

# Trattamento dell'asma bronchiale lieve: cosa c'è di nuovo?

*Treatment of mild bronchial asthma: what's new?*

**Maria Angela Tosca<sup>1</sup>, Maria Elisa Di Cicco<sup>2</sup>, Maddalena Leone<sup>3</sup>, Amelia Licari<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Centro Allergologico, IRCCS Ospedale Pediatrico G. Gaslini, Genova

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa

<sup>3</sup>Dipartimento di Pediatria - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

<sup>4</sup>S.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

**Corrispondenza:** Maria Angela Tosca **e-mail:** mariangelatosca@gaslini.org

**Riassunto:** In questo articolo vengono evidenziati alcuni importanti aggiornamenti nell'approccio terapeutico dell'asma nella fascia pediatrica, in particolare delle forme lievi.

A partire dal 2019, è stato introdotto un importante cambiamento nel documento *Global Initiative for Asthma* (GINA) per il trattamento dell'asma lieve nei pazienti adulti e adolescenti e nuove evidenze stanno emergendo anche per l'età pediatrica.

**Parole chiave:** asma; bambini; gravità; controllo; corticosteroidi inalatori; broncodilatatori.

**Summary:** This article highlights some critical updates in the therapeutic approach of pediatric asthma, in particular of mild forms.

Starting from 2019, a fundamental change has been introduced in the *Global Initiative for Asthma* (GINA) document for treating asthma in adult and adolescent patients, and new evidence is also emerging for the pediatric age.

**Keywords:** asthma; children; severity; control; inhaled corticosteroids; bronchodilators.

## INTRODUZIONE

L'asma è una delle malattie respiratorie più frequenti, caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree accompagnata da sintomi quali dispnea, respiro fischiante, senso di oppressione toracica e tosse, che possono variare nel tempo in frequenza ed intensità. Questi sintomi possono essere associati ad un'ostruzione variabile del flusso aereo, con bronco-costrizione, ispessimento delle pareti bronchiali ed aumento della produzione di muco (1).

L'asma colpisce circa 300 milioni di persone al mondo, di cui circa 30 milioni di bambini e adulti in Europa, con una percentuale variabile dal 3% al 10% nei paesi del Nord-ovest Europeo (2). In Italia, la prevalenza dell'asma è di circa l'8,9% tra i giovani adulti, del 9,5% e 10,4% rispettivamente tra bambini e adolescenti (3).

Definire la gravità dell'asma e valutarne e monitorarne il controllo sono elementi essenziali per ottimizzarne il trattamento. La misurazione del controllo dell'asma comprende la valutazione dei sintomi e di quei fattori di rischio che aumentano il rischio di riacutizzazioni, favoriscono il declino della funzionalità respiratoria e gli effetti collaterali dei farmaci. Diversi strumenti validati possono essere utilizzati nella pratica clinica per valutare il controllo dei sintomi, come l'Asthma Control Test (ACT), il childhood-Asthma Control Test (c-ACT) e la scala visuo-analogica (VAS) (4). Nel documento *Global Initiative for Asthma* (GINA) il livello di controllo dell'asma è valutato sulla base della frequenza e dell'intensità dei sintomi, sulla necessità di terapia aggiuntiva con broncodilatatori e sulla limitazione delle attività giornaliere (1). La gravità dell'asma è invece un parametro definito retrospettivamente in base al livello di trattamento richiesto per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni. Si tratta pertanto di una caratteristica che si modifica nel tempo e che può essere definita solamente quando il paziente abbia raggiunto un buon controllo dei sintomi da diversi mesi, permettendoci di distinguere forme lievi, moderate e gravi di asma (1).

La maggior parte delle Linee guida per il trattamento dell'asma, tra cui il documento GINA, propongono un approccio "a step" caratterizzato da un crescente incremento nel dosaggio e di

farmaci in base a quanto necessario per ottimizzare il controllo dei sintomi e per minimizzare i rischi futuri correlati alla patologia stessa, quali la mortalità, le riacutizzazioni, la limitazione persistente del flusso aereo e gli effetti avversi della terapia. Al fine di raggiungere tali obiettivi, un trattamento farmacologico appropriato necessita anche di strategie non farmacologiche quali l'educazione del paziente all'auto-gestione di malattia, l'utilizzo corretto dei dispositivi, la profilassi ambientale e la diagnosi ed il trattamento delle possibili comorbidità (1).

