

GARD

Italy

UN MONDO DOVE RESPIRARE LIBERAMENTE

ASMA E ALLERGIE RESPIRATORIE DA 0 A 18 ANNI

25 GIUGNO 2015

Gruppo di Lavoro GARD-Italy "Asma ed Allergie nel Bambino"

Questo documento è stato preparato a cura del Gruppo di Lavoro GARD-Italy “Asma ed Allergie nel Bambino”

COMPONENTI DEL GRUPPO

Leonardo Antonicelli – Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)

Giuseppe Baviera - Società Italiana Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

Gianni Cavagni – Società Italiana di Pediatria (SIP)

Nicola Ciancio – Società Italiana Malattie Respiratorie (SIMER)

Alfredo Cuffari - SNAMID

Sandra Frateiacchi – FederASMA ed ALLERGIE Onlus-Federazione Italiana Pazienti

Luciana Indinnimeo– Società Italiana Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

Stefania La Grutta – Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Pierluigi Paggiaro-Università di Pisa

Massimo Triggiani – Società Italiana Allergologia Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC)

Giovanna Laurendi- Ministero della Salute, DG Prevenzione

Coordinatori:

Giovanna Laurendi - Ministero della Salute, DG Prevenzione

Stefania La Grutta - Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Segreteria Scientifica di GARD- Italy

Sonia Mele - Ministero della Salute, DG Prevenzione

INDICE

Introduzione

1. Asma e Allergie Respiratorie: cosa sappiamo

1.1 Asma

Introduzione

Definizione

Descrizione

Fenotipi

1.2 Allergie respiratorie

Introduzione

Definizione

Descrizione

Fenotipi

1.3 Le comorbidità di asma ed allergie respiratorie

2. Asma e Allergie Respiratorie: aspetti epidemiologici

2.1 Asma

2.2 Rinite

3. Asma e Allergie Respiratorie: aspetti diagnostici

3.1 Asma

3.2 Rinite

4. Asma e Allergie Respiratorie: aspetti terapeutici

4.1 Asma – valutazione, gestione e terapia di mantenimento

La valutazione del paziente

Il controllo dell'asma

La valutazione della funzione polmonare

La valutazione della gravità

La gestione dell'asma

Principi generali

Terapia di mantenimento

Abilità nelle tecniche di inalazione

Aderenza

Trattamento dei fattori di rischio modificabili

Le terapie e le strategie di trattamento non-farmacologiche

Trattamento delle comorbidità

4.2 Asma – valutazione, gestione e terapia delle riacutizzazioni

Il piano scritto per la gestione dell'asma

La gestione delle riacutizzazioni

4.3 Wheezing – valutazione e gestione

La valutazione del paziente
La gestione del wheezing

4.4 Rinite – valutazione, terapia e gestione

La terapia farmacologica
La immunoterapia allergene specifica (AIT)
La compliance alla terapia

5. Educazione Terapeutica

6. Qualità della vita nel bambino e nell'adolescente con asma ed allergie respiratorie

7. Riferimenti normativi

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ritiene che un miglior utilizzo dei principi e dei metodi di approccio tipici della "primary care" sia necessaria per far fronte all'impatto sociale delle principali patologie. Un'adeguata assistenza sul territorio al paziente con malattie respiratorie può ridurre i ricoveri ospedalieri e incidere in modo decisivo sulla storia naturale delle malattie; inoltre, quando il ricovero è necessario, un buon coordinamento tra il Pediatra di Libera Scelta (PLS) e lo specialista ospedaliero può contribuire a ridurre sensibilmente i tempi di degenza (1).

Per questo motivo la *primary care* riveste un ruolo centrale nell'organizzazione di tutti i sistemi sanitari, in particolare nel campo della prevenzione, della diagnosi, del coinvolgimento e del supporto al paziente per l'autogestione, del trattamento. Negli ultimi anni la responsabilità del PLS non si è limitata alla cura del singolo paziente, ma si è estesa ad un'azione di sorveglianza sull'intera popolazione che si affida alle sue cure.

Anche per le patologie respiratorie è necessaria un'effettiva presa in carico del paziente con l'obiettivo di ottimizzare i percorsi diagnostici e terapeutici, mettendo il paziente e non il sistema al centro dell'organizzazione assistenziale attraverso la realizzazione di un modello che:

- garantisca interventi efficaci,
- attui gli interventi secondo i principi della medicina basata sulle evidenze scientifiche,
- assicuri la possibilità di misurare sia la qualità delle cure che il miglioramento degli esiti,
- assicuri la possibilità di attivare gradualmente un modello di assistenza su tutto il territorio nazionale, tenendo conto delle diverse realtà territoriali, ma garantendo comunque uniformità negli interventi,
- favorisca la collaborazione attiva e consapevole da parte del paziente e della sua famiglia.

Questi elementi devono essere parte di strategie politiche di comunità (regionali, di ASL/Distretto, ecc.) che facilitino i processi di interazione tra tutti gli attori coinvolti.

I dati di prevalenza delle patologie respiratorie e la documentazione dell'appropriatezza dell'iter diagnostico sono, oltre che un indicatore di qualità dell'assistenza, indispensabili per una concreta politica di controllo delle malattie nella popolazione. Poiché in tale contesto una diagnosi precoce riveste un ruolo importante per la successiva evoluzione clinica e dunque per la prognosi, il ruolo del PLS di esercitare un'azione proattiva nei confronti del proprio paziente e della famiglia diviene anche qui un fattore determinante, come per tutto il successivo decorso della malattia. L'educazione del paziente è la base per la costruzione di quell'alleanza terapeutica che, specialmente nell'ambito della cronicità, consente una gestione coerente con le raccomandazioni della buona pratica clinica. L'intervento educativo deve essere un processo continuo che prevede periodiche verifiche, specialmente nell'ambito delle patologie respiratorie (basti pensare al corretto utilizzo dei farmaci e dei device).

E' necessario un cambiamento culturale nell'ambito non solo delle conoscenze degli operatori sanitari, ma anche nell'ambito dell'educazione terapeutica dei pazienti e delle famiglie.

Il presente documento intende analizzare le criticità esistenti cercando di indicare la modalità per affrontarle.

1. Asma e Allergie Respiratorie: cosa sappiamo

1.1 Asma

Introduzione

L'asma bronchiale è la più comune malattia cronica nell'infanzia che determina un notevole impatto sui pazienti, le loro famiglie e l'intera comunità. Essa è una delle più rilevanti cause di assenze da scuola, ricorso ai servizi di emergenza ed ospedalizzazioni. Infatti, l'asma è causa di sintomi respiratori, limitazioni dell'attività e riacutizzazioni ("attacchi") che talvolta richiedono in urgenza l'uso di risorse socio sanitarie (visita pediatrica, pronto soccorso, ricovero, assenza scuola-lavoro). Nella maggior parte dei pazienti, l'efficacia della terapia ed il mantenimento del controllo evitano il fastidio dei sintomi diurni e notturni, riducono l'uso di farmaci sintomatici e la comparsa di attacchi, consentendo il mantenimento di una buona funzione polmonare e favorendo lo svolgimento di un normale stile di vita.

Definizione

Le Linee guida GINA 2014 definiscono l'asma come una malattia eterogena caratterizzata da un insieme di sintomi (respiro sibilante, mancanza di respiro, oppressione toracica, tosse) variabili nel tempo per intensità e frequenza, da una variabile limitazione del flusso espiratorio e da un'infiammazione cronica delle vie aeree con ispessimento della mucosa e iperproduzione di muco.

Descrizione

L'asma si associa ad iperreattività delle vie aeree a stimoli diretti ed indiretti, condizione che può persistere in assenza dei sintomi ed in presenza di una normale funzione polmonare, e che si normalizza con la terapia. I sintomi e l'ostruzione espiratoria al flusso possono risolversi spontaneamente o in risposta alla terapia e talvolta possono non ripresentarsi per molto tempo. I sintomi dell'asma e l'ostruzione al flusso espiratorio variano nel tempo e di intensità. Tali variazioni possono essere scatenate da alcuni fattori come ad esempio: esercizio fisico, esposizione allergenica (acari della polvere, pollini, muffe, derivati epidermici di animali domestici), inquinanti outdoor e indoor, cambiamenti climatici, infezioni virali, stress, esposizione a fumo di tabacco. Le riacutizzazioni possono verificarsi anche in corso di terapia di mantenimento, anche se lo stato di non controllo dell'asma condiziona una peggiore risposta a tutti gli agenti scatenanti. L'approccio terapeutico a gradini (*stepwise*) adattato al paziente considera l'efficacia dei farmaci scelti, la sicurezza ed il costo. I corticosteroidi inalatori (ICS), principalmente utilizzati per il mantenimento, riducono significativamente la frequenza e la gravità dei sintomi di asma ed il rischio di riacutizzazioni.

Punti chiave

- In età pediatrica l'asma bronchiale è la più comune malattia cronica ed una delle più rilevanti cause di assenze da scuola, ricorso ai servizi sanitari di emergenza e ospedalizzazioni.
- L'asma è una malattia eterogena caratterizzata da un nucleo di sintomi (respiro sibilante, mancanza di respiro, oppressione toracica, tosse) variabili nel tempo come intensità e frequenza, da una variabile limitazione del flusso espiratorio e da una infiammazione cronica delle vie aeree con ispessimento della mucosa e iperproduzione di muco.
- Esistono differenti fenotipi di asma con differenti caratteristiche fisiopatologiche che richiedono differenti approcci terapeutici.
- Il respiro sibilante (*wheezing*) in età prescolare è il sintomo maggiormente frequente nella pratica clinica; esistono 2 principali fenotipi clinici di wheezing: *Wheezing episodico virale* e *Wheezing multitrigger*.

