

# STUDIO P.A.C.I.S. (POINT OUT ASTHMA CONTROL ITALIAN SURVEY) IL CONTROLLO DELL'ASMA IN ITALIA MISURATO CON ACT (ASTHMA CONTROL TEST)

G. BETTONCELLI, M.S. MAGNONI\*, C. FASSARI\*, R. TOSATTO\*, P. DI BLASI\*, R. DE MARCO\*\*,  
B.F. NOVELLETTA, G.P. MAZZAGLIA, G. CARAMORI\*\*\*

Gruppo PACIS della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Firenze;

\*Direzione Medica, GlaxoSmithKline, Verona; \*\*Unità di Epidemiologia e Statistica Medica, Dipartimento di Medicina ed Igiene, Università di Verona; \*\*\*Centro di Ricerca su Asma e BPCO, Università di Ferrara

## INTRODUZIONE

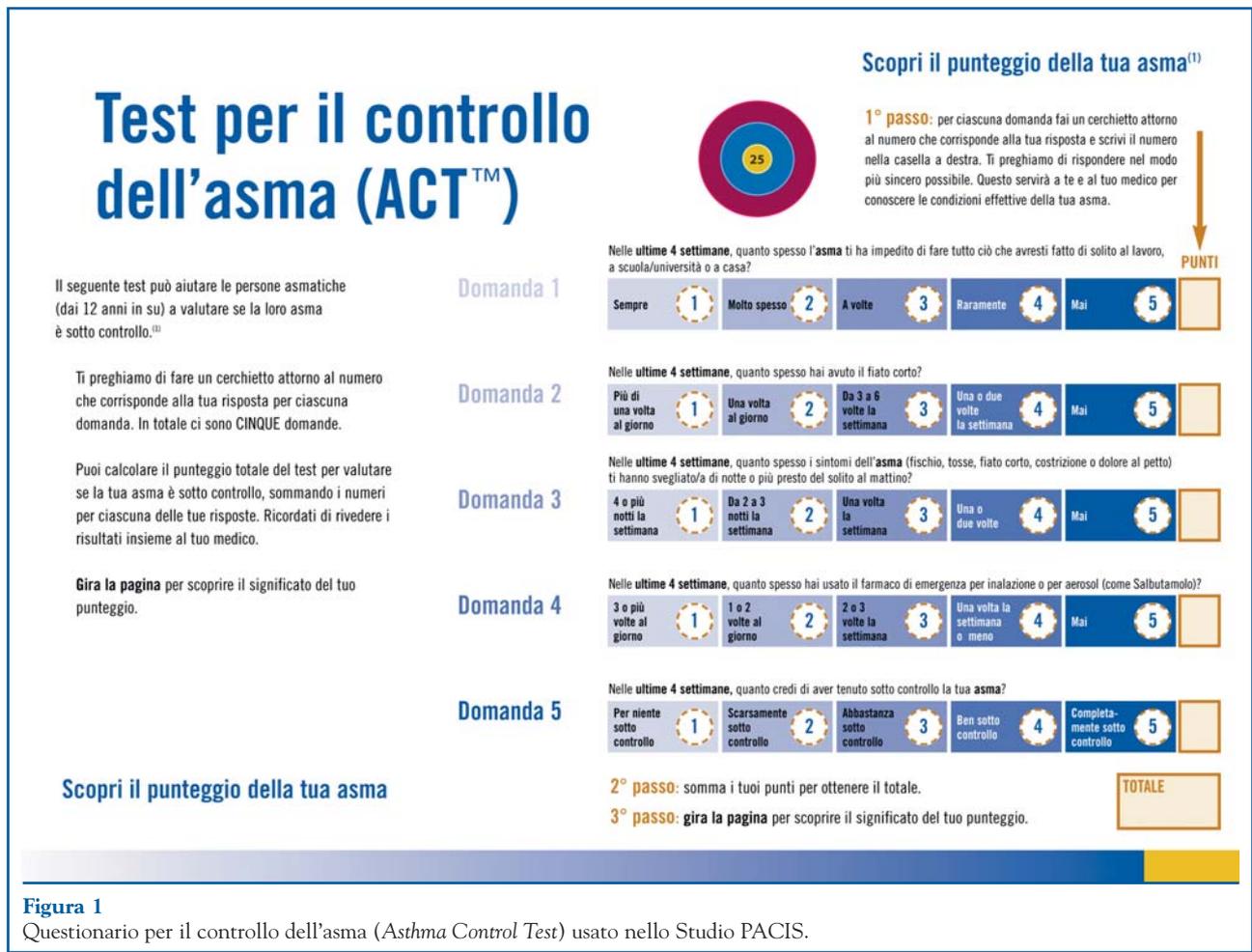
Sebbene autorevoli linee guida internazionali e nazionali abbiano definito in modo chiaro da più di una decade gli obiettivi per una corretta diagnosi e trattamento dei pazienti asmatici, queste indicazioni non sembrano ancora sufficientemente applicate nella pratica clinica del Medico di Medicina Generale (MMG)<sup>1</sup>. Sfortunatamente i problemi che quotidianamente i MMG incontrano nella gestione pratica dei pazienti asmatici non sempre trovano nelle linee guida risposte adeguate, e le indicazioni che esse contengono spesso non sono facilmente trasferibili nella comune pratica clinica quotidiana del MMG. Il concetto di "controllo" dell'asma bronchiale (da qui in seguito chiamata semplicemente asma), ad esempio, come formulato nelle linee guida del Progetto Mondiale Asma (*Global Initiative for Asthma* – GINA), dovrebbe rappresentare il punto di arrivo di un percorso gestionale nel quale sono rispettate tutte le raccomandazioni diagnostico-terapeutiche che si fondano sulle migliori evidenze scientifiche della letteratura, secondo l'approccio della medicina basata sulle evidenze<sup>2</sup>. Un corretto percorso diagnostico, la valutazione dello stadio di gravità della malattia, l'impostazione di una terapia razionale comprendente anche l'educazione del paziente e un programma di monitoraggio, dovrebbero costituire gli obiettivi grazie ai quali si realizza un corretto intervento medico. Tra le cause che contribuiscono a rendere poco applicate le linee guida del Progetto Mondiale Asma nella pratica quotidiana del MMG vi è probabilmente un uso insufficiente degli strumenti diagnostici necessari al monitoraggio del paziente e alla valutazione del grado di controllo della sua malattia. Questa carenza spiega perché sintomi poco intensi, ma comunque in grado di limitare fortemente la vita del paziente, siano sovente ignorati dal medico, così da non indurre a una rivalutazione critica dell'efficacia della terapia antiasmatica in corso. Studi epidemiologici osservazionali condotti in Italia<sup>3,4</sup> e il grande studio clinico controllato multicentrico internazionale noto con l'acronimo di GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*)<sup>5</sup>, hanno infatti dimostrato che nella pratica clinica il controllo dell'asma è ancora lontano dall'essere raggiunto. In Italia vi è un'elevata percentuale di pazienti asmatici che riferisce sintomi diurni e notturni<sup>3,4</sup> e che a

