma, soppressione della funzione surrenalica. Effetti collaterali locali degli ICS comprendono candidosi orale e disfonia. Il rischio di effetti collaterali da ICS è maggiore con le alte dosi o con le formulazioni più potenti^{107,108} e, per gli effetti locali, se la tecnica inalatoria non è corretta.¹⁰⁹

IL RUOLO DELLA FUNZIONE POLMONARE NELLA VALUTAZIONE DEL CONTROLLO DELL'ASMA

La funzione polmonare correla con altre misure di controllo dell'asma?

Non vi è una forte correlazione tra funzione polmonare e sintomi di asma negli adulti¹¹⁸ o nei bambini.¹¹⁹ In alcuni strumenti per il controllo dell'asma, la funzione polmonare

viene sommata o compresa nella media del punteggio dei sintomi,^{69,120} ma se lo strumento include diverse voci per i sintomi, queste possono rendere clinicamente insignificanti le differenze nella funzione polmonare.¹²¹ In aggiunta, un ridotto FEV₁ è un forte fattore predittivo indipendente di rischio per esacerbazione, anche dopo aggiustamenti per la frequenza dei sintomi.

La funzione polmonare dovrebbe essere valutata al momento della diagnosi o all'inizio del trattamento, dopo 3-6 mesi per identificare il miglior valore possibile per quel singolo paziente, e quindi periodicamente.

Per esempio, nella maggior parte dei pazienti adulti la funzione polmonare deve essere registrata almeno una volta ogni 1-2 anni, o più spesso nei pazienti a più alto rischio, che includono i soggetti con esacerbazioni e quelli a rischio di declino della funzione polmonare (**v. Box 2-2B**).

Inoltre, la funzione polmonare dovrebbe essere registrata più frequentemente nei bambini in base alla gravità dell'asma e al decorso clinico (**Evidenza D**). Una volta confermata la diagnosi di asma, non è generalmente necessario chiedere al paziente di sospendere la terapia

regolare o il farmaco al bisogno prima delle visite,¹⁴ ma è comunque preferibile che ad ogni visita le condizioni siano sempre le stesse.

Come interpretare i risultati del test di funzione polmonare nell'asma

Un FEV₁ (percentuale del predetto) basso:

- Identifica i pazienti a rischio di riacutizzazioni asmatiche, indipendentemente dal livello dei sintomi, soprattutto se il FEV₁ è <60% del predetto.^{91,96,122,123}
- È un fattore di rischio per il declino della funzione polmonare, indipendentemente dal livello dei sintomi.¹⁰⁵
- Se i sintomi sono pochi, suggerisce limitazioni nello stile di vita o scarsa percezione dell'ostruzione al flusso aereo,¹²⁴ probabilmente dovuti all'infiammazione delle vie aeree non trattata.¹²⁵

Un FEV₁ "normale" o alto in un paziente con sintomi respiratori frequenti (soprattutto quando sintomatici):

- Suggestisce di considerare diagnosi alternative per i sintomi; per esempio malattie cardiache o tosse dovuta a rinite posteriore o malattia da reflusso gastroesofageo (**Box 1-3**, pag. 14).

Reversibilità persistente al broncodilatatore:

- Trovare una reversibilità al broncodilatatore significativa (aumento del FEV₁ >12% e >200 mL dal basale)¹² in un paziente che assume il trattamento di controllo, o che abbia assunto beta₂-agonisti a breve durata d'azione nelle ultime 4 ore, o a lunga durata d'azione nelle ultime 12 ore, suggerisce che l'asma non è controllato.

Nei bambini, la spirometria può non essere affidabile fino ai 5 anni o più, e può essere meno utile rispetto agli adulti. Molti bambini con asma non controllato hanno una funzione polmonare normale nell'intervallo tra le esacerbazioni.

Come interpretare i cambiamenti della funzione polmonare nella pratica clinica

Entro pochi giorni dall'inizio del trattamento regolare con ICS, il FEV₁ inizia a migliorare e raggiunge un plateau dopo circa 2 mesi.¹²⁶ Il miglior FEV₁ ottenuto in quel dato paziente (personal best) dovrà essere documentato e questo fornirà un parametro migliore da confrontare nella pratica clinica rispetto al FEV₁ percentuale del predetto. Se nei bambini si usa la percentuale del predetto, si deve misurare l'altezza ad ogni visita.

Alcuni pazienti possono avere un declino della funzione polmonare più rapido rispetto alla media e sviluppare una limitazione "fissa" (non completamente reversibile) al flusso espiratorio. Mentre un tentativo con alte dosi di ICS-LABA e/o OCS può essere appropriato per vedere se il FEV₁ può migliorare, questo tipo di trattamento non dovrà essere continuato se non vi è risposta.

La variabilità del FEV₁ tra visite (≤12% di settimana in settimana o 15% di anno in anno in individui sani)¹² limita il suo uso nella pratica clinica negli aggiustamenti della terapia. La differenza minima significativa nel miglioramento o peggioramento del FEV₁ sulla base della percezione del cambiamento da parte del paziente è riportato essere di circa il 10%.^{127,128}

Il ruolo del monitoraggio del PEF a breve e a lungo termine

Una volta posta la diagnosi di asma, il monitoraggio del PEF a breve termine può essere usato per valutare la risposta al trattamento, per identificare fattori scatenanti i sintomi (anche al lavoro) o per stabilire un punto di partenza per un programma d'azione. Dopo l'inizio del trattamento con ICS, il migliore PEF personale (con due letture giornaliere) è raggiunto in media entro 2 settimane.¹²⁹ Il PEF medio continua ad aumentare e la variabilità diurna del PEF a diminuire per circa 3 mesi.^{118,129} Un'eccessiva variabilità del PEF suggerisce un controllo non ottimale dell'asma e aumenta il rischio di esacerbazione.¹³⁰

Il monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF) a lungo termine adesso è generalmente raccomandato solo per i pazienti con asma grave, o per coloro che hanno una percezione ridotta della limitazione al flusso aereo.^{125,131-134} Nella pratica clinica, disporre i risultati del PEF in un grafico standardizzato può aumentare l'accuratezza dell'interpretazione.¹³⁵

VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELL'ASMA

Come valutare la gravità dell'asma nella pratica clinica

Attualmente, la gravità dell'asma è valutata in maniera retrospettiva in base al livello di terapia necessario per controllare sintomi e riacutizzazioni.^{14,58,136} La gravità può essere valutata una volta che il paziente è in terapia di controllo per alcuni mesi e, se possibile, si è tentato di diminuire la terapia nel tentativo di trovare il livello minimo efficace di trattamento. La gravità dell'asma non è un parametro statico e può cambiare nei mesi o negli anni. È possibile valutare la gravità dell'asma quando il paziente assume il trattamento di controllo regolare da alcuni mesi.^{14,136}

- *Asma lieve* è l'asma ben controllato con il trattamento previsto dallo Step 1 o dallo Step 2 (**Box 3-5**, pag. 28-29), cioè con il solo farmaco di controllo assunto al bisogno, o con un trattamento di controllo a bassa intensità come ICS a bassa dose, antagonisti dei recettori leucotrieni o cromoni.
- *Asma moderato* è l'asma ben controllato con il trattamento previsto dallo Step 3, cioè ICS-LABA a bassa dose.
- *Asma grave* è l'asma che necessita del trattamento previsto dallo Step 4 o 5 (**Box 3-5**), cioè ICS-LABA ad alta dose per impedire che l'asma grave diventi incontrollato o rimanga incontrollato nonostante questo trattamento. Mentre molti pazienti con asma non controllato possono essere difficili da trattare a causa di un trattamento inadeguato o inappropriato o per problemi persistenti di aderenza alla terapia o di comorbidità come rinosinusite cronica o obesità, la Task Force per l'asma grave ERS (Società Respiratoria Europea)/ATS (Società Toracica Americana) ha stabilito che la definizione di asma grave dovrebbe essere riservata a quei pazienti con asma refrattario e per quei pazienti in cui la risposta al trattamento delle comorbidità è incompleta.¹³⁶ Per maggiori dettagli sulla valutazione dei pazienti con asma di difficile controllo o grave, vedere Capitolo 3E.

Come classificare la gravità dell'asma negli studi epidemiologici e nei trial clinici

Negli studi epidemiologici e nei trial clinici per classificare la gravità dell'asma dei partecipanti ci si è spesso basati sullo step di trattamento prescritto (**Box 3-5**).

Per esempio, i pazienti con trattamento da Step 1 o 2 sono descritti come affetti da asma lieve; coloro ai quali viene prescritto un trattamento da Step 3-4 sono definiti come affetti da asma moderato; e coloro ai quali viene prescritto un trattamento da Step 4-5, come affetti da asma da moderato a severo.

Questo approccio si basa sulla supposizione che i pazienti ricevano un trattamento appropriato e che coloro ai quali viene prescritta una terapia più intensa abbiano una malattia più grave.

Tuttavia questo è un indice surrogato e spesso causa confusione dal momento che la maggior parte degli studi richiede anche che i pazienti abbiano sintomi non controllati al momento dell'arruolamento. Quindi per studi epidemiologici o trial clinici è preferibile classificare i pazienti in base al tipo di trattamento loro prescritto, senza cercare di trarne indicazioni sulla gravità. In particolare, per evitare confusione, il trattamento con solo SABA non deve essere descritto come trattamento di "Step 1".

Per i Paesi a basso livello di risorse che non hanno attualmente accesso a farmaci quali gli ICS, la definizione

di asma grave secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità¹³⁷ include una categoria di "asma grave non trattato". Questa categoria corrisponde ad altre classificazioni di asma non controllato in pazienti che non assumono trattamento di controllo.

Il termine "grave" è spesso usato per descrivere l'intensità dei sintomi di asma, l'entità della limitazione al flusso aereo o la natura di una riacutizzazione. Nella vecchia letteratura sull'asma sono state usate molte differenti classificazioni di gravità/severità; alcune di queste erano simili all'attuale concetto di controllo dell'asma.⁵⁸

Il punto di vista del paziente sulla gravità dell'asma

I pazienti possono percepire il loro asma come grave se hanno sintomi intensi o frequenti, ma questo non significa necessariamente che la malattia sottostante sia grave, poiché i sintomi potrebbero rapidamente divenire ben controllati con ICS. È importante che il personale sanitario comunichi chiaramente ai pazienti cosa si intende con la parola "grave".

Come distinguere tra asma non controllato e asma severo

Sebbene la maggior parte dei pazienti riesca a raggiungere un buon controllo dei sintomi e una frequenza di riacutizzazioni minima con l'assunzione regolare della terapia di controllo, alcuni pazienti non raggiungeranno uno

o entrambi questi obiettivi nonostante una terapia massimale.¹²⁰

In alcuni pazienti questo è dovuto veramente ad un asma grave refrattario, ma in molti altri è dovuto a comorbidità, a esposizione ambientale persistente o a fattori psicologici.

È importante distinguere tra asma grave e asma non controllato, dal momento che il secondo è una ragione molto più comune della persistenza dei sintomi e delle riacutizzazioni e può essere più facilmente migliorato.

Il **Box 2-4** mostra i passi iniziali che possono condurre a identificare cause comuni di asma non controllato. Per maggiori dettagli sull'asma di difficile controllo e grave, vedere la sezione 3E.

I problemi più comuni che devono essere esclusi prima di poter porre diagnosi di asma grave sono:

- Scarsa tecnica inalatoria (in oltre l'80% di tutti i pazienti)⁸⁵ (**Box 3-12**)
- Scarsa aderenza alla terapia¹³⁸ (**Box 3-13**, pag. 43)
- Diagnosi di asma non corretta, con sintomi dovuti a condizioni alternative come ad esempio ostruzione laringea inducibile, scompenso cardiaco o mancanza di esercizio fisico (**Box 1-3**, pag. 14)
- Comorbidità e condizioni complicanti come ad esempio rinosinusite, reflusso gastroesofageo, obesità e apnee ostruttive nel sonno (**Capitolo 3, Parte D**, pag. 45)⁸⁷
- Persistente esposizione a sostanze sensibilizzanti o irritanti in ambiente domestico o lavorativo.

Box 2-4. Indagare un paziente con scarso controllo dei sintomi e/o riacutizzazioni nonostante il trattamento

<p>Osservare il paziente mentre usa il suo inalatore Discutere sull'aderenza e sugli ostacoli all'uso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Osservare il paziente mentre usa il suo inalatore(i), controllare la checklist dell'inalatore. Mostrare il metodo corretto e ricontrollare fino a 3 volte. Ricontrollare ad ogni visita. • Nella discussione, assumere un tono empatico e non inquisitorio per identificare la scarsa aderenza, per esempio "Molti pazienti non assumono la terapia inalatoria come prescritto. Nelle ultime 4 settimane, quanti giorni a settimana l'ha assunta?" (0 giorni, 1,2,3, ecc.) e/o: "Trova più semplice ricordare la terapia al mattino o alla sera?". Domandare riguardo a convinzioni, costo dei medicinali e frequenza delle nuove prescrizioni.
<p>Confermare la diagnosi di asma</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se non è documentata una limitazione variabile al flusso aereo con la spirometria o con altri test (Box 1-2), considerare di dimezzare la terapia con ICS e di ripetere i test di funzione respiratoria dopo 2-3 settimane (Box 1-5); controllare che il paziente abbia un piano d'azione. Considerare di ricorrere a test di provocazione.
<p>Se possibile rimuovere potenziali fattori di rischio Valutare e gestire comorbidità</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Controllare fattori di rischio o inducenti come ad esempio fumo, beta-bloccanti o FANS o esposizione ad allergeni occupazionali o domestici (Box 2-2) e modificarli per quanto possibile (Box 3-8. Trattare i fattori di rischio modificabili). • Controllare e gestire le comorbidità (per esempio rinite, obesità, MRGE, apnee ostruttive nel sonno, depressione/ansia) che possono contribuire ai sintomi.
<p>Considerare un aumento del livello di terapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Considerare il passaggio al livello di terapia superiore o le opzioni alternative del livello attuale (Box 3-5). • Usare decisioni condivise e fare un bilancio tra rischi e benefici.
<p>Rivolgersi ad uno specialista o una Clinica per asma grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se l'asma continua a non essere controllato dopo 3-6 mesi di ICS-LABA ad alte dosi, o persiste l'esposizione a fattori di rischio, rivolgersi ad uno specialista o a un ambulatorio per l'asma grave (Box 3-14). • Rivolgersi allo specialista prima di 6 mesi se l'asma è molto grave o difficile da gestire, o se vi sono dubbi sulla diagnosi.
<p>MRGE: malattia da reflusso gastroesofageo; ICS: corticosteroidi inalatori; LABA: β_2-agonisti a lunga durata d'azione; FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei. Per efficienza clinica, questa flow-chart inizia con le più comuni ragioni del mancato controllo dell'asma (cioè tecnica inalatoria non corretta o scarsa aderenza), poiché questi aspetti possono essere identificati - e spesso rimediati - nella pratica clinica senza particolari risorse. Se i sintomi e/o la funzione polmonare migliorano dopo essere intervenuti sulla tecnica inalatoria o sull'aderenza, questo può fornire una conferma della diagnosi di asma. Tuttavia i vari passaggi possono essere affrontati in diverso ordine sulla base del contesto clinico o della disponibilità di risorse.</p>	

3. TRATTARE L'ASMA PER CONTROLLARE I SINTOMI E MINIMIZZARE I RISCHI

Questo capitolo è diviso in cinque parti:

- Parte A. Principi generali della gestione dell'asma
 - Parte B. Terapie e strategie per il controllo dei sintomi di asma e per la riduzione del rischio
 - Terapia
 - Trattamento dei fattori di rischio modificabili
 - Terapie e strategie non farmacologiche
 - Parte C. Educazione guidata all'autogestione dell'asma e addestramento alle abilità
 - Informazione, tecnica inalatoria, aderenza, piano d'azione scritto per l'asma, automonitoraggio, verifiche regolari
 - Parte D. Gestione dell'asma con comorbidità e in particolari sottogruppi
 - Parte E. Asma di difficile controllo e grave negli adulti e negli adolescenti (compreso albero decisionale)
- La gestione degli aggravamenti e dell'asma acuto è descritto nel Capitolo 4.*

PARTE A. PRINCIPI GENERALI DELLA GESTIONE DELL'ASMA

PUNTI CHIAVE

Obiettivi della gestione dell'asma

- Gli obiettivi a lungo termine della gestione dell'asma sono raggiungere un buon controllo dei sintomi e minimizzare il rischio futuro di mortalità per asma, esacerbazioni, di limitazione persistente al flusso aereo e di effetti collaterali del trattamento. Dovrebbero essere identificati anche gli obiettivi di ciascun paziente riguardo il suo asma e il relativo trattamento.

La collaborazione tra paziente e curante

- Una gestione efficace dell'asma necessita di una collaborazione tra il paziente con l'asma (o genitori/tutor) e il medico curante.
- Insegnare ai medici un metodo comunicativo appropriato può portare a maggiore soddisfazione del paziente, migliore esito della malattia e minore utilizzo delle risorse sanitarie.
- L'“alfabetizzazione medica” del paziente - cioè la capacità di ottenere, elaborare e capire nozioni base di medicina per poter prendere decisioni appropriate - dovrebbe essere presa in considerazione.

Prendere decisioni sul trattamento dell'asma

- Una gestione basata sul controllo significa che il trattamento dovrà essere adattato in un ciclo continuo di valutazione, trattamento e rivalutazione della risposta del paziente in termini sia di controllo dei sintomi che di rischio futuro (riacutizzazioni ed effetti collaterali).
- Per le decisioni sulla terapia dell'asma a livello di popolazione, l'“opzione preferita” a ciascuno step rappresenta il miglior trattamento per la maggior parte dei pazienti, sulla base dei dati riguardanti efficacia, utilità e sicurezza ottenuti da studi controllati randomizzati, meta-analisi e studi osservazionali, e in termini di costo netto.
- Per i singoli pazienti, le decisioni riguardo al trattamento devono tenere in considerazione le caratteristiche o fenotipo di ciascun paziente che predicono la probabile risposta al trattamento, insieme alle preferenze del paziente e agli aspetti pratici (tecnica inalatoria, aderenza e costi per il paziente).

OBIETTIVI A LUNGO TERMINE DELLA GESTIONE DELL'ASMA

Gli obiettivi a lungo termine della gestione dell'asma sono:

- raggiungere un buon controllo dei sintomi e mantenere normali livelli di attività
- minimizzare il rischio futuro di mortalità per asma, esacerbazioni, di limitazione persistente al flusso aereo e di effetti collaterali.

È altrettanto importante cercare di capire gli obiettivi del paziente riguardo il proprio asma, poiché questi possono differire dagli obiettivi medici convenzionali. La condivisione degli obiettivi nella gestione dell'asma può essere raggiunta in vari modi, tenendo in considerazione i diversi Sistemi Sanitari, la disponibilità dei farmaci e le preferenze culturali e personali.

LA COLLABORAZIONE TRA PAZIENTE E CURANTE

Una gestione efficace dell'asma necessita dello sviluppo di una collaborazione tra la persona con asma (o genitore/tutor) e il medico.¹³⁹ Questo dovrebbe rendere il paziente capace di acquisire la conoscenza, la sicurezza e la capacità necessarie per assumere un ruolo determinante nella gestione del proprio asma. Un'educazione all'autogestione riduce la morbilità sia negli adulti¹⁴⁰ (**Evidenza A**) sia nei bambini¹⁴¹ (**Evidenza A**).

C'è crescente evidenza che un approccio condiviso alla cura si associo a una migliore prognosi.¹⁴² I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a partecipare alle decisioni sul loro trattamento e andrebbe data loro la possibilità di esprimere le proprie aspettative e preoccupazioni. Questa collaborazione necessita di essere individualizzata per ciascun paziente.

La disponibilità e la capacità di ciascuno di intraprendere un'autogestione della malattia può variare in dipendenza da fattori etnici, di alfabetismo, capacità di comprendere concetti medici (competenza medica), abilità di calcolo, convinzioni sull'asma e sulle medicine, desiderio di autonomia e Sistema Sanitario.

Buona comunicazione

Una buona comunicazione da parte del personale sanitario è base essenziale per un buon esito.¹⁴³⁻¹⁴⁵ (**Evidenza B**). Insegnare al personale sanitario a migliorare le proprie capacità comunicative (**Box 3-1**) può portare ad un aumento della soddisfazione da parte del paziente, a migliori risultati dal punto di vista delle condizioni di salute e ridotto

utilizzo delle risorse sanitarie¹⁴³⁻¹⁴⁵ senza allungare i tempi delle visite ambulatoriali.¹⁴⁶ Può anche migliorare l'aderenza del paziente.¹⁴⁶ Formare i pazienti a fornire informazioni in maniera chiara, a cercare informazioni, e a verificare la loro capacità di comprensione delle informazioni date si associa inoltre ad una migliore aderenza alle raccomandazioni di trattamento.¹⁴⁶

Cultura sanitaria dei pazienti e asma

È in aumento il riconoscimento dell'impatto di una bassa cultura sanitaria dei pazienti sugli esiti delle condizioni di salute (outcomes), anche per quanto concerne l'asma.^{147,148} Per cultura sanitaria si intende molto più che la capacità di avere notizie sanitarie: è definita come "il livello al quale gli individui sono capaci di ottenere, elaborare e capire nozioni e servizi base di medicina per prendere decisioni appropriate riguardo la salute".¹⁴⁷ Una scarsa cultura sanitaria si associa ad una ridotta conoscenza e ad un peggior controllo dei sintomi.¹⁴⁹

In uno studio, una scarsa capacità di calcolo tra i genitori di bambini con asma era associata ad un alto rischio di esacerbazioni.¹⁴⁸ Interventi appropriati, che tengano in considerazione prospettive culturali ed etniche, si associano ad un miglioramento della conoscenza e ad un significativo miglioramento della tecnica inalatoria.¹⁵⁰ Nel **Box 3-1** sono mostrate alcune strategie di comunicazione suggerite per la riduzione dell'impatto di una ridotta cultura sanitaria dei pazienti.

Box 3-1. Strategie comunicative per gli operatori sanitari

Strategie chiave per facilitare una buona comunicazione ^{144,145}
<ul style="list-style-type: none"> • Atteggiamento cordiale (affabilità, humor e attenzione) • Permettere al paziente di esprimere i propri obiettivi, convinzioni e preoccupazioni • Trattare sollecitamente ogni preoccupazione con empatia e rassicurazione • Incoraggiare ed elogiare/ lodare • Dare informazioni in modo appropriato (personalizzato) • Fornire feedback e rivalutare
Come ridurre l'impatto di una ridotta cultura sanitaria dei pazienti ¹⁴⁶
<ul style="list-style-type: none"> • Classificare le informazioni in ordine di importanza • Parlare lentamente e usare parole semplici (evitare il linguaggio medico, se possibile) • Semplificare concetti numerici (per esempio usare numeri invece di percentuali) • Esprimere le istruzioni in maniera efficace (usare aneddoti illustrativi, disegni, immagini, tabelle o grafici) • Assicurarsi di essere stati compresi usando il metodo del "teach-back" (domandare ai pazienti di ripetere le istruzioni) • Chiedere a una seconda persona (per esempio infermiera, familiare) di ripetere i messaggi principali • Porre attenzione alla comunicazione non verbale da parte del paziente (per esempio scarso contatto visivo) • Mettere il paziente a proprio agio nel fare domande

GESTIONE DELL'ASMA BASATA SUL CONTROLLO

Nella gestione dell'asma basata sul controllo, il trattamento farmacologico e non farmacologico è adattato secondo un ciclo continuo che coinvolge valutazione, trattamento e rivalutazione (**Box 3-2**). È stato dimostrato un miglioramento della prognosi dell'asma dopo l'introduzione di linee guida basate sul controllo^{151,152} o di strumenti pratici per la realizzazione di strategie di gestione basate sul controllo.^{142,153} Il concetto di gestione basata sul controllo è anche supportata dal disegno della maggior parte dei trial clinici controllati randomizzati, con pazienti identificati

per un cambiamento nella terapia dell'asma sulla base della presenza di scarso controllo dei sintomi con o senza altri fattori di rischio come ad esempio ridotta funzione polmonare o storia di esacerbazioni.

Nella maggior parte dei casi gestiti dal medico di famiglia, il controllo dei sintomi è una buona guida per ridurre il rischio di riacutizzazioni.¹⁵⁴ Quando gli ICS (corticosteroidi inalatori) vennero introdotti nel trattamento dell'asma, si osservarono grandi miglioramenti nel controllo dei sintomi, nella funzione polmonare, nelle esacerbazioni insieme a una riduzione della mortalità per asma.

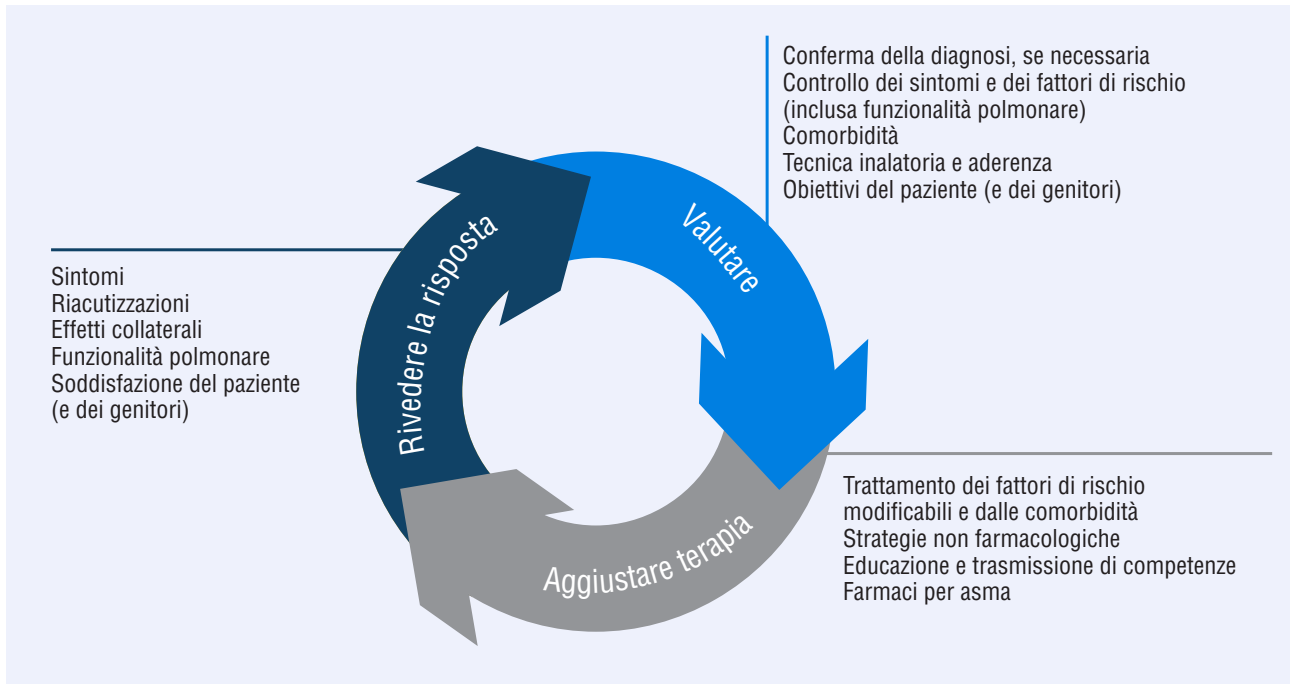
Tuttavia, con le altre terapie dell'asma [inclusi l'associazione ICS-LABA (β_2 -agonisti a lunga durata d'azione)^{155,156} o differenti regimi terapeutici (come ad esempio l'associazione ICS-formoterolo come terapia di controllo e al bisogno¹⁵⁷) e in pazienti con asma grave, ci può essere discordanza tra l'effetto sul controllo dei sintomi e quello sulle riacutizzazioni. In aggiunta, molti pazienti continuano ad avere riacutizzazioni nonostante un buon controllo dei sintomi e, nei pazienti con sintomi persistenti, il progressivo aumento della dose di ICS può causare la comparsa di effetti collaterali.

Di conseguenza, in una gestione basata sul controllo, entrambi gli aspetti del controllo dell'asma (controllo dei sintomi e rischio futuro - v. **Box 2-2**, pag. 19) devono essere considerati nella scelta del trattamento dell'asma e nella rivalutazione della risposta.^{14,58}

Strategie alternative per l'aggiustamento della terapia dell'asma

Alcune strategie alternative sono state valutate, per aggiustare il trattamento dell'asma.

- **Terapia basata sull'espettorato:** negli adulti, questo approccio, quando comparato con il trattamento secondo le linee guida, porta ad un ridotto rischio di riacutizzazioni e simili livelli di controllo dei sintomi e della funzione polmonare.¹⁵⁸ I benefici sono stati osservati principalmente in pazienti che richiedono cure specialistiche.¹⁵⁴ Tuttavia, solo un limitato numero di centri ha accesso routinario all'analisi dell'espettorato indotto.
- **Terapia basata sulla concentrazione della frazione di ossido nitrico espirato (FENO):** In diversi studi sul trattamento guidato dal FENO, ci sono stati problemi con il disegno dello studio e/o con gli algoritmi di controllo, e ciò ha reso complicato fare confronti e trarre conclusioni.¹⁵⁹ I risultati della misurazione del FENO, effettuata una sola volta, devono essere interpretati con cautela.^{26,28} Nei bambini e nei giovani adulti con asma, il trattamento guidato dal FENO è stato associato a una significativa riduzione nel numero di pazienti con ≥ 1 riacutizzazione [OR 0,67 (IC 95% 0,51-0,90)] e nel tasso di riacutizzazione [differenza media -0,27 (-0,49; -0,06) per anno] rispetto al trattamento secondo le linee guida (**Evidenza A**); differenze simili sono state osservate nei confronti tra il trattamento guidato dal FENO e gli algoritmi non basati sulle linee guida.¹⁶⁰ Tuttavia, negli adulti asmatici non fumatori non sono state osservate significative riduzioni del rischio e dei tassi di riacutizzazione rispetto al trattamento basato sulle linee guida; una differenza è stata osservata soltanto negli studi con altri approcci di confronto (non standard).¹⁶¹ Non sono state osservate differenze significative nella sintomatologia o nella dose di ICS con il trattamento guidato dal FENO rispetto alle altre strategie.^{160,161}
- Al momento, non si ha sufficiente evidenza per poter raccomandare un trattamento basato sull'espettorato o sul FENO per la popolazione asmatica generale. Un trattamento basato sull'espettorato è raccomandato per i pazienti adulti con asma moderato o severo gestiti da centri che hanno esperienza con queste tecniche¹³⁶ (**Evidenza A**). Il trattamento guidato dal FeNO riduce significativamente i tassi di riacutizzazione rispetto al trattamento basato sulle linee guida, almeno nei bam-

Box 3-2. Ciclo della gestione dell'asma basata sul controllo


bini (**Evidenza A**).¹⁶⁰ Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per identificare le popolazioni che hanno maggiori probabilità di trarre beneficio dal trattamento basato sull'espettorato o sul FENO e per individuare la frequenza ottimale del monitoraggio del FENO.

Scegliere tra le diverse opzioni terapeutiche dell'asma

Per ogni step di trattamento dell'asma, sono disponibili diverse opzioni terapeutiche che, sebbene non egualmente efficaci, possono essere alternative per il controllo dell'asma. Occorre fare alcune considerazioni riguardo alle raccomandazioni e alle scelte fatte per la popolazione generale rispetto a quelle fatte per i singoli pazienti (**Box 3-3**), come segue:

- **Scelte farmacologiche a livello di popolazione generale**, per esempio per formulari nazionali o per le organizzazioni sanitarie. Queste mirano a rappresentare la miglior scelta possibile per la maggior parte dei pazienti nella popolazione. Per ogni step di trattamento è raccomandata una terapia di controllo preferenziale che rispecchia il miglior rapporto rischio/beneficio (incluso i costi) sia in termini di controllo dei sintomi che di riduzione del rischio futuro. La scelta dell'opzione di preferenza si basa su dati ottenuti da studi di efficacia (studi strettamente controllati in popolazioni ben caratterizzate) e di utilità (studi controllati real-life o su una ampia popolazione o forti dati osservazionali),¹⁶² su dati relativi alla sicurezza e sui costi.
- **Scelte farmacologiche a livello di paziente**: le scelte prendono in considerazione le caratteristiche del paziente o il fenotipo che può predire differenze clinicamente importanti nella risposta rispetto ad altri pazienti, insieme alle preferenze del paziente e a questioni pratiche (costi, capacità d'uso dei farmaci e aderenza).

Il grado di individualizzazione del trattamento dell'asma secondo le caratteristiche del paziente o dei fenotipi dipende dal Sistema Sanitario, dal contesto clinico, l'entità della differenza nei risultati, dai costi e dalla disponibilità di risorse. Al momento, la maggior parte dell'attività di ricerca sul trattamento individualizzato è concentrata sull'asma grave^{163,164} (vedere Capitolo 3E, pag. 50).

Box 3-3. Decisioni a livello di popolazione e decisioni a livello di paziente nella terapia dell'asma

Scegliere tra le diverse opzioni di terapia a livello generale

(per esempio formulari nazionali, organizzazioni di assistenza sanitaria, linee guida nazionali)

La terapia "preferita" per ogni step è il miglior trattamento per la maggior parte dei pazienti, basato su:

- Efficacia
 - Utilità
 - Sicurezza
- Basate su dati riguardanti sintomi, esacerbazioni e funzione polmonare (ottenuti da studi controllati e randomizzati, studi real-life e dati osservazionali)
- Disponibilità e costi a livello di popolazione

Scegliere tra le opzioni terapeutiche di controllo per singoli pazienti

Usare decisioni condivise con il paziente/genitori/tutori per discutere:

1. **Trattamento preferito** (v. sopra) per controllo dei sintomi e riduzione del rischio
2. **Caratteristiche o fenotipo del paziente**
 - Il paziente ha qualche caratteristica che predice differenze nel rischio futuro o nella risposta al trattamento rispetto ad altri pazienti (per esempio fumatore; storia di riacutizzazioni, eosinofilia nel sangue)?
 - Ci sono fattori di rischio modificabili o comorbidità che possono influenzare la prognosi?
3. **Preferenze del paziente**
 - Quali sono gli obiettivi, le convinzioni e preoccupazioni del paziente riguardo all'asma e ai farmaci?
4. **Aspetti pratici**
 - Tecnica inalatoria - il paziente sa usare l'inalatore correttamente dopo la dimostrazione?
 - Aderenza - quanto spesso il paziente prende verosimilmente la terapia?
 - Costi per il paziente - il paziente può permettersi la terapia?

PARTE B. FARMACI E STRATEGIE PER IL CONTROLLO DEI SINTOMI E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO

PUNTI CHIAVE

- Per motivi di sicurezza, GINA non raccomanda più il trattamento con solo SABA negli adulti e negli adolescenti
- GINA raccomanda che tutti gli adulti e gli adolescenti con asma ricevano un trattamento di controllo con ICS, al bisogno (in caso di asma lieve) o quotidiano, per ridurre il rischio di gravi riacutizzazioni e per controllare i sintomi.

Asma lieve

- Il trattamento regolare con una bassa dose giornaliera di ICS è altamente efficace nel ridurre i sintomi dell'asma e il rischio di esacerbazioni, ospedalizzazioni e morte correlate all'asma.
- Negli adulti e negli adolescenti con asma lieve, il trattamento con ICS a bassa dose-formoterolo al bisogno riduce il rischio di gravi riacutizzazioni di circa due terzi rispetto al trattamento con solo SABA e non è inferiore al trattamento con una bassa dose giornaliera di ICS.

Aumentare il livello della terapia se l'asma rimane non controllato nonostante la buona aderenza e la corretta tecnica inalatoria

- Per i pazienti con sintomi persistenti e/o esacerbazioni nonostante una bassa dose di ICS, occorre considerare un aumento del livello di terapia, ma prima di tutto vanno verificate problematiche comuni come la tecnica inalatoria, l'aderenza, l'esposizione persistente ad allergeni e le comorbidità.
 - Per gli adulti e gli adolescenti, il trattamento di livello superiore da preferire è la combinazione ICS- β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA).
 - Per gli adulti e gli adolescenti con riacutizzazioni nonostante altre terapie, il rischio di riacutizzazione si riduce con la combinazione ICS a bassa dose-formoterolo (con beclometasone o budesonide) usata come trattamento regolare e al bisogno, rispetto al trattamento di controllo più SABA al bisogno.
 - Per i bambini tra i 6 e gli 11 anni, le opzioni Step 3 includono ICS a dose media e la combinazione ICS a bassa dose-LABA come terapia regolare con SABA al bisogno.

Ridurre il livello della terapia per trovare la dose minima efficace

- Considerare la riduzione di terapia una volta raggiunto e mantenuto un buon controllo dell'asma per almeno 3 mesi, per trovare il più basso livello di terapia per quel dato paziente che controlli sia i sintomi sia le riacutizzazioni.
 - Fornire al paziente un piano d'azione scritto per l'asma, monitorare strettamente e programmare una visita di controllo.
 - Non interrompere completamente la terapia con ICS a meno che non sia necessario per confermare la diagnosi di asma.

Per tutti i pazienti con asma

- Fornire dimostrazioni pratiche per l'uso dell'inalatore: questo passaggio è essenziale affinché la terapia sia efficace, ma la tecnica spesso non è corretta.

- Incoraggiare l'aderenza alla terapia di controllo, anche quando i sintomi non sono frequenti.
- Fornire istruzioni per l'autogestione dell'asma (auto-monitoraggio dei sintomi e/o del PEF, piano d'azione scritto per l'asma e visite di controllo programmate) per controllare i sintomi e minimizzare il rischio di esacerbazioni e la necessità di ricorrere a risorse sanitarie aggiuntive.
- Per i pazienti con uno o più fattori di rischio di riacutizzazioni:
 - Prescrivere terapia regolare quotidiana con farmaci che contengano ICS, fornire un piano d'azione scritto per l'asma e programmare visite di controllo più frequenti rispetto ai pazienti a basso rischio.
 - Identificare e affrontare i fattori di rischio modificabili (per esempio fumo, ridotta funzione polmonare).
 - Considerare strategie e interventi non farmacologici per il controllo dei sintomi e la riduzione del rischio (per esempio consigli per la cessazione del fumo, esercizi respiratori, alcune strategie di riduzione dell'esposizione a fattori di rischio).

Asma di difficile controllo e grave (vedi Sezione 3E)

- Nei pazienti con scarso controllo dei sintomi e/o esacerbazioni nonostante il trattamento previsto dallo Step 4-5, devono essere individuati i fattori che contribuiscono allo scarso controllo e il trattamento dell'asma deve essere ottimizzato. Se i problemi persistono, rivolgersi a un Centro specialistico per una valutazione del fenotipo e per eventuali terapie aggiuntive, compresi i farmaci biologici.

FARMACI PER L'ASMA

Categorie di farmaci per l'asma

Quando confrontati con le terapie usate per altre malattie croniche, la maggior parte dei farmaci usati per la terapia dell'asma ha un indice terapeutico molto favorevole. Le opzioni farmacologiche per il trattamento a lungo termine dell'asma rientrano nelle seguenti tre categorie principali.

- *Farmaci di controllo*: sono usati per ridurre l'infiammazione delle vie aeree, controllare i sintomi e ridurre i rischi futuri, quali riacutizzazioni e declino della funzione polmonare. Nei pazienti con asma lieve, il trattamento di controllo può essere rappresentato dalla combinazione di ICS a bassa dose-formoterolo, assunta al bisogno al momento dell'insorgenza dei sintomi e prima dell'esercizio fisico.
- *Farmaci d'emergenza (al bisogno)*: sono forniti a tutti i pazienti per l'uso al bisogno per i sintomi improvvisi, compresi il peggioramento dell'asma o le riacutizzazioni. Sono inoltre raccomandati per la prevenzione a breve termine della broncocostrizione indotta da esercizio fisico. Ridurre e, idealmente, eliminare la necessità di assumere farmaco d'emergenza è un importante obiettivo della gestione dell'asma e una misura del successo del trattamento.
- *Terapie aggiuntive per pazienti con asma grave (Sezione 3E, pag. 50)*: vanno prese in considerazione quando i pazienti hanno sintomi persistenti e/o riacutizzazioni nonostante una terapia ottimizzata con alte dosi di farmaci per il controllo (generalmente alta dose di ICS e LABA) e il trattamento dei fattori di rischio modificabili (vedere Box 3-8, pag. 35).

Trattamento di controllo iniziale

Per i migliori risultati, si dovrebbe iniziare una terapia di controllo regolare che contenga ICS il prima possibile dopo la diagnosi di asma, dal momento che è stato dimostrato che:

- Un trattamento iniziale con ICS a basse dosi nei pazienti con asma porta a un incremento maggiore della funzione polmonare rispetto ai pazienti con sintomi presenti da più di 2-4 anni.^{165,166} Uno studio ha dimostrato che, dopo questo periodo, è necessaria una dose di ICS più alta e si raggiunge una funzione polmonare peggiore.¹⁶⁷
- Pazienti che non assumono ICS e hanno una riacutizzazione grave presentano un maggiore declino della funzione polmonare nel lungo periodo rispetto a coloro che stanno già assumendo ICS.¹⁰⁶
- Per i pazienti con asma occupazionale, la cessazione dell'esposizione all'agente sensibilizzante e un trattamento di controllo precoce aumentano la probabilità di guarigione.³⁶

Le opzioni raccomandate per il trattamento iniziale in adulti e adolescenti, basate su evidenze (quando disponibili) e parere di esperti, sono elencate nel **Box 3-4**. La risposta del paziente alla terapia dovrà essere controllata e la terapia ridotta (step-down) una volta raggiunto un buon controllo. Le raccomandazioni per un approccio in step alla terapia regolare si trovano nel **Box 3-5**.

In studi limitati prevalentemente a pazienti non fumatori, un valore di FENO >50 parti per miliardo (ppb) è stato associato ad una buona risposta a breve termine al trattamento con ICS.²⁸ Tuttavia, non sono disponibili studi che abbiano esaminato la sicurezza a lungo termine, in relazione alle riacutizzazioni, della sospensione degli ICS nei pazienti con valore di FENO iniziale basso. Conseguentemente, nei pazienti con diagnosi di asma accertato o sospetto, il FENO può supportare la decisione di iniziare la terapia con ICS, ma non può essere attualmente raccomandato come discriminante per le decisioni riguardanti il trattamento con

ICS. In base alle evidenze attuali,¹⁶⁸⁻¹⁷¹ la raccomandazione GINA è di effettuare il trattamento con ICS a basse dosi nella maggior parte dei pazienti con asma, o con la combinazione ICS a bassa dose-formoterolo assunta al bisogno nei pazienti con sintomi infrequenti (**Box 3-2**),¹⁷² allo scopo di ridurre il rischio di riacutizzazioni gravi.

Approccio in step per l'aggiustamento del trattamento dell'asma negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di 6-11 anni

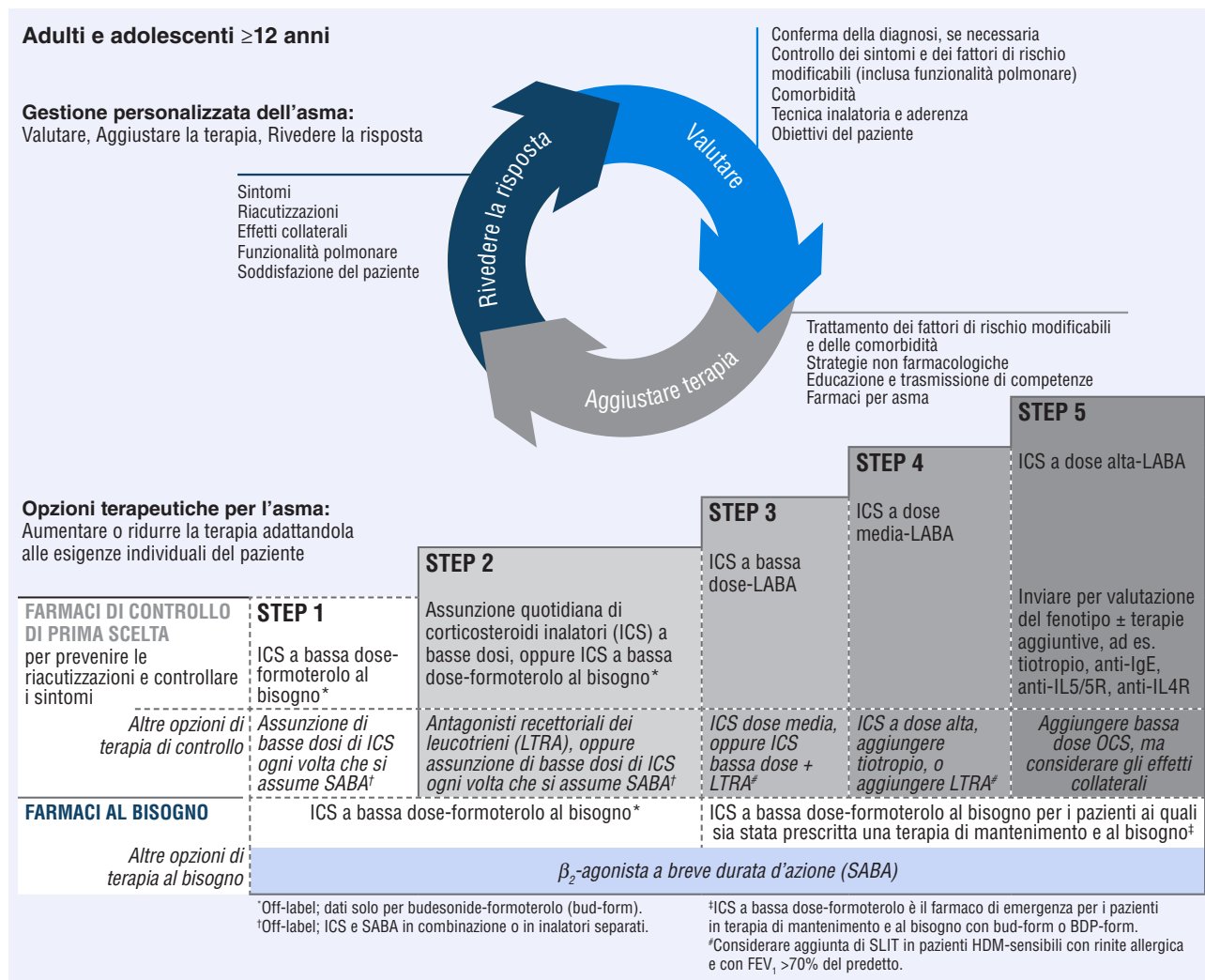
Una volta iniziato il trattamento per l'asma (**Box 3-4**), le decisioni per il trattamento regolare si basano su un ciclo personalizzato di valutazioni, aggiustamento della terapia e rivalutazione della risposta. Per ciascun paziente, in aggiunta al trattamento dei fattori di rischio modificabili, la terapia per il controllo può essere aumentata o diminuita secondo un approccio in step (**Box 3-5**) per raggiungere un buon controllo dei sintomi e minimizzare il rischio futuro di esacerbazioni, di limitazione persistente al flusso aereo e di effetti collaterali dei farmaci. Mantenuto un buon controllo dell'asma per 2-3 mesi, il trattamento può essere ridotto con l'obiettivo di trovare il trattamento minimo efficace per il paziente (**Box 3-7**, pag. 30).

Se il paziente ha sintomi persistenti e/o riacutizzazioni nonostante 2-3 mesi di trattamento di controllo, valutare e correggere i seguenti problemi comuni prima di considerare qualunque aumento di terapia:

- Tecnica inalatoria non corretta
- Scarsa aderenza
- Esposizione persistente in casa/al lavoro ad agenti quali allergeni, fumo di tabacco, inquinamento dell'ambiente domestico/esterno, o a farmaci come beta-bloccanti o (in alcuni pazienti) farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).
- Comorbidità che possono contribuire ai sintomi respiratori e a una scarsa qualità di vita
- Diagnosi non corretta

Box 3-4. Trattamento iniziale dell'asma: opzioni raccomandate negli adulti e adolescenti

Manifestazioni cliniche	Trattamento INIZIALE di preferenza
Tutti i pazienti	Non è raccomandato il trattamento con solo SABA (senza ICS)
Sintomi di asma non frequenti, ad es. meno di 2 volte al mese	<ul style="list-style-type: none"> • ICS a bassa dose-formoterolo al bisogno (Evidenza B) Altre opzioni includono l'assunzione di ICS ogni volta che si assume SABA, in combinazione o in inalatori separati (Evidenza B)
Sintomi di asma o necessità di assumere il farmaco d'emergenza 2 o più volte al mese	<ul style="list-style-type: none"> • ICS a bassa dose** con SABA al bisogno (Evidenza A), o • ICS a bassa dose-formoterolo al bisogno (Evidenza A) Altre opzioni includono LTRA (meno efficaci di ICS, Evidenza A) o l'assunzione di ICS ogni volta che si assume SABA in combinazione o in inalatori separati (Evidenza B). Considerare probabile l'aderenza alla terapia di controllo se il farmaco d'emergenza è rappresentato da un SABA.
Sintomi fastidiosi di asma per la maggior parte dei giorni; o risvegli dovuti ad asma una o più volte a settimana, soprattutto se sussistono fattori di rischio (Box 2-2B).	<ul style="list-style-type: none"> • ICS a bassa dose-LABA[†] come terapia di controllo e al bisogno con ICS-formoterolo[#] (Evidenza A), o come trattamento di controllo convenzionale con SABA al bisogno (Evidenza A), OPPURE • ICS a dose media[†] con SABA al bisogno (Evidenza A)
Presentazione iniziale dell'asma come gravemente incontrollato o durante una riacutizzazione	<ul style="list-style-type: none"> • Breve ciclo di corticosteroidi orali E iniziare trattamento di controllo regolare con ICS ad alta dose (Evidenza A), o ICS a dose media-LABA[#] (Evidenza D)
Prima di iniziare il trattamento di controllo	
<ul style="list-style-type: none"> • Raccogliere dati oggettivi per la diagnosi di asma, se possibile • Verificare il livello di controllo dei sintomi del paziente e i fattori di rischio, inclusa la funzione respiratoria (Box 2-2, pag. 19) • Considerare i fattori che influenzano la scelta terapeutica tra le opzioni di trattamento disponibili (Box 3-3, pag. 25) • Assicurarsi che il paziente usi correttamente l'inalatore • Programmare un appuntamento per una visita di follow-up 	
Dopo aver iniziato il trattamento di controllo	
<ul style="list-style-type: none"> • Controllare la risposta del paziente al trattamento (Box 2-2, pag. 19) dopo 2-3 mesi o prima, in base al tipo di urgenza clinica • Vedere il Box 3-5 per le raccomandazioni sul trattamento continuativo e altri aspetti chiave della gestione • Ridurre il trattamento (step-down di terapia) una volta che il buon controllo sia mantenuto per 3 mesi (Box 3-7, pag. 30) 	
<p>ICS: corticosteroidi inalatori; LABA: β_2-agonisti a lunga durata d'azione; LTRA: antagonisti dei recettori leucotrienici; OCS: corticosteroidi orali; SABA: β_2-agonisti a breve durata d'azione. Questa tabella si basa su dati disponibili da studi e pareri di esperti, includendo anche i costi. **Corrisponde ad uno Step 2 di terapia iniziale nel Box 3-5. [†]Corrisponde ad uno Step 3 di terapia iniziale nel Box 3-5. [#]Non raccomandato per un trattamento iniziale in bambini di 6-11 anni.</p>	

Box 3-5A. Gestione personalizzata per il controllo dei sintomi e la riduzione dei rischi futuri in adulti e adolescenti


Sezione 1. Adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 6 anni

Box 3-6 non è una tabella di equivalenza, ma di comparazione clinica stimata. Le categorie “bassa”, “media” e “alta” dose si basano su dati pubblicati e studi disponibili, compreso il confronto diretto quando disponibile. Le dosi possono essere specifiche per ogni Paese a seconda dei requisiti di registrazione. La maggior parte dei benefici clinici da ICS è osservabile alle basse dosi, e una chiara evidenza della relazione dose-risposta è raramente disponibile entro il range delle dosi valutate a scopo di registrazione del farmaco. Le “alte” dosi sono definite in modo arbitrario ma, per la maggior parte degli ICS, sono quelle il cui uso prolungato è associato ad un aumento del rischio di effetti collaterali sistemici. Per le nuove preparazioni, le informazioni fornite dal produttore devono essere valutate attentamente; i prodotti contenenti la stessa molecola possono non essere clinicamente equivalenti. Per una più dettagliata argomentazione v. Raissy et al.¹⁰⁷

Scelta del farmaco, del dispositivo e della dose

Nella pratica clinica, la scelta del farmaco, del dispositivo e della dose si deve basare per ogni singolo paziente sulla valutazione del controllo dei sintomi, dei fattori di rischio, sulle preferenze del paziente e su questioni pratiche (costi, capacità d'uso del dispositivo e aderenza) (**Box 3-3**, pag. 25). È importante monitorare la risposta al trattamento e gli effetti collaterali e aggiustare la terapia di conseguenza (**Box 3-5**). Una volta mantenuto un buon controllo dell'asma per 3 mesi, la dose di ICS dovrà essere accuratamente portata alla minima dose che consentirà di mantenere un buon controllo dei sintomi e di minimizzare il rischio di esacerbazioni, riducendo contemporaneamente la potenziale comparsa di effetti collaterali (**Box 3-7**).

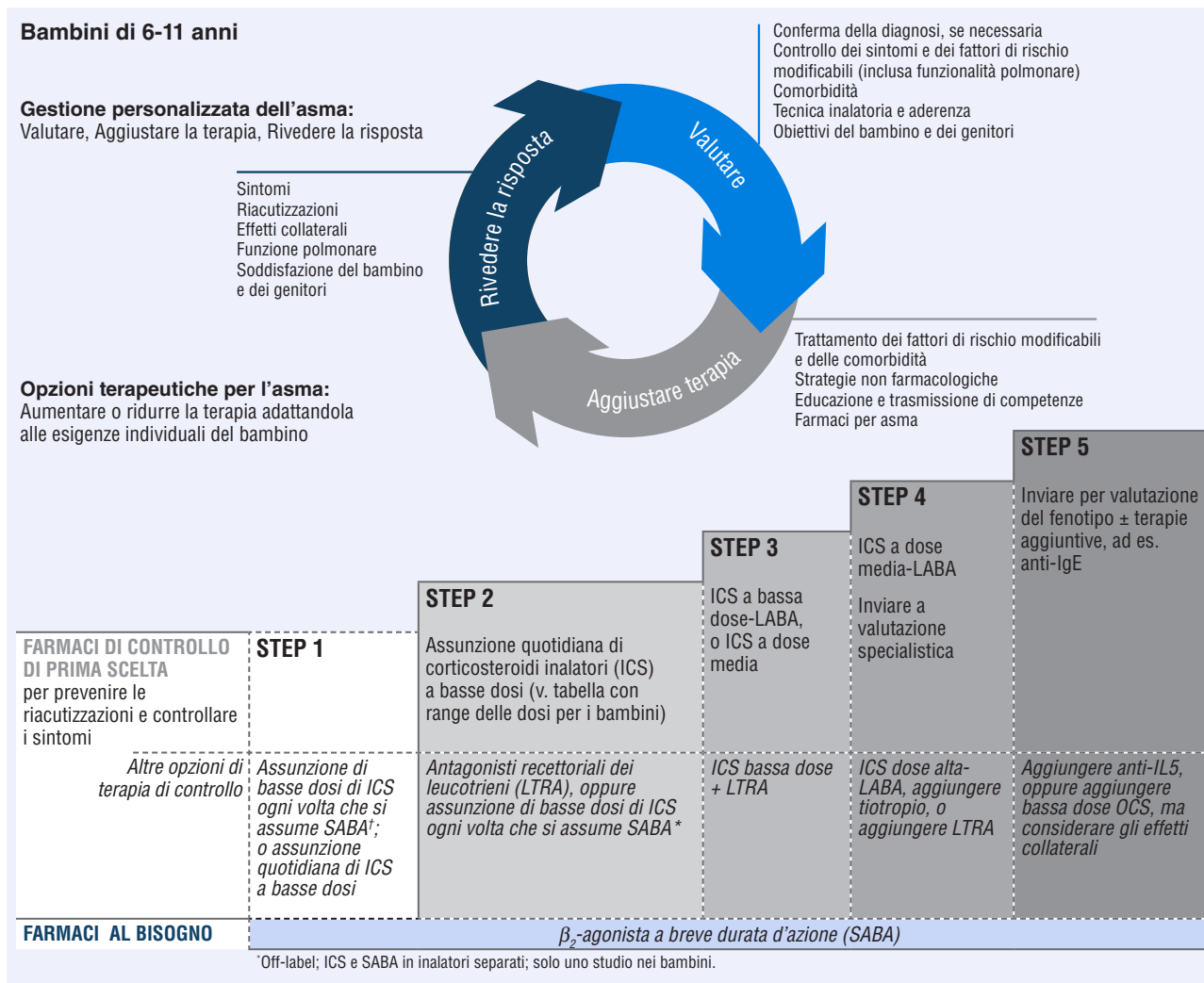
I pazienti per i quali venga presa in considerazione un'alta dose giornaliera di ICS (eccetto che per brevi periodi) dovrebbero essere inviati in valutazione a Centri specialistici, ove possibile (Capitolo 3E, pag. 50). Attualmente, non vi sono sufficienti evidenze di buona qualità per sostenere l'uso di ICS in aerosol extrafine rispetto agli altri prodotti.¹⁷³

Qui di seguito vi sono maggiori dettagli sulle evidenze per ciascuno dei trattamenti riportati nei **Box 3-5A** e **3-5B**. Prima di prescrivere la terapia, il medico dovrebbe controllare i criteri locali di eleggibilità e di rimborsabilità. Come mostrato in queste figure, GINA raccomanda che tutti i pazienti dovrebbero assumere un farmaco di controllo che contenga ICS quale terapia di mantenimento o al bisogno (nell'asma lieve), nell'ambito della gestione personalizzata dell'asma del paziente. Il **Box 3-6** elenca le dosi di ICS considerate basse, medie e alte.

STEP 1: Farmaco di controllo di prima linea: combinazione ICS a bassa dose-formoterolo al bisogno (adulti e adolescenti)

Terapia di controllo di prima linea nello Step 1 negli adulti e negli adolescenti: combinazione ICS a bassa dose-formoterolo, assunta al bisogno per alleviare i sintomi e, se necessario, prima dell'esercizio fisico.

Le raccomandazioni GINA nello Step 1 si riferiscono a pazienti con sintomi meno di due volte al mese e nessun fattore di rischio di riacutizzazione, un gruppo raramente studiato. L'impiego di ICS a bassa dose-formoterolo come terapia al bisogno nello Step 1 negli adulti e negli adolescenti (**Evidenza B**) è sostenuto da un'evidenza indiretta,

Box 3-5B. Gestione personalizzata per il controllo dei sintomi e la riduzione dei rischi futuri in bambini di 6-11 anni

Box 3-6. Basse, medie e alte dosi giornaliere di corticosteroidi inalatori

La terapia con **ICS a basse dosi** fornisce la maggior parte dei benefici clinici nella maggioranza dei pazienti. Tuttavia, la risposta agli ICS varia tra i pazienti, per cui alcuni pazienti possono richiedere una terapia con **ICS a dosi medie** se l'asma non è controllato nonostante la corretta tecnica inalatoria e la buona aderenza al trattamento con ICS a basse dosi (con o senza LABA). Il trattamento con **ICS ad alte dosi** (in combinazione con LABA o separatamente) è richiesto da pochissimi pazienti e il suo uso a lungo termine è associato a un aumento del rischio di effetti collaterali locali e sistemici, che devono essere controbilanciati dai potenziali benefici. Questa non è una tabella di equivalenza, ma di comparazione clinica stimata, basata sugli studi disponibili e sulle informazioni specifiche sui prodotti.

Adulti e adolescenti (≥12 anni di età)			
Farmaco	Dose giornaliera (mcg) - vedi note sopra		
	Bassa	Media	Alta
Beclometasone dipropionato (CFC)*	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionato (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoato (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionato (DPI o HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoato	110-220	>220-440	>440
Triamcinolone acetoneide	400-1000	>1000-2000	>2000
Bambini 6-11 anni - vedi note sopra (per bambini fino a 5 anni, vedi Box 6-6, pag. 86)			
Beclometasone dipropionato (CFC)*	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionato (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (nebulose)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonide	80	>80-160	>160
Fluticasone furoato (DPI)	n.a.	n.a.	n.a.
Fluticasone propionato (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionato (HFA)	100-200	>200-500	>500
Mometasone furoato	110	≥220-<440	≥440
Triamcinolone acetoneide	400-800	>800-1200	>1200

CFC: propellente clorofluorocarburi; DPI: polvere inalatoria; HFA: propellente idrofluoroalcano. *Beclometasone dipropionato CFC è incluso per confronto con la letteratura più vecchia; n.a.: non disponibile

basata su un ampio studio in doppio cieco che ha confrontato questo regime con il trattamento con solo SABA e con il trattamento regolare con basse dosi di ICS più SABA al bisogno in pazienti con asma lieve eleggibili per la terapia di Step 2 (vedi sotto).¹⁷⁴ Al momento, la terapia con ICS-formoterolo, assunta al bisogno, è *off-label* nella maggior parte dei Paesi. Le considerazioni più importanti di GINA nel raccomandare l'uso al bisogno di ICS a bassa dose-formoterolo sono state:

- l'evidenza che i pazienti con pochi sintomi intervallari di asma possono presentare anche riacutizzazioni gravi o fatali.¹⁷⁵ GINA raccomanda di valutare i fattori di rischio di riacutizzazione oltre al controllo dei sintomi (**Box 2-2**);
- la riduzione di due terzi del tasso di riacutizzazioni gravi nello studio di Step 2 che ha confrontato budesonide a bassa dose-formoterolo al bisogno con la terapia con solo SABA, e il fatto che questo risultato sia stato raggiunto con <20% della dose media di ICS rispetto alla terapia giornaliera con ICS;¹⁷⁴
- l'evidenza che l'aderenza agli ICS prescritti su base giornaliera è molto scarsa nei pazienti con sintomi infrequenti,¹⁷⁶ con conseguente esposizione ai rischi del trattamento con solo SABA;
- la priorità di evitare messaggi conflittuali nell'educazione sull'asma. In passato, all'inizio del trattamento dell'asma, ai pazienti veniva fornito un SABA da assumere per alleviare i sintomi, ma in seguito, nonostante l'efficacia di questo trattamento dal loro punto di vista, gli si diceva di ridurre l'uso di SABA assumendo una terapia di controllo giornaliera anche quando non avevano sintomi. La raccomandazione di fornire a tutti i pazienti un farmaco di controllo (al bisogno nell'asma lieve) fin dall'inizio della terapia consente di trasmettere un messaggio coerente sulla necessità sia di alleviare i sintomi che di ridurre i rischi, e può evitare che il paziente ricorra all'uso dei SABA come principale trattamento dell'asma.

Finora, tutte le evidenze per l'uso al bisogno di ICS-formoterolo nell'asma lieve riguardano la terapia con budesonide-formoterolo a basse dosi, ma anche la combinazione BDP-formoterolo può essere appropriata. L'uso di questi farmaci è ben consolidato per la terapia di mantenimento e al bisogno negli Step 3-5 GINA,¹⁷⁷ e non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza in ampi studi con budesonide-formoterolo al bisogno nell'asma lieve.^{168,178}

Per quanto concerne l'impiego pre-esercizio nei pazienti con asma lieve, uno studio di 6 settimane ha mostrato che l'uso di budesonide-formoterolo a basse dosi per alleviare i sintomi e prima dell'esercizio fisico ha determinato una riduzione della broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico in misura simile al trattamento regolare con basse dosi giornaliere di ICS più SABA per alleviare i sintomi e prima dell'esercizio fisico¹⁷⁹ (**Evidenza B**).

Altre opzioni terapeutiche di controllo per lo Step 1 negli adulti e negli adolescenti

Assunzione di ICS a basse dosi ogni volta che si assume SABA (Evidenza B): Nello Step 1, l'evidenza per questa strategia è indiretta in quanto proviene da studi¹⁸⁰⁻¹⁸² sull'uso di ICS e SABA, in combinazione o in inalatori separati, in pazienti eleggibili per il trattamento di Step 2 (vedi sotto). Nel formulare questa raccomandazione, le considerazioni più importanti sono state la riduzione del rischio di gravi riacutizzazioni e la difficoltà di raggiungere una buona aderenza al trattamento regolare con ICS nei pazienti con sintomi infrequenti. L'uso al bisogno di ICS ogni volta che si assume un SABA può essere un'opzione nei Paesi in cui la combinazione ICS-formoterolo non è disponibile o economicamente accessibile. L'uso al bisogno di ICS, in combinazione o in inalatori separati, è attualmente *off-label*.

Il trattamento regolare con basse dosi giornaliere di ICS è stato suggerito da GINA a partire dal 2014 nello Step 1 per ridurre il rischio di gravi riacutizzazioni.

Questo suggerimento era basato su evidenze indirette provenienti da studi condotti su pazienti eleggibili per il trattamento di Step 2^{168,169,172} (**Evidenza B**). Tuttavia, è improbabile che i pazienti con sintomi meno di due volte al mese assumano regolarmente la terapia con ICS, anche se viene prescritta; di conseguenza, rimangono esposti ai rischi del trattamento con solo SABA. Pertanto, per motivi di praticità, questo regime non è più generalmente raccomandato in tali pazienti.

Opzioni terapeutiche di controllo per lo Step 1 nei bambini da 6 a 11 anni

Possibili opzioni di controllo in questa fascia di età includono l'assunzione di ICS ogni volta che si assume un SABA sulla base di evidenze indirette provenienti da uno studio sullo Step 2 con inalatori separati che ha mostrato una marcata riduzione delle riacutizzazioni rispetto al trattamento con solo SABA (**Evidenza B**)¹⁸¹. Anche il trattamento regolare con ICS più SABA al bisogno è una possibile opzione in questa fascia di età (**Evidenza B**), ma la possibilità di una scarsa aderenza nei bambini con sintomi infrequenti dovrebbe essere tenuta in debita considerazione.

Non raccomandati

GINA non raccomanda più il trattamento dell'asma con solo SABA negli adulti o negli adolescenti. Anche se i SABA sono molto efficaci per alleviare rapidamente i sintomi di asma¹⁸³ (**Evidenza A**), i pazienti con asma trattati con soli SABA sono a rischio di morte dovuta ad asma (**Evidenza A**)¹⁷⁰ e di cure mediche urgenti per l'asma (**Evidenza A**),¹⁷¹ anche se presentano un buon controllo dei sintomi.¹⁸⁴ Uno studio a lungo termine sull'uso regolare di SABA in pazienti con nuova diagnosi di asma ha evidenziato una prognosi peggiore e una funzione polmonare peggiore rispetto ai pazienti trattati con basse dosi giornaliere di ICS fin dall'inizio.¹⁸⁵

Negli adulti, anticolinergici inalatori come l'ipratropio, oppure SABA orali o teofillina a breve durata d'azione sono potenziali alternative ai SABA inalatori per alleviare i sintomi di asma; tuttavia, questi farmaci hanno un inizio d'azione più lento rispetto ai SABA inalatori (**Evidenza A**), e SABA orali e teofillina hanno un più alto rischio di effetti collaterali. Non sono stati effettuati studi di sicurezza a lungo termine per valutare il rischio di gravi riacutizzazioni con questi farmaci di emergenza in pazienti che non assumono ICS.

Il formoterolo, LABA a rapida insorgenza d'azione, è efficace quanto i SABA come farmaco al bisogno negli adulti e nei bambini,¹⁸⁶ ma l'uso frequente e regolare di LABA senza ICS è fortemente sconsigliato a causa dell'alto rischio di riacutizzazioni (**Evidenza A**).