Fenotipi

Differenti processi patologici caratterizzano gli aspetti clinici eterogenei dell'asma, i cosiddetti fenotipi. I principali fenotipi includono:

- *Asma allergico*: tipico dell'età pediatrica, spesso associato a storia familiare o personale di malattia allergica come ad esempio: eczema, rinite allergica, allergia alimentare, allergia a farmaci. Questi pazienti sono caratterizzati da un'inflammatione eosinofila e da una buona risposta alla terapia con ICS;
- *Asma difficile da trattare*: indica un gruppo di pazienti nei quali la diagnosi e/o il trattamento appropriato di fattori confondenti (comorbidità, scarsa aderenza alla terapia, esposizione allergenica, fattori psicologici) migliora notevolmente l'acquisizione del controllo della malattia. Per tali pazienti si raccomanda che l'asma sia gestita da un centro specialistico per almeno 3 mesi;
- *Asma resistente o refrattario alla terapia*: si riferisce a pazienti con diagnosi confermata di asma nei quali i sintomi e le riacutizzazioni non rispondono alle terapie convenzionali con dosi elevate di ICS associate ad un secondo farmaco come i beta 2 agonisti a lunga durata di azione (LABA) (e/o steroide per via sistemica) o nei quali il controllo dell'asma peggiora non appena questa terapia è ridotta;
- *Asma grave*: condizione che richiede per l'anno precedente un trattamento con ICS ad alte dosi e LABA e/o antagonisti del recettore dei leucotrieni o Corticosteroidi Sistemici (SCS) per il 50% dei precedenti 12 mesi per evitare che diventi " non controllato", o che rimane " non controllato " nonostante questa terapia. Comprende un asma controllato che peggiora quando si riducono le alte dosi di ICS o SCS (o biologici).

Il respiro sibilante (*wheezing*) ed il fiato corto in età prescolare sono tra i sintomi maggiormente frequenti nella pratica clinica (circa 1 bambino su 3 nei primi 3 anni di vita). Sebbene sia possibile dimostrare una bronco-ostruzione esiste una notevole eterogeneità clinica. A causa di questa eterogeneità dei sintomi clinici nei bambini di età <5 anni, è stato raccomandato un approccio basato sui sintomi che definiscono i due principali fenotipi; è clinicamente possibile una notevole sovrapposizione. I principali fenotipi clinici di wheezing includono:

- *Wheezing episodico virale* (EVW): durante alcuni periodi di tempo, spesso in associazione con evidenza clinica di infezione virale, con l'assenza di respiro sibilante tra gli episodi;
- *Wheezing multitrigger* (MTW): che mostra riacutizzazioni in alcuni periodi di tempo (come il respiro sibilante virale episodico), ma nel quale i sintomi sono anche presenti tra gli episodi.

1.2 Allergie respiratorie

Introduzione

Le malattie allergiche respiratorie includono oltre l'asma, la rinite e la congiuntivite. Le allergie costituiscono attualmente la più frequente malattia cronica in Europa, che colpisce, secondo una stima prudente, la vita quotidiana di oltre 60 milioni di persone. Inoltre, l'avvento della rivoluzione industriale e tecnologica ha determinato cambiamenti ambientali, con variazioni del clima, inquinamento e sterilizzazione microbica, ed un nuovo stile di vita sedentario, che influisce sulla intensità, il tipo e la diversità delle esposizioni ambientali e può alterare le normali risposte immunitarie/inflammatorie.

La prevalenza delle malattie allergiche è in aumento in tutto il mondo, particolarmente nei paesi a basso-medio reddito, soprattutto in età pediatrica e nei giovani adulti, su cui grava il maggior peso di questo trend di prevalenza.

Punti chiave

- La prevalenza delle malattie allergiche è in aumento in tutto il mondo soprattutto in età pediatrica.
- La Rinite Allergica (RA) è una infiammazione della mucosa nasale caratterizzata da almeno due sintomi nasali tra i seguenti: rinorrea, ostruzione, starnuti o prurito.

La necessità dell'aderenza al trattamento è un aspetto cruciale per la gestione delle malattie allergiche croniche. Attualmente un'aderenza inferiore al 50% è causa di un maggior impatto di queste patologie. Pertanto incentivare la partnership e le strategie di educazione terapeutica del paziente costituiscono un punto di svolta decisivo per il miglioramento complessivo della gestione e per la riduzione dei costi connessi all'uso improprio delle risorse sanitarie.

Definizione

La Rinite Allergica (RA) è definita come un'inflammazione della mucosa nasale ed è caratterizzata da almeno due sintomi nasali tra i seguenti: rinorrea, ostruzione, starnuti o prurito, reversibili spontaneamente o in seguito a terapia. Nella inflammatione della mucosa nasale possono coesistere diversi aspetti fisiopatologici, in particolare la RA e la rinite infettiva, così come vi è sovrapposizione tra differenti forme cliniche di rinite, pur essendo la RA la forma più comune.

Descrizione

Nella RA i sintomi sono causati da esposizione ad un allergene a cui un paziente è sensibilizzato. Allergeni tipici includono acari, pollini di graminacee, pollini di alberi, pollini di piante infestanti, gatto, cane e muffe. La RA può essere di grado Lieve (sonno normale, normali attività giornaliere, normale attività scolastica, assenza di sintomi fastidiosi) o Moderata-grave (sonno disturbato, riduzione delle attività quotidiane, sport e tempo libero, difficoltà a scuola, sintomi fastidiosi). Questa categorizzazione può essere utile per stabilire la migliore scelta dell'intervento terapeutico. Tuttavia, il trattamento allergene specifico, mediante immunoterapia allergene specifico (IAT), deve tener conto della diagnosi che va accertata prima dell'avvio della desensibilizzazione allergenica.

In circa il 50-70% delle persone con RA è presente una congiuntivite allergica e ciò consente di differenziare la RA da altre forme di rinite. La CA è correlata sia al contatto diretto della mucosa congiuntivale con allergene l'attivazione del riflesso naso-oculare, nei casi di RA concomitante.

Fenotipi

La rinite è classicamente suddivisa in tre fenotipi maggiori: Rinite Allergica (RA), rinite infettiva, e Rinite Non Allergica (NAR) con possibilità di aspetti misti in alcuni pazienti.

La sigla "SCUAD, *Severe Chronic Upper Airway Disease*" definisce ogni condizione di rinite che rimanga non controllata, nonostante la terapia farmacologica massimale secondo le linee guida. Rientrano tra le SCUAD alcuni casi di: Rinite Allergica (RA), rinite non allergica (NAR), rinite con intolleranza all'aspirina, rinosinusite cronica (con/senza poliposi).

La *Rinite allergica locale* (LAR) è stata recentemente suggerita come una forma distinta di rinite caratterizzata da sintomi tipici alla RA associati con IgE specifiche locali (nasali) in assenza di IgE specifiche a livello sistemico. E' ancora dibattuto se la LAR sia da considerarsi una fase precoce della RA o se sia una entità nosologica indipendente.

1.4 Le comorbidità di asma ed allergie respiratorie

- Asma: è coesistente nel 50-80% dei bambini/adolescenti con RA, anche se può associarsi a forme NAR. La RA è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di Asma; infatti, in oltre il 70% dei casi nei bambini di età prescolare, i suoi segni e sintomi possono precedere l'esordio di asma. Negli anni recenti molti studi epidemiologici e clinici hanno valutato ed approfondito il legame tra queste due patologie, inteso come manifestazione dello stesso processo infiammatorio nell'ambito del concetto delle "vie aree unite o *United Airways*, UA". A conferma del legame tra alte e basse vie respiratorie è stata riportata un'elevata prevalenza di iperreattività bronchiale in bambini con RA e NAR. La presenza di RA aumenta il rischio di ricorso in emergenza alle cure sanitarie. Inoltre la presenza di RA in pazienti asmatici rispetto a quelli senza RA condiziona un peggior controllo dell'asma e determina una riduzione significativa della qualità della vita.
- Sindrome pollini-alimenti (*pollen-food syndrome*, PFS): la RA è frequentemente associata alla PFS caratterizzata da prurito orale e edema che si verificano a causa della cross-reattività molecolare tra pollini, frutta, frutta a guscio, verdure.
- Rinosinusite (RS): la sinusite può coesistere con la RA cosicché il termine di rinosinusite (RS) acuta o cronica è molto comune. Dal punto di vista clinico, la RS è definita come un'inflammatione del naso e dei seni paranasali caratterizzata da almeno 2 o più dei seguenti sintomi, tra i quali almeno uno è costituito da ostruzione/congestione nasale e secrezione nasale anteriore/posteriore \pm dolore facciale alla digitopressione e \pm tosse. Nella grande maggioranza dei casi, RS è controllata mediante opportuna gestione medica senza la necessità di ricorrere, se non in casi eccezionali, ad intervento chirurgico.

Punti chiave

- Asma: è coesistente nel 50-80% dei bambini /adolescenti con RA.
- La RA è un fattore di rischio per lo sviluppo di Asma, per ridotto controllo e per riacutizzazione
- La SCUAD indica ogni condizione di RA non controllata nonostante la terapia farmacologica massimale secondo le LG
- La RA è frequentemente associata alla Sindrome pollini-alimenti.
- Rinosinusite: può coesistere con la RA.