causa del mancato controllo dell'asma, necessita di visite mediche non programmate, visite al pronto soccorso e ricoveri in ospedale per episodi di riacutizzazione asmatica<sup>6,7</sup>. Le cause del mancato controllo dell'asma possono essere diverse, in particolare un trattamento farmacologico inappropriato e/o la scarsa adesione dei pazienti alla terapia farmacologica raccomandata<sup>2</sup>. Tuttavia, un potenziale ulteriore e importante motivo di scarso controllo dell'asma è la tendenza da parte di alcuni pazienti asmatici a sottovalutare l'intensità e la frequenza dei propri sintomi, rivolgendosi al medico solo tardivamente, spesso quando l'asma è già completamente fuori controllo<sup>4</sup>.

Sulla base di queste informazioni è stato creato un semplice questionario (5 domande) identificato col nome di *Asthma Control Test* (ACT; Fig. 1) che permette al paziente asmatico di auto-monitorare il controllo della propria malattia, aiutandolo a capire quando rivolgersi al proprio medico curante<sup>8</sup>. In associazione alla spirometria e al monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF), l'ACT sembra rappresentare un importante ausilio a disposizione del medico curante per la diagnosi, il monitoraggio e l'impostazione del trattamento terapeutico<sup>8,9</sup>.

Non sono disponibili in letteratura dati che permettano di stimare quale sia in Italia il livello di controllo della malattia raggiunto nei pazienti asmatici assistiti dal MMG e che sono in trattamento esclusivamente con glucocorticoidi per via inalatoria. Inoltre, non esistono studi condotti in Italia su un grande campione di popolazione generale che permettano di valutare il livello di sottodiagnosi di asma nei pazienti afferenti agli ambulatori dei MMG.

Sulla base di queste considerazioni è stato realizzato in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG; [www.simg.it](http://www.simg.it)) uno studio osservazionale chiamato con l'acronimo PACIS (*Point out Asthma Control Italian Survey*). L'obiettivo primario era quello di misurare il controllo o meno dell'asma in una popolazione italiana di pazienti adulti trattati negli ultimi 12 mesi con soli glucocorticoidi per via inalatoria (almeno 3 confezioni prescritte) in associazione o meno a broncodilatatori a breve durata d'azione. Secondariamente, lo Studio PACIS intendeva altresì:



**Figura 1**  
Questionario per il controllo dell'asma (Asthma Control Test) usato nello Studio PACIS.

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>a. misurare i diversi livelli di controllo dell'asma nella stessa popolazione di pazienti sopra individuata;</li> <li>b. misurare i diversi livelli di controllo dell'asma nella sottopopolazione di asmatici in trattamento continuativo nelle quattro settimane precedenti l'arruolamento nello studio, usando il questionario ACT;</li> <li>c. misurare la proporzione di pazienti, in trattamento continuativo e non, nelle quattro settimane precedenti l'arruolamento, privi di una precedente diagnosi di asma ma risultati affetti da patologia asmatica sulla base delle risposte del questionario usato nell'indagine</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>d. misurare il numero di visite al pronto soccorso, ricoveri in ospedale o nei reparti di terapia intensiva e visite specialistiche (allergologiche e pneumologiche) per riacutizzazione asmatica nella popolazione arruolata e nelle sottopopolazioni individuate, con riferimento ai 12 mesi precedenti l'arruolamento.</li> </ul> <p>In questo articolo vengono illustrati solo i risultati relativi alla parte dei pazienti asmatici ai quali è stato som-</p> |
|---|---|

