

CAPITOLO

2

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

MESSAGGI PRINCIPALI

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

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

EPIDEMIOLOGIA DELL'ASMA: DEFINIZIONI

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

nell'ambito di studi epidemiologici.

Definizione dei termini

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

Definizione delle popolazioni

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

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

irregolare. L'accesso al sistema sanitario è inadeguato.

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

Definizione dei paesi

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

Definizione di asma negli studi epidemiologici

Nonostante le centinaia di articoli su prevalenza e mortalità per asma in popolazioni anche molto diverse, la mancanza di una precisa definizione di asma rende difficoltoso il paragone tra prevalenze riportate nelle diverse parti del mondo. Comunque, l'uso recente di metodi standardizzati per misurare la prevalenza di asma e di malattie accompagnate da respiro sibilante in bambini¹ ed adulti² ha facilitato tali confronti sia a livello regionale che internazionale. Alcuni dati tratti dalla fase 2 dell'International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) hanno permesso il confronto tra diverse popolazioni di iperresponsività delle vie aeree, funzionalità respiratoria, variabilità del picco di flusso e atopia nei bambini^{3,4}. L'European Community Respiratory Health Study (ECRHS)⁵ ha consentito di confrontare in popolazioni diverse l'iperresponsività delle vie aeree, l'atopia ed i sintomi di asma negli adulti, anche se, fino ad ora, questi tre aspetti di asma non sono stati correlati. Poiché dai dati attuali non è emersa una definizione epidemiologica di asma, questionari, prove di iperresponsività delle vie aeree e documentazioni di possibili fattori eziologici, compreso lo stato di atopia, continuano ad essere considerati componenti importanti degli studi epidemiologici sull'asma.

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

asma fatta dal medico o fatta durante un ricovero ospedaliero, e potrebbero rivestire un valore particolare in quanto sono certificate. Tuttavia, bambini di alcune comunità sono affetti da asma che non è stato mai diagnosticato⁸. A completamento delle domande basate sulla diagnosi, si possono utilizzare domande sui farmaci usati e sulle visite di emergenza.

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

Nei paesi abbienti la prova di stimolazione bronchiale con istamina o metacolina rimane il metodo di scelta. In alcune popolazioni, vengono utilizzate anche le prove da sforzo, condotte in condizioni ambientali strettamente controllate, e la provocazione con soluzione salina ipertonica. Queste prove, tuttavia, non misurano la stessa alterazione misurata con le prove di stimolazione bronchiale con istamina e metacolina. In alternativa, si possono eseguire misure ripetute del picco di flusso espiratorio per un periodo di 1 o 2 settimane, per dimostrare la presenza di variabilità. Ciò richiede, tuttavia, un livello di collaborazione difficilmente ottenibile in soggetti sani⁹⁻¹².

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

Valutazione dei fattori eziologici. Dato che l'atopia è spesso associata ad asma, è importante eseguire prove allergometriche cutanee usando un pannello standardizzato di allergeni rilevanti per l'area geografica. Il dosaggio delle IgE specifiche nel sangue costituisce un'alternativa, sebbene più costosa. Il dosaggio delle IgE sieriche totali non è un buon metodo per determinare la presenza di atopia, perché è influenzato dalla risposta immunitaria a parassiti ed altri antigeni ancora da identificare, e quindi non rispecchia accuratamente il dosaggio delle IgE specifiche.

La caratterizzazione dell'ambiente in cui vivono le popolazioni sembra critica al fine di interpretare i risultati di altre determinazioni. L'ambiente può essere caratterizzato dosando

la quantità di allergeni presenti nelle abitazioni (specialmente acari ed allergeni derivanti dal gatto), il fumo passivo e l'inquinamento esterno.

PREVALENZA DELL'ASMA

Bambini

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

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

La **Figura 2-2**, derivata dallo studio ISAAC¹, mostra la prevalenza di respiro sibilante negli ultimi 12 mesi - documentata da questionari scritti - tra bambini di 13-14 anni in

varie popolazioni. I dati mostrano un ampio intervallo di prevalenza di respiro sibilante in popolazioni diverse (in accordo con i dati di **Figura 2-1**), ma consentono di trarre poche conclusioni sui fattori di rischio per respiro sibilante nei bambini.

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

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

Adulti

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

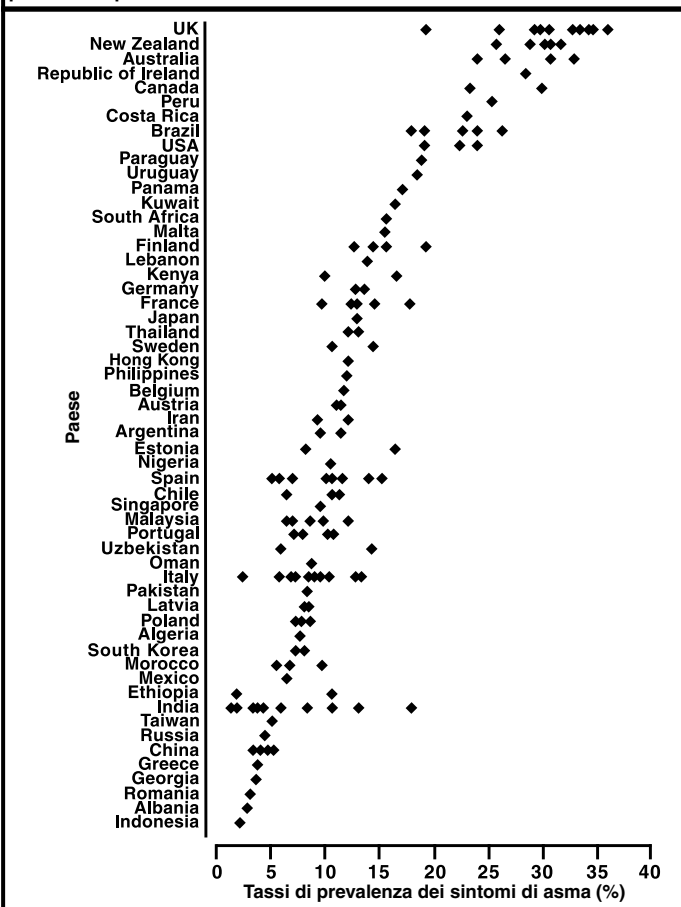
Figura 2-1 Prevalenza di asma nei bambini^{1*}.