STEP 2: Opzioni terapeutiche di controllo di prima linea: Basse dosi giornaliere di ICS più SABA al bisogno (adulti, adolescenti e bambini), OPPURE ICS a bassa dose-formoterolo al bisogno (adulti e adolescenti)

Terapia di controllo di prima linea nello Step 2 (adulti, adolescenti e bambini): trattamento regolare con basse dosi giornaliere di ICS più SABA al bisogno

Una grande quantità di evidenze da RCT e studi osservazionali dimostra che il trattamento regolare con basse dosi di ICS riduce notevolmente il rischio di gravi riacutizzazioni, di ospedalizzazioni o di mortalità; anche la sintomatologia e la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico risultano ridotte^{168-170,187} (**Evidenza A**). Le riacutizzazioni gravi si dimezzano con l'uso di ICS a basse dosi persino nei pazienti con sintomi per 0-1 giorni a settimana.¹⁷²

Per questa raccomandazione, la considerazione più importante è stata quella di ridurre il rischio di gravi riacutizzazioni. Nel prescrivere una terapia regolare quotidiana

con ICS in pazienti con asma lieve, i medici devono essere consapevoli della possibilità di scarsa aderenza, che espone i pazienti al trattamento con solo SABA.

Terapia di controllo di prima linea nello Step 2 (adulti e adolescenti): combinazione di ICS a bassa dose-formoterolo, assunta al bisogno per alleviare i sintomi e, se necessario, prima dell'esercizio fisico

Le evidenze per questa opzione terapeutica di controllo riguardano fino ad oggi l'uso di budesonide-formoterolo a basse dosi. Un ampio studio sull'asma lieve ha riscontrato una riduzione del 64% nelle riacutizzazioni gravi rispetto al trattamento con solo SABA (**Evidenza B**),¹⁷⁴ e due grandi studi sull'asma lieve hanno dimostrato la non-inferiorità per quanto riguarda le riacutizzazioni gravi rispetto alla terapia regolare con ICS (**Evidenza A**).^{174,178} Nel formulare questa raccomandazione, le considerazioni più importanti per GINA sono state quelle di prevenire le riacutizzazioni gravi e di evitare la necessità di un trattamento regolare quotidiano con ICS nei pazienti con asma lieve. Le piccole differenze in termini di FEV₁ (~30-50 mL), controllo dei sintomi (differenza in ACQ-5 di ~0,15 rispetto alla minima differenza clinicamente importante di 0,5) e numero di giorni liberi dai sintomi (differenza media di 10,6 giorni/anno)^{174,178} sono state considerate meno importanti. In pazienti con asma lieve, uno studio ha mostrato che l'assunzione di budesonide-formoterolo al bisogno e prima dell'esercizio fisico ha prodotto benefici simili al trattamento quotidiano con ICS più SABA al bisogno e pre-esercizio nel ridurre la bronco-costrizione indotta dell'esercizio fisico.¹⁷⁹

Altre opzioni terapeutiche di controllo per lo Step 2 negli adulti e negli adolescenti

Gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni (LTRA) sono meno efficaci di ICS,¹⁸⁸ specialmente nel ridurre le riacutizzazioni (**Evidenza A**). Possono essere appropriati nel trattamento iniziale di controllo per quei pazienti che non riescono o non vogliono usare gli ICS; per i pazienti che hanno effetti collaterali intollerabili dall'uso di ICS; o per i pazienti con concomitante rinite allergica^{189,190} (**Evidenza B**).

Per gli adulti e adolescenti non precedentemente in terapia di controllo, una combinazione di ICS a bassa dose-LABA come trattamento di controllo iniziale riduce i sintomi e migliora la funzione polmonare rispetto ai soli ICS. Questa opzione comporta, tuttavia, costi maggiori e non riduce ulteriormente il rischio di riacutizzazioni se confrontata con i soli ICS¹⁹¹ (**Evidenza A**).

Nei pazienti con asma allergico stagionale puro, per esempio per il polline di betulla, senza sintomi intervallari, la terapia regolare quotidiana con ICS o l'assunzione di ICS-formoterolo al bisogno dovrebbe essere iniziata immediatamente alla comparsa dei primi sintomi e continuata per 4 settimane dopo il termine della stagione (**Evidenza D**).

Opzioni terapeutiche di controllo per lo Step 2 nei bambini da 6 a 11 anni

L'opzione di prima linea nei bambini allo Step 2 è il trattamento regolare con basse dosi di ICS (vedi **Box 3-6**, per il range delle dosi di ICS nei bambini). Altre opzioni di controllo per i bambini includono l'uso giornaliero di LTRA, che è meno efficace di ICS,¹⁸⁸ o l'assunzione di ICS a basse dosi ogni volta che si assume un SABA, sulla base dei risultati di uno studio con ICS e SABA somministrati in inalatori separati in pazienti da 5 a 18 anni.¹⁸¹

Opzioni non raccomandate per l'uso routinario

La teofillina a rilascio prolungato ha solo una debole efficacia nell'asma¹⁹²⁻¹⁹⁴ (**Evidenza B**) e gli effetti collaterali sono comuni e possono essere potenzialmente mortali ad alte dosi.¹⁹⁵ I cromoni (nedocromile sodico e sodio cromoglicato) hanno un profilo di sicurezza più favorevole, ma minor efficacia^{196,197} (**Evidenza A**) e gli inalatori richiedono una pulizia quotidiana per evitare che si blocchino.

STEP 3: Opzioni terapeutiche di controllo di prima linea: Terapia di mantenimento con ICS a bassa dose-LABA più SABA al bisogno, OPPURE terapia di mantenimento e al bisogno con ICS a bassa dose-formoterolo (adulti/adolescenti); ICS a dose media più SABA al bisogno, OPPURE combinazione di ICS bassa dose-LABA più SABA al bisogno (bambini 6-11 anni)

Prima di considerare lo step-up terapeutico, controllare problemi comuni come la tecnica inalatoria non corretta, la scarsa aderenza, le esposizioni ambientali, e confermare che i sintomi siano dovuti all'asma (**Box 2-4**, pag. 22).

Opzioni terapeutiche di controllo di prima linea per lo Step 3 negli adulti e negli adolescenti

Per gli adulti e gli adolescenti, ci sono due opzioni preferenziali: la combinazione di ICS a bassa dose-LABA come terapia di mantenimento con i SABA come terapia al bisogno, e la combinazione di ICS a bassa dose-formoterolo sia come mantenimento sia al bisogno. Nei pazienti in trattamento di mantenimento con ICS più SABA al bisogno, l'aggiunta di LABA in un inalatore combinato migliora ulteriormente i sintomi e la funzione polmonare riducendo il rischio di riacutizzazioni rispetto alla stessa dose di ICS¹⁹⁸⁻²⁰⁰ (**Evidenza A**), ma si osserva solo una piccola riduzione nell'uso del farmaco di emergenza.^{199,200} Attualmente, le combinazioni di ICS-LABA approvate per il trattamento di mantenimento dell'asma allo Step 3 includono basse dosi di fluticasone propionato-formoterolo, fluticasone furato-vilanterolo, fluticasone propionato-salmeterolo, beclometasone-formoterolo, budesonide-formoterolo e mometasone-formoterolo (v. **Box 3-6**). L'efficacia di fluticasone furato-vilanterolo rispetto alla terapia standard nel controllo dei sintomi dell'asma è stata dimostrata in un ampio studio nel mondo reale, ma non vi sono state differenze in termini di riacutizzazioni.^{68,201}

Il regime di mantenimento e al bisogno con ICS-formoterolo può essere prescritto per beclometasone a bassa dose-formoterolo o budesonide a bassa dose-formoterolo. Nei pazienti adulti e adolescenti con ≥ 1 riacutizzazione nell'ultimo anno, il trattamento di mantenimento e al bisogno con ICS-formoterolo riduce significativamente le riacutizzazioni e fornisce livelli simili di controllo dell'asma con dosi relativamente basse di ICS, rispetto al trattamento di mantenimento con ICS-LABA a dosi fisse o con ICS a dosi più elevate, entrambi più SABA al bisogno²⁰²⁻²⁰⁷ (**Evidenza A**). La combinazione di ICS a bassa dose-formoterolo rappresenta la terapia al bisogno di prima linea nei pazienti ai quali viene prescritto un regime terapeutico di mantenimento e al bisogno. Non deve essere utilizzata come terapia al bisogno nei pazienti che assumono combinazioni di ICS-LABA con un diverso LABA.

Altre opzioni terapeutiche di controllo per lo Step 3 negli adulti e negli adolescenti

Per i pazienti adulti affetti da rinite allergica e con sensibilizzazione agli acari della polvere domestica, che presentano un asma controllato in modo non ottimale nonostante la somministrazione di ICS a dosi basse o elevate, considerare l'aggiunta della immunoterapia sublinguale (SLIT), a condizione che il FEV₁ sia >70% del predetto^{208,209}.

Un'altra opzione per gli adulti e gli adolescenti è aumentare gli ICS alle dosi medie (v. **Box 3-6**), ma questo provvedimento è meno efficace rispetto all'aggiunta di LABA^{128,210,211} (**Evidenza A**). Altre opzioni meno efficaci prevedono ICS a bassa dose più LTRA²¹² (**Evidenza A**) o teofillina a lento rilascio a bassa dose²¹³ (**Evidenza B**).

Opzioni di controllo per lo Step 3 nei bambini da 6 a 11 anni

Nei bambini, dopo aver controllato la tecnica inalatoria e l'aderenza, e trattato i fattori di rischio modificabili, le opzioni di prima linea a livello di popolazione includono: aumen-

tare gli ICS alle dosi medie (v. **Box 3-6**) (**Evidenza A**),²¹⁴ oppure passare all'uso di una combinazione di ICS a bassa dose-LABA (**Evidenza A**).²¹⁵ In un ampio studio condotto su bambini da 4 a 11 anni con una storia di riacutizzazioni nell'ultimo anno, la combinazione ICS-LABA è risultata non-inferiore alla stessa dose di soli ICS in termini di riacutizzazioni gravi, senza alcuna differenza nel controllo dei sintomi o nell'uso del farmaco di emergenza.²¹⁶ Uno studio sulla terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide a bassa dose-formoterolo, condotto su bambini, ha mostrato una notevole riduzione delle riacutizzazioni rispetto alla stessa dose di budesonide-formoterolo più SABA al bisogno, oppure rispetto alla somministrazione di ICS a dosi più elevate.²¹⁷ Questo regime non è approvato per l'uso nei bambini di età <12 anni.

STEP 4: Opzione terapeutica di controllo di prima linea: Combinazione di ICS a bassa dose-formoterolo come terapia di mantenimento e al bisogno (adulti e adolescenti), OPPURE terapia di mantenimento con ICS a dose media-LABA più SABA al bisogno (adulti, adolescenti e bambini).

Anche se a livello di gruppo la maggior parte dei benefici clinici da ICS si osserva alle basse dosi, la risposta individuale agli ICS è variabile e alcuni pazienti con asma non controllato dalla terapia con ICS a bassa dose-LABA, nonostante una buona aderenza al trattamento e una corretta tecnica inalatoria, possono trarre beneficio dall'aumento della terapia di mantenimento alle dosi medie. L'uso di dosi elevate di ICS non è più raccomandato per lo Step 4.

Opzioni terapeutiche di controllo di prima linea per lo Step 4 negli adulti e negli adolescenti

La scelta dello Step 4 dipende dalla scelta effettuata precedentemente allo Step 3. Prima di considerare lo step-up terapeutico, controllare problemi comuni come la tecnica inalatoria non corretta, la scarsa aderenza, le esposizioni ambientali, e confermare che i sintomi siano dovuti all'asma (**Box 2-4**, pag. 22).

Per i pazienti adulti e adolescenti con ≥ 1 riacutizzazioni nell'ultimo anno, la combinazione ICS a bassa dose-formoterolo come terapia di mantenimento e al bisogno è più efficace nel ridurre le riacutizzazioni rispetto alla stessa dose di ICS-LABA o a un'alta dose di ICS²⁰⁶ (**Evidenza A**). Questo schema terapeutico può essere prescritto per beclometasone a bassa dose-formoterolo o budesonide a bassa dose-formoterolo come nello Step 3, ma la dose di mantenimento può essere aumentata alla dose media se necessario. Per i pazienti che assumono ICS a bassa dose-LABA come terapia di mantenimento con SABA al bisogno e nei quali l'asma non è adeguatamente controllato, il trattamento può essere aumentato a ICS a dose media-LABA¹⁵⁶ (**Evidenza B**); le combinazioni ICS-LABA sono come nello Step 3.

Altre opzioni terapeutiche di controllo di prima linea per lo Step 4 negli adulti e negli adolescenti

Tiotropio (antagonista muscarinico a lunga durata di azione), somministrato con inalatore soft/mist, può essere utilizzato come terapia aggiuntiva nei pazienti di età pari o superiore ai 6 anni; esso migliora moderatamente la funzione polmonare^{218,219} (**Evidenza A**) e riduce moderatamente le riacutizzazioni.²¹⁸⁻²²⁰ Nello Step 4, non vi sono sufficienti evidenze per sostenere l'uso di ICS + tiotropio rispetto alla combinazione ICS-LABA.²²⁰

Per i pazienti adulti affetti da rinite allergica e con sensibilizzazione agli acari della polvere domestica, che presentano un asma controllato in modo non ottimale nonostante la somministrazione di dosi relativamente elevate di ICS, considerare l'aggiunta della immunoterapia sublinguale (SLIT), a condizione che il FEV₁ sia >70% del predetto^{208,209}. La teofillina non dovrebbe essere usata nei bam-

mini. Per le dosi medie o alte di budesonide, l'efficacia può essere migliorata portando le somministrazioni a quattro volte al giorno^{221,222} (**Evidenza B**), ma l'aderenza potrebbe peggiorare. Per gli altri ICS, è appropriata la somministrazione due volte al giorno (**Evidenza D**). Altre opzioni, per adulti o adolescenti, che possono essere aggiunte ad una dose media o alta di ICS, ma che sono meno efficaci rispetto all'aggiunta di LABA, includono LTRA²²³⁻²²⁷ (**Evidenza A**), o basse dosi di teofillina a rilascio prolungato¹⁹³ (**Evidenza B**).

Opzioni di controllo per lo Step 4 nei bambini da 6 a 11 anni

Per i bambini di 6-11 anni, se l'asma non è ben controllato con una dose media di ICS (**Box 3-6**), è preferibile rivolgersi a un esperto.

Tiotropio (antagonista muscarinico a lunga durata di azione), somministrato con inalatore soft/mist, può essere utilizzato come terapia aggiuntiva nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni; esso migliora moderatamente la funzione polmonare e riduce le riacutizzazioni²¹⁸ (**Evidenza A**).

STEP 5: Opzione di prima scelta: Rivolgersi a un Centro specialistico per una valutazione del fenotipo e terapie aggiuntive

Pazienti con sintomi persistenti o riacutizzazioni nonostante una corretta tecnica inalatoria e una buona aderenza al trattamento di Step 4, e dopo considerazione di altre opzioni terapeutiche di controllo, dovrebbero essere inviati a specialisti con particolare esperienza nella gestione dell'asma grave¹³⁶ (**Evidenza D**).

La Guida Pocket GINA e l'albero decisionale in "Diagnosi e gestione dell'asma di difficile controllo e grave nei pazienti adolescenti e adulti" sono inclusi nel Capitolo 3E (pag. 50). Le opzioni di trattamento che possono essere considerate dopo ottimizzazione della terapia includono quanto segue - **Controllare sempre i criteri di eleggibilità e di rimborsabilità locali.**

- **Combinazione ICS ad alta dose-LABA:** può essere considerata negli adulti e negli adolescenti, ma l'aumento della dose di ICS fornisce generalmente uno scarso beneficio aggiuntivo^{120,128,211,228} (**Evidenza A**), con un aumento del rischio di effetti collaterali, inclusa la soppressione surrenale.²²⁹ Un'alta dose è raccomandata solamente per tentativi di 3-6 mesi quando un buon controllo dell'asma non sia stato raggiunto con ICS a dose media-LABA e/o un terzo farmaco di controllo (per esempio LTRA o teofillina a rilascio prolungato)^{193,226} (**Evidenza B**).
- **Aggiungere tiotropio** (antagonista muscarinico a lunga durata di azione) nei pazienti di età ≥ 6 anni il cui asma non sia ben controllato con ICS-LABA. L'aggiunta di tiotropio (in genere, 5µg una volta al giorno, somministrato con inalatore soft/mist) migliora la funzione polmonare (**Evidenza A**) e aumenta moderatamente il tempo alla prima esacerbazione grave, tale da richiedere un trattamento con corticosteroidi orali (**Evidenza B**).^{219,220} Non esistono evidenze su altre preparazioni a base di LAMA.²¹⁹
- **L'aggiunta di azitromicina** (tre volte al giorno, off-label) in pazienti adulti con asma sintomatico persistente nonostante l'assunzione di dosi moderate o elevate di ICS e LABA, ha ridotto le riacutizzazioni asmatiche nell'asma eosinofilo²³⁰ o non-eosinofilo^{230,231} (**Evidenza B**) e ha migliorato la qualità della vita correlata all'asma^{230,231} (**Evidenza B**). La diarrea è stata la reazione avversa riportata più comunemente.²³⁰ Poiché i macrolidi come l'azitromicina possono causare ototossicità e aritmie cardiache, i pazienti con alterazioni dell'udito²³⁰ o con prolungamento dell'intervallo QT corretto^{230,231} sono stati esclusi dagli studi. Prima di considerare l'aggiunta della terapia *off-label* con azitromicina in pazienti adulti con asma grave o non controllato, è

opportuno esaminare l'espettorato per la ricerca di micobatteri atipici, e si dovrebbe tenere conto del rischio di aumentare la resistenza antimicrobica a livello di paziente e di popolazione.

- **Aggiungere il trattamento con anti-immunoglobuline E (anti-IgE) (omalizumab):** per pazienti di età ≥ 6 anni con asma allergico moderato o grave non controllato con un trattamento di Step 4-5^{232,233} (**Evidenza A**).
- **Aggiungere il trattamento con anti-interleuchina-5/5R** (mepolizumab per via sottocutanea in pazienti di età ≥ 12 anni; reslizumab per via endovenosa in pazienti di età ≥ 18 anni) o anti-recettore dell'interleuchina 5 (benralizumab per via sottocutanea in pazienti di età ≥ 12 anni): nei pazienti con asma grave eosinofilo che non è controllato dal trattamento di Step 4-5 (**Evidenza A**).²³⁴⁻²³⁸
- **Aggiungere il trattamento con anti-interleuchina-4R** (dupilumab per via sottocutanea) nei pazienti di età ≥ 12 anni affetti da asma grave con infiammazione di tipo 2, o che necessitano di una terapia di mantenimento con OCS (**Evidenza A**).^{239,240}
- **Trattamento basato sull'esame dell'espettorato:** per pazienti adulti con sintomi persistenti e/o riacutizzazioni nonostante alte dosi di ICS o ICS-LABA, la terapia può essere modificata sulla base dell'eosinofilia ($>3\%$) nell'espettorato indotto. Nell'asma grave questo approccio porta alla riduzione delle riacutizzazioni e/o all'assunzione di dosi più basse di ICS¹⁵⁸ (**Evidenza A**).
- **Aggiungere trattamento di termoplastica bronchiale:** può essere considerata per alcuni pazienti adulti con asma grave^{136,241} (**Evidenza B**). L'evidenza è limitata e per pazienti selezionati. Gli effetti a lungo termine rispetto ai pazienti di controllo, anche in relazione alla funzione polmonare, non sono conosciuti.
- **Aggiunta di corticosteroidi orali a bassa dose** ($\leq 7,5$ mg/die di prednisone o equivalenti); può essere efficace in alcuni pazienti con asma grave¹³⁶ (**Evidenza D**), ma comporta considerevoli effetti collaterali sistemici^{242,243} (**Evidenza B**). Essi dovrebbero essere considerati solo per gli adulti con scarso controllo dei sintomi e/o frequenti riacutizzazioni nonostante una buona tecnica inalatoria e una buona aderenza con il trattamento di Step 4 e dopo aver escluso altri trattamenti aggiuntivi e altri fattori che possano contribuire allo scarso controllo. I pazienti devono essere informati dei potenziali effetti collaterali (**Evidenza D**).²⁴³ Inoltre, essi devono essere valutati e monitorati per il rischio di osteoporosi indotta da corticosteroidi, e ai pazienti per i quali si prospetta un trattamento ≥ 3 mesi si dovrebbero fornire consigli sullo stile di vita e prescrivere una terapia per la prevenzione dell'osteoporosi (dove appropriata).²⁴⁴

VALUTARE LA RISPOSTA TERAPEUTICA E ADEGUARE IL TRATTAMENTO

Ogni quanto dovrebbe essere valutato l'asma?

I pazienti con asma dovrebbero essere rivalutati regolarmente per monitorare il controllo dei sintomi, i fattori di rischio e il verificarsi di riacutizzazioni e per documentare la risposta dopo cambiamenti nella terapia. Per la maggior parte dei farmaci di controllo, entro pochi giorni dall'inizio del trattamento si ha un miglioramento, ma il massimo beneficio si manifesta dopo 3-4 mesi.²⁴⁵ Nel caso di asma grave e cronicamente sotto-trattato, potrebbe essere necessario un tempo più lungo.²⁴⁶

Tutto il personale sanitario dovrebbe essere stimolato a valutare il controllo dell'asma, l'aderenza e la tecnica inalatoria a ogni visita, non solo quando il paziente si presenta per un peggioramento dell'asma.²⁴⁷ La frequenza delle visite dipende dal livello di controllo iniziale, dalla risposta al trattamento e dal livello di coinvolgimento nell'autoge-

stione. Idealmente i pazienti dovrebbero essere rivisti 1-3 mesi dopo l'inizio del trattamento e successivamente ogni 3-12 mesi. Dopo una riacutizzazione, dovrebbe essere programmata una visita di controllo entro 1 settimana²⁴⁸ (**Evidenza D**).

Step-up della terapia dell'asma

L'asma è una condizione variabile, e può essere necessario un aggiustamento periodico della terapia da parte del medico e/o del paziente.²⁴⁹

- **Step-up prolungato (per almeno 2-3 mesi):** anche se a livello di gruppo la maggior parte dei benefici clinici da ICS si ottiene alle basse dosi, la risposta individuale agli ICS è variabile e alcuni pazienti con asma non controllato dal trattamento con ICS-LABA a basse dosi, nonostante una buona aderenza terapeutica e una corretta tecnica inalatoria, possono trarre beneficio dall'aumento della terapia di mantenimento alle dosi medie. Uno step-up di terapia può quindi essere consigliabile (**Box 3-5**) se si conferma che l'asma sia la causa dei sintomi, se la tecnica inalatoria e l'aderenza terapeutica sono soddisfacenti, e il problema dei fattori di rischio modificabili come il fumo sono stati affrontati (**Box 3-8**). Qualunque step-up deve essere considerato come un tentativo terapeutico, e la risposta va rivalutata dopo 2-3 mesi. Se non vi è risposta, il trattamento dovrà essere riportato al livello precedente e in alternativa andranno valutate altre opzioni terapeutiche o una consulenza specialistica.
- **Step-up a breve termine (per 1-2 settimane):** talvolta può essere necessario un occasionale incremento della terapia di controllo con ICS, per esempio in corso di infezioni virali o in caso di allergia stagionale. Questo incremento può essere iniziato dal paziente seguendo le indicazioni del piano d'azione scritto (**Box 4-2**) o su indicazione del curante.
- **Aggiustamenti terapeutici giorno per giorno:** in pazienti in terapia di mantenimento e al bisogno con ICS (budesonide o beclometasone)-formoterolo, è il paziente stesso che modifica il numero di somministrazioni di ICS-formoterolo al bisogno, giorno per giorno a seconda dei sintomi, mentre continua ad assumere il dosaggio di mantenimento.

Step-down terapeutico nell'asma in buon controllo

Una volta ottenuto e mantenuto per 3 mesi un buon controllo dell'asma e raggiunto un plateau della funzione respiratoria, la terapia può spesso essere diminuita con successo, senza perdita del controllo dell'asma. Gli obiettivi dello step-down/riduzione della terapia sono:

- Trovare la dose minima efficace per ogni paziente, che controlli cioè sia i sintomi, sia le riacutizzazioni e minimizzi i costi e i possibili effetti collaterali.
- Incoraggiare il paziente a continuare una terapia di controllo regolare. Spesso i pazienti fanno tentativi di interruzione della terapia perché preoccupati degli effetti collaterali o dei costi della terapia quotidiana,²⁵⁰ ma questo li espone ai rischi del trattamento con solo SABA. Per i pazienti in terapia di mantenimento con ICS più SABA al bisogno, può essere utile informarli che si può arrivare ad assumere dosi più basse se il trattamento di controllo viene assunto quotidianamente. Per i pazienti con asma ben controllato dalla terapia con ICS a basse dosi o LTRA, il trattamento di controllo può essere continuato con una dose media giornaliera di ICS molto bassa prescrivendo ICS-formoterolo al bisogno.^{174,178}

Prima dello step-down terapeutico

L'approccio alla riduzione del trattamento sarà diverso da paziente a paziente in base alla terapia attuale, ai fattori di rischio e alle preferenze. Ci sono pochi dati sperimentali sulla scelta ottimale dei tempi, della sequenza e dell'entità della riduzione della terapia dell'asma.

L'ipereattività delle vie aeree e l'eosinofilia nell'espertorato possono predire la perdita di controllo durante una riduzione della terapia.²⁵¹ In uno studio, una storia di riacutizzazioni nei precedenti 12 mesi è risultata associata a maggior rischio di riacutizzazione dopo lo step-down.²⁵²

Qualunque riduzione della terapia dell'asma deve essere considerata come un tentativo terapeutico, e la risposta deve essere valutata in termini sia di controllo dei sintomi sia di frequenza di esacerbazioni. Prima della riduzione del trattamento, al paziente devono essere forniti un piano d'azione scritto e le indicazioni su come ritornare alla terapia precedente in caso di peggioramento dei sintomi.

Come effettuare lo step-down terapeutico

Le decisioni in merito allo step-down terapeutico dovrebbero essere prese a livello del singolo paziente. In uno studio su pazienti con asma ben controllato dal trattamento con ICS a dose media-LABA, la riduzione della dose di ICS e l'interruzione del LABA hanno avuto effetti simili su un esito composito di fallimento del trattamento.

Tuttavia, la sospensione del LABA è stata associata a peggioramento della funzione polmonare e aumento del numero di ricoveri in ospedale; e la riduzione della dose di ICS è stata inferiore nel mantenimento di una dose stabile di ICS-LABA.²⁵³ Se la terapia viene ridotta in modo troppo drastico o troppo rapido, il rischio di esacerbazioni può aumentare anche se i sintomi rimangono abbastanza controllati²⁵⁴ (**Evidenza B**). La completa cessazione dell'assunzione di ICS si associa a un significativo rischio di esacerbazioni²⁵⁵ (**Evidenza A**).

Le strategie di step-down per i diversi trattamenti di controllo sono riassunte in **Box 3-7**; queste strategie si basano sulle evidenze attualmente disponibili, ma sono necessari ulteriori studi. Solo pochi studi sono disponibili per quanto riguarda lo step-down nei bambini.

TRATTARE GLI ALTRI FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI

Alcuni pazienti continuano ad avere esacerbazioni anche con una dose massimale di trattamento.

Avere anche una sola riacutizzazione aumenta il rischio che quel paziente possa averne un'altra entro i successivi 12 mesi.¹⁰²

L'interesse della ricerca verso l'identificazione dei pazienti a rischio (**Box 2-2B**, pag. 19) e nel valutare nuove strategie per la riduzione ulteriore del rischio di esacerbazioni è in aumento.

Nella pratica clinica, il rischio di riacutizzazione può essere ridotto sia ottimizzando la terapia sia identificando e trattando i fattori di rischio modificabili (**Box 3-8**). Non tutti i fattori di rischio necessitano o rispondono a uno step-up della terapia di controllo.

I potenziali effetti collaterali locali e/o sistemici possono essere minimizzati mediante una corretta tecnica inalatoria (**Box 3-12**), ricordando al paziente di sciacquare la bocca e sputare dopo aver assunto ICS e, dopo il raggiungimento di un buon controllo dell'asma per almeno 3 mesi, trovando per ciascun paziente la dose minima efficace (la più bassa dose che consenta di mantenere un buon controllo dei sintomi minimizzando le riacutizzazioni, **Box 3-7**).

ALTRE TERAPIE

Immunoterapia allergene-specifica

L'immunoterapia allergene-specifica può essere un'opzione di trattamento dove l'allergia gioca un ruolo prominente, incluso asma con rinocongiuntivite allergica.²⁶² Attualmente vi sono due approcci: immunoterapia sottocutanea (SCIT) e immunoterapia sublinguale (SLIT). In passato, pochi studi hanno confrontato l'immunoterapia con la terapia farmacologica, o hanno utilizzato esiti standardizzati come le riacutizzazioni, e la maggior parte degli studi è stata condotta in pazienti con asma lieve.

Immunoterapia sottocutanea (SCIT)

La SCIT comporta l'identificazione e l'utilizzo di allergeni clinicamente rilevanti, e la somministrazione di estratti in dosi progressivamente crescenti per indurre una desensibilizzazione e/o tolleranza. I medici europei tendono a favorire l'uso di allergeni singoli per l'immunoterapia, mentre i medici americani prescrivono spesso allergeni multipli per il trattamento.²⁶³

Nelle persone con asma e sensibilizzazione allergica, la SCIT è associata a riduzione dei punteggi dei sintomi e del fabbisogno di farmaci, e migliora l'iperreattività bronchiale allergene-specifica e aspecifica.²⁶³

Per la SCIT, le reazioni locali nel sito di iniezione possono variare da una minima reazione pomfoide ed eritematosa ad una risposta allergica ritardata, estesa e dolorosa. Effetti sistemici rari includono reazioni anafilattiche che possono essere pericolose per la vita, e riacutizzazioni asmatiche gravi. Decessi dovuti a SCIT, per quanto rari, si sono verificati in soggetti asmatici indipendentemente dalla gravità dell'asma.

Consigli

- Rispetto alle opzioni farmacologiche e di allontanamento, i potenziali benefici della SCIT devono essere confrontati con il rischio di effetti collaterali e con lo svantaggio e il costo di una terapia prolungata, incluso un minimo di mezz'ora di attesa dopo ogni iniezione (**Evidenza D**).

Immunoterapia sublinguale (SLIT)

Sono stati identificati modesti effetti in una revisione sistematica sulla SLIT per l'asma in adulti e bambini,²⁶⁴⁻²⁶⁶ ma esiste qualche perplessità sul disegno di molti degli studi condotti in precedenza.²⁶⁷ Vi sono pochi studi che hanno confrontato la SLIT con la terapia farmacologica.²⁶⁸ Un recente studio sulla SLIT per gli acari della polvere domestica (HDM) in pazienti con asma e rinite allergica da HDM ha mostrato una modesta riduzione dell'uso di ICS con la SLIT ad alto dosaggio.²⁰⁹ In un altro studio in pazienti con asma e rinite allergica da HDM, l'aggiunta della SLIT al trattamento con ICS a dosi basse o moderate ha mostrato un incremento del tempo alla riacutizzazione durante la riduzione dell'uso di ICS nell'asma controllato in modo non ottimale.²⁰⁸

Gli effetti indesiderati²⁶⁹⁻²⁷¹ della SLIT per allergeni inalanti sono limitati prevalentemente a sintomi orali e gastrointestinali.

Consigli

- Nei pazienti adulti con rinite allergica e sensibilizzati agli acari della polvere domestica, con sintomi di asma persistenti nonostante la terapia con ICS a dosi basse o moderate, considerare l'aggiunta della immunoterapia sublinguale (SLIT) allergene-specifica, a condizione che il FEV₁ sia >70% del predetto (**Evidenza B**).
- Come per qualsiasi trattamento, i potenziali benefici della SLIT per il singolo paziente devono essere confrontati con il rischio di effetti collaterali e con il costo per il paziente e per il Sistema Sanitario.

Vaccinazioni

L'influenza causa una significativa morbilità e mortalità nella popolazione generale e contribuisce ad alcune riacutizzazioni asmatiche. Il rischio di infezione influenzale può essere ridotto con la vaccinazione annuale. Una revisione sistematica di studi clinici randomizzati, controllati con placebo sulla vaccinazione anti-influenzale non ha mostrato alcuna riduzione delle riacutizzazioni asmatiche,²⁷² ma dal 2001 non sono stati condotti altri studi su tale argomento. Tuttavia, una recente revisione sistematica e metanalisi che ha incluso studi osservazionali con un'ampia varietà di disegni di studio, ha suggerito che la vaccinazione anti-influenzale riduca il rischio di riacutizzazioni asmatiche,

Box 3-7. Opzioni per lo step-down del trattamento nell'asma in buon controllo

Principi generali per lo step-down del trattamento dell'asma			
<ul style="list-style-type: none"> Considerare lo step-down quando i sintomi sono ben controllati e la funzione polmonare è stabile da almeno 3 mesi (Evidenza D). Se il paziente ha fattori di rischio per esacerbazioni (Box 2-2, pag. 19), ad es. una storia di riacutizzazioni nell'ultimo anno,²⁵² o una limitazione persistente al flusso aereo, lo step-down non deve essere effettuato se non con una stretta supervisione. Scegliere un momento adatto (assenza di infezioni respiratorie, viaggi, gravidanza). Considerare ogni step come un tentativo terapeutico. Coinvolgere il paziente nel processo; documentare il controllo dell'asma (controllo dei sintomi, funzione polmonare, fattori di rischio, Box 2-2); fornire indicazioni chiare e assicurarsi che il paziente abbia un piano terapeutico scritto (Box 4-2, pag. 64) e una quantità sufficiente di farmaco per tornare alla terapia alla dose precedente se necessario; monitorare i sintomi e/o PEF; fissare una visita di follow-up (Evidenza D). Ridurre la dose di ICS del 25-50% ad intervalli di 3 mesi è praticabile e sicuro per la maggior parte dei pazienti²⁵⁶ (Evidenza A). 			
Step attuale	Terapia e dose attuali	Opzioni per step-down	Evidenza
Step 5	ICS alta dose-LABA e corticosteroidi orali (OCS)	<ul style="list-style-type: none"> Continuare alta dose ICS-LABA e ridurre la dose di OCS Ridurre OCS sulla base dell'espettorato OCS a giorni alterni Sostituire gli OCS con ICS ad alte dosi Rivolgersi allo specialista 	D B D D D
	ICS alta dose-LABA e altri trattamenti aggiuntivi		
Step 4	ICS dose da moderata ad alta-LABA di mantenimento	<ul style="list-style-type: none"> Continuare la combinazione di ICS-LABA riducendo del 50% la dose della componente ICS, usando le formulazioni disponibili Interrompere i LABA porta più facilmente a un peggioramento²⁵⁷ Ridurre ICS-formoterolo* di mantenimento alla bassa dose e continuare l'uso della bassa dose anche al bisogno Ridurre la dose di ICS del 50% e continuare il secondo farmaco di controllo²⁵⁶ 	B A D A
	ICS dose media-formoterolo* di mantenimento e al bisogno ICS alta dose più un altro farmaco di controllo		
Step 3	ICS bassa dose-LABA di mantenimento	<ul style="list-style-type: none"> Ridurre l'assunzione di ICS-LABA ad una inalazione giornaliera Interrompere i LABA porta più facilmente ad un peggioramento²⁵⁷ Ridurre l'assunzione di ICS-formoterolo* di mantenimento ad una inalazione giornaliera e continuare l'uso della bassa dose al bisogno Ridurre la dose di ICS del 50%²⁵⁶ 	D A C A
	ICS bassa dose-formoterolo* di mantenimento e al bisogno ICS a dose moderata o alta		
Step 2	ICS bassa dose	<ul style="list-style-type: none"> Una dose giornaliera (budesonide, ciclesonide, mometasone)^{258,259} Passare all'uso di ICS bassa dose-formoterolo al bisogno^{174,178} L'aggiunta di LTRA può consentire di ridurre la dose di ICS (step-down)²⁶⁰ Evidenze insufficienti a sostegno dello step-down con ICS e SABA al bisogno²⁶¹ Passare all'uso di ICS bassa dose-formoterolo al bisogno^{174,178} La completa cessazione degli ICS negli adulti non è consigliata dato l'aumento del rischio di riacutizzazioni con il trattamento con solo SABA²⁵⁵ 	A A B - A A
	ICS bassa dose o LTRA		
BDP: beclometasone dipropionato; ICS: corticosteroidi inalatori; LABA: β_2 -agonisti a lunga durata d'azione; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; OCS: corticosteroidi orali; *ICS-formoterolo come terapia al bisogno e di mantenimento può essere prescritta come bassa dose di budesonide-formoterolo o BDP-formoterolo.			

sebbene non si possa escludere la presenza di bias nella maggior parte degli studi.²⁷³

Non esistono evidenze di un aumento delle riacutizzazioni asmatiche dopo vaccinazione anti-influenzale rispetto al placebo.²⁷³ Esistono evidenze limitate riguardo alla sicurezza e all'efficacia del vaccino vivo attenuato somministrato per via intranasale nei bambini; la maggior parte delle evidenze esistenti è limitata ai bambini da 3 anni in su.

Le persone con asma, in particolare i bambini e gli anziani, presentano un rischio più elevato di infezioni pneumococciche,²⁷⁴ ma l'evidenza per raccomandare la vaccinazione di routine nelle persone con asma è insufficiente.²⁷⁵

Consigli

- Consigliare ai pazienti con asma moderato-grave di sottoporsi a vaccinazione antinfluenzale ogni anno o almeno quando la vaccinazione è consigliata nella popolazione generale (**Evidenza C**).
- Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare la vaccinazione di routine nelle persone con asma (**Evidenza D**).

Termoplastica bronchiale

La termoplastica bronchiale è una possibile opzione di trattamento allo Step 5 in alcuni Paesi per pazienti adulti con asma non controllato nonostante l'uso di regimi terapeutici ottimizzati e l'invio a un Centro specialistico per l'asma

(**Evidenza B**). La termoplastica bronchiale comporta il trattamento delle vie aeree nel corso di tre sedute broncoscopiche separate con un impulso a radiofrequenza localizzato.¹¹³ Il trattamento è associato a un notevole effetto placebo.¹¹³ Nei pazienti che assumono dosi elevate di ICS-LABA, la termoplastica bronchiale è stata associata ad aumento delle esacerbazioni asmatiche durante il periodo di trattamento di 3 mesi, con successiva riduzione delle riacutizzazioni, ma nessun effetto benefico sulla funzione polmonare o sui sintomi di asma rispetto ai pazienti di controllo sottoposti a procedura sham (simulata).¹¹³ Un follow-up prolungato di alcuni pazienti trattati ha documentato una riduzione sostenuta delle esacerbazioni rispetto al pretrattamento.²⁷⁶ Tuttavia, è necessario un follow-up a più lungo termine con coorti più grandi che confronti l'efficacia e la sicurezza, compresa la funzione polmonare, sia nei pazienti con trattamento attivo che in quelli trattati con la procedura sham.

Consigli

- Per pazienti adulti con asma non controllato nonostante l'uso di regimi terapeutici ottimizzati e l'invio a un Centro specialistico per l'asma, la termoplastica bronchiale è una possibile opzione di trattamento allo Step 5 in alcuni Paesi (**Evidenza B**).
- Particolare attenzione deve essere posta nella selezione dei pazienti da sottoporre a questa procedura. Il numero degli studi è piccolo e i pazienti con sinusite cronica, frequenti infezioni respiratorie o un FEV₁ <60%

Box 3-8. Trattare i fattori di rischio modificabili per ridurre le riacutizzazioni

Fattore di rischio	Strategia terapeutica	Evidenza
Qualunque paziente con fattori di rischio per riacutizzazione ≥ 1	<ul style="list-style-type: none"> Assicurarsi che al paziente sia prescritto un trattamento di controllo regolare che contenga ICS Assicurarsi che il paziente abbia un piano d'azione scritto adeguato alle sue conoscenze mediche Rivedere il paziente più spesso rispetto ai pazienti a basso rischio Controllare spesso la tecnica inalatoria e l'aderenza Identificare qualunque fattore di rischio modificabile (Box 2-2) 	A A A A D
≥ 1 riacutizzazione grave nell'ultimo anno	<ul style="list-style-type: none"> Considerare regimi di terapia di controllo alternativi per ridurre il rischio di riacutizzazioni, ad esempio ICS-formoterolo di mantenimento e al bisogno Considerare uno step-up di terapia in assenza di fattori di rischio modificabili Identificare qualunque fattore evitabile scatenante le riacutizzazioni 	A A C
Esposizione al fumo	<ul style="list-style-type: none"> Incoraggiare la cessazione del fumo da parte del paziente/della famiglia; fornire consigli e risorse a tale scopo Considerare una dose più alta di ICS se l'asma è in scarso controllo 	A B
Basso FEV ₁ , specialmente se <60% del predetto	<ul style="list-style-type: none"> Considerare un tentativo di terapia con dose alta di ICS per 3 mesi e/o OCS per 2 settimane Escludere altre malattie polmonari, per esempio BPCO Rivolgersi allo specialista in caso di mancato miglioramento 	B D D
Obesità	<ul style="list-style-type: none"> Strategie per la perdita di peso Distinguere i sintomi di asma da quelli dovuti a decondizionamento, restrizione meccanica e/o apnee del sonno 	B D
Problemi psicologici importanti	<ul style="list-style-type: none"> Organizzare una valutazione della salute mentale Aiutare il paziente a distinguere tra i sintomi di ansia e quelli di asma; fornire consigli riguardo alla gestione degli attacchi di panico. 	D D
Problemi socio-economici importanti	<ul style="list-style-type: none"> Identificare il regime a base di ICS con miglior rapporto costo/beneficio 	D
Allergia alimentare confermata	<ul style="list-style-type: none"> Evitare i cibi che danno la reazione allergica; disponibilità di adrenalina iniettabile 	A
Esposizione ad allergeni se sensibilizzati	<ul style="list-style-type: none"> Considerare il tentativo di una strategia di semplice allontanamento; considerare i costi Considerare uno step-up della terapia di controllo Considerare l'aggiunta di SLIT in pazienti adulti asintomatici HDM-sensibili con rinite allergica malgrado terapia con ICS, purché il FEV₁ sia >70% del predetto. 	C D B
Eosinofilia nell'espettorato (limitato numero di centri)	<ul style="list-style-type: none"> Aumentare la dose di ICS indipendentemente dal livello di controllo dei sintomi 	A*

FEV₁: Volume espiratorio forzato in un secondo; HDM: acari della polvere domestica; ICS: corticosteroidi inalatori; OCS: corticosteroidi orali; SLIT: immunoterapia sublinguale.
*Evidenza basata su un numero relativamente piccolo di studi su popolazioni selezionate. Vedere anche **Box 3-9** per maggiori informazioni sugli interventi non-farmacologici.

del predetto sono stati esclusi dagli studi con trattamento simulato, e il trattamento dell'asma non è stato ottimizzato nei pazienti prima di eseguire la procedura di termoplastica bronchiale.

- La termoplastica bronchiale deve essere eseguita in adulti con asma grave solo nel contesto di un registro sistematico o uno studio clinico approvato da un comitato istituzionale di revisione indipendente, al fine di poter accumulare ulteriori evidenze sulla efficacia e sulla sicurezza della procedura.^{136,277}

Vitamina D

Diversi studi trasversali hanno dimostrato che la presenza di bassi livelli sierici di vitamina D è associata a compromissione della funzione polmonare, maggiore frequenza di esacerbazioni e ridotta risposta ai corticosteroidi.²⁷⁸ La supplementazione di vitamina D può ridurre il tasso di riacutizzazioni di asma, che richiedono un trattamento con corticosteroidi sistemici in pazienti asmatici con livelli basali di 25-OH vitamina D inferiori a 25 nmol/L.²⁷⁹ In una meta-analisi è stato osservato un beneficio sul peggioramento dell'asma in alcuni studi, ma allo stato attuale non esistono evidenze di buona qualità che suggeriscono che la supplementazione di vitamina D porti ad un miglioramento del controllo dell'asma o alla riduzione delle esacerbazioni.²⁸⁰⁻²⁸² Sono necessari ulteriori studi.

INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

In aggiunta ai trattamenti farmacologici, altre strategie possono essere considerate per contribuire a migliorare il controllo dei sintomi e/o ridurre il rischio futuro. I consigli e il livello di evidenza sono sintetizzati nel **Box 3-9**, con un breve testo nelle pagine seguenti.

Cessazione del fumo, attivo e passivo

Il fumo di sigaretta ha molteplici effetti deleteri nelle persone con asma conclamato, oltre ad altri ben noti effetti come l'aumento del rischio di neoplasia polmonare, BPCO e malattie cardiovascolari; e, con l'esposizione in gravidanza, l'aumento del rischio di asma e di infezioni delle basse vie respiratorie nei bambini.

Nelle persone affette da asma (bambini e adulti), l'esposizione al fumo passivo aumenta il rischio di ospedalizzazione e di scarso controllo dell'asma. Il fumo attivo è associato ad un aumentato rischio di scarso controllo dell'asma, ricoveri ospedalieri e, in alcuni studi, morte per asma; aumenta la velocità di declino della funzione polmonare e può portare a BPCO; e riduce l'efficacia dei corticosteroidi per via inalatoria e orale.²⁸³ Dopo cessazione del fumo, la funzione polmonare migliora e l'infiammazione delle vie aeree si riduce.²⁸⁴ La riduzione dell'esposizione passiva al fumo migliora il controllo dell'asma e riduce i ricoveri ospedalieri negli adulti e nei bambini.²⁸⁵

Consigli

- A ogni visita, incoraggiare fortemente i pazienti con asma che fumano a cessare. Si dovrebbe garantire l'accesso a programmi di supporto psicologico e di cessazione del fumo, se disponibili (**Evidenza A**).
- Esortare le persone con asma ad evitare l'esposizione al fumo passivo (**Evidenza B**).
- Consigliare ai genitori/tutori di non fumare e di non permettere ad altri di fumare negli ambienti che i loro figli frequentano (casa, automobile) (**Evidenza A**).
- Nei pazienti con una storia di tabagismo di più di "10 pack-year", valutare l'eventuale presenza di BPCO

Box 3-9. Interventi non farmacologici - Riassunto

Intervento	Consiglio/raccomandazione	Evidenza
Cessazione del fumo, attivo e passivo	<ul style="list-style-type: none"> A ogni visita, incoraggiare fortemente i pazienti con asma che fumano a cessare; fornire accesso a programmi di supporto psicologico e di cessazione del fumo (se disponibili) Consigliare ai genitori/tutori di non fumare e di non permettere ad altri di fumare negli ambienti che i loro figli frequentano (casa, automobile) Esortare le persone con asma ad evitare esposizione a fumo passivo Nei fumatori/ex-fumatori, valutare l'eventuale presenza di BPCO o di sovrapposizione (overlap) asma-BPCO (ACO, Capitolo 5), dato che potrebbero essere necessarie ulteriori strategie terapeutiche 	A
		A
		B
		D
Attività fisica	<ul style="list-style-type: none"> Incoraggiare i pazienti con asma ad intraprendere un'attività fisica regolare per i benefici sulla salute in generale Fornire consigli sulla prevenzione della bronco-costrizione indotta dall'esercizio fisico con il trattamento regolare con ICS Fornire consigli sulla prevenzione degli episodi improvvisi di bronco-costrizione indotta dall'esercizio fisico con: <ul style="list-style-type: none"> riscaldamento prima dell'esercizio fisico SABA prima dell'esercizio fisico ICS bassa dose-formoterolo prima dell'esercizio fisico Un'attività fisica regolare non conferisce di per sé un beneficio specifico sulla funzione polmonare o sui sintomi di asma, eccetto per il nuoto nei giovani con asma Vi sono poche prove circa il raccomandare una forma di attività fisica piuttosto di un'altra 	A
		A
		A
		A
		B
		D
Allontanamento da esposizioni occupazionali	<ul style="list-style-type: none"> In pazienti con asma ad insorgenza nell'età adulta, raccogliere l'anamnesi lavorativa e chiedere di altre eventuali esposizioni Nella gestione dell'asma occupazionale, identificare e eliminare gli agenti sensibilizzanti occupazionali prima possibile e allontanare i pazienti sensibilizzati dall'ulteriore esposizione a questi agenti I pazienti con asma occupazionale sospetto o confermato dovrebbero essere inviati agli specialisti, se disponibili, per ulteriore inquadramento e gestione 	A
		A
		A
Sospensione dei farmaci che possono peggiorare l'asma	<ul style="list-style-type: none"> Chiedere sempre se un paziente è asmatico prima di prescrivere FANS e consigliare di smettere di usarli in caso di peggioramento dei sintomi di asma Chiedere sempre ai pazienti con asma se assumono altre terapie Acido acetilsalicilico e FANS non sono generalmente controindicati se non vi è una storia di precedenti reazioni a questi agenti Decidere caso per caso sulla prescrizione di beta-bloccanti orali o intraoculari. Iniziare il trattamento sotto la stretta supervisione medica da parte di uno specialista Se i beta-bloccanti cardioselettivi sono indicati per eventi coronarici acuti, l'asma non rappresenta una controindicazione, ma devono essere valutati i rischi/benefici relativi 	A
		D
		A
		D
Dieta sana	<ul style="list-style-type: none"> Incoraggiare i pazienti con asma ad avere una dieta sana ricca di frutta e verdura per gli effetti benefici sulla salute in generale 	A
		A
Allontanamento degli allergeni domestici	<ul style="list-style-type: none"> Evitare gli allergeni non è raccomandato come strategia generale nella prevenzione dell'asma Per i pazienti sensibilizzati, esistono limitate evidenze di beneficio clinico nell'allontanamento dell'allergene domestico come unica strategia di trattamento nella maggior parte dei casi La bonifica di umidità o muffa nelle case riduce i sintomi di asma e l'uso di farmaci negli adulti Per i pazienti sensibilizzati agli acari della polvere domestica e/o agli animali, esistono limitate evidenze di beneficio clinico per le strategie di allontanamento (solo per bambini) Le strategie di allontanamento degli allergeni sono spesso complicate e costose, e non ci sono metodi convalidati per identificare i pazienti che potrebbero trarne beneficio 	A
		A
		B
		B
		D
Riduzione del peso	<ul style="list-style-type: none"> Includere la riduzione di peso nel piano di trattamento dei pazienti obesi affetti da asma Per i pazienti obesi affetti da asma, un programma di riduzione del peso combinato con esercizi fisici aerobici e di forza due volte a settimana è più efficace nel migliorare il controllo dei sintomi rispetto alla sola riduzione di peso 	B
		B
Tecniche di respirazione	<ul style="list-style-type: none"> Le tecniche di respirazione possono essere complementari ai farmaci per l'asma per quanto riguarda la sintomatologia e la qualità di vita, ma non migliorano la funzione polmonare o riducono il rischio di riacutizzazioni 	A
Evitare l'esposizione a inquinamento domestico	<ul style="list-style-type: none"> Incoraggiare le persone con asma ad usare fonti di energia non inquinanti per riscaldamento e cucina o, se inquinanti, che dispongano di un condotto di ventilazione verso l'esterno dove possibile 	B
Allergeni esterni	<ul style="list-style-type: none"> Per i pazienti sensibilizzati, quando la concentrazione di pollini e muffe è molto alta, chiudere porte e finestre, rimanere all'interno e usare l'aria condizionata può ridurre l'esposizione ad allergeni esterni 	D
Stress emotivo	<ul style="list-style-type: none"> Incoraggiare i pazienti ad identificare gli obiettivi e le strategie per far fronte allo stress emotivo se questo rende peggiore l'asma Non ci sono sufficienti prove per supportare una strategia di riduzione dello stress piuttosto che un'altra, ma tecniche di rilassamento e di respirazione possono essere utili Organizzare una valutazione della salute mentale per i pazienti con sintomi di ansia o depressione 	D
		B
		D
Inquinamento esterno/condizioni meteorologiche	<ul style="list-style-type: none"> Può essere utile, durante condizioni ambientali non favorevoli (clima freddo, bassa umidità o alta concentrazione di inquinanti nell'aria), evitare attività fisica intensa all'aperto e rimanere all'interno in un ambiente climatizzato; e durante le infezioni virali evitare ambienti inquinati, ove possibile 	D
Cibi e additivi chimici	<ul style="list-style-type: none"> Non dovrebbe essere raccomandato di evitare alcuni cibi finché non sia stata chiaramente dimostrata un'allergia ai cibi stessi o una sensibilizzazione agli additivi chimici, generalmente tramite un test di assunzione orale accuratamente controllato Per un'allergia alimentare confermata, evitare l'allergene alimentare può ridurre le riacutizzazioni di asma Se la sensibilizzazione agli additivi chimici è confermata, il completo allontanamento non è solitamente necessario e la sensibilizzazione spesso diminuisce quando migliora il controllo dell'asma 	D
		D
		D

FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei; SABA: β_2 -agonisti a breve durata d'azione. Gli interventi con più alto livello di evidenza sono mostrati per primi.

o di sovrapposizione (overlap) asma-BPCO, dato che potrebbero essere necessarie ulteriori strategie terapeutiche [vedere “Global Strategy for Asthma Management and Prevention” (Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell’Asma) 2018, Capitolo 5].²⁸⁶

Attività fisica

Per le persone affette da asma, come nella popolazione generale, una regolare attività fisica moderata ha importanti benefici per la salute, che includono una riduzione del rischio cardiovascolare e il miglioramento della qualità di vita. In generale, l’attività fisica non ha alcun beneficio sulla funzione polmonare o sui sintomi di asma,²⁸⁷ ma il miglioramento della fitness cardiopolmonare può ridurre il rischio di dispnea non dovuta a limitazione al flusso aereo che viene erroneamente attribuita all’asma. In uno studio su pazienti asmatici non obesi, l’allenamento intervallato ad alta intensità (High Intensity Interval Training, HIIT), insieme a una dieta ad alto contenuto proteico e basso indice glicemico, ha migliorato il controllo dei sintomi di asma, sebbene non sia stato osservato alcun beneficio sulla funzione polmonare.²⁸⁸ Nei giovani affetti da asma, l’allenamento con il nuoto è ben tollerato e migliora la funzione polmonare e la fitness cardiopolmonare,²⁸⁹ tuttavia, l’esposizione al cloro nelle piscine al coperto desta qualche preoccupazione.

L’esercizio fisico è un’importante causa di sintomi di asma in molti pazienti asmatici, ma la EIB può essere solitamente ridotta con un regolare trattamento di controllo con ICS.¹⁶ Gli episodi sintomatici correlati all’esercizio fisico possono essere trattati con il riscaldamento prima dell’esercizio fisico,¹⁶ e/o assumendo SABA¹⁶ oppure ICS a bassa dose-formoterolo¹⁷⁹ prima o durante l’esercizio fisico.

Consigli

- Incoraggiare i pazienti con asma ad intraprendere un’attività fisica regolare per i benefici sulla salute in generale (**Evidenza A**). Tuttavia, l’attività fisica regolare non conferisce di per sé un beneficio specifico sulla funzione polmonare o sui sintomi di asma, eccetto per il nuoto nei giovani con asma (**Evidenza B**). Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare una forma di attività fisica piuttosto che un’altra (**Evidenza D**).
- Fornire consigli sulla prevenzione e gestione della bronco-costrizione indotta dall’esercizio fisico, incluso il trattamento giornaliero con ICS (**Evidenza A**) più SABA al bisogno e prima dell’esercizio fisico (**Evidenza A**) o con ICS a bassa dose-formoterolo al bisogno e prima dell’esercizio fisico (**Evidenza B**), e con riscaldamento prima dell’esercizio fisico, ove necessario (**Evidenza A**).

Allontanamento da esposizioni occupazionali

Le esposizioni occupazionali ad allergeni o sensibilizzanti rappresentano una quota significativa dell’incidenza di asma negli adulti.²⁹⁰ Una volta che il paziente si sia sensibilizzato ad un allergene occupazionale, il livello di esposizione necessario ad indurre i sintomi può essere estremamente basso, e le esacerbazioni che ne risultano possono diventare sempre più gravi. I tentativi di ridurre l’esposizione occupazionale hanno riscosso successo, specialmente in ambito industriale.³⁶ La minimizzazione del rapporto costo-beneficio della sensibilizzazione da latex può essere raggiunta usando guanti ipoallergenici senza polvere invece dei guanti con polvere di latex.³⁶

Consigli

- In pazienti con asma ad insorgenza nell’età adulta, raccogliere l’anamnesi lavorativa e chiedere di altre eventuali esposizioni (**Evidenza A**).
- Nella gestione dell’asma occupazionale, identificare e eliminare gli agenti sensibilizzanti occupazionali prima possibile e allontanare i pazienti sensibilizzati dall’ulteriore esposizione a questi agenti (**Evidenza A**).

- I pazienti con asma occupazionale sospetto o confermato dovrebbero essere inviati agli specialisti, se disponibili, per ulteriore inquadramento e gestione, a causa delle implicazioni economiche e legali della diagnosi (**Evidenza A**).

Sospensione dei farmaci che possono peggiorare l’asma

L’acido acetilsalicilico e altri FANS possono causare gravi esacerbazioni.²⁹¹ I farmaci beta-bloccanti somministrati per via orale o intraoculare possono causare broncospasmo²⁹² e sono stati implicati in alcuni decessi per asma. Tuttavia, i beta-bloccanti hanno un comprovato beneficio nel trattamento delle malattie cardiovascolari. Le persone con asma che hanno avuto un evento coronarico acuto e hanno ricevuto beta-bloccanti cardioselettivi entro 24 ore dal ricovero ospedaliero hanno mostrato tassi più bassi di mortalità intraospedaliera.²⁹³

Consigli

- Chiedere sempre ai pazienti con asma se assumono altre terapie (**Evidenza A**).
- Chiedere sempre se un paziente è asmatico e se ha avuto precedenti reazioni prima di prescrivere FANS e consigliare di smettere di usarli in caso di peggioramento dei sintomi di asma.
- Acido acetilsalicilico e FANS non sono generalmente controindicati se non vi è una storia di precedenti reazioni a questi agenti (**Evidenza A**). (v. “Ipersensibilità all’acido acetilsalicilico/malattia respiratoria riacutizzata da acido acetilsalicilico”, p. 49).
- Per le persone che possono trarre beneficio dal trattamento con beta-bloccanti orali o intraoculari, la decisione di prescrivere questi farmaci deve essere presa caso per caso e il trattamento deve essere iniziato solo sotto stretta supervisione medica da parte di uno specialista (**Evidenza D**).
- L’asma non deve essere considerato una controindicazione assoluta all’uso dei beta-bloccanti cardioselettivi quando sono indicati per eventi coronarici acuti, ma devono essere valutati i rischi/benefici relativi (**Evidenza D**). Il medico prescrittore e il paziente devono essere consapevoli dei rischi e dei benefici del trattamento.²⁹⁴

Allontanamento degli allergeni domestici

Poiché molti pazienti affetti da asma reagiscono a molteplici fattori che sono presenti ovunque nell’ambiente, per il paziente è spesso estremamente difficile, se non impossibile, evitare completamente tali fattori. I farmaci utilizzati per mantenere un buon controllo dell’asma hanno un ruolo importante perché i pazienti sono spesso meno influenzati dai fattori ambientali quando l’asma è ben controllato.

Esistono evidenze contrastanti sull’efficacia delle misure per limitare l’esposizione agli allergeni domestici nel ridurre i sintomi di asma.^{295,296} La maggior parte dei singoli interventi non ha raggiunto una sufficiente riduzione del carico allergenico, tale da portare a un miglioramento clinico.^{295,297,298} È probabile che nessun intervento da solo sia in grado di produrre un beneficio tale da giustificarne i costi (**Box 3-10**). Uno studio sull’uso di un’esca insetticida nelle abitazioni ha eradicato gli scarafaggi per un anno, producendo una significativa riduzione dei sintomi, un miglioramento della funzione polmonare e un minore utilizzo di risorse sanitarie in bambini con asma da moderato a grave.²⁹⁹

Acari domestici: questi acari vivono e prosperano in diverse sedi all’interno delle abitazioni, è difficile ridurli e impossibile eradicarli. Una revisione sistematica degli interventi multicomponente per ridurre l’esposizione agli allergeni, compresi gli acari della polvere domestica, non ha mostrato alcun beneficio per l’asma negli adulti e un piccolo beneficio nei bambini.³⁰⁰ Uno studio che ha utilizzato un approccio integrato, applicato rigorosamente, al controllo degli acari della polvere domestica ha portato a

Box 3-10. Efficacia delle misure di allontanamento per gli allergeni domestici

Misura	Evidenza di efficacia sui livelli di allergene	Evidenza di benefici clinici
Acari della polvere domestica		
Ricoprire gli accessori del letto con coperture impermeabili	Alcune (A)	Adulti - nessuna (A) Bambini - alcune (A)
Lavare la biancheria del letto con acqua calda (55-60°C)	Alcune (C)	Nessuna (D)
Sostituire la moquette con pavimento in linoleum o di legno	Alcune (B)	Nessuna (D)
Acaricidi e/o tannino	Deboli (C)	Nessuna (D)
Ridurre al minimo gli oggetti che accumulano polvere	Nessuna (D)	Nessuna (D)
Usare un aspirapolvere con filtro HEPA integrale e sacchi doppi	Deboli (C)	Nessuna (D)
Rimuovere, lavare con acqua calda o congelare i giocattoli in stoffa	Nessuna (D)	Nessuna
Animali		
Rimuovere gatti e cani dall'abitazione	Deboli (C)	Nessuna (D)
Tenere gli animali domestici lontani dalle aree di soggiorno e dalla camera da letto	Deboli (C)	Nessuna (D)
Installare filtri HEPA per l'aria	Alcune (B)	Nessuna (A)
Lavare gli animali	Deboli (C)	Nessuna (D)
Sostituire la moquette con pavimento in linoleum o di legno	Nessuna (D)	Nessuna (D)
Usare un aspirapolvere con filtro HEPA integrale e sacchi doppi	Nessuna (D)	Nessuna (D)
Scarafaggi		
Esca e disinfestazione professionale degli scarafaggi	Minima (D)	Nessuna (D)
Esche poste in casa	Alcune (B)	Alcune (B)
Roditori		
Strategie di lotta integrata	Alcune (B)	Alcune (B)
Funghi		
Risanamento dell'umidità o delle muffe nelle abitazioni	A	A
Filtri per l'aria, aria condizionata	Alcune (B)	Nessuna (D)

Adattata da Custovic et al.³¹⁰

una significativa riduzione dei sintomi, dell'uso di farmaci e al miglioramento della funzione polmonare in bambini con asma e sensibilizzazione agli acari della polvere.³⁰¹ Tuttavia, questo approccio è complicato e costoso e non è generalmente raccomandato. Uno studio condotto su bambini sensibilizzati agli acari, reclutati dopo presentazione al Pronto Soccorso, ha mostrato una riduzione delle visite al Pronto Soccorso, ma non dell'uso di corticosteroidi orali, con l'impiego di coperture impermeabili agli acari per rivestire materassi, cuscini e piumoni.³⁰²

Pelo di animale: il completo allontanamento degli allergeni di animali domestici è impossibile nei pazienti sensibilizzati, perché tale allergeni sono ubiquitari e possono essere presenti in molti luoghi al di fuori dell'ambiente domestico,³⁰³ comprese scuole,³⁰⁴ trasporti pubblici e persino negli edifici senza animali domestici, trasportati probabilmente sui vestiti.³⁰⁴ La rimozione degli animali dall'ambiente domestico dei pazienti sensibilizzati è consigliabile,³⁰⁵ ma anche dopo l'allontanamento dell'animale, occorrono mesi prima che i livelli di allergene si riducano,³⁰⁶ e l'efficacia clinica di questo o di altri interventi non è stata ancora dimostrata.³⁰⁷

Roditori: i pazienti sintomatici con sospetto di esposizione domestica ai roditori devono essere valutati con prick test cutanei o con le IgE specifiche, in quanto l'esposizione potrebbe non essere evidente in assenza di una chiara infestazione.³⁰⁸ Mancano evidenze di alto livello sull'efficacia della eliminazione dei roditori, perché la maggior parte degli interventi di disinfestazione integrata

rimuove anche altre fonti di allergeni;³⁰⁸ uno studio non controllato con intervento simulato ("sham") ha mostrato un miglioramento clinico comparabile con l'educazione alla riduzione delle infestazioni e con l'intervento di disinfestazione integrata.³⁰⁹

Scarafaggi: le misure di allontanamento degli scarafaggi sono solo parzialmente efficaci nel rimuovere i residui allergenici³¹¹ e non vi sono evidenze di benefici clinici.

Funghi: l'esposizione ai funghi è stata associata a riacutizzazioni asmatiche. Il numero di spore fungine può essere efficacemente ridotto rimuovendo o pulendo gli oggetti coperti da muffa.³¹² I condizionatori d'aria e deumidificatori possono essere utilizzati per ridurre l'umidità dell'ambiente al di sotto del 50% e per filtrare grosse spore fungine. Tuttavia, anche l'aria condizionata e la chiusura delle finestre sono state associate all'aumento di funghi e di allergeni degli acari della polvere domestica.³¹³

Consigli

- Evitare gli allergeni non è raccomandato come strategia generale nella prevenzione dell'asma (**Evidenza A**).
- Per i pazienti sensibilizzati, anche se sembrerebbe logico cercare di evitare l'esposizione agli allergeni in casa, non vi sono evidenze di beneficio clinico nell'allontanamento degli allergeni domestici come unica strategia di trattamento (**Evidenza A**), ma vi sono solo limitate evidenze di beneficio per le strategie combinate di allontanamento degli allergeni (nei bambini) (**Evidenza B**).

- Anche se le strategie di allontanamento degli allergeni possono essere utili per alcuni pazienti sensibilizzati (**Evidenza B**), sono spesso complicate e costose, e non ci sono metodi convalidati per identificare i pazienti che potrebbero trarne beneficio (**Evidenza D**).

Dieta sana

Nella popolazione generale, una dieta ricca di frutta e verdura fresca ha molti benefici per la salute, inclusa la prevenzione di molte malattie croniche e forme di tumore. Molti studi epidemiologici riportano che una dieta ricca di frutta e verdura è associata a un minor rischio di asma e declino della funzione polmonare. Alcune evidenze indicano che l'aumento dell'assunzione di frutta e verdura determina un miglioramento del controllo dell'asma e una riduzione del rischio di riacutizzazioni.³¹⁴

Consigli

- Incoraggiare i pazienti asmatici a consumare una dieta sana ricca di frutta e verdura per gli effetti benefici sulla salute in generale (**Evidenza A**).

Riduzione del peso nei pazienti obesi

L'asma è più difficile da controllare nei pazienti obesi,³¹⁵⁻³¹⁷ e la risposta agli ICS può essere ridotta.³¹⁸ La perdita di peso migliora il controllo dell'asma, la funzione polmonare, lo stato di salute e riduce la necessità di farmaci nei pazienti obesi affetti da asma.^{319,320} I risultati più sorprendenti sono stati osservati dopo la chirurgia bariatrica,^{321,322} ma anche una perdita di peso del 5-10% con la dieta, con o senza esercizio fisico, può portare a un miglioramento del controllo dell'asma e della qualità della vita.³²³

In uno studio su pazienti obesi con asma, un programma di riduzione del peso combinato con esercizi fisici aerobici e di forza due volte a settimana ha migliorato il controllo dei sintomi, la funzione polmonare e i marcatori infiammatori rispetto alla sola perdita di peso (**Evidenza B**). In questo studio, i casi (n=28) sono stati sottoposti a un programma di perdita di peso più sedute bisettimanali di allenamento muscolare aerobico (50-75% del VO₂ di picco) e di resistenza, e i controlli (n=27) sono stati sottoposti a un programma di perdita di peso più esercizi simulati ("sham") di respirazione e stretching due volte a settimana.³²⁴

Consigli

- Includere la riduzione di peso nel piano di trattamento dei pazienti obesi affetti da asma (**Evidenza B**). Il solo aumento dell'attività fisica sembra essere insufficiente (**Evidenza B**).