1. Negli ultimi 12 mesi ha mai avuto sibili o fischi nel torace?
  - Le è mai capitato di trovarsi completamente senza respiro quando sentiva i sibili?
  - Le è mai capitato di sentire i sibili o fischi anche quando non aveva il raffreddore?
2. Negli ultimi 12 mesi si è mai svegliato con la sensazione di costrizione al torace?
3. Negli ultimi 12 mesi ha mai avuto un attacco improvviso di mancanza di respiro durante il giorno mentre era a riposo?
4. Negli ultimi 12 mesi ha mai avuto un attacco improvviso di mancanza di respiro dopo uno sforzo intenso?
5. Negli ultimi 12 mesi si è mai svegliato con un attacco improvviso di mancanza di respiro?
6. Negli ultimi 12 mesi si è mai svegliato per un attacco di tosse?

**Figura 2**  
Questionario ECRHS usato nello Studio PACIS (per gentile concessione del prof. Roberto De Marco, Unità di Epidemiologia e Statistica Medica, Dipartimento di Medicina ed Igiene, Università di Verona).

ministrato il questionario ACT. I dati di sottodiagnosi dei pazienti asmatici saranno oggetto di successive analisi.

## DISEGNO DELLO STUDIO

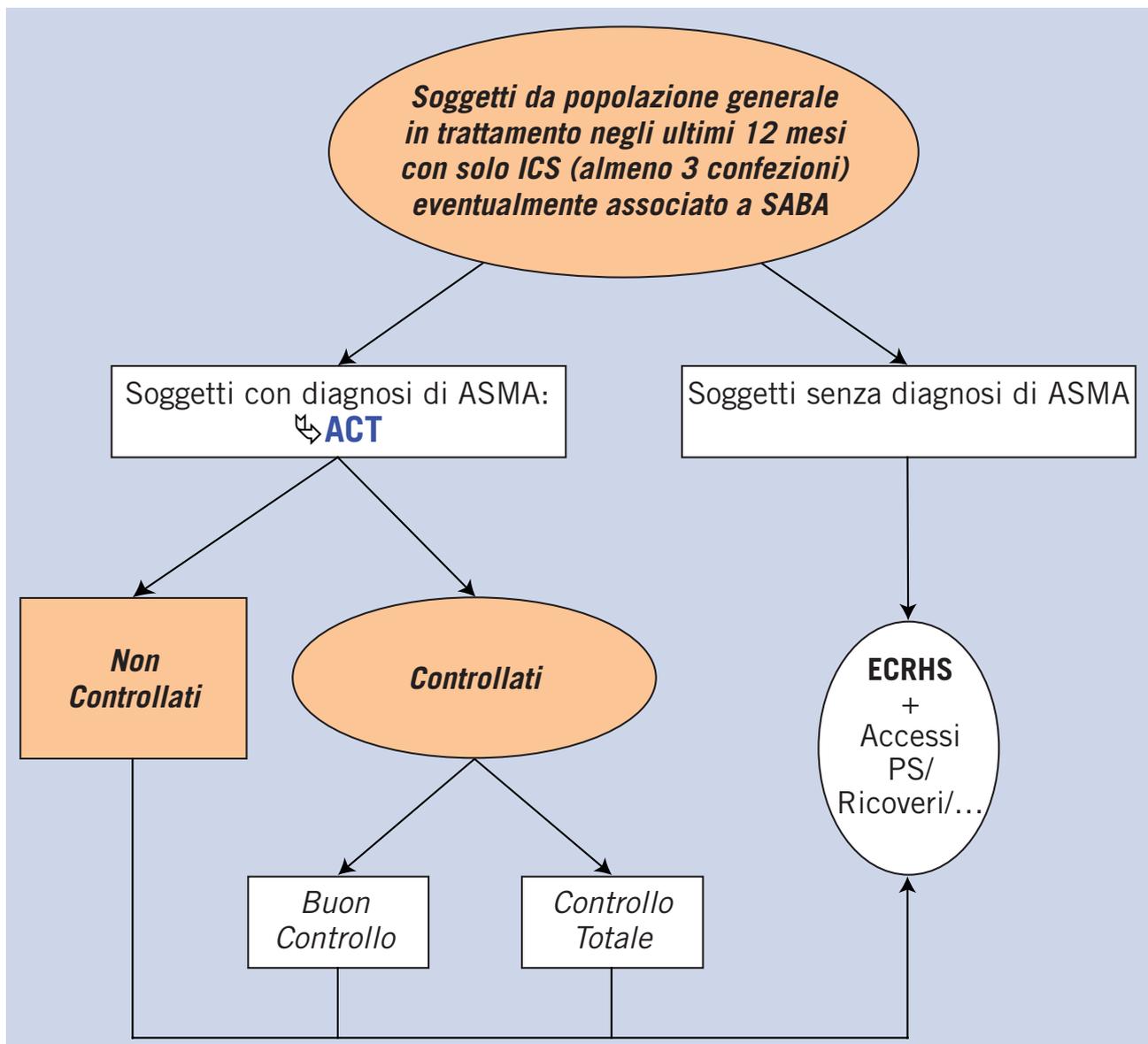
Lo Studio PACIS è uno studio osservazionale, multicentrico, nazionale, trasversale, condotto presso l'ambulatorio dei MMG italiani. Il suo disegno generale è illustrato nella Figura 3.