Paese	Anno dello studio	Numero	Età	Asma in atto	Asma diagnosticato	Episodi recenti di respiro sibilante	AHR	Atopia (SPT)	Ref.
Australia	82	1,487	8-10	5.4	11.10	21.7	10.1 (I)	38	18
	86	1,217	8-11	6.7	17.3	26.5	10.0 (I)	31.9	18
	91-93	6,394	8-11	10,3	30.2	24.3	18.0 (I)	39.3	16
Aborigeni australiani	91	215	7-12	0,1		8.4	2.8 (I)	20.5	17
Nuova Zelanda	81	813	9	11.1#	27.0		22.0 (M)	45.8 ⁺	18
	88	1,084	6-11	9.1	14.2	22	20.0 (I)		19
	89	873	12	8.1#	16.8	17.9	12.0 (E)		20
Inghilterra	93?	847	8-11		10	23	31 (M)++		21
Germania	95-96	1,887	9-11		7.9	8.1	16 (S)	32.1	22
	95-96	725	5-7		4.1		20.3 (RAST)	23	
	89-90	1,287	9-11	3,4	5.9		8,4 (R)	20,6	24
Danimarca	92-93	744	8-10		6.6		2.3 (E)		25
Spagna		2,842	13-14	4	11	14	11.4 (E)		26
Cina (San Bu)	92	647	12-20			1,1		49	27
Kenya	91	402	9-12	3,3	11.4		10.7 (E)		28
Austria	95	507	12-15		42.2	32.8	14 (S)		29
Stati Uniti (Tucson)	86-97	790	6			26.8		40	30

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

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

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



video questionario che documentasse la prevalenza di respiro sibilante, dovuto probabilmente alla presenza di asma, nell'ultimo anno.

I dati disponibili sull'asma negli adulti più anziani sono pochi. Nonostante alcuni studi abbiano documentato che la prevalenza di asma tra gli anziani è uguale a quella dei gruppi di più giovane età⁴⁹, è stato anche riconosciuto che l'asma negli anziani è sottodiagnosticato⁵⁰. Negli adulti più anziani l'asma è spesso confuso sia con l'insufficienza cardiaca e con la broncopneumopatia cronica ostruttiva, per la somiglianza di alcuni sintomi, sia con le normali modificazioni della funzionalità respiratoria dovute all'età⁵¹. La diagnosi è ancora più difficile da effettuare poiché, in questa fascia di età, le misure della funzionalità respiratoria sono limitate⁵² ed inoltre gli anziani si lamentano meno facilmente dei sintomi di asma ed hanno una minor percezione della dispnea rispetto ai pazienti più giovani⁵³.

MORTALITÀ

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

La scarsa affidabilità dei dati di mortalità è dovuta a molti fattori. La codifica della International Classification of Diseases (ICD-8) è stata rivista nel 1979 e la nuova codifica (ICD-9) ha determinato un aumento artificiale, in alcuni paesi, della mortalità per i soggetti più anziani. Le abitudini diagnostiche

Figura 2-3. Prevalenza di asma nei bambini*.

Paese	Anno	Numero	Età	Asma in atto	Asma diagnosticato	Ref.
BAMBINI						
Australia	82	769	8-11	6.5	12.9	32
	92	795	8-11	9.9	19.3	33
Nuova Zelanda	75		12-18		26.2*	6
	89	435	12-18		34.0	8
Finlandia	77	4,335	12-18	0.1 (riferito dai pazienti)		34
	91	3,059	12-18	2.8 (riferito dai pazienti)		34
Inghilterra	66	1,655	6-7	3.9 (riferito dai pazienti)		35
	90	2,323	6-7	6.1 (riferito dai pazienti)		35
	82	5,556	5-11	3.45 (riferito dai pazienti)		36
	92	5,801	5-11			36
	89	3,403	9-11		10.2	37
Israele	94	4,034	9-11		19.6	37
	80	834	7-12	9 (almeno 1 episodio)		38
	89	802	7-12	13 (almeno 1 episodio)		38
ADULTI						
Australia	81	553	18-55	5.4	9.0	39
	90	1,028	18-55	6.3	16.3	39
Belgio	78	605	17-31	1.2	2.4	40
	91	1,650	17-31	3.7	7.2	40
Finlandia	75	14,468	33-59		2	41
	81	15,317	33-59		2.1	41
	90	12,219	33-59		3	41

*prevalenza cumulativa di asma e/o respiro sibilante

hanno grande importanza perché il criterio clinico utilizzato per diagnosticare l'asma può aver subito dei cambiamenti nel tempo, e l'asma può essere attualmente meglio riconosciuto che nel passato. Nei soggetti più anziani, le cause di morte possono essere state codificate in modo errato, se il paziente era affetto contemporaneamente da asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva. L'errata classificazione dell'asma al momento del decesso ha determinato imprecisione nei dati riguardanti il numero di decessi per asma negli anziani⁵⁴, anche se i tassi di mortalità per asma riportati sono relativamente alti in questa fascia di età^{55, 56}. Quando si paragona la mortalità per asma di nazioni diverse, si devono anche paragonare i tassi di prevalenza per asma negli stessi paesi. Ciò è stato recentemente reso possibile dalla divulgazione dei dati degli studi ECHRS57 ed ISAAC^{1,13,58}.

Questi dati sono riportati in **Figura 2-5**, allo scopo di fornire un paragone dei tassi di mortalità per asma con i tassi di prevalenza di asma grave in 12 paesi⁵⁹.

Nonostante la generale inattendibilità dei dati di mortalità per asma, si ritiene che, per i pazienti al di sotto di 35 anni, l'accuratezza della diagnosi sui certificati di morte sia superiore all'85 per cento^{60,61}. I tassi di mortalità nel gruppo di età da 5 a 34 anni sono, perciò, i più attendibili, anche se basati su un numero ristretto di decessi. Secondo uno studio statunitense, tuttavia, la diagnosi di asma, indicato sui certificati di morte come causa di decesso, ha presentato una bassa sensibilità ma un'alta specificità⁶², suggerendo che l'aumento di mortalità dovuto all'asma difficilmente è stato causato da diagnosi falsamente

positive di asma, e che l'attuale mortalità dovuta all'asma può essere addirittura sottostimata, almeno negli Stati Uniti.