Tecniche di respirazione

Una revisione sistematica di studi sulle tecniche di respirazione e/o rilassamento per l'asma e/o la respirazione disfunzionale, inclusi i metodi Buteyko e Papworth, ha riportato miglioramenti della sintomatologia, della qualità della vita e/o delle misure psicologiche, ma non degli esiti fisiologici o del rischio di riacutizzazioni.³²⁵ Un successivo ampio studio pragmatico sull'allenamento respiratorio, condotto su pazienti con compromissione della qualità della vita legata all'asma, ha mostrato miglioramenti piccoli, ma significativi, della qualità di vita, ma nessuna differenza nel controllo dei sintomi dell'asma o nel rischio di riacutizzazioni. I risultati di tre sedute di sessioni di fisioterapia "faccia a faccia" sono stati simili a quelli di un programma di allenamento su DVD.³²⁶ Gli esercizi di respirazione utilizzati in alcuni di questi studi sono disponibili al sito www.breathestudy.co.uk³²⁶ e www.woolcock.org.au/moreinfo.

Affinché gli studi sulle strategie non farmacologiche come gli esercizi di respirazione siano considerati di alta qualità, i gruppi di controllo dovrebbero essere opportunamente abbinati per il livello di contatto con gli operatori sanitari e per l'educazione sull'asma. Uno studio su due esercizi respiratori fisiologicamente contrastanti, che sono stati bilanciati per il contatto con i professionisti sanitari e per le istruzioni sull'uso dell'inalatore di emergenza, hanno

mostrato miglioramenti simili nell'uso del farmaco di emergenza e nella dose di ICS dopo riduzione della terapia in entrambi i gruppi.³²⁷ Ciò suggerisce che il miglioramento percepito con gli esercizi respiratori possa essere in gran parte dovuto a fattori come il rilassamento, la riduzione volontaria dell'uso di farmaci di emergenza o il coinvolgimento del paziente nelle cure. Il costo di alcuni programmi potrebbe essere una potenziale limitazione.

Consigli

- Le tecniche di respirazione possono essere complementari ai farmaci per l'asma per quanto riguarda la sintomatologia e la qualità della vita, ma non migliorano la funzione polmonare o riducono il rischio di riacutizzazioni (**Evidenza A**).

Evitare l'esposizione a inquinamento domestico

Oltre al fumo attivo e passivo, altri importanti inquinanti domestici che sono noti per avere un impatto sulla salute respiratoria includono ossido nitrico, ossidi di azoto, monossido di carbonio, anidride carbonica, anidride solforosa, formaldeide e agenti biologici (endotossine).³²⁸ Le fonti includono i dispositivi di cottura e di riscaldamento, specialmente se privi di un sistema di ventilazione all'esterno (canna fumaria). L'installazione di un impianto di riscaldamento più efficace e non inquinante (pompa di calore, bruciatore a pellet di legno, gas fluorurato) nelle abitazioni di bambini con asma non migliora in maniera significativa la funzione polmonare, ma riduce significativamente i sintomi di asma, i giorni di assenza a scuola, l'utilizzo di risorse sanitarie e le visite dal farmacista.³²⁹

Consigli

- Incoraggiare le persone con asma ad usare fonti di energia non inquinanti per riscaldamento e cucina o, se inquinanti, che dispongano di un condotto di ventilazione verso l'esterno dove possibile (**Evidenza B**).

Strategie per affrontare lo stress emotivo

Lo stress emotivo può portare a riacutizzazioni asmatiche nei bambini³³⁰ e negli adulti. L'iperventilazione associata al riso, pianto, rabbia o paura può causare un restringimento delle vie aeree.^{331,332} Gli attacchi di panico hanno un effetto simile.^{333,334} Tuttavia, è importante sottolineare che l'asma non è un disturbo psicosomatico. Durante i periodi di stress, anche l'aderenza ai farmaci può diminuire.

Consigli

- Incoraggiare i pazienti ad identificare gli obiettivi e le strategie per far fronte allo stress emotivo se questo rende peggiore l'asma (**Evidenza D**).
- Non ci sono sufficienti prove per supportare una strategia di riduzione dello stress piuttosto che un'altra, ma tecniche di rilassamento e di respirazione possono essere utili per ridurre i sintomi dell'asma (**Evidenza B**).
- Organizzare una valutazione della salute mentale per i pazienti con sintomi di ansia o depressione (**Evidenza D**).

Allergeni esterni

Per i pazienti sensibilizzati agli allergeni esterni come pollini e muffe, è impossibile evitarli completamente.

Consigli

- Quando la concentrazione di pollini e muffe è molto alta, chiudere porte e finestre, rimanere all'interno e usare l'aria condizionata può ridurre l'esposizione ad allergeni esterni (**Evidenza D**).
- L'impatto delle informazioni nei media sui livelli di allergeni esterni è difficile da valutare.

Inquinamento esterno

Una meta-analisi di studi epidemiologici ha mostrato una significativa associazione tra inquinanti atmosferici quali ozono, ossidi di azoto, aerosol acidi e particolato, e i

sintomi o le riacutizzazioni asmatiche, comprese le visite al Pronto Soccorso e le ospedalizzazioni.⁹³ Alcune condizioni meteorologiche e atmosferiche come i temporali³³⁵ possono scatenare le riacutizzazioni di asma attraverso una varietà di meccanismi, che includono polveri e inquinanti, l'aumento dei livelli di allergeni respirabili e le variazioni di temperatura e/o umidità. La riduzione degli inquinanti atmosferici esterni richiede generalmente cambiamenti delle politiche nazionali o locali. Ad esempio, le restrizioni al traffico a breve termine imposte a Pechino durante le Olimpiadi hanno ridotto l'inquinamento atmosferico e sono state associate ad un significativo calo delle visite ambulatoriali per asma.³³⁶

Consigli

- In generale, quando l'asma è ben controllato, non è necessario che i pazienti modifichino il proprio stile di vita per evitare condizioni esterne sfavorevoli (inquinanti atmosferici, condizioni meteorologiche).
- Può essere utile, durante condizioni ambientali non favorevoli (clima freddo, bassa umidità o alta concentrazione di inquinanti nell'aria), evitare attività fisica intensa all'aperto e rimanere all'interno in un ambiente climatizzato; e durante le infezioni virali evitare ambienti inquinati (**Evidenza D**).

Cibi e additivi chimici

L'allergia alimentare come causa di esacerbazione dell'asma è infrequente e si verifica principalmente nei bambini piccoli. L'allergia alimentare confermata è un fattore di rischio di mortalità per asma.⁸⁹

Anche alcune sostanze chimiche alimentari, presenti in natura o aggiunte durante la lavorazione dei cibi, possono scatenare sintomi di asma, specialmente quando l'asma è scarsamente controllato. I solfiti (conservanti comuni di farmaci e di alimenti che si trovano in alimenti quali patate lavorate, gamberetti, frutta secca, birra e vino) sono stati spesso implicati nel causare gravi riacutizzazioni asmatiche.³³⁷ Tuttavia, la probabilità di una reazione dipende dalla natura dell'alimento, dal livello e dalla forma di solfito residuo, dalla sensibilità del paziente e dal meccanismo della reazione indotta dal solfito.³³⁷ Vi sono scarse evidenze a supporto di un ruolo di altre sostanze alimentari quali benzoato, colorante giallo, tartrazina e glutammato monosodico nel peggioramento dell'asma.

Consigli

- Chiedere ai pazienti con asma se i sintomi sono associati a specifici alimenti (**Evidenza D**).
- L'eliminazione di determinati alimenti dalla dieta non dovrebbe essere raccomandata finché non sia stata chiaramente dimostrata un'allergia agli stessi alimenti o una sensibilizzazione agli additivi chimici (**Evidenza D**), in genere tramite un test di assunzione orale accuratamente controllato.⁸⁹
- Per un'allergia alimentare confermata, evitare l'allergene alimentare può ridurre le riacutizzazioni di asma (**Evidenza D**).
- Se la sensibilizzazione agli additivi chimici è confermata, il completo allontanamento non è solitamente necessario e la sensibilizzazione spesso diminuisce quando migliora il controllo dell'asma (**Evidenza D**).

QUANDO RIVOLGERSI ALLO SPECIALISTA

Mentre la maggioranza dei pazienti con asma può generalmente essere gestito dal medico di medicina generale, alcune situazioni necessitano dello specialista per la diagnosi e/o la gestione (**Box 3-11**). Questa lista si basa sul consenso di esperti e le indicazioni per rivolgersi allo specialista possono cambiare, dal momento che esistono differenze sostanziali tra i vari Sistemi Sanitari per quanto riguarda l'assistenza per l'asma, che in alcune Paesi è fornita dal medico di medicina generale, in altri dallo specialista.

Box 3-11. Indicazioni su quando rivolgersi allo specialista, ove disponibile

Difficoltà nel confermare la diagnosi di asma
<ul style="list-style-type: none"> • I sintomi suggeriscono infezione cronica, malattie cardiache, o altre cause non polmonari (Box 1-3, pag. 14) (raccomandato l'immediato invio allo specialista) • Diagnosi non chiara anche dopo un trial terapeutico con ICS o OCS • Caratteristiche sia di asma sia di BPCO, in caso di dubbi in merito al trattamento
Sospetto di asma occupazionale
<ul style="list-style-type: none"> • Rivolgersi allo specialista per il test di conferma e l'identificazione dell'agente sensibilizzante o irritante, per i consigli per l'allontanamento dall'esposizione e per il trattamento farmacologico. Vedi specifiche linee guida (per esempio³⁶) per ulteriori dettagli
Asma persistente non controllato o con frequenti riacutizzazioni
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi non controllati o riacutizzazione in corso o basso FEV₁ nonostante una corretta tecnica inalatoria e buona aderenza allo Step 4 di terapia (ICS a dose moderata-LABA, Box 3-5, pag. 28). Prima di rivolgersi allo specialista, a seconda del contesto clinico, identificare fattori di rischio (Box 2-2, pag. 19; Box 3-8, pag. 35) e comorbidità • Frequente utilizzo di risorse sanitarie a causa dell'asma (ad es. numerosi accessi al Pronto Soccorso o visite urgenti dal medico di famiglia) • Vedi Sezione 3E (pag. 50) sull'asma di difficile controllo e grave, compreso l'albero decisionale
Fattori di rischio di morte dovuta ad asma (v. Box 4-1, pag. 62)
<ul style="list-style-type: none"> • Riacutizzazione quasi fatale (ricovero in terapia intensiva, o ventilazione meccanica per l'asma) almeno una volta in passato • Anafilassi o allergia alimentare confermata associata in paziente asmatico
Evidenza o rischio di significativi effetti collaterali del trattamento
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con significativi effetti collaterali dovuti alla terapia • Necessità di corticosteroidi orali a lungo termine • Frequenti cicli di OCS (≥2 cicli/anno)
Sintomi che suggeriscono complicanze o fenotipi diversi di asma
<ul style="list-style-type: none"> • Ad es. malattia respiratoria aggravata dall'assunzione di acido acetilsalicilico; aspergilloso broncopolmonare allergica
Ulteriori motivi nei bambini tra 6-11 anni
<ul style="list-style-type: none"> • Dubbi sulla diagnosi, per esempio: sintomatologia che non risponde bene al trattamento nei nati prematuri • Sintomi o riacutizzazioni rimangono non controllati nonostante una moderata dose di ICS (Box 3-6B, pag. 29) con tecnica inalatoria corretta e buona aderenza • Sospetto di effetti collaterali dovuti alla terapia, (ad es. ritardo nella crescita) • Asma associato ad allergia alimentare confermata
ICS: corticosteroidi inalatori. Per le indicazioni nei bambini di 0-5 anni, vedere p. 81.

PARTE C. AUTOGESTIONE GUIDATA DELL'ASMA E TRASMISSIONE DI COMPETENZE

SOMMARIO

Con una malattia cronica come l'asma, è importante istruire i pazienti per l'acquisizione delle competenze per la gestione efficace della propria malattia. Questo obiettivo è facilmente raggiungibile se si instaura una collaborazione tra il paziente e il personale sanitario. Le componenti essenziali sono:

- Insegnare come usare correttamente i dispositivi inalatori
- Incentivare l'aderenza terapeutica con farmaci, appuntamenti e altri consigli, con una strategia condivisa
- Informare i pazienti sull'asma
- Supporto all'autogestione guidata, con l'automonitoraggio dei sintomi o del PEF; un piano d'azione scritto per l'asma che indichi come riconoscere e trattare il peggioramento dell'asma, e rivalutazioni periodiche da parte del medico curante.

Nello sviluppare, personalizzare e valutare gli interventi di autogestione per culture diverse, si deve tenere conto dei fattori socioculturali.³³⁸

INSEGNARE L'USO CORRETTO DEI DISPOSITIVI INALATORI

La somministrazione di farmaco per via inalatoria consente di raggiungere un'alta concentrazione nelle vie aeree, con un'azione più rapida e con minori effetti collaterali sistemici rispetto alla somministrazione per via sistemica. Tuttavia, l'uso corretto di un inalatore deve essere imparato e mantenuto affinché il farmaco sia assunto efficacemente.

Una scarsa tecnica inalatoria conduce ad uno scarso controllo dell'asma, ad un aumentato rischio di riacutizzazioni e di effetti collaterali.⁸⁵ La maggior parte dei pazienti (fino al 70-80%) non è capace di usare l'inalatore correttamente. Sfortunatamente, gran parte del personale sanitario non è altrettanto capace di mostrare l'uso corretto degli inalatori che prescrivono.³³⁹ La maggior parte dei pazienti che usa una tecnica inalatoria scorretta non ne è consapevole. Non esiste un inalatore "perfetto", i pazienti possono avere problemi nell'uso di qualunque dispositivo.

Le strategie per assicurare un uso efficace dei dispositivi inalatori sono sintetizzati nel **Box 3-12**.³⁴⁰

Questi principi sono validi per tutti i tipi di dispositivo. Per i pazienti ai quali sono prescritti inalatori spray, l'uso del distanziatore migliora l'assunzione del farmaco e (per gli ICS) riduce le probabilità di avere effetti collaterali come ad esempio la disfonìa e la candidosi orale³⁴¹. Con gli ICS, il rischio di candidosi può inoltre essere ridotto dal risciacquare la bocca e sputare dopo l'assunzione del farmaco.

Controllare e correggere la tecnica inalatoria usando una checklist standardizzata richiede solo 2-3 minuti e migliora il controllo dell'asma negli adulti^{342,343} e nei bambini più grandi³⁴⁰ (**Evidenza A**). Una dimostrazione pratica è essenziale per migliorare la tecnica inalatoria.³⁴⁴ Il tutto è più facile se viene mostrata con inalatore placebo e distanziatore. Dopo l'addestramento, la tecnica potrebbe essere perduta con il tempo, per cui è importante controllare e re-insegnare la tecnica regolarmente. Questo è particolarmente importante per i pazienti con scarso controllo dei sintomi o storia di esacerbazioni. Farmacisti e infermieri possono efficacemente fornire le istruzioni per una tecnica inalatoria corretta.^{340,345,346}

Alcuni dispositivi inalatori e le tecniche per il loro utilizzo sono illustrate sul sito GINA (www.ginasthma.org) e sul sito ADMIT (www.inhalers4u.org).

Box 3-12. Strategie per assicurare un uso efficace dei dispositivi inalatori

SCEGLI
<ul style="list-style-type: none"> • Scegliere il dispositivo più appropriato prima della prescrizione. Tenere in considerazione le varie opzioni terapeutiche (Box 3-5), i dispositivi disponibili, le capacità del paziente e i costi • Se sono disponibili varie opzioni, coinvolgere il paziente nella scelta • Per ICS con pMDI, l'uso di un distanziatore migliora l'assunzione e riduce i potenziali effetti collaterali (in particolare per ICS) • Assicurarsi che non ci siano barriere fisiche, ad esempio patologie delle articolazioni, che limitino l'uso degli inalatori • Evitare l'uso di tipi diversi di inalatori nello stesso paziente, se possibile, per evitare confusione
CONTROLLA
<ul style="list-style-type: none"> • Controllare la tecnica di inalazione ad ogni occasione • Chiedere al paziente di mostrare come usa l'inalatore (non solo se sa come usarlo) • Identificare gli errori usando una checklist specifica per quel tipo di dispositivo
CORREGGI
<ul style="list-style-type: none"> • Mostrare al paziente come va usato il dispositivo correttamente con una dimostrazione pratica, ad esempio usando un inalatore placebo • Controllare di nuovo la tecnica, facendo attenzione ai passaggi problematici. Può essere necessario ripetere questa procedura almeno 2-3 volte.³⁴² • Considerare l'uso di un altro dispositivo solo se il paziente non è capace di usare l'inalatore correttamente dopo diverse prove • Ricontrollare frequentemente la tecnica inalatoria. Dopo la spiegazione iniziale, gli errori spesso si ripetono nell'arco di 4-6 settimane³⁴⁷
CONFERMA
<ul style="list-style-type: none"> • Il medico deve saper mostrare la tecnica d'uso corretto di ciascun inalatore che prescrive • Farmacisti e infermieri possono fornire un addestramento molto efficace alla tecnica inalatoria corretta^{345,346}

ADERENZA ALLA TERAPIA DELL'ASMA E ALTRI CONSIGLI

Identificare la scarsa aderenza

Si definisce scarsa aderenza la mancata assunzione della terapia così come concordato tra paziente e medico. Vi è una crescente consapevolezza dell'importanza di una scarsa aderenza nelle patologie croniche e delle possibilità di sviluppare interventi che possano migliorarla.³⁴⁸ Si stima che circa il 50% degli adulti e dei bambini non assuma i farmaci di controllo come prescritti per almeno una parte del periodo esaminato.¹³⁸

Nella pratica clinica si può identificare una scarsa aderenza alla terapia mediante alcune domande mirate al riconoscerne l'eventualità, e incentivare una discussione dimostrando comprensione al riguardo da parte del personale sanitario. V. **Box 3-13**, pag. 43, per gli esempi.

Controllare la data dell'ultima prescrizione o la data sull'inalatore può aiutare nel riconoscere la mancata aderenza. In alcuni Sistemi Sanitari, i farmacisti possono aiutare nel riscontrare la scarsa aderenza controllando i registri di distribuzione dei farmaci. Negli studi clinici si può identificare la scarsa aderenza mediante brevi questionari

sul comportamento o dai registri di distribuzione dei farmaci, contando le dosi o le pillole, dal monitoraggio elettronico degli inalatori³⁴⁹ e dagli esami ematici per i farmaci, come nel caso del prednisolone.³⁵⁰

Fattori che contribuiscono alla scarsa aderenza

È importante far emergere le convinzioni e le preoccupazioni del paziente sull'asma e la sua terapia per comprendere le ragioni che lo inducono a non assumere i farmaci prescritti. Nel **Box 3-13**, sono elencati i fattori coinvolti nella scarsa aderenza alla terapia, relativi ai farmaci o ad altri aspetti, e includono fattori intenzionali e non. Elementi come l'etnia,³⁵¹ le conoscenze mediche,^{352,353} e capacità di calcolo¹⁴⁸ sono spesso trascurati. Le preoccupazioni dei pazienti sugli effetti collaterali possono essere sia reali sia solo percepite.^{250,354}

Interventi che migliorano l'aderenza terapeutica nell'asma

Solo pochi interventi sono stati studiati in modo esauriente nell'asma. Alcuni esempi di interventi efficaci includono:

- Prendere decisioni condivise per la scelta del farmaco/dosaggio migliora l'aderenza e la prognosi dell'asma.^{139,142}
- L'uso di inalatori con promemoria, per ricordare le dosi da assumere o le dosi saltate, migliora l'aderenza e riduce le esacerbazioni e l'uso di corticosteroidi orali.³⁵⁵⁻³⁵⁷
- Nelle aree urbane degradate, un programma completo per la gestione dell'asma con visite domiciliari effettuate da personale paramedico con esperienza sull'asma ha migliorato l'aderenza e ridotto i cicli di prednisone nei mesi successivi.³⁵⁸
- Fornire informazioni sull'aderenza ai medici non migliora l'uso di ICS finché il medico non decide di controllare nel dettaglio l'uso del farmaco da parte dei pazienti.³⁵⁹
- In una organizzazione privata di assistenza sanitaria, un programma di riconoscimento vocale automatico con messaggi attivati quando le prescrizioni devono essere rinnovate o sono scadute, ha portato ad una migliore aderenza al trattamento con ICS rispetto all'assistenza standard, senza differenze nelle visite di emergenza.³⁶⁰

- In uno studio, la diretta osservazione della somministrazione del farmaco di controllo a scuola, in combinazione con un programma di sorveglianza tramite telemedicina, è stata associata a più giorni liberi dai sintomi e meno visite urgenti rispetto alle cure standard.³⁶¹

Il miglioramento dell'aderenza alla terapia di controllo non si traduce necessariamente in un miglioramento degli esiti clinici.³⁶²

Sono necessari ulteriori studi sulle possibili strategie per aumentare l'aderenza da realizzare a livello di medicina generale.

INFORMARE SULL'ASMA

L'informazione è importante per pazienti asmatici di tutte le età, ma il modo di informare e istruire può variare per ciascun paziente in relazione alle capacità e alla volontà di ciascuno di sentirsi responsabilizzato. Tutti i pazienti necessitano di alcune informazioni di base, ma la maggior parte delle informazioni devono essere fornite in maniera personalizzata e per gradi.

Per i bambini, l'informazione dovrà essere rivolta principalmente verso i genitori/tutori, ma anche ai bambini possono essere insegnati concetti semplici per la gestione dell'asma. Gli adolescenti possono avere problemi di aderenza relativi all'età, e può essere d'aiuto una gestione di gruppo del problema coinvolgendo coetanei, in aggiunta alle informazioni fornite dal medico.³⁶⁶ Si tratta di interventi complessi, e sono stati condotti pochi studi. Problematiche locali e la maturità dell'adolescente condizionano l'esito di questi programmi.³⁶⁷

Gli aspetti ed elementi chiave dei programmi di formazione sull'asma sono forniti nel **Box 3-14**. La sola informazione aumenta la conoscenza ma non migliora la prognosi dell'asma.³⁶⁸ Un sostegno psicologico e sociale è necessario per mantenere un cambiamento positivo del comportamento, ed è comunque necessaria la capacità di assumere il farmaco perché sia efficace. Alla prima visita, le informazioni verbali su asma e relativa terapia devono essere corredate di informazioni scritte e illustrate.^{369,370} Il sito web GINA (www.ginasthma.org) contiene materiale educativo per il paziente così come link per alcuni siti web sull'asma. I pazienti e i loro familiari dovrebbero es-

Box 3-13. Scarsa aderenza alla terapia dell'asma

Fattori che contribuiscono alla scarsa aderenza	Come identificare la scarsa aderenza nella pratica clinica
<p>Farmaci/regime terapeutico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà nell'usare i dispositivi (es. artrite) • Regime terapeutico complesso/gravoso (assunzioni multiple nella giornata) • Diversi tipi di inalatori <p>Fattori non intenzionali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malintesi sulle istruzioni d'uso • Dimenticanza • Assenza di una routine giornaliera • Costi <p>Fattori intenzionali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percezione del trattamento come non necessario • Rifiuto o rabbia riguardo all'asma o alla sua terapia • Aspettative inappropriate • Preoccupazioni sugli effetti collaterali (reali o percepiti) • Insoddisfazione riguardo agli operatori sanitari • Stigma • Aspetti culturali o religiosi • Costi 	<p>Informazioni sul costo della terapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riconoscere la possibilità di un'aderenza non completa e parlarne apertamente senza giudicare il paziente. Per esempio: • <i>“Molti pazienti non usano gli inalatori come sono stati prescritti. Nelle ultime 4 settimane, quanti giorni a settimana hai preso il farmaco: mai, 1,2,3 o più giorni a settimana?”</i>³⁶³ • <i>“Ti ricordi di prendere il farmaco più facilmente la mattina o la sera?”</i> <p>Controllare l'utilizzo dei farmaci</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controllare l'ultima data di prescrizione del farmaco di controllo • Controllare la data di scadenza e il contatore di dosi sull'inalatore • In alcuni Sistemi Sanitari, la prescrizione e la distribuzione dei farmaci può essere controllata elettronicamente dal curante o dai farmacisti • Per maggiori dettagli vedere le review.^{138,364}
<p>Esempi di interventi efficaci per migliorare l'aderenza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendere decisioni condivise per la scelta del farmaco/dosaggio^{139,142} • Inalatori con promemoria per ricordare le dosi da assumere o le dosi saltate³⁵⁵⁻³⁵⁷ • Prescrizione degli ICS a basse dosi una volta al giorno invece di due volte al giorno³⁶⁵ • Visite domiciliari da parte di personale paramedico con esperienza sull'asma per un programma completo per la gestione dell'asma³⁵⁸ 	

sere incoraggiati a prendere nota delle domande che sorgono dalla lettura di questo materiale informativo o come risultato della visita, dando loro la possibilità di affrontarle durante la visita successiva.

Le informazioni e l'educazione che riguardano l'asma possono essere efficacemente fornite da tutta una serie di operatori sanitari, compresi infermieri e farmacisti^{345,346,371} (**Evidenza A**). Personale senza le specifiche competenze mediche/paramediche (anche dediti al volontariato), ma con un'adeguata formazione, può fornire istruzioni su aspetti circoscritti come ad esempio l'educazione all'autogestione dell'asma, come ha dimostrato uno studio in cui si è osservato l'aumento dei giorni liberi da sintomi e dell'utilizzo di risorse sanitarie rispetto alle cure standard,³⁷² con risultati simili a quelli ottenuti dalle infermiere a livello di medicina generale³⁷³ (**Evidenza B**). Questi risultati suggeriscono la necessità di ulteriori studi per valutarne l'applicabilità in altri contesti e popolazioni.

Box 3-14. Informare sull'asma

Obiettivo: Fornire alle persone con asma, alla loro famiglia e a chi li assiste informazioni e istruzioni appropriate per la gestione dell'asma insieme al personale sanitario di fiducia	
Approccio	Contenuti
<ul style="list-style-type: none"> Cercare di sviluppare la collaborazione Accettare il fatto che questo sia un processo continuo Adattare l'approccio in base alla capacità di comprendere concetti medici del paziente (Box 3-1, pag. 24) Discutere liberamente di aspettative, paure e preoccupazioni Sviluppare gli obiettivi condivisi 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosi di asma Razionale per il trattamento e differenze tra trattamento di mantenimento e al bisogno Potenziali effetti collaterali dei farmaci Prevenzione dei sintomi e delle riacutizzazioni Come riconoscere un peggioramento dell'asma e quali provvedimenti prendere; come e quando rivolgersi al medico Trattamento delle comorbidità

INSEGNARE L'AUTOGESTIONE GUIDATA DELL'ASMA

L'autogestione guidata dell'asma può comprendere gradi diversi di indipendenza, che variano ampiamente dall'autogestione a totale carico del paziente a quella a totale carico del medico. Nell'autogestione a carico del paziente, quest'ultimo può compiere cambiamenti in accordo a quanto scritto sul piano d'azione senza che sia prima necessario contattare il curante. Nell'autogestione dell'asma a carico del medico, il paziente possiede un piano d'azione scritto, ma deve contattare il medico per la maggior parte delle decisioni che riguardano il trattamento, in occasioni di visite programmate o non.

I componenti essenziali per un'efficace autogestione guidata dell'asma sono:¹⁴⁰

- Automonitoraggio dei sintomi e/o del PEF
- Piano d'azione scritto per l'asma che spieghi come riconoscere e reagire in caso di peggioramento
- Rivalutazioni mediche periodiche del controllo dell'asma, del trattamento e delle capacità di gestione della malattia da parte del paziente.

L'educazione all'autogestione che include queste tre componenti migliora nettamente la prognosi dell'asma sia negli adulti^{140,374} (**Evidenza A**) che nei bambini^{141,374} (**Evidenza A**). I benefici comprendono una riduzione da uno a due terzi delle ospedalizzazioni dovute a asma, gli accessi al Pronto Soccorso, visite ambulatoriali non programmate, giorni di scuola/lavoro persi e risvegli notturni.¹⁴⁰ È stato stimato che l'applicazione di un programma di autogestione a 20 pazienti previene una ospedalizzazione, e completare con successo un simile programma in 8 pazienti previene una visita al Pronto Soccorso.^{140,375}

Interventi meno intensi che coinvolgono l'educazione all'autogestione ma non un piano d'azione scritto sono meno efficaci,³⁷⁶ e le informazioni da sole sono inefficaci.³⁶⁸ Una metanalisi sistematica di 270 RCT sull'autogestione assistita dell'asma ha confermato che essa riduce l'utilizzo di risorse sanitarie non programmato, migliora il controllo dell'asma, è applicabile a un'ampia gamma di categorie di pazienti e di contesti clinici e non aumenta i costi sanitari (**Evidenza A**).³⁷⁴

Automonitoraggio dei sintomi e/o del PEF

I pazienti dovrebbero essere istruiti a prendere nota dei propri sintomi (con o senza un diario), a accorgersi e ad agire, se necessario, quando i sintomi iniziano a peggiorare. Il monitoraggio del picco di flusso (PEF) può talvolta essere utile:

- Monitoraggio a breve termine:
 - Dopo una riacutizzazione, per monitorare il recupero
 - Dopo un cambiamento della terapia, come supporto nella valutazione della risposta del paziente
 - Se i sintomi appaiono eccessivi (rispetto al grado di riduzione della funzione polmonare evidenziata oggettivamente)
 - Per l'identificazione di fattori scatenanti occupazionali o domestici che possono peggiorare il controllo dell'asma
- Monitoraggio a lungo termine
 - Per rilevare precocemente le riacutizzazioni, soprattutto nei pazienti con scarsa percezione della limitazione al flusso aereo.¹²⁴
 - Per pazienti con storia di gravi e improvvise riacutizzazioni
 - Per pazienti che hanno asma di difficile controllo o asma grave.

Per i pazienti che effettuano il monitoraggio del picco di flusso, l'uso di una tabella del PEF compressa lateralmente (che mostra cioè in una sola pagina una panoramica di 2 mesi) permette un'identificazione più accurata del peggioramento dell'asma rispetto ad altre tabelle.¹³⁵ Una tabella simile è disponibile per il download su www.woolcock.org.au/moreinfo/.

Vi è un crescente interesse per il monitoraggio dell'asma tramite internet o telefono. Sulla base degli studi esistenti, il beneficio principale si avrebbe con maggiore probabilità nei casi più gravi di asma³⁷⁷ (**Evidenza B**).

Piano d'azione scritto per l'asma

I piani d'azione per l'asma scritti e personalizzati mostrano ai pazienti come compiere variazioni terapeutiche a breve termine in risposta a variazioni dei sintomi e/o del PEF. In questi piani è anche descritto come e quando accedere alle strutture sanitarie.^{378,379}

I benefici di una educazione autogestita per la patologia asmatica negli adulti sono maggiori quando i piani d'azione scritti per asma includono sia le indicazioni per lo step-up degli ICS sia sull'aggiunta di OCS e, nel caso di piani basati sul PEF, quando il valore di riferimento è il miglior valore personale invece del percento del predetto³⁷⁹ (**Evidenza A**). L'efficacia dell'educazione all'autogestione dell'asma è comunque simile, sia nel caso che sia il paziente ad autoadattare la terapia in accordo al piano d'azione scritto individuale, sia nel caso che l'aggiustamento della terapia sia fatto dal medico³⁷⁶ (**Evidenza A**). Quindi i pazienti incapaci di intraprendere un'autogestione guidata possono comunque ottenere beneficio da un piano strutturato e regolare di visite mediche.

Esempi di modelli di piani d'azione scritti, compresi esempi per pazienti con scarsa alfabetizzazione, possono essere trovati su molti siti web (ad es. Asthma UK, www.asthma.org.uk; Asthma Society of Canada, www.asthma.ca; Family Physician Airways Group of Canada, www.fpagc.com; National Asthma Council Australia, www.national-asthma.org.au) e in pubblicazioni scientifiche (ad es.^{380,381}). Il personale sanitario dovrebbe conoscere i piani d'azione attinenti al Sistema Sanitario locale, le opzioni

terapeutiche e il contesto culturale e di alfabetizzazione. I dettagli sugli aggiustamenti specifici della terapia che possono essere raccomandati per il piano d'azione scritto per l'asma sono descritti nel prossimo capitolo (**Box 4-2**, pag. 64).

Visite mediche regolari

La terza componente per un'educazione efficace all'autogestione dell'asma comprende delle visite mediche regolari. Visite di follow-up dovrebbero avvenire a intervalli regolari. Le rivalutazioni regolari dovrebbero comprendere:

- Chiedere al paziente se ha domande o preoccupazioni
 - Discutere i problemi e fornire ulteriori messaggi educativi se necessario; se disponibile, inviare il paziente a qualcuno esperto nell'educazione dell'asma
- Valutare il controllo dell'asma
 - Riesaminare il livello di controllo dei sintomi di asma e i fattori di rischio (**Box 2-2**)
 - Chiedere delle riacutizzazioni per individuare fattori scatenanti e se la reazione dei pazienti è stata appropriata (ad esempio: è stato usato un piano d'azione?)
 - Esaminare i sintomi del paziente o il diario PEF se ne ha uno
 - Valutare le comorbidity
- Valutare i problemi relativi alla terapia
 - Guardare il paziente mentre usa il suo inalatore, correggere e ricontrollare la tecnica se necessario (**Box 3-12**)
 - Verificare l'aderenza alla terapia e chiedere di eventuali impedimenti al riguardo (**Box 3-13**)
 - Verificare la realizzazione di altri interventi (es. la cessazione dell'abitudine al fumo)
 - Ricontrollare il piano d'azione scritto per l'asma e aggiornarlo se il livello di controllo dell'asma o il trattamento sono cambiati.³⁸²

Una singola pagina di consigli fornita al medico ha dimostrato di essere efficace ai fini di fornire migliori indicazioni sulla prevenzione per bambini con asma durante le visite.³⁸³ Un follow-up mediante telemedicina ha scarse probabilità di apportare beneficio nell'asma lieve, ma può essere d'aiuto in caso di malattia grave con rischio di ricovero ospedaliero.³⁷⁷

PARTE D. GESTIONE DELL'ASMA CON COMORBIDITÀ E IN SPECIFICI SOTTOGRUPPI

PUNTI CHIAVE

- Identificare e gestire le comorbidity come rinosinusite, obesità e malattia da reflusso gastro-esofageo. Le comorbidity possono contribuire ai sintomi respiratori e a peggiorare la qualità della vita, e alcune contribuiscono allo scarso controllo dell'asma.
- Per i pazienti con dispnea o sibili da sforzo:
 - Distinguere tra broncospasmo indotto dall'esercizio fisico (EIB) e i sintomi dovuti a obesità o mancanza di allenamento o che sono il risultato di condizioni diverse, come ad esempio l'ostruzione laringea inducibile
 - Fornire consigli sulla prevenzione e gestione del broncospasmo (EIB)
- Tutti i pazienti adolescenti e adulti con asma dovrebbero ricevere un farmaco di controllo che contenga ICS come terapia al bisogno (nell'asma lieve) o quotidiana per ridurre il rischio di gravi esacerbazioni.
- Inviare allo specialista o ad un Centro specializzato i pazienti con asma di difficile controllo o asma grave, dopo aver affrontato problemi comuni come una diagnosi errata, una non corretta tecnica inalatoria, un'esposizione ambientale continua e la scarsa aderenza (vedere Sezione 3E, pag. 50).

GESTIONE DELLE COMORBIDITÀ

Molte comorbidity sono comunemente presenti nei pazienti con asma, in particolare in quelli con asma di difficile controllo o asma grave.⁸⁷ Una gestione attiva delle comorbidity è raccomandata poiché queste possono contribuire a scatenare i sintomi, peggiorare la qualità della vita e portare a interazioni tra farmaci. Alcune comorbidity possono inoltre contribuire allo scarso controllo dell'asma.³⁸⁴

Obesità

Caratteristiche cliniche

Nei pazienti obesi è molto più difficile controllare l'asma.³¹⁵⁻³¹⁸ Questo può essere dovuto a un differente tipo di infiammazione, a comorbidity come la sindrome delle apnee ostruttive del sonno e la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), a fattori meccanici e altri fattori ancora da definire. Possono inoltre contribuire alla dispnea la mancanza di allenamento all'esercizio fisico e la riduzione dei volumi polmonari dovuti al grasso addominale.

Diagnosi

Documentare l'indice di massa corporea (BMI) in tutti i pazienti con asma. A causa di altri fattori che contribuiscono potenzialmente alla dispnea e al respiro sibilante nei pazienti obesi, è importante confermare la diagnosi di asma con misure oggettive della variabilità della limitazione al flusso aereo (**Box 1-2**, pag. 12). L'asma è più comune nei pazienti obesi rispetto ai non obesi,⁴⁸ ma tra le persone obese si può avere sia una sovrastima che una sottostima delle diagnosi.^{29,49}

Gestione

Come per gli altri pazienti asmatici, anche in quelli obesi gli ICS sono il trattamento cardine (**Evidenza B**), sebbene in questo caso la risposta alla terapia sia ridotta.³¹⁸ Per i pazienti obesi con asma, la riduzione del peso deve essere inclusa nel piano di trattamento (**Evidenza B**). Il solo aumento dell'attività fisica sembra essere insufficiente (**Evidenza B**),³²³ tuttavia, un programma di riduzione del peso combinato con esercizi fisici aerobici e di forza due volte a settimana ha migliorato il controllo dei sintomi, la funzione polmonare e i marcatori infiammatori rispetto alla sola riduzione del peso (**Evidenza B**).³²⁴ La perdita di peso migliora il controllo dell'asma, la funzione polmonare, lo stato di salute e riduce la necessità di farmaci nei pazienti obesi,^{319,320} ma la qualità di alcuni studi è scarsa. I risultati più sorprendenti si sono osservati dopo la chirurgia bariatrica,^{321,322} ma anche una perdita di peso del 5-10% può portare a un miglioramento del controllo dell'asma e della qualità della vita.³²³

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

Caratteristiche cliniche

La MRGE può causare sintomi come pirosi o dolore epigastrico o al torace, ed è anche una causa comune di tosse secca. Sintomi e/o diagnosi di MRGE sono più comuni nei pazienti asmatici rispetto alla popolazione generale,³⁸⁴ ma questo può essere in parte dovuto alla tosse determinata dall'asma; in aggiunta, alcuni farmaci per l'asma, come ad esempio i β_2 -agonisti e la teofillina, possono causare il rilassamento dello sfintere esofageo inferiore. Il reflusso gastro-esofageo asintomatico non è una causa probabile di scarso controllo di asma.³⁸³

Diagnosi

In pazienti con diagnosi di asma confermato, la MRGE può essere considerata una possibile causa di tosse secca; tuttavia non ha alcun valore fare uno screening nei pazienti con asma non controllato per MRGE (**Evidenza A**). Nei pazienti con asma e sintomi suggestivi di reflusso, può essere considerato un tentativo empirico di terapia antireflusso, ad esempio con inibitori di pompa protonica o con procinetici, come nella popolazione generale. Se i sintomi non si risolvono, si possono considerare indagini specifiche come la pH-metria nelle 24 ore o l'endoscopia.

Gestione

Una review sull'uso di inibitori di pompa protonica in pazienti con asma confermato, la maggior parte dei quali con diagnosi di MRGE, mostra un significativo ma piccolo beneficio per il PEF del mattino ma non un vantaggio significativo per gli altri aspetti dell'asma.³⁸⁵ In uno studio su pazienti adulti con asma sintomatico ma senza sintomi di MRGE, un trattamento con inibitori di pompa protonica ad alte dosi non riduce i sintomi di asma o le riacutizzazioni.³⁸⁶ In generale, i benefici degli inibitori di pompa protonica nell'asma appaiono limitati ai pazienti con sintomi di reflusso e sintomi respiratori notturni.³⁸⁷ Altre opzioni terapeutiche includono farmaci procinetici e cambiamenti nello stile di vita. In sintesi, il reflusso sintomatico va trattato, ma i pazienti con asma in scarso controllo non dovrebbero assumere la terapia anti-reflusso fino a che non abbiano anche sintomi di reflusso (**Evidenza A**). Pochi dati sono disponibili per i bambini con asma e sintomi di MRGE.^{388,389}

Ansia e depressione

Caratteristiche cliniche

I disordini psichiatrici, in particolare disordini ansiosi e depressivi, hanno una maggiore prevalenza tra le persone con asma.³⁹⁰ Le comorbidità psichiatriche si associano anche ad un peggior controllo dei sintomi di asma, a una peggiore aderenza alla terapia e a una peggiore qualità della vita legata all'asma.³⁹¹ Sintomi di ansia e depressione sono associati ad un aumento delle riacutizzazioni e visite d'emergenza per asma.³⁹² Gli attacchi di panico possono essere confusi con l'asma.

Diagnosi

Sebbene siano disponibili molti strumenti per lo screening della sintomatologia di ansia e depressione nella medicina di base, la maggior parte non è stata validata nella popolazione degli asmatici. Le difficoltà nel distinguere ansia o depressione dai sintomi di asma può condurre pertanto a errori nella diagnosi. È importante stare attenti alla possibile depressione e/o ansia nelle persone con asma, in particolare quando vi è una precedente storia di queste condizioni. Quando appropriato, i pazienti dovrebbero essere inviati allo psichiatra o valutati mediante strumenti diagnostici specifici per malattia per identificare potenziali casi di depressione e/o ansia.

Gestione

Esistono pochi studi di buona qualità su trattamenti, farmacologici e non farmacologici, per l'ansia e la depressione nei pazienti con asma, e i risultati sono contraddittori. Una revisione Cochrane di 15 trial randomizzati controllati di interventi psicologici in adulti con asma includeva terapia cognitiva comportamentale, psicoeducazione, rilassamento e biofeedback.³⁹³ I risultati per ansia sono discordanti, e nessuno degli studi trova significative differenze tra i diversi trattamenti della depressione. Il trattamento farmacologico e la terapia cognitivo-comportamentale³⁹⁴ sono stati descritti avere qualche potenzialità nei pazienti con asma; tuttavia le evidenze attuali sono limitate, con un piccolo numero di studi e carenze metodologiche.

Allergie alimentari e anafilassi

Caratteristiche cliniche

Raramente le allergie alimentari sono un fattore scatenante per i sintomi di asma (<2% delle persone con asma). In pazienti con reazioni allergiche indotte da alimenti (anafilassi) documentate, la coesistenza di asma è un forte fattore di rischio per reazioni più gravi e talvolta fatali. L'anafilassi indotta da cibo spesso si presenta come un asma a rischio di morte.⁸⁹ Un'analisi di 63 morti relative ad anafilassi negli Stati Uniti ha notato che la maggior parte dei soggetti aveva un'anamnesi di asma; arachidi e noci sono gli alimenti più comunemente responsabili.³⁹⁵ Uno studio

britannico di 48 morti indotte da anafilassi ha trovato che la maggior parte era regolarmente trattata per asma, e che nella maggior parte di questi la malattia era scarsamente controllata.³⁹⁶

Diagnosi

In pazienti con allergia confermata agli alimenti, è importante valutare la presenza di asma. I bambini con allergie alimentari hanno una probabilità 4 volte superiore di avere l'asma rispetto ai bambini senza allergie alimentari.³⁹⁷ Inviare allo specialista immunologo i pazienti con sospetto di allergia alimentare o intolleranza per una valutazione. Questa potrà includere test allergici appropriati come prick test cutanei e/o esame ematico di ricerca delle IgE specifiche. Occasionalmente possono essere necessari test provocativi, da eseguire con cautela e attenta supervisione.

Gestione

I pazienti che hanno una allergia ad alimenti confermata che li pone a rischio di anafilassi devono essere istruiti e possedere adrenalina auto-iniettiva. I pazienti e le loro famiglie devono essere educati ad appropriate strategie per evitare il cibo responsabile e tra le note mediche devono essere segnalati come ad alto rischio. È importante, soprattutto, assicurare che il loro asma sia ben controllato, che abbiano un piano d'azione scritto, che comprendano le differenze tra asma e anafilassi e siano sottoposti a controlli medici periodici.

Rinite, sinusite e poliposi nasali

Caratteristiche cliniche

Vi sono molte evidenze a supporto della connessione delle malattie delle alte e le basse vie aeree.³⁹⁸ La maggior parte dei pazienti con asma, sia allergici che non allergici, ha rinite concomitante, e il 10-40% dei pazienti con rinite allergica è affetto da asma.³⁹⁹ Sulla base della sensibilizzazione e dell'esposizione, la rinite allergica può essere stagionale (per esempio allergia al polline di ambrosia o a quello delle graminacee), perenne (ad esempio nell'allergia agli acari) o intermittente (ad esempio allergia al pelo di animale).³⁹⁸

La rinite è definita come un'infiammazione e irritazione delle mucose nasali. I sintomi nasali spesso si accompagnano a quelli oculari (congiuntivite). Si definisce rinosinusite l'infiammazione del naso e dei seni paranasali caratterizzata da più di due sintomi tra blocco/ostruzione nasale e/o scolo nasale (rinorrea posteriore/anteriore).⁴⁰⁰ Altri sintomi possono includere dolore/pressione facciale e/o riduzione/perdita dell'olfatto (ipo/anosmia). La sinusite raramente si presenta in assenza di rinite.

La rinosinusite acuta si definisce quando i sintomi durano meno di 12 settimane con completa risoluzione dei sintomi, e cronica quando i sintomi sono presenti per la maggior parte dei giorni per almeno 12 settimane senza una completa risoluzione.

La rinosinusite cronica è una condizione infiammatoria dei seni paranasali che comprende due entità cliniche distinte: rinosinusite cronica senza poliposi nasale e rinosinusite cronica con poliposi nasale.⁴⁰¹ L'eterogeneità della rinosinusite cronica può spiegare le ampie variazioni nel tasso di prevalenza nella popolazione generale, che è di 1-10% in assenza di polipi e del 4% con polipi. La rinosinusite cronica si associa a quadri asmatici più gravi, soprattutto nei pazienti con poliposi nasale.⁴⁰²

Diagnosi

La rinite può essere sia allergica che non allergica in base alla presenza di sensibilizzazione allergica dimostrata. Le variazioni dei sintomi con la stagione o con l'esposizione ambientale (ad esempio pelo animale) suggeriscono una rinite allergica. Nei pazienti con asma grave dovrebbe essere programmato un esame delle vie aeree superiori.

Gestione

Le linee guida basate sull'evidenza (Rinite Allergica in Asma, ARIA)⁴⁰³ raccomandano corticosteroidi topici nasali per il trattamento sia della rinite che della rinosinusite cronica. In uno studio caso-controllo, il trattamento della rinite con corticosteroidi topici nasali è stato associato a un minor bisogno di ospedalizzazioni per asma e di visite al Pronto Soccorso,⁴⁰⁴ ma una metanalisi ha osservato un miglioramento della prognosi dell'asma solo nei pazienti che non assumevano anche ICS.⁴⁰⁵ Tuttavia, nessuno studio controllato con placebo ha valutato sistematicamente gli effetti di una corretta gestione e un corretto trattamento della rinite cronica sul controllo dell'asma. Un recente studio controllato con placebo sull'impiego di mometasone per via intranasale in adulti e bambini con rinosinusite acuta e asma scarsamente controllato non ha evidenziato alcun beneficio per quanto riguarda gli *outcome* dell'asma; ciò suggerisce che, sebbene la rinosinusite cronica possa contribuire ai sintomi respiratori (ad es. tosse cronica), il suo trattamento nei pazienti asmatici deve essere finalizzato al controllo dei sintomi della rinosinusite, piuttosto che al miglioramento del controllo dell'asma.⁴⁰⁶

GESTIONE DELL'ASMA IN PARTICOLARI SOTTOGRUPPI DI POPOLAZIONE O CONDIZIONI

Questa sezione include brevi consigli sulla gestione dell'asma in particolari sottogruppi o condizioni in cui può essere necessario modificare l'approccio usuale. Vedere inoltre la sezione del capitolo 1 "Come diagnosticare l'asma in altri contesti" (pag. 14).

Contesti con risorse limitate

Le comunità con risorse limitate si trovano non solo nei Paesi a basso e medio reddito (LMIC), ma anche nelle nazioni ricche. In linea generale, in questi contesti si può seguire la strategia GINA per la gestione dell'asma a livello individuale (**Box 3-3**), in quanto offre opzioni per procedure diagnostiche a basso costo e interventi terapeutici che si sono dimostrati efficaci e in grado di ridurre i costi nelle aree scarsamente servite.^{407,408} Per quanto riguarda il controllo dell'asma a livello di popolazione (**Box 3-3**), è fondamentale privilegiare l'approccio economicamente più vantaggioso al trattamento dell'asma nell'ambito dell'assistenza sanitaria di base, che include l'uso di ICS e SABA,⁴⁰⁹ questi sono elencati come farmaci essenziali dalla Organizzazione Mondiale della Sanità. Anche la combinazione budesonide-formoterolo è elencata come farmaco essenziale dall'OMS, ma il suo accesso è al momento limitato. Per la diagnosi di asma e il monitoraggio della risposta al trattamento, l'Organizzazione Mondiale della Sanità elenca inoltre i misuratori del picco di flusso come strumenti essenziali nel Pacchetto degli Interventi Essenziali per le Malattie Non Trasmissibili,⁵² e raccomanda anche i pulsiossimetri, quando le risorse lo permettono, per la valutazione della gravità dell'asma acuto. È possibile potenziare le capacità dei team di assistenza sanitaria di base, che includono infermieri e altri professionisti sanitari, per sviluppare un approccio integrato ai sintomi e alle malattie più comuni come l'asma.⁴¹⁰

Adolescenti

Caratteristiche cliniche

Il trattamento dell'asma negli adolescenti dovrebbe tenere conto dei rapidi cambiamenti fisici, emozionali, cognitivi e sociali che avvengono durante l'adolescenza. Il controllo dell'asma può migliorare o peggiorare, sebbene la remissione della patologia sia più comune nei maschi che nelle femmine.⁴¹¹ Comportamenti esplorativi e a rischio come il fumo si hanno maggiormente negli adolescenti con patologie croniche rispetto a quelli sani.

Gestione

Principi generali per la gestione delle malattie croniche negli adolescenti sono stati pubblicati dall'OMS.⁴¹² Gli adolescenti e i loro genitori/tutori devono essere incentivati alla transizione verso un regime di asma autogestito dall'adolescente. Questo può includere il passaggio da una struttura sanitaria pediatrica ad una per adulti. Durante la visita, gli adolescenti devono essere visti separatamente dai genitori/tutori così che problemi delicati come il fumo, l'aderenza e la salute mentale possano essere discussi separatamente rispettando la riservatezza.

Le informazioni e le strategie di autogestione dovrebbero essere personalizzate in base allo stato di sviluppo psicosociale e desiderio di autonomia; gli adolescenti sono spesso focalizzati sui risultati a breve termine rispetto a quelli a lungo termine.

Dovrebbe essere usato un approccio empatico per identificare convinzioni e comportamenti che possono essere delle barriere ad un trattamento ottimale; per esempio, gli adolescenti possono essere preoccupati dell'impatto della terapia sulle capacità fisiche o sessuali. Il regime terapeutico deve essere personalizzato sulla base delle esigenze e dello stile di vita dell'adolescente, e i controlli devono essere concordati regolarmente per poter modificare la terapia in base alle mutate necessità. Dovrebbero essere fornite informazioni su associazioni giovanili e servizi di supporto se disponibili.

Broncocostrizione indotta dall'esercizio (EIB)

Caratteristiche cliniche

L'attività fisica è un importante stimolo per i sintomi di asma in molti pazienti, con sintomi e broncocostrizione che tipicamente peggiorano con la cessazione dell'esercizio fisico. Tuttavia, il respiro corto o il respiro sibilante durante l'esercizio possono essere dovuti anche all'obesità o alla mancanza di allenamento, o comorbidità o condizioni alternative come ad esempio l'ostruzione laringea inducibile.^{16,34}

Gestione

Il trattamento di controllo regolare con ICS riduce significativamente la EIB (**Evidenza A**). L'allenamento e un riscaldamento sufficiente riducono l'incidenza e la gravità di EIB (**Evidenza A**).¹⁶ L'assunzione di SABA, LABA o cromoni prima dell'esercizio fisico previene la EIB (**Evidenza A**), ma con un uso regolare (più di una volta al giorno), si sviluppa tolleranza agli effetti protettivi dei SABA e LABA contro EIB (**Evidenza A**).¹⁶ Tuttavia, in uno studio di 6 settimane condotto su pazienti con asma lieve, l'uso di budesonide-formoterolo a basse dosi, assunto al bisogno per alleviare i sintomi e prima dell'esercizio, è risultato non inferiore alla terapia regolare quotidiana con ICS più SABA al bisogno nel ridurre la EIB.¹⁷⁹ Sono necessari ulteriori studi, ma questi dati suggeriscono che i pazienti con asma lieve ai quali è stata prescritta una terapia con ICS-formoterolo al bisogno per prevenire le riacutizzazioni e per controllare i sintomi possono usare lo stesso medicinale prima dell'esercizio fisico, ove necessario, e non necessitano della prescrizione di un SABA per l'uso pre-esercizio fisico (**Evidenza B**).

Un attacco improvviso di EIB spesso indica asma scarsamente controllato, e uno step-up di terapia di controllo (dopo aver controllato la tecnica inalatoria e l'aderenza) generalmente comporta una riduzione dei sintomi indotti dall'esercizio.

Atleti

Caratteristiche cliniche

Gli atleti, in particolare quelli che competono ad alto livello, hanno un'aumentata prevalenza di varie condizioni respiratorie comparate con i non atleti. Essi esprimono una maggiore prevalenza di asma, EIB, rinite allergica o non allergica, tosse cronica, ostruzione laringea inducibile e in-

fezioni respiratorie ricorrenti. L'iperreattività delle vie aeree è comune negli atleti di alto livello, spesso senza che siano riportati i sintomi. L'asma in questa élite di atleti si caratterizza per una minore correlazione tra sintomi e funzione polmonare; i volumi polmonari sono più grandi e il flusso espiratorio; l'infiammazione eosinofila è minore; maggiore difficoltà nel controllo dei sintomi, e qualche miglioramento della disfunzione delle vie aeree con la cessazione dell'allenamento.

Gestione

Dovrebbero venire discusse con gli atleti le misure preventive per evitare l'esposizione ad alte concentrazioni di inquinanti aerei, allergeni (se sensibilizzato) e cloro delle piscine, soprattutto durante i periodi di allenamento. Dovrebbero essere evitati gli allenamenti in condizioni di estremo freddo o inquinamento (**Evidenza C**) e documentati gli effetti di eventuali tentativi terapeutici. Un'adeguata terapia antiinfiammatoria, specialmente con ICS, è consigliata. Minimizzare l'uso dei β_2 -agonisti aiuterà ad evitare lo sviluppo di tolleranza.¹⁶ Informazioni sul trattamento dell'asma indotto dall'esercizio si possono trovare nel Joint Task Force Report preparato da European Respiratory Society, da European Academy of Allergy and Clinical Immunology e GA(2)LEN⁴¹³ e sul World Anti-Doping Agency website (www.wada-ama.org).

Gravidanza

Caratteristiche cliniche

Il controllo dell'asma spesso cambia durante la gravidanza. In circa un terzo delle donne i sintomi di asma peggiorano, in un terzo migliorano e nel rimanente terzo dei casi rimangono invariati.⁴¹⁴ Le riacutizzazioni sono comuni durante la gravidanza, in particolare nel secondo trimestre.⁹⁰ Le riacutizzazioni e lo scarso controllo dell'asma possono essere dovuti ai cambiamenti meccanici o ormonali o per la cessazione o riduzione della terapia per l'asma a causa delle preoccupazioni della madre e/o del medico. Le donne in gravidanza sembrano particolarmente suscettibili agli effetti delle infezioni respiratorie virali,⁴¹⁵ inclusa l'influenza. Riacutizzazioni e scarso controllo dei sintomi sono associati con dei peggiori outcomes sia per i bambini (parto pretermine, basso peso alla nascita, aumentata mortalità perinatale) che per la madre (pre-eclampsia).⁹⁰ Se durante la gravidanza l'asma è ben controllato il rischio di complicazioni materne o fetali è minimo e non accresciuto.⁴⁰

Gestione

Sebbene esistano delle preoccupazioni generali circa l'uso di farmaci in gravidanza, i vantaggi di un trattamento attivo dell'asma in gravidanza superano marcatamente ogni potenziale rischio derivante dall'uso di farmaco di controllo o al bisogno⁴⁰ (**Evidenza A**). Per questa ragione l'uso dei farmaci per raggiungere un buon controllo dei sintomi e prevenire le riacutizzazioni sono giustificati persino quando la loro sicurezza in gravidanza non è inequivocabilmente provata. L'uso di ICS, β_2 -agonisti, montelukast o teofillina non è associato ad un'aumentata incidenza di anomalie fetali.⁴¹⁶ È importante notare che l'uso di ICS riduce il rischio di riacutizzazioni di asma durante la gravidanza^{40,417,418} (**Evidenza A**) e la cessazione di ICS durante la gravidanza è un fattore di rischio significativo per riacutizzazioni⁹⁰ (**Evidenza A**). Uno studio ha riportato che, in donne non fumatrici in gravidanza, un algoritmo di trattamento basato sulla misura mensile del FENO si associava a minori riacutizzazioni e a un migliore outcome fetale rispetto a un algoritmo basato su ACQ.⁴¹⁹ Tuttavia, l'algoritmo basato solo su ACQ non rifletteva le attuali raccomandazioni cliniche, in quanto il LABA veniva introdotto solo dopo che la dose di ICS era stata aumentata fino al livello medio, e la terapia con ICS poteva anche essere sospesa; entro la fine della gravidanza, il 58% delle donne nel gruppo con solo ACQ era stato trattato senza ICS.

Facendo un bilancio, data l'evidenza in gravidanza e nel periodo neonatale di outcomes collaterali delle riacutizzazioni in gravidanza⁴⁰ (**Evidenza A**) e della sicurezza di dosi abituali di ICS e LABA⁴¹⁶ (**Evidenza A**), una riduzione di terapia (comunque guidata) fino a dopo il parto ha bassa priorità e gli ICS non dovrebbero essere sospesi durante la gravidanza (**Evidenza D**).

Nonostante la mancanza di evidenza di effetti collaterali del trattamento dell'asma in gravidanza, molte donne e medici continuano ad esserne preoccupati.⁴²⁰ Le donne in gravidanza con asma devono essere avvisate che un asma scarsamente controllato e le riacutizzazioni pongono ad un rischio più grande il proprio bambino di quanto non facciano assumendo la terapia dell'asma. Rassicurazioni ulteriori sull'asma e la sua gestione in gravidanza⁴²¹ possono essere fornite da esperti educazionali (per esempio⁴²¹). Durante la gravidanza è consigliato il monitoraggio mensile dell'asma.⁴²¹ È possibile ottenere questo risultato grazie alla collaborazione tra farmacista e medico, con monitoraggio telefonico mensile del controllo dei sintomi di asma.⁴²²

Le infezioni respiratorie devono essere monitorate e trattate in modo adeguato durante la gravidanza.⁴¹⁵ Durante le riacutizzazioni asmatiche acute, le donne in gravidanza possono essere trattate meno appropriatamente rispetto alle pazienti non gravide.⁹⁰ Per evitare l'ipossia fetale è importante trattare aggressivamente la riacutizzazione acuta durante la gravidanza con SABA, ossigeno e somministrazione precoce di corticosteroidi sistemici.

Durante il travaglio e il parto, si devono assumere i consueti farmaci di controllo, con un broncodilatatore al bisogno se necessario. Le riacutizzazioni durante il travaglio e il parto sono rare, ma la broncocostrizione può essere indotta dalla iperventilazione durante il travaglio e deve essere trattata con SABA. Si può osservare una ipoglicemia neonatale, specialmente nei bambini prematuri, quando vengono somministrate dosi elevate di beta-agonisti nelle ultime 48 ore prima del parto. Se si somministrano dosi elevate di SABA durante il travaglio e il parto, è opportuno monitorare i livelli glicemici del bambino (soprattutto se prematuro) nelle prime 24 ore.⁴²³

Donne: asma perimetricale (asma catameniale)

Caratteristiche cliniche

In circa il 20% delle donne, l'asma peggiora nel periodo premenstruale. Queste donne tendono ad avere un'età più avanzata, hanno un asma più severo, un indice di massa corporea più elevato, una maggiore durata dell'asma e una probabilità più alta di malattia respiratoria aggravata dall'assunzione di acido acetilsalicilico. Presentano più spesso dismenorrea, sindrome premenstruale, cicli mestruali più brevi e mestruazioni più prolungate. Il ruolo dei livelli ormonali e dell'infiammazione sistemica non è ancora chiaro.⁴²⁴

Gestione

In aggiunta alle usuali strategie per la gestione dell'asma, i contraccettivi orali e/o gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possono essere utili⁴²⁴ (**Evidenza D**). Sono necessarie ulteriori ricerche.

Asma occupazionale

Caratteristiche cliniche

In ambito occupazionale la rinite spesso precede lo sviluppo di asma. Una volta che il paziente si sia sensibilizzato ad un allergene occupazionale, il livello di esposizione necessario ad indurre i sintomi possono essere estremamente bassi: le esacerbazioni che ne risultano possono diventare incredibilmente gravi e con un'esposizione continuata, possono derivare sintomi persistenti e ostruzione fissa al flusso.³⁶

Gestione

Informazioni dettagliate sono disponibili nelle linee guida basate sulle evidenze sulla gestione dell'asma occupazionale.³⁶ A tutti i pazienti con asma ad insorgenza nell'adulto dovrebbe essere chiesta la propria storia lavorativa e di altre esposizioni. (**Evidenza A**). Sono aspetti importanti della gestione dell'asma occupazionale l'identificazione precoce e l'eliminazione dei sensibilizzanti occupazionali e la rimozione dei pazienti sensibilizzati da ogni ulteriore esposizione (**Evidenza A**). I tentativi di ridurre l'esposizione occupazionale hanno riscosso successo, specialmente in ambito industriale.³⁶ La minimizzazione del rapporto costo-beneficio della sensibilizzazione da latex può essere raggiunta usando guanti ipoallergenici senza polvere invece dei guanti con polvere di latex.³⁶ I pazienti per i quali si sospetta o viene confermato asma occupazionale devono essere inviati allo specialista, se disponibile, a causa delle implicazioni economiche e legali della diagnosi (**Evidenza A**).

Anziani

Caratteristiche cliniche

La funzione polmonare generalmente decresce con l'aumento dell'età e della durata dell'asma, a causa della rigidità della parete toracica, alla ridotta funzione dei muscoli respiratori, perdita di ritorno elastico e rimodellamento della parete delle vie aeree. I pazienti anziani possono non riferire sintomi di asma e possono attribuire la mancanza di respiro al normale invecchiamento o a comorbidità quali malattie cardiovascolari o obesità.⁴²⁵⁻⁴²⁷ La coesistenza di artrite può contribuire alla ridotta capacità di fare esercizio o alla mancanza di esercizio e rende difficoltoso l'uso del dispositivo inalatorio. I costi dell'asma possono essere maggiori per i pazienti più anziani a causa dell'alto tasso di ospedalizzazioni e i costi delle terapie.⁴²⁶

Gestione

Le decisioni riguardanti la gestione dell'asma nelle persone più anziane con asma necessitano di prendere in considerazione gli obiettivi usuali del controllo dei sintomi e della minimizzazione dei rischi, e l'impatto delle comorbidità, trattamenti concomitanti e la mancanza di capacità di autogestione.^{425,426} I dati sull'efficacia delle terapie dell'asma negli anziani è limitata poiché questi pazienti sono spesso esclusi dai maggiori trial clinici. Gli effetti collaterali dei β_2 -agonisti come ad esempio la cardiotoxicità, e quelli dei corticosteroidi come ad esempio ecchimosi cutanee, osteoporosi e cataratta sono più comuni tra gli anziani rispetto agli adulti più giovani.⁴²⁵ Anche la clearance della teofillina è ridotta.⁴²⁵ Ai pazienti anziani devono essere chieste tutte le altre terapie che assumono, incluse le gocce oculari, considerando le potenziali interazioni tra farmaci. Fattori come l'artrite, la stanchezza muscolare, la ridotta capacità visiva e il ridotto flusso inspiratorio devono essere considerati nella scelta dei devices inalatori per i pazienti anziani,^{426,428} e la tecnica inalatoria ricontrollata ad ogni visita. I pazienti anziani possono avere difficoltà con regimi terapeutici complessi e se possibile dovrebbe essere evitata la prescrizione di multipli dispositivi inalatori. Versioni cartacee di grandi dimensioni possono essere necessarie per le informazioni scritte come ad esempio i piani d'azione per l'asma. I pazienti con deficit cognitivi possono necessitare di una persona che li aiuti nell'uso dei farmaci per l'asma. Per la diagnosi e la gestione iniziale del paziente con overlap asma-BPCO, vedi Capitolo 5.

Chirurgia e asma

Caratteristiche cliniche

Non vi è evidenza di un aumento del rischio perioperatorio per la popolazione asmatica generale.⁴²⁹ Tuttavia vi è un rischio aumentato per i pazienti con BPCO,⁴²⁹ e questo si applica anche ai pazienti asmatici con ridotto FEV₁. L'incidenza di broncospasmo grave perioperatorio nei pazienti asmatici è basso, ma può mettere a rischio di morte.⁴³⁰

Gestione

In caso di chirurgia elettiva deve essere prestata un'attenzione meticolosa al raggiungimento di un buon controllo di asma, come descritto in dettaglio da qualche parte in questo capitolo, specialmente per i pazienti con asma grave, sintomi non controllati, storia di riacutizzazioni o ostruzione persistente al flusso aereo⁴³⁰ (**Evidenza B**). Per i pazienti che richiedono chirurgie d'emergenza, il rischio di procedere senza prima aver raggiunto un buon controllo dell'asma deve essere soppesato con la necessità di una chirurgia immediata. I pazienti che assumono alte dosi di ICS a lungo termine o che hanno ricevuto OCS per più di due settimane durante i precedenti 6 mesi dovrebbero ricevere idrocortisone peri-operatorio dal momento che sono a rischio di crisi adrenale nel contesto dell'intervento⁴³¹ (**Evidenza B**). Ulteriori problematiche intra-operatorie legate alla gestione dell'asma sono riviste in dettaglio altrove.⁴³⁰ Per tutti i pazienti è importante mantenere una terapia di controllo regolare durante il periodo perioperatorio.