Lo studio è stato condotto dal settembre 2005 al gennaio 2006 e ha coinvolto 540 MMG distribuiti in 15 regioni italiane e rappresentanti circa l'1,2% dei MMG attivi sul territorio nazionale. La Figura 4 illustra la distribuzione geografica dei partecipanti. I medici ricercatori sono stati selezionati dalla SIMG sulla base della disponibilità a partecipare allo studio e del possesso dei requisiti tecnici necessari, in particolare la dotazione di un archivio pazienti informatizzato. Ogni ricercatore, attraverso un

apposito software di estrazione, ha individuato nel proprio archivio i pazienti adulti (età  $\geq 18$  anni) di entrambi i sessi che negli ultimi 12 mesi precedenti avevano ricevuto la prescrizione di almeno tre confezioni di glucocorticoidi per via inalatoria (beclometasone, flunisolide, budesonide, fluticasone) da soli o in associazione preconstituita con broncodilatatori a breve durata d'azione. Tra questi, i primi 10 soggetti individuati e più recenti per data dell'ultima visita registrata sono stati contattati dal medico curante per fissare, una volta informati adeguatamente sullo studio, la visita di arruolamento.

Ai soli pazienti con diagnosi nota di asma è stato fatto compilare il questionario di valutazione del controllo della malattia ACT (Fig. 1), dove il controllo dell'asma viene misurato attraverso un punteggio ricavato dalla risposta ad alcune semplici domande.

A tutti i pazienti (asmatici e non asmatici) si chiedeva di compilare il questionario ECRHS (Fig. 2) sui distur-



**Figura 3**

Disegno generale dello Studio PACIS.

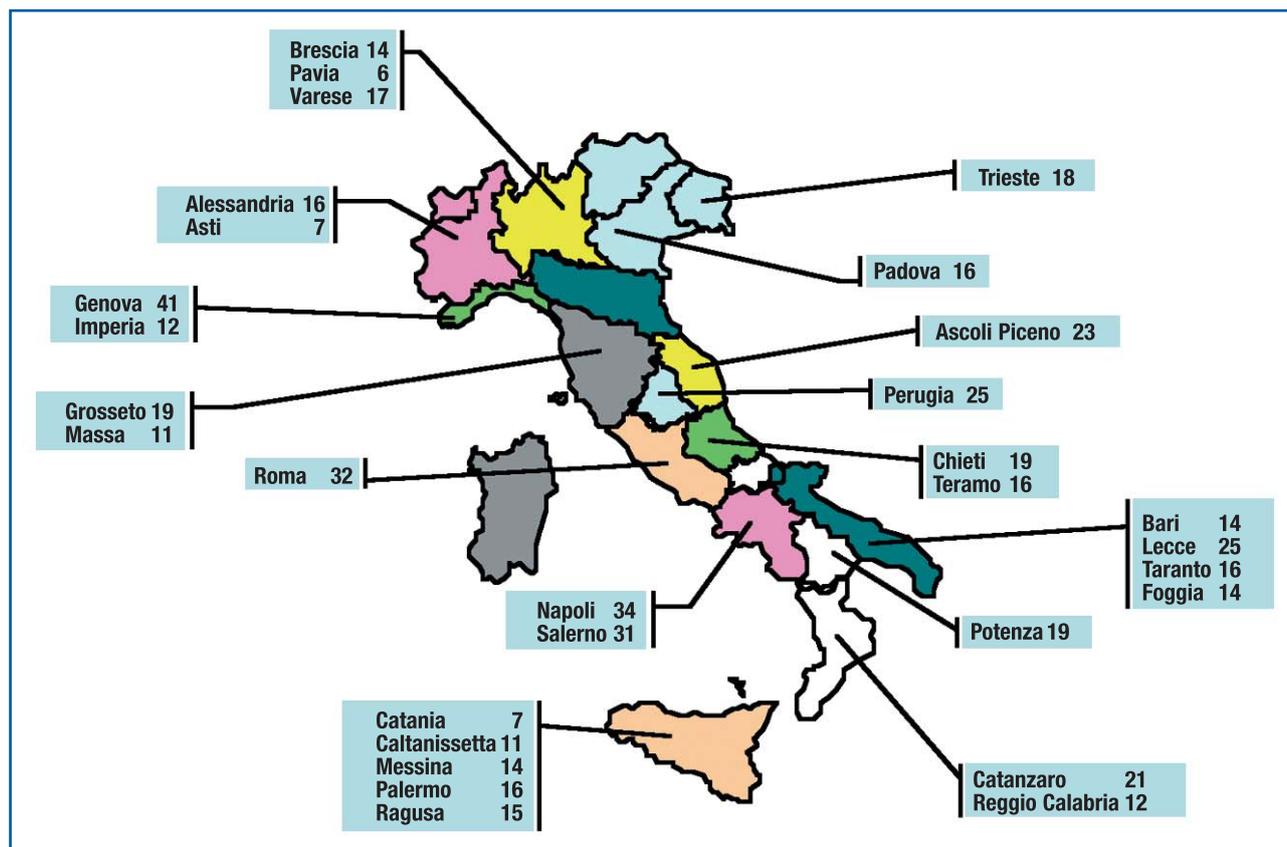


Figura 4

Distribuzione geografica dei Medici di Medicina Generale che hanno partecipato allo Studio PACIS.