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

Gli studi sulla mortalità per asma dal 1960 mostrano che i tassi di mortalità negli Stati Uniti e in Canada sono inferiori rispetto a quelli di altri paesi, sebbene ci siano ampie variazioni all'interno degli Stati Uniti⁶³. Negli anni '90 le morti per asma sono aumentate in alcune sottopopolazioni distinte degli USA, soprattutto tra i neri che vivono nelle zone più povere al centro delle città⁶³. Negli anni '60 c'è stato un aumento dei tassi di mortalità in Nuova Zelanda, Australia e Gran Bretagna, ed un decennio più tardi, una seconda epidemia di decessi è stata osservata in Nuova Zelanda⁶⁴. L'aumento dei decessi per asma in Nuova Zelanda ha interessato soprattutto i Maori. In Giappone, i tassi di mortalità sono relativamente stabili dagli anni '60. Nella maggior parte dei paesi i decessi per asma si verificano soprattutto al di fuori dell'ospedale. Sono state fatte molte ipotesi per spiegare l'incapacità di molti paesi di diminuire la mortalità per asma al di sotto dello 0.4-0.6/100.000⁶⁵, oltre a quella degli artefatti metodologici. Queste comprendono:

- Aumento della gravità dell'asma. Un aumento generale della gravità di asma aumenta il "pool" di pazienti a rischio di morte.

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

Paese	Anno dello studio	Numero	Età	Asma in atto	Asma diagnosticato	Episodi recenti di respiro sibilante	AHR	Atopia (SPT)	Ref.
Australia	92-93	745	20-44	25.5	11.9	28.1	35.6	56.4	42
(Lismore)	91-92	814	18-55	5.4	17.9	18.8	7.4 {5.6-9.2}	44	42
(Wagga Wagga)	91-92	711	8-55	5.6	18.9	18.6	8.6 {6.5-10.7}	44.3	42
(Busseton)	81	553	18-55	5.4	9.5	17.5	10.6	38.5	39
(Busseton)	90	1,028	18-55	6.3	16.3	28.8	7.9 (H)	41.2	39
Australian Aborigines	90-91	715	20-84	3.3		11.1	7.4	35	43
New Zealand	92-93	1,254	20-44		10.5		26.6(M) {22.7-27.6}	44 {42-45}	5, 44, 45
Belgium	78 91	51,107 44,305	17-31 17-31	1.2 3.7	2.4 7.2		1.2 3.7		40 40
England	92-93 92-93	1,198 1,802	20-44 20-44		12 12	±27 30.3	19.9 {15.5-27.6} 16.5	40 {38-43} 28	5, 44, 45 46
Germany	92-93	1,608	20-44		2.7	17.14	{12-17.5}	35 {34-36} 5,	44, 45
Spain	92-93	1,331	20-44		4	22	10.5 {3.4-21.3}	34.2 {15-43}	5, 44, 45
France	92-93	1,750	20-44		4	14.4	18.5 {16.3-22.8}	35 {28-42}	5, 44, 45
US	92-93	337	20-44		7.1	25.7	18.3	42.5	44,45
Italy	92-93	717	20-44		4	9.5	10 {9.3-11.6}	26 {24-30}	5, 44, 45
Iceland	92-93	469	20-44		3.4	18	7.2	22.5	44, 45
Greece	92-93	309	20-44		2.9	16		25	5, 44, 45
Tristan da Cunha	93	282	3-94		56		46.9	47	47
Switzerland	91	9,651	18-60		6.9		16.4	24.3	48

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

Figura 2-5 Confronto dei tassi di mortalità per asma con la prevalenza di asma grave in 12 paesi⁵⁹.

Paese	Tasso di mortalità per asma ^a	Prevalenza di asma grave ^b	Rapporto
Australia	0.86	8.3	0.10
Canada	0.25	8.0	0.03
England and Wales	0.52	8.7	0.06
Finland	0.21	3.1	0.07
France	0.40	2.8	0.14
Italy	0.23	2.0	0.12
Japan	0.73	2.1	0.35
New Zealand	0.50	8.0	0.06
Sweden	0.12	2.0	0.06
United States	0.47	10.0	0.05
West Germany	0.44	5.0	0.08

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

- **Inefficacia del trattamento.** Spesso il trattamento risulta inefficace nei pazienti giovani, che muoiono per asma probabilmente a causa del mancato uso di farmaci antinfiammatori, della scarsa aderenza al trattamento o dell'inadeguata valutazione della gravità dell'asma (da parte degli stessi pazienti o degli operatori sanitari). È sorprendente che i tassi di mortalità non siano diminuiti in modo più significativo nei giovani di molti paesi, nonostante la riconosciuta efficacia terapeutica dei glucocorticoidi per via inalatoria. Differenze etniche di mortalità esistono in Nuova Zelanda⁶⁴ e negli Stati Uniti⁶³ e possono riflettere differenze su base razziale nella gravità di asma, ma, più probabilmente, tali tendenze sono dovute al basso reddito di queste popolazioni, con la conseguente impossibilità o riluttanza a sottoporsi a cure mediche e possibilità ridotte di poter disporre di glucocorticoidi per via inalatoria.
- **Reazioni a farmaci antiasmatici.** L'uso di isoprenalina forte può essere stato associato con l'aumento di decessi verificatosi negli anni '60 in almeno sei paesi. Inoltre, studi retrospettivi condotti in Nuova Zelanda⁶⁶ ed in Canada⁶⁷ suggeriscono che alte dosi di fenoterolo, un β_2 -agonista a breve durata d'azione, potrebbero essere state associate ad un aumento di decessi per asma ed essere responsabili dell'aumento di mortalità in Nuova Zelanda negli anni '70 e '80. L'associazione di morte per asma con altri β_2 -agonisti non è supportata da solide evidenze. Rimane da dimostrare se polimorfismi nel recettore β -adrenergico costituiscono un fattore di rischio per questi decessi.

MORBILITÀ

La morbilità si riferisce all'impatto della malattia (ospedalizzazione etc.) ed al grado in cui essa influenza la qualità di vita di una persona. I fattori implicati nell'aumento di morbilità dell'asma possono comprendere un aumento della gravità della malattia, il sottotrattamento con farmaci antinfiammatori, l'eccessivo utilizzo di broncodilatatori, ed il ritardo nel richiedere cure mediche nel corso di riacutizzazione. Nei paesi abbienti, anche la povertà sembra essere un fattore di rischio per l'aumento di morbilità⁶³.

Sono disponibili alcuni dati riguardanti la gravità di asma ed il suo grado di influenza sullo stile di vita individuale in diverse popolazioni. Studi condotti in Australia hanno dimostrato che, sebbene l'8-11 per cento dei bambini ed il 6-7 per cento degli adulti siano affetti da asma corrente, circa il 4 per cento di tutti i gruppi di età è affetto da asma di media gravità o grave che richiede l'assunzione regolare di farmaci⁴². Una vasta indagine europea⁶⁸, condotta in più nazioni, ed alcune indagini condotte negli Stati Uniti⁶⁹⁻⁷⁰, forniscono dati sulle conseguenze del controllo dell'asma e del trattamento su una gamma di parametri che valutano l'esito della malattia.