## L'ASMA DEFINITA "LIEVE"

L'asma lieve è l'asma che può essere controllata con i farmaci previsti per gli Step 1 o 2 del trattamento secondo l'aggiornamento del documento GINA elaborato nel 2021 (Tabelle 1 e 2).

**Tab: 1:** Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma lieve in adulti e adolescenti (raccomandazioni GINA 2021).

Step 1	Step 2
<b>Opzione 1* (sintomi meno di 4-5 giorni a settimana)</b>	
<u>Farmaci di controllo e al bisogno</u> Basse dosi di CSI + formoterolo al bisogno	
<b>Opzione 2<sup>s</sup> (sintomi meno di 2 volte al mese)</b>	<b>Opzione 2<sup>s</sup> (sintomi più di 2 volte al mese ma meno di 4-5 giorni a settimana)</b>
<u>Farmaci di controllo</u> CSI associati all'uso di SABA al bisogno	<u>Farmaci di controllo</u> Basse dosi giornaliere di CSI
<u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario	<u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario
<i>Altre opzioni:</i> Basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno oppure LTRA assunti giornalmente oppure considerare immunoterapia per acari come terapia aggiuntiva	

CSI: corticosteroidi inalatori; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; SABA: beta2-agonisti a breve durata d'azione

\* Opzione 1: Prima scelta per terapia di mantenimento e al bisogno: utilizzare CSI + formoterolo al bisogno riduce il rischio di riacutizzazioni rispetto all'uso di SABA al bisogno.

<sup>s</sup> Opzione 2: Terapia alternativa di mantenimento e al bisogno: prima di considerare una terapia con SABA al bisogno, è importante verificare l'aderenza terapeutica alla terapia giornaliera di mantenimento.

**Tab: 2:** Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma lieve in età pediatrica (raccomandazioni GINA 2021).

	Bambini (6-11 anni)	Bambini (< 5 anni)
<b>Step 1</b> (sintomi meno di due volte al mese e nessun fattore di rischio di riacutizzazione)	<u>Farmaci di controllo</u> <i>Prima scelta:</i> Basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno <i>Altre opzioni:</i> Basse dosi giornaliere di CSI <u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario	<u>Farmaci di controllo</u> <i>Prima scelta:</i> nessuna <i>Altre opzioni:</i> nessuna <u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario
<b>Step 2</b> (sintomi due o più volte al mese, ma non giornalieri)	<u>Farmaci di controllo</u> <i>Prima scelta:</i> Basse dosi giornaliere di CSI <i>Altre opzioni:</i> LTRA assunti giornalmente oppure Basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno <u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario	<u>Farmaci di controllo</u> <i>Prima scelta:</i> Basse dosi giornaliere di CSI <i>Altre opzioni:</i> LTRA assunti giornalmente oppure brevi cicli intermittenti di CSI da iniziare subito all'insorgenza dei primi sintomi respiratori <u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario

CSI: corticosteroidi inalatori; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; SABA: beta2-agonisti a breve durata d'azione.

Nel complesso, l'asma lieve è il fenotipo più frequente, rappresentando fino al 75% di tutti i soggetti con asma, con una prevalenza mondiale stimata intorno al 3,3% (5).