2. Asma e Allergie Respiratorie: aspetti epidemiologici

2.1 Asma

Nel mondo, più di 300 milioni di persone soffrono di asma, diagnosticata in oltre il 10% della popolazione pediatrica dei paesi industrializzati con una stima di aumento a 400 milioni nel 2025. L'impatto della malattia è stimato in circa 15 milioni di giorni di vita in buona salute perduti annualmente (*disability-adjusted life-years*, DALY), pari a circa l'1% di tutti i DALYs. I dati forniti dalla OMS nel 2010 in 28 paesi europei indicano che circa 78 milioni di bambini di 0-14 anni sono affetti da asma, con una prevalenza di circa 5 milioni di pazienti con asma e 167000 ammissioni ospedaliere per anno e circa 40 morti/anno.

Sulla base dello studio ISAAC III (2007), la prevalenza di respiro sibilante nella coorte di bambini di età 6-7 anni e 13-14 anni non risulta aumentata in molte aree della Europa occidentale; invece, un aumento è stato registrato nella maggior parte delle aree dell'Europa Orientale.

In Italia, lo Studio SIDRIA-2 nel 2002 ha stimato una prevalenza dell'asma del 9% e del 10% in bambini di 6-7 anni e di 13-14 anni, equivalente a 2-3 bambini/adolescenti che soffrono di questa patologia presenti in una classe; inoltre, è riportato che la frequenza di asma e sintomi asmatici è maggiore nei bambini italiani rispetto ai bambini figli di migranti e, tra questi, la frequenza è più bassa in coloro che vivono in Italia da meno tempo. Lo Studio SIDRIA-2 riporta una frequenza di asma grave di 1.6% e 2.3%, rispettivamente nei bambini e negli adolescenti.

Globalmente, si stima che la mortalità causata dall'asma sia di 1 su ogni 250 morti. I dati recenti (2004-2010) dell'OMS per bambini 0-14 anni mostrano che la **mortalità** per asma è generalmente bassa in Europa con piccole differenze tra nazioni. In Italia, così come in altri paesi occidentali, la **mortalità** per asma è bassa e si è progressivamente ridotta tra il 1994 e il 2005.

I **costi** dell'asma sono molto elevati ed includono quelli **diretti**, derivanti dall'uso delle medicine e dei servizi sanitari, e quelli **indiretti**, connessi all'assenteismo scolastico dei bambini affetti, che aumenta con la gravità dell'asma, e al numero dei giorni di lavoro utilizzati dai Genitori per l'assistenza al figlio. In Europa il costo totale dell'asma nel 2003 è stato pari a 17.7 miliardi di euro, con una stima dei costi di 9.8 miliardi di euro, da imputare alla perdita di produttività, come conseguenza dello scarso controllo della malattia. I **costi diretti** dell'asma bronchiale (dal 1999 riconosciuta nella lista delle malattie croniche ed invalidanti ai sensi del DM 329/99) costituiscono tra l'1 ed il 2% della spesa sanitaria italiana complessiva; i **costi indiretti** rappresentano oltre il 50% dei costi complessivi, includendo anche il 31% delle assenze scolastiche che causano assenze dal lavoro per i genitori, a cui vanno aggiunti i costi in termini di disagio/qualità della vita del paziente e della sua famiglia. Il Libro bianco 2011 riporta che nel 2007 l'asma era tra i primi 10 DRG medici per numerosità di dimissioni nella fascia di età 0-17 in regime di ricovero ordinario. Negli anni 2009-2011 il numero delle ospedalizzazioni per asma è stato di 14.389 (tasso annuale medio 0.52 per 1000 abitanti) con ampia variabilità tra regioni (oltre 5 volte la media nazionale in Liguria e nelle regioni del Sud); in bambini di età 2-4 anni il rischio di ospedalizzazioni è 14 volte più alto che negli adolescenti, si riduce a 4 nei

Punti chiave

- L'1% di tutti i DALYs è attribuibile all'Asma.
- Livellamento della **prevalenza** nei paesi di origine anglosassone.
- In Italia, lo Studio SIDRIA-2 nel 2002 ha stimato una **prevalenza** dell'asma di 9% e di 10% in bambini di 6-7 anni e di 13-14 anni.
- Riduzione della **mortalità**
- Elevati **Costi** diretti e indiretti
- Molteplici **fattori di rischio** per lo sviluppo di asma.
- 3-7% del carico annuo di malattia è associata con i fattori di rischio ambientale.
- E' possibile agire su fattori di rischio prevenibili.

bambini di età 5-9 anni e ad 1.1 in quelli di 10-14 anni. Nel 2012 la Regione Europea dell'OMS ha riportato per l'Italia 6292 casi di dimissione ospedaliera per asma in bambini di età <1-14 anni.

Numerosi studi epidemiologici hanno identificato il ruolo di molteplici **fattori di rischio** per lo sviluppo di asma, anche se non vi è attualmente disponibile una forte evidenza (tipo A) riguardo l'efficacia degli interventi nella prevenzione e/o modifica della storia naturale della malattia. Fattori di rischio "conosciuti" (familiarità, atopia, iperreattività bronchiale, sesso, etnia, obesità) per l'asma non possono da soli spiegare le variazioni di prevalenza osservate in alcuni paesi occidentali; al contrario, emerge con maggiore consistenza il ruolo causale di numerosi fattori ambientali (fumo di tabacco, inquinamento atmosferico e indoor, allergeni), fattori socio-economici, ridotte dimensioni del nucleo familiare, abitudini alimentari e farmaci, stile di vita prevalente in ambienti interni, stress e fattori psico-sociali), che per effetto della interazione/modulazione con differenti livelli di suscettibilità individuale possono contribuire allo sviluppo di asma e/o allergie. Studi recenti hanno dimostrato che l'esposizione prenatale (dieta, infezioni microbiche, fumo di tabacco, inquinanti) può agire con meccanismi epigenetici, attivando o silenziando geni immuno-correlati così da determinare effetti sostanziali sul *programming* immunologico.

In conclusione, l'asma è una malattia complessa e multifattoriale in cui i fattori prenatali e post-natali, dei primi mesi/anni di vita, svolgono un ruolo chiave nella interazione con i fattori genetici individuali. Anche se l'identificazione di fattori di rischio causali è ancora non completa, è necessario porre attenzione alle condotte che possono agire sui cosiddetti "**fattori di rischio prevenibili**", il cui abbattimento o riduzione fornisce la misura della quota di rischio di malattia prevenibile. Lo Studio SIDRIA-2 ha stimato che il 15,5% e il 18,0% delle malattie respiratorie dell'infanzia (bambini e adolescenti, rispettivamente) sono potenzialmente riducibili rimuovendo i tre principali fattori causali: l'esposizione a fumo passivo, le muffe delle abitazioni, l'esposizione a inquinanti ambientali da traffico. La conoscenza di questi dati è essenziale per aumentare la consapevolezza delle misure da porre in atto per ridurre il rischio di asma e malattie respiratorie in età pediatrica.

2.2 Rinite allergica

La RA è la forma più comune di rinite non infettiva, mostra una prevalenza fino al 40% in età pediatrica. Studi epidemiologici indicano che la **prevalenza** di RA è in continuo aumento in tutto il mondo e l'OMS ha stimato che 400 milioni di persone nel mondo soffrono di RA, pur considerando che il 45% circa dei pazienti non ha mai ricevuto la diagnosi di RA, con conseguente sottovalutazione della reale prevalenza della malattia.

Dati ISAAC della III fase 2007 mostrano prevalenze di rinocongiuntivite negli ultimi 12 mesi variabili tra 1.8 e 24.2% nei bambini di 6-7 anni (mediana 8.5%) e tra 1 e 45% (mediana 14.6%) in quelli di 13-14 anni. Il numero di paesi in cui la RA sta aumentando supera quello in cui è stabile o in diminuzione. Circa l'80% degli individui diagnosticati con RA sviluppano sintomi prima dell'età di 20 anni.

Dati italiani dello Studio SIDRIA-2, riferiti ai cambiamenti temporali della prevalenza della rinite (con sintomi negli ultimi 12 mesi) nell'intervallo di tempo di 7 anni tra le 2 indagini epidemiologiche del 1995 e del 2002, riportano un trend in aumento di +5.2% (da 13.8% a 18.9%) e di +4.1% (da 31.6% a 35.1%) rispettivamente nei bambini 6-7 anni e negli adolescenti di 13-14, con

Punti chiave

- La RA ha una prevalenza fino al 40%.
- In Italia, lo Studio SIDRIA-2 nel 2002 ha stimato un **aumento prevalenza** nei soggetti residenti in aree metropolitane.
- Molteplici fattori di rischio individuali e ambientali.
- Elevati costi diretti ed indiretti.

maggiore incremento percentuale nelle popolazioni di entrambe le coorti residenti in aree metropolitane. Questi dati sottolineano che i fattori di rischio ambientali sono probabilmente i maggiori responsabili dei gradienti di prevalenza osservati.

Tra gli altri **fattori di rischio**, occorre menzionare le condizioni socio-economiche, la dimensione familiare e l'ordine di genitura (essere primogenito), l'ambiente urbano, l'esposizione ad inquinanti ambientali outdoor ed indoor, l'esposizione a fumo di tabacco durante la gravidanza e nel primo anno di vita, l'esposizione agli allergeni perenni indoor, la storia personale di infezioni o di atopia, la nascita durante la stagione pollinica, il ritardo nella scolarizzazione (≥ 4 anni), l'obesità, l'uso di farmaci, le variazioni climatiche.