bi respiratori, per rilevare e valutare eventuali sintomi respiratori tipici della patologia asmatica. In tal modo il questionario permetteva di effettuare una migliore caratterizzazione non solo dei pazienti asmatici arruolati nello studio ma anche di evidenziare eventuali nuovi soggetti potenzialmente asmatici.

## RISULTATI DELLO STUDIO

Su un totale di 2385 pazienti, in 2136 casi (89,6%) i MMG hanno dichiarato la prescrizione nel corso degli ultimi 12 mesi di almeno 3 confezioni di glucocorticoidi per via inalatoria (ICS) in formulazione spray, polvere o nebulizzata.

**Tabella I**  
Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con diagnosi di asma.

	ASMA (N = 991)	
	N (% SU TOTALE)	95% IC
Età media (DS)	51,0 (19,1)	-
Età media di diagnosi di asma (DS)	32,0 (19,7)	-
Sesso (% femmine)	540 (54,5)	51,3-57,6
<b>Abitudine al fumo</b>		
Non fumatore	583 (58,8)	55,6-61,9
Ex fumatore	176 (17,8)	15,4-20,2
Fumatore	221 (22,3)	19,7-25,0
Media anni di esposizione al fumo (DS)	13,0 (10,6)	-

Le percentuali sono calcolate tenendo presente nel denominatore anche i dati mancanti (sesso n = 1; abitudine al fumo n = 20). DS = Deviazione standard; IC = Intervallo di confidenza.

L'analisi sul pattern di utilizzazione dei glucocorticoidi per indicazione mostra che 991 pazienti (46,4%) hanno avuto una diagnosi di asma, 1099 pazienti (51,5%) un'altra indicazione, mentre nei restanti 46 casi non è stata registrata alcuna indicazione.

Tra le patologie maggiormente indicate per la prescrizione di glucocorticoidi, ad eccezione dell'asma, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) registra il maggior numero di pazienti (21,7% sul totale di pazienti non asmatici), seguita dalle patologie/infezioni delle alte vie respiratorie (12,2%) e dalla bronchite cronica (11,5%). Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con diagnosi di asma sono riportate nella Tabella I.

### Livelli di controllo dell'asma misurato con l'ACT in pazienti asmatici in terapia con glucocorticoidi per via inalatoria

Per questa analisi sono stati selezionati soltanto i pazienti con diagnosi di asma formulata dal MMG. Il loro

numero totale (991) è pari al 46,4% di tutti i soggetti inclusi nello Studio PACIS. Su 991 pazienti, in 41 casi (4,1%) non è stato registrato o non è stato effettuato l'ACT. Pertanto il campione di indagine finale comprende 950 soggetti.

In questo campione l'analisi sull'ACT mostra nel 13,7% dei casi un controllo totale (ACT = 25), nel 51,1% un buon controllo (ACT = 20-24) e nel 35,3% uno scarso o nessun controllo (ACT < 20).

La Tabella II e la Figura 5 illustrano il livello di controllo dell'asma nei pazienti asmatici in terapia con glucocorticoidi per via inalatoria in diverse aree geografiche italiane.