Solo pochi studi si sono concentrati sulla prevalenza dell'asma in relazione alla sua gravità. Zureik *et al.* ha valutato 1132 pazienti asmatici adulti in uno studio in cui l'asma è stata classificata come lieve, moderata o grave in base al volume espiratorio forzato in un secondo (FEV<sub>1</sub>), al numero di esacerbazioni asmatiche e di ricoveri ospedalieri per asma negli ultimi 12 mesi e all'uso di farmaci inalatori al bisogno. Dei 1132 pazienti asmatici, il 50% aveva un'asma lieve, il 29% un'asma moderata e il 21% un'asma grave (6). In un altro studio Firoozi *et al.* ha utilizzato un indice di gravità e controllo dell'asma basato sulle definizioni delle linee guida canadesi in una coorte di 139.283 adulti ed adolescenti asmatici: la distribuzione dei livelli di gravità era del 63% per l'asma lieve, 23% per l'asma moderata e 14% per l'asma grave (7). Inoltre, lo studio CREDES ha individuato una percentuale del 49% per l'asma intermittente e del 29% per l'asma lieve con una diversa distribuzione della gravità in base all'età: il 69% e il 15% dei bambini sotto i 5 anni avevano asma intermittente o lieve persistente, mentre il 24% e il 38% dei soggetti oltre i 70 anni presentava rispettivamente asma intermittente o lieve (8). Per quanto riguarda i bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, la maggior parte è affetto da asma lieve, mentre i casi di asma grave non superano più del 5% dei casi globali osservati nella popolazione pediatrica. Dati estrapolati da studi epidemiologici confermano che i fenotipi di asma intermittente e lieve persistente rappresentano la maggiore parte nella popolazione pediatrica (5).

## **IL RISCHIO DELL'ASMA LIEVE E L'EVOLUZIONE DELLE STRATEGIE DI TRATTAMENTO**

Sebbene sia noto il concetto di asma come malattia caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree, per molti anni le forme intermittenti e lievi sono state trattate con il solo utilizzo di farmaci sintomatici. Nello specifico, differenti Linee guida hanno suggerito nello Step 1 il solo trattamento con beta-2 agonisti a breve durata d'azione (SABA), pur non avendo questo farmaco proprietà antinfiammatorie (1). L'infiammazione è stata inizialmente considerata un elemento presente solo nelle forme di asma moderato-grave, ritenendo al contrario le forme lievi e intermittenti come condizioni caratterizzate principalmente da iperreattività bronchiale, sebbene già nel 1988 e successivamente nel 1990 alcuni autori abbiano dimostrato la presenza di un marcata componente flogistica nel lavaggio bronco-alveolare in un gruppo di pazienti con asma lieve, sia sintomatici che asintomatici (9).

Anche i soggetti con asma lieve possono presentare periodi di scarso controllo di malattia e talvolta riacutizzazioni anche gravi, potenzialmente fatali. È stato stimato che la frequenza di riacutizzazioni gravi nei pazienti con asma lieve si attesta intorno a 0,12-0,77 per paziente/anno e che circa il 30-40% delle esacerbazioni in questo gruppo di pazienti richiede interventi di emergenza (5). La bassa frequenza e/o la natura in genere non problematica dei sintomi nei pazienti con asma lieve si associa spesso ad una non soddisfacente aderenza terapeutica alla terapia di fondo, in particolare ai CSI, contribuendo ad un uso eccessivo di SABA. L'eccessiva dipendenza dai SABA è peraltro favorita dalla percezione di un rapido sollievo dai sintomi quando tali farmaci vengano utilizzati (10).

Gli eventi avversi correlato all'utilizzo di SABA sono stati argomento di estese ricerche nel tempo. Alcuni di questi effetti, come la tachicardia, i tremori, la cefalea sono dovuti alla perdita di selettività recettoriale, mentre un meccanismo di desensibilizzazione dei recettori  $\beta_2$  determinerebbe una perdita dell'effetto bronco protettivo o una esacerbazione dell'infiammazione a carico delle vie aeree (11, 12). Effetti avversi più gravi includono un'improvvisa broncocostrizione (broncospasmo paradossale), ipokaliemia, infarto miocardico. Inoltre, lo scarso controllo dell'asma è stato strettamente associato all'uso incostante di farmaci "di controllo" e al conseguente abuso di SABA (13).