Qualità della vita

Metodi più accurati di misura della morbilità, come, ad esempio, la misura della qualità della vita sono necessari. L'asma è una malattia cronica che può limitare in modo considerevole la vita dei pazienti dal punto di vista fisico, emotivo e sociale, e può anche influenzarne la carriera. A causa dell'asma si possono verificare periodi rilevanti di assenza sia da scuola che dal lavoro^{68,71,72}.

L'importanza dei fattori emotivi e la limitazione della vita sociale possono essere maggiori se i sintomi non sono adeguatamente tenuti sotto controllo. La malattia stessa può causare angoscia, specialmente quando la sua storia naturale non è prevedibile. Un trattamento non appropriato, inoltre, può aumentare tali difficoltà. Molti soggetti asmatici non percepiscono completamente l'impatto della malattia sulla loro vita sociale e dichiarano di condurre una vita "normale". In questi casi, il concetto di normalità potrebbe essere basato su adeguamenti e limitazioni che essi hanno già assimilato nel loro stile di vita, o in alternativa, sulla negazione di queste limitazioni, sul desiderio di "vivere come gli altri".

Scale di valutazione dello stato generale di salute, come il Sickness Impact Profile, comprendente 136 voci⁷³, sono state usate nella valutazione dell'asma. È stato anche proposto un compromesso tra lunghi questionari e misure singole dello stato di salute. Attualmente, sono molto utilizzati, ed ampiamente validati, il Nottingham Health Profile, con 45 voci, ed il SF-36 (forma abbreviata del questionario "Measures of Sickness" per indagini sullo stato di salute generale). Il questionario sullo stato di salute SF-36 è basato su 36 voci selezionate per rappresentare otto aspetti della salute (salute fisica; salute sociale; stile di vita; salute mentale; percezione dello stato di salute; energia/fatica; dolore; salute generale)⁷⁴. In

pazienti affetti da asma di gravità variabile è stato condotto uno studio utilizzando lo SF-36 ed i risultati indicano che molte voci correlavano con la gravità dell'asma⁷⁵, suggerendo che tali scale di valutazione possano essere utilizzate per paragonare diverse popolazioni. Le scale specifiche di valutazione della qualità di vita comprendono domande specifiche sull'asma e molte sono state utilizzate in studi clinici⁷⁶⁻⁷⁸. Il Tayside Asthma Assessment Stamp (per la conservazione delle cartelle cliniche dei pazienti) può essere utilizzato nei consulti di routine per documentare i sintomi mattutini, notturni e durante l'esercizio fisico, il picco di flusso, l'aderenza al trattamento con farmaci inalatori, la perdita di giorni scolastici, lavorativi o delle attività di gioco dovute all'asma⁷⁹⁻⁸⁰. Una versione elettronica del Tayside Asthma Assessment Stamp è disponibile nel sito <http://www.srs.org.uk>

Ricoveri ospedalieri

Le relazioni tra i cambiamenti di prevalenza, i tassi di ospedalizzazione e la mortalità non sono chiare^{31,56}. L'aumento dei tassi di ricovero ospedaliero, osservato in alcuni paesi negli anni '80⁸¹⁻⁸², non sembra dovuto a cambiamenti nella diagnosi o al ricovero di pazienti con asma meno grave, ma sembra, invece, essere correlato ad un aumento di prevalenza dell'asma e ad una maggior gravità della stessa.

È importante sottolineare che cambiamenti nelle abitudini dei genitori o nelle procedure del sistema sanitario potrebbero aver influenzato i tassi di ricovero ospedalieri e questo potrebbe spiegare il fatto che alcuni rapporti hanno riportato una diminuzione dei tassi di ricovero ospedaliero. In Finlandia, a partire dal 1985, l'asma è stato curato più frequentemente in regime ambulatoriale, cosa che ha portato ad un calo dei ricoveri ospedalieri. In Svezia, nonostante la prevalenza di asma nei bambini in età scolare sia aumentata tra il 1985 ed il 1993, i ricoveri ospedalieri sono diminuiti del 45 per cento nei bambini tra 2 e 18 anni ed è stata inoltre osservata una tendenza alla diminuzione del numero totale di giorni di ricovero. Si ritiene che la ragione principale del calo dei tassi di ricovero ospedaliero sia costituita dall'incremento nell'uso di farmaci antinfiammatori, in particolare di glucocorticoidi per via inalatoria⁸³. I dati provenienti dalla Norvegia indicano una diminuzione significativa dei ricoveri reiterati di bambini affetti da asma tra il 1980 ed il 1995, anche in questo caso attribuita all'aumentato uso di farmaci antinfiammatori⁸⁴.

STORIA NATURALE DELL'ASMA

Prima infanzia

L'asma può svilupparsi durante i primi mesi di vita, ma spesso è difficile fare una diagnosi definitiva fino a quando il bambino non è più grande. Nei lattanti, le infezioni virali delle vie aeree sono ritenute le patologie più frequentemente associate a respiro sibilante. Le malattie con respiro sibilante della prima infanzia sono state classificate recentemente⁸⁵. Esiste una correlazione tra la comparsa precoce di respiro sibilante e la riduzione della funzionalità respiratoria prima dello sviluppo di

sintomi, che suggerisce che le ridotte dimensioni polmonari siano responsabili del respiro sibilante di alcuni bambini, che si risolve con la crescita. Il respiro sibilante nel primo anno di vita del bambino non è un indicatore prognostico di asma o della comparsa di asma più grave in momenti successivi dell'infanzia. I bambini che continuano a presentare respiro sibilante nell'infanzia più avanzata, sembrano essere affetti da asma associato ad atopìa. Riacutizzazioni ricorrenti di asma possono essere associate ad esposizione ad allergeni. Nei lattanti suscettibili, l'atopia sembra predisporre le vie aeree alla sensibilizzazione verso allergeni ambientali o irritanti e, pertanto, i bambini possono presentare episodi ricorrenti di respiro sibilante. Alcuni episodi di asma sembrano essere correlati soprattutto all'esposizione ad allergeni, altri sembrano correlati ad infezioni virali⁸⁶ e molti sono attribuibili al concorso di entrambe le cause. Mentre i virus appaiono svolgere un ruolo più importante degli allergeni nell'infanzia, gli allergeni acquisiscono un ruolo maggiore nei bambini prossimi all'età scolare.