Ipersensibilità all'acido acetilsalicilico/malattia respiratoria riacutizzata da acido acetilsalicilico

Caratteristiche cliniche

Il quadro clinico e il corso della malattia respiratoria indotta da acido acetilsalicilico (AERD, precedentemente chiamato asma indotto da acido acetilsalicilico) sono ben stabiliti.²⁹¹ Inizialmente si ha comparsa di congestione nasale e anosmia e progredisce come rinosinusite cronica con poliposi che ricrescono rapidamente dopo resezione chirurgica. Asma e ipersensibilità ad acido acetilsalicilico si sviluppano successivamente. Dopo l'ingestione di acido acetilsalicilico o farmaci infiammatori non steroidei (FANS) un attacco acuto di asma si sviluppa entro 1-2 ore. È accompagnata generalmente da rinorrea, ostruzione nasale, irritazione congiuntivale, flush alla testa e al collo, e può talvolta progredire verso il broncospasmo severo, shock, perdita di coscienza e arresto respiratorio.^{432,433} AERD si associa più frequentemente ad una ridotta funzione polmonare e ad asma grave^{434,435} e un aumento della necessità di trattamenti urgenti.⁴³⁵ La prevalenza di AERD è del 7% nelle popolazioni di asmatici adulti in generale, e del 15% nell'asma grave.^{435,436}

Diagnosi

Una storia di riacutizzazioni successive all'ingestione di acido acetilsalicilico o altri FANS è fortemente suggestiva di AERD. Un test di stimolo con acido acetilsalicilico (orale, bronchiale o nasale) rappresenta il gold standard per la diagnosi^{437,438} dal momento che non vi sono test *in vitro* affidabili, ma il test di provocazione con acido acetilsalicilico orale deve essere condotto in un Centro specializzato con possibilità di rianimazione cardiopolmonare dato l'alto rischio di reazioni gravi.^{437,438} I test di provocazione bronchiale (con inalazioni) o nasale con acido acetilsalicilico lisinato sono più sicuri rispetto al test orale e potranno essere fatti in maniera sicura in centri di allergologia.^{438,439}

Gestione

I pazienti con AERD dovrebbero evitare acido acetilsalicilico o prodotti contenenti FANS e altre medicazioni che inibiscono la ciclossigenasi 1 (COX-1), ma questo non previene la progressione della malattia. Qualora un FANS fosse indicato per altre condizioni mediche, può essere considerato^{440,441} l'uso di un inibitore della COX-2 (per esempio celocoxib o etoricoxib) o paracetamolo (acetaminofene) sotto adeguata supervisione medica e osservazione per almeno 2 ore dopo la somministrazione⁴⁴² (**Evidenza B**). Gli ICS sono il pilastro nella terapia dell'asma in AERD, ma OCS sono talvolta necessari; anche gli LTRA possono essere utili^{433,442} (**Evidenza B**). Un'opzione terapeutica aggiuntiva è la desensibilizzazione, che può essere condotta da specialisti in ambulatorio o in ospedale.⁴⁴³ La desensibilizzazione all'acido acetilsalicilico si ottiene mediante

somministrazioni giornaliere della stessa, può migliorare significativamente i sintomi in generale e la qualità della vita, ridurre la formazione dei polipi nasali e le sinusiti, ridurre il bisogno di OCS e la chirurgia dei seni, e migliorare i punteggi nasali e di asma.^{438,444}

Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)

Caratteristiche cliniche

L'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) è una complessa patologia polmonare caratterizzata da episodi ripetuti di respiro sibilante, opacità polmonari fugaci e sviluppo di bronchiectasie, talvolta con malessere, perdita di peso ed emottisi. Alcuni pazienti presentano un espettorato con tappi di muco di colore marrone scuro. L'ABPA si osserva più comunemente nell'asma o nella fibrosi cistica, a causa della risposta di ipersensibilità all'*Aspergillus fumigatus*, una comune muffa degli ambienti interni ed esterni.

Diagnosi

La diagnosi di ABPA si basa su criteri compositi che includono la reazione di ipersensibilità immediata all'*A. fumigatus*, le IgE totali sieriche, le IgE specifiche per *A. fumigatus*, gli aspetti radiologici e l'eosinofilia nel sangue.⁴⁴⁵ La sensibilizzazione agli allergeni fungini, senza il quadro completo dell'ABPA, si osserva spesso nell'asma, specialmente nell'asma grave, una condizione che viene talvolta chiamata "asma grave con sensibilizzazione fungina".

Gestione

L'attuale terapia di prima linea è rappresentata dai corticosteroidi orali (ad es. ciclo di 4 mesi con riduzione a scalare della dose), mentre il trattamento con itraconazolo è riservato ai pazienti che presentano esacerbazioni o richiedono una terapia a lungo termine con OCS.^{445,446} Uno studio in aperto che ha confrontato itraconazolo e OCS ha osservato che i pazienti trattati con itraconazolo hanno avuto un tasso di risposta leggermente inferiore a 6 settimane, ma tassi di risposta simili a lungo termine, con effetti collaterali sostanzialmente inferiori rispetto agli OCS.⁴⁴⁷ Uno studio randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, condotto su pazienti con asma grave e ABPA, ha riscontrato una frequenza significativamente inferiore di esacerbazioni con omalizumab (anti-IgE) rispetto al placebo.⁴⁴⁷ L'uso regolare della fisioterapia e il drenaggio giornaliero sono raccomandati nei pazienti con ABPA e bronchiectasie.

L'asma di difficile controllo e l'asma grave sono trattati nella sezione successiva, Capitolo 3 Parte E.

PARTE E. ASMA DI DIFFICILE CONTROLLO E GRAVE IN ADULTI E ADOLESCENTI

PUNTI CHIAVE

- L'asma di difficile controllo è l'asma che non è controllato nonostante il trattamento previsto dallo Step 4 o 5 GINA, oppure che richiede tale trattamento per mantenere un buon controllo dei sintomi e ridurre le riacutizzazioni. Non significa un "paziente difficile".
- L'asma grave è l'asma che non è controllato nonostante l'aderenza alla terapia massimale ottimizzata prevista dallo Step 4 o 5 e il trattamento dei fattori che possono contribuire allo scarso controllo, oppure che peggiora quando la terapia ad alte dosi viene ridotta. Circa il 3-10% delle persone affette da asma ha un asma grave.
- L'asma grave comporta un notevole onere fisico, mentale, emotivo, sociale ed economico per i pazienti.
- Valutare tutti i pazienti con asma di difficile controllo per confermare la diagnosi di asma e per identificare e gestire i fattori che possono contribuire alla sintomatologia, alla scarsa qualità della vita o alle riacutizzazioni.

logia, alla scarsa qualità della vita o alle riacutizzazioni. Rivolgersi allo specialista in qualsiasi momento, oppure se l'asma non migliora in risposta all'ottimizzazione del trattamento.

- Nei pazienti con sintomi persistenti e/o riacutizzazioni nonostante la terapia con ICS a dosi elevate, si dovrebbe valutare il fenotipo clinico o infiammatorio, al fine di guidare la selezione del trattamento aggiuntivo.
- I trattamenti aggiuntivi per l'asma grave comprendono tiotropio, LTRA e macrolidi a basso dosaggio e agenti biologici per l'asma grave allergico o infiammatorio di tipo 2. Il trattamento di mantenimento con OCS dovrebbe essere evitato se sono disponibili altre opzioni, a causa dei suoi gravi effetti collaterali.
- Valutare la risposta a qualsiasi trattamento aggiuntivo, interrompere i trattamenti inefficaci e considerare altre opzioni.
- Per la gestione dell'asma grave avvalersi di un'équipe multidisciplinare, se disponibile.
- Per i pazienti con asma grave, continuare a ottimizzare l'assistenza al paziente in collaborazione con il medico di medicina generale e tenendo conto delle esigenze sociali ed emotive del paziente.
- Invitare i pazienti con asma grave ad iscriversi a un registro o un trial clinico, se disponibili e pertinenti, per contribuire a colmare le lacune delle evidenze.

Sebbene la maggior parte dei pazienti possa raggiungere l'obiettivo di un asma ben controllato, in alcuni pazienti l'asma non sarà ben controllato anche con una terapia ottimale. Il materiale che segue proviene dalla Guida Pocket GINA per medici e infermieri sulla Diagnosi e Gestione dell'Asma di Difficile Controllo e Grave in Pazienti Adulti e Adolescenti (Diagnosis and Management of Difficult-to-Treat and Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients) v2.0, pubblicata nell'aprile 2019. Una copia della Guida Pocket può essere scaricata dal sito web GINA, www.ginasthma.org.

Altre risorse sull'asma grave includono un kit di strumenti online pubblicato dall'Australian Centre of Excellence in Severe Asthma (Centro di eccellenza australiano per l'asma grave) (www.toolkit.severeasthma.org.au).

DEFINIZIONI: ASMA NON CONTROLLATO, DI DIFFICILE CONTROLLO E GRAVE

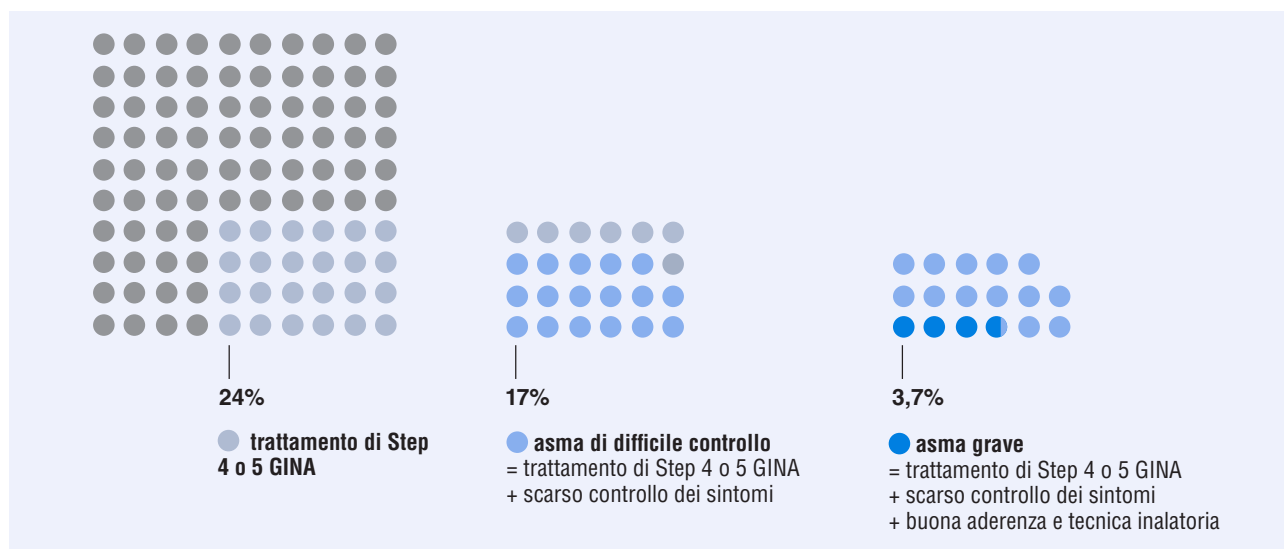
Il concetto di asma non controllato è fondamentale per comprendere le definizioni di asma di difficile controllo e di asma grave. L'*asma non controllato* include uno o entrambi i seguenti:

- Scarso controllo dei sintomi (sintomi frequenti o uso frequente del farmaco di emergenza, limitazioni delle attività dovute all'asma, risvegli notturni dovuti all'asma)
- Riacutizzazioni frequenti (≥ 2 /anno) che richiedono il trattamento con corticosteroidi orali (OCS) o riacutizzazioni gravi (≥ 1 /anno) che richiedono il ricovero

L'*asma di difficile controllo*¹³⁶ è l'asma che non è controllato nonostante il trattamento previsto dallo Step 4 o 5 GINA (ad es. corticosteroidi inalatori (ICS) a dose media o alta con un secondo farmaco di controllo; mantenimento con OCS), oppure che richiede tale trattamento per mantenere un buon controllo dei sintomi e ridurre il rischio di riacutizzazioni. Non significa un "paziente difficile". In molti casi, l'asma può sembrare di difficile controllo a causa di fattori modificabili quali tecnica inalatoria non corretta, scarsa aderenza, fumo o comorbidità o perché la diagnosi non è corretta.

L'*asma grave* è un sottoinsieme dell'asma di difficile controllo (**Box 3-15**). Significa asma che non è controllato nonostante l'aderenza a una terapia massimale ottimizzata e il trattamento dei fattori che possono contribuire allo scarso controllo, oppure che peggiora quando la terapia

Box 3-15. Qual è la percentuale di adulti con asma di difficile controllo o grave?



ad alte dosi viene ridotta.¹³⁶ Pertanto, “asma grave” è, al momento, una definizione retrospettiva. Talvolta, viene chiamato “asma refrattario grave”¹³⁶ in quanto la sua definizione implica che è relativamente refrattario alla terapia inalatoria ad alte dosi. Tuttavia, con l’avvento delle terapie biologiche, il termine “refrattario” non è più appropriato.

L’asma non è classificato come grave se migliora nettamente quando vengono affrontati i fattori che contribuiscono allo scarso controllo, come la tecnica inalatoria e l’aderenza.¹³⁶

PREVALENZA: QUANTE PERSONE SOFFRONO DI ASMA GRAVE?

Uno studio nei Paesi Bassi ha stimato che circa il 3,7% dei pazienti asmatici soffre di asma grave, in base al numero di pazienti con trattamento di Step 4 o 5, con scarso controllo dei sintomi (secondo il Questionario per il Controllo dell’Asma, ACT) e con buona aderenza e tecnica inalatoria (**Box 3-15**).⁴⁴⁹

IMPORTANZA: L’IMPATTO DELL’ASMA GRAVE

La prospettiva del paziente

I pazienti con asma grave presentano un pesante carico di sintomi, riacutizzazioni ed effetti collaterali dei farmaci. I frequenti sintomi di dispnea, respiro sibilante, senso di costrizione toracica e tosse interferiscono con la vita quotidiana, il sonno e l’attività fisica, e i pazienti soffrono spesso di riacutizzazioni drammatiche o imprevedibili (chiamate anche attacchi o esacerbazioni).

Gli effetti collaterali dei farmaci sono particolarmente comuni e problematici nel caso degli OCS,²⁴³ che in passato costituivano un pilastro del trattamento dell’asma grave. Gli effetti collaterali del trattamento con OCS a lungo termine comprendono obesità, diabete, osteoporosi, diabete, cataratta, ipertensione e soppressione della funzione surrenalica; gli effetti collaterali psicologici come la depressione e l’ansia sono particolarmente preoccupanti per i pazienti.⁴⁵⁰ Anche l’uso a breve termine di OCS è associato a disturbi del sonno e aumento del rischio di infezioni, fratture e tromboembolia.⁴⁵¹ Le strategie per ridurre al minimo la necessità di assumere OCS rappresentano quindi una delle principali priorità.

L’asma grave interferisce spesso con la vita familiare, sociale e lavorativa, limita le scelte di carriera e le opzioni di vacanza e influisce sulla salute emotiva e mentale. I pazienti con asma grave si sentono spesso soli e incompresi, poiché la loro esperienza è molto diversa da quella della maggior parte delle persone affette da asma.⁴⁵⁰

Adolescenti con asma grave

Gli anni dell’adolescenza sono un periodo di notevole sviluppo psicologico e fisiologico che può avere un impatto sulla gestione dell’asma. È essenziale assicurarsi che il giovane abbia una buona comprensione delle proprie condizioni e trattamenti e adeguate conoscenze per consentire un’autogestione assistita. Il processo di transizione dall’assistenza pediatrica a quella per gli adulti dovrebbe aiutare il giovane a ottenere una maggiore autonomia e responsabilità per la propria salute e il proprio benessere.

Utilizzo e costi dell’assistenza sanitaria

L’asma grave ha costi sanitari molto elevati a causa dei farmaci, delle visite mediche, dei ricoveri e dei costi degli effetti collaterali degli OCS. In uno studio condotto nel Regno Unito, i costi sanitari per paziente sono risultati più elevati di quelli per il diabete di tipo 2, l’ictus o la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).⁴⁵² In uno studio canadese, è stato stimato che l’asma grave non controllato incida per più del 60% dei costi dell’asma.⁴⁵³

Inoltre, i pazienti con asma grave e le loro famiglie devono sostenere un onere finanziario significativo, non solo per le cure mediche e per i farmaci, ma anche a causa dei mancati guadagni e delle scelte professionali.

VALUTAZIONE E GESTIONE DELL’ASMA DI DIFFICILE CONTROLLO E GRAVE

L’albero decisionale clinico che inizia a pagina 52, fornisce brevi informazioni su ciò che si dovrebbe prendere in considerazione in ciascuna fase della diagnosi e della gestione dell’asma di difficile controllo e grave. L’albero decisionale è suddiviso in tre grandi aree:

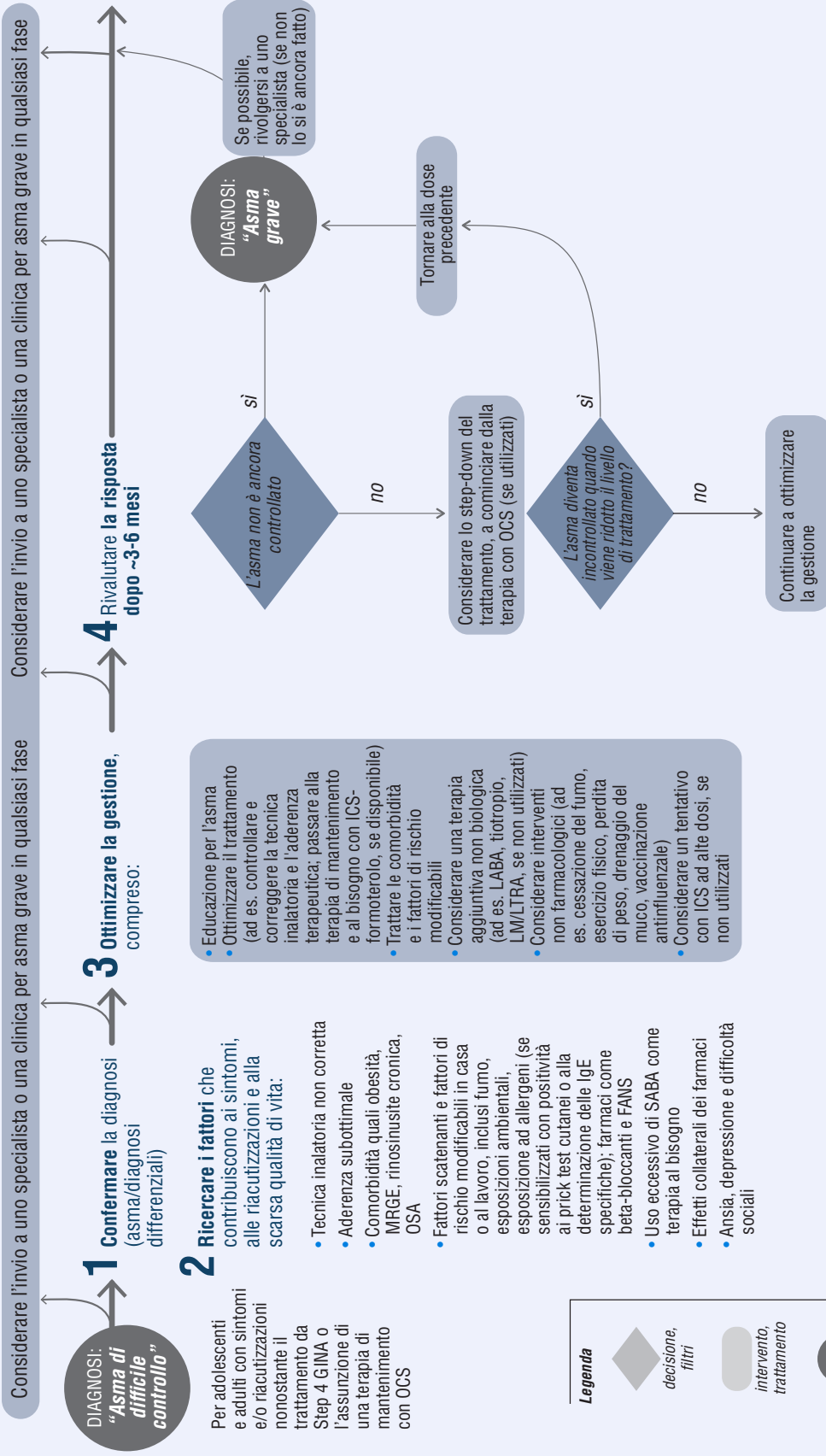
- Le sezioni 1-4 (blu) si applicano all’assistenza primaria e/o specialistica
- Le sezioni 5-7 (azzurra) sono principalmente di pertinenza degli specialisti pneumologi
- La sezione 8 (grigia) riguarda il mantenimento di una continua assistenza collaborativa tra paziente, medico di medicina generale, specialista e altri professionisti della salute.

L’elaborazione della Guida Pocket e dell’albero decisionale si è avvalsa ampiamente della collaborazione di esperti di “design antropocentrico” (human-centered design) per migliorare la fruizione di queste risorse da parte degli utilizzatori finali. Ciò ha comportato la traduzione dei diagrammi di flusso di alto livello e delle informazioni testuali in un formato visivo più dettagliato e l’applicazione dei principi di architettura delle informazioni e di rappresentazione grafica dei dati.

Seguono ulteriori informazioni nell’albero decisionale.

Albero decisionale per l'asma grave: diagnosi e trattamento
ASSISTENZA DI BASE O SPECIALISTICA

Identificare e gestire i pazienti adulti e adolescenti con asma di difficile controllo



ASSISTENZA SPECIALISTICA; CLINICA PER ASMA GRAVE SE DISPONIBILE

Valutare e trattare i fenotipi di asma grave

Continuare a ottimizzare la gestione come nella sezione 3 (compresa tecnica inalatoria, aderenza e comorbidità)

5 Valutare il fenotipo di asma grave e i fattori che contribuiscono ai sintomi, alla qualità della vita e alle riacutizzazioni

6a Considerare i trattamenti non-biologici

Valutare il fenotipo di asma grave durante il trattamento con ICS ad alte dosi (o con la più bassa dose possibile di OCS)

Infiammazione di tipo 2	
Il paziente potrebbe avere un'infiammazione di tipo 2 delle vie aeree?	<ul style="list-style-type: none"> Eosinofili nel sangue $\geq 150/\mu\text{l}$ e/o FeNO ≥ 20 ppb e/o Eosinofili nell'espettorato $\geq 2\%$ e/o L'asma è clinicamente indotto da un allergene
Nota: questi non sono i criteri per la terapia biologica aggiuntiva (vedi 6b)	<ul style="list-style-type: none"> Necessità OCS di mantenimento (Ripetere le misurazioni degli eosinofili nel sangue e del FeNO fino a 3 volte, alla minima dose possibile di OCS)

Valutare la presenza di comorbidità/diagnosi differenziali e trattare/chiedere una consulenza se necessario

- Considerare: CBC, PCR, IgG, IgA, IgM, IgE, precipitine fungine; CXR e/o HRCT del torace; DLCO
- Prick test cutaneo o dosaggio delle IgE specifiche per gli allergeni di interesse, se non effettuati in precedenza
- Altri esami diretti (ad es. ANCA, TC dei seni paranasali, BNP, ecocardiogramma) in base al sospetto clinico

Considerare la necessità di un supporto sociale/psicologico

Coinvolgere l'équipe di assistenza multidisciplinare (se disponibile)

Invitare il paziente a iscriversi a un registro (se disponibile) o uno studio clinico (se necessario)

→p. 57

- Considerare l'impiego di un test per misurare l'aderenza terapeutica
- Considerare un incremento della dose di ICS per 3-6 mesi
- Considerare la presenza di AERD, ABPA, rinosinusite cronica, poliposi nasale, dermatite atopica (fenotipi clinici di infiammazione di tipo 2 che richiedono un trattamento aggiuntivo specifico)

Se la terapia biologica aggiuntiva per l'infiammazione di tipo 2 NON è disponibile/accessibile

- Considerare una dose più alta di ICS, se non impiegata
- Considerare una terapia aggiuntiva non-biologica (ad es. LABA, tiotropio, LMA/LTRA, macrolidi*)
- Considerare l'aggiunta di basse dosi di OCS, mettendo in atto strategie per ridurre al minimo gli effetti collaterali
- Interrompere le terapie aggiuntive inefficaci

Se non vi sono evidenze di infiammazione di tipo 2:

- Rivedere una serie di punti fondamentali: diagnosi differenziale, tecnica inalatoria, aderenza, comorbidità, effetti collaterali
- Evitare le esposizioni (fumo di tabacco, allergeni, sostanze irritanti)
- Considerare ulteriori indagini (se disponibili e non effettuate)
 - induzione dell'espettorato
 - TC ad alta risoluzione del torace
 - Broncoscopia per diagnosi alternative/aggiuntive
- Considerare trattamenti aggiuntivi
 - tentativo terapeutico con tiotropio o macrolidi* (se non ancora effettuato)
 - Considerare l'aggiunta di OCS a basse dosi, mettendo in atto strategie per ridurre al minimo gli effetti collaterali
- Interrompere le terapie aggiuntive inefficaci (+ registro)
- Considerare la termoplastica bronchiale (+ registro)

Non eleggibile al momento per la terapia biologica

*Off-label

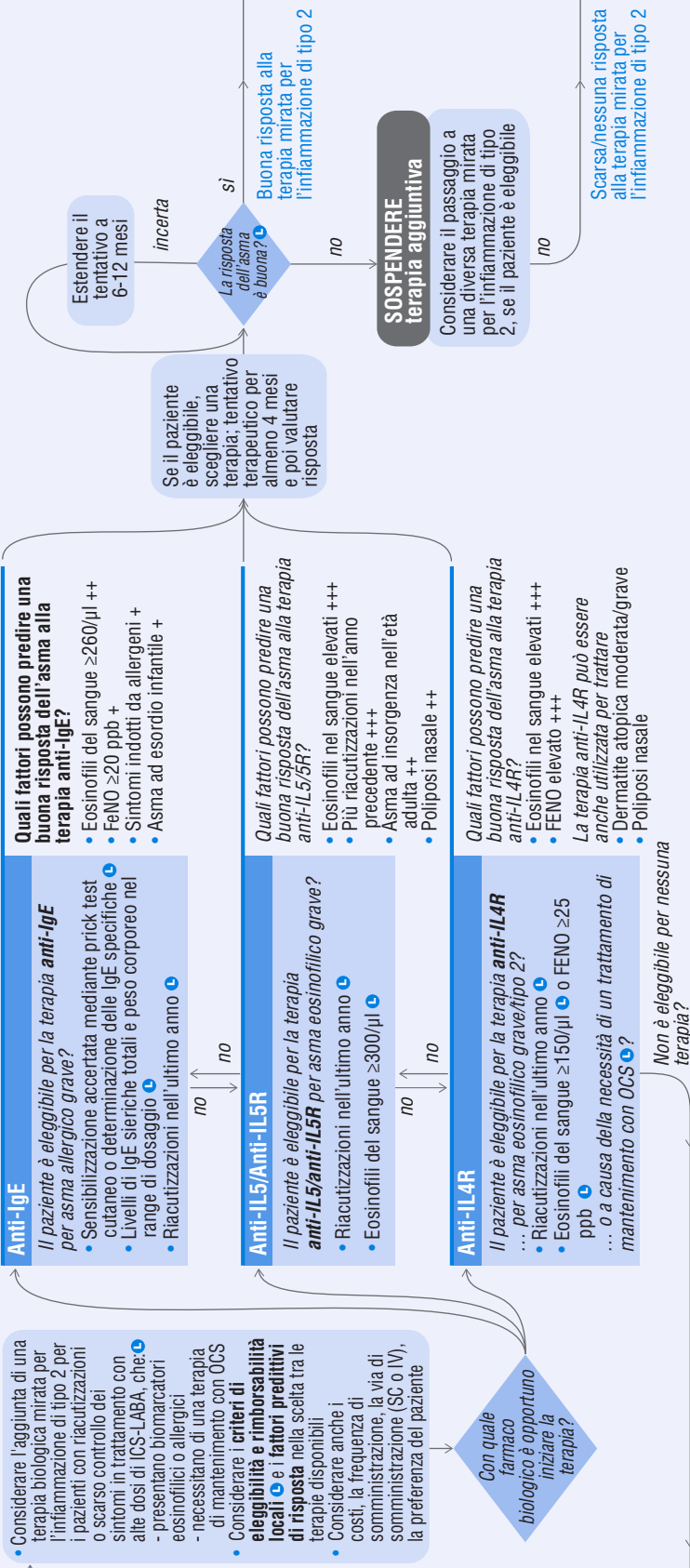
→p. 58

ASSISTENZA SPECIALISTICA; CLINICA PER ASMA GRAVE SE DISPONIBILE

Valutare e trattare i fenotipi di asma grave - continuazione

Continuare a ottimizzare la gestione come nella sezione 3 (compresa tecnica inalatoria, aderenza e comorbidità)

6b Considerare trattamenti aggiuntivi con biologici mirati per l'infiammazione di tipo 2



ASSISTENZA SPECIALISTICA E PRIMARIA IN COLLABORAZIONE

Monitorare/gestire il trattamento per l'asma grave

Continuare a ottimizzare la gestione

→ **7 Rivalutare la risposta**

- Asma: controllo dei sintomi ricattizzazioni, funzione polmonare
- Comorbidità di tipo 2, es. poliposi nasale, dermatite atopica
- Farmaci: intensità del trattamento, effetti collaterali, accessibilità
- Soddisfazione del paziente

8 Continuare a **ottimizzare la gestione** come nella sezione 3, compresi:

- Tecnica inalatoria
- Aderenza
- Gestione delle comorbidità
- Bisogni sociali/emotivi dei pazienti
- Comunicazione bidirezionale con il GP per la continuità assistenziale

In caso di buona risposta alla terapia mirata per l'infiammazione di tipo 2

- Rivalutare la terapia ogni 3-6 mesi
- Per i **trattamenti orali**: considerare in primo luogo una riduzione/sospensione della terapia con OCS, quindi sospendere le altre terapie aggiuntive
- Per i **trattamenti inalatori**: considerare una riduzione dopo 3-6 mesi; continuare almeno ICS a dosi moderate
- Ordine di riduzione dei trattamenti basato su beneficio osservato, possibili effetti collaterali, costi e preferenze del paziente

SI

In caso di assenza di risposta alla terapia mirata per l'infiammazione di tipo 2

- Sospendere la terapia biologica
- Rivedere una serie di punti fondamentali: diagnosi differenziale, tecnica inalatoria, aderenza, comorbidità, effetti collaterali, supporto emotivo
- Considerare TC ad alta risoluzione del torace (se non effettuata)
- Rivalutare il fenotipo e le opzioni di trattamento
 - Espettorato indotto (se disponibile)
 - Considerare terapia aggiuntiva con macrolidi*
 - Considerare l'aggiunta di OCS a basse dosi, mettendo in atto strategie per ridurre al minimo gli effetti collaterali
 - Considerare la broncoscopia per diagnosi alternative/aggiuntive
 - Considerare la termoplastica bronchiale (+ registro)
- Interrompere le terapie aggiuntive inefficaci
- Non interrompere gli ICS

NO

*Off-label

Annotazioni:

→p. 60

→p. 60

IDENTIFICARE E GESTIRE I PAZIENTI ADULTI E ADOLESCENTI CON ASMA DI DIFFICILE CONTROLLO

1. CONFERMARE LA DIAGNOSI (ASMA O DIAGNOSI DIFFERENZIALI)

Le fasi da 1 a 5 possono essere eseguite nell'ambito dell'assistenza di base o specialistica. L'asma è definito di difficile controllo quando il paziente presenta sintomi persistenti e/o riacutizzazioni nonostante la prescrizione del trattamento da Step 4 o 5 GINA [es. ICS a dosi medie o alte con un secondo farmaco di controllo come LABA, o trattamento di mantenimento con corticosteroidi orali (OCS)]. Non significa un "paziente difficile".

Considerare la possibilità di rivolgersi a uno specialista o una Clinica per asma grave in qualsiasi fase, in particolare se:

- Vi sono difficoltà a confermare la diagnosi di asma
- Il paziente ricorre spesso alle cure sanitarie d'urgenza
- Il paziente necessita di un uso frequente o una terapia di mantenimento con OCS
- Si sospetta un asma occupazionale
- Allergia alimentare o anafilassi, in quanto aumentano il rischio di morte
- I sintomi suggeriscono una causa infettiva o cardiaca
- I sintomi suggeriscono la presenza di complicanze quali bronchiectasie
- Presenza di comorbidità multiple

I sintomi sono dovuti all'asma?

Effettuare un'anamnesi e un esame obiettivo accurati per verificare se i sintomi sono tipici dell'asma, o più probabilmente sono dovuti a una diagnosi alternativa o una comorbidità. Indagare in base al sospetto clinico.

- Dispnea: BPCO, obesità, malattie cardiache, decondizionamento
- Tosse: ostruzione laringea inducibile (detta anche disfunzione delle corde vocali, VCD), sindrome della tosse delle vie aeree superiori (detta anche "postnasal drip" o rinorrea posteriore), malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE), bronchiectasie, ACE-inibitori
- Respiro sibilante: obesità, BPCO, tracheobroncomalacia, VCD

Come si può confermare la diagnosi di asma?

La conferma della diagnosi è importante, perché nel 12-50% degli individui considerati affetti da asma grave, la diagnosi di asma non risulta corretta.⁴⁵⁴

Eseguire la spirometria prima e dopo broncodilatatore per valutare la funzione polmonare al basale e per ottenere un'evidenza oggettiva di limitazione variabile al flusso aereo espiratorio. Se il test di reversibilità iniziale è negativo (aumento del VEMS <200 ml o <12%), prendere in considerazione la possibilità di ripetere l'esame quando il paziente è sintomatico.

Se la spirometria è normale o non è disponibile, fornire al paziente un "diario" del picco di flusso espiratorio per valutare la variabilità del flusso aereo; considerare l'esecuzione di un test di provocazione bronchiale se il paziente è in grado di sospendere i broncodilatatori (β_2 -agonista a breve durata d'azione (SABA) per >6 ore, LABA fino a 2 giorni a seconda della durata di azione del farmaco). Le strategie per confermare la diagnosi di asma nei pazienti che assumono già il trattamento di controllo sono elencate nel **Box 1-4** (pag. 14).

La limitazione al flusso aereo può essere persistente nei pazienti con asma di lunga durata a causa del rimodellamento delle pareti delle vie aeree o della limitazione dello sviluppo polmonare durante l'infanzia. È importante documentare la funzione polmonare quando la diagnosi di

asma viene posta per la prima volta. È opportuno ottenere una valutazione specialistica se l'anamnesi è indicativa di asma, ma la diagnosi non può essere confermata con la spirometria.

2. RICERCARE I FATTORI CHE CONTRIBUISCONO AI SINTOMI E ALLE RIACUTIZZAZIONI

Considerare in maniera sistematica i fattori che possono contribuire alla presenza di sintomi non controllati o riacutizzazioni o scarsa qualità della vita e che possono essere trattati. I fattori modificabili più importanti includono:

- **Tecnica inalatoria non corretta** (osservata nell'80% dei pazienti): chiedere al paziente di mostrare come usa l'inalatore; confrontare con una checklist o un video.
- **Aderenza subottimale** (fino al 75% dei pazienti asmatici): chiedere, mostrando comprensione, informazioni sulla frequenza d'uso dei farmaci (per esempio, "Molti pazienti non usano gli inalatori come sono stati prescritti. Nelle ultime 4 settimane, quanti giorni a settimana ha preso il farmaco: mai, 1, 2, 3 o più giorni a settimana?", oppure "Si ricorda di prendere il farmaco più facilmente la mattina o la sera?") (vedi **Box 3-3, pag. 43**). Chiedere informazioni su eventuali ostacoli all'uso dei farmaci, compresi i costi e le preoccupazioni riguardo alla necessità del trattamento o agli effetti collaterali della terapia. Controllare le date sugli inalatori e verificare le informazioni sui farmaci erogati, se disponibili.
- **Comorbidità**: rivedere l'anamnesi e l'esame obiettivo per la presenza di comorbidità che possono contribuire ai sintomi respiratori, alle riacutizzazioni o alla scarsa qualità della vita. Queste includono ansia e depressione, obesità, decondizionamento, rinosinusite cronica, ostruzione laringea inducibile (spesso denominata VCD), MRGE, BPCO, apnea ostruttiva del sonno, bronchiectasie, malattie cardiache e cifosi dovuta a osteoporosi. Indagare in base al sospetto clinico.
- **Fattori scatenanti e fattori di rischio modificabili**: identificare i fattori che aumentano il rischio di riacutizzazioni, ad es. fumo, esposizione ambientale al fumo di tabacco, altre esposizioni ambientali in casa o al lavoro compresi gli allergeni (se il paziente è sensibilizzato), inquinamento dell'aria interna ed esterna, muffe e sostanze chimiche nocive e farmaci quali beta-bloccanti o farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Per gli allergeni, accertare la sensibilizzazione mediante prick test cutaneo o determinazione delle IgE specifiche.
- **L'uso regolare o eccessivo di SABA** causa una sottoregolazione dei recettori beta-adrenergici con conseguente mancata risposta alla terapia,⁴⁵⁵ che a sua volta porta a un maggiore uso del farmaco. L'abuso può anche essere abituale. La distribuzione di ≥ 3 confezioni di SABA all'anno (in media, 1,5 puff al giorno o più) è associata a un aumento del rischio di accesso al Pronto Soccorso o ospedalizzazione indipendentemente dalla gravità,⁴⁵⁶ e la distribuzione di ≥ 12 confezioni all'anno (una al mese) aumenta il rischio di morte.⁸³ I rischi sono più elevati con SABA per aerosol.
- **Ansia, depressione e problemi sociali ed economici**: sono molto comuni nell'asma, in particolare nell'asma difficile⁴⁵⁰ e contribuiscono ai sintomi, alla ridotta qualità della vita e alla scarsa aderenza
- **Effetti collaterali dei farmaci**: gli effetti sistemici, in particolare con l'uso frequente o continuo di OCS, o con l'uso a lungo termine di alte dosi di ICS, possono contribuire a una scarsa qualità della vita, oltre ad aumentare le probabilità di scarsa aderenza. Gli effetti collaterali locali di disfonia o candidosi orale possono verificarsi con l'uso di ICS ad alte dosi o potenti, in particolare se la tecnica inalatoria non è corretta. Considerare le interazioni farmacologiche, compreso il rischio di soppressione surrenale con l'uso di inibitori della P450 come l'itroconazolo.

3. RIVALUTARE E OTTIMIZZARE LA GESTIONE

Rivalutare e ottimizzare il trattamento per l'asma, comprese le comorbidità e i fattori di rischio identificati nella Sezione 2. Per ulteriori dettagli, consultare il Capitolo 3D (pag. 45).

- Fornire l'educazione all'autogestione dell'asma, e confermare che il paziente possiede (e sa come usarlo) un piano d'azione personalizzato per l'asma, scritto o elettronico. Rivolgersi a un educatore dell'asma, se disponibile.
- Ottimizzare la terapia con farmaci inalatori di controllo: confermare che l'inalatore è adatto al paziente; controllare e correggere la tecnica inalatoria con una dimostrazione pratica e con il metodo del "teach-back" (domandare al paziente di ripetere le istruzioni), controllare nuovamente la tecnica di inalazione ad ogni visita.⁴⁵⁷ Affrontare le barriere, volontarie e involontarie, all'aderenza.³⁶² Nei pazienti con una storia di riacutizzazioni, passare al regime di mantenimento e al bisogno con ICS-formoterolo, se disponibile, per ridurre il rischio di esacerbazioni.¹⁷⁷
- Trattare le comorbidità e i fattori di rischio modificabili identificati nella Sezione 2 dell'albero decisionale, se vi sono evidenze di un beneficio; tuttavia, non vi sono evidenze a sostegno del trattamento routinario della MRGE asintomatica (**vedi pag. 45**). Evitare i farmaci che peggiorano l'asma (beta-bloccanti compresi i colliri; acido acetilsalicilico e altri FANS nei pazienti con malattia respiratoria riacutizzata da acido acetilsalicilico). Richiedere una consulenza per la gestione dei problemi di salute mentale, se rilevanti.
- Considerare una terapia aggiuntiva non farmacologica, ad es. cessazione del fumo, esercizio fisico, dieta sana, perdita di peso, strategie di clearance delle vie aeree, vaccinazione antinfluenzale, esercizi di respirazione, allontanamento degli allergeni, se possibile, nei pazienti sensibilizzati ed esposti. Per ulteriori dettagli, consultare **Box 3-9 (pag. 37)**.
- Considerare un tentativo terapeutico con un farmaco non-biologico in aggiunta alla terapia con ICS a media/alta dose, ad esempio LABA, tiotropio, antileucotrieni, se non ancora tentati.
- Considerare un tentativo terapeutico con ICS ad alte dosi, se non utilizzato al momento.

4. RIVALUTARE LA RISPOSTA DOPO 3-6 MESI

Programmare una visita di controllo per valutare la risposta ai suddetti interventi. Il momento della visita di controllo dipende dall'urgenza clinica e dalle modifiche effettuate al trattamento. Nel valutare la risposta al trattamento, verificare in particolare:

- Controllo dei sintomi: frequenza dei sintomi, uso del farmaco al bisogno, risvegli notturni dovuti all'asma, limitazione nelle attività
- Riacutizzazioni dall'ultima visita e come sono state trattate
- Effetti collaterali dei farmaci
- Tecnica inalatoria e aderenza
- Funzione polmonare
- Soddisfazione e preoccupazioni del paziente

L'asma non è ancora controllato, nonostante l'ottimizzazione della terapia?

SÌ: se l'asma non è ancora controllato, si conferma la diagnosi di asma grave. Se non si è ancora provveduto, rivolgersi a uno specialista o una clinica per asma grave, se possibile.

NO: se l'asma è ora ben controllato, si può considerare una riduzione (step-down) del trattamento. Iniziare per prima cosa riducendo/sospendendo gli OCS (se utilizzati), quindi eliminare le altre terapie aggiuntive e, infine, ridurre le dosi di ICS (non sospendere la terapia con ICS). Vedi **Box 3-7 (pag. 30)** per informazioni su come ridurre gradualmente l'intensità del trattamento.

L'asma diventa incontrollato quando il trattamento viene ridotto?

SÌ: se i sintomi dell'asma diventano incontrollati o si verifica una riacutizzazione quando si riduce il trattamento ad alte dosi, si conferma la diagnosi di asma grave. Tornare alla dose precedente del paziente per riguadagnare un buon controllo dell'asma e, se possibile, rivolgersi a uno specialista o una clinica per asma grave, se non si è già provveduto.

NO: se i sintomi e le riacutizzazioni rimangono ben controllati nonostante la riduzione del trattamento, il paziente non ha un asma grave. Continuare a ottimizzare la gestione.

VALUTARE E TRATTARE I FENOTIPI DI ASMA GRAVE

5. VALUTARE IL FENOTIPO DI ASMA GRAVE E ALTRI FATTORI CONTRIBUENTI

Un'ulteriore valutazione e gestione dovrebbero essere effettuate da uno specialista, preferibilmente in una clinica multidisciplinare per asma grave, se disponibile. L'équipe può includere un educatore dell'asma abilitato e professionisti sanitari di vari settori quali patologia del linguaggio, otorinolaringoiatria e salute mentale.

La valutazione include:

- Valutazione del fenotipo infiammatorio del paziente: Tipo 2 o non-Tipo 2?
- Valutazione più dettagliata delle comorbidità e delle diagnosi differenziali
- Necessità di supporto sociale/psicologico
- Invitare il paziente a iscriversi a un registro (se disponibile) o uno studio clinico (se necessario)

Cos'è l'infiammazione di tipo 2?

L'infiammazione di tipo 2 si osserva in circa il 50% delle persone con asma grave. È caratterizzata dalla presenza di citochine quali interleuchina (IL)-4, IL-5 e IL-13, che vengono spesso prodotte dal sistema immunitario adattativo in seguito al riconoscimento degli allergeni. Può anche essere attivata da virus, batteri e sostanze irritanti che stimolano il sistema immunitario innato attraverso la produzione di IL-33, IL-25 e linfopoietina timica stromale (TSLP) da parte delle cellule epiteliali. L'infiammazione di tipo 2 è spesso caratterizzata dalla presenza di eosinofili o aumento dei livelli di FENO e può essere accompagnata da atopia, mentre l'infiammazione non di tipo 2 è solitamente caratterizzata dalla presenza di neutrofili.⁴⁵⁸ In molti pazienti con asma, l'infiammazione di tipo 2 migliora rapidamente quando la terapia con ICS viene assunta regolarmente e correttamente; questa forma di asma è classificata come asma lieve o moderato. Nell'asma grave, l'infiammazione di tipo 2 può essere relativamente refrattaria al trattamento con alte dosi di ICS. Può rispondere agli OCS, ma a causa dei loro gravi effetti avversi²⁴³ è necessario ricorrere a trattamenti alternativi.

Il paziente potrebbe avere un'infiammazione di tipo 2 refrattaria o sottostante?

La possibilità di un'infiammazione di tipo 2 refrattaria deve essere presa in considerazione se si riscontra una delle seguenti condizioni quando il paziente assume alte dosi di ICS o dosi giornaliere di OCS:

- Eosinofili nel sangue $\geq 150/\mu\text{l}$ e/o
- FENO ≥ 20 ppm e/o
- Eosinofili nell'espettorato $\geq 2\%$ e/o
- L'asma è clinicamente indotto da allergeni.
- I pazienti che necessitano di un trattamento di mantenimento con OCS possono anche avere un'infiammazione di tipo 2 sottostante. Tuttavia, i biomarcatori di infiammazione di tipo 2 (eosinofili nel sangue, eosinofili nell'espettorato e FENO) vengono spesso soppressi dagli OCS. Pertanto, questi esami dovrebbero essere effettuati, se possibile, prima di iniziare la terapia con OCS (ciclo breve o trattamento di mantenimento), o durante trattamento con la più bassa dose possibile di OCS.

I suddetti criteri sono consigliati per una valutazione iniziale; quelli per gli eosinofili ematici e per il FENO sono basati sui livelli più bassi associati a risposta ad alcuni farmaci biologici. Non sono criteri di eleggibilità per la terapia biologica mirata per l'infiammazione di tipo 2, che possono essere diversi: vedi sezione 6b e criteri locali. Considerare la possibilità di ripetere la determinazione degli eosinofili ematici e del FENO fino a 3 volte (ad es. quando l'asma peggiora, prima di somministrare OCS), prima di assumere che l'asma non sia di tipo 2.

Perché viene valutato il fenotipo infiammatorio durante trattamento con ICS ad alte dosi?

- La maggior parte delle evidenze degli RCT sui farmaci biologici mirati per l'infiammazione di tipo 2 riguarda tali pazienti.
- Attualmente, i costi elevati delle terapie biologiche ne precludono generalmente un ampio uso clinico nei pazienti i cui sintomi o riacutizzazioni e biomarcatori infiammatori di tipo 2 rispondono alla terapia con ICS quando viene assunta correttamente.
- Problemi modificabili relativi al trattamento con ICS, come la scarsa aderenza e la tecnica inalatoria non corretta, sono cause comuni di infiammazione di tipo 2 incontrollata.

Quali altri esami possono essere considerati a livello specialistico?

Ulteriori indagini possono essere appropriate per identificare comorbidità meno comuni e diagnosi differenziali che contribuiscono ai sintomi e/o alle riacutizzazioni. Gli esami dovrebbero essere basati sul sospetto clinico e possono comprendere:

- Esami del sangue: CBC, PCR, IgG, IgA, IgM, IgE, precipitine fungine compreso l'*Aspergillus*
- Test allergologici per allergeni clinicamente rilevanti: prick test cutaneo o determinazione delle IgE specifiche, se non già eseguiti
- Altre indagini polmonari: DLCO; radiografia del torace o TC ad alta risoluzione del torace
- Altri test diretti: ad es., ANCA, TC dei seni paranasali, BNP, ecocardiogramma
- Prendere in considerazione l'esecuzione di indagini per la ricerca di infezioni parassitarie, se si considera l'impiego di una terapia biologica mirata per l'infiammazione di tipo 2; questo perché le infezioni parassitarie possono essere causa di eosinofilia nel sangue periferico, e perché il trattamento mirato all'infiammazione di tipo 2 in un paziente con un'infezione parassitaria non trattata potrebbe portare a una malattia disseminata.

Considerare la necessità di un sostegno sociale/psicologico

Indirizzare i pazienti ai servizi di sostegno, ove disponibili, per aiutarli a fronteggiare il carico emotivo, sociale e finanziario dell'asma e del suo trattamento, anche durante e dopo una grave riacutizzazione.⁴⁵⁰ Considerare la necessità di una consulenza psicologica o psichiatrica per i pazienti con ansia e/o depressione.

Coinvolgere nelle cure l'équipe multidisciplinare (se disponibile)

La valutazione e il trattamento multidisciplinare dei pazienti con asma grave aumentano l'identificazione delle comorbidità e migliorano la prognosi.⁴⁵⁹

Invitare il paziente a iscriversi a un registro (se disponibile) o uno studio clinico (se necessario)

La raccolta sistematica dei dati aiuterà a comprendere i meccanismi e l'impatto dell'asma grave. Sono necessari studi clinici pragmatici sull'asma grave, compresi gli studi di confronto tra due o più trattamenti attivi.

6A. SE NON VI SONO EVIDENZE DI INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

Se il paziente non presenta evidenze di infiammazione persistente di tipo 2 (sezione 5):

- Rivedere una serie di fattori che potrebbero contribuire ai sintomi o alle riacutizzazioni: diagnosi differenziali, tecnica inalatoria, aderenza, comorbidità, effetti collaterali dei farmaci (Sezione 2)
- Raccomandare di evitare esposizioni rilevanti (fumo di tabacco, inquinamento, allergeni se il paziente è sensibilizzato e se esiste l'evidenza di un beneficio con l'allontanamento, irritanti, infezioni). Chiedere informazioni sulle esposizioni in casa e al lavoro
- Considerare ulteriori indagini diagnostiche (se disponibili e se non ancora effettuate): induzione dell'espettorato per confermare il fenotipo infiammatorio, TC ad alta risoluzione del torace, broncoscopia per escludere comorbidità insolite o diagnosi alternative come la tracheobroncomalacia o la stenosi sottoglottica; laringoscopia funzionale per l'ostruzione laringea inducibile.
- Considerare un tentativo con un trattamento aggiuntivo non-biologico, se non è stato già tentato, ad es. tiotropio, antileucotrieni, macrolidi a basso dosaggio^{230,231} (off-label; considerare la possibilità di resistenza agli antibiotici). Prendere in considerazione l'aggiunta di basse dosi di OCS, mettendo in atto alcune strategie come il trattamento a giorni alterni per ridurre al minimo gli effetti collaterali. Interrompere le terapie aggiuntive inefficaci.
- Considerare la termoplastica bronchiale, con iscrizione in un registro. Le evidenze di efficacia e di sicurezza a lungo termine sono tuttavia limitate.^{113,276}

Al momento non sono disponibili opzioni biologiche per l'asma grave non di tipo 2.

6a Opzioni non-biologiche se Vi SONO evidenze di infiammazione di tipo 2

Nei pazienti con livelli elevati di biomarcatori infiammatori di tipo 2 nonostante il trattamento con alte dosi di ICS (vedi sezione 5), considerare per prima cosa le opzioni non-biologiche, dato l'attuale costo elevato dei farmaci biologici:

- **Valutare oggettivamente l'aderenza** monitorando i dati di prescrizione o dispensazione, i livelli di prednisone nel sangue,⁴⁶⁰ o l'uso dell'inalatore mediante monitoraggio elettronico.³⁴⁹ In uno studio, la soppressione dei livelli elevati di FeNO dopo 5 giorni di terapia direttamente osservata è risultata essere un indicatore di scarsa aderenza pregressa.⁴⁶¹
- **Considerare i fenotipi clinici di infiammazione di tipo 2** per i quali è disponibile un trattamento aggiuntivo specifico (vedere Capitolo 3D, pag. 45). Per esempio, nella malattia respiratoria riacutizzata dall'acido acetil-salicilico (AERD), considerare il trattamento aggiuntivo con antagonisti dei leucotrieni ed eventualmente la desensibilizzazione all'acido acetil-salicilico. Per l'aspergillosi broncopulmonare allergica (ABPA), considerare l'aggiunta di OCS ± terapia antifungina. Per la rinosinusite cronica e/o la poliposi nasale, considerare un trattamento intensivo con corticosteroidi topici nasali; può essere necessaria una consulenza chirurgica. Per i pazienti con dermatite atopica, può essere utile una terapia topica steroidea o non steroidea.
- **Considerare un incremento della dose di ICS** per 3-6 mesi, rivalutando la risposta in seguito

6B. CONSIDERARE TRATTAMENTI AGGIUNTIVI CON FARMACI BIOLOGICI MIRATI PER L'INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

Se disponibile e accessibile, prendere in considerazione l'aggiunta di una terapia biologica mirata per l'infiammazione di tipo 2 nei pazienti con riacutizzazioni o scarso

controllo dei sintomi nonostante l'assunzione di ICS-LABA ad alte dosi, e con biomarcatori allergici o eosinofili o necessità di un trattamento di mantenimento con OCS.

Se necessario, effettuare esami per accertare la presenza di un'infezione parassitaria e trattare, se presente, prima di iniziare il trattamento mirato per l'infiammazione di tipo 2 (vedere Sezione 5).

Controllare sempre i criteri locali di eleggibilità e di finanziamento.

Valutare se iniziare prima con anti-IgE, anti-IL5/5R o anti-IL4R. Nella scelta tra le terapie disponibili, considerare quanto segue:

- Il paziente soddisfa i criteri di eleggibilità e rimborsabilità locali?
- Predittori di risposta dell'asma (vedi più avanti)
- Costo
- Frequenza di somministrazione
- Via di somministrazione (SC o IV)
- Preferenza del paziente

I criteri di eleggibilità e rimborsabilità locali per la terapia biologica possono variare notevolmente. **Per qualsiasi terapia biologica**, assicurarsi che vengano seguite le istruzioni del produttore e/o dell'autorità regolatoria per quanto riguarda la conservazione, la somministrazione e la durata del monitoraggio post-somministrazione. Fornire al paziente consigli su cosa fare in caso di effetti avversi, comprese le reazioni di ipersensibilità.

C'è urgente necessità di confronti "testa-a-testa" tra i diversi farmaci biologici in pazienti eleggibili al trattamento con più di un farmaco biologico.

Terapia aggiuntiva con anti-IgE per l'asma allergico grave

Attualmente approvato: omalizumab per pazienti di età ≥ 6 anni, somministrato per iniezione SC ogni 2-4 settimane, con dosaggio basato sul peso corporeo e sui livelli di IgE sieriche.

Meccanismo: si lega alla regione Fc delle IgE libere, impedendo il legame delle IgE ai recettori Fc ϵ R1, con conseguente diminuzione delle IgE libere e riduzione anche dell'espressione dei recettori.

I criteri di eleggibilità e rimborsabilità possono variare, ma solitamente includono:

- Sensibilizzazione agli allergeni inalatori, accertata mediante prick test cutaneo o determinazione delle IgE specifiche, e
- IgE sieriche totali e peso corporeo nei limiti della tabella dei dosaggi, e
- Numero di riacutizzazioni nell'ultimo anno superiore a un determinato valore

Benefici: RCT nell'asma grave: riduzione del 34% delle riacutizzazioni gravi,⁴⁶² ma nessuna differenza significativa in termini di sintomi o qualità della vita.²³² In alcuni studi in aperto, condotti su pazienti con asma allergico grave e ≥ 1 riacutizzazione grave negli ultimi 12 mesi, vi è stata una riduzione del 50-65% nei tassi di riacutizzazione,^{463,464} un miglioramento significativo della qualità della vita,⁴⁶³ e una riduzione del 40-50% nelle dosi di OCS.^{463,464}

Potenziali predittori di buona risposta dell'asma al trattamento con omalizumab:

- Il livello di IgE al basale non predice la probabilità di risposta⁴⁶³
- Negli RCT: è stata osservata una riduzione più marcata delle riacutizzazioni (rispetto al placebo) in presenza di eosinofili nel sangue $\geq 260/\mu\text{l}$ ^{465,466} o livelli di FeNO ≥ 20 ppb,⁴⁶⁵ anche se in un ampio studio osservazionale le riacutizzazioni sono risultate ridotte in presenza di livelli sia bassi che alti di eosinofili nel sangue.^{464,467}
- Asma ad esordio infantile
- Storia clinica che suggerisce la presenza di sintomi indotti da allergeni

Effetti collaterali: reazioni al sito di iniezione; anafilassi in $\sim 0,2\%$ dei pazienti

Tentativo iniziale suggerito: almeno 4 mesi

Terapia aggiuntiva con anti-IL5 o anti-IL5R per asma eosinofilo grave

Attualmente approvato: Per pazienti di età ≥ 12 anni: mepolizumab (anti-IL5), 100 mg per iniezione SC ogni 4 settimane, e benralizumab (anti-recettore α per l'IL5), 30 mg per iniezione SC ogni 4 settimane per 3 dosi, e poi ogni 8 settimane. Per pazienti di età ≥ 18 anni: reslizumab (anti-IL5), 3 mg/kg per infusione endovenosa ogni 4 settimane.

Meccanismo: mepolizumab e reslizumab si legano all'IL-5 circolante; benralizumab si lega alla subunità alfa del recettore dell'IL-5 causando apoptosi (morte cellulare) degli eosinofili

Criteri di eleggibilità: variano a seconda dei prodotti e degli organismi pagatori, ma solitamente includono:

- Numero di riacutizzazioni gravi nell'ultimo anno superiore a un determinato valore, e
- Eosinofili nel sangue al di sopra di un livello specificato (es. $\geq 300/\mu\text{l}$). In alcuni casi, il valore soglia degli eosinofili è diverso nei pazienti che assumono OCS.

Outcome: RCT in pazienti asmatici gravi con riacutizzazioni nell'ultimo anno, con criteri variabili per l'eosinofilia: anti-IL5 e anti-IL5R hanno portato a riduzione di $\sim 55\%$ nelle riacutizzazioni gravi, miglioramento della qualità della vita e piccoli miglioramenti nella funzione polmonare e nel controllo dei sintomi.²³⁸ Tutti i farmaci hanno ridotto gli eosinofili nel sangue, quasi completamente con benralizumab.²³⁸ Nei pazienti che assumevano OCS, la dose mediana di OCS è stata ridotta di $\sim 50\%$ con mepolizumab o benralizumab rispetto al placebo. Mepolizumab può migliorare la poliposi nasale.⁴⁶⁸

Potenziali predittori di buona risposta dell'asma:

- Eosinofili ematici più elevati (fortemente predittivo)⁴⁶⁹
- Numero più alto di riacutizzazioni gravi nell'ultimo anno (fortemente predittivo)⁴⁶⁹
- Asma ad insorgenza nell'età adulta⁴⁷⁰
- Poliposi nasale⁴⁷¹
- Trattamento di mantenimento con OCS al basale⁴⁷¹

Effetti collaterali: reazioni al sito di iniezione; l'anafilassi è rara; eventi avversi generalmente simili tra gruppi attivi e placebo.

Tentativo iniziale suggerito: almeno 4 mesi.

Terapia aggiuntiva con anti-IL4R per asma eosinofilo grave/di tipo 2 o pazienti che richiedono un trattamento di mantenimento con OCS

Attualmente approvato: Per pazienti di età ≥ 12 anni: dupilumab (anti-recettore α per l'IL4), 200 mg o 300 mg per iniezione SC ogni 2 settimane per l'asma eosinofilo grave/di tipo 2; 300 mg per iniezione SC ogni 2 settimane per l'asma grave dipendente da OCS o in presenza di una concomitante dermatite atopica moderata/grave. L'auto-somministrazione può essere un'opzione.

Meccanismo: si lega al recettore alfa dell'interleuchina-4 (IL-4), bloccando la segnalazione sia di IL-4 che di IL-13

Criteri di eleggibilità: variano tra gli organismi pagatori, ma solitamente includono:

- Numero di riacutizzazioni gravi nell'ultimo anno superiore a un determinato valore, e
- Biomarcatori di tipo 2 al di sopra di un livello specificato (es. eosinofili ematici $\geq 300/\mu\text{l}$ o FeNO ≥ 25 ppb); OPPURE
- Necessità di trattamento di mantenimento con OCS

Dupilumab è anche indicato per il trattamento della dermatite atopica moderata/grave⁴⁷² e può migliorare la poliposi nasale.⁴⁷³

Outcome: RCT in pazienti con asma grave non controllato (ACQ-5 $\geq 1,5$) e con almeno una riacutizzazione nell'ultimo anno: la terapia con anti-IL4R ha determinato una riduzione di $\sim 50\%$ nelle riacutizzazioni gravi e ha migliorato significativamente la qualità della vita, il controllo

dei sintomi e la funzione polmonare.²³⁹ Nei pazienti con asma grave dipendente da OCS, senza requisiti minimi per la conta degli eosinofili nel sangue o per il FeNO, il trattamento con anti-IL4R ha ridotto la dose mediana di OCS del 50% rispetto al placebo.⁴⁷⁴

Potenziali predittori di buona risposta dell'asma:

- Eosinofili ematici più elevati (fortemente predittivo)²³⁹
- FeNO più elevato²³⁹

Effetti collaterali: reazioni al sito di iniezione; eosinofilia ematica transitoria.

Tentativo iniziale suggerito: almeno 4 mesi.

Rivalutare la risposta al tentativo iniziale con la terapia aggiuntiva mirata per l'infiammazione di tipo 2

- Al momento, non esistono criteri ben definiti di buona risposta, ma occorre considerare le riacutizzazioni, il controllo dei sintomi, la funzione polmonare, gli effetti collaterali, l'intensità del trattamento (compresa la dose di OCS) e la soddisfazione del paziente.
- Se la risposta è equivoca, considerare la possibilità di un'estensione del tentativo terapeutico a 6-12 mesi
- Se non si osserva alcuna risposta, interrompere la terapia biologica e considerare il passaggio a un trattamento di prova con una diversa terapia mirata per l'infiammazione di tipo 2, se disponibile e se il paziente è eleggibile; valutare la risposta come descritto in precedenza

GESTIRE E MONITORARE IL TRATTAMENTO DELL'ASMA GRAVE

7. RIVALUTARE LA RISPOSTA E LE IMPLICAZIONI PER IL TRATTAMENTO

Rivalutare la risposta del paziente alla terapia biologica aggiuntiva dopo 3-4 mesi e poi ogni 3-6 mesi durante la prosecuzione delle cure, compreso:

- Asma: controllo dei sintomi, ad es. Test del Controllo dell'Asma (Asthma Control Test, ACT), Questionario per il Controllo dell'asma (Asthma Control Questionnaire, ACQ); frequenza e gravità delle riacutizzazioni (es. necessità di trattamento con OCS), funzione polmonare
- Comorbidità di tipo 2, ad es. poliposi nasale, dermatite atopica
- Farmaci: intensità del trattamento, compresa la dose di OCS, effetti collaterali, accessibilità
- Soddisfazione del paziente

Se il paziente ha mostrato una buona risposta alla terapia mirata per l'infiammazione di tipo 2:

Rivalutare la necessità di ciascuna terapia per l'asma ogni 3-6 mesi, ma non interrompere completamente la terapia inalatoria. Basare l'ordine di riduzione o di cessazione dei trattamenti aggiuntivi sui benefici osservati dopo l'inizio di tali trattamenti, sui fattori di rischio del paziente, sugli effetti collaterali dei farmaci, sui costi e sulla soddisfazione del paziente.

Per i trattamenti orali, considerare per prima cosa una graduale riduzione o interruzione della terapia con OCS, a causa dei significativi effetti avversi di questi farmaci. La sospensione graduale può essere facilitata dal monitoraggio su Internet del controllo dei sintomi e del FeNO.⁴⁷⁵ Monitorare i pazienti per il rischio di soppressione surrenale e fornire al paziente e al suo medico curante consigli sulla necessità di aumentare le dosi di corticosteroidi durante traumi, malattie o interventi chirurgici fino a 6 mesi dopo cessazione del trattamento con OCS a lungo termine. Continuare a valutare la presenza di osteoporosi e considerare la necessità di utilizzare strategie preventive, compresi i bifosfonati.²⁴⁴

Per i trattamenti inalatori, considerare una riduzione delle dosi di ICS dopo 3-6 mesi, ma non interrompere completamente la terapia inalatoria. Attualmente, il parere unanime è quello di continuare il trattamento con almeno

una dose media di ICS. Si dovrebbe ricordare ai pazienti l'importanza di continuare la terapia inalatoria di controllo.

Per i trattamenti biologici, l'attuale consenso è, in generale, quello di considerare, nei pazienti con una buona risposta, un tentativo di sospensione del farmaco biologico solo dopo almeno 12 mesi di trattamento, e solo se l'asma rimane ben controllato durante trattamento con dosi medie di ICS, e (per l'asma allergico) se non vi sono ulteriori esposizioni a fattori scatenanti allergici ben documentati in precedenza. Vi sono pochi studi sulla cessazione della terapia biologica,^{476,477} in questi studi, si è verificato un peggioramento del controllo dei sintomi e/o una ricomparsa delle riacutizzazioni in molti pazienti (ma non in tutti) dopo sospensione del farmaco biologico.

Se il paziente NON ha mostrato una buona risposta a qualsiasi terapia mirata per l'infiammazione di tipo 2:

Rivedere una serie di fattori che contribuiscono ai sintomi, alle riacutizzazioni e alla scarsa qualità della vita (vedi Sezione 2): diagnosi, tecnica inalatoria, aderenza, fattori scatenanti e fattori di rischio modificabili compreso il fumo e altre esposizioni ambientali in casa o al lavoro, comorbidità compresa l'obesità, effetti collaterali dei farmaci o interazioni farmacologiche, problemi socioeconomici e di salute mentale.

Considerare ulteriori indagini diagnostiche (se non ancora effettuate): TC ad alta risoluzione del torace; induzione dell'espettorato per confermare il fenotipo infiammatorio; considerare una consulenza specialistica, se disponibile, anche per la diagnosi di condizioni alternative.

Rivalutare le opzioni di trattamento (se non si è già provveduto), come l'aggiunta di macrolidi a basso dosaggio²³⁰ (off-label, considerare la possibilità di resistenza agli antibiotici); considerare l'aggiunta di basse dosi di OCS come terapia di mantenimento, mettendo in atto strategie come il trattamento a giorni alterni e l'aggiunta di bifosfonati²⁴⁴ per ridurre al minimo gli effetti collaterali. Considerare la termoplastica bronchiale (+ registro).

Interrompere le terapie aggiuntive inefficaci, ma non interrompere completamente la terapia con ICS.

8. CONTINUARE A OTTIMIZZARE IN MANIERA COLLABORATIVA LA CURA DEL PAZIENTE

La gestione continua di un paziente con asma grave comporta una collaborazione tra paziente, medico di base, specialisti e altri operatori sanitari, per ottimizzare gli esiti clinici e la soddisfazione del paziente. Continuare a valutare il paziente ogni 3-6 mesi, compresi:

- Misure cliniche per l'asma (controllo dei sintomi, riacutizzazioni, funzione polmonare)
- Comorbidità⁴⁵⁹
- Fattori di rischio del paziente per le riacutizzazioni
- Trattamenti (verificare la tecnica inalatoria e l'aderenza; rivedere la necessità di trattamenti aggiuntivi; valutare gli effetti collaterali, compresi quelli degli OCS; ottimizzare la gestione della comorbidità e le strategie non farmacologiche)
- Esigenze sociali ed emotive del paziente⁴⁵⁰

La frequenza ottimale e il luogo di valutazione (medico di base o specialista) dipenderanno dal controllo dell'asma, dai fattori di rischio e dalle comorbidità del paziente e dalla fiducia nell'autogestione, e possono dipendere dai requisiti di rimborsabilità e dalla disponibilità di medici specialisti. Comunicare regolarmente su:

- Esito delle visite di controllo (vedi sopra)
- Preoccupazioni del paziente
- Piano di azione per il peggioramento dell'asma o altri rischi
- Modifiche alla terapia farmacologica (per asma e non asma); potenziali effetti collaterali
- Indicazioni e informazioni di contatto per una rapida verifica.