Numerosi studi hanno confermato che i pazienti con RA affrontano un **costo** molto elevato in termini di farmaci e di visite mediche. Negli USA i **costi diretti** per RA (visite mediche, test diagnostici, farmaci, immunoterapia, trattamento delle comorbidità) sono aumentati da 2,7 miliardi di dollari nel 1995 a 7,3 miliardi di dollari nel 2002, mentre i **costi indiretti** nel 2002 (assenteismo, ridotta produttività) sono stati stimati in 4,28 miliardi dollari, con un importo totale di 11.580 milioni dollari per lo stesso anno, ai quali aggiungere i 2 milioni di giorni-perduti di scuola che si verificano ogni anno a causa della RA.

3. Asma e Allergie Respiratorie: aspetti diagnostici

3.1 Asma

Diagnosi clinica

La diagnosi clinica è basata su un attento esame obiettivo e sulla raccolta molto dettagliata degli elementi anamnestici. L'esame obiettivo nei bambini con asma è spesso normale, ma i reperti più frequenti sono i sibili all'ascoltazione, specialmente durante la manovra di espirazione forzata.

Tabella. Segni e sintomi sospetti per la diagnosi di asma

• <i>Respiro sibilante e/o fischi respiratori (nei bambini un esame obiettivo del torace negativo non esclude Asma Bronchiale)</i>
• <i>Presenza nella storia di uno dei seguenti sintomi:</i> - tosse, che peggiora specialmente di notte - ripetuti episodi di respiro sibilante - ripetuti episodi di difficoltà di respiro - ripetuti episodi di senso di costrizione toracica
• <i>Sintomi che si presentano o peggiorano di notte, risvegliando il paziente</i>
• <i>Sintomi che si presentano o peggiorano in alcune stagioni</i>
• <i>Presenza concomitante di: eczema, rinocongiuntivite, storia familiare di asma bronchiale o di altre malattie allergiche</i>
• <i>I sintomi si presentano o peggiorano in presenza di:</i> - acari della polvere - pollini - animali con pelo - esercizio fisico - infezioni respiratorie virali - fumo - inquinanti - emozioni intense, stress - farmaci (aspirina, beta-bloccanti) - cambiamenti di temperatura
• <i>Sintomi che rispondono al trattamento con farmaci antiasmatici</i>
• <i>Raffreddori che "scendono nel petto" o che impiegano più di 10 giorni per risolversi</i>

Punti chiave

- La diagnosi clinica di asma è basata su raccolta dei dati anamnestici e sull'esame obiettivo.
- La diagnosi funzionale usa strumenti diversi tra i bambini collaboranti e i bambini non collaboranti.
- La diagnostica avanzata è eseguita in centri specialistici.

Diagnosi funzionale

La diagnosi di asma è basata sulla storia di sintomi caratteristici e sull'evidenza di una variabile ostruzione al flusso espiratorio che dovrebbe essere documentata con un test di reversibilità al broncodilatatore.

Nei bambini collaboranti, per la valutazione diretta della funzionalità delle vie respiratorie, ovvero del grado di ostruzione bronchiale e della sua reversibilità, ci si avvale (più raramente del monitoraggio per almeno 15 giorni del picco di flusso espiratorio) o dell'esame spirometrico basale (inspirazione massimale seguita da un'espirazione forzata e rapida - 2-3 sec. - fino allo svuotamento dei polmoni) con successivo test di broncodilatazione mediante la somministrazione di broncodilatatore e relativa valutazione di una significativa broncoreversibilità.

Nei bambini non collaboranti, per la valutazione della funzionalità respiratoria si ricorre all'esecuzione del test di misurazione a volume corrente delle resistenze delle vie aeree, seguito da test di broncodilatazione mediante la somministrazione di broncodilatatore e relativa valutazione di una significativa riduzione delle resistenze.

Diagnostica avanzata

Quando indicato, per la valutazione del grado di iperreattività bronchiale si possono eseguire i test di provocazione bronchiale con stimoli di natura chimica, fisica o immunologica.

L'Ossido Nitrico (NO) rappresenta il prototipo dei gas misurabili nell'aria esalata (Frazione di Ossido Nitrico esalato, FeNO) ed il suo valore aumentato è un indicatore di infiammazione bronchiale allergica di tipo eosinofila, tipica dei pazienti allergici.

3.2 Rinite Allergica

Diagnosi clinica

Le Linee Guida ARIA per la classificazione ed il trattamento delle RA nei soggetti non trattati hanno definito le RA sulla base della durata e intensità dei sintomi in: Intermittente (sintomi <4 giorni/settimana o <4settimane/anno) o Persistente (sintomi \geq 4 giorni/settimana o \geq 4settimane /anno).

La storia clinica, che include tipo, durata e frequenza dei sintomi e dei fattori di scatenamento è il pilastro essenziale per la diagnosi e la caratterizzazione della RA nei bambini. Inoltre, nella pratica clinica l'ispezione del naso con rinoscopia anteriore, per escludere la presenza di polipi nasali e l'esecuzione dei test allergologici completa il processo diagnostico. Nei casi dubbi è possibile ricorrere al test di provocazione nasale, sebbene non standardizzato. Il riscontro di sintomi unilaterali, ostruzione nasale isolata, scolo muco-purulento, dolore o epistassi ricorrente possono suggerire altre diagnosi.

Diagnosi allergologica

Nell'allergia respiratoria la scelta dei test allergologici deve tenere conto degli aspetti di pollinazione della regione. L'esecuzione e la lettura dei test allergici deve essere in accordo con le indicazioni fornite dalle linee guida. Il riscontro di negatività delle prove allergiche cutanee tende ad escludere la diagnosi di RA. Occorre considerare che una quota di bambini con prove allergiche cutanee positive non hanno sintomi e viceversa molti bambini con sintomi rinitici sono sensibilizzati ad allergeni che non causano i sintomi. Pertanto la sola positività di un test allergologico non conferma l'origine allergica dei sintomi ed i risultati devono essere interpretati nel contesto della storia clinica del paziente.

L'uso della diagnostica molecolare può consentire di evidenziare le cross-reattività presenti nei casi di *pollen-food syndrome*.

Punti chiave

- La diagnosi clinica di RA è basata su raccolta dei dati anamnestici e sull'esame obiettivo.
- La diagnosi allergologica prevede più comunemente i test cutanei e meno frequentemente la valutazione delle IgE specifiche.

Diagnostica avanzata

Lo studio della motilità ciliare e quello di alcuni marcatori di infiammazione eosinofila (frazione di ossido nitrico nasale, nFeNO) possono essere utilizzati per la diagnosi differenziale di altre patologie (Discinesia ciliare); inoltre, l'endoscopia nasale può essere utile per escludere la presenza di polipi; la rinometria acustica può rivelare una riduzione del diametro trasversale delle cavità nasali a livello del nasofaringe; la citologia nasale può essere utile nel differenziare il tipo di infiammazione: la TC può essere utile nella diagnosi della Rinosinusite cronica.

4. Asma e Allergie Respiratorie: aspetti terapeutici

4.1 Asma – valutazione, gestione e terapia di mantenimento

La valutazione del paziente

La valutazione del paziente con asma deve essere eseguita regolarmente quando il paziente richiede una nuova prescrizione ed anche quando il soggetto è asintomatico e particolarmente dopo una recente riacutizzazione. In generale, una visita di revisione clinico-diagnostico-terapeutica va programmata almeno 1 volta/anno. Nella tabella seguente sono indicati i punti essenziali per impostare una corretta valutazione di un paziente con asma.

1. Controllo dell'asma – valutare il controllo dei sintomi ed i fattori di rischio
<ul style="list-style-type: none">• Valutare il controllo dei sintomi nelle ultime 4 settimane (utilizzare strumenti autocompilati validati per la valutazione del controllo)• Identificare qualsiasi fattore di rischio di scarso controllo• Misurare la funzione polmonare prima di iniziare la terapia, 3-6 mesi dopo, e periodicamente (almeno 1 volta/anno)
2. Aspetti terapeutici
<ul style="list-style-type: none">• Registrare la terapia del paziente e valutare la presenza di effetti avversi• Osservare come il paziente utilizza gli inalatori e controllare la tecnica di inalazione• Migliorare l'aderenza del paziente al piano scritto di trattamento dell'asma• Controllare il piano di azione scritto per la gestione delle riacutizzazioni di asma• Chiedere al paziente le sue attitudini e gli obiettivi per la gestione dell'asma
3. Valutare la presenza di comorbidità
<ul style="list-style-type: none">• Rinite allergica, rinosinusite, reflusso gastroesofageo, obesità, apnee ostruttive, ansia, depressione• Trattare le comorbidità che sono causa di ridotto controllo dell'asma e di peggioramento della qualità di vita del paziente

Il controllo dell'asma

Il controllo dell'asma misura gli effetti dell'asma visti dal paziente o che sono stati ridotti o rimossi dalla terapia. Il controllo dell'asma comprende 2 domini:

- il controllo dei sintomi di asma, cioè il cosiddetto controllo clinico attuale vissuto dal paziente;
- i fattori che aumentano il rischio futuro per il paziente di avere riacutizzazioni, perdita di funzione polmonare o effetti avversi conseguenti alle terapie.