Uno studio ha dimostrato che la maggioranza dei bambini di 7 anni con iperresponsività delle vie aeree erano atopici dalla prima infanzia⁸⁷. Un altro studio sullo sviluppo polmonare ha dimostrato che l'asma nell'infanzia può determinare una diminuzione della funzionalità respiratoria di circa il 20 per cento nell'età adulta, indicando la possibilità che l'asma abbia un effetto deleterio sullo sviluppo polmonare⁸⁸. Uno studio successivo, tuttavia, non ha confermato questi dati⁸⁹, e lo studio Childhood Asthma Management Program (CAMP) ha dimostrato che il VEMS era stabile⁹⁰ tra l'età di 5 e 15 anni. Una diminuzione di VEMS, comunque, era associata ad una maggior durata di asma prima del reclutamento nello studio (all'età di 5 anni)⁹¹.

Infanzia

La caratteristica predominante dell'asma infantile è l'associazione con l'allergia. Uno studio condotto in Australia ha indicato, ad esempio, che la sensibilizzazione e l'esposizione agli acari della polvere domestica rappresentano i più importanti fattori predittivi di asma⁹². Il ruolo delle infezioni virali nell'eziologia dell'asma non è chiaro. Nei bambini atopici, le infezioni virali svolgono sicuramente un ruolo importante nelle riacutizzazioni, mentre ci sono pochi dati che suggeriscano una loro diretta implicazione nell'esordio dell'asma. A partire dagli 8 anni, alcuni bambini sviluppano iperresponsività delle vie aeree associata a sintomi di asma di media gravità o grave persistente, mentre altri continuano ad essere affetti da asma lieve intermittente⁹³. Come documentato dallo studio ISAAC, molti bambini affetti da asma soffrono anche di rinite allergica¹.

Lo sviluppo polmonare sembra essere relativamente normale nella maggioranza dei bambini affetti da asma, ma può risultare ridotto nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza in quei bambini con sintomi di asma grave persistente. Uno studio longitudinale condotto su bambini in Nuova Zelanda ha concluso che lo sviluppo, valutato tramite prove spirometriche di funzionalità respiratoria, era ridotto nei bambini con iperresponsività delle vie aeree e/o allergia ad acari della polvere domestica ed

allergeni del gatto⁹⁴. Studi simili condotti in Australia hanno dimostrato che bambini con iperresponsività delle vie aeree avevano una riduzione della funzionalità respiratoria, valutata tramite prove spirometriche, all'età di 18 anni⁹⁵. Tuttavia, non è noto se questo rifletta l'incapacità di raggiungere uno sviluppo completo a causa dell'asma o semplicemente rifletta la presenza su base congenita di polmoni piccoli. È importante notare che la maggioranza degli studi finora eseguiti, che hanno dimostrato uno sviluppo polmonare ridotto in bambini asmatici, sono basati su misure di funzionalità respiratoria condotte prima del trattamento con broncodilatatore, e quindi, hanno misurato solo un'ostruzione reversibile delle vie aeree. La maggior parte degli studi che hanno misurato la funzionalità respiratoria dopo somministrazione di broncodilatatore hanno evidenziato effetti molto piccoli dell'asma sullo sviluppo della funzionalità respiratoria a lungo termine.

Attualmente, il maggior interesse è costituito dalla prognosi a lungo termine dell'asma infantile. Si sostiene spesso che l'asma infantile "scompare" una volta che il paziente sia adulto. Tuttavia, ci sono evidenze epidemiologiche che suggeriscono meno ottimismo^{99,96,97}. Nonostante le difficoltà metodologiche negli studi longitudinali, si è stimato che nel 30-50 per cento dei bambini (soprattutto maschi) l'asma scompare al momento della pubertà, per riapparire spesso nella vita adulta. Fino a due terzi dei bambini asmatici continuano ad avere asma durante la pubertà e la vita adulta. Inoltre, anche quando l'asma è clinicamente scomparso, la funzionalità respiratoria del paziente rimane spesso alterata o persistono iperresponsività delle vie aeree o tosse. La prognosi di asma appare peggiore quando il bambino è affetto da eczema o abbia una storia familiare di eczema.

Va anche sottolineato che il 5-10 per cento dei bambini con asma considerato insignificante, è affetto da asma grave in momenti successivi della loro vita. L'asma infantile non deve mai essere trascurato nella speranza che il bambino semplicemente guarisca. I bambini con asma lieve più facilmente presentano una prognosi favorevole, ma quelli affetti da asma di media gravità o grave continueranno probabilmente a presentare un certo grado di iperresponsività delle vie aeree e saranno a rischio per gli effetti a lungo termine dell'asma durante tutto il corso della loro vita⁹⁷.

Vita adulta

L'asma può esordire nella vita adulta in risposta ad agenti sensibilizzanti presenti nell'ambiente lavorativo e, probabilmente, a seguito dello sviluppo tardivo di atopìa. Le infezioni virali possono, anche in età adulta, causare riacutizzazioni di asma, anche se non esistono dati pubblicati che suggeriscano un ruolo causale nell'esordio di asma. Non è noto quanti pazienti con asma ad esordio tardivo provengano dal gruppo con storia di asma nel passato. Uno studio a lungo termine condotto sull'asma a partire dall'infanzia^{97,98}, ha dimostrato che maggiore era la gravità della malattia durante l'infanzia, maggiore lo era nella vita adulta, e molti dei pazienti in cui i sintomi erano scomparsi continuavano a presentare funzionalità respiratoria alterata, o iperresponsività delle vie

aeree. I pazienti affetti dalle forme di asma più grave, inoltre, erano anche i più atopici.

In attesa di ulteriori studi di conferma, dati del Nurses Health Study suggeriscono una maggior incidenza di asma nelle donne che assumono estrogeni in età post-menopausa⁹⁹.

Rispetto alla storia naturale della ostruzione cronica delle vie aeree, minor attenzione è stata data alla storia naturale dello sviluppo e senescenza polmonare negli adulti asmatici. In età adulta l'asma clinico può essere associato con un aumentato declino del VEMS¹⁰⁰⁻¹⁰². Nei fumatori di mezza età ed in quelli anziani, è praticamente impossibile separare la broncopneumopatia cronica ostruttiva dall'asma basandosi su misure del VEMS. L'iperresponsività delle vie aeree sembra essere associata ad un aumentata riduzione della funzionalità respiratoria. Gli effetti dell'asma, tuttavia, sono variabili e non tutti i soggetti asmatici presentano un rapido declino della funzionalità respiratoria. Si ritiene che l'esordio di asma dopo i 50 anni di età determini un maggiore declino della funzionalità respiratoria rispetto all'esordio in età precedente¹⁰³. Tra i pazienti asmatici adulti, non è raro riscontrare la permanente limitazione del flusso delle vie aeree, come dimostrato da misure di funzionalità respiratoria e dalla tomografia computerizzata (TC), in grado di dimostrare l'esistenza d'alterazioni permanenti delle vie aeree¹⁰⁴. Molti anziani affetti da asma hanno un'importante malattia delle vie aeree e una grave compromissione della funzionalità respiratoria¹⁰⁵.