4. GESTIONE DEI PEGGIORAMENTI E DELLE RIACUTIZZAZIONI DI ASMA

PUNTI CHIAVE

- Le riacutizzazioni rappresentano un peggioramento acuto o subacuto dei sintomi e della funzione polmonare rispetto alle condizioni abituali del paziente oppure possono essere, in alcuni casi, la prima manifestazione dell'asma nel paziente.
- I termini "episodio", "attacco" e "asma grave acuto" vengono spesso usati, ma hanno significati variabili. È quindi opportuno scegliere un termine che consenta un'adeguata comunicazione con la maggior parte dei pazienti.
- I pazienti a maggiore rischio di morte dovuta ad asma devono essere identificati e segnalati per visite di controllo più frequenti.
- Piano d'azione scritto per l'asma
 - A tutti i pazienti andrebbe fornito un piano d'azione scritto, personalizzato per il livello di controllo dei sintomi di asma e per le conoscenze mediche, in modo da consentire il riconoscimento e la corretta gestione di un peggioramento dell'asma.
 - Nel piano d'azione, indicare come e quando modificare il farmaco d'emergenza e quelli di controllo, usare corticosteroidi orali e accedere alle strutture sanitarie di emergenza in caso di mancata risposta al trattamento.
 - Consigliare ai pazienti con una storia di rapido peggioramento di recarsi presso una struttura sanitaria di emergenza o di rivolgersi al proprio medico immediatamente se l'asma inizia a peggiorare.
 - Basare il piano d'azione sulla variazione dei sintomi o (solo negli adulti) del picco di flusso espiratorio.
- Gestione delle riacutizzazioni nello studio del medico di medicina generale o in una struttura sanitaria di emergenza:
 - Valutare la gravità della riacutizzazione in base al grado di dispnea, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, saturazione dell'ossigeno e funzione polmonare, mentre si inizia la somministrazione di β_2 -agonisti (SABA) e di ossigeno.
 - Organizzare il trasferimento immediato verso un dipartimento di emergenza se vi sono segni di riacutizzazione severa o al reparto di Terapia Intensiva se il paziente è soporoso, confuso o ha torace silente. Durante il trasferimento, somministrare SABA inalatori, ipratropio bromuro inalatorio, ossigeno a flusso controllato e corticosteroidi sistemici.
 - Iniziare il trattamento con ripetute somministrazioni di SABA (nella maggior parte dei pazienti, mediante dispositivo spray e distanziatore), introduzione precoce di corticosteroidi orali e ossigeno a flusso controllato se disponibile. Rivalutare la risposta in termini di sintomi, saturazione di ossigeno e funzione polmonare dopo un'ora. Somministrare ipratropio bromuro solo in caso di riacutizzazioni gravi. Considerare il magnesio solfato per via endovenosa per quei pazienti con riacutizzazione grave che non rispondono al trattamento iniziale.
 - Non eseguire di routine la radiografia del torace, o prescrivere antibiotici per le riacutizzazioni dell'asma.

- Decidere la necessità di ospedalizzazione in base allo stato clinico, alla funzione polmonare, alla risposta al trattamento, alla presenza in anamnesi di riacutizzazioni passate o recenti e alle possibilità di gestione domiciliare.
- Prima che il paziente venga dimesso, pianificare la terapia di mantenimento. Questa dovrebbe comprendere l'inizio di un trattamento di controllo o uno step-up della terapia di controllo precedente per 2-4 settimane, riportando il farmaco di emergenza al solo uso al bisogno.
- Programmare una visita di controllo a breve dopo ciascuna riacutizzazione, indipendentemente da dove sia stata gestita.
 - Rivalutare il controllo dei sintomi e i fattori di rischio di ulteriori esacerbazioni.
 - Per la maggior parte dei pazienti, prescrivere una terapia di controllo regolare per ridurre il rischio di ulteriori riacutizzazioni. Continuare con il dosaggio di terapia di controllo aumentato per 2-4 settimane.
- Controllare la tecnica inalatoria e l'aderenza.

Per la gestione delle riacutizzazioni di asma nei bambini fino a 5 anni, vedere Capitolo 6, pag. 78.

SOMMARIO

Definizione di riacutizzazione di asma

Le riacutizzazioni di asma sono episodi caratterizzati da un aumento dei sintomi (dispnea, tosse, respiro sibilante, costrizione toracica) e da un peggioramento della funzione polmonare tali da richiedere un cambiamento nella terapia.¹⁴ Le riacutizzazioni possono presentarsi nel paziente con una diagnosi di asma già nota oppure, occasionalmente, possono essere la prima manifestazione d'asma.

Che cosa scatena le riacutizzazioni asmatiche?

Le riacutizzazioni si verificano solitamente dopo esposizione ad agenti esterni (es. infezioni virali delle vie aeree superiori, polline o inquinamento) e/o per scarsa aderenza alla terapia di controllo; in alcuni pazienti, tuttavia, la riacutizzazione può presentarsi senza esposizione a fattori di rischio conosciuti.^{478,479} Riacutizzazioni gravi possono presentarsi anche in pazienti con asma lieve o ben controllato.^{9,169} Il **Box 2-2B** (pag. 19) elenca i fattori di rischio di riacutizzazioni del paziente, indipendentemente dal livello di controllo dei sintomi.

Comuni fattori scatenanti le riacutizzazioni includono:

- Infezioni respiratorie virali⁴⁸⁰
- Esposizione ad allergeni, es. polline delle graminacee,⁴⁸¹ polvere di semi di soia⁴⁸², spore fungine
- Allergie alimentari⁸⁹
- Inquinamento atmosferico esterno⁹⁴
- Cambi di stagione e/o ritorno a scuola in autunno⁴⁸³
- Scarsa aderenza agli ICS⁴⁸⁴
- Epidemie di riacutizzazioni asmatiche gravi possono verificarsi improvvisamente, mettendo sotto pressione il Sistema Sanitario locale. Tali epidemie sono state riportate in associazione con temporali primaverili e polline di logliarello (*Lolium perenne*) o spore fungine,⁴⁸⁵ e con l'esposizione ambientale a polvere di semi di soia.⁴⁸²

Identificazione dei pazienti a rischio di morte correlata ad asma

Oltre ai fattori che aumentano il rischio di riacutizzazione di asma comunemente riconosciuti (**Box 2-2**, pag. 19), alcune caratteristiche si associano specificamente ad un aumentato rischio di morte correlata ad asma (**Box 4-1**). La presenza di uno o più di questi fattori di rischio deve essere prontamente individuata e registrata, e ai pazienti deve essere data l'indicazione di rivolgersi tempestivamente alle strutture sanitarie di emergenza in caso di riacutizzazione dell'asma.

Box 4-1. Fattori che aumentano il rischio di morte correlata ad asma

- Storia di asma quasi fatale che ha richiesto intubazione e ventilazione⁴⁸⁶
- Ricovero⁴⁸⁶ o accesso al Pronto Soccorso per asma negli ultimi 12 mesi
- Uso attuale o recente di corticosteroidi orali (indicatore di gravità dell'evento)⁴⁸⁶
- Pazienti non in terapia con corticosteroidi inalatori^{84,486}
- Abuso di SABA, in particolare l'uso di più di una confezione di salbutamolo (o equivalente) al mese^{101,487}
- Storia di disordini psichiatrici o psicosociali⁹⁵
- Scarsa aderenza alla terapia antiasmatica e/o scarsa aderenza a (o mancanza di) un piano d'azione scritto per asma⁹⁵
- Allergie alimentari confermate e asma^{396,488}

Terminologia

Il termine accademico "esacerbazione/riacutizzazione" è comunemente usato nella letteratura scientifica e clinica, sebbene studi effettuati in ambito ospedaliero riportino più spesso "asma acuto grave". Tuttavia il termine "esacerbazione" non è adatto all'uso nella pratica clinica ed è difficile per molti pazienti pronunciarlo o ricordarlo.^{489,490} Il termine "fase acuta" è più semplice e rende il senso della presenza dell'asma anche quando i sintomi sono assenti. Il termine "attacco" è usato da molti pazienti e operatori sanitari con significati ampiamente variabili, e potrebbe non rendere l'idea del peggioramento graduale.^{489,490} Nella letteratura pediatrica si usa comunemente il termine "episodio", ma non è noto il livello di comprensione di questo termine da parte dei genitori.

DIAGNOSI DI RIACUTIZZAZIONE

La fase acuta o riacutizzazione è un peggioramento sintomatico e funzionale rispetto alla condizione abituale del paziente.¹⁴ La riduzione della funzione respiratoria può essere quantificata mediante test funzionali come la misurazione del picco di flusso espiratorio (PEF) o del volume espiratorio massimo al secondo (VEMS o FEV₁),⁴⁹¹ confrontati con le prove di funzione respiratoria precedenti e con i valori teorici. Durante la fase acuta queste misure costituiscono indicatori più attendibili della gravità della riacutizzazione rispetto ai sintomi. La frequenza dei sintomi può tuttavia essere una misura più sensibile di un inizio di riacutizzazione rispetto al PEF.⁴⁹²

Un ristretto numero di pazienti può avere una scarsa percezione dei propri sintomi e avere un declino della funzione polmonare significativo senza percepire un cambiamento nei sintomi.^{124,125,133} Questa situazione si osserva in particolare nei pazienti con storia di asma quasi fatale e sembra più comune nella popolazione maschile.

Le riacutizzazioni gravi sono potenzialmente mortali e il loro trattamento richiede un'attenta valutazione e uno stretto monitoraggio. Ai pazienti con riacutizzazioni gravi deve essere consigliato di rivolgersi immediatamente al proprio medico o alla più vicina struttura attrezzata per la gestione dell'emergenza.

AUTOGESTIONE DELLA RIACUTIZZAZIONE DI ASMA CON PIANO D'AZIONE SCRITTO

Tutti i pazienti con asma dovrebbero ricevere istruzioni per l'autogestione della malattia come descritto nel Capitolo 3 (pag. 23), incluso il monitoraggio dei sintomi e/o della funzione polmonare, la consegna di un piano d'azione scritto per l'asma e la raccomandazione di sottoporsi a visite di controllo regolari³⁷⁴ (Per i bambini fino a 5 anni, vedi Capitolo 6, pag. 78). Un esempio di modello di piano d'azione scritto per l'asma è incluso nel toolbox GINA, disponibile sul sito web GINA, www.ginasthma.org/gina-implementation-guide.

Opzioni terapeutiche per il piano d'azione scritto d'asma

Un piano d'azione scritto aiuta i pazienti a riconoscere e comportarsi adeguatamente in caso di peggioramento di asma. Il piano deve includere istruzioni specifiche per i pazienti sull'utilizzo dei farmaci al bisogno e di controllo, su come usare corticosteroidi orali (OCS) se necessario (**Box 4-2**) e su quando e come rivolgersi alle strutture sanitarie.

I criteri per potenziare la terapia di controllo potranno variare tra paziente e paziente. Per i pazienti che assumono trattamento di controllo convenzionale con ICS-LABA, il trattamento viene generalmente incrementato quando vi è un cambiamento clinicamente importante rispetto al livello di controllo abituale dell'asma, per esempio se i sintomi di asma interferiscono con le normali attività, o se il PEF ha una riduzione >20% per più di due giorni.³⁷⁹

β₂-agonisti inalatori a breve durata d'azione

Dosi ripetute di broncodilatatori β₂-agonisti a breve durata d'azione (SABA) per via inalatoria forniscono sollievo temporaneo, fino a quando la causa del peggioramento dei sintomi non viene allontanata o l'aumentata dose del trattamento di controllo ha il tempo di agire. La necessità di dosi ripetute superiori a 1-2 assunzioni al giorno segnala la necessità di rivedere, e se possibile aumentare, il trattamento di controllo, soprattutto in caso di mancata risposta all'aumento della terapia con β₂-agonisti. Sebbene la rapida azione del β₂-agonista a lunga durata d'azione formoterolo sia stata studiata nel trattamento dell'attacco di asma nelle strutture sanitarie che gestiscono l'emergenza,³⁵⁶ la sua assunzione mediante inalatore separato non è più raccomandata nell'asma allo scopo di evitare l'eventualità che questo venga utilizzato senza la concomitante assunzione di corticosteroidi inalatori (ICS).

Farmaci inalatori al bisogno

Nei pazienti con asma lieve che assumono una combinazione di ICS a bassa dose-formoterolo come terapia al bisogno (vedere **Box 3-5A**, pag. 28), l'aumento delle dosi al bisogno di ICS-formoterolo in caso di peggioramento dell'asma riduce di due terzi il rischio di gravi riacutizzazioni che richiedono il trattamento con OCS rispetto alla terapia con solo SABA,¹⁷⁴ e risulta non-inferiore al trattamento giornaliero con ICS più SABA al bisogno nel prevenire la progressione verso una riacutizzazione grave.^{174,178} Ai pazienti in terapia con ICS-formoterolo al bisogno deve essere consigliato di consultare un medico se hanno bisogno di più di 12 inalazioni (più di 72 mcg di formoterolo) al giorno.

Nei pazienti che assumono un broncodilatatore β₂-agonista a breve durata d'azione (SABA) per via inalatoria come farmaco d'emergenza, le dosi ripetute di SABA forniscono un sollievo temporaneo fino a quando la causa del peggioramento dei sintomi non viene allontanata o l'aumentata dose del trattamento di controllo ha il tempo di agire. Tuttavia, la terapia al bisogno con SABA è meno efficace nel prevenire la progressione verso una riacutizzazione grave, tale da richiedere il trattamento con OCS, rispetto all'uso di ICS a bassa dose-formoterolo al bisogno, con¹⁷⁷ o senza^{174,178} terapia di controllo giornaliera (v. Capitolo 3).

La necessità di dosi ripetute di SABA superiori a 1-2 assunzioni al giorno segnala la necessità di rivedere, e se possibile aumentare, il trattamento di controllo, soprattutto in caso di mancata risposta all'aumento della terapia con β_2 -agonisti.

Regime di mantenimento e al bisogno con combinazione di ICS a bassa dose (budesonide o beclometasone) e formoterolo

La combinazione di LABA ad azione rapida (formoterolo) e bassa dose di ICS (budesonide o beclometasone) in un singolo inalatore da usare sia per la terapia di controllo che al bisogno è efficace nel migliorare il controllo dell'asma¹⁵⁷ e riduce sia le riacutizzazioni che richiederebbero OCS sia le ospedalizzazioni^{177,202-205} rispetto alla stessa dose o a una dose più alta di terapia di controllo con SABA al bisogno (**Evidenza A**).

La dose massima totale raccomandata di formoterolo nelle 24 ore con questo regime è pari a 72 mcg. L'efficacia di questo regime terapeutico nel prevenire le riacutizzazioni sembra essere dovuta all'intervento a uno stadio molto precoce del peggioramento dell'asma.^{493,494} Questo schema di trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre le riacutizzazioni anche nei bambini di 4-11 anni,²¹⁷ (**Evidenza B**), ma in molti Paesi non è approvato per l'uso in questa fascia di età. Questo approccio non deve essere tentato utilizzando altre terapie di combinazione che contengano LABA a lenta insorgenza di azione, o in caso di insufficiente evidenza circa l'efficacia e la sicurezza di questo regime terapeutico.

Altri regimi di mantenimento con ICS e ICS-LABA

In una revisione sistematica degli studi sull'autogestione dell'asma, i piani d'azione che prevedevano il raddoppio della dose di ICS erano associati ad un miglioramento della prognosi dell'asma e a un ridotto utilizzo delle risorse sanitarie³⁷⁹ (**Evidenza A**). In studi controllati con placebo, il temporaneo raddoppio della dose di ICS non si mostrava efficace⁴⁹⁵ (**Evidenza A**); tuttavia, il ritardo nell'aumentare la dose (mediamente 5-7 giorni^{496,497}) potrebbe aver contribuito all'insuccesso. Sia nell'adulto⁴⁹⁸ sia nel bambino⁴⁹⁹ è sempre più evidente il ruolo di alte dosi di ICS nel prevenire la progressione del peggioramento clinico fino alla vera e propria riacutizzazione. I pazienti che quadruplicavano la dose di ICS (fino a raggiungere i 2000 mcg/die di BDP o equivalenti) dopo una riduzione del PEF ricorrevano in misura significativamente minore all'uso di OCS.⁵⁰⁰ Per gli adulti che assumono una combinazione ICS-LABA come dose fissa per la terapia di controllo, la dose di ICS può essere aumentata aggiungendo ICS con inalatore separato^{498,501} (**Evidenza D**). Ulteriori studi sono necessari per standardizzare questa strategia. In uno studio randomizzato controllato in aperto, condotto nell'ambito delle cure primarie su pazienti adulti e adolescenti in terapia con ICS con o senza LABA, una precoce quadruplicazione della dose (fino a raggiungere i 3200 mcg/die di BDP o equivalenti) è risultata associata a una modesta riduzione della prescrizione di OCS.⁵⁰¹ Tuttavia, uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su bambini tra i 5 e gli 11 anni con elevata aderenza al trattamento con ICS a basse dosi, non ha trovato alcuna differenza nell'incidenza di riacutizzazioni gravi che avrebbero richiesto il trattamento con OCS quando la dose di mantenimento di ICS è stata quintuplicata (fino a raggiungere i 1600 mcg di BDP o equivalenti) rispetto alla continuazione della terapia con una bassa dose di mantenimento.⁵⁰² Data la forma della curva dose-risposta degli ICS, l'effetto dell'aumento delle dosi di mantenimento di ICS in caso di peggioramento dell'asma può essere maggiore se l'aderenza di base è ridotta. In pazienti adulti con un deterioramento acuto dell'asma, un'alta dose di ICS per 7-14 giorni (500-1600 mcg di BDP-HFA o equivalenti) ha un effetto equivalente ad un breve ciclo di OCS⁴⁹⁸ (**Evidenza A**).

Antagonisti recettoriali dei leucotrieni

Per i pazienti che usano antagonisti recettoriali dei leucotrieni (LTRA) come terapia di controllo, non ci sono studi specifici su come gestire il peggioramento dell'asma. Dovrebbe essere gestita secondo giudizio clinico del medico (**Evidenza D**).

Corticosteroidi orali

Per la maggior parte dei pazienti il piano d'azione scritto per asma dovrebbe fornire istruzioni su come e quando iniziare gli OCS. Tipicamente, un breve ciclo di OCS (es. 40-50 mg/die generalmente per 5-7 giorni,⁴⁹⁸ **Evidenza B**) viene usato nei pazienti che:

- Non rispondono ad un aumento del farmaco di controllo e al bisogno per 2-3 giorni
- Peggiorano rapidamente o hanno un PEF o FEV₁ <60% del miglior valore personale o del valore predetto
- Hanno una storia di riacutizzazioni gravi improvvise.

Per i bambini tra i 6 e gli 11 anni, la dose raccomandata di OCS è di 1-2 mg/kg/die fino ad un massimo di 40 mg/die (**Evidenza B**), generalmente per 3-5 giorni. I pazienti devono essere avvisati in merito a possibili effetti indesiderati, quali disturbi del sonno, aumento dell'appetito, reflusso gastroesofageo e variazione del tono dell'umore.⁵⁰³ I pazienti dovrebbero contattare il loro medico prima di iniziare ad assumere OCS (**Evidenza D**).

Verifica della risposta

I pazienti dovrebbero immediatamente rivolgersi al proprio medico o presentarsi presso una struttura sanitaria attrezzata per la gestione dell'emergenza se l'asma continua a peggiorare nonostante l'esecuzione delle istruzioni del piano d'azione scritto per l'asma, o se l'asma peggiora improvvisamente.

Follow-up dopo una riacutizzazione autogestita

Dopo una riacutizzazione autogestita, i pazienti dovrebbero rivolgersi al curante per una rivalutazione entro 1-2 settimane, per verificare il controllo dei sintomi e i fattori di rischio aggiuntivi per nuove riacutizzazioni (**Box 2-2**, pag. 19) e per identificare le cause potenziali della riacutizzazione. Il piano d'azione scritto per l'asma dovrebbe essere verificato per controllare che risponda alle necessità del paziente. Il trattamento di controllo può essere riportato ai dosaggi precedenti la riacutizzazione dopo 2-4 settimane (**Evidenza D**), a meno che l'anamnesi non suggerisca che la riacutizzazione appena avvenuta possa essere attribuibile ad asma scarsamente controllato da lungo tempo. In questo caso, dopo aver ricontrattato la tecnica inalatoria e l'aderenza alla terapia, è indicato uno step-up di terapia (**Box 3-5**, pag. 28).

I pazienti adulti e adolescenti con più di 1-2 riacutizzazioni all'anno nonostante il trattamento da Step 4-5 devono essere inviati ad un Centro specializzato per ulteriori valutazioni (vedere albero decisionale nel Capitolo 3E, pag. 50).

GESTIONE DELLA RIACUTIZZAZIONE ASMATICA IN MEDICINA GENERALE

Valutazione della gravità della riacutizzazione

Una breve anamnesi mirata e un esame obiettivo specifico dovrebbero essere condotti contemporaneamente all'immediato inizio della terapia. Se il paziente mostra i segni di una riacutizzazione grave o potenzialmente mortale, deve essere iniziato il trattamento con SABA, corticosteroidi orali e ossigenoterapia mentre si organizza il trasferimento urgente del paziente alle strutture sanitarie attrezzate per l'emergenza, dove il monitoraggio e le competenze sono più rapidamente disponibili. Le riacutizzazioni più lievi possono essere gestite nell'ambito della medicina di base, a seconda delle risorse disponibili e della competenza del medico.

Box 4-2. Autogestione del deterioramento dell'asma con un piano d'azione scritto negli adulti e negli adolescenti
Un'educazione efficace all'autogestione dell'asma necessita di:

- Automonitoraggio dei sintomi e/o della funzione polmonare
- Piano d'azione scritto per l'asma
- Regolari controlli medici



Farmaci	Cambiamenti a breve termine (1-2 settimane) in caso di peggioramento	Livello di evidenza
Aumento del farmaco al bisogno: ICS bassa dose-formoterolo*	Aumentare la frequenza dell'uso al bisogno (formoterolo totale massimo 72 mcg/die)	A
β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA)	Aumentare la frequenza dell'uso di SABA al bisogno Per lo spray, aggiungere distanziatore	A A
Aumento della terapia di controllo abituale: ICS-formoterolo di mantenimento e al bisogno*	Continuare la terapia con ICS-formoterolo di mantenimento e aumentare l'uso dello stesso farmaco al bisogno* (dose massima formoterolo 72 mcg/die)	A
ICS di mantenimento con SABA al bisogno	Negli adulti e negli adolescenti, quadruplicare la dose di ICS. Nei bambini con elevata aderenza, l'aumento di 5 volte della dose di ICS non è efficace	B
ICS-formoterolo di mantenimento con SABA al bisogno	Quadruplicare la terapia di controllo ICS-formoterolo (max 72 mcg/die formoterolo)	B
ICS-altro LABA di mantenimento con SABA al bisogno	Passare alla dose superiore della combinazione ICS-altro LABA o considerare l'aggiunta di ICS con inalatore separato fino a quadruplicare la dose di ICS	D
Aggiunta di corticosteroidi orali (OCS) e contattare il medico; verificare la risposta prima della sospensione		
OCS (prednisone o prednisolone)	Aggiungere OCS per le riacutizzazioni gravi (ad es. PEF o FEV ₁ <60% del miglior valore personale o del predetto) o pazienti che non rispondono al trattamento nelle 48 h. Una volta iniziata la terapia, è preferibile somministrare la dose al mattino	A
	<i>Adulti:</i> prednisolone 40-50 mg/die, per circa 5-7 giorni <i>Bambini di 6-11 anni:</i> 1-2 mg/kg/die fino ad un massimo di 40 mg, per circa 3-5 giorni	D
	La riduzione graduale della dose non è necessaria se gli OCS vengono somministrati per meno di 2 settimane	B

FEV₁: volume espiratorio massimo al secondo; ICS: corticosteroidi inalatori; PEF: picco di flusso espiratorio; SABA: β_2 -agonisti a breve durata d'azione. Le opzioni sono elencate per livelli di evidenza. *ICS-formoterolo al bisogno per il sollievo dai sintomi nell'asma lieve (*off-label*), o come parte del regime di mantenimento e al bisogno: budesonide o beclometasone a bassa dose e formoterolo. In molti Paesi questo schema di terapia non è approvato per bambini al di sotto di 12 anni.

Anamnesi

L'anamnesi dovrebbe includere:

- Tempo di insorgenza e causa (se nota) dell'attuale riacutizzazione
- Gravità dei sintomi di asma, inclusi la limitazione alle attività e i disturbi del sonno
- Eventuali sintomi di anafilassi
- Fattori di rischio per morte correlata ad asma (**Box 4-1**, pag. 62)
- La terapia attuale, di controllo e d'emergenza, inclusi dosi e inalatori prescritti, l'aderenza, eventuali cambiamenti nella dose e risposta alla terapia.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo dovrebbe valutare:

- Segni di gravità della riacutizzazione (**Box 4-3**, pag. 66) e segni vitali (livello di coscienza, temperatura, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, capacità di completare frasi, uso dei muscoli accessori, respiro sibilante).
- Complicanze (ad es. anafilassi, polmonite, pneumotorace).
- Segni di condizioni alternative che possono spiegare la dispnea acuta (ad es. scompenso cardiaco, ostruzione laringea inducibile, inalazione di corpo estraneo o embolia polmonare).

Misurazioni oggettive

- Pulsossimetria: livelli di saturazione <90% segnalano la necessità di una terapia aggressiva sia nei bambini che negli adulti.
- PEF nei pazienti con più di 5 anni (**Box 4-3**, pag. 66).

Trattamento delle riacutizzazioni in medicina generale

La terapia iniziale principale prevede somministrazioni ripetute di broncodilatatori a breve durata d'azione per via inalatoria, precoce introduzione di corticosteroidi sistemici e ossigenoterapia.⁴⁹¹ L'obiettivo è quello di ridurre rapidamente la limitazione al flusso aereo e l'ipossiemia, intervenire sull'infiammazione sottostante e prevenire le ricadute.

β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione

Per le riacutizzazioni da lievi a moderate la somministrazione ripetuta di SABA inalatori (fino a 4-10 spruzzi, ogni 20 minuti per la prima ora) è solitamente il modo più efficace ed efficiente per raggiungere una rapida reversibilità della limitazione al flusso aereo⁵⁰⁴ (**Evidenza A**). Dopo la prima ora, la dose di SABA richiesta varia da 4-10 puffs ogni 3-4 ore fino a 6-10 puffs ogni 1-2 ore o più frequenti. Dosi aggiuntive di SABA non sono necessarie se si ha una buona risposta al trattamento iniziale (cioè PEF >60-80% del teorico o del miglior valore personale per 3-4 ore).

La somministrazione dei SABA tramite spray con distanziatore porta a miglioramento della funzione polmonare simile a quello che si ha utilizzando l'aerosol^{504,505} (**Evidenza A**); tuttavia, in questi studi non erano inclusi pazienti con riacutizzazioni gravi. La somministrazione più vantaggiosa è rappresentata da spray con distanziatore,⁵⁰⁶ sempre che i pazienti li sappiano usare. Per eliminare la carica elettrostatica sulla sua parete, il distanziatore dovrebbe essere stato precedentemente lavato con detergente e asciugato all'aria per essere pronto all'uso immediato.

Ossigenoterapia (se disponibile)

L'ossigenoterapia dovrebbe essere somministrata sulla base della pulsossimetria (se disponibile) per mantenere la saturazione d'ossigeno intorno al 93-95% (94-98% per i bambini di 6-11 anni). Questa modalità di somministrazione dà esito clinico migliore rispetto all'alto flusso di ossigeno al 100%.^{507,509} (**Evidenza B**). Se la pulsossimetria non fosse disponibile, l'ossigeno va comunque somministrato, ma lo stato di coscienza e la fatica respiratoria devono essere attentamente monitorati.

Corticosteroidi sistemici

Gli OCS dovrebbero essere somministrati immediatamente, specialmente se le condizioni del paziente si stanno deteriorando e/o le dosi di farmaco d'emergenza e di terapia di controllo sono già state aumentate (**Evidenza B**). La dose raccomandata per gli adulti è 1 mg di prednisolone/kg/die o equivalenti fino a un massimo di 50 mg/die, e 1-2 mg/kg/die fino a un massimo di 40 mg/die per i bambini di 6-11 anni. La terapia con OCS dovrebbe essere generalmente continuata per 5-7 giorni^{510,511} (**Evidenza B**). I pazienti devono essere avvisati in merito a possibili effetti indesiderati, quali disturbi del sonno, aumento dell'appetito, reflusso gastroesofageo e variazione del tono dell'umore.⁵⁰³

Farmaci di controllo

Ai pazienti che stanno già assumendo una terapia di controllo occorrerà aumentarne la dose per le successive 2-4 settimane, come riportato nel **Box 4-2**. Ai pazienti che ancora non assumono una terapia di controllo, andrà prescritto un trattamento a base di ICS, dal momento che il trattamento dell'asma con solo SABA non è più raccomandato. Una riacutizzazione che abbia richiesto l'intervento del medico aumenta il rischio di riacutizzazioni future (**Box 2-2**).

Antibiotici (non raccomandati)

Gli studi non supportano un ruolo degli antibiotici nelle riacutizzazioni di asma a meno che non ci sia una forte evidenza di infezione respiratoria (ad es. febbre, espettorato purulento o evidenza radiografica di polmonite).⁵¹² Prima di prendere in considerazione la somministrazione di antibiotico deve essere messo in atto un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi.

Controllo della risposta

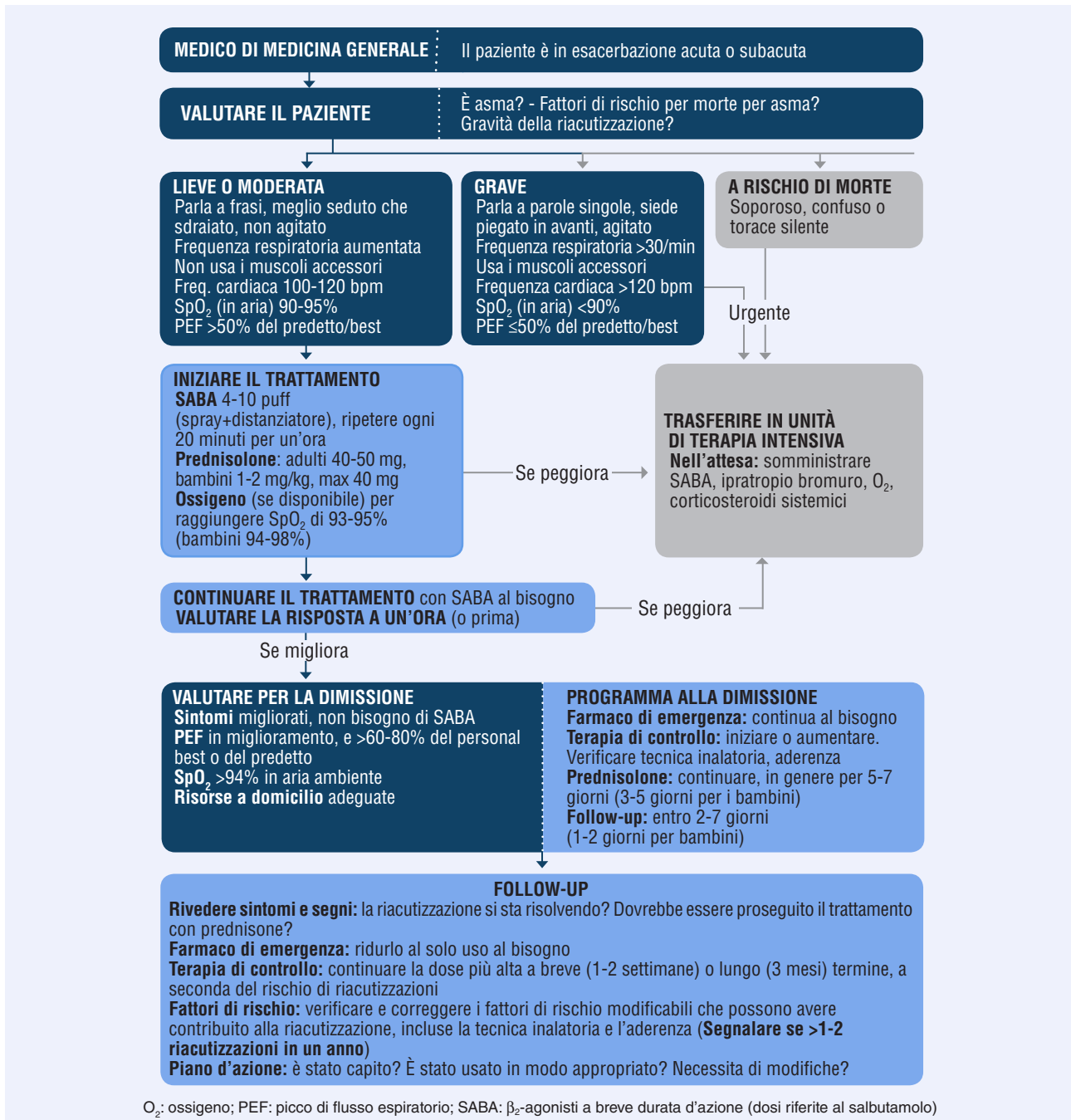
I pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento, che dovrà essere modificato in base alla risposta. I pazienti che si presentano con sintomi di riacutizzazione severa o a potenziale rischio di morte (**Box 4-3**), che non rispondono al trattamento, o continuano a peggiorare devono essere immediatamente trasferiti a una struttura sanitaria attrezzata per l'emergenza. I pazienti con scarsa o lenta risposta al trattamento con SABA dovrebbero essere strettamente monitorati.

Se possibile, dopo l'inizio della terapia con SABA andrebbe monitorata la funzione polmonare. Il trattamento dovrà essere proseguito fino a che il PEF o il FEV₁ raggiungono un plateau o ritornano al precedente miglior valore del paziente. A quel punto si deciderà se dimettere il paziente o trasferirlo a una struttura sanitaria attrezzata per l'emergenza.

Follow-up

La terapia alla dimissione deve includere un farmaco di emergenza per l'uso al bisogno, un breve ciclo di OCS e una terapia di controllo. Il trattamento con solo SABA non è raccomandato. La tecnica inalatoria e l'aderenza alla terapia devono essere verificate prima della dimissione. Si devono invitare i pazienti ad utilizzare il farmaco inalatore solo al bisogno, piuttosto che regolarmente. Una visita di controllo dovrebbe essere programmata entro 2-7 giorni dalla dimissione, a seconda delle condizioni cliniche e sociali.

Alla visita di follow-up il medico dovrà valutare se la riacutizzazione si è risolta e se il trattamento con OCS può essere sospeso. Il medico dovrà controllare il livello di controllo dei sintomi e i fattori di rischio, indagare le potenziali cause della riacutizzazione e rivedere il piano d'azione scritto (o fornirne uno se il paziente non lo avesse). In generale, la terapia di controllo può essere riportata al livello precedente 2-4 settimane dopo la riacutizzazione, a meno che questa non sia stata preceduta da sintomi suggestivi di un asma in scarso controllo da lungo tempo. In questo caso, dopo aver ricontrollato la tecnica inalatoria e l'aderenza, è indicato uno step-up di terapia (**Box 3-5**, pag. 28).

Box 4-3. Gestione della riacutizzazione asmatica in medicina generale (adulti, adolescenti, bambini di 6-11 anni)

GESTIONE DELLA RIACUTIZZAZIONE ASMATICA IN PRONTO SOCCORSO

Le gravi riacutizzazioni di asma sono emergenze mediche potenzialmente fatali, gestite in maniera più sicura in una struttura attrezzata per l'emergenza come il Pronto Soccorso (**Box 4-4**). La gestione dell'asma in unità di terapia intensiva va oltre lo scopo di questo report; per questo aspetto, si rimanda a una review recente e esauriente del problema.⁵¹³

Valutazione

Anamnesi

Se possibile, contemporaneamente all'immediato inizio della terapia andrebbe raccolta una breve anamnesi e praticato l'esame obiettivo.

- Momento di insorgenza e causa (se nota) dell'attuale riacutizzazione

- Gravità dei sintomi di asma, inclusi la limitazione alle attività e i disturbi del sonno
- Eventuali sintomi di anafilassi
- Fattori di rischio di morte correlata ad asma (**Box 4-1**, pag. 62)
- La terapia attuale, di controllo e d'emergenza, inclusi dosi e dispositivi prescritti, aderenza, eventuali cambiamenti nella dose e risposta alla terapia attuale.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo deve valutare:

- Segni della gravità della riacutizzazione (**Box 4-4**), compresi i parametri vitali (ad es. livello di coscienza, temperatura, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, capacità di completare frasi, uso dei muscoli accessori)
- Complicanze (ad es. anafilassi, polmonite, atelettasia, pneumotorace o pneumomediastino)

- Segni di condizioni alternative che potrebbero spiegare dispnea acuta (ad es. scompenso cardiaco, ostruzione laringea inducibile, inalazione di corpo estraneo o embolia polmonare).

Misurazioni oggettive

Sono inoltre necessarie misurazioni oggettive perché l'esame obiettivo da solo potrebbe non dare indicazioni sufficienti sulla gravità della riacutizzazione.^{514,515} Tuttavia, i pazienti, e non i dati di laboratorio, devono essere al centro del trattamento.

- **Misura della funzione polmonare:** è fortemente raccomandata. Se possibile, senza che ciò causi un ingiustificato ritardo nel trattamento, il PEF o il FEV₁ dovrebbero essere misurati prima dell'inizio della terapia, anche se può essere difficile sottoporre a spirometria i bambini con asma acuto. La funzione respiratoria dovrebbe essere ricontrollata dopo un'ora e monitorata successivamente fino a che non si sia ottenuta una chiara risposta al trattamento o si sia raggiunto un plateau.
- **Saturazione dell'ossigeno:** dovrebbe essere strettamente monitorata, preferibilmente mediante pulsiossimetria. È utile soprattutto nei bambini se non sono in grado di misurare il PEF. Nei bambini, la saturazione dell'ossigeno è normalmente >95% e una saturazione <92% è un fattore predittivo della necessità di ospedalizzazione⁵¹⁶ (**Evidenza C**). Livelli di saturazione <90% sia nei bambini che negli adulti indicano la necessità di trattamento energico. A seconda dell'urgenza clinica, la saturazione dovrebbe essere misurata prima di somministrare ossigeno, o 5 minuti dopo la cessazione o quando la saturazione si sia stabilizzata.
- **L'emogasanalisi arteriosa non è sempre necessaria:**⁵¹⁷ va presa in considerazione per pazienti con PEF o FEV₁ <50% del predetto⁵¹⁸ o per coloro che non rispondono al trattamento iniziale o vanno incontro a un progressivo peggioramento. L'ossigenoterapia deve essere continuata mentre si fa l'analisi. Durante una riacutizzazione asmatica, la PaCO₂ è spesso inferiore alla norma (<40 mmHg). L'affaticamento e la sonnolenza possono essere indicativi di un progressivo aumento della PaCO₂ e della necessità di intubazione. Una PaO₂ <60 mmHg (8 kPa) e una PaCO₂ normale o aumentata (specialmente se >45 mmHg, 6 kPa) sono indicative di insufficienza respiratoria.
- **Radiografia del torace (Rx) non è raccomandata di routine:** negli adulti, la radiografia del torace deve essere presa in considerazione se si sospetta un problema cardiopolmonare complicante o alternativo alla diagnosi di asma (specialmente nei pazienti anziani), o per quei pazienti che non rispondono al trattamento e uno pneumotorace sia difficile da diagnosticare clinicamente.⁵¹⁹ Lo stesso vale per i bambini, nei quali l'Rx non è raccomandata di routine a meno che non ci siano segni indicativi di pneumotorace, di malattie parenchimali o di inalazione di corpo estraneo. Caratteristiche associate con segni di positività all'Rx torace includono febbre, assenza di storia familiare di asma e reperti polmonari obiettivi localizzati.⁵²⁰

Trattamento della riacutizzazione asmatica in Pronto Soccorso

I seguenti trattamenti vengono generalmente somministrati contemporaneamente allo scopo di ottenere un rapido miglioramento.⁵²¹

Ossigeno

Per raggiungere una saturazione dell'ossigeno arterioso pari al 93-95% (94-98% nei bambini di 6-11 anni), l'ossigeno deve essere somministrato mediante cannule nasali o maschera. Nelle riacutizzazioni gravi, una terapia con ossigeno a basso flusso, regolato in base ai valori misurati con pulsiossimetro per mantenere la saturazio-

ne al 93-95%, è associata a risultati migliori rispetto alla somministrazione di ossigeno al 100% ad alto flusso⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹ (**Evidenza B**). La mancata disponibilità di pulsiossimetro non deve comunque impedire la somministrazione di ossigeno (**Evidenza D**). Una volta stabilizzato il paziente, considerare la progressiva riduzione dell'ossigenoterapia usando l'ossimetria per valutare la necessità di proseguire tale terapia.

β₂-agonisti a breve durata d'azione

I SABA inalatori devono essere somministrati più volte nei pazienti che si presentano con asma acuto. La somministrazione più vantaggiosa ed efficace è tramite spray con un distanziatore^{504,506} (**Evidenza A**). Le prove sono meno forti per l'asma grave e l'asma quasi fatale. Revisioni sistematiche della letteratura sull'efficacia dell'uso di SABA intermittente rispetto all'uso continuo hanno dato risultati contrastanti. Una revisione non ha trovato differenza significativa nella funzione polmonare o nella necessità di ricovero in ospedale⁵²² ma una successiva revisione, che comprendeva anche altri studi, ha riscontrato una riduzione dei ricoveri e una migliore funzione polmonare nei pazienti trattati con nebulizzazione continuativa rispetto alla nebulizzazione intermittente, specialmente nei pazienti con peggiore funzione polmonare.⁵²³ Un precedente studio condotto su pazienti ricoverati trovava invece che la terapia intermittente al bisogno portava ad una riduzione significativa della degenza, a un minor numero di somministrazioni e a una minore incidenza di palpitazioni rispetto alla terapia intermittente somministrata ogni 4 ore.⁵²⁴ Per i pazienti ospedalizzati, quindi, un approccio ragionevole all'uso di SABA inalatori nelle riacutizzazioni sarebbe quello di iniziare con una terapia continuativa, seguita da una terapia intermittente al bisogno.

Non c'è alcuna evidenza che supporti l'uso routinario di β₂-agonisti per via endovenosa in pazienti con riacutizzazioni asmatiche gravi⁵²⁵ (**Evidenza A**).

Epinefrina (per anafilassi)

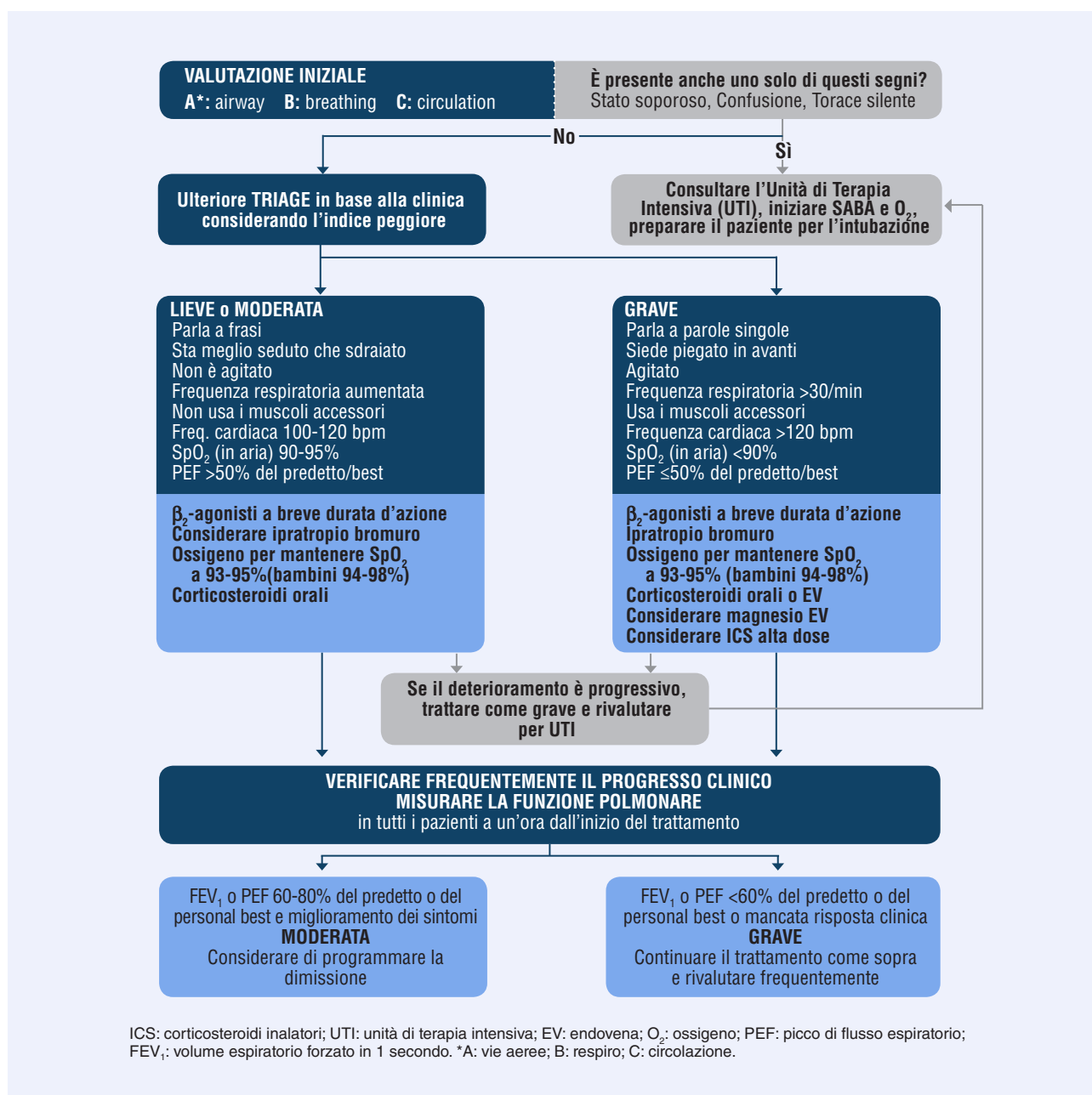
L'epinefrina (adrenalina) per via intramuscolare è indicata in aggiunta alla terapia standard in caso di asma acuto associato a anafilassi e angioedema. Non è indicata per l'uso routinario nelle esacerbazioni di asma che non abbiano queste caratteristiche.

Corticosteroidi sistemici

I corticosteroidi sistemici accelerano la risoluzione delle riacutizzazioni e prevengono le ricadute, e dovrebbero essere utilizzati per trattare qualunque tipo di riacutizzazione, ad eccezione di quelle molto lievi, negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di 6-11 anni⁵²⁶⁻⁵²⁸ (**Evidenza A**). Se possibile, i corticosteroidi sistemici devono essere somministrati al paziente entro un'ora dall'accesso.^{527,528} L'uso dei corticosteroidi sistemici al Pronto Soccorso è particolarmente importante se:

- Il trattamento iniziale con SABA non riesce a produrre un miglioramento duraturo dei sintomi
- L'esacerbazione si è sviluppata mentre il paziente stava assumendo OCS
- Il paziente ha una storia di precedenti riacutizzazioni che hanno richiesto OCS.

Via di somministrazione: la somministrazione orale è efficace quanto l'endovenosa. La via orale è preferibile perché è più rapida, meno invasiva e meno costosa.^{529,530} Per i bambini, una soluzione/sospensione orale è da preferirsi alle compresse. Gli OCS necessitano di almeno 4 ore per determinare un miglioramento clinico. I corticosteroidi possono essere somministrati per via endovenosa quando i pazienti sono troppo dispnoici per deglutire, se hanno vomito o quando il paziente necessita di ventilazione non invasiva o di intubazione. Nei pazienti dimessi dal Pronto Soccorso, i corticosteroidi per via intramuscolare possono rappresentare un'alternativa a un ciclo di OCS per preveni-

Box 4-4. Gestione della riacutizzazione asmatica in Pronto Soccorso

re le ricadute,⁵³¹ specialmente se c'è il rischio di una scarsa aderenza alla terapia orale.⁵³² Tuttavia, non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare i corticosteroidi per via intramuscolare rispetto ai corticosteroidi orali.⁵³³

Dosaggio: dosi giornaliere di OCS equivalenti a 50 mg di prednisolone in singola dose al mattino, o 200 mg di idrocortisone in dosi refratte, sono adeguate per la maggior parte dei pazienti (**Evidenza B**). Per i bambini è considerata adeguata una dose di OCS di 1-2 mg/kg fino ad un massimo di 40 mg/die.⁵³⁴

Durata: è stato dimostrato che, per gli adulti, cicli di 5 giorni o di 7 giorni sono efficaci quanto cicli di 10 giorni o di 14 giorni rispettivamente,^{510,511} mentre per i bambini un ciclo di 3-5 giorni è generalmente considerato sufficiente (**Evidenza B**). Può essere usato anche il desametasone per via orale per 1-2 giorni,⁵³⁵ ma c'è il rischio di comparsa di effetti collaterali metabolici se il trattamento di protrae oltre i 2 giorni.^{536,537} Gli studi in cui tutti i pazienti stavano assumendo ICS di mantenimento dopo la dimissione suggeriscono che scalare la dose di OCS, sia nel breve termine⁵³⁸ sia nell'arco di alcune settimane,⁵³⁹ non comporta alcun beneficio (**Evidenza B**).

Corticosteroidi inalatori

Al Pronto Soccorso: alte dosi di ICS somministrate entro la prima ora dall'accesso riducono la necessità di ricovero nei pazienti che non stanno assumendo corticosteroidi sistemici⁵²⁸ (**Evidenza A**). Le evidenze dell'utilità della somministrazione di ICS in aggiunta ai corticosteroidi sistemici sono contrastanti⁵²⁸ (**Evidenza B**). Complessivamente, gli ICS sono ben tollerati; tuttavia, il costo è un fattore rilevante e il tipo di farmaco, la dose e la durata del trattamento con ICS nella gestione dell'asma al Pronto Soccorso rimangono aspetti non chiariti.

Alla dimissione: ai pazienti dovrà essere prescritto un trattamento continuativo e regolare con ICS, dal momento che avere una riacutizzazione grave rappresenta un fattore di rischio per riacutizzazioni future (**Evidenza B**) (**Box 2-2**, pag. 19) e i farmaci a base di ICS riducono significativamente il rischio di morte correlata ad asma e il rischio di ricovero in ospedale¹⁷⁰ (**Evidenza A**). Il trattamento con solo SABA non è più raccomandato. Una revisione sistematica della letteratura non ha trovato differenze significative nei risultati a breve termine, quali ricadute che

richiedano il ricovero in ospedale, sintomi e qualità della vita, quando gli ICS venivano aggiunti ai corticosteroidi sistemici dopo la dimissione.⁵⁴⁰ Ci sarebbero tuttavia alcune evidenze riguardo a un'efficacia degli ICS post-dimissione simile a quella dei corticosteroidi sistemici nelle riacutizzazioni più lievi, ma i limiti di confidenza dello studio erano ampi.⁵⁴⁰ (**Evidenza B**). Il costo può essere un fattore importante riguardo all'uso di ICS ad alte dosi e ulteriori studi sono necessari per stabilire il loro ruolo.⁵⁴⁰

Altri trattamenti

Ipratropio bromuro

Per adulti e bambini con riacutizzazioni da moderate a severe, il trattamento al Pronto Soccorso con SABA e ipratropio, un anticolinergico a breve durata d'azione, si associava a un minor numero di ricoveri e a un maggiore incremento del PEF e del FEV₁ rispetto all'uso del solo SABA.⁵⁴¹⁻⁵⁴³ Tuttavia, uno studio ha dimostrato che, nei bambini ricoverati dopo trattamento intensivo per l'asma al Pronto Soccorso, l'aggiunta di ipratropio bromuro al SABA per aerosol e ai corticosteroidi sistemici non produceva benefici aggiuntivi.⁵⁴⁴

Aminofillina e teofillina

L'aminofillina e la teofillina per via endovenosa non dovrebbero essere usate nella gestione delle riacutizzazioni di asma data la scarsa efficacia e il basso profilo di sicurezza rispetto alla maggiore efficacia e relativa sicurezza dei SABA.⁵⁴⁵ L'uso di aminofillina per via endovenosa è associato a effetti collaterali gravi e potenzialmente fatali, soprattutto in pazienti già trattati con teofillina a rilascio prolungato. Negli adulti con gravi riacutizzazioni di asma, un trattamento aggiuntivo con aminofillina non migliora i risultati rispetto all'uso dei soli SABA.⁵⁴⁵

Magnesio

Magnesio solfato per via endovenosa non è raccomandato per l'uso routinario nelle riacutizzazioni di asma; tuttavia, la somministrazione di 2 g in singola infusione di 20 minuti riduce il numero di ricoveri in alcuni pazienti, compresi gli adulti con FEV₁ <25-30% del predetto all'accesso, gli adulti e i bambini che non rispondono al trattamento iniziale e hanno persistente ipossiemia, e i bambini il cui FEV₁ non raggiunge il 60% del predetto dopo 1 ora di trattamento.⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁸ (**Evidenza A**). Gli studi randomizzati controllati che hanno escluso i pazienti con asma più grave non hanno mostrato alcun beneficio dall'aggiunta di magnesio solfato per via endovenosa o aerosol rispetto al placebo nel trattamento routinario delle riacutizzazioni di asma in adulti e adolescenti⁵⁴⁹⁻⁵⁵¹ o bambini^{550,552} (**Evidenza B**).

Terapia con elio-ossigeno

Una revisione sistematica di studi che confrontano elio-ossigeno con aria-ossigeno suggerisce che non ci sia un ruolo per questo tipo di intervento nelle cure di routine (**Evidenza B**), ma può essere considerato per i pazienti che non rispondono alla terapia standard.⁵⁵³

Antagonisti recettoriali dei leucotrieni

L'**Evidenza A** supporto del ruolo degli antagonisti recettoriali dei leucotrieni (LTRAs) per via orale o endovenosa nell'asma acuto è limitata. Piccoli studi hanno dimostrato un miglioramento della funzione polmonare,^{554,555} ma il ruolo clinico di questi agenti necessita di ulteriori studi.

Combinazioni ICS-LABA

Il ruolo di questi farmaci al Pronto Soccorso o in ospedale non è chiaro. Uno studio ha dimostrato che l'uso al Pronto Soccorso della combinazione budesonide-formoterolo ad alte dosi in pazienti già in trattamento con prednisolone aveva un'efficacia e un profilo di sicurezza simili a quelli dei SABA,^{550,556} ma sono necessari ulteriori studi.

Un altro studio ha esaminato l'aggiunta di salmeterolo agli OCS nei pazienti ricoverati, ma la sua potenza non era sufficiente per sostenere una raccomandazione.⁵⁵⁷

Antibiotici (non raccomandati)

Non ci sono prove a supporto di un ruolo degli antibiotici nelle riacutizzazioni di asma a meno che non sia fortemente comprovata la presenza di un'infezione polmonare (febbre o espettorato purulento o evidenza radiografica di polmonite).⁵¹² Prima degli antibiotici, deve essere messo in atto un trattamento con corticosteroidi ad alte dosi.

Sedativi

La sedazione deve essere evitata durante le riacutizzazioni di asma perché i farmaci ansiolitici e ipnotici causano depressione respiratoria. È stata riportata un'associazione tra l'uso di questi farmaci e le morti per asma evitabili.^{558,559}

Ventilazione non-invasiva (NIV)

Le evidenze sul ruolo della NIV nell'asma sono deboli. Una revisione sistematica della letteratura ha identificato 5 studi che coinvolgevano 206 partecipanti con riacutizzazione asmatica grave trattati con NIV o placebo.⁵⁶⁰ Due studi non trovavano differenze riguardo alla necessità di intubazione endotracheale, mentre uno studio osservava un minor numero di ricoveri nel gruppo trattato con NIV. Nessuno dei due studi riportava casi di morte nei pazienti studiati. Date le piccole dimensioni degli studi, non si possono proporre raccomandazioni. Se si decide di utilizzare la NIV, il paziente deve comunque essere strettamente monitorato (**Evidenza D**). Il tentativo di trattamento con NIV non deve essere fatto nei pazienti agitati, e non si deve ricorrere alla sedazione per poter sottoporre i pazienti alla NIV (**Evidenza D**).

Rivalutazione della risposta

Lo stato clinico e la saturazione dell'ossigeno devono essere rivalutate frequentemente, adattando il trattamento successivo in base della risposta del paziente (**Box 4-4**, pag. 68). La funzione polmonare dovrebbe essere misurata dopo un'ora, cioè dopo i primi 3 trattamenti con broncodilatatore, e i pazienti che peggiorano nonostante il trattamento intensivo con broncodilatatori e corticosteroidi devono essere rivalutati per il trasferimento all'unità di terapia intensiva.

Criteri decisionali per ricovero/dimissione dal Pronto Soccorso

Da analisi retrospettive, lo stato clinico (inclusa la capacità di mantenere la posizione sdraiata) e la funzione polmonare valutati un'ora dopo l'inizio del trattamento sono fattori predittivi della necessità di ricovero più affidabili di quanto lo siano le condizioni del paziente al momento dell'arrivo al Pronto Soccorso.^{561,562}

Le raccomandazioni, basate sul parere di esperti, espresse in un altro studio erano:⁵⁶³

- Se il FEV₁ o il PEF pre-trattamento è <25% del predetto o del miglior valore personale, o il FEV₁ o il PEF post-trattamento <40% del predetto o del miglior valore personale, è raccomandato il ricovero in ospedale.
- Se la funzione polmonare post-trattamento è intorno al 40-60% del predetto, la dimissione è possibile dopo aver considerato i fattori di rischio del paziente (**Box 4-1**, pag. 62) e la disponibilità di risorse per la prosecuzione delle cure a domicilio.
- Se la funzione polmonare post-trattamento è >60% del predetto o del miglior valore personale, la dimissione è raccomandata dopo aver considerato i fattori di rischio del paziente e la disponibilità di risorse per la prosecuzione delle cure a domicilio.

Altri fattori associati con l'aumentata probabilità della necessità di ricovero includono:⁵⁶⁴⁻⁵⁶⁶

- Sesso femminile, età avanzata, etnia non caucasica

Box 4-5. Gestione dopo la dimissione dall'ospedale o dal Pronto Soccorso

Farmaci
<p>Corticosteroidi inalatori (ICS) Iniziare gli ICS prima della dimissione, se non precedentemente prescritti (Box 3-4, pag. 27). Ai pazienti già in terapia con ICS inalatori si deve generalmente aumentare la dose per 2-4 settimane (Box 4-2, pag. 64) e ricordare l'importanza dell'aderenza nell'uso quotidiano.</p> <p>Corticosteroidi orali (OCS) Prescrivere almeno un ciclo di 5-7 giorni di OCS negli adulti (40-50 mg/die di prednisolone o equivalenti) e di 3-5 giorni per i bambini (1-2 mg/kg/die fino ad un massimo di 40 mg/die). Rivalutare i progressi compiuti prima di sospendere il trattamento con OCS. Per i pazienti considerati a rischio di scarsa aderenza, possono essere considerati i corticosteroidi per via intramuscolare⁵³³ (Evidenza B).</p> <p>Farmaco d'emergenza Riportare il farmaco d'emergenza dall'uso regolare all'uso al bisogno, basandosi sul miglioramento dei sintomi e dei dati obiettivi. Se in Pronto Soccorso o durante il ricovero è stato usato ipratropio bromuro, questo può essere interrotto rapidamente, dato che è poco probabile che il beneficio si protragga nel tempo.</p>
Fattori di rischio che hanno contribuito alla riacutizzazione
<p>Identificare i fattori di rischio che possono aver contribuito alla riacutizzazione e sviluppare strategie per ridurre i rischi modificabili (Box 3-8, pag. 35). Una riacutizzazione sufficientemente grave da richiedere il ricovero in ospedale può dipendere dall'esposizione ad irritanti o ad allergeni, da un inadeguato trattamento a lungo termine, da problemi di aderenza e/o mancanza di un piano d'azione scritto, così come da fattori non evitabili come le infezioni virali delle vie respiratorie.</p>
Capacità di autogestione e piano d'azione scritto
<ul style="list-style-type: none"> • Verificare la tecnica inalatoria (Box 3-12, pag. 42) • Verificare la tecnica di misurazione del PEF se utilizzato • Fornire un piano d'azione scritto (Box 4-2, pag. 64) o verificare quello esistente, alla dimissione o subito dopo. I pazienti dimessi dal Pronto Soccorso con un piano d'azione e un misuratore di PEF hanno una prognosi migliore dei pazienti dimessi senza tali provvedimenti.⁵⁶⁷ • Valutare la reazione del paziente all'esacerbazione. Se è stata inadeguata, rivedere il piano d'azione e fornire indicazioni scritte da seguire se l'asma peggiora di nuovo.^{567,568} • Verificare l'uso della terapia di controllo da parte del paziente prima e durante l'esacerbazione. È stata rapidamente aumentata e di quanto? Sono stati aggiunti gli OCS e se non, perché? Considerare di fornire un breve ciclo di OCS da tenere a portata di mano per le successive riacutizzazioni.
Appuntamento di follow-up
<p>Una visita di controllo entro 2 giorni dalla dimissione dovrà essere programmata con il medico che abitualmente segue il paziente, per assicurarsi che il trattamento venga proseguito, che i sintomi di asma siano ben controllati e che la funzione polmonare del paziente raggiunga il miglior valore personale (se noto).</p>
<p>ICS: corticosteroidi inalatori; OCS: corticosteroidi orali; PEF: picco di flusso espiratorio.</p>

- Uso di più di 8 inalazioni di β_2 -agonisti nelle precedenti 24 ore.
- Gravità della riacutizzazione (necessità di rianimazione o di intervento medico urgente all'arrivo, frequenza respiratoria >22 atti respiratori/minuto, saturazione di ossigeno <95%, PEF finale <50% del predetto).
- Riacutizzazioni gravi (intubazioni, ricoveri per asma) all'anamnesi.
- Precedenti visite ambulatoriali non programmate o accessi al Pronto Soccorso che abbiano richiesto l'uso di OCS.

Complessivamente, questi fattori di rischio dovrebbero essere considerati dal personale medico al momento di decidere se ricoverare o dimettere i pazienti asmatici trattati nell'ambito di una struttura dedicata alla gestione dell'emergenza. Dovrebbero essere considerate anche le condizioni sociali del paziente.

Programmare la dimissione

Prima della dimissione dal Pronto Soccorso o dall'ospedale, deve essere programmata una visita di controllo entro una settimana e devono essere affrontate le strategie rivolte a migliorare la gestione dell'asma, inclusi i farmaci, la capacità di usare gli inalatori e un piano d'azione scritto (**Box 4-5**).²⁴⁸

Follow-up dopo accesso al Pronto Soccorso o ricovero per asma

Nelle settimane successive alla dimissione, il paziente dovrà essere rivisto regolarmente dal medico curante fino a che non si sia ottenuto un buon controllo dei sintomi e si sia raggiunto o oltrepassato il miglior valore personale di funzione polmonare. Incentivi quali l'accesso gratuito ai

mezzi di trasporto o promemoria telefonici migliorano il follow-up a livello di medicina di base ma non hanno mostrato alcun effetto sui risultati a lungo termine.²⁴⁸

I pazienti dimessi dopo un accesso al Pronto Soccorso o dopo un ricovero per asma dovranno essere segnalati per un programma educativo per l'asma, se disponibile. I pazienti che sono stati ricoverati possono essere particolarmente ricettivi a informazioni e consigli riguardanti la loro malattia. I medici dovrebbero cogliere l'occasione per rivalutare:

- se il paziente ha capito la causa della sua riacutizzazione di asma
- i fattori di rischio di riacutizzazione modificabili (incluso, quando pertinente, il fumo) (**Box 3-8**, pag. 35)
- se il paziente ha capito lo scopo e il corretto uso dei farmaci
- le azioni che il paziente deve intraprendere in caso di peggioramento dei sintomi o del picco di flusso.

Dopo l'accesso al Pronto Soccorso, programmi di intervento esaurienti che includano una gestione ottimale del trattamento di controllo, della tecnica inalatoria e elementi di educazione all'autogestione (automonitoraggio, piano d'azione scritto e visite di controllo regolari¹⁴⁰) sono utili e hanno mostrato un significativo miglioramento della prognosi dell'asma²⁴⁸ (**Evidenza B**).

La possibilità di una valutazione specialistica deve essere presa in considerazione per i pazienti che siano stati ricoverati per l'asma o che si rivolgano ripetutamente alle strutture di emergenza nonostante siano seguiti dal medico di medicina generale. Non sono disponibili studi recenti, ma studi più vecchi suggeriscono che il follow-up eseguito da uno specialista è associato a un minor numero di accessi al Pronto Soccorso, a un minor numero di ricoveri e a un migliore controllo dell'asma nel periodo successivo.²⁴⁸

5. DIAGNOSI DI ASMA, BPCO E SOVRAPPOSIZIONE (OVERLAP) ASMA-BPCO (ACO) Un progetto congiunto di GINA e GOLD

PUNTI CHIAVE

- Distinguere l'asma dalla BPCO può essere problematico, in particolare nei fumatori e negli anziani. Alcuni pazienti possono presentare caratteristiche cliniche sia dell'asma che della BPCO.
- Il termine descrittivo "Sovrapposizione (overlap) Asma-BPCO" (*Asthma COPD Overlap, ACO*) può essere utile per consentire a Medici, ricercatori e autorità sanitarie di identificare le necessità di questi pazienti, dal momento che la maggior parte delle linee guida e degli studi clinici è incentrata solo sull'asma o solo sulla BPCO.
- Tuttavia, il termine Sovrapposizione (overlap) Asma-BPCO *non* descrive una singola entità patologica. Invece, come nel caso dell'asma o della BPCO, nell'ACO vengono inclusi pazienti con svariate differenti forme di patologia delle vie aeree (fenotipi), provocate da un range di differenti meccanismi sottostanti.
- Di conseguenza, per non dare adito alla convinzione che si tratti di una singola malattia, non viene più raccomandato il termine "Sindrome da Sovrapposizione (overlap) asma-BPCO" (*Asthma COPD Overlap Syndrome-ACOS*), che veniva utilizzato in precedenti edizioni di questo documento.
- Al di fuori del contesto di centri specialistici, è consigliabile un approccio graduale alla diagnosi, che comprenda l'individuazione della presenza di una malattia cronica delle vie aeree, la classificazione dei sintomi tipici di asma, di BPCO o della sovrapposizione (overlap) tra le due malattie (ACO), la conferma dell'ostruzione delle vie aeree con indagine spirometrica e, se necessario, l'invio allo specialista per ulteriori accertamenti.
- Sebbene il riconoscimento e il trattamento di ACO possano essere inizialmente fatti nell'ambito della medicina generale, è opportuno inviare il paziente allo specialista per le indagini di conferma, dal momento che la prognosi per ACO è spesso peggiore rispetto a quella del solo asma o della sola BPCO.
- L'evidenza scientifica di base per il trattamento dell'ACO è ancora molto limitata, perché mancano studi di farmacoterapia condotti sulla popolazione.
- Le raccomandazioni per il trattamento iniziale, per quanto riguarda efficacia clinica e sicurezza, sono le seguenti:
 - I pazienti con caratteristiche di asma ricevano un'adeguata terapia di controllo che includa i corticosteroidi inalatori (ICS), ma non i broncodilatatori a lunga durata d'azione da soli (come monoterapia).
 - I pazienti con caratteristiche di BPCO ricevano un appropriato trattamento sintomatico con broncodilatatori o con la terapia di combinazione broncodilatatore-ICS, ma non con corticosteroidi inalatori da soli (come monoterapia).
 - I pazienti con caratteristiche di ACO ricevano un trattamento con ICS a dosi basse o moderate (in relazione al carico sintomatologico); un trattamento aggiuntivo con LABA e/o LAMA è generalmente anch'esso necessario. Se vi sono caratteristiche di asma, evitare la monoterapia con un LABA.

- Tutti i pazienti con limitazione cronica del flusso aereo devono ricevere un trattamento appropriato per gli altri problemi clinici, comprendente i consigli riguardanti la cessazione del fumo e l'attività fisica, nonché il trattamento delle comorbidità.
- Questa descrizione dell'ACO basata sul parere di esperti ha lo scopo di stimolare ulteriormente un approfondimento riguardo le caratteristiche, i meccanismi fisiopatologici e il trattamento di questo comune problema clinico.