Evidenze recenti hanno chiarito che l'associazione tra SABA ed eventi avversi non è necessariamente dovuta all'azione diretta di tali farmaci, bensì al fatto che questi farmaci vengono utilizzati preferenzialmente dal paziente rispetto ai CSI o all'associazione CSI-beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e che il loro sovra-utilizzo può mascherare il peggioramento dei sintomi dell'asma (13).

Inoltre, è riconosciuto che l'abuso di SABA è associato ad un aumento del rischio di morte per asma, un dato purtroppo confermato dal report inglese "National Review of Asthma Deaths" che ha dimostrato come un aumento dell'uso di SABA e la mancanza di uso di CSI siano entrambi associati ad un aumento della mortalità (14,15). In particolare, l'analisi condotta su scala nazionale in Gran Bretagna sui decessi per asma nel 2014 ha mostrato come il 9% delle morti correlate all'asma si verificavano nei pazienti trattati con solo SABA e che il 39% era associato ad una eccessiva prescrizione di SABA (16). Queste preoccupanti osservazioni sono state supportate da studi meccanicistici che mostrano come l'uso regolare di SABA, anche solo una volta a settimana, sia associato ad un aumento della broncocostrizione da sforzo e ad infiammazione allergica delle vie aeree, e da studi che dimostrano che l'erogazione di tre o più inalatori di SABA all'anno (utilizzo 3-4 volte a settimana) sia associato ad un aumento delle riacutizzazioni asmatiche e ad aumentata mortalità (17,18).

Non sorprende, quindi, che nel 2014 il documento GINA abbia ristretto l'utilizzo dei SABA ai pazienti con una frequenza di sintomi pari o inferiore a due volte al mese ed assenza di fattori di rischio per riacutizzazioni. La preoccupazione legata ai rischi connessi all'approccio ormai datato di trattare l'asma lieve con il solo SABA ha portato, nell'aprile 2019, alla pubblicazione di nuove raccomandazioni. In sostanza, la nuova strategia non supporta più la sola terapia con SABA allo Step 1 di trattamento, ma include l'utilizzo al bisogno dell'associazione CSI-formoterolo. Tale indicazione, *off-label* in età pediatrica nella maggior parte dei Paesi, è stata formulata tenendo conto dell'ampio profilo di sicurezza già dimostrato circa l'utilizzo di CSI e CSI- LABA, rispetto ai SABA in monoterapia. Queste raccomandazioni sono basate su evidenze estrapolate da diversi studi come SYGMA 1 e 2 (*Symbicort Given As Needed in Mild Asthma*) che supportano l'uso di tale associazione come terapia al bisogno e mostravano la non inferiorità della combinazione budesonide-formoterolo al bisogno, rispetto alla terapia di mantenimento con CSI (e SABA al bisogno), nel ridurre il tasso annuo di riacutizzazioni gravi nei pazienti con asma lieve (19).

I risultati dei recenti studi START (*Symbicort Turbohaler Asthma Reliever Therapy*) e PRACTICAL (*PeRsonalised Asthma Combination Therapy with an Inhaled Corticosteroid And fast-onset Long-acting beta agonist*) hanno avvalorato questi risultati non supportando la monoterapia con SABA (20).

Partendo da tali presupposti, le linee guida GINA 2020 hanno ulteriormente sconsigliato l'utilizzo del SABA in monoterapia nello Step 1 e raccomandato la somministrazione di basse dosi di CSI ogniqualvolta venga utilizzato il SABA oppure basse dosi giornaliere di CSI continuative nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, e la combinazione al bisogno di basse dosi di CSI e formoterolo come terapia preferenziale, negli adolescenti e negli adulti.

Nell'aggiornamento del 2021, GINA sottolinea che la somministrazione di CSI associata all'uso di SABA al bisogno è preferibile alla somministrazione quotidiana di CSI nei bambini di 6-11 anni di età con una frequenza di sintomi inferiore a due volte al mese (Step 1), essendo altamente probabile in questo gruppo di pazienti una scarsa aderenza terapeutica (Tabella 2). Qualora i sintomi siano presenti due o più volte al mese (Step 2) è invece raccomandata la somministrazione quotidiana di CSI a basse dosi sempre nei bambini di 6-11 anni (1).