FATTORI SOCIO-ECONOMICI

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

I dati degli US Centers for Disease Control (CDC) forniscono un'indicazione sull'impatto della malattia sui bambini asmatici rispetto a quelli non asmatici. Dal National Health Interview Survey del 1988 emerge che i bambini asmatici hanno perso 10.1 milioni di giorni scolastici (2 volte il numero di giorni persi dai bambini non asmatici), hanno avuto 12.9 milioni di contatti con medici e 200.000 ricoveri ospedalieri¹⁰⁶. Dalla stessa indagine risulta che circa il 30 per cento dei bambini asmatici subivano alcune limitazioni nell'attività fisica, rispetto al solo 5 per cento dei bambini non asmatici¹⁰⁷.

L'assenza scolastica è stata documentata come una conseguenza negativa dell'asma in studi condotti in India, Australia, Stati Uniti e Regno Unito¹⁰⁸⁻¹¹¹, e può compromettere il rendimento scolastico a lungo termine¹⁰⁴. I tassi di assenza scolastica possono essere un indice indiretto (proxy) della gravità di asma e possono essere correlati con i risultati del

trattamento¹¹². Effetti minori sull'istruzione, anche se difficili da valutare, sarebbero la perdita di tempo di apprendimento dovuta ai sintomi di asma e l'interruzione del lavoro di classe durante l'assunzione di farmaci per via inalatoria.

Le limitazioni dell'attività fisica sono state riportate in studi condotti negli Stati Uniti ed in India^{107,108}. L'apprendimento prescolare e le opportunità di socializzazione sono probabilmente compromesse nei bambini più giovani, impossibilitati a partecipare alle normali attività a causa dell'asma. Un controllo non ottimale della malattia può determinare la perdita di opportunità ricreative sia nel corso dell'infanzia che della vita adulta.

L'asma è stato documentato come causa principale di assenza dal lavoro in molti paesi, tra cui Australia, Svezia e Regno Unito^{106,112-114}. È probabile che i rapporti sottostimino il livello reale di assenze dovute all'asma, poiché i dipendenti, preoccupati per la sicurezza del posto di lavoro, possono scegliere di riferire come causa di assenze lavorative infezioni respiratorie piuttosto che dichiarare un problema di salute cronico quale l'asma. La scelta della professione può essere influenzata dall'asma¹¹⁴ e in alcune zone l'unica fonte di impiego può essere chiaramente non adatta a persone asmatiche.

L'asma non controllato in un membro della famiglia può ostacolare l'efficienza economica di altri membri della famiglia¹¹⁵. Il tempo impiegato per provvedere al familiare asmatico e per procurare i farmaci, così come le elevate spese mediche, possono gravare in modo cospicuo sull'intera famiglia. Un trattamento medico efficace per un soggetto affetto da asma non solo può ripristinare il normale stile di vita dell'individuo ma anche essere un beneficio economico per tutta la famiglia.

“Cause ed effetti” socio-economici

I fattori socio-economici sono rilevanti tra le cause dell'asma, per l'accesso al trattamento e per l'evoluzione clinica¹¹⁶, sebbene la relazione precisa tra fattori socio-economici ed asma possa variare da paese a paese. Uno studio condotto in Zimbabwe ha dimostrato che la vita urbana e i più alti standard economici di vita sarebbero associati ad una maggior prevalenza di ostruzione reversibile delle vie aeree nei bambini¹¹⁷. Ciò potrebbe essere dovuto, in parte, ad un più facile accesso al sistema sanitario e, di conseguenza, ad una percentuale maggiore di diagnosi, ma potrebbe anche rappresentare un incremento reale della prevalenza dei sintomi riferiti ad asma. Nei paesi industrializzati, abitare nei quartieri degradati al centro delle città è associato ad una maggiore prevalenza di sintomi riferiti ad asma¹¹⁰. Abitazioni umide e poco ventilate, colonizzate dagli acari della polvere domestica sono fattori ambientali negativi associati ad un basso stato socioeconomico e al vivere nei quartieri degradati nel centro delle città nei paesi industrializzati.

Studi condotti in Messico¹¹¹, Stati Uniti⁷⁰, Regno Unito¹¹³, Germania¹¹⁴ ed Australia¹¹⁵ indicano che le popolazioni a basso reddito e le minoranze presentano una maggior prevalenza di asma, maggiori tassi di mortalità per asma e maggior morbilità,

valutati in termini di ricoveri ospedalieri e visite al pronto soccorso. Analogamente, i tassi più elevati di morbilità di asma tra le minoranze etniche delle isole del Pacifico in Nuova Zelanda, illustrano chiaramente il legame tra stato socioeconomico, accesso al sistema sanitario ed evoluzione clinica della malattia¹⁹. Alcune rassegne^{118,119} discutono la complessità dei legami tra povertà ed asma.

Costi dell'asma

I costi dell'asma sono stati documentati da molti sistemi sanitari dei paesi industrializzati, tra cui gli Stati Uniti^{115,120,121}, il Regno Unito¹¹³, l'Australia e la Svezia^{111,112}. Una rassegna dettagliata dei costi del trattamento nella Repubblica di Transkei, Sud Africa, fornisce un modello di lavoro per lo studio dei costi dell'asma in paesi in via di sviluppo¹²². Le analisi hanno evidenziato la necessità di differenziare tra i costi diretti e quelli indiretti¹²³. I costi diretti sono relativamente facili da misurare e comprendono i costi dei farmaci, le fatture mediche e gli episodi documentati dell'utilizzo delle strutture sanitarie, come visite mediche e ricoveri ospedalieri. I costi indiretti comprendono gli effetti economici negativi della malattia sull'individuo, la famiglia e la società. Comprendono il “costo” di una mortalità prematura e della perdita di produttività. Al fine di paragonare regioni diverse, si utilizzano i costi diretti.

I costi del trattamento medico dell'asma possono rappresentare una parte cospicua del guadagno familiare. Negli Stati Uniti, si è stimato che questi costi si aggirino tra il 5.5 ed 14.5 percento del reddito familiare totale^{123,124}. In India, l'analoga valutazione del costo del trattamento dell'asma dà un risultato che rappresenta il 9 percento del guadagno annuale pro capite¹⁰⁸.