OBBIETTIVO

Questo documento basato sul consenso di esperti intende assistere il medico:

- Nell'*identificare* i pazienti affetti da patologie legate alla limitazione cronica al flusso aereo
 - Nel *distinguere* l'asma dalla BPCO e la sovrapposizione (overlap) asma-BPCO (ACO)
 - Nel *decidere* il trattamento iniziale e/o la necessità di valutazione specialistica.
- Inoltre, si propone di contribuire alla ricerca sulla ACO, promuovendo:
- Lo studio delle caratteristiche e degli esiti in ampie popolazioni di pazienti con limitazione cronica al flusso aereo, anziché limitarsi alle popolazioni con diagnosi di asma o BPCO, e
 - La ricerca sui meccanismi di base che contribuiscono alla ACO, che potrebbero consentire lo sviluppo di interventi specifici per la prevenzione e la gestione di vari tipi di malattie croniche delle vie aeree.

PREMESSE PER LA DIAGNOSI DI ASMA, BPCO E ACO

La diagnosi differenziale nei pazienti con sintomi respiratori è differente nei bambini e nei giovani adulti rispetto agli anziani. Una volta esclusa la presenza di malattie infettive o di affezioni non polmonari (malattie cardiache congenite, ostruzione laringea inducibile), la malattia cronica delle vie respiratorie più probabile nel bambino è l'asma, che spesso si accompagna a rinite allergica. In alcuni bambini asmatici¹¹⁷ e in molti adulti con una storia di asma,^{569,570} si può riscontrare una limitazione persistente al flusso aereo. La BPCO diventa invece molto più comune negli adulti (generalmente dopo i 40 anni di età), e distinguere l'asma con limitazione cronica al flusso aereo dalla BPCO diventa problematico.⁵⁷¹⁻⁵⁷⁴

Una quota significativa di pazienti con sintomi di malattia cronica delle vie aeree, in particolare anziani, ha caratteristiche sia di asma che di BPCO e presentano limitazione persistente del flusso aereo (cioè non completamente reversibili dopo broncodilatatore).⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁹ Molti termini diagnostici, la maggior parte dei quali comprendono la parola "overlap", sono stati usati per questi pazienti, e l'argomento è stato ampiamente dibattuto.^{47,574,576,580,581} Tuttavia, non si è ancora giunti a un consenso unanime sulla terminologia o sulle caratteristiche che identificano questa categoria di limitazione cronica al flusso aereo, sebbene sia stata pubblicata una definizione di overlap per i pazienti affetti da BPCO basata sul parere di esperti.⁵⁸²

Nonostante questa incertezza, vi è ampio consenso sul fatto che i pazienti con caratteristiche sia di asma che di BPCO abbiano frequenti riacutizzazioni,^{47,576} una scarsa qualità di vita,^{47,583} un declino più rapido della funzione polmonare e un'alta mortalità,⁵⁷⁶ e che utilizzino una quantità di risorse sanitarie enorme^{47,584} rispetto ai pazienti con solo asma o solo BPCO. In questi studi, la proporzione dei pazienti con caratteristiche sia di asma sia di BPCO non è chiara e sarà stata influenzata dai criteri di inclusione usati. Tuttavia, negli studi epidemiologici è stato riportato un tasso di prevalenza tra il 9 e il 55%, con variazioni a seconda del sesso e dell'età,^{578,583,585,586} l'ampia variabilità riflette i diversi criteri usati dai vari ricercatori per la diagnosi di asma e BPCO. La contemporanea presenza di asma e BPCO diagnosticata dal medico è riportata nel 15-20% dei pazienti.^{577,580,587,588}

Questo documento fornisce un approccio per identificare i pazienti con asma o BPCO e per distinguere tra questi pazienti e quelli in cui si riscontra la sovrapposizione di caratteristiche di asma e BPCO, per i quali viene suggerito l'utilizzo del termine descrittivo "sovrapposizione (overlap) asma-BPCO" (ACO). La definizione "Sindrome da sovrapposizione asma-BPCO" (ACOS)^{576,580} non viene più suggerita, in quanto spesso essa è stata interpretata come un termine che implicava l'esistenza di una malattia distinta.

DEFINIZIONI

Così come l'asma e la BPCO sono malattie eterogenee, ciascuna con una serie di meccanismi sottostanti, anche l'ACO non rappresenta una singola malattia o un singolo fenotipo. Tuttavia, pochi studi hanno incluso ampie popolazioni e, pertanto, i meccanismi sottostanti all'ACO sono in gran parte sconosciuti e non è possibile fornire una definizione formale di ACO. Al contrario, questo documento presenta caratteristiche che identificano e caratterizzano l'asma tipico, la BPCO tipica e la sovrapposizione (overlap) asma-BPCO, che attribuisce pari peso alle caratteristiche dell'asma e della BPCO. È riconosciuto che questa descrizione dell'ACO comprende un certo numero di fenotipi che potranno essere identificati a tempo debito utilizzando una caratterizzazione più dettagliata basata su indicatori clinici, fisiopatologici e genetici.⁵⁸⁹⁻⁵⁹¹ Per esempio, studi a lungo termine suggeriscono che circa la metà dei pazienti con limitazione persistente al flusso aereo in età adulta avrebbe raggiunto tale stato a causa di un rapido declino a partire da una normale funzione polmonare in giovane età, mentre l'altra metà avrebbe avuto un tasso normale di declino a partire da una funzione polmonare inizialmente ridotta in giovane età.⁵⁷⁰ Alcuni pazienti affetti da BPCO presentano un incremento dei livelli di eosinofili nell'espettorato e/o nel sangue periferico, una condizione considerata in precedenza caratteristica dell'asma, e questa potrebbe essere associata a rischio di riacutizzazioni e di risposta ai corticosteroidi.⁵⁹²⁻⁵⁹⁴

L'obiettivo primario del presente approccio è quello di fornire, sulla base delle attuali evidenze, consigli pratici di carattere provvisorio ai medici, in particolare ai medici di medicina generale e agli specialisti non pneumologi, sulla diagnosi, sui trattamenti iniziali sicuri e sul ricorso alla consulenza specialistica ove necessaria.

Una sintesi delle caratteristiche tipiche di asma, BPCO e ACO sono presentate nel **Box 5-2a**, che mostra le similitudini e le differenze nell'anamnesi e nelle indagini cliniche.

Box 5-1. Definizioni attuali di asma e BPCO e descrizione clinica di ACO

Asma
L'asma è una malattia eterogenea, generalmente caratterizzata da un'inflammatione cronica delle vie aeree. È definita da una storia di sintomi respiratori quali respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e tosse che variano nel tempo e in intensità, insieme a una variabile limitazione al flusso aereo espiratorio. [GINA 2018] ⁵⁹⁵

Continuazione

BPCO
La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia comune che può essere prevenuta e trattata, caratterizzata da una limitazione persistente al flusso aereo generalmente progressiva e associata ad aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o a gas. Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti. [GINA 2018] ⁵⁹⁶
Sovrapposizione (overlap) Asma-BPCO (ACO) - non una definizione ma una descrizione per uso clinico
L'ACO è caratterizzata da una limitazione al flusso aereo persistente con alcuni aspetti solitamente associati all'asma e alcuni aspetti solitamente associati alla BPCO. L'ACO viene quindi identificata dalle caratteristiche che condivide sia con l'asma che con la BPCO. Questa non è una definizione, ma una descrizione ad uso clinico, in quanto la sindrome da overlap o sovrapposizione asma-BPCO comprende diversi fenotipi clinici ed è probabile che anche i meccanismi sottostanti siano diversi.

APPROCCIO PROGRESSIVO ALLA DIAGNOSI NEI PAZIENTI CON SINTOMI RESPIRATORI

STEP 1: Il paziente ha una malattia cronica delle vie aeree?

Un primo passo nella diagnosi di queste condizioni consiste nell'identificare i pazienti a rischio o con significativa probabilità di avere una malattia cronica delle vie aeree e di escludere altre potenziali cause dei sintomi respiratori. Questo passaggio si basa su un'anamnesi dettagliata, sull'esame obiettivo e su altre indagini.^{50,573,597,598}

Anamnesi

Le caratteristiche che dovrebbero indurre a considerare una malattia cronica delle vie respiratorie come possibile diagnosi includono:

- Storia di tosse cronica o ricorrente, espettorato, dispnea, respiro sibilante; infezioni acute ripetute delle basse vie aeree
- Il paziente riferisce una diagnosi di asma o BPCO fatta da un medico
- Il paziente è già stato trattato con farmaci inalatori
- Storia di fumo di tabacco e/o altre sostanze
- Esposizione a rischi ambientali, ad esempio esposizione occupazionale o domestica a inquinanti inalabili.

Esame obiettivo

- Può essere normale
- Evidenza di iperinsufflazione e di altre caratteristiche delle malattie croniche polmonari o insufficienza respiratoria.
- Reperti anormali all'auscultazione (sibili e/o crepitii).

Radiologia

- Può essere normale, soprattutto negli stadi iniziali
- Anomalie alla radiografia o alla TC (effettuate per altre ragioni come ad esempio lo screening per tumore polmonare), che comprendono iperinsufflazione, ispessimento della parete delle vie aeree, aree di intrappolamento aereo, iperdiafania, bolle o altre caratteristiche dell'enfisema.
- Può identificare una diagnosi alternativa, come bronchiectasie, evidenza di infezioni polmonari come la tubercolosi, interstiziopatie polmonari, scompenso cardiaco.

Questionari di screening

Molti questionari di screening sono stati proposti per aiutare il medico a identificare i soggetti a rischio di ma-

lattia cronica delle vie aeree, basati sui fattori di rischio e sulle caratteristiche cliniche sopra riportati.⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹ Questi questionari sono generalmente contesto-specifici, quindi non necessariamente adeguati a tutti i Paesi (dove i fattori di rischio e le comorbidità differiscono), a tutti i contesti clinici e per ogni uso (screening della popolazione *oppure* cure primarie o specialistiche) o a tutti i gruppi di pazienti (case-finding *oppure* paziente con sintomi respiratori che si presenta spontaneamente *oppure* paziente inviato allo specialista). Esempi di questi questionari sono forniti da entrambi i siti web GINA e GOLD.

STEP 2: Diagnosi di asma, BPCO e ACO in pazienti adulti

Data l'entità della sovrapposizione tra le caratteristiche dell'asma e quelle della BPCO (**Box 5-2a**), l'approccio proposto si focalizza sulle caratteristiche che sono *più utili* nel distinguere asma e BPCO (**Box 5-2b**).

a. Mettere insieme le caratteristiche che depongono a favore della diagnosi di asma o di BPCO

Da un'anamnesi accurata che consideri età, sintomi (in particolare esordio e progressione, variabilità, stagionalità o periodicità e persistenza), anamnesi remota, fattori di rischio sociali o occupazionali inclusi storia di fumo, precedenti diagnosi e trattamenti e risposta ai trattamenti stessi, possono essere messe insieme le caratteristiche a favore della diagnosi di asma o di BPCO. Le tabelle di verifica nel **Box 5-2b** possono essere usate per identificare le caratteristiche che sono più compatibili con la diagnosi di asma e/o di BPCO. Da notare che nella lista non sono riportate tutte le caratteristiche di asma e BPCO, ma solo quelle che *consentono più facilmente di distinguere tra asma e BPCO*.

b. Confrontare il numero di caratteristiche a favore della diagnosi di asma o della diagnosi di BPCO

Dal **Box 5-2b**, contare il numero dei quadratini segnati in ogni colonna. Se il paziente ha almeno tre delle caratteristiche di asma o di BPCO, in assenza di quelle per la diagnosi alternativa, ci sono forti probabilità che la diagnosi sia corretta.⁶⁰¹

Tuttavia, l'assenza di caratteristiche ha un valore predittivo minore e non esclude la diagnosi dell'una o dell'altra malattia. Per esempio, una storia di allergia aumenta la probabilità che i sintomi respiratori siano dovuti all'asma, ma non è essenziale per la diagnosi di asma dal momento che l'asma non allergico è un fenotipo ben conosciuto, e l'atopia è comune nella popolazione generale inclusi i pazienti che sviluppano BPCO in età adulta. Quando un paziente ha un numero simile di caratteristiche di asma e BPCO, la diagnosi di ACO dovrebbe essere considerata.

c. Considerare il livello di certezza della diagnosi di asma o BPCO, o se sono presenti caratteristiche di entrambe che suggeriscano la presenza di ACO

In assenza di caratteristiche patognomiche, i clinici ammettono che le diagnosi vengono fatte sulla base del peso dell'evidenza, sempre che non ci siano caratteristiche che rendano la diagnosi chiaramente insostenibile. I clinici sono in grado di stimare il livello di certezza e di considerarlo nella decisione del trattamento. Procedere in maniera scrupolosa può aiutare nella scelta del trattamento e, laddove esista un dubbio significativo, può indirizzare il trattamento verso l'opzione più sicura, vale a dire trattare la condizione che non può essere trascurata e lasciata senza trattamento. Quanto maggiore è il grado di certezza della diagnosi di asma o BPCO, tanto maggiore dovrà essere l'attenzione dedicata all'efficacia e alla sicurezza delle scelte riguardanti il trattamento iniziale (vedi Step 4, pag. 75).

Box 5-2a. Caratteristiche abituali di asma, BPCO e ACO

Caratteristica	Asma	BPCO	ACOS	A favore dell'asma	A favore della BPCO
<i>Età di esordio</i>	In genere esordio nell'infanzia, ma può iniziare a qualunque età	In genere età >40 anni	In genere età ≥40 anni, ma può aver avuto sintomi nell'infanzia o in giovane età	<input type="checkbox"/> Esordio prima dei 20 anni	<input type="checkbox"/> Esordio dopo i 40 anni
<i>Quadro dei sintomi respiratori</i>	I sintomi possono variare nel tempo (di giorno in giorno, o ad intervalli più lunghi), spesso limitano le attività. Spesso scatenati dall'esercizio fisico, stati emotivi compresa la risata, polvere o esposizione a allergeni	Sintomi cronici solitamente continui, in particolare durante sforzo fisico, con giorni "migliori" e giorni "peggiori"	Sintomi respiratori inclusa la dispnea da sforzo sono continui ma la variabilità può essere marcata	<input type="checkbox"/> Variazione dei sintomi nel corso di minuti, ore, giorni <input type="checkbox"/> Sintomi più intensi durante la notte e al mattino presto <input type="checkbox"/> Sintomi scatenati dallo sforzo fisico, stati emotivi compresa la risata, polvere o esposizione a allergeni	<input type="checkbox"/> Persistenza dei sintomi nonostante il trattamento <input type="checkbox"/> Giorni migliori e giorni peggiori ma sintomi quotidiani e dispnea da sforzo sempre presenti <input type="checkbox"/> Tosse e espettorato cronici precedono la comparsa della dispnea, non in relazione a fattori scatenanti
<i>Funzione polmonare</i>	Variabile limitazione al flusso aereo, ad es. reversibilità al BD e/o AHR, attuale o storica	FEV ₁ può migliorare con la terapia, ma rimane FEV ₁ /FVC post-BD <0,7	Limitazione al flusso aereo non pienamente reversibile, ma spesso con variabilità attuale o storica	<input type="checkbox"/> Limitazione variabile al flusso aereo documentata (spirometria, picco di flusso)	<input type="checkbox"/> Limitazione persistente al flusso aereo documentata (FEV ₁ /FVC post-broncodilatatore <0,7)
<i>Funzione polmonare tra episodi acuti</i>	Può essere normale tra episodi acuti	Limitazione al flusso aereo persistente	Limitazione al flusso aereo persistente	<input type="checkbox"/> Funzione polmonare normale tra episodi acuti	<input type="checkbox"/> Funzione polmonare anormale tra episodi acuti

(continua)

(continua)

Box 5-2a. Continuazione

<i>Anamnesi personale o familiare</i>	Molti pazienti hanno allergie e una storia personale di asma nell'infanzia, e/o anamnesi familiare positiva per asma	Storia di esposizione a particelle e gas irritanti (principalmente fumo di tabacco e combustibili da biomassa)	Spesso una storia di asma diagnosticato dal medico (attuale o pregresso), allergie e una storia familiare di asma, e/o una storia di esposizione a irritanti	<input type="checkbox"/> Pregressa diagnosi di asma fatta dal medico <input type="checkbox"/> Storia familiare di asma, e altre condizioni allergiche (rinite allergica o eczema)	<input type="checkbox"/> Pregressa diagnosi di BPCO, bronchite cronica o enfisema fatta dal medico <input type="checkbox"/> Pesante esposizione a fattori di rischio: fumo di tabacco, combustibili da biomassa
<i>Andamento</i>	Spesso migliora spontaneamente o con il trattamento, ma può portare a limitazione fissa al flusso aereo	In genere, lentamente progressiva negli anni nonostante il trattamento	I sintomi sono parzialmente ma significativamente ridotti dal trattamento. Il progressivo peggioramento è la norma, e il fabbisogno terapeutico è alto	<input type="checkbox"/> Nessun peggioramento dei sintomi nel tempo. I sintomi variano stagionalmente o da un anno all'altro <input type="checkbox"/> Possono migliorare spontaneamente o avere una immediata risposta al BD o a ICS nel corso di poche settimane	<input type="checkbox"/> Sintomi che peggiorano lentamente nel tempo (decorso progressivo negli anni) <input type="checkbox"/> Il trattamento con broncodilatatori fornisce un beneficio limitato
<i>Rx torace</i>	In genere normale	Marcata iperinsufflazione e altri segni di BPCO	Simile alla BPCO	<input type="checkbox"/> Normale	<input type="checkbox"/> Marcata iperinsufflazione
<i>Riacutizzazioni</i>	Le riacutizzazioni si verificano, ma il rischio di riacutizzazione può essere considerevolmente ridotto dal trattamento	Le riacutizzazioni possono essere ridotte dal trattamento. Se presenti, le comorbidità contribuiscono al danno	Le riacutizzazioni possono essere più comuni che nella BPCO ma sono ridotte dal trattamento. Le comorbidità possono contribuire al danno	* Diagnosi sindromica di malattia delle vie aeree: come usare Box 5-2b Le colonne ombreggiate elencano caratteristiche che, se presenti, distinguono al meglio asma e BPCO. Per ciascun paziente, contare il numero di caratteristiche presenti per ogni colonna. Se tre o più caratteristiche sono presenti per l'asma o per la BPCO, quella è la diagnosi probabile. Se il numero di caratteristiche presenti è simile in ciascuna colonna, va considerata la diagnosi di ACO. Vedi Step 2 per maggiori dettagli.	
<i>Inflammatione caratteristica delle vie aeree</i>	Eosinofili e/o neutrofilii	Neutrofilii ± eosinofili nell'espettorato, linfociti nelle vie aeree, possono avere infiammazione sistemica	Eosinofili e/o neutrofilii nell'espettorato		

Box 5-2b. Continuazione

STEP 3: Spirometria

La spirometria è fondamentale per la valutazione del paziente per il quale si sospetti una malattia cronica delle vie aeree. Deve essere eseguita alla visita iniziale o ad una successiva, se possibile prima e dopo un tentativo di trattamento. Confermare o escludere precocemente la diagnosi può evitare inutili tentativi di terapia e ritardi nell'inizio di altre indagini. La spirometria conferma la presenza di ostruzione fissa al flusso ma ha un valore più limitato nel distinguere tra asma con ostruzione fissa, BPCO e ACO (**Box 5-3**). La misura del picco di flusso espiratorio (PEF), sebbene non sostituisca la spirometria, se effettuata ripetutamente con lo stesso strumento per un periodo di 1-2 settimane può aiutare a confermare la diagnosi di asma dimostrando un'eccessiva variabilità (**Box 1-2**, pag. 12), ma un PEF normale non esclude né l'asma né la BPCO. Un alto livello di variabilità della funzione polmonare si può riscontrare anche in ACO. Dopo i risultati della spirometria e degli altri esami, la diagnosi provvisoria derivata dalla valutazione dei sintomi deve essere rivalutata e, se necessario, corretta. Come mostrato nel **Box 5-3**, la spirometria di una singola visita non sempre consente di confermare una diagnosi, e i risultati devono essere considerati nel contesto del quadro clinico, soprattutto se è già stata iniziata una terapia. Corticosteroidi inalatori e broncodilatatori a lunga durata d'azione influenzano i risultati, in particolare se non si è sospesa la terapia per un periodo sufficientemente lungo prima dell'esecuzione della spirometria. Ulteriori test potrebbero quindi essere necessari per confermare la diagnosi o per valutare la risposta al trattamento iniziale e successivo (v. Step 5).

STEP 4: Cominciare la terapia iniziale**Se la valutazione sindromica favorisce la diagnosi di solo asma**

Cominciare il trattamento come descritto nel documento GINA.⁵⁹⁵ La farmacoterapia è basata sugli ICS, con un trattamento aggiuntivo se necessario, ad es. l'aggiunta di un beta₂-agonista a lunga durata d'azione (LABA) e/o un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA).

Se la valutazione sindromica favorisce la diagnosi di sola BPCO

Cominciare il trattamento come indicato nell'attuale documento GOLD.⁵⁹⁶ La terapia farmacologica inizia con un trattamento sintomatico con broncodilatatori (LABA e/o LAMA) o con una terapia combinata, ma non con gli ICS da soli (in monoterapia).

Se la diagnosi differenziale è ugualmente bilanciata tra asma e BPCO (sovrapposizione asma-BPCO)

Se la valutazione sindromica suggerisce l'ACO in base all'anamnesi, alle caratteristiche cliniche e alla funzione polmonare, si raccomanda di iniziare il trattamento per l'asma (**Box 5-4**, pag. 76) fino a quando non saranno effettuate ulteriori indagini. Questo approccio riconosce il ruolo fondamentale degli ICS nel prevenire la morbilità e persino la morte nei pazienti con sintomi di asma incontrollato, nei quali anche sintomi apparentemente "lievi" (rispetto a quelli della BPCO moderata o grave) potrebbero indicare un

Box 5-3. Misure spirometriche in asma, BPCO e ACO

Variabili spirometriche	Asma	BPCO	ACO
FEV ₁ /FVC normale pre-o post BD	Compatibile con la diagnosi	Non compatibile con la diagnosi	Non compatibile con la diagnosi
post-BD FEV ₁ /FVC <0,7	Indica limitazione al flusso aereo ma potrebbe migliorare spontaneamente o con trattamento	Necessario per la diagnosi secondo i criteri GOLD	Generalmente presente
post-BD FEV ₁ ≥80% del predetto	Compatibile con la diagnosi (buon controllo dell'asma o intervallo tra episodi)	Compatibile con la classificazione GOLD di lieve limitazione al flusso aereo se FEV ₁ /FVC post-BD <0,7	Compatibile con diagnosi di ACO lieve
post-BD FEV ₁ <80% del predetto	Compatibile con la diagnosi. Fattore di rischio per riacutizzazioni di asma	Indicatore di gravità della limitazione al flusso aereo e rischio di episodi futuri (ad es. mortalità e riacutizzazioni di BPCO)	Indicatore di gravità della limitazione al flusso aereo e rischio di episodi futuri (ad es. mortalità e riacutizzazioni di BPCO)
Incremento del FEV ₁ ≥12% e 200 mL post-BD dal basale (limitazione reversibile al flusso aereo)	Comune in alcuni momenti nel corso dell'asma, ma può non essere presente se asma ben controllato o in terapia di controllo	Comune e più probabile quando il FEV ₁ è basso	Comune e più probabile quando il FEV ₁ è basso
Incremento del FEV ₁ ≥12% e 400 mL post-BD dal basale (marcata reversibilità)	Alta probabilità di asma	Non comune in BPCO. Considerare ACO	Compatibile con la diagnosi di ACO

ACO: sovrapposizione (overlap) asma-BPCO; BD: broncodilatatore; FEV₁: volume espiratorio massimo al secondo; FVC: capacità vitale forzata; GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease.

rischio significativo di un attacco potenzialmente letale.⁵⁸⁰ La maggior parte degli studi di farmacoterapia ha arruolato pazienti con solo asma o sola BPCO, ma un ampio studio caso-controllo condotto su pazienti con BPCO di nuova diagnosi ha riscontrato che i pazienti che avevano anche una diagnosi di asma presentavano un rischio inferiore di ospedalizzazioni e di morte per BPCO se trattati con una combinazione di ICS-LABA rispetto al solo LABA.⁶⁰²

- La terapia farmacologica per l'ACO include un ICS (a dosi basse o moderate, a seconda della gravità dei sintomi (v. **Box 3-6**, pag. 29) e del rischio di effetti avversi, inclusa la polmonite).
- Di solito aggiungere un LABA e/o LAMA o continuare questi insieme agli ICS se già prescritti. Tuttavia, se vi sono delle caratteristiche dell'asma, non trattare con un LABA senza ICS (spesso chiamata monoterapia con LABA).

Per tutti i pazienti con limitazione cronica al flusso aereo

Fornire consigli, come descritto nei documenti GINA e GOLD, su:

- Trattamento dei fattori di rischio modificabili, comprese le raccomandazioni sulla cessazione dell'abitudine al fumo
- Trattamento delle comorbidità
- Strategie non farmacologiche che includono l'attività fisica e, per la BPCO o la sovrapposizione (overlap) asma-BPCO, la riabilitazione polmonare e le vaccinazioni
- Strategie appropriate di autogestione
- Follow-up regolare.

Nella maggior parte dei pazienti, la gestione iniziale di asma e BPCO può essere condotta in maniera soddisfacente nell'ambito della medicina generale.

Tuttavia, entrambi i documenti GINA e GOLD mettono in conto l'invio allo specialista per le successive procedure

diagnostiche in momenti importanti della gestione del paziente (v. Step 5).

Questo può essere particolarmente importante per i pazienti con sospetto di ACO, visto che questa si associa ad una peggiore prognosi e ad un maggiore utilizzo delle risorse sanitarie.

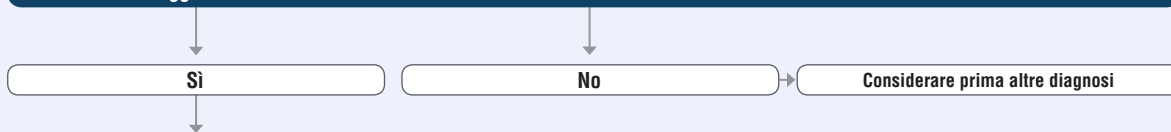
STEP 5: Valutazione specialistica (se necessario)

Inviare il paziente allo specialista per valutazione e ulteriori indagini è necessario nelle seguenti circostanze:

- Pazienti con sintomi persistenti e/o riacutizzazioni nonostante il trattamento.
- Incertezza diagnostica, specialmente se occorre escludere diagnosi alternative (ad esempio bronchiectasie, cicatrici post-TB, bronchiolite, fibrosi polmonare, ipertensione polmonare, malattie cardiovascolari e altre cause di sintomi respiratori).
- Pazienti con sospetto di asma o di BPCO nei quali segni o sintomi atipici o aggiuntivi (ad esempio emottisi, significativa perdita di peso, sudorazioni notturne, febbre, segni di bronchiectasie o di altre malattie strutturali del polmone) suggeriscono una ulteriore diagnosi polmonare. Una simile situazione deve indurre a richiedere rapidamente una valutazione specialistica, senza necessariamente dover aspettare l'esito di un trattamento per asma o per BPCO.
- Quando si sospetti una malattia cronica delle vie aeree ma le caratteristiche di asma e BPCO sono poche.
- Pazienti con comorbidità che possono interferire con la valutazione e la gestione della malattia respiratoria.
- È inoltre appropriato rivolgersi allo specialista per problemi che insorgono nel corso della gestione dell'asma, della BPCO o dell'ACO, come evidenziato nei documenti GINA e GOLD.^{595,596}

Il **Box 5-5** (pag. 77) sintetizza le indagini specialistiche che possono essere usate per distinguere l'asma dalla BPCO.

Box 5-4. Sintesi dell'approccio alle malattie con limitazione cronica al flusso aereo nella pratica clinica

STEP 1 DIAGNOSTICARE LA MALATTIA CRONICA DELLE VIE AEREE
 I sintomi sono suggestivi di malattia cronica delle vie aeree?

STEP 2 DIAGNOSI SINDROMICA NELL'ADULTO

- (i) Combinare le caratteristiche di asma e BPCO che meglio descrivono il paziente
 (ii) Confrontare il numero di caratteristiche a favore di ciascuna diagnosi e scegliere una diagnosi

Caratteristica	Asma	BPCO
Età di esordio	Esordio prima dei 20 anni	Esordio dopo i 40 anni
Quadro dei sintomi respiratori	Variazione dei sintomi nel corso di minuti, ore, giorni Sintomi più intensi durante la notte o al mattino presto Sintomi scatenati dallo sforzo fisico, stati emotivi compresa la risata, polvere o esposizione a allergeni	Persistenza dei sintomi nonostante il trattamento Giorni migliori e giorni peggiori ma sintomi quotidiani e dispnea da sforzo sempre presenti Tosse e espettorato cronici precedono la comparsa della dispnea, non in relazione a fattori scatenanti
Funzione polmonare	Limitazione variabile al flusso aereo documentata (spirometria, picco di flusso)	Limitazione persistente al flusso aereo documentata (FEV ₁ /FVC post-broncodilatatore <0.7)
Funzione polmonare tra sintomi		
Anamnesi personale o familiare	Pregressa diagnosi di asma fatta dal medico Storia familiare di asma, e altre condizioni allergiche (rinite allergica o eczema)	Pregressa diagnosi di BPCO, bronchite cronica o enfisema fatta dal medico Pesante esposizione a fattori di rischio: fumo di tabacco, combustibili a biomassa
Andamento	Nessun peggioramento dei sintomi nel tempo. I sintomi variano stagionalmente o da un anno all'altro Possono migliorare spontaneamente o avere una immediata risposta al BD o a ICS nel corso di poche settimane	Sintomi che peggiorano lentamente nel tempo (decorso progressivo negli anni) Il trattamento con broncodilatatori fornisce un beneficio limitato
Rx torace	Normale	Marcata iperinsufflazione

NOTA: • Queste caratteristiche distinguono al meglio asma e BPCO • La presenza di più caratteristiche (3 o più) per l'asma o per la BPCO sono suggestive per quella diagnosi • Se il numero di caratteristiche presenti è simile per asma e per BPCO, considerare la diagnosi di ACO

DIAGNOSI	Asma	Qualche caratteristica dell'asma	Caratteristiche di entrambi	Qualche caratteristica di BPCO	BPCO
CERTEZZA DELLA DIAGNOSI	Asma	Asma	Potrebbe essere ACO	Possibile BPCO	BPCO

STEP 3
 FARE LA
 SPIROMETRIA

Marcata limitazione al flusso aereo reversibile (pre-post broncodilatatore) o altra prova di variabile limitazione al flusso aereo

FEV₁/FVC <0.7
Post-BD

STEP 4
 TERAPIA INIZIALE*

Farmaci per asma
No LABA in monoterapia

Farmaci per asma
No LABA in monoterapia

ICS e considerare
LABA +/- LAMA

Farmaci
per BPCO

Farmaci
per BPCO

*Consultare i documenti GINA e GOLD per i trattamenti raccomandati

STEP 5
 INDAGINI
 SPECIALISTICHE
 o INVIO A SPECIALISTA
 SE:

- Sintomi e/o riacutizzazioni persistenti nonostante il trattamento.
- Incertezza diagnostica (ad es. sospetto di ipertensione polmonare, malattie cardiovascolari e altre cause di sintomi respiratori).
- Sospetto di asma o BPCO con sintomi o segni atipici o aggiuntivi (ad es. emottisi, perdita di peso, sudorazione notturna, febbre, segni di bronchiectasie o di altre malattie polmonari strutturali).
- Poche caratteristiche sia di asma sia di BPCO.
- Presenza di comorbidità.
- Motivi per l'invio a specialista per l'una o l'altra diagnosi come evidenziato nei documenti GINA e GOLD.

Box 5-5. Indagini specialistiche specifiche talvolta usate per distinguere asma e BPCO

	Asma	BPCO
Test di funzione polmonare		
DLCO	Normale (o leggermente elevata)	Spesso ridotta
Emogasanalisi arteriosa	Normale tra le riacutizzazioni	Potrebbe essere cronicamente alterata anche tra le riacutizzazioni nelle forme più gravi di BPCO
Iperreattività delle vie aeree (AHR)	Non utile di per sé nel distinguere asma da BPCO, ma alti livelli di AHR sono a favore della diagnosi di asma	
Imaging		
TC ad alta risoluzione	Di solito normale ma si può osservare intrappolamento aereo e aumento dello spessore delle pareti bronchiali	È possibile quantificare aree di attenuazione che evidenziano intrappolamento aereo o enfisema; si può osservare ispessimento delle pareti bronchiali e segni di ipertensione polmonare
Biomarcatori dell'inflammazione		
Test per atopia (IgE specifiche e/o prick test cutanei)	Aumentano leggermente la probabilità di asma; non essenziali per la diagnosi	Simili alla prevalenza nella popolazione generale: non esclude BPCO
FENO	Un alto livello (>50 ppb) nei non fumatori è associato a infiammazione eosinofila delle vie aeree	Generalmente normale Basso nei fumatori
Eosinofilia ematica	A favore della diagnosi di infiammazione eosinofila delle vie aeree	Può essere presente nella BPCO durante le riacutizzazioni
Analisi delle cellule infiammatorie nell'espettorato	Un ruolo nella diagnosi differenziale su grandi gruppi di pazienti non è stabilito	

DLCO: capacità di diffusione dei polmoni per il monossido di carbonio; FENO: concentrazione frazionata di ossido nitrico; IgE: immunoglobulina E.

RICERCHE FUTURE

La nostra comprensione della sovrapposizione asma-BPCO è in una fase molto preliminare, per una serie di motivi: la maggior parte delle ricerche ha coinvolto soggetti arruolati in studi già in corso, i quali avevano specifici criteri di inclusione e di esclusione (come una diagnosi di asma e/o BPCO formulata dal Medico); è stata usata un'ampia serie di criteri per l'identificazione di ACO; i pazienti che non presentavano gli aspetti 'classici' di asma o di BPCO, o che presentavano caratteristiche di entrambe le malattie, sono stati generalmente esclusi dagli studi randomizzati controllati sugli interventi terapeutici più importanti per le malattie delle vie aeree.^{603,604}

C'è urgente necessità di ulteriori ricerche su questo argomento, che consentano un migliore riconoscimento e un

adeguato trattamento dei pazienti. Ciò dovrebbe includere lo studio delle caratteristiche cliniche e fisiologiche, dei biomarcatori, degli outcome e dei meccanismi sottostanti, a partire da ampie popolazioni di pazienti con sintomi respiratori o con limitazioni croniche del flusso aereo, piuttosto che iniziare con popolazioni con preesistenti diagnosi di asma o BPCO. Il presente capitolo fornisce delle raccomandazioni di carattere provvisorio, in larga misura basate sul Consenso, destinate alla pratica clinica, specialmente per quanto riguarda l'assistenza primaria e i contesti specialistici non pneumologici. Ulteriori ricerche sono necessarie per mettere a punto definizioni basate sull'evidenza scientifica e una classificazione più dettagliata dei pazienti che presentano caratteristiche sovrapposte di asma e BPCO e incoraggiare lo sviluppo di specifici interventi per l'uso clinico.

6. DIAGNOSI E GESTIONE DELL'ASMA NEI BAMBINI CON ETÀ ≤5 ANNI

PARTE A. DIAGNOSI

PUNTI CHIAVE

- Episodi ricorrenti di respiro sibilante possono verificarsi in un'ampia percentuale di bambini con età ≤5 anni, tipicamente in concomitanza con infezioni virali delle vie aeree superiori. Stabilire se questi episodi siano l'inizio di una forma di asma è difficile.
- Le precedenti classificazioni dei fenotipi di respiro sibilante (episodico, o scatenato da più fattori; transitorio, persistente, a comparsa tardiva) non sembrano identificare fenotipi stabili e la loro utilità clinica è incerta. Tuttavia, ricerche emergenti suggeriscono la possibilità di descrivere fenotipi più stabili in futuro e di sviluppare terapie basate sul fenotipo.
- Una diagnosi di asma nei bambini con storia di respiro sibilante è più probabile se essi hanno:
 - sibili e tosse da esercizio fisico, risata o pianto in assenza di infezioni respiratorie evidenti
 - anamnesi di malattia allergica (eczema o rinite allergica), sensibilizzazione allergica o asma nei parenti di primo grado
 - miglioramento clinico in 2-3 mesi di trattamento di controllo e peggioramento con la sospensione.

ASMA E RESPIRO SIBILANTE NEI BAMBINI

L'asma è la più comune malattia cronica dell'infanzia e la principale causa di morbidità da malattia cronica nell'infanzia misurata in termini di assenze da scuola, visite al Pronto Soccorso e ricoveri in ospedale.⁶⁰⁵ L'asma inizia spesso nella prima infanzia; in circa la metà degli asmatici, i sintomi di asma sono iniziati durante l'infanzia.⁶⁰⁶ La comparsa dell'asma avviene più precocemente nei maschi rispetto alle femmine.⁶⁰⁷⁻⁶⁰⁹

Nessun tipo di intervento si è dimostrato capace di impedire lo sviluppo dell'asma o di modificarne il decorso naturale a lungo termine. L'atopia è presente nella maggioranza dei bambini con più di 3 anni affetti da asma, e la sensibilizzazione allergene-specifica (e in particolare le sensibilizzazioni multiple nei primi anni di vita) è uno dei fattori di rischio più importanti per lo sviluppo dell'asma.⁶¹⁰

Respiro sibilante indotto da infezioni virali

Episodi ricorrenti di respiro sibilante si verificano in un'ampia percentuale di bambini con età ≤5 anni. Sono tipicamente associati con le infezioni virali delle vie aeree superiori (URTI), che in questa fascia d'età si verificano circa 6-8 volte all'anno.⁶¹¹ Alcune infezioni virali (virus respiratorio sinciziale e rhinovirus) sono associate con episodi ricorrenti di respiro sibilante durante tutta l'infanzia. Il respiro sibilante in questa fascia d'età è una condizione fortemente eterogenea e non sempre indica la presenza di asma. Nei bambini piccoli, gran parte degli episodi di respiro sibilante è indotta da infezioni virali, a prescindere che il bambino sia affetto o meno da asma. Di conseguenza, decidere quando i sibili che accompagnano le infezioni delle vie aeree siano davvero un evento isolato o una manifestazione clinica iniziale o ricorrente di asma dell'infanzia è difficile.^{609,612}

Fenotipi di respiro sibilante

In passato sono state proposte due classificazioni principali per il respiro sibilante (chiamate "fenotipi di respiro sibilante").

- *Classificazione basata sui sintomi:*⁶¹³ distingueva la presenza di *sibili episodici* (episodi separati, spesso in associazione con infezioni delle vie aeree superiori, con assenza dei sintomi tra gli episodi) o *respiro sibilante scatenato da più fattori* (sibili episodici con sintomi che si verificano anche tra episodi, ad esempio durante la notte o con l'attività fisica, la risata, il pianto).
- *Classificazione basata sull'andamento nel tempo:* sistema basato sull'analisi retrospettiva di dati da uno studio di coorte.⁶⁰⁹ Esso comprendeva il *respiro sibilante transitorio* (i sintomi iniziano e terminano prima dei 3 anni di età); *persistente* (i sintomi compaiono prima dei 3 anni e continuano oltre i 6 anni di età) e *a comparsa tardiva* (i sintomi iniziano dopo i 3 anni di età). Questi schemi generali sono stati confermati in studi successivi che hanno utilizzato approcci statistici senza supervisione.⁶¹⁴⁻⁶¹⁵

Tuttavia, un'eventuale assegnazione dei singoli bambini a questi fenotipi è problematica nelle situazioni cliniche della "real life", e l'utilità clinica di questi e di altri sistemi di predizione e classificazione dell'asma rimane oggetto di indagine attiva.⁶¹⁵⁻⁶¹⁸

DIAGNOSI CLINICA DI ASMA

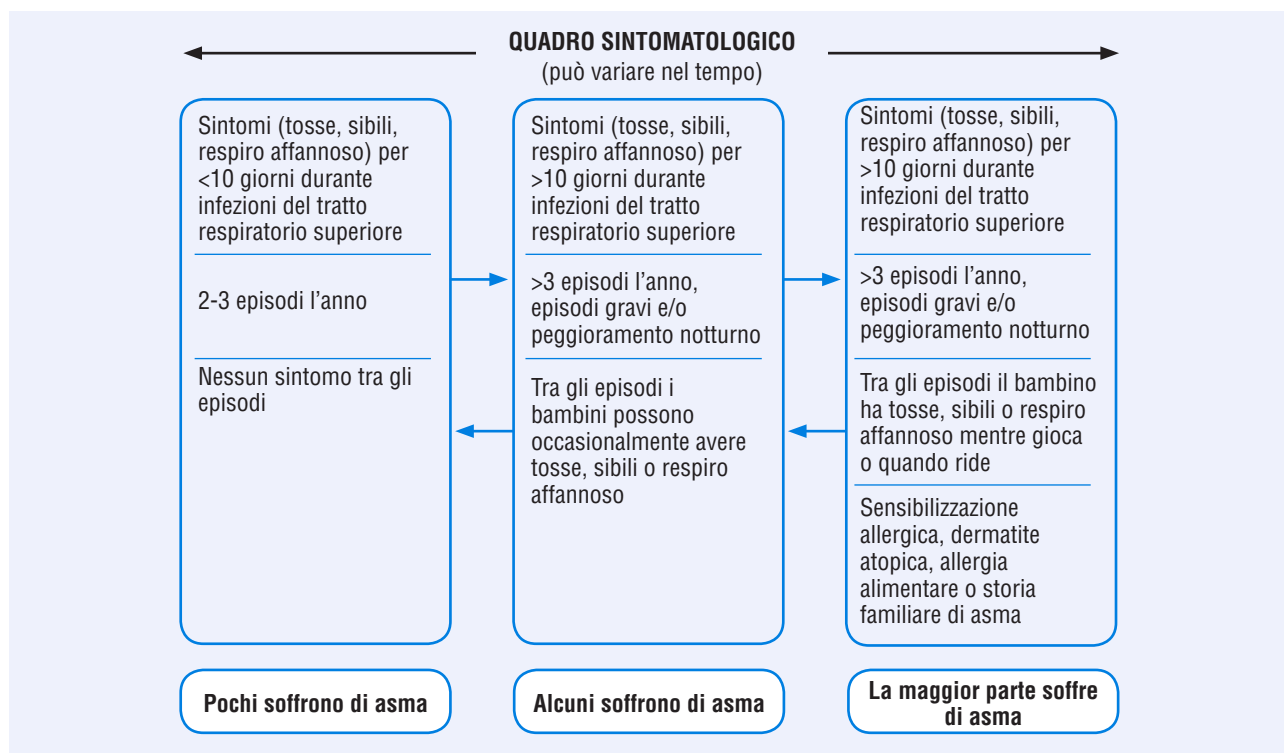
Può essere difficile porre una diagnosi sicura di asma in bambini con età ≤5 anni, in quanto sintomi respiratori episodici come sibili e tosse sono comuni anche nei bambini che non hanno asma, specialmente nei primi 2 anni di vita.^{619,620} e non è possibile valutare routinariamente la limitazione al flusso aereo o la risposta al broncodilatatore in questa fascia di età. Un approccio di tipo probabilistico, basato sul pattern dei sintomi durante e tra le infezioni respiratorie virali,⁶²¹ può essere utile per discuterne con genitori/tutori (**Box 6-1 e 6-2**). Questo approccio consente di prendere decisioni individuali sul fare o meno un tentativo terapeutico con farmaci di controllo. È importante decidere individualmente per ogni singolo bambino, per evitare sia un eccesso che un difetto di trattamento.

Sintomi suggestivi di asma nei bambini con età ≤5 anni

Come mostrato nei **Box 6-1 e 6-2**, una diagnosi di asma nei bambini con età ≤5 anni può spesso basarsi su:

- pattern sintomatologico (episodi ricorrenti di sibili, tosse, dispnea [che si manifesta tipicamente con limitazione dell'attività fisica e risvegli o sintomi notturni])
- presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di asma, quali anamnesi familiare di atopia, sensibilizzazione allergica, allergia o asma, oppure anamnesi personale di allergia alimentare o dermatite atopica.
- risposta al trattamento di controllo.
- esclusione di diagnosi alternative.

La figura schematica nel **Box 6-1** mostra la probabilità di una diagnosi di asma^{597,598} in bambini con età ≤5 anni con tosse, sibili e respiro pesante indotti da infezioni virali, basato sul pattern dei sintomi. Molti bambini hanno respiro sibilante durante le infezioni virali, e decidere quando prescrivere un trattamento di controllo può essere difficile. La frequenza e la gravità degli episodi di respiro sibilante

Box 6-1. Probabilità di diagnosi di asma nei bambini con età ≤5 anni**Box 6-2.** Caratteristiche che suggeriscono la diagnosi di asma nei bambini con età ≤5 anni

Aspetto	Caratteristiche che suggeriscono asma
Tosse	Tosse non produttiva ricorrente o persistente che può peggiorare la notte o può essere accompagnata da sibili e dispnea La tosse indotta da esercizio fisico, risata, pianto o esposizione al fumo di tabacco, specialmente in assenza di infezioni respiratorie evidenti
Sibili	Sibili ricorrenti, anche durante il sonno o scatenati da stimoli quali esercizio fisico, risata, pianto o esposizione a fumo di tabacco o inquinamento dell'aria
Difficoltà di respiro o respiro corto o pesante	In concomitanza con esercizio fisico, risata o pianto
Ridotta attività fisica	Il bimbo non corre, non gioca o non ride con la stessa intensità degli altri bambini; si stanca prima durante le passeggiate (vuole essere preso in braccio)
Anamnesi personale o familiare	Altre malattie allergiche (dermatite atopica o rinite allergica, allergie alimentari) Parenti di primo grado affetti da asma
Tentativi terapeutici con basse dosi di ICS (Box 6-5 , pag. 85) e SABA al bisogno	Miglioramento clinico nei 2-3 mesi di trattamento di controllo e peggioramento quando il trattamento viene interrotto

e il pattern temporale dei sintomi (solo con infezioni virali o anche in risposta ad altri stimoli) devono essere presi in considerazione. Qualunque trattamento di controllo deve essere visto come un tentativo di trattamento, programmando una visita di controllo dopo 2-3 mesi per valutare la risposta. Sono inoltre importanti le rivalutazioni periodiche, dal momento che il quadro sintomatologico tende a variare nel tempo in un'ampia proporzione di bambini.

Una diagnosi di asma nei bambini piccoli è quindi ampiamente basata sulla presenza di un quadro sintomatologico ricorrente in combinazione con un'attenta valutazione clinica dell'anamnesi familiare e dei reperti obiettivi e un'accurata valutazione delle possibili diagnosi differenziali. Un'anamnesi familiare positiva per disturbi allergici o la presenza di atopia o di sensibilizzazione allergica fornisce un fattore predittivo aggiuntivo, dal momento che una sensibilizzazione allergica precoce aumenta la probabilità che il bambino con respiro sibilante sviluppi asma persistente.⁶¹⁰

Il **Box 6-2A** fornisce esempi di domande che possono essere utilizzate per evidenziare alcune caratteristiche che suggeriscono una diagnosi di asma.

Box 6-2A. Domande che possono essere utilizzate per individuare alcune caratteristiche indicative di asma

- Il bambino presenta respiro sibilante? I sibili respiratori sono rumori ad alta tonalità provenienti dal torace e non dalla gola. Per confermare la presenza di respiro sibilante e per differenziarlo dalle anomalie delle vie aeree superiori, si può utilizzare un video questionario,⁶²² oppure invitare i genitori a registrare un episodio sullo smartphone, se disponibile.
- Il bambino si sveglia durante la notte a causa di tosse, respiro sibilante, oppure "difficoltà di respiro", "respiro pesante" o "respiro corto"?
- Il bambino deve smettere di correre o giocare meno intensamente a causa di tosse, respiro sibilante, oppure "difficoltà di respiro", "respiro pesante" o "respiro corto"?
- Il bambino tossisce, presenta sibili respiratori, oppure "difficoltà di respiro", "respiro pesante" o "respiro corto" quando ride, piange, gioca con gli animali, o quando viene esposto al fumo o forti odori?
- Il bambino ha mai sofferto di eczema, oppure gli è stata diagnosticata un'allergia alimentare?
- In famiglia c'è qualcuno che ha sofferto di asma, febbre da fieno, allergia alimentare, eczema o altre patologie respiratorie?

Sibili

Il sibilo è il sintomo più comune e specifico associato ad asma nei bambini con età ≤ 5 anni. Il respiro sibilante può presentarsi in diversi quadri clinici, ma un respiro sibilante ricorrente, durante il sonno o scatenato da stimoli quali l'attività fisica, la risata o il pianto è in accordo con la diagnosi di asma. La conferma da parte del medico è importante poiché i genitori potrebbero descrivere ogni respiro rumoroso come "sibilo".⁶²³ In alcune culture non esiste una parola che corrisponda a "sibilo".

Il respiro sibilante potrebbe essere interpretato in modo diverso sulla base di:

- chi lo osserva (ad es. genitori/tutori oppure personale sanitario)
- contesto ambientale (ad es. nazioni sviluppate oppure aree ad alta prevalenza di parassitosi che interessano i polmoni)
- contesto culturale (ad es. l'importanza relativa di alcuni sintomi può differire nelle diverse culture, così come la diagnosi e il trattamento delle malattie del tratto respiratorio in generale).

Tosse

La tosse dovuta ad asma non è solitamente produttiva, è ricorrente e/o persistente e generalmente è accompagnata da respiro sibilante e difficoltà di respiro. La rinite allergica può associarsi a tosse in assenza di asma. La tosse che compare la notte (quando il bambino dorme) o che può essere indotta da esercizio fisico, risate o pianto in assenza di infezioni respiratorie depone a favore della diagnosi di asma. I comuni raffreddori e altre malattie respiratorie possono inoltre associarsi a tosse. In età infantile, la tosse prolungata e la tosse senza sintomi da raffreddamento sono associate a successiva insorgenza di asma, riferito dai genitori e diagnosticato dal medico, indipendentemente dal respiro sibilante infantile. Le caratteristiche della tosse nell'infanzia possono essere dei segni precoci di suscettibilità all'asma, soprattutto nei bambini con asma materno.⁶²⁴

Dispnea

I genitori possono usare termini come "difficoltà di respiro", "respiro pesante" o "respiro corto". Episodi ricorrenti di dispnea durante l'attività fisica aumentano le probabilità della diagnosi di asma. Nei bambini fino a 2 anni, il pianto e la risata sono equivalenti all'esercizio fisico nei bambini più grandi.

Attività fisica e comportamento sociale

L'attività fisica è un'importante causa di sintomi di asma nei bambini. I bambini con scarso controllo dell'asma spesso si astengono dai giochi più faticosi o dall'attività fisica per evitare i sintomi, ma molti genitori non si rendono conto di questi cambiamenti nello stile di vita dei loro figli. Il coinvolgimento nel gioco è importante per il normale sviluppo sociale e fisico. Per questa ragione, un'attenta valutazione delle attività quotidiane del bambino, inclusa la sua disponibilità a camminare e a giocare, è importante durante la valutazione per il sospetto di asma nel bambino. I genitori possono riferire irritabilità, stanchezza e cambiamenti dell'umore quali problemi principali nel loro bambino quando l'asma non è ben controllato.

TEST UTILI PER LA DIAGNOSI

Anche se non esistono test specifici e definitivi per poter diagnosticare in modo specifico e con certezza l'asma nel bambino con età ≤ 5 anni, le seguenti procedure possono contribuire ad arrivare alla diagnosi.

Tentativo di trattamento

Un tentativo di trattamento per almeno 2-3 mesi con β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA) al bisogno e corticosteroidi inalatori (ICS) a bassa dose assunti rego-

larmente può fornire qualche indicazione sulla diagnosi di asma (**Evidenza D**). La risposta dovrà essere valutata mediante il controllo dei sintomi (diurni e notturni) e la frequenza degli episodi di respiro sibilante e delle riacutizzazioni. Un marcato miglioramento clinico durante il trattamento e il peggioramento quando il trattamento viene sospeso depongono a favore della diagnosi di asma. Data la natura variabile dell'asma nei bambini, potrebbe essere necessario ripetere più volte il tentativo di terapia per essere sicuri della diagnosi.

Test per la sensibilizzazione allergica

La sensibilizzazione agli allergeni può essere valutata usando i prick test oppure le IgE (Immunoglobuline E) specifiche per allergene. La sensibilizzazione allergica è presente nella maggior parte dei bambini con asma al di sopra dei 3 anni di età; tuttavia, l'assenza di sensibilizzazione ai comuni aeroallergeni non esclude la diagnosi di asma. La sensibilizzazione allergica è il miglior predittore di sviluppo di asma persistente.⁶²⁵

Radiografia del torace

Le radiografie sono raramente indicate; tuttavia, in caso di dubbi sulla diagnosi di asma in un bambino con respiro sibilante o tosse, una radiografia del torace può aiutare ad escludere anomalie strutturali (ad es. enfisema congenito lobare, malformazioni congenite dell'aorta), infezioni croniche come la tubercolosi, inalazione di corpo estraneo o altre diagnosi. Altre indagini radiologiche possono essere appropriate, a seconda delle condizioni che vengano considerate.

Test di funzione polmonare

A causa dell'impossibilità di ottenere manovre espiratorie riproducibili nella maggior parte dei bambini con età ≤ 5 anni, i test di funzione polmonare, i test di provocazione bronchiale o altri test spirometrici non hanno un ruolo importante nella diagnosi di asma in quella fascia di età. Tuttavia, dall'età di 5 anni molti bambini sono capaci di effettuare spirometrie riproducibili se istruiti da un tecnico esperto e usando incentivi visivi.

Ossido nitrico esalato

La misurazione della concentrazione della frazione di ossido nitrico nell'esalato (FeNO) non è facilmente accessibile per la maggior parte dei bambini in questa fascia di età e rimane attualmente soprattutto uno strumento di ricerca. Il FeNO può essere misurato nei bambini durante il respiro a volume corrente, e valori di riferimento sono stati pubblicati per bambini di 1-5 anni.⁶²⁶ In bambini di età prescolare con episodi ricorrenti di tosse e sibili, un FeNO elevato, rilevato a distanza di almeno 4 settimane da un'infezione delle vie aeree superiori, ha predetto la diagnosi asma effettuata dal medico successivamente in età scolare,⁶²⁷ e ha aumentato le probabilità di respiro sibilante, asma e uso di ICS in età scolare, indipendentemente dalla storia clinica e dalla presenza di IgE specifiche.⁶²⁸

Profili di rischio

Un certo numero di strumenti per identificare i bambini con respiro sibilante con età ≤ 5 anni a rischio di sviluppare sintomi persistenti di asma sono stati valutati per l'uso nella pratica clinica.⁶¹⁵ L'Indice Predittivo di Asma (API), basato sul Tucson Children's Respiratory Study, è stato ideato per l'uso nei bambini con quattro o più episodi di respiro sibilante in un anno.⁶²⁹ Uno studio ha mostrato che i bambini con API positivo hanno una probabilità da 4 a 10 volte maggiore di sviluppare asma in un'età compresa tra i 6-13 anni rispetto a quelli con API negativo, e il 95% dei bambini con API negativo non svilupperanno asma.⁶²⁹ Un API modificato con l'aggiunta della sensibilizzazione agli inalanti come criterio maggiore e agli alimenti come criterio minore e con la rimozione della rinite allergica come criterio minore⁶³⁰, è stato validato in una coorte separata come

Box 6-3. Diagnosi differenziali comuni nei bambini con età ≤5 anni

Condizioni	Caratteristiche tipiche
Ricorrenti infezioni virali delle vie respiratorie	Soprattutto tosse, congestione nasale e rinorrea per <10 giorni; mancanza di sintomi tra le infezioni
Reflusso gastroesofageo	Tosse durante l'assunzione di cibo; infezioni polmonari ricorrenti; facile vomito soprattutto dopo pasti abbondanti; scarsa risposta ai farmaci per l'asma
Inalazione di corpo estraneo	Tosse improvvisa grave e/o stridor mentre mangia o gioca; infezioni polmonari ricorrenti e tosse; segni polmonari focali
Bronchite batterica persistente	Tosse grassa persistente; scarsa risposta ai farmaci per l'asma
Tracheomalacia	Respiro rumoroso quando piange o mangia o durante infezioni respiratorie delle alte vie aeree (rumore durante inspirazione se extratoracica, o durante espirazione se intratoracica); tosse secca, stridula; retrazione inspiratoria o espiratoria; sintomi spesso presenti fin dalla nascita; scarsa risposta ai farmaci per l'asma
Tubercolosi	Respiro rumoroso e tosse persistenti; febbre che non risponde agli antibiotici comuni; linfadenomegalia; scarsa risposta ai broncodilatatori o ai ICS; contatto con persone affette da tubercolosi
Malattia cardiaca congenita	Soffio cardiaco; cianosi durante l'assunzione di cibo; ritardo di crescita; tachicardia; tachipnea o epatomegalia; scarsa risposta ai farmaci per l'asma
Fibrosi cistica	Tosse poco dopo la nascita; infezioni polmonari ricorrenti; ritardo di crescita (malassorbimento); feci voluminose, poco formate e grasse
Discinesia ciliare primaria	Tosse e infezioni polmonari lievi ricorrenti; distress respiratorio neonatale, otiti croniche e secrezioni nasali purulente persistenti dalla nascita; scarsa risposta a farmaci per l'asma; situs inversus si verifica in circa il 50% dei bambini con questa condizione
Vascular ring	Respiro rumoroso spesso persistente; scarsa risposta alla terapia per asma
Displasia broncopolmonare	Bambino nato prematuro; peso alla nascita molto basso; necessità di ventilazione meccanica prolungata o ossigenoterapia; difficoltà respiratoria presente dalla nascita
Immunodeficienza	Febbre e infezioni ricorrenti (incluse quelle non respiratorie); ritardo di crescita

predittivo dello sviluppo di asma persistente.⁶³¹ L'applicabilità e la validazione dell'API in altri ambiti e lo sviluppo di migliori strumenti di predizione che possono essere utilizzati in una più ampia varietà di contesti clinici, necessitano di ulteriori studi. L'API include la sensibilizzazione agli aeroallergeni misurata mediante prick test cutanei o test ematici e determinazione del livello di eosinofili nel sangue periferico; questi esami potrebbero non essere disponibili in tutte le strutture sanitarie. Inoltre, l'uso dell'API non è stato valutato nelle regioni in cui l'eosinofilia è un reperto comune a causa delle infezioni da elminti.

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Definire una diagnosi di asma in questo gruppo di giovane età rappresenta una sfida ma ha importanti conseguenze cliniche. In questo gruppo è particolarmente importante considerare e escludere cause alternative che possono portare a sintomi di respiro sibilante, tosse e dispnea prima di confermare la diagnosi di asma (**Box 6-3**).⁶¹⁹

Indicazioni chiave per l'invio allo specialista dei bambini con età ≤5 anni per ulteriori indagini o decisioni terapeutiche

Ciascuna delle seguenti caratteristiche suggerisce una diagnosi alternativa e indica la necessità di ulteriori indagini:

- ritardo nella crescita
- sintomi a insorgenza neonatale o molto precoce (specialmente se associati a ritardo della crescita)
- vomito associato a sintomi respiratori
- respiro sibilante continuo
- mancata risposta al trattamento con farmaci per l'asma (ICS, steroidi orali o SABA)
- assenza di una associazione dei sintomi con fattori scatenanti tipici, come le infezioni virali (URTI)
- segni focali, polmonari o cardiovascolari, o dita a bacchetta di tamburo
- ipossiemia al di fuori di un contesto di infezione virale.

PARTE B. VALUTAZIONE E GESTIONE

PUNTI CHIAVE

- Gli obiettivi della gestione dell'asma nei bambini sono simili a quelli nei pazienti adulti:
 - Raggiungere un buon controllo dei sintomi e mantenere normali livelli di attività
 - Minimizzare il rischio di riacutizzazioni di asma, di anomalo sviluppo polmonare e di effetti collaterali dei farmaci.
- Gli episodi di respiro sibilante nei bambini dovrebbero essere trattati inizialmente con β_2 -agonista inalatorio a breve durata d'azione, indipendentemente dal fatto che sia stata posta diagnosi di asma.
- Tentare uno schema di terapia di controllo se il corredo dei sintomi suggerisce la presenza di asma, le diagnosi alternative sono state escluse e i sintomi respiratori non sono controllati e/o gli episodi di sibili al respiro sono frequenti o gravi.
- La risposta al trattamento deve essere rivalutata prima di decidere se continuarlo. Se la risposta è assente o incompleta, riconsiderare le diagnosi alternative.
- La scelta di un dispositivo inalatorio dovrebbe basarsi sull'età e sulle capacità del bambino. Il dispositivo da preferire è uno spray con distanziatore, con maschera facciale per bambini sotto i 3 anni e boccaglio per la maggior parte dei bambini di 3-5 anni. I bambini dovrebbero passare dalla maschera facciale al boccaglio non appena siano in grado di dimostrare una buona tecnica.
- Rivalutare frequentemente la necessità del trattamento per l'asma, poiché i sintomi asmatici vanno in remissione in molti bambini.

OBIETTIVI DELLA GESTIONE DELL'ASMA

Come in altri gruppi di età, gli obiettivi della gestione dell'asma nel bambino sono:

- Raggiungere un buon controllo dei sintomi e mantenere un normale livello di attività
- Minimizzare il rischio futuro, cioè ridurre il rischio di riacutizzazioni di asma, mantenere la funzione e lo sviluppo polmonare il più possibile entro la norma e ridurre gli effetti collaterali dei farmaci.

Mantenere livelli di normale attività è particolarmente importante nei bambini poiché il coinvolgimento nel gioco è fondamentale per un normale sviluppo sociale e fisico. È inoltre importante che i genitori/tutori si esprimano sugli obiettivi che vorrebbero raggiungere, dal momento che questi possono differire dagli obiettivi medici convenzionali.

Gli obiettivi del trattamento dell'asma vengono raggiunti attraverso la collaborazione tra genitore/tutore e il team dei professionisti sanitari, con un ciclo di:

- **Valutazione** (diagnosi, controllo dei sintomi, fattori di rischio, tecnica inalatoria, aderenza, preferenze dei genitori)
- **Aggiustamento della terapia** (farmaci, strategie non farmacologiche e trattamento dei fattori di rischio modificabili)
- **Verifica della risposta** inclusi l'efficacia dei farmaci e gli effetti collaterali
Questo deve essere fatto insieme a:
- Educazione del genitore/tutore e del bambino (a seconda dell'età del bambino)
- Formazione all'uso efficace dei dispositivi inalatori e incoraggiamento a una buona aderenza
- Monitoraggio dei sintomi da parte del genitore/tutore
- Piano d'azione scritto personalizzato per l'asma.

VALUTAZIONE DELL'ASMA

Che cosa significa "controllo dell'asma"?

L'espressione "controllo dell'asma" significa fino a che punto le manifestazioni di asma sono controllate, con o

senza trattamento.^{14,58} Essa ha due componenti (**Box 6-4**): lo stato dell'asma del bambino nelle ultime 4 settimane (controllo attuale dei sintomi) e come l'asma può influenzarne il futuro (rischio futuro). Nei bambini, così come negli adulti, è raccomandato il monitoraggio sia del controllo dei sintomi che del rischio futuro (**Evidenza D**). Il rationale per tale monitoraggio è descritto a pag. 19.

Valutazione del controllo dei sintomi di asma

Definire in modo soddisfacente il controllo dei sintomi nei bambini con età ≤ 5 anni dipende dalle informazioni ottenute dai familiari e dai tutori, che possono non essere a conoscenza della frequenza dei sintomi di asma del bambino o che quei sintomi respiratori rappresentino un asma non controllato. Poche misurazioni oggettive per valutare il controllo dei sintomi sono state validate per i bambini sotto i 4 anni. Il Childhood Asthma Control Test può essere utilizzato per i bambini tra i 4-11 anni.⁷⁴ Il Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK) è un questionario validato, compilato da chi assiste il paziente, per bambini in età prescolare con sintomi compatibili con l'asma; include sia il controllo dei sintomi che i cicli di corticosteroidi sistemici nell'ultimo anno.⁷⁸

Il **Box 6-4** mostra uno schema di lavoro per valutare il controllo dell'asma nei bambini fino a 6 anni, basato sulle attuali opinioni degli esperti. Esso comprende la valutazione dei sintomi, il livello di attività del bambino e la necessità del farmaco d'emergenza, e la valutazione dei fattori di rischio per prognosi sfavorevole (**Evidenza D**).

Valutazione del rischio futuro di prognosi sfavorevole

La relazione tra il controllo dei sintomi e il rischio futuro di eventi avversi quali le riacutizzazioni (**Box 6-4**) non è stato sufficientemente studiato nei bambini. Sebbene le riacutizzazioni possano presentarsi dopo mesi di controllo dei sintomi apparentemente buono, il rischio è maggiore se il controllo dei sintomi è scarso. I bambini trattati con basse dosi giornaliere di ICS riferiscono un minor numero

Box 6-4. Valutazione del controllo dell'asma nei bambini con età ≤ 5 anni secondo GINA

A. Controllo dei sintomi			Livello di controllo dell'asma		
			Ben controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
Nelle ultime 4 settimane, il bambino ha avuto:					
Sintomi d'asma durante il giorno per più di pochi minuti e più di una volta a settimana?	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	nessun sì	1-2 sì	3-4 sì
Limitazione nell'attività a causa dell'asma (corre/gioca meno rispetto agli altri bambini, si stanca facilmente mentre gioca?)	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Necessità di utilizzare farmaci al bisogno* per più di una volta a settimana?	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Episodi notturni di tosse o risvegli a causa dell'asma?	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
B. Rischio futuro di prognosi sfavorevole dell'asma					
<i>Fattori di rischio per riacutizzazione di asma entro pochi mesi</i>					
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi di asma non controllati • Una o più riacutizzazioni gravi (accesso al Pronto Soccorso, ricovero in ospedale o ciclo di OCS) nell'anno precedente • L'inizio della stagione in cui solitamente il bambino ha riacutizzazioni (in particolare se è l'autunno) • Esposizioni: fumo di tabacco, inquinamento dell'ambiente domestico o esterno; allergeni domestici (es. acari della polvere di casa, scarafaggi, animali, muffe) specialmente in associazione con infezioni virali^{63,2} • Problemi psicologici o socio-economici importanti del bambino o della famiglia • Scarsa aderenza alla terapia di controllo, o tecnica inalatoria non corretta • Inquinamento esterno (NO₂ e particolato)⁹⁴ 					
<i>Fattori di rischio per limitazione fissa al flusso aereo</i>					
<ul style="list-style-type: none"> • Asma grave con diversi ricoveri in ospedale • Storia di bronchiolite 					
<i>Fattori di rischio per effetti collaterali da farmaci</i>					
<ul style="list-style-type: none"> • Sistemici: frequenti cicli di OCS; ICS a dosi alte o potenti • Locali: ICS a dosi moderate/alte o potenti; tecnica inalatoria non corretta, mancata protezione di pelle e occhi durante l'assunzione di ICS mediante aerosol o distanziatore con maschera facciale 					
ICS: corticosteroidi inalatori; OCS: corticosteroidi orali; *escluso l'uso di farmaco al bisogno prima dell'esercizio fisico. Prima di aumentare il trattamento, assicurarsi che i sintomi siano dovuti a asma e che il bambino abbia una buona tecnica inalatoria e una buona aderenza al trattamento già in atto.					

di giorni con sintomi di asma, oltre a una riduzione del rischio di riacutizzazioni.⁶³⁰

Anche il rischio futuro di danno dovuto a dosi eccessive di corticosteroidi inalatori o sistemici deve essere evitato. Ciò può essere minimizzato assicurandosi che il trattamento prescritto sia appropriato e ridotto alla più bassa dose che riesca a mantenere un soddisfacente controllo dei sintomi e che riduca al minimo le riacutizzazioni. L'altezza del bambino dovrebbe essere misurata e registrata almeno una volta l'anno in quanto la velocità di crescita può essere più bassa nei primi 1-2 anni di trattamento con ICS¹¹¹ e l'asma scarsamente controllato può incidere negativamente sulla crescita.¹¹⁰ Deve essere utilizzata la dose minima efficace di ICS in grado di mantenere un buon controllo dell'asma. Se si osserva una diminuzione della velocità di crescita, si devono considerare altri fattori come l'asma scarsamente controllato, l'uso frequente di corticosteroidi orali e la scarsa nutrizione, e si dovrebbe prendere in considerazione l'invio del paziente allo specialista.