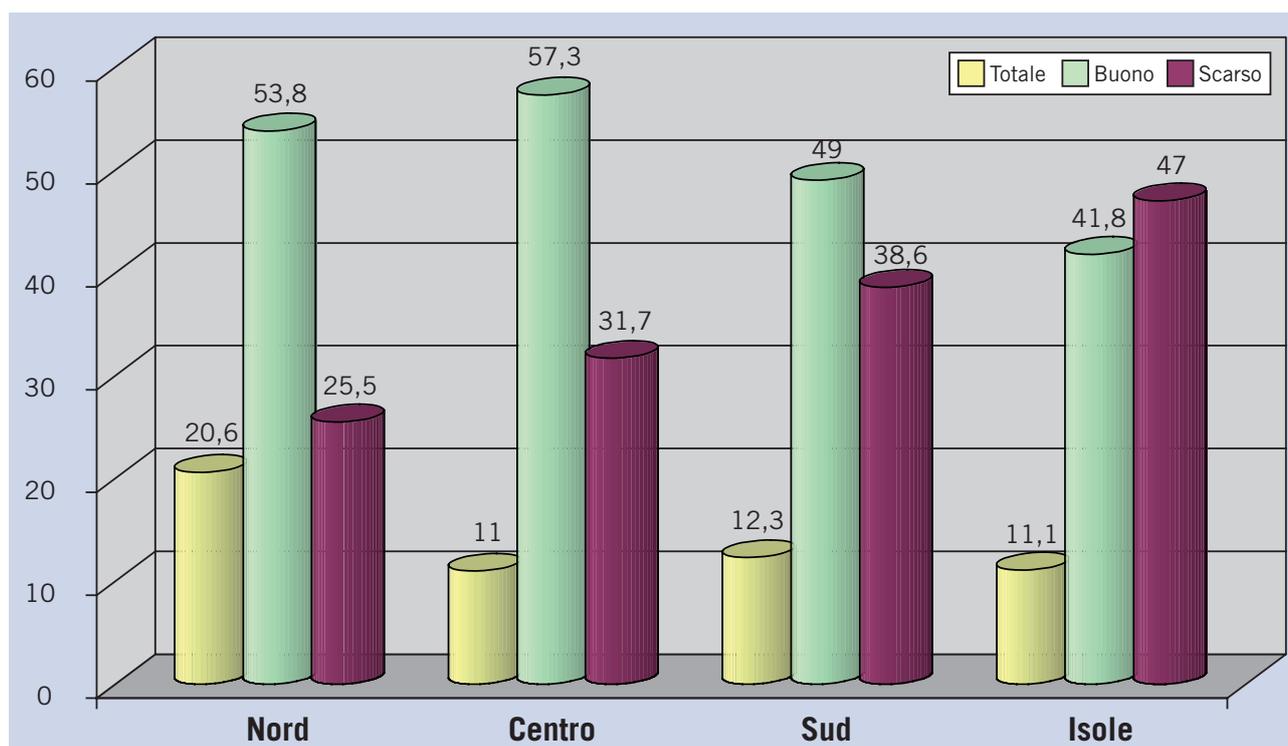
### Fattori che influenzano il controllo clinico dell'asma

Le caratteristiche demografiche dei pazienti selezionati, suddivise per livello di controllo, sono riportate nella Tabella III.

Si osserva una correlazione inversa tra età e control-

**Tabella II**  
Grado di controllo dell'asma nelle diverse aree geografiche italiane.

AREA	CONTROLLO TOTALE	BUON CONTROLLO	NESSUN CONTROLLO
Nord (paz. totali 208)	43 (20,6%)	112 (53,8%)	53 (25,5%)
Centro (paz. totali 211)	23 (11%)	121 (57,3%)	67 (31,7%)
Sud (paz. totali 414)	51 (12,3%)	203 (49%)	160 (38,6%)
Isole (paz. totali 117)	13 (11,1%)	49 (41,8%)	55 (47%)



**Figura 5**

Livello di controllo dell'asma in pazienti in terapia con glucocorticoidi per via inalatoria in varie aree d'Italia.

**Tabella III**  
**Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti asmatici, suddivisi per grado di controllo dell'asma sulla base del loro punteggio ACT.**

	CONTROLLO TOTALE (N = 130)		BUON CONTROLLO (N = 485)		NESSUN CONTROLLO (N = 335)		VALORE DELLA P
	N (% SU TOTALE)	95% IC	N (% SU TOTALE)	95% IC	N (% SU TOTALE)	95% IC	
<b>FASCE D'ETÀ</b>							
< 40	50 (38,5)	30,0-47,3	157 (32,4)	28,2-36,7	92 (27,5)	22,7-32,5	0,060
41-60	46 (35,4)	27,2-44,2	161 (33,2)	29,0-37,5	112 (33,4)	28,3-38,7	0,893
> 60	34 (26,2)	18,8-34,5	167 (34,4)	30,2-38,8	131 (39,1)	33,8-44,5	0,029
<b>ANNI DI PATOLOGIA ASMATICA</b>							
≤ 10	41 (31,5)	23,6-40,2	135 (27,8)	23,8-32,0	96 (28,7)	23,8-33,8	0,708
11-20	46 (35,4)	27,2-44,2	160 (33,0)	28,8-37,3	93 (27,8)	23,0-32,8	0,167
> 20	40 (30,8)	22,9-39,4	172 (35,5)	31,2-39,9	135 (40,3)	35,0-45,7	0,125
<b>ABITUDINE AL FUMO</b>							
Non fumatore	91 (70,0)	62,3-77,7	293 (60,4)	55,9-64,7	172 (51,3)	45,8-56,8	< 0,001
Ex fumatore	20 (15,4)	9,6-22,7	74 (15,3)	12,1-18,7	76 (22,7)	18,3-27,5	0,017
Fumatore	18 (13,8)	8,4-20,9	112 (23,1)	19,4-27,1	83 (24,8)	20,2-29,7	0,035

*Le percentuali sono calcolate tenendo presente nel denominatore anche i dati mancanti per alcuni soggetti (anni di patologia asmatica n = 32), ad eccezione degli anni di esposizione al fumo.  
 IC = Intervallo di confidenza; p < 0,05 = Risultato staticamente significativo.*

lo dell'asma, con una maggiore presenza di soggetti di età > 60 anni nel gruppo dei pazienti non controllati (39,1%) rispetto ai gruppi di pazienti ben controllati (34,4%) e totalmente controllati (26,2%).