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

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

Molti studi condotti nel Regno Unito hanno analizzato da vicino la relazione esistente tra il sistema della cura clinica e gli esiti economici. Uno studio ha dimostrato che l'integrazione delle cure di base con quelle di secondo livello è vantaggiosa dal punto di vista dei costi-benefici¹²⁵.

Un altro lavoro ha segnalato che gli interventi affidati al personale infermieristico per migliorare la diagnosi ed il trattamento dell'asma infantile a livello delle cure di base hanno ridotto i costi delle cure ospedaliere¹²⁶. Va comunque notato che queste conseguenze positive vanno riducendosi nel tempo, indicando la necessità di mantenere con forza l'intervento. Le

cure primarie dell'asma affidate a personale infermieristico specializzato nell'asma possono essere associate ad un'evoluzione clinica favorevole e, di conseguenza, ridurre i costi del servizio sanitario¹²⁷. I costi del trattamento degli attacchi acuti di asma sono molto maggiori di quelli richiesti per il trattamento con farmaci preventivi¹²⁸.

Politica sanitaria

L'asma è una malattia curabile, la cui morbilità è evitabile^{129,130}. Sebbene i costi del trattamento preventivo dell'asma sembrano elevati, quelli associati al non trattare l'asma sono maggiori^{129,131-134}. Il trattamento appropriato della malattia costituisce una sfida per gli individui, per il personale sanitario, le organizzazioni sanitarie ed i governi. Altri capitoli di questo documento sono focalizzati sulle strategie per il trattamento dell'asma che possono essere adottate dai singoli e dal personale sanitario, anche se, per minimizzare realmente gli oneri sociali ed economici dell'asma, è richiesta l'azione delle organizzazioni sanitarie e degli enti pubblici.

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
2. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989;2:940-5.
3. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J* 1999;14:4-11.
4. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsche C, Werner B, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J* 1999;14:862-70.
5. Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:314-22.
6. Shaw RA, Crane J, O'Donnell TV, Porteous LE, Coleman ED. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-89. *Arch Dis Child* 1990;65:1319-23.
7. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:633-7.
8. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Prevalence of atopy, asthma symptoms and diagnosis, and the management of asthma: comparison of an affluent and a non-affluent country. *Thorax* 1999;54:606-10.
9. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TD, Jenkinson D, Burney PG, et al. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1368-72.
10. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Cooper S, Burney PG, Tattersfield AE. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:588-93.
11. Neukirch F, Liard R, Segala C, Korobaef M, Henry C, Cooreman J. Peak expiratory flow variability and bronchial responsiveness to methacholine. An epidemiologic study in 117 workers. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:71-5.
12. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982;37:423-9.
13. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
14. Lynch NR, Goldblatt J, Le Souef PN. Parasite infections and the risk of asthma and atopy [editorial]. *Thorax* 1999;54:659-60.
15. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Respir J* 1992;5:921-9.

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

- 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 1999;115:928-36.
42. Peat JK, Gray EJ, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Differences in airway responsiveness between children and adults living in the same environment: an epidemiological study in two regions of New South Wales. *Eur Respir J* 1994;7:1805-13.
 43. Veale AJ, Peat JK, Tovey ER, Salome CM, Thompson JE, Woolcock AJ. Asthma and atopy in four rural Australian aboriginal communities. *Med J Aust* 1996;165:192-6.
 44. Chinn S, Burney P, Jarvis D, Luczynska C. Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1997;10:2495-501.
 45. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
 46. Devereux G, Ayatollahi T, Ward R, Bromly C, Bourke SJ, Stenton SC, et al. Asthma, airways responsiveness and air pollution in two contrasting districts of northern England. *Thorax* 1996;51:169-74.
 47. Zamel N, McClean PA, Sandell PR, Siminovitch KA, Slutsky AS. Asthma on Tristan da Cunha: looking for the genetic link. The University of Toronto Genetics of Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1902-6.
 48. Leuenberger P, Kunzli N, Ackermann-Liebrich U, Schindler C, Bolognini G, Bongard JP, et al. [Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA)]. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:150-61.
 49. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:888-94.
 50. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest* 1999;116:603-13.
 51. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999;13:197-205.
 52. Bellia V, Pistelli R, Catalano F, Antonelli-Incalzi R, Grassi V, Melillo G, et al. Quality control of spirometry in the elderly. The SA.R.A. Study. Salute Respirazione nell'Anziano = Respiratory Health in the Elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1094-100.
 53. Weiner P, Magadle R, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Zamir D. Characteristics of asthma in the elderly. *Eur Respir J* 1998;12:564-8.
 54. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, Latimer KM, et al. Accuracy of asthma statistics from death certificates in South Australia. *Med J Aust* 1992;156:860-3.
 55. Evans RD, Mullally DI, Wilson RW, Gergen PJ, Rosenberg HM, Grauman JS, et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984. *Chest* 1987;91:65S-74S.
 56. Weiss KB, Gergen PJ, Wagener DK. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. *Annu Rev Public Health* 1993;14:491-513.
 57. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
 58. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
 59. Beasley CRW, Pearce NE, Crane J. Worldwide trends in asthma mortality during the twentieth century. In: Sheffer AL, ed. *Fatal asthma*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 13-29.
 60. A Subcommittee of the BTS Research Committee. Accuracy of death certificates in bronchial asthma. Accuracy of certification procedures during the confidential inquiry by the British Thoracic Association. *Thorax* 1984;39:505-9.
 61. Sears MR, Rea HH, de Boer G, Beaglehole R, Gillies AJ, Holst PE, et al. Accuracy of certification of deaths due to asthma. A national study. *Am J Epidemiol* 1986;124:1004-11.
 62. Hunt LW Jr, Silverstein MD, Reed CE, O'Connell EJ, O'Fallon WM, Yunginger JW. Accuracy of the death certificate in a population-based study of asthmatic patients. *JAMA* 1993;269:1947-52.
 63. Asthma-United States, 1982-1992. *Morb Mortal Wkly Rep* 1995;43:952-5.
 64. Sears MR, Rea HH, Beaglehole R. Asthma mortality: a review of recent experience in New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:319-25.
 65. Buist AS. Asthma mortality: what have we