Se gli ICS vengono somministrati attraverso la maschera facciale o un aerosol, la pelle del naso e quella intorno alla bocca deve essere pulita subito dopo l'inalazione per evitare gli effetti collaterali locali come ad esempio il rash da steroidi (arrossamento e atrofia).

FARMACI PER IL CONTROLLO DEI SINTOMI E RIDUZIONE DEL RISCHIO

I farmaci di scelta per i bambini con età ≤5 anni

Un buon controllo dell'asma può essere raggiunto nella stragrande maggioranza dei bambini con una strategia di intervento farmacologico.⁶³³ Esso deve essere sviluppato nell'ambito della collaborazione tra famiglia/tutore e i sanitari. Come per i bambini più grandi e gli adulti, la terapia è solo una componente della gestione dell'asma nei bambini piccoli; le altre componenti fondamentali includono l'educazione, le istruzioni pratiche all'uso dei dispositivi inalatori e l'aderenza, le strategie non farmacologiche incluso il controllo ambientale se appropriato, il monitoraggio regolare e le visite di controllo (vedi le sezioni successive nel capitolo).

Quando viene raccomandato un trattamento per i bambini più piccoli, è opportuno porsi domande sia generali che individuali (**Box 3-3**, pag. 25):

- Qual è l'opzione terapeutica "preferita" per ciascuno step di trattamento per il controllo dei sintomi dell'asma e per minimizzare il rischio futuro? Queste decisioni sono basate su dati ottenuti da studi clinici sull'efficacia, validità e sicurezza e su dati osservazionali. Studi recenti suggeriscono che la considerazione di alcuni fattori come la sensibilizzazione allergica e/o la conta ematica periferica potrebbe facilitare l'identificazione dei bambini che hanno maggiori probabilità di avere una risposta a breve termine agli ICS.⁶³⁴ Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per verificare l'applicabilità di questi risultati in una più ampia varietà di contesti, in particolare nelle aree in cui l'eosinofilia ematica può riflettere un'infezione da elminti piuttosto che l'asma o l'atopia.
- Questo bambino differisce dalla media dei bambini con asma in termini di:
 - risposta al precedente trattamento?
 - preferenze dei genitori (obiettivi, convinzioni e preoccupazioni sui farmaci)?
 - difficoltà pratiche (costi, tecnica inalatoria e aderenza)?

Le seguenti raccomandazioni sul trattamento per bambini con età ≤5 anni sono basate sulle evidenze disponibili e sulle opinioni di esperti. Sebbene siano in crescita, le evidenze sono ancora piuttosto limitate, perché la maggior parte degli studi clinici in questa fascia di età non ha caratterizzato i partecipanti rispetto al quadro sintomatologico, e i diversi studi hanno usato obiettivi e definizioni di riacu-

tizzazione diversi. Si raccomanda un approccio progressivo al trattamento (**Box 6-5**, pag. 85), basato sul quadro sintomatologico, sul rischio di riacutizzazioni e effetti collaterali, e sulla risposta al trattamento iniziale. Generalmente, il trattamento include l'uso quotidiano di un farmaco di controllo a lungo termine per mantenere l'asma ben controllato, e di un farmaco d'emergenza al bisogno. Anche la scelta del dispositivo inalatorio è un aspetto importante (**Box 6-7**, pag. 86).

A quali bambini dovrebbe essere prescritto un trattamento di controllo regolare?

La presenza di respiro sibilante intermittente o episodico di qualsiasi livello di gravità può rappresentare un episodio isolato indotto da infezione virale, un episodio di asma stagionale o indotto da allergene o un asma non riconosciuto non controllato. Il trattamento *iniziale* per il respiro sibilante è identico in tutti questi casi - SABA ogni 4-6 ore al bisogno finché i sintomi non scompaiono, di solito entro 1-7 giorni. Il trattamento aggiuntivo degli episodi acuti di respiro sibilante è descritto di seguito (v. *Riacutizzazione di asma nei bambini con età ≤5 anni*, pag. 87). Vi è comunque incertezza sull'aggiunta di altri farmaci in questi bambini, soprattutto quando la natura dell'episodio non è chiara. In generale si applicano i seguenti principi.

- Se l'anamnesi e il corredo dei sintomi suggeriscono una diagnosi di asma (**Box 6-2**, pag. 79, **Box 6-2A**, pag. 79) e i sintomi respiratori non sono controllati (**Box 6-4**, pag. 82) e/o gli episodi di respiro sibilante sono frequenti (ad es. tre o più episodi in una stagione), si deve iniziare un trattamento di controllo regolare (Step 2, **Box 6-5** pag. 85) valutando la risposta (**Evidenza D**). Un regolare trattamento di controllo può essere indicato anche in bambini in cui gli episodi di sibili indotti da episodi virali sono meno frequenti ma più gravi (**Evidenza D**).
- Se la diagnosi di asma è dubbia, e la terapia con SABA inalatori o i cicli di antibiotici devono essere ripetuti frequentemente, cioè a intervalli inferiori a 6-8 settimane, deve essere preso in considerazione un tentativo di terapia regolare di controllo per confermare se i sintomi siano dovuti ad asma (**Evidenza D**). In questa fase, si dovrebbero prendere in considerazione una consulenza specialistica.

È importante discutere la decisione di prescrivere un trattamento di controllo e la scelta del trattamento con genitori/tutori del bambino. Essi devono essere consapevoli sia dei rischi sia dei benefici del trattamento, e dell'importanza del mantenimento di livelli di normale attività per il normale sviluppo fisico e sociale del bambino. Anche se gli effetti degli ICS sulla velocità di crescita si osservano nei bambini in età pre-puberale nei primi 1-2 anni di trattamento, questi non sono progressivi o cumulativi, e l'unico studio che ha valutato gli esiti a lungo termine ha mostrato una differenza di appena lo 0,7% nell'altezza in età adulta.^{111,635} Anche l'asma scarsamente controllato influisce negativamente sull'altezza in età adulta.¹¹⁰

Livelli di trattamento per controllare i sintomi di asma e minimizzare il rischio futuro per bambini con età ≤5 anni

Il trattamento nei bambini segue un approccio progressivo (**Box 6-5**), con aumento o diminuzione della terapia allo scopo di raggiungere un buon controllo dei sintomi e minimizzare il rischio futuro di riacutizzazioni e di effetti collaterali dei farmaci. La necessità del trattamento di controllo deve essere rivalutata regolarmente.

Prima di considerare un aumento (step-up) del trattamento di controllo

Se il controllo dei sintomi è scarso e/o le riacutizzazioni persistono nonostante 3 mesi di adeguata terapia di controllo, verificare questi aspetti *prima di considerare qualunque aumento del livello di terapia*.

- Confermare che i sintomi siano dovuti all'asma piuttosto che a una condizione concomitante o alternativa (**Box 6-3**, pag. 81). Consultare lo specialista se la diagnosi è dubbia
- Controllare e correggere la tecnica inalatoria
- Confermare buona aderenza alle dosi prescritte
- Considerare un tentativo con altre opzioni di trattamento per questo step, in quanto molti bambini potrebbero rispondere a una di queste opzioni
- Indagare riguardo a fattori di rischio come esposizione a allergeni o a fumo di tabacco (**Box 6-4**, pag. 82).

STEP 1: β_2 -agonisti a breve durata d'azione al bisogno (SABA)

Prima scelta: β_2 -agonisti a breve durata d'azione al bisogno

A tutti i bambini con storia di respiro sibilante occorre fornire un SABA per via inalatoria come farmaco al bisogno (**Evidenza D**), sebbene non sia efficace in tutti i bambini. V. **Box 6-7** (pag. 86) per la scelta del dispositivo inalatorio. L'uso di SABA come farmaco al bisogno in media più di due volte a settimana per un periodo di un mese indica la necessità di un tentativo di trattamento con un farmaco di controllo.

Altre opzioni

La terapia con broncodilatatori orali non è raccomandata data la loro minore rapidità di azione e l'alto tasso di effetti collaterali rispetto ai SABA inalatori (**Evidenza D**).

Nei bambini con episodi intermittenti di respiro sibilante indotto da infezioni virali ma asintomatici nei periodi intercritici, in particolare quelli con atopia sottostante (mAPI positivi), nei quali i SABA al bisogno non siano sufficienti, considerare un trattamento intermittente con ICS^{499,636,637} (v. *Gestione del peggioramento dell'asma e delle riacutizzazioni*, pag. 87), ma a causa del rischio di effetti collaterali, ciò deve essere considerato solo se il medico è ragionevolmente sicuro che il trattamento sarà utilizzato in modo appropriato.

STEP 2: Trattamento iniziale con farmaco di controllo e SABA al bisogno

Prima scelta: trattamento regolare con basse dosi giornaliere di ICS + SABA al bisogno

Il trattamento regolare con basse dosi giornaliere di ICS (**Box 6-6**, pag. 86) è raccomandato come trattamento iniziale di prima scelta in bambini con età ≤ 5 anni (**Evidenza A**).^{630,638-640} Questo trattamento iniziale dovrebbe essere continuato per almeno 3 mesi per stabilire l'efficacia nel raggiungere un buon controllo dell'asma.

Altre opzioni

Nei bambini con asma persistente, la terapia regolare con antagonisti dei recettori dei leucotrieni (LTRA) determina una modesta riduzione dei sintomi e dell'uso di OCS rispetto al placebo.⁶⁴¹ Nei bambini con episodi ricorrenti di respiro sibilante indotto da infezioni virali, una recente revisione ha concluso che la terapia regolare o intermittente con LTRA non riduce le riacutizzazioni che richiedono un trattamento con OCS (**Evidenza A**).⁶⁴² Nei bambini in età prescolare con frequenti episodi di respiro sibilante indotto da infezioni virali e sintomi nei periodi intercritici, può essere considerata una terapia con ICS al bisogno⁶⁴³ o episodica,⁶⁴⁴ ma prima di tutto occorre tentare un trattamento regolare con ICS. L'effetto sul rischio di riacutizzazioni sembra essere simile per la terapia regolare con ICS e per la terapia episodica con ICS ad alte dosi.⁶⁴⁰ Se non si raggiunge un buon controllo con una determinata terapia, prima di passare allo Step 3 si consiglia di tentare con le terapie di Step 2 alternative.

Step 3: Trattamento di controllo aggiuntivo + SABA al bisogno e considerare consulenza specialistica

Se con 3 mesi di terapia iniziale con bassa dose di ICS non si raggiunge il controllo dei sintomi, o se le riacutizzazioni continuano a verificarsi, controllare ciascuno dei punti seguenti *prima di considerare uno step-up di trattamento*.

- Confermare che i sintomi siano dovuti ad asma piuttosto che a una condizione concomitante o alternativa (**Box 6-3**, pag. 81).
- Controllare e correggere la tecnica inalatoria. Considerare sistemi di erogazione alternativi, se indicati.
- Confermare l'aderenza terapeutica alle dosi prescritte
- Indagare sui fattori di rischio come l'esposizione ambientale ad allergeni o a fumo di tabacco (**Box 6-4**, pag. 82).

Prima scelta: dose moderata di ICS (raddoppio della "bassa" dose giornaliera)

Raddoppiare la bassa dose iniziale di ICS può essere l'opzione migliore (**Evidenza C**). Controllare la risposta al trattamento dopo 3 mesi.

Il bambino deve essere inviato a valutazione specialistica se il controllo dei sintomi rimane scarso e/o se persistono le riacutizzazioni, o se si sospettano o si osservano effetti collaterali del trattamento.

Altre opzioni

Può essere considerata l'aggiunta di LTRA a una bassa dose di ICS, sulla base dei dati osservati nei bambini più grandi (**Evidenza D**). In alcuni Paesi, il costo relativo delle diverse opzioni di trattamento può essere rilevante per la scelta della terapia di controllo nei bambini.

STEP 4: Continuare il trattamento di controllo e inviare a valutazione specialistica

Prima scelta: inviare il bambino a valutazione specialistica per ulteriori accertamenti (**Evidenza D**)

Se il raddoppio della dose di ICS non consente di raggiungere e mantenere un buon controllo dell'asma, rivalutare attentamente la tecnica inalatoria e l'aderenza alla terapia, in quanto questi sono i problemi più comuni in questo gruppo di età. Occorre inoltre rivalutare e affrontare il problema dei fattori ambientali quando pertinenti, e riconsiderare la diagnosi di asma.

Altre opzioni

Il trattamento migliore per questa popolazione non è stato stabilito. Se la diagnosi di asma viene confermata, le opzioni da considerare, preferibilmente dopo una valutazione specialistica, sono:

- Ulteriore aumento della dose di ICS (magari combinato con somministrazioni più frequenti) per qualche settimana fino a che il controllo dell'asma del bambino non migliora (**Evidenza D**). Monitorare gli effetti collaterali.
- Aggiungere LTRA (dati basati su studi condotti su bambini più grandi, **Evidenza D**)
- Aggiungere beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) in combinazione con ICS; dati basati su studi condotti su bambini con età ≥ 4 anni
- Aggiungere teofillina o basse dosi di OCS (solo per qualche settimana) fino a che il controllo dell'asma non migliora (**Evidenza D**).
- Aggiungere un trattamento intermittente con ICS alla terapia di controllo giornaliera con ICS se le riacutizzazioni sono il problema principale (**Evidenza D**).

Il bisogno di trattamento di controllo aggiuntivo deve essere rivalutato a ogni visita e mantenuto per il più breve tempo possibile, tenendo conto dei potenziali rischi e benefici. Gli obiettivi del trattamento e la loro attuabilità devono essere riconsiderati e discussi con i genitori/tutori

del bambino; può rendersi necessario accettare un certo livello di persistenza dei sintomi di asma per evitare dosi di farmaco eccessive e dannose.

Non ci sono dati sufficienti sull'efficacia e la sicurezza della combinazione inalatoria ICS- β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) in questa fascia di età da poterne raccomandare l'uso.

RIVALUTARE LA RISPOSTA E AGGIUSTARE LA TERAPIA

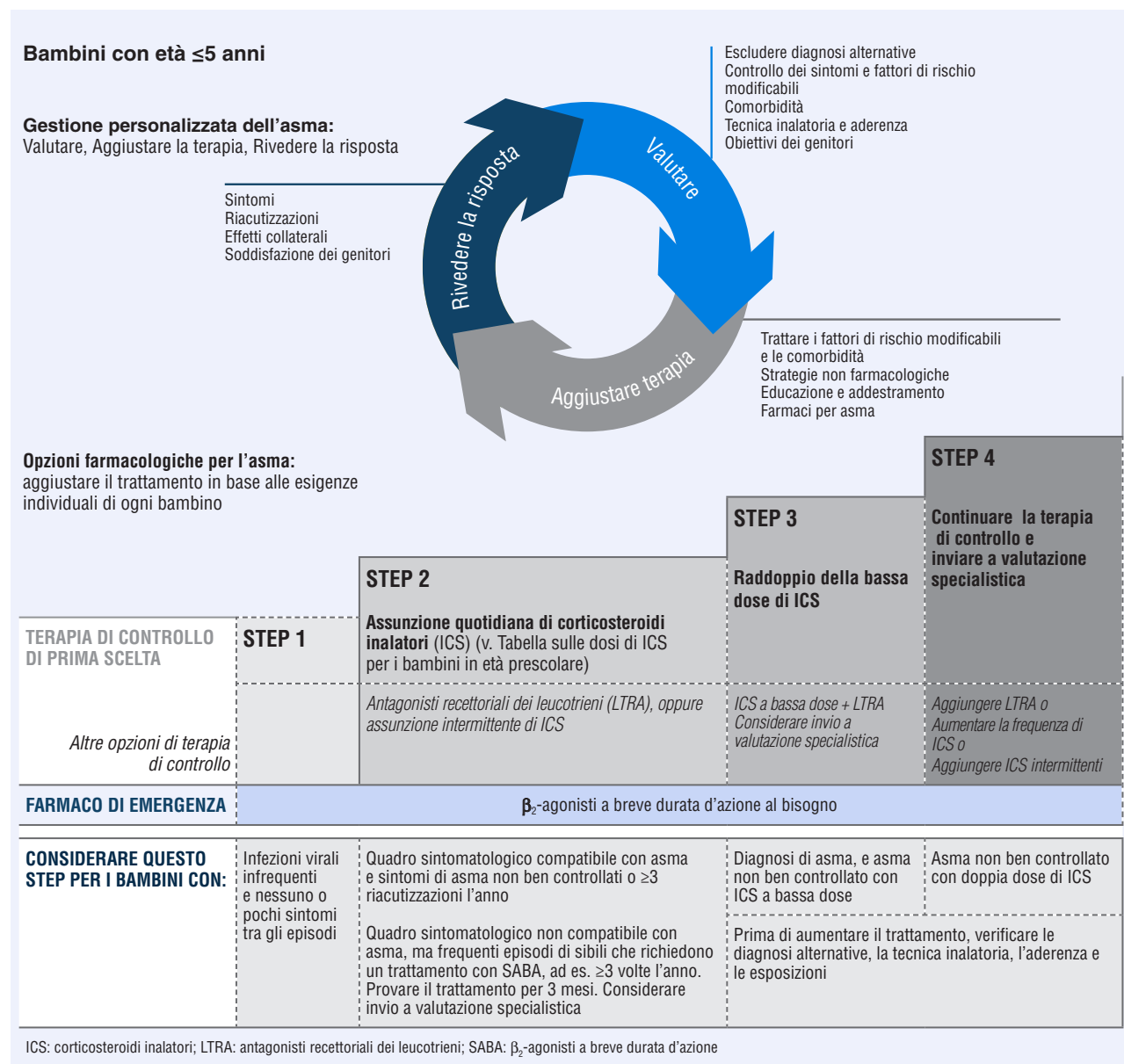
La valutazione ad ogni visita deve includere il controllo dei sintomi di asma, i fattori di rischio (**Box 6-4**, pag. 82) e gli effetti collaterali. La statura dei bambini deve essere misurata almeno una volta l'anno. I sintomi asmatici vanno in remissione in una considerevole percentuale di bambini con età ≤ 5 anni,⁶⁴⁵⁻⁶⁴⁷ quindi la necessità di un trattamento di controllo continuativo deve essere regolarmente rivalutata (ad es. ogni 3-6 mesi) (**Evidenza D**). Se la terapia viene ridotta o interrotta, programmare una visita di controllo dopo 3-6 settimane per controllare se i sintomi sono ricomparsi, perché può essere necessario incrementare o reinserire la terapia (**Evidenza D**).

Marcate variazioni stagionali dei sintomi e delle riacutizzazioni possono essere riscontrate in questa fascia d'età. Per i bambini con sintomi stagionali per i quali è prevista l'interruzione del trattamento di controllo a lungo termine (ad es. 4 settimane dopo la fine della stagione critica), ai genitori/tutori deve essere fornito un piano d'azione scritto che descriva dettagliatamente i sintomi specifici indicativi di peggioramento dell'asma, i farmaci con i quali iniziare il trattamento e quando e come contattare il medico.

SCELTA DELL'INALATORE

La terapia inalatoria costituisce la base del trattamento dell'asma nei bambini con età ≤ 5 anni. Un inalatore spray (pMDI) con distanziatore (con o senza maschera facciale, a seconda dell'età del bambino) è il sistema di somministrazione di prima scelta⁶⁴⁸ (**Box 6-7**, pag. 86) (**Evidenza A**). Questa raccomandazione si basa su studi con β_2 -agonisti. L'efficacia del dispositivo distanziatore nei bambini deve essere stata documentata. La dose erogata può variare considerevolmente tra i diversi distanziatori, e di questo aspetto va tenuto conto se si cambia tipo di distanziatore.

Box 6-5. Gestione personalizzata dell'asma in bambini con età ≤ 5 anni



Box 6-6. Basse dosi giornaliere di corticosteroidi inalatori per bambini con età ≤5 anni

Il trattamento con ICS a basse dosi fornisce la maggior parte dei benefici clinici nella maggioranza dei bambini con asma. Le dosi più alte sono associate a un aumento del rischio di effetti collaterali locali e sistemici, che deve essere valutato in rapporto ai potenziali benefici. Questa non è una tabella di equivalenza, ma di comparazione clinica stimata, basata sugli studi disponibili e sulle informazioni sui prodotti medicinali.

Farmaci	Bassa dose giornaliera (mcg) (gruppo di età con dati adeguati di sicurezza e di efficacia)
Beclometasone dipropionato (HFA)	100 (età ≥5 anni)
Budesonide (aerosol)	500 (età ≥1 anno)
Fluticasone propionato (HFA)	50 (età ≥4 anni)
Mometasone furoato	110 (età ≥4 anni)
Budesonide (pMDI + distanziatore)	Non sufficientemente studiato in questo gruppo di età
Ciclesonide	Non sufficientemente studiato in questo gruppo di età
Triamcinolone acetoneide	Non sufficientemente studiato in questo gruppo di età

HFA: propellente idrofluoroalcano; pMDI: spray predosato.
Una bassa dose giornaliera è definita come la più bassa dose approvata la cui sicurezza ed efficacia sono state adeguatamente studiate in questo gruppo di età.

La sola tecnica inalatoria possibile nei bambini piccoli è a respiro corrente. Il numero ottimale di respiri necessari per svuotare il distanziatore dipende dal volume corrente del bambino dallo spazio morto e dal volume del distanziatore. Generalmente 5-10 respiri per spruzzo sono sufficienti. Il modo in cui viene utilizzato il distanziatore può influenzare marcatamente la quantità di farmaco erogata:

- Le dimensioni del distanziatore possono condizionare la quota di farmaco disponibile per l'inalazione in un modo complesso a seconda del farmaco prescritto e dello spray usato. I bambini possono usare distanziatori di tutte le dimensioni, ma teoricamente un distanziatore con volume minore (<350 mL) è più conveniente nei bambini molto piccoli.
- Deve essere erogato un solo spruzzo per volta, scuotendo l'inalatore tra uno spruzzo e l'altro. Erogazioni multiple nel distanziatore prima dell'inalazione possono ridurre marcatamente la quota di farmaco inalata.
- Un ritardo tra l'erogazione dello spruzzo nel distanziatore e l'inalazione può ridurre la quota di farmaco disponibile. Questo aspetto varia tra i diversi distanziatori ma, per ottimizzare la somministrazione del farmaco, l'inalazione dovrebbe iniziare il prima possibile dopo l'erogazione. Se il farmaco viene somministrato al bambino da parte di un operatore sanitario o da chi lo ha in cura, queste persone devono erogare lo spruzzo solo quando il bambino è pronto e il distanziatore è nella bocca del bambino.
- Se si usa una maschera facciale, questa deve aderire perfettamente intorno alla bocca e al naso del bambino, per evitare perdite di farmaco.
- Assicurarsi che la valvola si muova mentre il bambino respira attraverso il distanziatore.
- Su alcuni distanziatori di plastica può accumularsi una carica elettrostatica, che attrae le particelle di farmaco e riduce il rilascio nel polmone. Questa carica può essere ridotta lavando il distanziatore con detergente (senza risciacquare) e lasciandolo asciugare all'aria, ma si può riaccumulare nel tempo. Distanziatori fatti con materiali antistatici o metallo sono meno soggetti a questo problema. Se un paziente o un operatore sanitario porta un nuovo distanziatore in plastica per l'uso in emergenza, questo deve essere regolarmente lavato con detergente (ad es. una volta al mese) per ridurre la carica statica.
- L'aerosol, l'unica alternativa attuabile come sistema di somministrazione nei bambini, è riservato a quella minoranza di bambini che non è capace di usare il distanziatore in modo efficace. Se si usa l'aerosol per la somministrazione di ICS, si deve utilizzare un boccaglio per evitare che il farmaco raggiunga gli occhi.

Box 6-7. Scegliere l'inalatore per bambini con età ≤5 anni

Età	Dispositivo di prima scelta	Dispositivo alternativo
0-3 anni	Spray predosato più distanziatore dedicato con maschera facciale	Aerosol con maschera facciale
4-5 anni	Spray predosato più distanziatore dedicato con boccaglio	Spray predosato più distanziatore dedicato con maschera facciale o aerosol con boccaglio o maschera facciale

EDUCAZIONE ALL'AUTOGESTIONE DELL'ASMA PER I GENITORI/TUTORI DEI BAMBINI PICCOLI

L'educazione all'autogestione dell'asma dovrebbe essere fornita ai membri della famiglia e ai tutori dei bambini con respiro sibilante con ≤5 anni qualora si sospetti che i sibili siano dovuti ad asma. Un programma educativo deve contenere:

- Una spiegazione semplice sull'asma e sui fattori che lo influenzano
- Addestramento sulla corretta tecnica di inalazione
- Informazioni sull'importanza dell'aderenza alla terapia al regime terapeutico prescritto da parte del bambino
- Un piano d'azione scritto per l'asma.

Cruciale per il successo del programma educativo per l'asma è la collaborazione tra genitori/tutori e operatori sanitari, con un alto livello di accordo riguardo gli obiettivi per il bambino, e uno stretto follow-up (**Evidenza D**).¹⁵

Piano d'azione scritto per l'asma

Un piano d'azione per l'asma deve essere fornito alla famiglia/ai tutori dei bambini con asma, inclusi quelli con età ≤5 anni (**Evidenza D**).

Nei bambini più grandi, un piano d'azione derivato dalla collaborazione tra un educatore dell'asma, il medico e la famiglia si è dimostrato utile,⁶⁴⁹ sebbene questo non sia stato studiato in modo approfondito nei bambini fino a 6 anni. Un piano d'azione scritto per l'asma include:

- Una descrizione di come il genitore o il tutore può riconoscere il peggioramento del controllo dei sintomi
- I farmaci da somministrare
- Quando e come ottenere le cure mediche, inclusi i numeri di telefono dei servizi di emergenza (ad es. l'ambulatorio del medico, il Pronto Soccorso e l'ospedale,

i servizi di ambulanza e le farmacie di emergenza). I dettagli sul trattamento che può essere iniziato a casa sono forniti nella sezione successiva, *Parte C: Gestione del peggioramento dell'asma e delle riacutizzazioni nei bambini con età ≤5 anni*.

PARTE C. GESTIONE DEL PEGGIORAMENTO DELL'ASMA E DELLE RIACUTIZZAZIONI NEI BAMBINI CON ETÀ ≤5 ANNI

PUNTI CHIAVE

- Sintomi precoci di riacutizzazione nei bambini piccoli possono includere aumento dei sintomi; aumento della tosse, specialmente di notte; sonnolenza o ridotta tolleranza all'esercizio fisico; alterazione delle attività quotidiane compresa l'alimentazione; una scarsa risposta al farmaco al bisogno.
- Dare un piano d'azione scritto per l'asma per i genitori/tutori dei bambini asmatici affinché possano riconoscere un attacco grave imminente, iniziare il trattamento, e riconoscere quando è necessario un trattamento urgente in ospedale.
 - Il trattamento iniziale a casa è con β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione (SABA) con rivalutazione dopo un'ora al massimo.
 - I genitori/tutori devono richiedere l'intervento medico urgente se il bambino presenta grave difficoltà respiratoria, sonnolenza, mancata risposta all'iniziale terapia con broncodilatatori o se peggiora progressivamente, specialmente nei bambini di età <1 anno.
 - L'intervento medico deve essere richiesto entro il giorno stesso se sono necessarie più di 3 inalazioni/ora di SABA o per più di 24 ore.
 - Non esistono evidenze convincenti a supporto dell'uso di corticosteroidi orali iniziati dai genitori.
- Nei bambini che si presentano dal medico di medicina generale o in Pronto Soccorso con un attacco acuto di asma:
 - Valutare la gravità della riacutizzazione mentre si inizia il trattamento con SABA (2-6 puffs ogni 20 minuti per la prima ora) e ossigeno (per mantenere la saturazione tra 94-98%).
 - Raccomandare l'immediato trasferimento all'ospedale se non c'è risposta alla terapia inalatoria con SABA entro 1-2 ore; se il bambino non riesce a parlare o a bere o ha retrazione sub costale o cianosi; se le risorse a casa sono insufficienti; se la saturazione di ossigeno è <92% in aria ambiente.
 - Considerare prednisone/prednisolone orale 1-2 mg/kg/die fino a 5 giorni per i bambini che accedono al Pronto Soccorso o vengono ricoverati in ospedale, fino a un massimo di 20 mg/die per bambini di 0-2 anni e 30 mg/die per bambini di 3-5 anni; o desametasone 0,6 mg/mg/kg/die per 2 giorni.
- I bambini che hanno avuto una riacutizzazione di asma sono a rischio di ulteriori riacutizzazioni. Il follow-up dovrebbe essere programmato entro una settimana dalla riacutizzazione per pianificare la gestione dell'asma nel lungo periodo.

DIAGNOSI DELLE RIACUTIZZAZIONI

Una fase acuta o riacutizzazione di asma nei bambini con età ≤5 anni è definita come un deterioramento acuto o sub-acuto del controllo dei sintomi sufficiente a causare

sofferenza o rischio per la salute e che rende necessaria una valutazione medica o che richiede un trattamento con corticosteroidi sistemici. Qualche volta sono chiamate "episodi (crisi)".

Sintomi precoci di una riacutizzazione possono includere uno o più dei seguenti aspetti:

- Insorgenza di sintomi di infezione delle vie aeree
- Un aumento acuto o sub-acuto dei sibili o della dispnea
- Un aumento della tosse, in particolare mentre il bambino dorme
- Sonnolenza o ridotta tolleranza all'esercizio fisico
- Alterazione delle attività quotidiane, compresa l'alimentazione
- Una scarsa risposta al farmaco al bisogno.

In uno studio su bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, la combinazione tra aumentata tosse diurna, respiro sibilante diurno e uso notturno di β_2 -agonisti era un forte fattore predittivo a livello di gruppo di un'imminente riacutizzazione (1 giorno dopo). Questa combinazione prediceva circa il 70% delle riacutizzazioni, con un basso tasso di falsi positivi del 14%. Al contrario, nessun sintomo preso singolarmente era predittivo di un'imminente riacutizzazione di asma.⁶⁵⁰

Sintomi respiratori delle vie aeree superiori precedono frequentemente la comparsa di riacutizzazioni d'asma, indicando il ruolo importante delle infezioni delle vie aeree superiori nello scatenare una riacutizzazione in molti, anche se non tutti, i bambini con asma. In uno studio randomizzato controllato di confronto tra paracetamolo e ibuprofene, somministrati in caso di dolore o febbre in bambini con asma lieve persistente, non sono state evidenziate differenze in termini di rischio di successive riacutizzazioni o di scarso controllo dei sintomi.⁶³⁴

GESTIONE DOMICILIARE INIZIALE DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

La gestione iniziale include un piano d'azione che metta i membri della famiglia e i tutori nelle condizioni di poter riconoscere il peggioramento dell'asma e iniziare il trattamento, di riconoscere quando è grave, di capire quando sia necessario un trattamento ospedaliero urgente, e che fornisca indicazioni per il follow-up (**Evidenza D**). Il piano d'azione deve includere informazioni specifiche su farmaci e dosaggi e su come e quando accedere alle cure mediche.

Necessità di valutazione medica urgente

I genitori/tutori devono sapere che è necessario chiedere l'intervento del medico se:

- Il bambino si trova in grave difficoltà
- I sintomi non migliorano immediatamente con le inalazioni di broncodilatatore
- La durata del miglioramento indotto dalle inalazioni di SABA diviene sempre più breve
- Un bambino con meno di un anno necessita di ripetute inalazioni di SABA nell'arco di diverse ore.

Trattamento domiciliare iniziale

SABA inalatori tramite maschera o distanziatore e verifica della risposta

I genitori/tutori devono iniziare il trattamento con 2 puff di SABA inalatori (200 mcg di salbutamolo o equivalenti), dando un puff alla volta tramite distanziatore con o senza maschera facciale (**Evidenza D**). Questo può essere ripetuto altre due volte, a intervalli di 20 minuti, se necessario. Il bambino deve essere controllato dalla famiglia/tutore e, se migliora, deve essere mantenuto a riposo in un'atmosfera tranquilla per un'ora o più. Si deve ricorrere urgentemente al medico se è presente una delle caratteristiche di cui sopra, e nell'arco della giornata se sono necessari più di 6 puff di SABA inalatorio per attenuare i sintomi nelle prime due ore, o se il bambino non è migliorato dopo 24 ore.

Ciclo di corticosteroidi orali o inalatori iniziato dai familiari/tutori

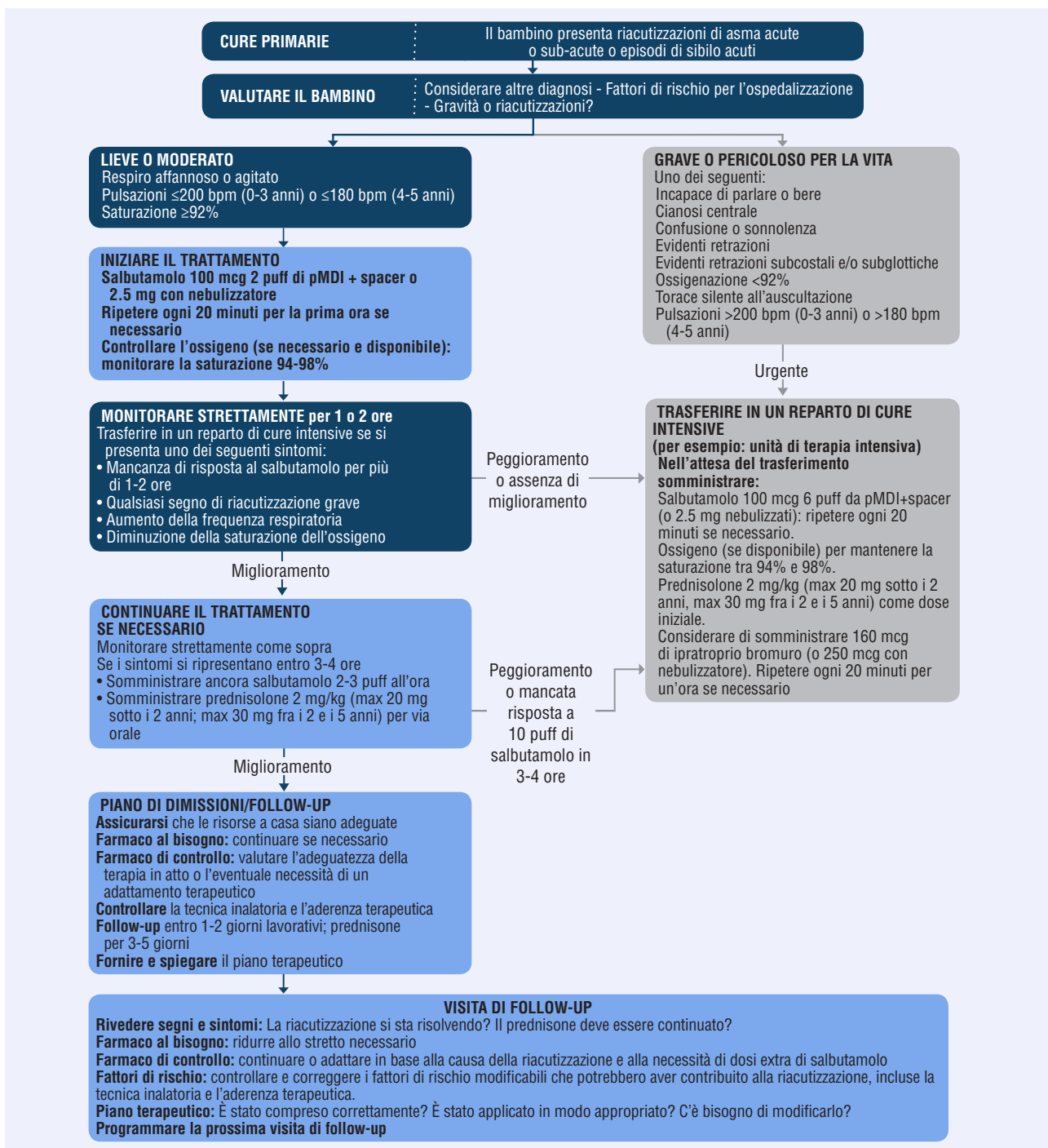
Sebbene utilizzati in molte parti del mondo, l'**Evidenza A** supporto dell'inizio del trattamento con corticosteroidi orali (OCS) da parte della famiglia/tutori nella gestione a casa della riacutizzazione di asma è debole.⁶⁵¹⁻⁶⁵⁵ Una terapia episodica con ICS ad alte dosi, somministrata in via preventiva, può ridurre le riacutizzazioni nei bambini con sibili intermittenti indotti da infezioni virali.⁶⁴⁰ Tuttavia, a causa dell'elevato rischio di effetti collaterali, specialmente se il trattamento è continuato in modo inappropriato o se utilizzato troppo spesso, la somministrazione di OCS o di alte dosi di ICS da parte della famiglia deve essere considerato solo quando il medico è sicuro che i farmaci saranno usati in maniera corretta e che il bambino sarà strettamente monitorato per gli effetti collaterali (Trattamento di emergenza e farmacoterapia iniziale, pag. 89).

Antagonisti recettoriali dei leucotrieni

Uno studio ha osservato che, nei bambini di 2-5 anni con respiro sibilante intermittente, un breve ciclo di LTRA orali (per 7-20 giorni, cominciando all'inizio di una URTI o ai primi sintomi di asma) riduce i sintomi, l'utilizzo delle risorse sanitarie e i giorni di lavoro persi per chi si prende cura del bambino.⁶⁵⁶

Al contrario, un altro studio non ha trovato effetti significativi sul numero di giorni liberi dalla presenza di respiro sibilante (outcome primario), sull'uso di OCS, sull'utilizzo delle risorse sanitarie, sulla qualità della vita o sulla frequenza di ospedalizzazione in bambini con o senza Asthma Predictive Index (API) positivo. Tuttavia, la limitazione delle attività e il punteggio dei sintomi migliorano significativamente, in particolare nei bambini con un API positivo.⁶⁵⁷

Box 6-8. Gestione degli episodi acuti di asma e respiro sibilante in medicina generale nei bambini in età prescolare



GESTIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMTICHE ACUTE IN MEDICINA GENERALE O IN OSPEDALE

Valutazione della gravità della riacutizzazione

Raccogliere una breve anamnesi e fare l'esame obiettivo contemporaneamente all'inizio della terapia (**Box 6-8, Box 6-9**). La presenza di una delle caratteristiche di gravità della riacutizzazione elencate nel **Box 6-9** rappresenta un'indicazione alla necessità di trattamento urgente e di trasferimento immediato in ospedale (**Evidenza D**). Una saturazione d'ossigeno <92% al pulsossimetro al momento della prima valutazione (prima dell'inizio del trattamento con ossigeno o con broncodilatatore) si associa a un'alta morbilità e a una probabile necessità di ospedalizzazione; anche una saturazione di 92-95% si associa a un rischio maggiore.⁵¹⁶ Agitazione, sonnolenza e confusione sono caratteristiche indicative di ipossiemia cerebrale. Un torace silente all'auscultazione è indicativo di scarsa ventilazione, insufficiente a produrre sibili.

Per valutare la gravità della riacutizzazione dell'asma nei bambini sono stati sviluppati alcuni sistemi, come ad esempio il PRAM (Preschool Respiratory Assessment Measure) e il PASS (Pediatric Asthma Severity Score), basati sull'attribuzione di un punteggio ai dati clinici.⁶⁵⁸

Box 6-9. Valutazione iniziale della riacutizzazione di asma in bambini con età ≤5 anni

Sintomi	Lieve	Grave*
Alterazione dello stato di coscienza	No	Agitato, confuso o soporoso
Ossimetria iniziale (SaO ₂)**	>95%	<92%
Eloquio†	Fraasi	Parole
Frequenza cardiaca	<100 battiti/min	>200 battiti/min (0-3 anni) >180 battiti/min (4-5 anni)
Cianosi centrale	Assente	Probabilmente presente
Intensità del sibilo	Variabile	Il torace può essere silente

*La presenza di una o più di queste caratteristiche indica una riacutizzazione grave. **Ossimetria prima del trattamento con ossigeno o con broncodilatatore. †Considerare le capacità del bambino in relazione all'età.

Indicazioni per il trasferimento immediato all'ospedale

I bambini con caratteristiche di riacutizzazione grave che non si risolve entro 1-2 ore nonostante ripetute dosi di SABA inalatori, con o senza OCS, devono essere inviati all'ospedale per essere monitorati e per ulteriore trattamento (**Evidenza D**). Altre indicazioni sono l'arresto respiratorio o l'arresto imminente; la mancanza di sorveglianza adeguata a casa o in ambulatorio; la ripresa di segni di riacutizzazioni grave entro 48 ore (in particolare se la terapia con OCS è già stata somministrata). L'intervento medico precoce va inoltre richiesto nei bambini con una storia di riacutizzazioni gravi pericolose per la vita e in quelli sotto i 2 anni in quanto il rischio di disidratazione e di fatica respiratoria è maggiore (**Box 6-10**).

Trattamento di emergenza e farmacoterapia iniziale

Ossigeno

Trattare con urgenza l'ipossiemia somministrando ossigeno mediante maschera facciale per cercare di raggiungere e mantenere una saturazione d'ossigeno percutanea

di 94-98% (**Evidenza A**). Per evitare l'ipossiemia durante i cambi di trattamento, i bambini in crisi acuta devono essere trattati immediatamente con ossigeno e SABA (2,5 mg di salbutamolo o equivalenti diluiti in 3 mL di soluzione fisiologica sterile) somministrati mediante aerosol azionato da ossigeno (se disponibile). Questo trattamento non deve essere ritardato e può essere iniziato prima della valutazione completa. Durante il trattamento con SABA, può verificarsi una ipossiemia transitoria a causa dello squilibrio (o mismatch) tra ventilazione e perfusione.

Box 6-10. Indicazioni per il trasferimento immediato in ospedale in bambini con età ≤5 anni

Il trasferimento immediato in ospedale è indicato se un bambino con età ≤5 anni ha UNA QUALSIASI delle seguenti caratteristiche:

- Alla valutazione iniziale o alle successive
 - Il bambino non è capace di parlare o di bere
 - Cianosi
 - Retrazione subcostale
 - Saturazione dell'ossigeno <92% in aria ambiente
 - Torace silente all'auscultazione
- Mancata risposta al trattamento iniziale con broncodilatatore
 - Mancata risposta a 6 puff di SABA inalatorio (2 puff, ripetuti 3 volte) nel corso di 1-2 ore
 - Tachipnea persistente* nonostante 3 somministrazioni di SABA, anche se il bambino mostra altri segni clinici di miglioramento
- Ambiente sociale che limita la gestione del trattamento acuto, o genitori/tutori non in grado di gestire l'asma acuto a casa
- Durante il trasferimento all'ospedale, continuare a somministrare SABA per via inalatoria, ossigeno (se disponibile) per mantenere la saturazione al 94-98%, e somministrare corticosteroidi sistemici (vedi **Box 6-8**, pag. 88)

*Frequenza respiratoria normale (respiri/minuto): <60 respiri/minuto in bambini di 0-2 mesi; <50 respiri/minuto in bambini di 2-12 mesi; <40 (respiri/minuto) in bambini di 1-5 anni.

Terapia con broncodilatatori

La dose iniziale di SABA può essere somministrata mediante spray pre-dosato con distanziatore e maschera o boccaglio o mediante aerosol azionato da aria, oppure, se la saturazione di ossigeno è bassa, mediante aerosol azionato da ossigeno (come descritto sopra). Per la maggior parte dei bambini, spray più distanziatore è il metodo preferito poiché è più efficiente rispetto all'aerosol per la somministrazione del broncodilatatore⁶⁵⁹ (**Evidenza A**). La dose iniziale di SABA è di due puff di salbutamolo (100 mcg per puff) o equivalenti, eccetto in caso di asma acuto severo in cui devono essere somministrati 6 puffs. Se si sceglie l'aerosol, è raccomandata una dose di 2,5 mg di soluzione di salbutamolo. La frequenza delle somministrazioni dipende dalla risposta osservata nell'arco di 1-2 ore (v. sotto).

Per i bambini con riacutizzazioni moderate-gravi e scarsa risposta al trattamento iniziale con SABA, può essere aggiunto ipratropio bromuro, 2 puff da 80 mcg (o 250 mcg per aerosol) ogni 20 minuti solo per un'ora.⁶⁵⁹

Magnesio solfato

Il ruolo del magnesio solfato nei bambini con età ≤5 anni non è ancora stato stabilito, poiché sono pochi gli studi in questo gruppo di età. Il magnesio solfato isotonic per aerosol può essere considerato come adiuvante al trattamento standard con salbutamolo e ipratropio per aerosol, nella prima ora di trattamento nei bambini di età ≥2 anni con asma grave acuto (es. saturazione di ossigeno <92%, **Box 6-9**), soprattutto per quelli con durata dei sintomi inferiore alle 6 ore.⁶⁶⁰ Il magnesio solfato è usato inoltre in endovena come singola dose di 40-50 mg/kg (massimo 2 gg) in infusione lenta (20-60 minuti).

Valutazione della risposta e trattamento broncodilatatore aggiuntivo

I bambini con una riacutizzazione grave di asma devono essere tenuti in osservazione per almeno un'ora dopo l'inizio del trattamento, dopo di che può essere pianificato l'ulteriore trattamento.

- Se i sintomi persistono dopo il broncodilatatore iniziale: altri 2-6 puffs di salbutamolo (in base alla gravità) possono essere somministrati ogni 20 minuti dopo la prima dose e ripetuti a intervalli di 20 minuti per un'ora. La mancata risposta dopo un'ora o il peggioramento precoce deve indurre al ricovero urgente in ospedale e alla somministrazione di un breve ciclo di OCS (**Evidenza D**).
- Se i sintomi migliorano entro un'ora ma si ripresentano dopo 3-4 ore: si possono dare dosi più frequenti di broncodilatatore (2-3 puff ogni ora) e si devono somministrare corticosteroidi orali. Può essere necessario trattenere il bambino al Pronto Soccorso; se a casa, deve essere tenuto in osservazione da parte dei familiari/tutori e avere un rapido accesso alle cure d'emergenza. I bambini che non rispondono a 10 puffs di SABA inalatori nell'arco di 3-4 ore dovrebbero essere inviati in ospedale (**Evidenza D**).
- Se i sintomi si risolvono rapidamente dopo il broncodilatatore iniziale e non si ripresentano dopo 1-2 ore: potrebbe non essere necessario un ulteriore trattamento. Dosi aggiuntive di SABA possono essere somministrate ogni 3-4 ore (fino a un totale di 10 puffs/24 ore) e, se i sintomi persistono oltre un giorno, sono indicati altri trattamenti, inclusi corticosteroidi inalatori o orali (**Evidenza D**), come evidenziato di seguito.

Box 6-11. Gestione iniziale delle riacutizzazioni di asma in bambini con età ≤5 anni

Terapia	Dose e somministrazione
Ossigenoterapia	Somministrato con maschera facciale (solitamente 1 L/min) per mantenere la saturazione di ossigeno al 94-98%
β ₂ -agonisti a breve durata d'azione (SABA)	2-6 puffs di salbutamolo con distanziatore, o 2,5 mg di salbutamolo per aerosol, ogni 20 min per la prima ora*, poi rivalutare la gravità. Se i sintomi persistono o si ripresentano, dare altri 2-3 puffs l'ora. Ricoverare in ospedale se necessari >10 puffs in 3-4 ore.
Corticosteroidi sistemici	Somministrare una dose iniziale di prednisolone per via orale (1-2 mg/kg fino a un massimo di 20 mg per i bambini <2 anni; 30 mg per bambini di 2-5 anni) OPPURE metilprednisolone per via endovenosa, 1mg/kg ogni 6 ore il primo giorno
Opzioni aggiuntive nella prima ora di trattamento	
Ipratropio bromuro	Per bambini con riacutizzazioni moderate/gravi, 2 puffs di ipratropio bromuro da 80 mcg (o 250 mcg per aerosol) ogni 20 minuti per un'ora soltanto
Solfato di magnesio	Considerare la soluzione isotonica di magnesio solfato per aerosol (150 mg), 3 dosi nella prima ora, nei bambini ≥2 anni con riacutizzazioni gravi (Box 6-9 , pag. 89)
*Se l'inalazione non è possibile può essere somministrato un bolo endovenoso di terbutalina, 2 mcg/Kg in 5 minuti, seguito da infusione continua di 5 mcg/kg/ora ⁶⁶² (Evidenza C). Il bambino deve essere strettamente monitorato e la dose deve essere adattata sulla base del miglioramento clinico e degli effetti collaterali. Vedi di seguito per i trattamenti aggiuntivi e continuativi, inclusa la terapia di controllo	

Trattamento aggiuntivo

Quando è richiesto un trattamento aggiuntivo ai SABA per una riacutizzazione, le opzioni disponibili per i bambini di questo gruppo di età includono gli ICS; un breve ciclo con corticosteroidi orali; e/o LTRA (pag. 88). Tuttavia, i benefici clinici di questi interventi (in particolare su indicatori quali le ospedalizzazioni o l'andamento a lungo termine) non hanno dato risultati importanti.

Mantenimento del trattamento di controllo attuale (se prescritto)

I bambini ai quali sia stata prescritta una terapia di mantenimento con ICS, LTRA o entrambi dovrebbero continuare ad assumere i farmaci prescritti durante e dopo la riacutizzazione (**Evidenza D**).

Corticosteroidi inalatori

Ai bambini che non stavano già assumendo ICS, può essere prescritta una dose iniziale di ICS pari a due volte la dose bassa giornaliera indicata nel **Box 6-6** (pag. 86), e continuata per alcune settimane o mesi (**Evidenza D**). Alcuni studi hanno usato alte dosi di ICS (1600 mcg/die, preferibilmente suddivisi in 4 dosi durante la giornata e somministrate per 5-10 giorni) in quanto questo schema può ridurre la necessità di ricorrere a OCS.^{499,636,637,663,664} In uno studio su bambini in età prescolare ospedalizzati, l'aggiunta di budesonide per inalazione alla terapia in atto (comprendente OCS) ha ridotto la durata del ricovero.⁶⁶⁵ Devono tuttavia essere considerati i potenziali effetti collaterali, e il bambino deve essere strettamente monitorato. Per quei bambini che assumono già ICS, il raddoppio della dose non era efficace secondo un piccolo studio sulle riacutizzazioni da lievi a moderate in bambini più grandi,⁶⁶⁶ e non ci sono studi in bambini con età ≤5 anni; questo approccio dovrebbe essere riservato principalmente per casi individuali e deve sempre comprendere un regolare follow-up (**Evidenza D**).

Corticosteroidi orali

Per i bambini con riacutizzazioni gravi, si raccomanda attualmente una dose di OCS equivalente a 1-2 mg/kg/die, fino ad un massimo di 20 mg/die per i bambini di età sotto i 2 anni e di 30 mg/die per i bambini di 2-5 anni (**Evidenza A**),⁶⁶⁷ sebbene diversi studi non siano riusciti a dimostrare alcun beneficio dalla somministrazione precoce (ad es. da parte dei genitori) durante i periodi di peggioramento del respiro sibilante gestiti a livello ambulatoriale (**Evidenza D**).^{651-654,668,669} Una recente meta-analisi ha evidenziato una riduzione del rischio di ospedalizzazione quando i corticosteroidi orali sono stati somministrati al Pronto Soccorso, ma non ha dimostrato alcun chiaro beneficio nel rischio di ospedalizzazione quando sono stati somministrati in ambito ambulatoriale.⁶⁷⁰ Un ciclo di 3-5 giorni è sufficiente per la maggior parte dei bambini, e può essere sospeso senza necessità di ridurre progressivamente la dose (**Evidenza D**).

Nei bambini dimessi dal Pronto Soccorso, la somministrazione intramuscolare di corticosteroidi può rappresentare un'alternativa a un ciclo di OCS per la prevenzione delle ricadute.⁵³³ Non vi sono evidenze sufficienti per poter raccomandare i corticosteroidi per via intramuscolare rispetto ai corticosteroidi orali.⁵³³

Indipendentemente dal trattamento, la gravità dei sintomi deve essere attentamente monitorata. Quanto prima, rispetto all'insorgenza dei sintomi, la terapia viene iniziata, tanto maggiore sarà la probabilità di attenuare o prevenire la riacutizzazione.

Dimissione e follow-up dopo una riacutizzazione

Prima della dimissione, le condizioni del bambino devono essere stabili (ad es. il bambino non deve essere allattato e deve essere capace di mangiare e bere senza problemi).

Bambini che hanno recentemente avuto una riacutizzazione di asma sono a rischio di episodi futuri e necessitano di follow-up. Lo scopo è di assicurare un completo recupero, stabilire le cause della riacutizzazione e, quando necessario, istituire un trattamento appropriato e verificarne l'aderenza (**Evidenza D**).

Prima della dimissione dal Pronto Soccorso o dall'ospedale, occorre fornire ai familiari/tutori i seguenti consigli e informazioni (sono tutte Evidenze D).

- Istruzioni per il riconoscimento dei segni di ricomparsa o peggioramento dell'asma. Dovrebbero essere identificati i fattori che hanno scatenato le riacutizzazioni e applicate le strategie per evitare in futuro questi fattori.
- Un piano d'azione scritto, che includa indicazioni sui servizi di emergenza disponibili.
- Attenta revisione della tecnica inalatoria.
- Ulteriori consigli sul trattamento spiegando che:
 - i SABA devono essere usati al bisogno, ma l'uso giornaliero deve essere annotato per assicurarsi che l'uso decresca nel tempo fino ai livelli precedenti la riacutizzazione
 - la terapia con ICS è stata iniziata, se necessario (al doppio della bassa dose iniziale, **Box 6-6** (pag. 86), per il primo mese dopo la dimissione, e poi aggiustata secondo necessità) o continuata (per coloro che già avevano un trattamento di controllo precedentemente).
 - Una scorta di SABA e, quando necessario, la quantità di OCS, ICS o LTRA necessari a completare il ciclo di terapia.
 - Un appuntamento di follow-up entro 1-2 giorni e un altro entro 1-2 mesi, a seconda del contesto pratico, clinico e sociale della riacutizzazione.

7. Prevenzione primaria dell'asma

PUNTI CHIAVE

- Lo sviluppo e la persistenza dell'asma sono determinati da un'interazione tra geni e ambiente. Per i bambini, una "finestra di opportunità" per prevenire l'asma esiste *in utero* e nelle prime fasi di vita, ma gli studi di intervento sono limitati.
- Per quanto riguarda le strategie di allontanamento degli allergeni, mirate alla prevenzione dell'asma nei bambini:
 - Strategie rivolte al singolo allergene non si sono dimostrate efficaci nel ridurre l'incidenza di asma.
 - Strategie che considerino più aspetti del problema possono essere efficaci, ma i componenti essenziali non sono stati identificati.
- Le raccomandazioni attuali per la prevenzione dell'asma nei bambini, basate su evidenze o consensi di elevata qualità, includono:
 - Evitare l'esposizione ambientale al fumo di tabacco durante la gravidanza e nel primo anno di vita.
 - Incoraggiare il parto naturale.
 - Consigliare l'allattamento al seno per i suoi benefici per la salute in generale (non necessariamente per la prevenzione dell'asma).
 - Quando possibile, evitare l'uso di paracetamolo e antibiotici ad ampio spettro nel primo anno di vita.

FATTORI CHE CONTRIBUISCONO ALLO SVILUPPO DI ASMA NEI BAMBINI

Si ritiene generalmente che l'asma sia una malattia eterogenea la cui insorgenza e persistenza sia dovuta all'interazione tra geni e ambiente. Le interazioni più importanti si hanno probabilmente nelle prime fasi della vita e anche *in utero*. Vi è consenso sul fatto che esista una "finestra di opportunità" durante la gravidanza e nelle prime fasi di vita, quando fattori ambientali possono influenzare lo sviluppo dell'asma. Fattori ambientali multipli, sia biologici che sociologici, possono essere importanti nello sviluppo dell'asma. I dati a favore del ruolo dei fattori di rischio ambientali per lo sviluppo di asma includono: nutrizione, allergeni (sia inalatori che alimentari), inquinanti (soprattutto esposizione passiva a fumo di tabacco), microbi, e fattori psicologici.

Per "prevenzione primaria" si intende la prevenzione dell'insorgenza della malattia. Questo capitolo tratta specificamente la prevenzione primaria nei bambini.

Vedere p. 48 e gli articoli di revisione³⁶ per le strategie di prevenzione dell'asma occupazionale.

FATTORI ASSOCIATI AD AUMENTO O RIDUZIONE DEL RISCHIO DI ASMA NEI BAMBINI

Nutrizione della madre e del bambino

Dieta materna

Per qualche tempo, la dieta della madre durante la gravidanza è stata motivo di preoccupazione per quanto riguarda lo sviluppo di allergia e di asma nel bambino. Non vi è alcuna prova concreta che l'ingestione di specifici alimenti nel corso della gravidanza aumenti il rischio di asma. Tuttavia, un recente studio di coorte pre-nascita ha osservato che l'assunzione materna di alimenti comunemente considerati allergenici (arachidi e latte) è stata associata a riduzione della incidenza di allergia e asma nella prole.⁶⁷¹ Dati simili sono stati riportati in una grande coorte di nascita danese, con un'associazione tra l'ingestione di

arachidi, noci e/o pesce durante la gravidanza e un minore rischio di asma nella prole.^{672,673} Studi epidemiologici e studi randomizzati controllati sull'assunzione dietetica materna di pesce o di acidi grassi polinsaturi a lunga catena nel corso della gravidanza non hanno mostrato effetti consistenti sul rischio di respiro sibilante, asma o atopia nel bambino.⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁷ Pertanto, non si raccomanda alcuna modifica della dieta durante la gravidanza per la prevenzione delle allergie o dell'asma.

Obesità materna e incremento ponderale durante la gravidanza

I dati suggeriscono che l'obesità materna e l'incremento ponderale durante la gravidanza comportino un maggior rischio di asma nei bambini. Una recente meta-analisi⁶⁷⁸ ha mostrato che l'obesità materna in gravidanza è associata a maggiori probabilità di asma o respiro sibilante, attuali o pregressi; ogni aumento di 1 kg/m² nel BMI materno è stato associato a un aumento del 2-3% nella probabilità di asma infantile. Un elevato incremento ponderale in gravidanza è risultato associato a probabilità più elevate di una storia di asma o respiro sibilante. Tuttavia, al momento non è possibile fornire alcuna raccomandazione; per questo motivo, non si dovrebbe incoraggiare una perdita di peso non controllata in gravidanza.

Allattamento al seno

Nonostante l'esistenza di numerosi studi che riportano gli effetti benefici dell'allattamento al seno nella prevenzione dell'asma, i risultati sono contrastanti,⁴⁰³ e occorre essere cauti nel dire ai familiari che l'allattamento al seno impedirà la comparsa di asma.⁶⁷⁹ L'allattamento al seno diminuisce gli episodi di respiro sibilante nella prima infanzia; tuttavia, può non prevenire lo sviluppo di asma persistente (**Evidenza D**). Indipendentemente dai suoi effetti sullo sviluppo dell'asma, l'allattamento al seno deve essere incoraggiato per tutti gli altri effetti positivi (**Evidenza A**).

Ritardo nello svezzamento

Dall'inizio degli anni '90, alcune agenzie e società pediatriche raccomandavano di ritardare l'introduzione dei cibi solidi, specialmente nei bambini ad alto rischio di sviluppare malattie allergiche. Le linee guida attuali non raccomandano di evitare rigorosamente i cibi ad alto rischio,⁴⁰³ ma sono necessari studi prospettici accuratamente controllati per risolvere definitivamente questa controversia.

Supplementi dietetici per madre e/o bambino

Vitamina D

L'assunzione di vitamina D può avvenire mediante la dieta, con integrazione supplementare o con esposizione al sole. Una review sistematica di studi di coorte, caso-controllo e cross-sectional, ha concluso che l'assunzione dietetica materna di vitamina D e di vitamina E era associata con un rischio minore di respiro sibilante nei bambini.⁶⁸⁰ Ciò è stato confermato in studi randomizzati e controllati sulla somministrazione della vitamina D in gravidanza, anche se un effetto significativo non può essere escluso.^{681,682} Quando i risultati di questi due studi sono stati combinati, vi è stata una riduzione del 25% del rischio di asma/episodi ricorrenti di respiro sibilante da 0 a 3 anni di età.⁶⁸³ L'effetto è stato maggiore nelle donne che hanno mantenuto livelli di 25-OH vitamina D di almeno 30 ng/ml dal momento dell'ingresso nello studio fino al parto, suggerendo che la presenza di sufficienti livelli di vitamina D durante la fase iniziale della gravidanza potrebbe essere importante nel ridurre il rischio di episodi di respiro sibilante nei primi anni di vita.⁶⁸³

Olio di pesce e acidi grassi polinsaturi a lunga catena

Revisioni sistematiche sia di studi di coorte sull'assunzione dietetica materna di pesce e frutti di mare durante la gravidanza^{674,684} che di studi randomizzati controllati sull'assunzione dietetica materna di pesce o di acidi grassi polinsaturi a lunga catena durante la gravidanza⁶⁷⁴ non hanno mostrato effetti consistenti sul rischio di respiro sibilante, asma o atopia nei bambini. Uno studio recente ha dimostrato una riduzione del respiro sibilante/asma in bambini in età prescolare ad alto rischio di asma con madri trattate con integratori a base di olio di pesce ad alto dosaggio nel terzo trimestre di gravidanza;⁶⁸⁵ tuttavia, manca una definizione precisa di "olio di pesce" e il regime posologico ottimale non è stato ancora stabilito.

Probiotici

Una metanalisi non ha fornito prove sufficienti per raccomandare probiotici per la prevenzione di malattie allergiche (asma, rinite, eczema o allergia al cibo).⁶⁸⁶

Allergeni inalanti

La sensibilizzazione ad aeroallergeni inalanti domestici è generalmente più importante rispetto a quella per gli allergeni esterni per determinare la presenza e/o sviluppo di asma. Mentre sembra esserci una relazione lineare tra esposizione e sensibilizzazione alla polvere domestica,^{687,688} per gli animali domestici la relazione appare più complessa.⁴⁰³ Alcuni studi hanno trovato che l'esposizione agli allergeni degli animali domestici si associa ad un maggior rischio di sensibilizzazione a questi allergeni,^{689,690} e a un maggior rischio di asma e di respiro sibilante.^{691,692} Al contrario, altri studi hanno dimostrato una *riduzione* del rischio di sviluppare allergia con l'esposizione a animali domestici.^{693,694} Una review di oltre 22.000 bambini in età scolastica di 11 coorti di nascita in Europa non ha trovato alcuna correlazione tra la presenza di animali domestici in casa nella prima infanzia e un'alta o bassa prevalenza di asma nei bambini.⁶⁹⁵ Nei bambini a rischio di asma, la presenza di umidità, di muffe visibili o di odore di muffa nell'ambiente domestico aumenta il rischio della malattia.⁶⁹⁶ In sintesi, non ci sono dati sufficienti per raccomandare sia la riduzione che l'aumento dell'esposizione pre-natale o nella prima infanzia ai comuni allergeni sensibilizzanti, inclusi gli animali domestici, per la prevenzione di asma e allergia.

Studi di coorte di nascita forniscono alcune prove da considerare. Una meta analisi ha trovato che studi di intervento volti alla riduzione dell'esposizione ai singoli allergeni non influenzavano in maniera significativa lo sviluppo di asma, mentre gli interventi su aspetti diversi come ad esempio l'Isle of Wight study,⁶⁹⁷ il Canadian Asthma Primary Prevention Study,⁶⁹⁸ e il Prevention of Asthma in Children study,⁶⁹⁹ sono associati ad un più basso rischio di diagnosi di asma nei bambini con meno di 5 anni.⁷⁰⁰ Due studi su bambini di più di 5 anni, in cui si interveniva su aspetti diversi, hanno dimostrato un effetto protettivo significativo sia prima che dopo i 5 anni di età.^{697,701} L'Isle of Wight Study ha mostrato un effetto positivo continuativo, per interventi apportati durante l'infanzia, fino ai 18 anni di età;⁷⁰² tuttavia, esattamente quali componenti degli interventi fossero importanti e quali cambiamenti fossero indotti rimane non chiarito.

In un ampio studio randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, condotto su bambini di 5-12 anni con rinocongiuntivite allergica alle graminacee, il trattamento con SLIT per le graminacee per 3 anni non ha ridotto l'incidenza di diagnosi di asma (outcome primario), ma i sintomi di asma e l'uso di farmaci per l'asma sono risultati ridotti. Al momento, la SLIT non è raccomandata per la prevenzione dell'asma nei bambini con rinocongiuntivite allergica alle graminacee.⁷⁰³ Sono necessari ulteriori studi.

Inquinanti

Il fumo materno durante la gravidanza è il modo più diretto di esposizione prenatale al fumo di tabacco.⁷⁰⁴ Una metanalisi ha concluso che il fumo pre-natale ha i suoi effetti più marcati sui bambini più piccoli, mentre il fumo materno post-natale sembra correlato allo sviluppo di asma solo nei bambini più grandi.⁷⁰⁵ L'esposizione a inquinanti esterni, come ad esempio vivere vicino a una strada principale, è associato a un aumentato rischio di asma.^{706,707} Le esposizioni a NO₂, SO₂, e PM10 nel periodo prenatale sono associate a un aumento del rischio di asma durante l'infanzia,⁷⁰⁸ ma è difficile separare l'esposizione prenatale da quella postnatale.

Effetti dei microbi

L'"ipotesi igienica" e quelle più recentemente coniate "ipotesi della microflora" e "ipotesi della biodiversità",⁷⁰⁹ suggerisce che l'interazione tra uomo e microbi possa apportare benefici nella prevenzione dell'asma. Per esempio, vi è un rischio minore di asma nei bambini che crescono nelle fattorie in prossimità di stalle e che consumano latte di fattoria non pastorizzato rispetto agli altri.⁷¹⁰ Il rischio di asma è inoltre ridotto nei bambini nelle cui camere da letto si trovano alti livelli di endotossina lipopolisaccaridica derivata dai batteri.^{711,712} Allo stesso modo, bambini che hanno in casa ≥ 2 cani o gatti hanno meno probabilità di essere allergici rispetto a quelli che non ne hanno.⁶⁹⁴ L'esposizione dei neonati alla microflora vaginale materna durante il parto naturale può essere positivo; la prevalenza di asma è maggiore nei bambini nati da parto cesareo rispetto a quelli nati da parto naturale.^{713,714} Questo potrebbe correlare con le differenze nella flora intestinale dei neonati a seconda del tipo di parto.⁷¹⁵

L'infezione da virus respiratorio sinciziale si associa con conseguente respiro sibilante, e un trattamento preventivo dei nati prematuri con iniezioni mensili di anticorpo monoclonale, il palivizumab (prescritto per la profilassi del virus respiratorio sinciziale), si associa con una riduzione degli episodi ricorrenti di respiro sibilante nel primo anno di vita.⁷¹⁶ Tuttavia, poche evidenze suggeriscono che questo effetto sia duraturo. Sebbene il rischio di asma riferito dai genitori con respiro sibilante infrequente sia stato ridotto a 6 anni, non vi è stato alcun impatto sull'asma diagnosticato dal medico o sulla funzione polmonare.⁷¹⁷ Pertanto, l'effetto a lungo termine di palivizumab nella prevenzione dell'asma resta incerto.