Nel gruppo di adolescenti e adulti viene suggerito un approccio a 2 opzioni basato sulle evidenze circa gli esiti, con le due scelte di farmaci *controller* e *reliever* in base alla gravità dell'asma (Tabella 1). Nello specifico, l'opzione 1 accorpa gli Step 1 e 2 suggerendo la combinazione di basse dosi di CSI e formoterolo come terapia *reliever* di prima scelta, mentre l'opzione 2 suggerisce la somministrazione di CSI ogniqualvolta venga utilizzato il SABA come alternativa nello Step 1. L'opzione 2 rappresenta un'alternativa qualora l'opzione 1 non sia possibile o non sia preferita dal paziente che non presenta riacutizzazioni con la terapia di controllo in atto. Prima di considerare un approccio con SABA come terapia *reliever*, è comunque importante verificare l'aderenza terapeutica del paziente alla terapia di controllo quotidiana (1).

Nella scelta tra le due opzioni principali raccomandata nello Step 2 per gli adolescenti, è opportuno tenere in considerazione alcuni fattori: i) la presenza di uno o più fattori di rischio non

modificabili per l'insorgenza di riacutizzazioni o di perdita progressiva di funzione polmonare (tra cui storia di riacutizzazioni molto gravi o quasi-fatali, persistente esposizione ad allergeni rilevanti, abitudine al fumo, importanti comorbidità, bassi valori di FEV<sub>1</sub> e incremento degli indicatori di infiammazione bronchiale (eosinofilia nel sangue o nell'espettorato, aumento dell'ossido nitrico esalato [FeNO]); ii) l'attitudine del paziente all'autogestione e la capacità di essere un buon percettore dei sintomi; iii) le precedenti esperienze di trattamento, inclusi i possibili effetti collaterali.

## IL CONTROLLO DELL'ASMA

Il controllo dei sintomi asmatici e la riduzione del rischio futuro di peggioramento correlato alla patologia costituiscono l'obiettivo a lungo termine per una gestione ottimale dell'asma. Il monitoraggio del controllo dell'asma aiuta a determinare se la terapia farmacologica è adeguata alla gravità e a modificare la terapia in base all'andamento dei sintomi con l'approccio "step by step". GINA identifica tre livelli di controllo dell'asma: asma ben controllato, parzialmente controllato e non controllato (1).

Per la valutazione del controllo dell'asma, il documento GINA suggerisce di valutare le ultime quattro settimane prendendo in considerazione la frequenza dei sintomi, l'uso del broncodilatatore, il numero dei risvegli notturni e le limitazioni delle normali attività quotidiane, nonché i fattori di rischio che possono essere responsabili di scarsi risultati futuri (1). La valutazione della funzionalità respiratoria, in particolare il FEV<sub>1</sub>, fa parte delle misure oggettive utili a valutare il controllo dell'asma, ma non sempre, soprattutto nelle forme di asma lieve, lo rappresenta, anche se è utile per valutare la gravità dell'asma e la risposta al trattamento. La spirometria va, perciò, effettuata alla diagnosi, dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia e poi periodicamente, soprattutto nei bambini e nei soggetti a rischio più elevato di riacutizzazioni o di declino della funzionalità respiratoria (1).

Recenti evidenze dimostrano che il controllo ottimale dell'asma in età pediatrica è difficile da raggiungere nella pratica clinica quotidiana. Sebbene siano stati fatti importanti progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici dell'asma e nonostante lo sviluppo e l'implementazione di Linee guida internazionali e di nuovi farmaci per il suo trattamento, molti pazienti in età pediatrica presentano ancora una condizione di asma non controllata.