Nella tabella seguente è indicata la valutazione del controllo dei sintomi e dei rischi futuri.

1. Livello di controllo dei sintomi di asma

Nelle ultime 4 settimane, il paziente ha avuto	Ben Controllato	Parzialmente Controllato	Non Controllato
Controllato			
Sintomi di giorno ≥ 2 v/settimana? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Qualche risveglio a causa dell'asma? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Nessuno	1 - 2	3 - 4
Necessità di farmaci al bisogno ≥ 2 v/settimana? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	di questi	di questi	di questi
Qualche limitazione delle attività a causa dell'asma? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			

2. Fattori di rischio per esiti di asma scadenti

- Valutare i fattori di rischio alla diagnosi e periodicamente, particolarmente nei pazienti che presentano riacutizzazioni
- Misurare la funzione polmonare all'inizio della terapia, dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia con farmaci di mantenimento per registrare il migliore valore personale e poi periodicamente
- Valutare e trattare i fattori modificabili di rischio indipendente per le riacutizzazioni: fumo attivo e passivo, esposizione ad inquinanti outdoor e indoor, fattori socioeconomici, fattori psicologici, comorbidità, scarsa aderenza, tecnica inalatoria scorretta, ecc.

La valutazione della funzione polmonare

La valutazione della funzione polmonare ha un ruolo essenziale come indicatore di rischio futuro; deve essere eseguita alla diagnosi, 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia e periodicamente. I pazienti che presentano pochi o molti sintomi rispetto alla loro funzione polmonare necessitano di ulteriori accertamenti.

La valutazione della gravità

La gravità dell'asma può essere valutata retrospettivamente sulla base del livello di terapia richiesto per ottenere il controllo dei sintomi e le riacutizzazioni. L'asma lieve richiede un basso livello di terapia, mentre l'asma grave necessita di livelli elevati di trattamento per mantenere il controllo dei sintomi. Il paziente con asma non controllato già al primo livello di assistenza necessita di ulteriori accertamenti, volti a indagare la conferma della diagnosi di asma, la tecnica inalatoria, l'aderenza alla terapia prescritta, la rimozione dei potenziali fattori di rischio, la valutazione e trattamento delle comorbidità, il vantaggio di aumentare la dose dei farmaci utilizzati ed in ultimo l'opportunità di inviare il paziente presso Centri specialistici.

La gestione dell'asma

Principi generali

La scelta dei farmaci per la terapia dell'asma deve essere basata sul bilancio tra rischi e benefici.

Per raggiungere gli obiettivi a lungo termine della gestione dell'asma costituiti dal controllo dei sintomi e dalla riduzione dei rischi di riacutizzazione, di riduzione della funzione polmonare e di effetti avversi conseguenti alle terapie è necessario considerare i seguenti aspetti:

- Raccomandazioni a livello del paziente, circa la terapia "preferita" per la maggior parte dei pazienti;
- Raccomandazioni a livello decisionale di terapia, considerando il fenotipo o le caratteristiche del paziente e le sue preferenze, nonché le abilità per le tecniche inalatorie, l'aderenza ed i costi;
- Il partenariato tra medico e paziente/sanitari per assicurare un'efficace gestione dell'asma, attraverso l'ottimizzazione della capacità comunicative, così da incrementare la soddisfazione del paziente, il miglioramento dei sintomi e la riduzione dei costi sanitari;

- Piani scritti: 1) per il trattamento dell'asma e 2) per la gestione delle riacutizzazioni di asma.

Tutti pazienti con asma dovrebbero avere un piano scritto basato sui sintomi per la appropriata gestione del loro livello di controllo così da poter riconoscere e rispondere in modo adeguato e tempestivo al peggioramento dei sintomi. Il piano scritto di trattamento dell'asma deve includere:

Informazioni sui farmaci utilizzati dal paziente

Quando e come aumentare i farmaci ed iniziare gli steroidi per via sistemica

Come accedere ai servizi di trattamento in urgenza/emergenza quando i sintomi non rispondono alle prime cure

Alfabetizzazione sanitaria (Health Literacy) attraverso la quale il paziente può ottenere le abilità richieste, comprendere le informazioni base circa la sua salute ed affrontare consapevolmente le decisioni sanitarie connesse alla sua malattia.

Cosa includere nel trattamento del controllo dei sintomi e della riduzione (minimizzazione) dei rischi:

I farmaci: distinti in:

- “*controller*”, cioè farmaci utilizzati per il controllo del processo infiammatorio

“*reliever*”, cioè farmaci utilizzati per la risoluzione dei sintomi di bronco-ostruzione;

Il trattamento dei fattori di rischio modificabili

Le terapie e le strategie di trattamento non-farmacologiche

Cosa è necessario fare per ogni paziente asmatico:

Fornire informazioni sulla malattia

Fornire un piano scritto per il trattamento dell'asma

Fornire un piano scritto per la gestione delle riacutizzazioni di asma

Istruire per acquisire le abilità per la somministrare farmaci inalatori con e senza distanziatore

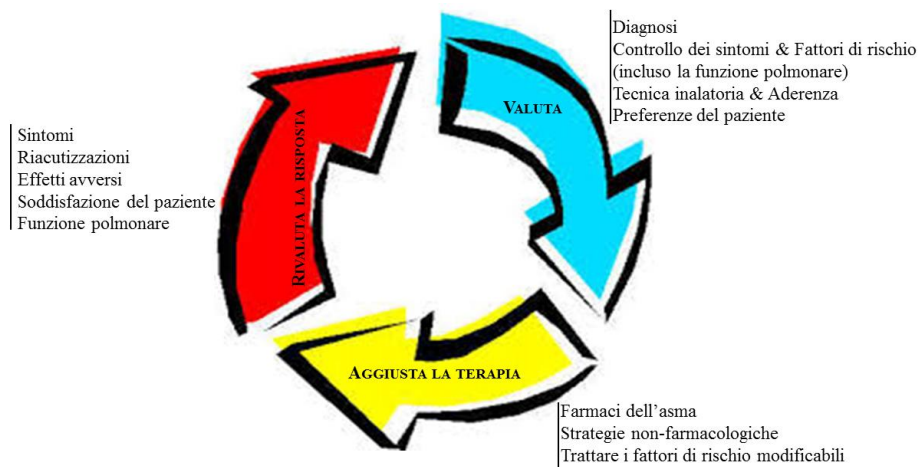
Facilitare le capacità di auto-gestione dell'asma

Motivare per aumentare l'aderenza alla terapia

Rivedere periodicamente per rivalutazione clinico-funzionale-terapeutica

Terapia di mantenimento

La gestione dell'asma basata sul ciclo del controllo è di seguito illustrata:



L'obiettivo della terapia a lungo termine è quello di acquisire e mantenere lo stato di controllo dell'asma. La terapia di mantenimento nei casi di asma persistente si basa sulla somministrazione a lungo termine di farmaci controller (ICS da solo o associazione con altri farmaci come i LABA e/o anti-leucotrienici). L'impostazione della terapia deve considerare l'approccio stepwise, cioè graduale, aggiustando la terapia (in particolare il dosaggio e le associazioni tra farmaci) sulla base del ciclo di controllo.

Nei casi di asma che richiedono livelli medio-alti di terapia i pazienti devono essere presi in carico da Centri specialistici per l'appropriata modulazione (in incremento, step-up o in decremento, step-down) della terapia. Quest'ultima condizione va considerata una volta che il controllo dell'asma è stato acquisito e mantenuto per 3 mesi, ed ha lo scopo di trovare il più basso livello di farmaci per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni e di minimizzazione degli effetti avversi.

Opzioni terapeutiche nei pazienti asmatici allergici

Nei pazienti asmatici allergici di età ≥ 6 anni con asma grave non controllato, nonostante l'ottimale trattamento farmacologico e non-farmacologico (ad es. applicazione di appropriate misure di controllo dell'esposizione allergenica) e nei quali il livello di IgE totali è compreso tra 30-700 IU·mL⁻¹ è possibile valutare l'opzione terapeutica con Anti-IgE. La risposta al trattamento deve considerare qualsiasi miglioramento nel controllo dell'asma, la riduzione delle riacutizzazioni, il minor numero di utilizzazioni non programmate dei servizi sanitari ed il miglioramento della qualità della vita.

Nei pazienti asmatici allergici in uno stato di buon controllo può essere considerata l'opzione terapeutica dell'immunoterapia allergene-specifica (AIT, allergen immunotherapy), da aggiungere alla terapia farmacologica di base. I risultati derivanti da meta-analisi e revisioni sistematiche indicano che la AIT con estratti standardizzati è efficace nella riduzione dei sintomi e nell'uso di farmaci sintomatici, con forte evidenza per il rapporto costo-efficacia.

Tecniche di inalazione

La maggior parte dei pazienti non sanno correttamente utilizzare le tecniche inalatorie per la somministrazione dei farmaci; ciò determina uno scarso controllo dell'asma e maggior rischio di riacutizzazioni.

Cosa fare per assicurare una tecnica inalatoria efficace

Scegliere il <i>device</i> (aerosol pressurizzato o inalatore di polvere) più appropriato per il paziente, considerando i seguenti aspetti: farmaco, età del paziente, eventuale uso del distanziatore.
Controllare la tecnica inalatoria, chiedendo al paziente di mostrare come esegue la somministrazione del farmaco mediante uso del distanziatore
Correggere la tecnica inalatoria, facendo eseguire una dimostrazione pratica per correggere gli errori.
Confermare di avere una checklist per il corretto uso di ogni inalatore prescritto e poter mostrare il corretto utilizzo.