Farmaci ed altri fattori

L'uso di antibiotici durante la gravidanza e nei neonati e nei bambini nei primi anni di vita si associa a successivo sviluppo di asma,⁷¹⁸⁻⁷²⁰ sebbene non tutti gli studi abbiano dimostrato questa associazione.⁷²¹ L'assunzione di analgesici, paracetamolo (acetaminofene), può associarsi ad asma sia nei bambini che negli adulti⁷²² sebbene l'esposizione durante l'infanzia potrebbe essere alterata dall'uso di paracetamolo per infezioni delle vie respiratorie.⁷²² Il frequente uso di paracetamolo da parte delle donne in gravidanza si associa ad asma nei loro bambini.⁷²³ Non vi sono evidenze che le vaccinazioni possano aumentare nei bambini il rischio di sviluppare l'asma in anni successivi.

Fattori psicosociali

L'ambiente sociale in cui i bambini si trovano può contribuire allo sviluppo e alla gravità dell'asma. Lo stress materno durante la gravidanza⁷²⁴ o durante i primi anni di vita del bambino⁷¹⁸ si associa ad un rischio maggiore di sviluppare l'asma per il bambino.

CONSIGLI PER LA PREVENZIONE PRIMARIA DELL'ASMA

In base ai risultati di studi osservazionali e di coorte,⁷²⁵ e ad una analisi basata sul GRADE per le Linee Guida sulla rinite allergica e sul suo impatto sull'asma (ARIA),⁴⁰³ ai genitori che chiedono come ridurre il rischio che il loro bambino sviluppi asma, si possono fornire i seguenti consigli, basati sui risultati di studi di coorte o osservazionali, sintetizzati nel **Box 7-1**.

Verosimilmente il fattore più importante è il bisogno di fornire un ambiente positivo e di supporto che riduca lo stress e che incoraggi i familiari a prendere decisioni che meglio si adattano alle loro necessità.

Box 7-1. Consigli di prevenzione primaria nei bambini con età ≤ 5 anni

Ai genitori che chiedono come ridurre il rischio che il loro bambino sviluppi asma si possono fornire i seguenti consigli:

- I bambini non devono essere esposti al fumo di tabacco durante la gravidanza e primi anni di vita
- Preferire il parto naturale quando possibile
- Si consiglia l'allattamento al seno, per motivi diversi dalla prevenzione dell'allergia e dell'asma
- L'uso di antibiotici ad ampio spettro e di paracetamolo nel primo anno di vita andrebbe sconsigliato

8. Applicare le strategie di gestione dell'asma nei Sistemi Sanitari

PUNTI CHIAVE

- Allo scopo di migliorare la cura e la prognosi dell'asma, le raccomandazioni basate sull'evidenza devono non solo essere sviluppate, ma anche diffuse e attuate a livello nazionale e locale e integrate nella pratica clinica.
- Le raccomandazioni per l'attuazione delle strategie per la cura dell'asma si basano su molti programmi realizzati con successo in tutto il mondo.
- L'attuazione necessita di una strategia basata sull'evidenza che coinvolga gruppi professionali e finanziatori, e deve tenere in considerazione le condizioni culturali e socioeconomiche locali.
- Il rapporto costo-beneficio dei programmi di attuazione deve essere valutato per decidere se applicarli come sono o modificarli.
- L'adattamento locale e l'attuazione delle strategie per la cura dell'asma si avvalgono dell'uso di strumenti sviluppati allo scopo.

INTRODUZIONE

A causa dell'aumento esponenziale delle pubblicazioni nell'ambito della ricerca medica, sono necessarie sintesi pratiche per guidare sia i dirigenti che scelgono le linee di comportamento, sia i professionisti sanitari, nell'erogazione di un'assistenza medico basata sull'evidenza. Quando la cura dell'asma è in linea con le raccomandazioni basate sull'evidenza, i risultati migliorano.^{151,726,727} La *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Strategia globale per il Trattamento e la Prevenzione dell'Asma)* è un documento che rappresenta una risorsa per i professionisti sanitari per stabilire i principali obiettivi del trattamento dell'asma e le azioni necessarie per assicurare la loro

realizzazione così come per facilitare il raggiungimento di standard di qualità per la cura dell'asma.

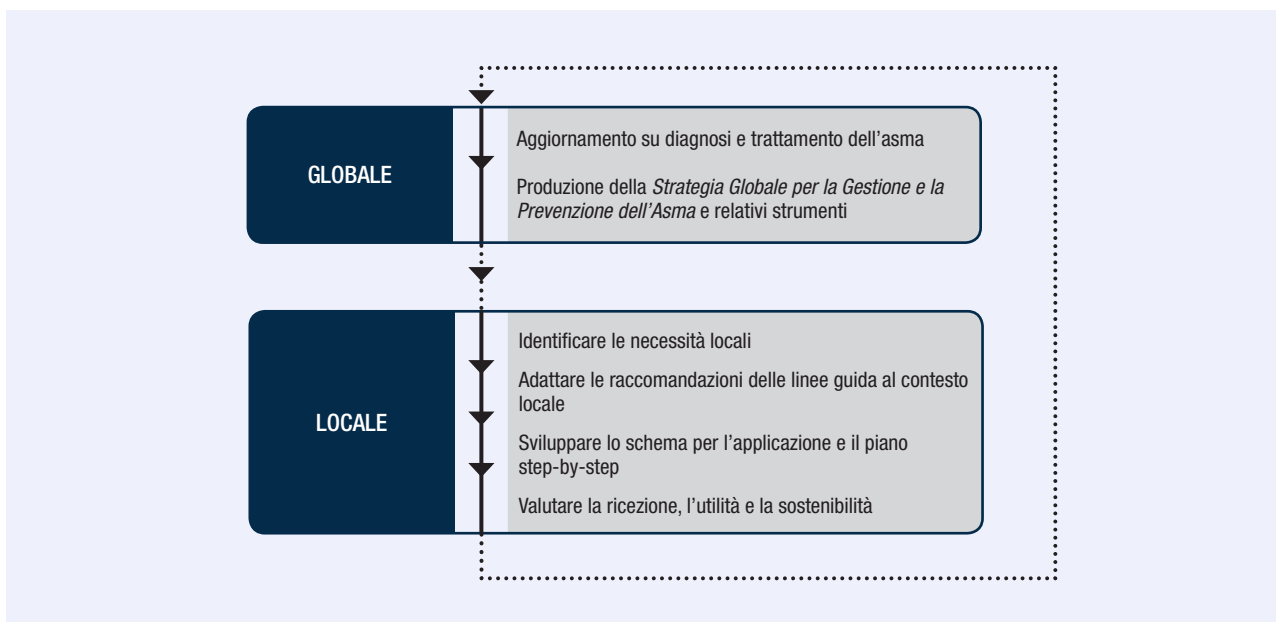
La recente adozione di metodologie rigorose come GRADE² per lo sviluppo delle raccomandazioni sulla pratica clinica, e ADAPTE⁷²⁸ e approcci simili per aiutare l'adattamento delle raccomandazioni alle diverse condizioni locali e regionali, ha aiutato la riduzione di pregiudizi come base per i programmi riguardanti l'asma in tutto il mondo. L'adattamento delle raccomandazioni per la pratica clinica alle condizioni locali mediante il metodo GRADE è costoso e spesso richiede una preparazione non disponibile localmente; è inoltre necessaria una regolare revisione periodica per rimanere aggiornati con gli sviluppi, inclusa la disponibilità di farmaci e nuove evidenze, e questo non è sempre facilmente ottenibile.⁷²⁹ Inoltre, vi sono generalmente limitate evidenze di alta qualità che affrontino i nodi decisionali delle linee guida nella pratica clinica, specialmente nelle nazioni in via di sviluppo.

ADATTARE E ATTUARE LE LINEE GUIDA PER L'ASMA PER LA PRATICA CLINICA

La realizzazione delle strategie per la gestione dell'asma può essere portata avanti a livello nazionale, regionale o locale.⁷³⁰ Idealmente, l'attuazione dovrebbe essere uno sforzo multidisciplinare che coinvolga più fonti di finanziamento e che utilizzi metodi efficaci di traduzione delle conoscenze.⁷³⁰⁻⁷³² Ogni iniziativa per l'attuazione necessita di considerare la natura del Sistema Sanitario locale e le sue risorse (ad es. risorse umane, infrastrutture, disponibilità di trattamenti) (**Box 8-1**). Inoltre, obiettivi e strategie di attuazione dovranno essere diverse da nazione a nazione e all'interno delle nazioni stesse, in base ai diversi contesti economici, culturali e all'ambiente fisico e sociale. La priorità dovrebbe essere data agli interventi di alto impatto.

Occorre seguire specifici step prima che le raccomandazioni sulla pratica clinica possano essere inserite nella pratica clinica locale divenendo lo standard di cura, in par-

Box 8-1. Approccio all'attuazione della *Strategia Globale per il Trattamento e la Prevenzione dell'Asma*



ticolare in situazioni di scarse risorse economiche. I singoli step sono sintetizzati nel **Box 8-2**, e la descrizione dettagliata dei processi implicati in ogni step è disponibile online al sito www.ginasthma.org.

Box 8-2. Elementi essenziali per attuare una strategia in ambito sanitario

Step per attuare una strategia per l'asma in un Sistema Sanitario
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sviluppare un gruppo di lavoro multidisciplinare 2. Valutare lo stato attuale dell'erogazione delle cure per l'asma, eventuali carenze e bisogni attuali 3. Scegliere il materiale da attuare, concordare gli obiettivi principali, identificare le raccomandazioni chiave per la diagnosi e il trattamento e adattarli al contesto locale 4. Identificare le barriere che impediscono l'attuazione e le soluzioni per superarle 5. Selezionare una griglia di attuazione e le strategie che la compongono 6. Sviluppare un piano di attuazione step-by-step <ul style="list-style-type: none"> • Selezionare le popolazioni su cui agire e gli indici valutabili • Identificare le risorse locali per sostenere l'attuazione • Definire delle scadenze • Distribuire i diversi compiti ai membri del gruppo di lavoro • Valutare gli indici di riuscita 7. Rivalutare continuamente i progressi compiuti e i risultati per modificare la strategia in caso di necessità

BARRIERE E FACILITAZIONI

Sono stati descritti molti ostacoli e soluzioni alle procedure di attuazione.⁷³²⁻⁷³⁵ Alcuni degli ostacoli alla realizzazione delle raccomandazioni basate sull'evidenza per la gestione dell'asma sono correlati con la dispensazione delle cure, mentre altri hanno a che fare con la mentalità dei pazienti (v. **Box 8-3**). Barriere culturali ed economiche possono influenzare particolarmente l'applicazione delle raccomandazioni.

Box 8-3. Esempi di ostacoli alla realizzazione delle raccomandazioni basate sull'evidenza

Operatori sanitari	Pazienti
<ul style="list-style-type: none"> • Insufficiente conoscenza delle raccomandazioni • Mancanza di accordo o di fiducia nelle raccomandazioni • Resistenza al cambiamento • Ostacoli esterni (organizzazione, politiche sanitarie, limitazioni economiche) • Mancanza di tempo e risorse • Aspetti medico-legali 	<ul style="list-style-type: none"> • Conoscenze mediche scarse • Comprensione insufficiente dell'asma e della sua gestione • Mancanza di accordo con le raccomandazioni • Barriere culturali ed economiche • Influenze di familiari, amici • Mentalità, credenze, preferenze, paure e pregiudizi

ESEMPI DI ATTUAZIONE DI INTERVENTI AD ALTO IMPATTO

Idealmente, gli interventi dovrebbero essere applicati sia a livello del paziente che dell'operatore sanitario e, se necessario, anche a livello del Sistema Sanitario. Gli

studi sugli strumenti più efficaci per la formazione medica mostrano che può essere difficile indurre dei cambiamenti nella pratica clinica. Esempi di interventi altamente efficaci sono elencati nel **Box 8-4**.

Box 8-4. Esempi di interventi ad alto impatto nella gestione dell'asma

- Uso liberale degli ICS in pazienti con recente ricovero ospedaliero e/o asma grave⁷³⁶
- Trattamento precoce con ICS, autogestione guidata, riduzione dell'esposizione al fumo di tabacco, migliore accesso all'educazione sull'asma¹⁵¹
- Timbro autoinchiostrante con checklist per promuovere una valutazione delle strategie di controllo e di trattamento dell'asma⁷³⁷
- Uso di piani d'azione personalizzati scritti per l'asma nell'ambito dell'educazione all'autogestione³⁷⁹
- Un modello di processo assistenziale basato sull'evidenza per il trattamento acuto e cronico dell'asma pediatrico, attuato in diversi ospedali⁷³⁸

ICS: corticosteroidi inalatori

VALUTAZIONE DEL PROCESSO DI REALIZZAZIONE

Una parte importante del processo di attuazione è stabilire un significato alla valutazione dell'efficacia del programma e a ogni miglioramento nella qualità delle cure. La Cochrane Effective Practice and Organization on Care Group (EPOC) offre suggerimenti su come valutare l'efficacia degli interventi.⁷³⁹

La valutazione comprende la sorveglianza dei parametri epidemiologici tradizionali, come ad esempio morbilità e mortalità, così come specifici audit sia dei processi sia dei risultati nei diversi settori del Sistema Sanitario. Ogni nazione dovrebbe determinare il proprio insieme minimo di dati per verificare i risultati degli interventi nel proprio Sistema Sanitario.

COME PUÒ GINA FAVORIRE L'ATTUAZIONE DELLE LINEE GUIDA?

GINA, attraverso il lavoro del suo Comitato di Diffusione e Attuazione assiste nei processi di adattamento e attuazione delle raccomandazioni nel report "*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*" (*Strategia Globale per la Gestione e Prevenzione dell'Asma*). Il report GINA fornisce un aggiornamento annuale riassuntivo delle evidenze che riguardano la diagnosi, la gestione e la prevenzione dell'asma che può essere usato nella formulazione e adattamento di linee guida locali. Qualora le evidenze mancassero, il report GINA fornisce un approccio per una riflessione al riguardo. Un "toolkit" di attuazione basato sul web fornirà un modello e una guida per l'adattamento e l'attuazione locale di queste raccomandazioni, insieme a materiali e consigli derivanti da esempi riusciti di sviluppo e attuazione delle linee guida nella pratica clinica in asma in diversi contesti.

Materiali e strumenti educativi basati sulla *Strategia Globale per la Gestione e Prevenzione dell'Asma* sono disponibili in vari formati e possono essere trovati sul sito web GINA (www.ginasthma.org).

Bibliografia

- National Heart Lung and Blood Institute N. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHBLI/WHO workshop. 1995:NIH Publication no. 95-3659.
- Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605-14.
- Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R, Jr., et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
- Levy ML, Quanjer PH, Booker R, Cooper BG, Holmes S, Small I, General Practice Airways Group. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. *Prim Care Respir J* 2009;18:130-47.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
- Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control [erratum in *Lancet* 1999;353:758]. *Lancet* 1999;353:364-9.
- Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemiere C, Field SK, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017;317:269-79.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012;67:718-26.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
- Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:193-9.
- Parsons JP, Hallstrand TS, Mastroradarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, Storms WW, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
- Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, DiMaria G, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050-68.
- Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7.
- van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89:209-14.
- Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy.[Erratum in *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1298]. *J Pediatr* 2013;162:813-8.e1.
- Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39:912-8.
- Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006;15:228-36.
- Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, Bel EH, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:290-300.
- Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology* 2015;15:57-65.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
- Haccuria A, Michils A, Michiels S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:554-9.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin A-C, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, Lemiere C, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31.
- Lucas AE, Smeenk FW, Smeele IJ, van Schayck CP. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. *Fam Pract* 2008;25:86-91.
- Marklund B, Tunsater A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? *Fam Pract* 1999;16:112-6.
- Montnemery P, Hansson L, Lanke J, Lindholm LH, Nyberg P, Lofdahl CG, Adelroth E. Accuracy of a first diagnosis of asthma in primary health care. *Fam Pract* 2002;19:365-8.
- Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Katelaris P, Kemp AS, Landau LI, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust* 2010;192:265-71.
- Halvorsen T, Walsted ES, Bucca C, Bush A, Cantarella G, Friedrich G, Herth FJF, et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J* 2017;50.
- Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:123-30.
- Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, Maestrelli P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1553]. *Eur Respir J* 2012;39:52945.
- Tarlo SM, Malo JL. An official ATS proceedings: asthma in the workplace: the Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace: answered and unanswered questions. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:339-49.
- Levy ML, Nicholson PJ. Occupational asthma case finding: a role for primary care. *Br J Gen Pract* 2004;54:731-3.
- Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008;63:387-403.
- Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:93-110, ix.
- Adams RJ, Wilson DH, Appleton S, Taylor A, Dal Grande E, Chittleborough CR, Ruffin RE. Underdiagnosed asthma in South Australia. *Thorax* 2003;58:846-50.
- Hsu J, Chen J, Mirabelli MC. Asthma Morbidity, Comorbidities, and Modifiable Factors Among Older Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:236-43.e7.
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435-52.
- Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD Fontana, WI, USA 2019.
- Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, Martin UJ. Bronchodilator reversibility in COPD. *Chest* 2011;140:1055-63.
- Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0136065.
- Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 2013;43:8-21.
- van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, Mannaerts GH, Njo TL, Taube C, Hiemstra PS, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med* 2013;107:1356-64.

50. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:20-34.
51. English RG, Bachmann MO, Bateman ED, Zwarenstein MF, Fairall LR, Bheekie A, Majara BP, et al. Diagnostic accuracy of an integrated respiratory guideline in identifying patients with respiratory symptoms requiring screening for pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2006;6:22.
52. Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. WHO, 2010. at www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en/.
53. Ait-Khaled N, Enarson DA, Chiang C-Y, Marks G, K B. Management of asthma: a guide to the essentials of good clinical practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2008.
54. Barreto ML, Ribeiro-Silva Rde C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2014;17 Suppl 1:106-15.
55. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet LP. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
56. Jose BP, Camargos PA, Cruz Filho AA, Correa Rde A. Diagnostic accuracy of respiratory diseases in primary health units. *Rev Assoc Med Bras* 2014;60:599-612.
57. Burney P, Jithoo A, Kato B, Janson C, Mannino D, Nizankowska-Mogilnicka E, Studnicka M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty--a BOLD analysis. *Thorax* 2014;69:465-73.
58. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
59. Aroni R, Goeman D, Stewart K, Thien F, Sawyer S, Abramson M, Douglass J. Enhancing validity: what counts as an asthma attack? *J Asthma* 2004;41:729-37.
60. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, Mastronarde JG, Hanania NA, Castro M, Anthonisen NR. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1226-33.
61. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, Belozeroff V, Weng HH, Feng J, Chon Y, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:167-72.
62. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, Chen W, Crawford W, Sajjan S, Allen-Ramey F. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest* 2012;141:66-72.
63. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, Ostlund O, Peterson S, Sears MR, Jenkins C, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J* 2010;36:269-76.
64. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, Price D. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009;18:41-9.
65. LeMay KS, Armour CL, Reddel HK. Performance of a brief asthma control screening tool in community pharmacy: a cross-sectional and prospective longitudinal analysis. *Prim Care Respir J* 2014;23:79-84.
66. Ahmed S, Ernst P, Tamblyn R, Colman N. Validation of The 30 Second Asthma Test as a measure of asthma control. *Can Respir J* 2007;14:105-9.
67. Pinnock H, Burton C, Campbell S, Gruffydd-Jones K, Hannon K, Hoskins G, Lester H, et al. Clinical implications of the Royal College of Physicians three questions in routine asthma care: a real-life validation study. *Prim Care Respir J* 2012;21:288-94.
68. Svedater H, Jones R, Bosanquet N, Jacques L, Lay-Flurrie J, Leather DA, Vestbo J, et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. *Respir Med* 2018;141:198-206.
69. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
70. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99:553-8.
71. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, The GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100:616-21.
72. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
73. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:719-23 e1.
74. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, Rosenzweig JC, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:817-25.
75. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010;36:1410-6.
76. Nguyen JM, Holbrook JT, Wei CY, Gerald LB, Teague WG, Wise RA, American Lung Association Asthma Clinical Research C. Validation and psychometric properties of the Asthma Control Questionnaire among children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:91-7.e1-6.
77. Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, Mellon M, Schatz M, Kosinski M, Lampl K, et al. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. *Pediatrics* 2011;127:e737-47.
78. Murphy KR, Zeiger RS, Kosinski M, Chipps B, Mellon M, Schatz M, Lampl K, et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:833-9.e9.
79. Zeiger RS, Mellon M, Chipps B, Murphy KR, Schatz M, Kosinski M, Lampl K, et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): clinically meaningful changes in score. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:983-8.
80. Wildfire JJ, Gergen PJ, Sorkness CA, Mitchell HE, Calatroni A, Kattan M, Szeffler SJ, et al. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index--an outcome measure for use in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:694-701.
81. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szeffler SJ, Miller DP, Chipps BE, Simons FER, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:895-902.e1-4.
82. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, Pritchard A, Corin A, Helm C, Tofield C, et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1144-51.
83. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Blais L, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
84. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, Boivin JF, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462-4.
85. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
86. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:747-59.
87. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, Castro M, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:302-13.
88. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
89. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
90. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-76.
91. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, Vollmer WM. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151-61.
92. Lim H, Kwon HJ, Lim JA, Choi JH, Ha M, Hwang SS, Choi WJ. Short-term Effect of Fine Particulate Matter on Children's Hospital Admissions and Emergency Department Visits for Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2016;49:205-19.
93. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, Zhou YX, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138146.
94. Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, Viudes G, Noel G. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. *Respir Med* 2017;132:1-8.
95. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, Bland JM, Butland BK, Harrison BD, Peckitt C, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax* 2002;57:1034-9.
96. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, Weiss ST. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:61-7.

97. Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25:820-7.
98. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, Khurana Hershey GK, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1030-41.
99. Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up. *Chest* 2001;119:1011-7.
100. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, Chen W. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:412-4.
101. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, FitzGerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A casecontrol study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804-9.
102. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101:481-9.
103. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, Annessi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, Beardsmore CS, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1026-35.
104. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
105. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
106. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
107. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:798-803.
108. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, van der Meijden MJ, Schraa G, Postma DS, van der Molen T. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. *Respir Med* 2006;100:1318-36.
109. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest* 2004;126:213-9.
110. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:521-35.
111. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0133428.
112. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutile S, Marigowda G, Kirsch I, Israel E, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011;365:119-26.
113. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, Fiss E, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
114. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Kraft M, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93.
115. Loymans RJ, Honkoop PJ, Termeer EH, Snoeck-Stroband JB, Assendelft WJ, Schermer TR, Chung KF, et al. Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax* 2016;71:838-46.
116. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
117. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, Wise RA, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842-52.
118. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49:1109-15.
119. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999;54:103-7.
120. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
121. Jenkins CR, Thien FC, Wheatley JR, Reddel HK. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. *Eur Respir J* 2005;26:36-44.
122. Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:647-55.
123. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004;126:1875-82.
124. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490-6.
125. Rosi E, Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Perception of airway obstruction and airway inflammation in asthma: a review. *Lung* 2006;184:251-8.
126. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, Ware SI, Xuan W, Salome CM, Badcock CA, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000;16:226-35.
127. Santanello NC, Davies G, Galant SP, Pedinoff A, Sveum R, Seltzer J, Seidenberg BC, et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Arch Dis Child* 1999;80:414-20.
128. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
129. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59:922-4.
130. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, Taylor DR, Town GI, Silverman M, Suki B. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005;438:667-70.
131. Julius SM, Davenport KL, Davenport PW. Perception of intrinsic and extrinsic respiratory loads in children with life-threatening asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:425-33.
132. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, Takishima T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1329-34.
133. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002;121:329-33.
134. Nuijsink M, Hop WC, Jongste JC, Sterk PJ, Duiverman AE, Cato Study G. Perception of bronchoconstriction: a complementary disease marker in children with asthma. *J Asthma* 2013;50:560-4.
135. Jansen J, McCaffery KJ, Hayen A, Ma D, Reddel HK. Impact of graphic format on perception of change in biological data: implications for health monitoring in conditions such as asthma. *Prim Care Respir J* 2012;21:94-100.
136. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
137. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleeker ER, Brightling CE, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38.
138. Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-17.
139. Taylor YJ, Tapp H, Shade LE, Liu TL, Mowrer JL, Dulin MF. Impact of shared decision making on asthma quality of life and asthma control among children. *J Asthma* 2018;55:675-83.
140. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, Bauman A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001117.
141. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1308-9.
142. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, Vollmer WM. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:566-77.
143. Cabana MD, Slish KK, Evans D, Mellins RB, Brown RW, Lin X, Kaciroti N, et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. *Pediatrics* 2006;117:2149-57.
144. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J* 2000;16:333-48.
145. Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ* 2002;325:697-700.
146. Clark NM, Cabana MD, Nan B, Gong ZM, Slish KK, Birk NA, Kaciroti N. The clinician-patient partnership paradigm: outcomes associated with physician communication behavior. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:49-57.
147. Rosas-Salazar C, Apter AJ, Canino G, Celedon JC. Health literacy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:935-42.
148. Rosas-Salazar C, Ramratnam SK, Brehm JM, Han YY, Acosta-Perez E, Alvarez M, Colon-Semidey A, et al. Parental numeracy and asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Chest* 2013;144:92-8.

149. Apter AJ, Wan F, Reisine S, Bender B, Rand C, Bogen DK, Bennett IM, et al. The association of health literacy with adherence and outcomes in moderate-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:321-7.
150. Poureslami I, Nimmon L, Doyle-Waters M, Rootman I, Schulzer M, Kuramoto L, FitzGerald JM. Effectiveness of educational interventions on asthma self-management in Punjabi and Chinese asthma patients: a randomized controlled trial. *J Asthma* 2012;49:542-51.
151. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, Nieminen MM, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-70.
152. Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, Boulahdib F, Camara LM, Dagli E, Djankine TK, et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:104-9.
153. Plaza V, Cobos A, Ignacio-Garcia JM, Molina J, Bergonon S, Garcia-Alonso F, Espinosa C. [Cost-effectiveness of an intervention based on the Global Initiative for Asthma (GINA) recommendations using a computerized clinical decision support system: a physicians randomized trial]. *Med Clin (Barc)* 2005;124:201-6.
154. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
155. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:344-50.
156. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008;134:1192-9.
157. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, Jenkins C, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8.
158. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD005603.
159. Gibson PG. Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for Asthma Treatment Algorithm studies. *Clin Exp Allergy* 2009;39:478-90.
160. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011439.
161. Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD011440.
162. Roche N, Reddel HK, Agusti A, Bateman ED, Krishnan JA, Martin RJ, Papi A, et al. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. *Lancet Respir Med* 2013;1:e29-e30.
163. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med* 2013;1:639-52.
164. Drazen JM. Asthma: the paradox of heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1200-1.
165. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, O'Byrne PM. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-74.
166. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
167. Selroos O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med* 2008;102:1065-72.
168. 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;164(8 Pt 1):1392-7.
169. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
170. 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.
171. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 2002;57:880-4.
172. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, Lythgoe D, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157-66.
173. El Baou C, Di Santostefano RL, Alfonso-Cristancho R, Suarez EA, Stempel D, Everard ML, Barnes N. Effect of inhaled corticosteroid particle size on asthma efficacy and safety outcomes: a systematic literature review and metaanalysis. *BMC Pulm Med* 2017;17:31.
174. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
175. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591-604.
176. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60.
177. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, Blake KV, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1485-96.
178. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, et al. As-needed budesonide/formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
179. Lazarinis N, Jorgensen L, Ekström T, Bjermer L, Dahlén B, Pullerits T, Hedlin G, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014;69:130-6.
180. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro PL, Olivieri D, Pozzi E, Crimi N, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
181. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, Strunk RC, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650-7.
182. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, Bleecker ER, Castro M, Cherniack RM, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:987-97.
183. Anonymous. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35:1-4.
184. Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, Peters MJ. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. *BMJ open* 2017;7:e016688.
185. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Selroos O, Sovijarvi A, et al. Comparison of a beta2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:3889-92.
186. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008418.
187. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002738.
188. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002314.
189. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, Reiss TF. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58.
190. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:616-24.
191. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database System Rev* 2009:CD005307.
192. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med* 2002;96:432-8.
193. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, Day A, 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.
194. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:235-42.
195. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990;64:241-57.
196. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003558.
197. Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004108.
198. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005535.

199. Peters SP, Bleeker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, Fjallbrant H, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med* 2016;375:850-60.
200. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, Buaron KS, et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med* 2016;374:1822-30.
201. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, Jones R, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2247-55.
202. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007313.
203. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
204. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, Fabbri LM, et al. Beclometasone–formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
205. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D, Holt S, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
206. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, Jenkins CR, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
207. Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J* 2018;51.
208. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljorring C, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:1715-25.
209. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, Malcus I, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.e7.
210. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005533.
211. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
212. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003137.
213. 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.
214. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007949.
215. Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC, Duiverman EJ. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1221-7.
216. Stempel DA, Szeffer SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, Liu AH, et al. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *N Engl J Med* 2016;375:840-9.
217. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
218. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:573-8.
219. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD011721.
220. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1473-84.
221. Malo JL, Cartier A, Ghezzo H, Trudeau C, Morris J, Jennings B. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med* 1995;89:537-43.
222. 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.
223. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, Seidenberg BC, 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.
224. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
225. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10.
226. 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.
227. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, Takizawa T, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1235-40.
228. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. 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.
229. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171-80.
230. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68.
231. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, Verleden G, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
232. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
233. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551-6.
234. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
235. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
236. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
237. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
238. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
239. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:2486-96.
240. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet* 2016;388:31-44.
241. Chupp G, Lavolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, Khatri S, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017;50.
242. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, Hubbard R, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001;56:279-84.

243. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, Gozalo L, Desai U, Robitaille M-N, Albers F, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1488-95.
244. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.
245. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007;29:56-62.
246. Sont JK. How do we monitor asthma control? *Allergy* 1999;54 Suppl 49:68-73.
247. Mintz M, Gilsenan AW, Bui CL, Ziemiecki R, Stanford RH, Lincourt W, Ortega H. Assessment of asthma control in primary care. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2523-31.
248. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:386-93.
249. Thomas A, Lemanske RF, Jr., Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:915-24.
250. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998;113:587-92.
251. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB, Koskela H, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:40612.
252. Usmani OS, Kemppinen A, Gardener E, Thomas V, Konduru PR, Callan C, McLoughlin A, et al. A Randomized Pragmatic Trial of Changing to and Stepping Down Fluticasone/Formoterol in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1378-87.e5.
253. Rogers L, Sugar EA, Blake K, Castro M, Dimango E, Hanania NA, Happel KI, et al. Step-Down Therapy for Asthma Well Controlled on Inhaled Corticosteroid and Long-Acting Beta-Agonist: A Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:633-43.e1.
254. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;27:393-406.
255. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, Erwin PJ, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9.
256. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, Li JT, Hagan CR, Erwin PJ, Rank MA. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014;69:510-6.
257. Ahmad S, Kew KM, Normansell R. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;Cd011306.
258. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004;9:528-34.
259. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstatter R, Fabbri L. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100:785-94.
260. Rank MA, Gionfriddo MR, Pongdee T, Volcheck GW, Li JT, Hagan CR, Erwin PJ, et al. Stepping down from inhaled corticosteroids with leukotriene inhibitors in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:200-5.
261. Gionfriddo MR, Hagan JB, Hagan CR, Volcheck GW, Castaneda-Guarderas A, Rank MA. Stepping down inhaled corticosteroids from scheduled to as needed in stable asthma: Systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:262-7.
262. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, Brigham EP, Lin SY, Ramanathan M, Jr., Robinson KA, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: A systematic review. *Pediatrics* 2018;141.
263. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001186.
264. Tao L, Shi B, Shi G, Wan H. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J* 2014;8:192-205.
265. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
266. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ward D, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.
267. Normansell R, Kew KM, Bridgman A. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
268. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chiodini E, Canonica GW, et al. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:69-75.
269. Baena-Cagnani CE, Larenas-Linnemann D, Teijeiro A, Canonica GW, Passalacqua G. Will sublingual immunotherapy offer benefit for asthma? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013.
270. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P,utel M, Nelson H, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.e3.
271. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1361-6.
272. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD000364.
273. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, El Ferh K, von Wissmann B, McMenamin J, Ritchie L, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:1388-95.
274. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, Schaffner W, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005;352:2082-90.
275. Sheikh A, Alves B, Dhimi S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002165.
276. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa ESJR, Shah PL, Fiss E, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295302.e3.
277. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients -Diagnosis and Management. A GINA Pocket Guide for Health Professionals V2.0. Fontana, WI, USA: GINA; 2019.
278. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy* 2015;70:339-54.
279. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA, Jr., Kerley CP, Jensen ME, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5:881-90.
280. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2015;10:e0136841.
281. Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, O'Hearn K, Kovesi T, Menon K, McNally JD. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2015;52:382-90.
282. Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, Kazani SD, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *Jama* 2014;311:2083-91.
283. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783-90.
284. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, McSharry CP, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:127-33.
285. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, Lee S, Moser DK, Mannino D, Hahn EJ. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:537-41.
286. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017. Vancouver, USA:GINA; 2017.
287. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD001116.
288. Toennesen LL, Meteran H, Hostrup M, Wium Geiker NR, Jensen CB, Porsbjerg C, Astrup A, et al. Effects of Exercise and Diet in Nonobese Asthma Patients-A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:80311.
289. Beggs S, Foong YC, Le HC, Noor D, Wood-Baker R, Walters JA. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD009607.
290. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, Radon K, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370:336-41.
291. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.

292. Covar RA, Macomber BA, Szefer SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:169-90.
293. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, Hernandez A, Cannon CP. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:295-300.
294. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:779-86.
295. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD001187.
296. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL, Umscheid CA. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1854-69.
297. Sheffer AL. Allergen avoidance to reduce asthma-related morbidity. *N Engl J Med* 2004;351:1134-6.
298. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *N Engl J Med* 2003;349:207-8.
299. Rabito FA, Carlson JC, He H, Werthmann D, Schal C. A single intervention for cockroach control reduces cockroach exposure and asthma morbidity in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:565-70.
300. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, Ligon CB, Herman EJ, Ferdinands JM, Hopkins DP, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions using an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med* 2011;41:S5-32.
301. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, 3rd, Stout J, et al. Results of a homebased environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
302. Murray CS, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children. A Randomized Trial of Mite-Impermeable Bedcovers. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:150-8.
303. Custovic A, Green R, Taggart SC, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, Woodcock A. 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.
304. 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.
305. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 2005;127:1565-71.
306. 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.
307. Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N, Platts-Mills TA. Animal danders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:469-81.
308. Phipatanakul W, Matsui E, Portnoy J, Williams PB, Barnes C, Kennedy K, Bernstein D, et al. Environmental assessment and exposure reduction of rodents: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:375-87.
309. Matsui EC, Perzanowski M, Peng RD, Wise RA, Balcer-Whaley S, Newman M, Cunningham A, et al. Effect of an Integrated Pest Management Intervention on Asthma Symptoms Among Mouse-Sensitized Children and Adolescents With Asthma: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;317:1027-36.
310. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005;60:1112-5.
311. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lusk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:842-6.
312. Denning DW, O'Driscoll B R, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27:615-26.
313. Hirsch T, Hering M, Burkner K, Hirsch D, Leupold W, Kerkmann ML, Kuhlisch E, et al. House-dust-mite allergen concentrations (Der f 1) and mold spores in apartment bedrooms before and after installation of insulated windows and central heating systems. *Allergy* 2000;55:79-83.
314. Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96:534-43.
315. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007;101:2240-7.
316. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006;100:648-57.
317. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61:79-84.
318. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682-7.
319. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009339.
320. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, Bonini S, Del Giacco SR, Agache I, Fonseca J, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). *Allergy* 2013;68:425-39.
321. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012;106:651-60.
322. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, Garudathri J, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:508-15 e1-2.
323. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, Wood LG. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36-49.
324. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, Mancini MC, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:32-42.
325. Freitas DA, Holloway EA, Bruno SS, Chaves GS, Fregonezi GA, Mendonca KP. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD001277.
326. Bruton A, Lee A, Yardley L, Rafferty J, Arden-Close E, Kirby S, Zhu S, et al. Physiotherapy breathing retraining for asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:19-28.
327. Slader CA, Reddel HK, Spencer LM, Belousova EG, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, Thien FC, et al. Double blind randomised controlled trial of two different breathing techniques in the management of asthma. *Thorax* 2006;61:6516.
328. Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:167-72.
329. Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, Gillespie-Bennett J, Viggers H, Cunningham M, Phipps R, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1411.
330. Tibosch MM, Verhaak CM, Merkus PJ. Psychological characteristics associated with the onset and course of asthma in children and adolescents: a systematic review of longitudinal effects. *Patient Educ Couns* 2011;82:11-9.
331. Rietveld S, van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med* 1999;29:1359-66.
332. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR, Oja H. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000;356:982-7.
333. Lehrer PM, Isenberg S, Hochron SM. Asthma and emotion: a review. *J Asthma* 1993;30:5-21.
334. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999;23:217-33.
335. Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J* 1998;11:694-701.
336. Li Y, Wang W, Wang J, Zhang X, Lin W, Yang Y. Impact of air pollution control measures and weather conditions on asthma during the 2008 Summer Olympic Games in Beijing. *Int J Biometeorol* 2011;55:547-54.
337. Taylor SL, Bush RK, Selner JC, Nordlee JA, Wiener MB, Holden K, Koepke JW, et al. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1159-67.
338. Ahmed S, Steed L, Harris K, Taylor SJC, Pinnock H. Interventions to enhance the adoption of asthma selfmanagement behaviour in the South Asian and African American population: a systematic review. *NPJ primary care respiratory medicine* 2018;28:5.
339. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005;50:1360-74; discussion 74-5.
340. Klijn SL, Hilligsmann M, Evers S, Roman-Rodriguez M, van der Molen T, van Boven JFM. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: a systematic review. *NPJ primary care respiratory medicine* 2017;27:24.
341. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinetics* 2004;43:349-60.
342. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1537-8.
343. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med* 2011;105:1815-22.

344. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL, Seydel ER. Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. *Patient Educ Couns* 1997;32:S87-95.
345. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, Saini B, Smith LD, Bosnic-Anticevich SZ, Song YJC, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma* 2013;50:302-9.
346. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:Cd009296.
347. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, Dubus JC, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med* 2006;100:1479-94.
348. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, Coker-Schwimmer EJ, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:785-95.
349. Chan AH, Harrison J, Black PN, Mitchell EA, Foster JM. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice* 2015;3:335-49.e1-5.
350. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Home R, Leventhal H, Musumeci-Szabo TJ, Halm EA. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:325-31.
351. Poureslami IM, Rootman I, Balka E, Devarakonda R, Hatch J, FitzGerald JM. A systematic review of asthma and health literacy: a cultural-ethnic perspective in Canada. *MedGenMed* 2007;9:40.
352. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107.
353. Zeni MB. Systematic review of health literacy in Cochrane database studies on paediatric asthma educational interventions: searching beyond rigorous design. *Int J Evid Based Healthc* 2012;10:3-8.
354. Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J* 2011;20:315-23, 17 p following 23.
355. Foster JM, Usherwood T, Smith L, Sawyer SM, Xuan W, Rand CS, Reddel HK. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1260-8.
356. Chan AH, Stewart AW, Harrison J, Camargo CA, Jr., Black PN, Mitchell EA. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:210-9.
357. Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, Daw WJ, King DA, Smith LJ, Everard ML. STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma. *Thorax* 2017;72:347-54.
358. Otsuki M, Eakin MN, Rand CS, Butz AM, Hsu VD, Zuckerman IH, Ogborn J, et al. Adherence feedback to improve asthma outcomes among inner-city children: a randomized trial. *Pediatrics* 2009;124:1513-21.
359. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Campbell J, Wang M, Chowdhry VK, Walsh M, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:225-31, 31 e1-4.
360. Bender BG, Cvietusa PJ, Goodrich GK, Lowe R, Nuanes HA, Rand C, Shetterly S, et al. Pragmatic trial of health care technologies to improve adherence to pediatric asthma treatment: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics* 2015;169:317-23.
361. Halterman JS, Fagnano M, Tajon RS, Tremblay P, Wang H, Butz A, Perry TT, et al. Effect of the School-Based Telemedicine Enhanced Asthma Management (SB-TEAM) Program on Asthma Morbidity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics* 2018;172:e174938.
362. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:Cd012226.
363. Foster JM, Smith L, Bosnic-Anticevich SZ, Usherwood T, Sawyer SM, Rand CS, Reddel HK. Identifying patientspecific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma. *Intern Med J* 2012;42:e136-44.
364. Ulrik CS, Backer V, Soes-Petersen U, Lange P, Harving H, Plaschke PP. The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy? *J Asthma* 2006;43:701-4.
365. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med* 2010;10:1.
366. Kew KM, Carr R, Crossingham I. Lay-led and peer support interventions for adolescents with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:Cd012331.
367. Clark NM, Shah S, Dodge JA, Thomas LJ, Andridge RR, Little RJ. An evaluation of asthma interventions for preteen students. *J Sch Health* 2010;80:80-7.
368. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, Bauman A, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001005.
369. Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, Tringali CA, Bucher JA, Localio RA. Using pictographs to enhance recall of spoken medical instructions. *Patient Educ Couns* 1998;35:83-8.
370. Meade CD, McKinney WP, Barnas GP. Educating patients with limited literacy skills: the effectiveness of printed and videotaped materials about colon cancer. *Am J Public Health* 1994;84:119-21.
371. Manfrin A, Tinelli M, Thomas T, Krska J. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and costeffectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients. *BMC Health Serv Res* 2017;17:300.
372. Campbell JD, Brooks M, Hosokawa P, Robinson J, Song L, Krieger J. Community health worker home visits for medicaid-enrolled children with asthma: Effects on asthma outcomes and costs. *Am J Public Health* 2015;105:2366-72.
373. Partridge MR, Caress AL, Brown C, Hennings J, Luker K, Woodcock A, Campbell M. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? *Thorax* 2008;63:778-83.
374. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, Daines L, Pearce G, Epiphaniou E, Bower P, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med* 2017;15:64.
375. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001290.
376. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004107.
377. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, Liu J, Pagliari C, Car J, Sheikh A. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007717.
378. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? *Patient Educ Couns* 1997;32:S21-33.
379. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
380. Holt S, Masoli M, Beasley R. The use of the self-management plan system of care in adult asthma. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2004;13:19-27.
381. Roberts NJ, Evans G, Blenkhorn P, Partridge MR. Development of an electronic pictorial asthma action plan and its use in primary care. *Patient Educ Couns* 2010;80:141-6.
382. Ring N, Malcolm C, Wyke S, Macgillivray S, Dixon D, Hoskins G, Pinnock H, et al. Promoting the use of Personal Asthma Action Plans: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2007;16:271-83.
383. Halterman JS, Fisher S, Conn KM, Fagnano M, Lynch K, Marky A, Szilagyi PG. Improved preventive care for asthma: a randomized trial of clinician prompting in pediatric offices. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1018-25.
384. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33:897-906.
385. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:620-9.
386. Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-99.
387. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, Illueca M, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091-7.
388. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:1-5.
389. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, Brown ED, Castro M, Dozor AJ, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:373-81.
390. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1125-30.
391. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, Bacon SL, Lemiere C, Malo JL, Lacoste G, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005;99:1249-57.
392. Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, Williams LK. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study. *Psychosom Med* 2013;75:305-10.
393. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.

394. Parry GD, Cooper CL, Moore JM, Yadegarfar G, Campbell MJ, Esmonde L, Morice AH, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respir Med* 2012;106:802-10.
395. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-8.
396. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
397. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, Massing M, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:798-806.e13.
398. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, Bonini S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1049-62.
399. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, Ohta K, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007;62 Suppl 84:1-41.
400. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinol* 2012;50:1-12.
401. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, Kato A, Conley DB, Peters AT, Grammer LC, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
402. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:693-707.
403. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
404. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.
405. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013;68:569-79.
406. Dixon AE, Castro M, Cohen RI, Gerald LB, Holbrook JT, Irvin CG, Mohapatra S, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:701-9.e5.
407. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, Bousquet J, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J* 2010;35:515-21.
408. Franco R, Nascimento HF, Cruz AA, Santos AC, Souza-Machado C, Ponte EV, Souza-Machado A, et al. The economic impact of severe asthma to low-income families. *Allergy* 2009;64:478-83.
409. Bahadori K, Quon BS, Doyle-Waters MM, Marra C, Fitzgerald JM. A systematic review of economic evaluations of therapy in asthma. *J Asthma Allergy* 2010;3:33-42.
410. Fairall L, Bateman E, Cornick R, Faris G, Timmerman V, Folb N, Bachmann M, et al. Innovating to improve primary care in less developed countries: towards a global model. *BMJ Innovations* 2015.
411. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. *Lancet* 2007;369:1130-9.
412. Michaud P-A, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition : epidemiology, developmental issues and health care provision. Geneva: WHO; 2007.
413. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cumiskey J, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2) LEN. *Allergy* 2008;63:492-505.
414. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:63-80.
415. Murphy VE, Powell H, Wark PA, Gibson PG. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013;144:420-7.
416. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011;45:931-45.
417. 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.
418. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005;95:234-8.
419. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, Clifton VL, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983-90.
420. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Ryan K, George J. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. *J Asthma* 2012;49:474-9.
421. National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.
422. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Walker SP, Smith CL, George J. Multidisciplinary Approach to Management of Maternal Asthma (MAMMA): a randomized controlled trial. *Chest* 2014;145:1046-54.
423. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001;56:325-8.
424. Sanchez-Ramos JL, Pereira-Vega AR, Alvarado-Gomez F, Maldonado-Perez JA, Svanes C, Gomez-Real F. Risk factors for premenstrual asthma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:57-72.
425. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:681-7.
426. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.
427. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, Zheng B, Deniz Y, Wenzel SE, Group TS. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:406-14.
428. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, on behalf of the ADMIT Working Group. The ADMIT series -Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Prim Care Respir J* 2010;19:10-20.
429. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:581-95.
430. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *Br J Anaesth* 2009;103 Suppl 1:i57-65.
431. Wakim JH, Sledge KC. Anesthetic implications for patients receiving exogenous corticosteroids. *AANA Journal* 2006;74:133-9.
432. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:617-22.
433. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase/leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:51-6.
434. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L, Group TS. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:970-5.
435. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy* 2015;70:828-35.
436. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:676-81.e1.
437. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-9.
438. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
439. 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.
440. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006;97:105-9.
441. Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:40-5.
442. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, Lumry WR, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14.
443. 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.

444. Swierczynska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, Strek P, Cmiel A, Gielicz A, Plutecka H, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:883-90.
445. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, Moss R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43:850-73.
446. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:1317-34.
447. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, Aggarwal AN, Garg M, Saikia B, Behera D, et al. A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute-Stage Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicating Asthma. *Chest* 2018;153:656-64.
448. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, Sandrini A, Rolland JM, O'Hehir RE, Douglass JA. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:192-9.
449. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwiderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902.
450. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel Helen K. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J* 2017;50:1700765.
451. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415.
452. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, Bucknall C, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2015;70:376-8.
453. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, FitzGerald JM. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J* 2010;17:74-80.
454. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:693-705.
455. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med* 2000;94:767-71.
456. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012;109:403-7.
457. Basheti IA, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, Reddel HK. Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique Patient Educ Couns 2008;72:26-33.
458. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017;377:965-76.
459. Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2017;22:1262-75.
460. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:817-22.
461. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1102-8.
462. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemni JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-82.
463. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, Pilette C, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009;103:1633-42.
464. Humbert M, Taille C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51.
465. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:80411.
466. Casale TB, Chipps BE, Rosen K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, Greenberg S, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018;73:490-7.
467. Busse WW. Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! *Eur Respir J* 2018;51:1800730.
468. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, De Ruyck N, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.e8.
469. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, Brightling CE, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016;4:549-56.
470. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;43:39-45.
471. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6:51-64.
472. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:1090-1.
473. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, Hellings P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:469-79.
474. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
475. Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, van Veen IH, Moller GM, Sont JK, Weersink EJ, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. *Thorax* 2011;66:514-20.
476. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Bradding P, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:921-3.
477. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosen K, Chipps BE, Luskin AT, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:162-9.e2.
478. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0174050.
479. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA, Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care* 2007;52:1013-20.
480. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1178-87.
481. Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA, Katelaris CH, Prendergast LA, Tham R, Parrodi MJ, et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2018;73:1632-41.
482. Anto JM, Sunyer J, Reed CE, Sabria J, Martinez F, Morell F, Codina R, et al. Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *N Engl J Med* 1993;329:1760-3.
483. Pike KC, Akhbari M, Kneale D, Harris KM. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:Cd012393.
484. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, Chowdhry VK, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1185-91.e2.
485. Andrew E, Nehme Z, Bernard S, Abramson MJ, Newbigin E, Piper B, Dunlop J, et al. Stormy weather: a retrospective analysis of demand for emergency medical services during epidemic thunderstorm asthma. *BMJ* 2017;359:j5636.
486. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005;12:265-70.
487. 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.
488. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168-74.
489. Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, Meltzer EO, Murphy KR, Doherty DE. Patient and physician asthma deterioration terminology: results from the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:47-53.
490. Vincent SD, Toelle BG, Aroni RA, Jenkins CR, Reddel HK. "Exasperations" of asthma. A qualitative study of patient language about worsening asthma. *Med J Aust* 2006;184:451-4.
491. 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.
492. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:889-93.
493. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quirarte J, Martinez-Aguilar NE, Carlshaimer A. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437-46.
494. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, Andersson TL, Naya IP, Peterson S, Rabe KF. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk

- of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res* 2012;13:59.
495. Quon BS, Fitzgerald JM, Lemiere C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007524.
 496. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, Mink S, Chung K, Lee J. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-6.
 497. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.
 498. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28:182-99.
 499. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, Savdie C, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.
 500. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:598-602.
 501. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, Walker S, Brightling C, Skeggs A, Pavord I, et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018;378:902-10.
 502. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Chmiel JF, Fitzpatrick AM, et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. *N Engl J Med* 2018;378:891-901.
 503. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg* 2008;12:77-81.
 504. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
 505. Selroos O. Dry-powder inhalers in acute asthma. *Ther Deliv* 2014;5:69-81.
 506. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002;121:1036-41.
 507. Chien JW, Ciufo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, McFadden ER, Jr. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117:728-33.
 508. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;124:1312-7.
 509. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, Baker T, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2011;66:937-41.
 510. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, Katakami N, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39:794-7.
 511. Jones AM, Munavvar M, Vail A, Aldridge RE, Hopkinson L, Rayner C, O'Driscoll BR. Prospective, placebocontrolled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002;96:950-4.
 512. Normansell R, Sayer B, Waterson S, Dennett EJ, Del Forno M, Dunleavy A. Antibiotics for exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD002741.
 513. Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest* 2015;147:1671-80.
 514. Shim CS, Williams MH, Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980;68:11-3.
 515. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, Avena LA, Borgiani MT, Fiorenza RF, Martins MA. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1321-30.
 516. 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.
 517. 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.
 518. Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax* 1995;50:186-8.
 519. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, Austin JH. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. *Chest* 1991;100:14-6.
 520. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care* 1998;14:181-4.
 521. Cates C, FitzGerald JM, O'Byrne PM. Asthma. *Clin Evidence* 2000;3:686-700.
 522. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2002;122:160-5.
 523. Camargo CA, Jr., Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001115.
 524. 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.
 525. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo CA, Jr., Rowe BH. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010179.
 526. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
 527. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000195.
 528. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, Jr., Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002308.
 529. Ratto D, Alfaro C, Sipsej J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988;260:527-9.
 530. 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.
 531. 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.
 532. Krishnan JA, Riekert KA, McCoy JV, Stewart DY, Schmidt S, Chanmugam A, Hill P, et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1281-5.
 533. Kirkland SW, Cross E, Campbell S, Villa-Roel C, Rowe BH. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD012629.
 534. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002;122:624-8.
 535. Cronin JJ, McCoy S, Kennedy U, An Fhaili SN, Wakai A, Hayden J, Crispino G, et al. A Randomized Trial of Single-Dose Oral Dexamethasone Versus Multidose Prednisolone for Acute Exacerbations of Asthma in Children Who Attend the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2016;67:593-601.e3.
 536. Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, Levas MN, Kessler EA, Hill GD, Gorelick MH, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133:493-9.
 537. Kravitz J, Dominici P, Ufberg J, Fisher J, Giraldo P. Two days of dexamethasone versus 5 days of prednisone in the treatment of acute asthma: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011;58:200-4.
 538. 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.
 539. 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.
 540. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, Camargo CA, Jr., Rowe BH. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002316.
 541. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-6.
 542. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD000060.
 543. Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, Nikel T, Campbell S, Rowe BH. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD001284.
 544. Vezina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus shortacting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010283.
 545. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002742.
 546. 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.
 547. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172:96.

548. Gallegos-Solorzano MC, Perez-Padilla R, Hernandez-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:432-7.
549. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Bengner J, Coats T. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:293-300.
550. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:Cd011050.
551. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, Powell C. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:Cd003898.
552. Turker S, Dogru M, Yildiz F, Yilmaz SB. The effect of nebulised magnesium sulphate in the management of childhood moderate asthma exacerbations as adjuvant treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45:115-20.
553. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:29-34.
554. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2011;66:7-11.
555. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:Cd006100.
556. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:139-47.
557. Peters JI, Shelledy DC, Jones AP, Jr., Lawson RW, Davis CP, LeGrand TS. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the role of salmeterol in the in-hospital management of asthma. *Chest* 2000;118:313-20.
558. 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.
559. FitzGerald JM, Macklem P. Fatal asthma. *Annu Rev Med* 1996;47:161-8.
560. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, Mysore S, Labiszewski NA, Wedzicha JA, Rowe BH, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004360.
561. Kelly A-M, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respir Med* 2004;98:777-81.
562. Wilson MM, Irwin RS, Connolly AE, Linden C, Manno MM. A prospective evaluation of the 1-hour decision point for admission versus discharge in acute asthma. *J Intensive Care Med* 2003;18:275-85.
563. Grunfeld A, FitzGerald J. Discharge considerations for adult asthmatic patients treated in emergency departments. *Can Respir J* 1996;3:322-7.
564. Pollack CV, Jr., Pollack ES, Baren JM, Smith SR, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:934-40.
565. Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, Stenstrom R, Mackey D, Stiell IG, Campbell S, et al. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study. *Can Respir J* 2010;17:25-30.
566. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, Pollack CV, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA, Jr. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med* 2002;113:371-8.
567. 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.
568. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S, Khomenko L, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:195-203.
569. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
570. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, Guerra S, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
571. Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M, Venker C, Halonen M, Quan SF, Martinez FD. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. *Respir Med* 2008;102:1473-82.
572. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
573. van Schayck CP, Levy ML, Chen JC, Isonaka S, Halbert RJ. Coordinated diagnostic approach for adult obstructive lung disease in primary care. *Prim Care Respir J* 2004;13:218-21.
574. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy* 2011;2011:861926.
575. Abramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, Del Colle EA, Aroni R, Thien F. Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice: a mixed methods study. *Prim Care Respir J* 2012;21:167-73.
576. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
577. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-9.
578. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, Hansell AL, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63:761-7.
579. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, Weatherall M, Beasley R. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2012;42:83-8.
580. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yonedo KY, Avdalovic M, Morrissey BM, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:197-219.
581. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6.
582. Soler-Cataluna JJ, Cosío B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Agüero R, Balóira A, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331-7.
583. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, Haahela T, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279-85.
584. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, Saynajakangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J* 2013;7:342-6.
585. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, Aldington S, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009;34:812-8.
586. Inoue H, Nagase T, Morita S, Yoshida A, Jinnai T, Ichinose M. Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1803-10.
587. McDonald VM, Simpson JL, Higgins I, Gibson PG. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age Ageing* 2011;40:42-9.
588. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
589. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:627-34.
590. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, Crapo JD, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
591. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1254-62.
592. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480-5.
593. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, Dolovich J, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511-7.
594. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
595. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2018. Fontana, WI, USA: GINA; 2018.
596. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD Fontana, WI, USA 2018.
597. Halbert RJ, Isonaka S. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: integrating diagnostic guidelines for managing chronic respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:13-9.

598. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, Juniper EF, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006;73:285-95.
599. Thiadens HA, de Bock GH, Dekker FW, Huysman JA, van Houwelingen JC, Springer MP, Postma DS. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286-90.
600. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D, Juniper EF, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration* 2006;73:296-305.
601. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002;324:1370.
602. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114-21.
603. Travers J, Marsh S, Caldwell B, Williams M, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, et al. External validity of randomized controlled trials in COPD. *Respir Med* 2007;101:1313-20.
604. Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P, Aldington S, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007;62:219-23.
605. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
606. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010;103:98-106.
607. Bisgaard H, Szeffer S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-8.
608. Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related healthservice use in white and south Asian preschoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1738-46.
609. 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.
610. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, Gern JE, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100-6.
611. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361:51-9.
612. Caudri D, Wijga A, CM AS, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, Brunekreef B, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:903-10 e17.
613. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
614. Belgrave DCM, Simpson A, Semic-Jusufagic A, Murray CS, Buchan I, Pickles A, Custovic A. Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:575-83.e12.
615. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:325-31.
616. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, Strachan DP, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
617. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008;31:974-81.
618. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010;99:56-60.
619. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner* 2007;251:20, 2-5.
620. Pedersen S. Preschool asthma--not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007;16:4-6.
621. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, Henderson J, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014;43:1172-7.
622. Saglani S, McKenzie SA, Bush A, Payne DN. A video questionnaire identifies upper airway abnormalities in preschool children with reported wheeze. *Arch Dis Child* 2005;90:961-4.
623. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1-17, ix.
624. Oren E, Rothers J, Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL. Cough during infancy and subsequent childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1439-46.
625. Azad MB, Chan-Yeung M, Chan ES, Dytnerki AM, Kozyrskiy AL, Ramsey C, Becker AB. Wheezing Patterns in Early Childhood and the Risk of Respiratory and Allergic Disease in Adolescence. *JAMA pediatrics* 2016;170:393-5.
626. Van Der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, Van Der Pol P, Merkus PJ. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:291-5.
627. Singer F, Luchsinger I, Inci D, Knauer N, Latzin P, Wildhaber JH, Moeller A. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013;68:531-8.
628. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra MO, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreef B, Smit HA, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax* 2010;65:801-7.
629. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
630. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffer SJ, Bacharier LB, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
631. Chang TS, Lemanske RF, Jr., Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD, Gangnon RE, et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;1.
632. Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, Custovic A. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376-82.
633. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004;113:e87-94.
634. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ, Moy JN, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1608-18.e12.
635. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, Raissy HH, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012;367:904-12.
636. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
637. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990;65:407-10.
638. 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.
639. Szeffer SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1043-50.
640. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC, Cabana MD. Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137.
641. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
642. Brodlije M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd008202.
643. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner AL, Cutrera R, Rossi GA, Fabbri LM. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy* 2009;64:1463-71.
644. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF, Jr., Strunk RC, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011;365:1990-2001.
645. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1070-6.
646. Wennergren G, Hansson S, Engstrom I, Jodal U, Amark M, Brodin I, Juto P. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr* 1992;81:40-5.
647. Goksoy E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood--what happens then? *Acta Paediatr* 2006;95:471-8.
648. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145:172-7.

649. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:157-63.
650. Swern AS, Tozzi CA, Knorr B, Bisgaard H. Predicting an asthma exacerbation in children 2 to 5 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:626-30.
651. 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.
652. 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.
653. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 1995;96:224-9.
654. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1433-8.
655. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005311.
656. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, Lee AJ, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:323-9.
657. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefer SJ, Martinez FD, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1127-35 e8.
658. Gouin S, Robidas I, Gravel J, Guimont C, Chalut D, Amre D. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. *Acad Emerg Med* 2010;17:598-603.
659. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandes RM. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. *Allergy* 2017;72:183-200.
660. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, Hood K, et al. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:301-8.
661. Pruikkonen H, Tapiainen T, Kallio M, Dunder T, Pokka T, Uhari M, Renko M. Intravenous magnesium sulfate for acute wheezing in young children: a randomised double-blind trial. *Eur Respir J* 2018;51.
662. Fuglsang G, Pedersen S, Borgstrom L. Dose-response relationships of intravenously administered terbutaline in children with asthma. *J Pediatr* 1989;114:315-20.
663. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993;68:85-7.
664. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999;88:42-7.
665. Razi CH, Akelma AZ, Harmanci K, Kocak M, Kuras Can Y. The addition of inhaled budesonide to standard therapy shortens the length of stay in hospital for asthmatic preschool children: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166:297-303.
666. Garrett J, Williams S, Wong C, Holdaway D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998;79:12-7.
667. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002178.
668. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, Grigg J. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38.
669. Webb MS, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child* 1986;61:15-9.
670. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: Systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:868-76.
671. Bunyavanich S, Rivas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA, Jr., Gillman MW, et al. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1373-82.
672. Maslova E, Granstrom C, Hansen S, Petersen SB, Strom M, Willett WC, Olsen SF. Peanut and tree nut consumption during pregnancy and allergic disease in children-should mothers decrease their intake? Longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:724-32.
673. Maslova E, Strom M, Oken E, Campos H, Lange C, Gold D, Olsen SF. Fish intake during pregnancy and the risk of child asthma and allergic rhinitis -longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *Br J Nutr* 2013;110:1313-25.
674. Best KP, Gold M, Kennedy D, Martin J, Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2016;103:128-43.
675. Best KP, Sullivan T, Palmer D, Gold M, Kennedy DJ, Martin J, Makrides M. Prenatal Fish Oil Supplementation and Allergy: 6-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2016;137.
676. Hansen S, Strom M, Maslova E, Dahl R, Hoffmann HJ, Rytter D, Bech BH, et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:104-11.e4.
677. Best KP, Sullivan TR, Palmer DJ, Gold M, Martin J, Kennedy D, Makrides M. Prenatal omega-3 LCPUFA and symptoms of allergic disease and sensitization throughout early childhood -a longitudinal analysis of long-term follow-up of a randomized controlled trial. *The World Allergy Organization journal* 2018;11:10.
678. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedon JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics* 2014;134:e535-46.
679. Chan-Yeung M, Becker A. Primary prevention of childhood asthma and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:146-51.
680. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:724-33.e1-30.
681. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadottir E, Schoos AM, Wolsk HM, et al. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: A randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:353-61.
682. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, Sandel M, et al. Effect of prenatal supplementation with Vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: The VDAART randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:362-70.
683. Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, Carey VJ, O'Connor G, Sandel M, Strunk RC, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1423-9.e5.
684. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, Ballester F, Barros H, Basterrechea M, Cordier S, et al. Fish and seafood consumption during pregnancy and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood: a pooled analysis of 18 European and US birth cohorts. *Int J Epidemiol* 2017;46:1465-77.
685. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadottir E, Schoos AM, Wolsk HM, et al. Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *N Engl J Med* 2016;375:2530-9.
686. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, Friesen C, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2013;347:f6471.
687. Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills TAE, Gold DR. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:144-9.
688. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Hill DJ, Hosking CS, Khalafzai RU, Hopper JL, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:782-8.e9.
689. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A, NAC Manchester Asthma Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188-93.
690. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, Johnson A, Goldstein IF, Garfinkel RS, Hoepner LA, et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1047-52.
691. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, van Hage-Hamsten M, Lindfors A. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56:646-52.
692. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etmnan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008;63:857-64.
693. Bufford JD, Gern JE. Early exposure to pets: good or bad? *Current Allergy & Asthma Reports* 2007;7:375-82.
694. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288:963-72.
695. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, Torrent M, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;7:e43214.
696. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, Heikkinen SA, Jaakkola JJ. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2012;7:e47526.

697. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003;58:489-93.
698. Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:650-6.
699. Schonberger HJAM, Dompeling E, Knottnerus JA, Maas T, Muris JWM, van Weel C, van Schayck CP. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J* 2005;25:660-70.
700. van Schayck OCP, Maas T, Kaper J, Knottnerus AJA, Sheikh A. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1323-8.
701. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M, Dybuncio A, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:49-55.
702. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;67:1046-51.
703. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sorensen HF, Klink R. Results from the 5year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:529-38.e13.
704. Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, Roman J, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through 7 nicotinic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46:695-702.
705. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.
706. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, Matheson M, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015;70:245-56.
707. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2017;100:1-31.
708. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environ Res* 2017;159:519-30.
709. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, Demain J, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Org J* 2013;6:3.
710. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
711. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
712. Karvonen AM, Hyvarinen A, Gehring U, Korppi M, Doekes G, Riedler J, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1246-56.
713. Huang L, Chen Q, Zhao Y, Wang W, Fang F, Bao Y. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma* 2015;52:16-25.
714. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018;15:e1002494.
715. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, Sears MR, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013;185:385-94.
716. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, Bont L, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9.
717. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, Mazur NI, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:257-64.
718. Kozyrskiy AL, Mai XM, McGrath P, Hayglass KT, Becker AB, Macneil B. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:142-7.
719. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskiy A, Patrick DM, Bowie WR, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009;123:1003-10.
720. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr* 2013;162:832-8.e3.
721. Celedon JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, Weiss ST, Finkelstein JA. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1011-6.
722. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, Lowe AJ. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2015;100:81-9.
723. Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:482-9.
724. Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2018;48:403-14.
725. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2015;386:1075-85.
726. Burgers J, Eccles M. Clinical guidelines as a tool for implementing change in patient care. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2005.
727. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
728. ADAPTE Framework. Available from <http://www.adapte.org>. 2012.
729. Brouwers MC, Kho ME, Brouman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-42.
730. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T, Bateman ED. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J* 2012;39:1220-9.
731. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997;157:408-16.
732. Harrison MB, Legare F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ* 2010;182:E78-84.
733. Partridge MR. Translating research into practice: how are guidelines implemented? *Eur Respir J Suppl* 2003;39:23s-9s.
734. Baiardini I, Braidò F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:228-33.
735. Boulet LP, Becker A, Bowie D, Hernandez P, McIvor A, Rouleau M, Bourbeau J, et al. Implementing practice guidelines: a workshop on guidelines dissemination and implementation with a focus on asthma and COPD. *Can Respir J* 2006;13 Suppl A:5-47.
736. Franco R, Santos AC, do Nascimento HF, Souza-Machado C, Ponte E, Souza-Machado A, Loureiro S, et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. *BMC Public Health* 2007;7:82.
737. Renzi PM, Ghezzi H, Goulet S, Dorval E, Thivierge RL. Paper stamp checklist tool enhances asthma guidelines knowledge and implementation by primary care physicians. *Can Respir J* 2006;13:193-7.
738. Nkoy F, Fassel B, Stone B, Uchida DA, Johnson J, Reynolds C, Valentine K, et al. Improving pediatric asthma care and outcomes across multiple hospitals. *Pediatrics* 2015;136:e1602-10.
739. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group (EPOC). Available at <http://epoc.cochrane.org>. 2013.

NOTA PER L'EDIZIONE ITALIANA

Il report GINA, di cui si presenta la traduzione in italiano, contiene anche riferimenti ad alcuni medicinali che attualmente non sono in commercio in Italia o che sono attualmente in commercio in Italia con formulazioni e indicazioni differenti rispetto a quelle citate nel report GINA. Il lettore che si appresti ad applicare qualunque delle informazioni sui medicinali citate nel report GINA deve sempre verificarne l'esattezza e l'attualità ricorrendo a Fonti Ufficiali dei medicinali in commercio in Italia, per quanto riguarda formulazioni, indicazioni, posologie, controindicazioni, interazioni e avvertenze di impiego.

Visit the GINA website at www.ginaasthma.org
© 2019 Global Initiative for Asthma