Anche gli anni di patologia asmatica sembrano influenzare il livello di controllo, con una maggiore quota di soggetti non controllati nella fascia di età > 20 anni (40,3%).

Per quanto riguarda l'esposizione al fumo di tabacco, si osserva un aumento della percentuale di fumatori o ex fumatori in relazione alla diminuzione del controllo dell'asma.

È stata condotta anche un'analisi multivariata dei predittori di scarso controllo dell'asma. In questo caso il livello di controllo dell'asma è stato trattato come variabile binaria e i pazienti sono stati suddivisi in soggetti controllati (ACT = 20-25) e soggetti non controllati (ACT < 20). Nell'analisi sono stati inclusi tutti i fattori di rischio che mostravano una significatività statistica (p < 0,05) nell'analisi univariata.

Nel modello finale, il fattore maggiormente associato a uno scarso controllo dell'asma è risultato il ricorso a un

numero superiore a 4 di confezioni di  $\beta_2$ -agonisti inalatori a breve durata d'azione (SABA) negli ultimi 12 mesi (Odds Ratio – OR = 2,35) e l'impiego di SABA nelle ultime 4 settimane (OR = 2,32).

È emersa inoltre un correlazione inversa tra uso regolare della terapia e scarso controllo (OR = 0,51).

#### Conseguenze cliniche dello scarso controllo dell'asma

I pazienti asmatici poco controllati presentano un maggiore rischio di ricovero ospedaliero (OR = 4,94) o di avere avuto almeno una visita in Pronto Soccorso (OR = 5,49) per riacutizzazione asmatica negli ultimi 12 mesi (Tab. IV).

**Tabella IV**  
**Aumento del rischio di riacutizzazioni asmatiche nei pazienti con scarso controllo dell'asma.**

	ANALISI UNIVARIATA	
	OR	95% IC
Pazienti con ricovero (no)	4,94	2,49-9,79
Pazienti con accesso in Pronto Soccorso (no)	5,49	2,93-10,2
Pazienti con visita specialistica (no)	1,57	1,12-2,18

## DISCUSSIONE

Nello Studio PACIS è stato somministrato per la prima volta in Italia il questionario ACT a un'ampia popolazione di pazienti asmatici da parte del loro MMG: questo ha permesso di misurare con uno strumento facile e validato il loro di controllo dell'asma.

Inoltre, nel corso dello studio è stato somministrato per la prima volta in Italia, da parte del MMG, il questionario ECRHS su un'ampia popolazione di soggetti: questo ha permesso di individuare una significativa percentuale di pazienti asmatici (circa 20-30%) non ancora riconosciuti come tali dal loro MMG.

Pertanto, i dati ottenuti attraverso lo Studio PACIS ci hanno permesso da un lato di misurare il grado di controllo dell'asma in pazienti classificati dal MMG al secondo livello di gravità nella stadiazione GINA e dall'altro lato ci hanno fornito una stima abbastanza precisa del grado di sottodiagnosi della patologia da parte del MMG, soprattutto nelle forme di asma lieve intermittente e lieve persistente.

I dati più salienti ottenuti dallo Studio PACIS sul controllo dell'asma sono riassunti nel box "Che cosa ci insegna lo Studio PACIS". In particolare, si osserva come, in Italia, il livello di controllo misurato con l'ACT in una popolazione di soggetti afferenti agli ambulatori del MMG con diagnosi clinica di asma e trattati in modo regolare con glucocorticoidi per via inalatoria è ancora insufficiente nel 35,3% dei casi. È interessante notare che nello studio di Soriano et al. circa il 25% dei pazienti risulta completamente non controllato sulla base degli obiettivi di controllo dell'asma riportati dalle linee guida GINA<sup>10</sup>.

Dai risultati ottenuti dallo Studio PACIS si evince inoltre che l'età avanzata, un maggior numero di anni di patologia asmatica e l'abitudine al fumo sembrano influenzare sfavorevolmente il livello di controllo della malattia. Al riguardo, è ben noto come il fumo di sigaretta sia un fattore che ha dimostrato in numerosi studi clinici ed epidemiologici essere associato a uno scarso controllo dell'asma, forse attraverso un meccanismo molecolare

di diminuzione dell'attività dell'enzima istone-deacetilasi (HDACs) che contribuisce a ridurre l'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi<sup>11 12</sup>.

Il fattore maggiormente predittivo di scarso controllo dell'asma è risultato l'elevato ricorso a SABA al bisogno. Al contrario, l'uso regolare della terapia si associa ad un migliore controllo dell'asma.

Il dato che oltre un terzo dei pazienti in terapia con glucocorticoidi per via inalatoria non abbia raggiunto il controllo dell'asma può essere attribuito all'uso di un dosaggio terapeutico non adeguato al livello di gravità, al mancato ricorso a una terapia di associazione con broncodilatatori a lunga durata d'azione (come prevedono le linee guida internazionali nei pazienti non controllati con soli glucocorticoidi per via inalatoria), all'assunzione non regolare della terapia.