Aderenza

Circa la metà dei pazienti non assume regolarmente la terapia controller prescritta. La scarsa aderenza alla terapia è causa di scarso controllo dei sintomi e maggior rischio di riacutizzazioni. La bassa aderenza può essere involontaria (dimenticanza, costo della terapia, malinteso) e/o non-intenzionale (non percezione della necessità di eseguire la terapia, timore per gli effetti avversi, aspetti culturali, costi).

Occorre identificare i pazienti che hanno problemi di aderenza indagando le attitudini e le credenze del paziente riguardo all'asma e la sua gestione, controllando l'uso dei farmaci e la data di prescrizione della terapia, migliorando l'empatia con il paziente.

Cosa occorre fare per migliorare l'aderenza

Condividere gli aspetti decisionali per la scelta del tipo e della dose del farmaco
Fornire un pro-memoria per evitare la perdita di dosi inalate di farmaco
Ridurre la complessità degli schemi di terapia (1v/giorno vs 2/v giorno)
Avviare un programma globale di Educazione Terapeutica
Ricontrollare il paziente per avere un feedback degli interventi

Trattamento dei fattori di rischio modificabili

Il rischio di riacutizzazioni può essere minimizzato ottimizzando il trattamento dell'asma e identificando e rimuovendo i fattori di rischio modificabili.

Come trattare i fattori di rischio modificabili

Autogestione guidata dei sintomi, piano scritto di trattamento dell'asma, regolari controlli medici
Fornire un piano scritto di trattamento che minimizza le riacutizzazioni
Evitare l'esposizione a fumo di tabacco ambientale
Valutare la presenza di allergia alimentare: se richiesto avviare specifica dieta di esclusione e fornire un piano di gestione dell'anafilassi istruendo il paziente all'uso dell'adrenalina auto-iniettabile per il trattamento delle emergenze.
I pazienti con asma grave devono essere presi in carico da Centri specialistici.

Le terapie e le strategie di trattamento non-farmacologiche

Le terapie e le strategie non-farmacologiche hanno un ruolo rilevante, in associazione al piano terapeutico, nella gestione globale del paziente con asma.

Strategie di trattamento non-farmacologiche

Evitare l'esposizione a fumo ambientale passivo e di terza mano, quest'ultimo derivante dall'esposizione a residui di combustione che si depositano negli ambienti <i>indoor</i> (casa, macchina), su arredi, indumenti e sui fumatori.
Promuovere la regolare attività fisica, che migliora la performance complessiva del paziente, considerando ove necessario l'opportunità della premedicazione prima dell'attività fisica.
Evitare l'esposizione allergenica per i pazienti sensibilizzati ad aeroallergeni, anche se tali strategie sono spesso complesse e costose e non vi sono metodi validati per identificare coloro che ne hanno reale vantaggio.

Trattamento delle comorbidità

Alcune comorbidità devono essere considerate nel trattamento globale dell'asma

Principali comorbidità

Rinite e sinusite: la rinosinusite cronica è più spesso associata a forme cliniche di asma grave. Il trattamento della rinite migliora il controllo dell'asma.
Obesità: è più spesso associata a forme cliniche di asma non controllato. La riduzione del peso dovrebbe essere inclusa nel piano di gestione del paziente asmatico; una riduzione del peso di 5-10% può migliorare il controllo dell'asma.
Allergia alimentare e anafilassi: deve essere diagnosticata con test specifici; se accertata occorre fornire un piano di gestione per l'anafilassi e addestrare il paziente all'uso dell'adrenalina auto-iniettabile per il trattamento delle emergenze.
Reflusso gastroesofageo: necessita di trattamento con farmaci specifici nei casi sintomatici.
Ansia e depressione: quando presenti determinano un peggior controllo dell'asma ed una ridotta qualità della vita.

4.2 Asma – valutazione, gestione e terapia dell'attacco d'asma

L'attacco d'asma può costituire un peggioramento acuto o sub-acuto dei sintomi e della funzione polmonare di un paziente in trattamento oppure possono essere la prima manifestazione clinica della malattia.

La gestione dell'attacco o dei peggioramenti dell'asma deve essere considerata un *continuum* che partendo dal piano scritto di autogestione del paziente passa alla gestione dei sintomi più gravi da parte delle cure primarie (PLS-MMG) arrivando nei casi particolarmente severi alle cure avanzate nei punti di emergenza.

La terapia in urgenza si basa sull'uso ripetuto di broncodilatatori a rapida azione mediante distanziatore e successivamente associati a steroidi sistemici. E' necessaria una stretta sorveglianza del paziente per valutare se la crisi si risolve entro pochi minuti o, in alternativa, inviare il bambino nei punti di emergenza se la crisi persiste con comparsa di sonnolenza o segni di confusione o segni clinici di grave compromissione respiratoria.

Infine, è molto importante identificare e rivedere molto frequentemente i pazienti a rischio di morte asma-correlato.

Punti chiave

- Nella gestione dell'attacco d'asma le prime cure dovranno essere avviate dal paziente (o da chi lo ha in carico), con successivo coinvolgimento della rete assistenziale, in base al criterio di gravità (118, Pronto Soccorso, Medici di assistenza primaria, Servizi territoriali).

Caratteristiche dei pazienti a rischio di morte asma-correlata

Storia pregressa di asma quasi-fatale che ha richiesto l'intubazione o la ventilazione
Ospedalizzazione in emergenza negli ultimi 12 mesi
Non uso corrente di ICS o scarsa aderenza alla terapia con ICS
Uso attuale o recente di steroidi sistemici (dopo una recente riacutizzazione o a causa della gravità della malattia)
Uso eccessivo di farmaci <i>reliever</i> (beta2 agonisti a breve durata di azione)
Assenza di un piano scritto per il trattamento dell'asma
Allergia alimentare confermata
Problemi psico-sociali

La gestione delle riacutizzazioni

Come gestire le riacutizzazioni nell'ambito delle cure primarie

Valutare gli aspetti clinici di gravità della riacutizzazione
Valutare la presenza di cause alternative di dispnea acuta (inalazione di corpo estraneo, disfunzione delle prime vie aeree)
Predisporre immediato trasferimento in punti di assistenza avanzata nei casi gravi (confusione mentale, sonnolenza, silenzio toracico)
Iniziare terapia di attacco con dosi ripetute di broncodilatatori a rapida azione

Come gestire il trattamento delle riacutizzazioni in ambito sanitario di II livello

Eseguire un monitoraggio attento e frequente durante il trattamento e modulare la terapia in base alla risposta; se peggioramento o risposta inefficace, trasferire il paziente in punti ad elevata intensità di assistenza.
Decidere la necessità di ospedalizzare sulla base dello stato clinico
Prima della dimissione predisporre: <ul style="list-style-type: none">- l'avvio di un trattamento (con farmaci <i>controller</i> per ridurre il rischio di future riacutizzazioni)- verificare la tecnica inalatoria- promuovere l'aderenza al trattamento- fornire un piano scritto per il trattamento dell'asma
Predisporre una visita di follow-up entro 1 settimana dalla dimissione

Come gestire il follow-up delle riacutizzazioni

Rivedere e comprendere le cause della riacutizzazione
Rimuovere i fattori di rischio modificabili (esposizione a fumo)
Verificare la tecnica inalatoria
Aggiornare il piano scritto per il trattamento dell'asma

L'organizzazione di un programma di gestione globale post-dimissione dopo una riacutizzazione di asma include l'ottimizzazione dell'uso dei farmaci *controller*, la promozione dell'autogestione, la programmazione di controlli regolari: esso è associato a significativi miglioramenti negli esiti a medio e lungo termine della malattia.

4.3 Wheezing – valutazione, gestione e terapia

La valutazione del paziente

L'eterogeneità clinica dei bambini in età prescolare con wheezing diagnosticato dal medico è determinata da alcuni elementi: frequenza, gravità, andamento temporale ed esiti a lungo termine.

Elementi di caratterizzazione del wheezing in età prescolare

Frequenza degli episodi	Occasionale: nella maggior parte dei bambini Frequenti: in alcuni bambini
Gravità degli episodi	Variabile da lieve a grave
Andamento temporale	Soltanto in occasione di infezioni virali o in risposta ad altri <i>fattori scatenanti</i>
Esiti clinici a lungo termine	Wheezing <i>Transient vs Persistent</i>

La gestione del wheezing

La distinzione tra wheezing episodico virale (*Episodi Viral Wheeze, EVW*) e wheezing multitrigger (*Multiple-Trigger Wheeze, MTW*) non è sempre chiaramente distinguibile in tutti i bambini. Alcuni bambini conservano le caratteristiche specifiche EVW o MTW, ma le caratteristiche dei sintomi possono cambiare nel tempo anche se non sono ancora completamente chiariti gli aspetti patologici delle vie aeree che ne sono alla base.

L'impostazione della gestione del wheezing considera essenzialmente 2 aspetti:

- la gestione della terapia giornaliera: mediante farmaci *controller* (ICS o anti-leucotrienici) seguita da regolare follow-up e, nei casi di miglioramento, da progressiva riduzione del dosaggio, fino alla sospensione della terapia quando vi sia un periodo di 3 mesi di assenza di sintomi;
- il trattamento degli episodi di riacutizzazione mediante uso di steroidi per via sistemica nei casi molto gravi di ammissione in ospedale.