Alcuni lavori recentemente pubblicati e derivati dallo studio "Control'Asma" mettono in risalto un'importante informazione: la valutazione della percezione dei sintomi (VAS) e la raccolta di punteggi e scale utili al monitoraggio di malattia possono essere strumenti semplici per avere informazioni immediate sulla condizione del paziente, sia per quanto riguarda gli aspetti clinici che funzionali (21-23). Uno dei principali e più comuni ostacoli che si incontrano nella gestione dell'asma in età pediatrica è infatti riuscire ad ottenere una buona *compliance* ai trattamenti, in particolare ai farmaci di controllo a lungo termine. Non sorprende che la *compliance* sia peggiore negli adolescenti e nell'asma lieve rispetto all'asma moderato o grave (23) e molti studi dimostrano che una *compliance* non adeguata è associata a uno scarso controllo dei sintomi e a una ridotta qualità della vita.

## CONCLUSIONI

Il trattamento dell'asma nei bambini rappresenta ancora una sfida importante nella pratica clinica, spesso ostacolata dalla scarsa *compliance* terapeutica. Attualmente sono disponibili diverse strategie di trattamento e basse dosi di CSI consentono di mantenere in condizioni di buon controllo la maggior parte dei bambini asmatici, in particolare quelli con infiammazione di tipo 2 (atopia, eosinofilia, aumento del FeNO).

Le Linee guida internazionali stanno cambiando l'approccio al trattamento delle forme lievi di asma, sottolineando l'importanza dei farmaci antinfiammatori da somministrare insieme ai broncodilatatori, ma probabilmente questa evoluzione richiederà tempo per essere conosciuta ed applicata nella pratica clinica.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2021. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed December 2021.
- (2) Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y, et al. European Lung white book- Respiratory Health and disease in Europe. Available at <https://www.ers-education.org>. Accessed December 2021.
- (3) Baldacci S, Simoni M, Maio S, et al. Prescriptive adherence to GINA guidelines and asthma control: An Italian cross-sectional study in general practice. *Respir Med*. 2019;146:10-7.
- (4) Licari A, Brambilla I, Marseglia A, et al. Difficult vs. Severe Asthma: Definition and Limits of Asthma Control in the Pediatric Population. *Front Pediatr*. 2018;6:170.
- (5) Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007; 62: 591-604.
- (6) Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross-sectional study from European Community respiratory health survey. *Br Med J* 2002; 325: 411-414.
- (7) Firoozi F, Lemièrè C, Beauchesne MF, et al. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax*. 2007; 62: 581-587.
- (8) Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. Paris: CREDES. 2000; Rapport n. 1290.
- (9) Foresi A, Bertorelli G, Pesci A, et al. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission. *Chest*. 1990;98:528-535.
- (10) Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015;60:455-468.
- (11) Billington CK, Penn RB, Hall IP.  $\beta$ 2 Agonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:23-40.
- (12) Magee JS, Pittman LM, Jette-Kelly LA. Paradoxical bronchoconstriction with short-acting beta agonist. *Am J Case Rep*. 2018;19:1204-1207.
- (13) Martin MJ, Harrison TW. Is it time to move away from short-acting beta agonists in asthma management? *Eur Respir J*. 2019;53:1802223.
- (14) Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of  $\beta$ -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-506.
- (15) Levy M, Andrews R, Buckingham R, et al. Why Asthma Still Kills: The National Review of Asthma Deaths (NRAD). London, Royal College of Physicians, 2014.
- (16) Nwaru BI, Ekstrom M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting  $\beta$ 2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55:1901872.
- (17) Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med* 2000;94:767-71.
- (18) Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, et al. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993; 342:833-7.
- (19) O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876.
- (20) Fingleton J, Hardy J, Baggott C, et al. Description of the protocol for the PRACTICAL study: a randomised controlled trial of the efficacy and safety of ICS/LABA reliever therapy in asthma. *BMJ Open Resp Res*. 2017;4:e000217.
- (21) Tosca MA, Licari A, Pistorio A, et al.; "Control'Asma" Study Group. Control'Asma Project: new insights. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 26:23-25.

- (22) Tosca MA, Pistorio A, Silvestri M, et al. The comparison between children and adolescents with asthma provided by the real-world “Control’Asma” study. *J Asthma*. 2021:1-6.
- (23) Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G, et al. The real-world “Control’Asma” study: a nationwide task-force on asthma control in children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49:32-39.