- learned? *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:275-83.
66. Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989;1:917-22.
 67. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-6.
 68. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) Study. *Eur Respir J* 2000;16:802-7.
 69. Rikard KA, Stempel DA. Asthma survey demonstrates that the goals of the NHLBI have not been accomplished. *J Allergy Clin Immunology* 1999;103:S171.
 70. Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA, Ashizawa A, Nixon LL, Johnson CA, et al. Surveillance for asthma-United States, 1960-1995. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:1-27.
 71. Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy* 1997;52:971-7.
 72. Lenney W. The burden of pediatric asthma. *PediatrPulmonol Suppl* 1997;15:13-6.
 73. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981;19:787-805.
 74. Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988;26:724-35.
 75. Bousquet J, Knani J, Dhivert H, Richard A, Chicoye A, Ware JE Jr, et al. Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:371-5.
 76. Hyland ME, Finnis S, Irvine SH. A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers. *J Psychosom Res* 1991;35:99-110.
 77. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47:76-83.
 78. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1103-11.
 79. Neville RG. Effective asthma audit. *The Practitioner* 1995;239:203-5.
 80. Pearson MH, Bucknall CE. Measuring clinical outcomes in asthma. London: *Royal College of Physicians*; 1999.
 81. Anderson HR. Increase in hospital admissions for childhood asthma: trends in referral, severity, and readmissions from 1970 to 1985 in a health region of the United Kingdom. *Thorax* 1989;44:614-9.
 82. Storr J, Barrell E, Lenney W. Rising asthma admissions and self referral. *Arch Dis Child* 1988;63:774-9.
 83. Wennergren G, Kristjansson S, Strannegard IL. Decrease in hospitalization for treatment of childhood asthma with increased use of antiinflammatory treatment, despite an increase in prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:742-8.
 84. Jonasson G, Lodrup Carlsen KC, Leegaard J, Carlsen KH, Mowinckel P, Halvorsen KS. Trends in hospital admissions for childhood asthma in Oslo, Norway, 1980-95. *Allergy* 2000;55:232-9.
 85. Martinez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J* 1998;27 Suppl:S3-8.
 86. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000;181:1875-84.
 87. Clough JB, Williams JD, Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8- year-old children with cough and wheeze. A 12- month longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:755-60.
 88. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Lung function in young adults who had asthma in childhood. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:609-16.
 89. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1325-30.
 90. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
 91. Zeiger RS, Dawson C, Weiss S. Relationships between duration of asthma and asthma severity among

- children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:376-87.
92. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper-responsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy* 1991;21:573-81.
 93. Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:790-5.
 94. Sherrill D, Sears MR, Lebowitz MD, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, et al. The effects of airway hyperresponsiveness, wheezing, and atopy on longitudinal pulmonary function in children: a 6-year follow-up study. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:78-85.
 95. Xuan W, Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Berry G, Woolcock AJ. Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze. Results from a longitudinal population study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1820-4.
 96. Kelly WJ, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:26-30.
 97. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Asthma from childhood at age 21: the patient and his disease. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982;284:380-2.
 98. Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *BMJ* 1969;4:321-5.
 99. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1183-8.
 100. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987;317:1309-14.
 101. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70:171-9.
 102. Lange P. Prognosis of adult asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:350-2.
 103. Vergnenegre A, Antonini MT, Bonnaud F, Melloni B, Mignonat G, Bousquet J. Comparison between late onset and childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1992;20:190-6.
 104. Paganin F, Trussard V, Seneterre E, Chanez P, Giron J, Godard P, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1084-7.
 105. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest* 1991;100:935-42.
 106. *Action against asthma. A strategic plan for the Department of Health and Human Services.* Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2000. Available from: <http://aspe.hhs.gov/sp/asthma>.
 107. Taylor WR, Newacheck PW. Impact of childhood asthma on health. *Pediatrics* 1992;90:657-62.
 108. Mahapatra P. Social, economic and cultural aspects of asthma: an exploratory study in Andhra Pradesh, India. Hyderabad, India: *Institute of Health Systems*; 1993.
 109. Australian Bureau of Statistics. 1989/1990 National Health Survey: asthma and other respiratory conditions. *Australian Cat No 4373.0*, 1991.
 110. Fowler MG, Davenport MG, Garg R. School functioning of US children with asthma. *Pediatrics* 1992;90:939-44.
 111. Anderson HR, Bailey PA, Cooper JS, Palmer JC, West S. Morbidity and school absence caused by asthma and wheezing illness. *Arch Dis Child* 1983;58:777-84.
 112. Thompson S. On the social cost of asthma. *Eur J Respir Dis* 1984;136 Suppl:185-91.
 113. *Action asthma: the occurrence and cost of asthma.* West Sussex, United Kingdom: *Cambridge Medical Publications*; 1990.
 114. Karr RM, Davies RJ, Butcher BT, Lehrer SB, Wilson MR, Dharmarajan V, et al. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:54-65.
 115. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326:862-6.
 116. Higgins BG, Britton JR. Geographical and social class effects on asthma mortality in England and Wales. *Respir Med* 1995;89:341-6.
 117. Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison

- of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991;46:549-53.
118. Partridge MR. In what way may race, ethnicity or culture influence asthma outcomes? *Thorax* 2000;55:175-6.
119. Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax* 2000;55:239-44.
120. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977;296:716-21.
121. Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics* 1993;4:14-30.
122. *NHLBI/WHO workshop report: global strategy for asthma management and prevention*. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 1995. NIH Publication No. 95-3659.
123. Marion RJ, Creer TL, Reynolds RV. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma. *Ann Allergy* 1985;54:31-4.
124. Vance VJ, Taylor WF. The financial cost of chronic childhood asthma. *Ann Allergy* 1971;29:455-60.
125. Integrated care for asthma: a clinical, social, and economic evaluation. Grampian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). *BMJ* 1994;308:559-64.
126. Bryce FP, Neville RG, Crombie IK, Clark RA, McKenzie P. Controlled trial of an audit facilitator in diagnosis and treatment of childhood asthma in general practice. *BMJ* 1995;310:838-42.
127. Hoskins G, Neville RG, Smith B, Clark RA. The link between nurse training and asthma outcomes. *Br J Comm Nursing* 1999;4:222-8.
128. Hoskins G, Smith B, Thomson C, Sculpher M, McCowan C, Neville RG. The cost implications of an asthma attack. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology* 1998;12:193-8.
129. Groban MD, Evans RM, Edgren B, Butt LT, DeStefano A, Fernandes DJ, et al. Clinical benefits and cost reduction associated with a comprehensive asthma management programme at a managed care organization. *Dis Manage Health Outcomes* 1998;4:93-100.
130. Rutten-van Molken MP, van Doorslaer EK, Rutten FF. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980-91. *Soc Sci Med* 1992;35:161-75.
131. Neville RG, Pearson MG, Richards N, Patience J, Sondhi S, Wagstaff B, et al. A cost analysis on the pattern of asthma prescribing in the UK. *Eur Respir J* 1999;14:605-9.
132. Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, Goetsch MA, Greineder DK, Platt R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 1997;277:887-91.
133. 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.
134. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:3-8.