4.4 Rinite Allergica

La terapia della RA si avvale di una gestione farmacologica e della immunoterapia allergene specifica (AIT)

La terapia farmacologica

Comprende essenzialmente di 2 categorie di farmaci, gli anti-istaminici per via sistemica o nasale ed i corticosteroidi nasali; inoltre, nei casi di RA con prevalente componente ostruttiva, è stato segnalato un vantaggio nell'uso di anti-leucotrienici. L'uso di docce nasali con soluzioni saline ha dimostrato di essere efficace. I decongestionanti nasali vanno limitati ai primi giorni di trattamento per evitare effetti indesiderati.

La immunoterapia allergene specifica (AIT)

La AIT è il trattamento specifico delle malattie allergiche IgE-mediate. E' indicata nei casi di evidente storia clinica di RA che presentano un numero limitato di sensibilizzazioni clinicamente rilevanti. La AIT va eseguita con preparazioni standardizzate e deve essere avviata da medici esperti nella diagnosi, terapia e follow-up delle malattie allergiche. La concomitante presenza di asma grave è una controindicazione alla AIT.

Punti chiave

Nella gestione delle Rinite Allergica occorre considerare:

- La terapia farmacologica
- L'Immunoterapia allergene specifica
- La *compliance* alla terapia.

5. Educazione Terapeutica

L'OMS definisce **Educazione Terapeutica (ET)** quel processo che “...consiste nell'aiutare il paziente e la sua famiglia a comprendere la malattia ed il trattamento, a collaborare alle cure, a farsi carico del proprio stato di salute ed a conservare e migliorare la propria qualità di vita”. L'OMS, raccomanda di rinforzare l'uso della ET inserendola in tutti i programmi di gestione delle malattie croniche. La ET si basa sulla la realizzazione di una **Alleanza Terapeutica** tra l'equipe curante ed il paziente/famiglia.

In conclusione, la corretta attuazione del processo di ET conduce ad un miglioramento globale del sistema assistenziale per la presa in carico del bambino con asma e/o patologie respiratorie allergiche, consentendo anche di sviluppare e rafforzare la dimensione multidisciplinare dell'equipe medica.

Educazione Terapeutica (ET)	
<i>Definizione</i>	<i>”aiutare il paziente e la sua famiglia a comprendere la malattia ed il trattamento, a collaborare alle cure, a farsi carico del proprio stato di salute ed a conservare e migliorare la propria qualità di vita”.</i>
<i>Fasi di attuazione</i>	<i>Finalità</i>
<i>Fase 1</i> Diagnosi Educativa	Dimensione biomedica (cosa ha) Dimensione cognitiva (cosa sa) Dimensione socio professionale (cosa fa) Dimensione psicologica (quali progetti ha)
<i>Fase 2</i> Contratto Terapeutico	Fissare gli obiettivi da raggiungere al termine del percorso educativo, integrando conoscenze vecchie a nuove e sostituendo modelli cognitivo - comportamentali errati con nuovi schemi.
<i>Fase 3</i> Intervento	Acquisire la consapevolezza di malattia, completare il processo di autovalutazione delle capacità di gestione.
<i>Fase 4</i> Valutazione	Stima delle conoscenze, delle competenze acquisite dal paziente e della percezione positiva del sé (mediante uso di questionari).

Punti chiave

L'Educazione Terapeutica (ET) è basata sulla Alleanza Terapeutica

- comprende le fasi di:
 - Diagnosi Educativa
 - Contratto Terapeutico
 - Fase di Intervento della ET
 - Valutazione
- conduce ad un miglioramento globale del sistema assistenziale per la presa in carico del bambino con asma e/o patologie respiratorie.

6. Qualità della vita nel bambino e nell'adolescente con asma ed allergie respiratorie

L'asma e le malattie allergiche hanno un notevole impatto negativo sulla **qualità di vita** dei pazienti. Il ruolo fondamentale della prospettiva del paziente nella gestione delle patologie croniche viene oggi riconosciuto non solo da clinici e ricercatori, ma anche dalle linee guida internazionali e dagli enti governativi. L'attenzione per il punto di vista soggettivo del bambino/adolescente ha contribuito ad avvicinare la ricerca scientifica alla vita reale, e ad aumentare l'applicabilità delle linee guida alla pratica clinica. Riconoscere e valutare il ruolo e la prospettiva del paziente con asma ed allergie respiratorie comporta una particolare attenzione ad aspetti quali la Qualità della Vita connessa alla salute (*Health Related Quality of Life - HRQoL*), cioè all'impatto che la malattia e la terapia hanno sul paziente, così come percepito dal paziente stesso. Con i bambini diventa particolarmente rilevante valutare anche l'impatto della malattia sui familiari: i genitori diventano infatti protagonisti insieme al bambino della gestione di asma e rinite nella loro globalità (assunzione corretta dei farmaci, monitoraggio dei sintomi, visite di controllo, interventi di prevenzione, cambiamenti nello stile di vita, spese mediche ecc.). La prospettiva soggettiva del paziente rispetto all'impatto della malattia e della può essere misurata mediante questionari che sono stati costruiti e validati appositamente per i bambini e gli adolescenti con asma ed allergie respiratorie e per i loro genitori.

La presenza di malattia coinvolge l'intero nucleo familiare. Occorre ricordare che, in quanto patologie croniche, asma e rinite possono costituire un fattore di stress che non soltanto nelle fasi critiche, ma anche nel lungo periodo altera la qualità di vita dei genitori. Stress, preoccupazione, ansia, disturbi del sonno e diminuita produttività lavorativa, riduzione del benessere, sono i problemi che vengono descritti con maggiore frequenza.

Nei bambini che soffrono di asma, oltre all'impatto dei sintomi sulla qualità della vita, emergono anche limitazioni nello svolgimento di attività fisiche e sportive, disturbi del sonno, problemi di rendimento scolastico. In aggiunta possono essere presenti difficoltà di integrazione con i pari e problemi emotivi quali frustrazione, tristezza, rabbia, paura, vergogna. L'assunzione della terapia farmacologica, la necessità di seguire indicazioni comportamentali e il doversi sottoporre a controlli periodici, vengono inoltre riferiti come aspetti particolarmente disturbanti della patologia asmatica.

Nonostante la rinite allergica venga spesso considerata un disturbo di poco conto, da un punto di vista soggettivo i pazienti pediatrici che soffrono tale patologia lamentano la presenza di sintomi nasali e oculari, ai quali spesso si associa mal di testa, sensazioni di fastidio, alterazione del sonno, fatica e irritabilità. Questo può portare a mancanza di concentrazione e di attenzione e a conseguenti difficoltà di apprendimento, con un impatto considerevole sulla performance scolastica e sulle attività della vita quotidiana. Gestire in maniera adeguata le allergie respiratorie permette di raggiungere e mantenere il controllo della malattia.

Esempi di questionari per la valutazione della Qualità della vita nei bambini e negli adolescenti con allergopatie respiratorie				
Questionario	Patologia	Età (anni)	N° di Item	REF
Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ)	Rinocongiuntivite	6-12	23	Juniper EF et al. 1998
Adolescent rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	Rinocongiuntivite	12-17	25	Juniper EF et al. 1994
About My Asthma (AMA)	Asma	6-14	44	Mishoe SC et al. 1998
Childhood Asthma Questionnaires (CAQ)	Asma	4-7 CAQ-A 8-11 CAQ-B 12-16 CAQ-C	14 23 41	Christie MJ et al. 1993.
How Are You? (HAY)	Asma	8-12 years	72	le Coq EM et al. 2000
Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire (PADQLQ)	Rinocongiuntivite e/o asma	6-16	26	Roberts G et al. 2003
RHINASTHMA-Adolescents	Rinocongiuntivite e/o asma	12-18	30	La Grutta S, et al. 2014
Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)	Asma	7-17	23	Juniper EF et al. 1996
Life Activities Questionnaire for Childhood Asthma	Asthma	4-16 years	71	Creer T1 et al. 1993
Adolescent Asthma Quality of Life Questionnaire (AAQOL)	Asthma	12-17 years	32	Rutishauser C et al. 2001

Punti chiave

- La Qualità della Vita è un parametro irrinunciabile nelle valutazioni dei pazienti con patologie croniche
- La Qualità della Vita è ridotta in diverse dimensioni nei bambini e negli adolescenti con asma e rinite
- Un impatto sulla Qualità della Vita è documentato anche nei genitori dei bambini allergici
- Un adeguato trattamento è in grado di migliorare la Qualità della Vita, fino a raggiungere livelli ottimali.

7. Riferimenti normativi

Il Pediatra di libera scelta (PLS) ha sin dalla nascita del bambino un ruolo importantissimo nella sua presa in carico e nel sostegno alla famiglia. Alla nascita del bambino il PLS è il primo contatto della famiglia con il Sistema Sanitario Nazionale. Il primo esperto in grado di trasferire ai genitori le competenze necessarie a prendersi cura del bambino, a conoscerne le necessità e le modalità di gestione delle diverse fasi della crescita e della malattia.

Il PLS dovrebbe fornire le informazioni relative alle disposizioni di tutela previste per legge per il suo assistito e approntare tutte le procedure di sua competenza, necessarie al riconoscimento della patologia per la fruizione dei benefici previsti per legge, quali le esenzioni dalla partecipazione al costo delle prestazioni e quelle di maggior tutela del bambino nel caso si configurino situazioni di gravità ed handicap nonché quelle relative alle misure a sostegno del reddito, quali il riconoscimento delle invalidità, dell'indennità di frequenza o di accompagnamento.

E' il PLS il medico preposto alla tutela dell'infanzia, dell'età evolutiva e dell'adolescenza, impegnato nella prevenzione, cura e riabilitazione dei bambini e dei ragazzi tra 0 e 14 anni e solo al raggiungimento dei 6 anni di età la famiglia può scegliere di passare dalle cure del pediatra a quelle del medico di Medicina Generale (MMG). Al compimento dei 14 anni, la revoca del Pediatra è automatica ma, nel caso di documentate patologie croniche o situazioni di handicap, la famiglia può chiedere il mantenimento della scelta fino al raggiungimento dei 16 anni di età.

Il passaggio dalle cure dal PLS al MMG rappresenta un momento molto importante, ma non privo di criticità che deve vedere entrambi impegnati nella condivisione delle informazioni e dei protocolli di gestione e cura del bambino/adolescente con malattia cronica, nell'ottica di una presa in carico integrata e condivisa tra tutte le figure sanitarie a vario titolo coinvolte, al fine di garantire la continuità delle cure e delle prestazioni socio-assistenziali e sociali in essere e/o da attivare.

L'attività del PLS/MMG nella definizione e attuazione dei percorsi di cura per la gestione ottimale del bambino/adolescente con asma e allergia nei vari contesti di vita, deve favorire la collaborazione con gli specialisti e i dipartimenti materno infantile delle ASL a cui le scuole frequentate dai loro assistiti afferiscono con l'obiettivo di approntare le misure di tutela utili a garantire la presa in carico e la piena integrazione a scuola dei bambini/adolescenti con malattie croniche in età pediatrica.

Punti chiave

- Il PLS è la prima figura di contatto tra la famiglia e il SSN
- Nel passaggio dal PLS al MMG deve essere garantita la comunicazione/condivisione e delle informazioni sanitarie e socio-assistenziali
- Il PLS/MMG fornisce alla famiglia le informazioni utili a permettere l'accesso alle prestazioni sanitarie e a sostegno del reddito previste per legge agli aventi diritto e approntare la documentazione necessaria.
- Il PLS/MMG favorisce la gestione integrata del bambino/adolescente in collaborazione con gli specialisti e le varie figure sanitarie e socio-assistenziali
- Il PLS/MMG favorisce l'attuazione di percorsi utili alla piena integrazione del bambino/adolescente in ogni ambito di vita con particolare riferimento alla scuola.

Leggi e norme
Legge 23 dicembre 1978 n. 833
"Il servizio sanitario nazionale" Capo IV – Personale Assistenza di base (il Pediatra di libera scelta , <i>il Medico di medicina generale</i>)
Decreto Ministeriale - Ministero della Sanità 28 maggio 1999, n. 329
modificato dal DM 21 maggio 2001, n. 296 e dal regolamento delle malattie rare (DM 18 maggio 2001, n. 279).
"Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a) del decreto legislativo 29 aprile 1998 n.124." (Pubblicato nel Supplemento ordinario n.174/L alla Gazzetta Ufficiale 25 settembre 1999 n. 226) Le malattie croniche e invalidanti danno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo (ticket) delle prestazioni sanitarie correlate. ASMA: CODICE ESENZIONE 007.493
Decreto Ministeriale - Ministero della Sanità - 21 maggio 2001, n. 296
" Regolamento di aggiornamento del decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329 recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124."
Decreto ministeriale - Ministero della Sanità - 18 maggio 2001, n. 279
"Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124." (Pubblicato in Gazzetta Ufficiale 12 luglio 2001, n. 160 Supplemento Ordinario n.180/L)
Decreto ministeriale – Ministero della Salute - 23.11.2012 (G.U. n 33 del 8 febbraio 2013)
"Definizione del periodo minimo di validità dell'attestato di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie"
International Classification of Functioning, Disability and Health – ICF
"standard di valutazione e classificazione di salute e disabilità" La classificazione elenca anche i fattori ambientali che interagiscono a determinare una situazione di disabilità definita come la conseguenza o il risultato di una complessa relazione tra la condizione di salute di un individuo, i fattori personali e i fattori ambientali che rappresentano le circostanze in cui esso vive.
Legge 5 febbraio 1992, n. 104
"Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate" e successive modificazioni Il riconoscimento dell'handicap grave (art. 33) dà diritto al lavoratore o ai familiari (entro il terzo grado) che lavorano, di godere di una riduzione dell'orario di lavoro senza detrazioni economiche (due ore giornaliere o tre giorni al mese, a scelta del lavoratore). La legge prevede una serie di opportunità e diritti per le persone portatrici di una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, tale da determinare una condizione di svantaggio sociale o di emarginazione (agevolazioni per l'abbattimento delle barriere architettoniche, riduzione di ICI, dell'IVA, per l'acquisto o l'adattamento di autoveicoli per disabili motori, integrazione scolastica)
Legge 8 marzo 2000, n. 53
"Disposizioni per il sostegno della maternità e della paternità, per il diritto alla cura e alla formazione e per il coordinamento dei tempi delle città"
DL 26 marzo 2001, n. 151
"Testo unico delle disposizioni legislative in materia di tutela e sostegno della maternità e della paternità, a norma dell'articolo 15 della legge 8 marzo 2000, n. 53"
Legge n. 176 del 27 maggio 1991
"Ratifica ed esecuzione della convenzione sui diritti del fanciullo, fatta a New York il 20 novembre 1989"
MIUR nota prot. n. 2312 del 25/11/2005
"raccomandazioni per la somministrazione dei farmaci a scuola" a firma congiunta dei ministri pro tempore dell'istruzione e della salute

Bibliografia essenziale

- Purdy S, et al Emergency respiratory admissions: influence of practice, population and hospital factors. *Journal of Health Services Research & Policy* 2011; 3: 133–140.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA Global Initiative for Asthma, 2014, <http://www.ginasthma.org/>
- Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA²LEN initiative. *Eur Respir J* 2010; 36: 196–201.
- Chung KF, Wenzel S. ERS/ATS Severe Asthma International Guidelines Task Force. *Eur Respir J*. 2014;44:1378-9.
- Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2011;43:1172-7.
- Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clinical and Translational Allergy* 2012, 2:21.
- WAO White Book on Allergy, Updated 2013
- <http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>
- Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013; 68: 1102–1116.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 suppl): S147–334.
- Brożek JL, Jean Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy and Clinical Immunology* 2010;3;466–476.
- Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, 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.
- Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378: 2112–22.
- Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015; 70: 474–494.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;23:1-298.
- Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:428-33.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59:469-78.
- Childhood Asthma. *The European Lung Book* European Respiratory Society 2013
- Nieto A, Wahn U, Bufe A, et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 516–533.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. World-wide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–43.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62(9):758-66.
- Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest*. 2011;139:640-7.

- Hänninen O, *Knol AB, Jantunen M*, et al. Environmental Burden of Disease in Europe: Assessing Nine Risk Factors in Six Countries. *Environ Health Perspect* 2014; 122:439–446.
- Dick S, Friend A, Dynes K, et al. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. *BMJ Open* 2014;4:e006554.
- Forastiere F, Galassi C, Biggeri A, Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. La frazione dei disturbi respiratori dell’infanzia attribuibile a fattori di rischio modificabili e non modificabili. *Epidemiol Prev* 2005; 29: 67-69.
- Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics*. 2006 Jan;117(1):34-42.
- 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.
- Sleath B, Carpenter DM, Ayala GX, et al. Communication during pediatric asthma visits and child asthma medication device technique 1 month later. *J Asthma*. 2012;49:918-25.
- Butz AM, Halterman JS, Bellin M, et al. Factors associated with completion of a behavioral intervention for caregivers of urban children with asthma. *J Asthma* 2012;49:977-88.
- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008;133:599-609.
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:141-8.
- Cox L. Allergy immunotherapy in reducing healthcare cost. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Apr 17. [Epub ahead of print]
- Senna G, Lombardi C, Canonica GW, et al. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers’ viewpoint. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 26: 668-669.
- Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, et al. Recommendations for assessing Patient-Reported Outcomes and Health-Related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy* 2010;65:290–295.
- Braidò F, Bousquet PJ, Brzoza Z, et al. Specific recommendations for PROs and HRQoL assessment in allergic rhinitis and/or asthma: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy* 2010;65:959–968.
- Indinnimeo L, Bonci E, Capra L, La Grutta S, Monaco F, Paravati F, Passalacqua G, Silvestre G, Duse M. Clinical effects of a Long-term Educational Program for children with asthma - Aironet. A 1-yr randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(7):654-9.
- Indinnimeo L, Chiarotti F, De Vittori V, Baldini L, De Castro G, Zicari AM, Tancredi G, Leonardi L, Duse M. Risk factors affecting quality of life in a group of Italian children with asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(2):235-44.
- Passalacqua G, Canonica GW, Baiardini I. Rhinitis, rhinosinusitis and quality of life in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:40-5.
- Varni, J. W., Limbers, C. A., & Burwinkle, T. M. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 generic core scales. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007; 5:43.

- Majani G, Baiardini I, Giardini A, et al. Impact of children's respiratory allergies on caregivers. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2005;63:199-203.
- Baiardini I, Braido F, Brandi S, et al. The impact of GINA suggested drugs for the treatment of asthma on Health-Related Quality of Life: a GA(2)LEN review. *Allergy* 2008;63:1015– 1030.