Infatti, in altri studi osservazionali è emerso che, indipendentemente dalla gravità della patologia, i fattori che maggiormente incidono sul controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni sono l'appropriatezza terapeutica e la *compliance* del paziente<sup>3</sup>. In particolare, nello Studio ISAYA il 47,9% dei pazienti stava utilizzando al momento dell'indagine una combinazione terapeutica inadeguata al proprio livello di gravità (dosaggio di glucocorticoidi troppo basso e/o tipologia farmacologica inadeguata) e, degli asmatici persistenti con terapia appropriata al livello di gravità, solo il 42,1% dei pazienti la usava regolarmente (giornalmente)<sup>3</sup>.

In generale, a parità di gravità dei sintomi e di dosaggio medio giornaliero di glucocorticoidi assunti, un asmatico che assume il trattamento in modo regolare ha una probabilità di raggiungere un buon controllo della malattia quasi 6 volte superiore a un paziente che assume tale trattamento irregolarmente<sup>3</sup>.

È importante sottolineare che il concetto di appropriatezza terapeutica non si limita alla quantità di farmaci prescritti, ma comprende anche la tipologia dei farmaci impiegati, le modalità e la durata della loro somministrazione, la capacità del paziente di adattamento al programma terapeutico.

### **Che cosa ci insegna lo Studio PACIS**

- In Italia, il livello di controllo dell'asma, misurato con l'ACT in una popolazione di soggetti afferenti agli ambulatori del MMG, con diagnosi clinica di asma e trattati in modo regolare con glucocorticoidi per via inalatoria, è ancora insufficiente nel 35,3% dei casi.
- Un'età avanzata, un maggior numero di anni di patologia asmatica e l'abitudine sembrano influenzare sfavorevolmente il livello di controllo della malattia.
- Il fattore maggiormente predittivo di scarso controllo dell'asma è risultato l'elevato ricorso a SABA al bisogno. Al contrario, l'uso regolare della terapia si associa a un migliore controllo dell'asma.
- Lo scarso controllo dell'asma si associa a maggiore morbilità per asma sotto forma di un maggiore ricorso di visite al Pronto Soccorso e di ricoveri in Ospedale.

Lo scarso controllo dell'asma si associa, nello Studio PACIS, a maggiore morbilità per asma sotto forma di un maggiore ricorso a visite al Pronto Soccorso e a ricoveri in Ospedale, in linea con quanto evidenziato in numerosi studi condotti nell'arco degli ultimi 15 anni <sup>2</sup>.

Infine, i risultati osservati nello Studio PACIS suggeriscono che il questionario ACT potrebbe essere adottato nella pratica clinica quotidiana dai MMG italiani per individuare il più precocemente possibile i casi di scarso controllo dell'asma e conseguentemente adeguare il trattamento prima di un ulteriore aggravamento della malattia. A questo scopo il questionario ACT ha dimostrato, negli studi di validazione, un'utilità complementare a quella della spirometria <sup>13</sup>.

### RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano vivamente tutti i MMG italiani che hanno partecipato allo Studio PACIS. Senza la loro disponibilità e dedizione non sarebbe stato possibile eseguire questo studio. Si ringrazia inoltre GlaxoSmithKline Italia per il supporto economico dato alla realizzazione di questo progetto.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Bettoncelli G, D'Ambrosio G, Invernizzi G, Caramori G, Spanevello A, Brazzola G, et al. *Implementazione delle linee guida sull'asma bronchiale in Italia: l'opinione del Medico di Medicina Generale*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2002;17:450-8.
- <sup>2</sup> *Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention*. NHLBI/WHO Workshop report. 2002. NIH Publication No 02-3659: 1-200. Last update 2006. Freely available online at <http://www.ginasthma.com> (accessibility verified 26 November 2006). The Italian translation is freely available online at <http://www.ginasma.it>
- <sup>3</sup> de Marco R, Bugiani M, Cazzoletti L, Carosso A, Accordini S, Buriani O, et al.; ISAYA study group. *The control of asthma in Italy. A multicentre descriptive study on young adults with doctor diagnosed current asthma*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1232-8.
- <sup>4</sup> Di Blasi P, De Marco R, Arpinelli F, Testi R, Spicuzza L, Di Maria GU. *Il punto di vista del paziente sull'asma: il progetto AIRE in Italia*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2002;17:442-8.
- <sup>5</sup> Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al., for the GOAL Investigators Group. *Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-44.
- <sup>6</sup> Caramori G, Bettoncelli G, Tosatto R, Arpinelli F, Pieretto A, Invernizzi G, et al. *Degree of control of physician-diagnosed asthma and COPD in Italy*. Am J Respir Crit Care Med 2004;169(Suppl): A366.
- <sup>7</sup> Caramori G, Bettoncelli G. *Controllo dell'asma e delle BPCO nella Medicina Generale*. Rivista SIMG 2005;(1):19-21. Disponibile online nel sito <http://www.simg.it>
- <sup>8</sup> Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:59-65.
- <sup>9</sup> LeNoir M, Williamson A, Stanford RH, Stempel DA. *Assessment of asthma control in a general population of asthmatics*. Curr Med Res Opin 2006;22:17-22.
- <sup>10</sup> Soriano JB, Rabe KF, Vermeire PA. *Predictors of poor asthma control in European adults*. J Asthma 2003;40:803-13.
- <sup>11</sup> Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. *Asthma and cigarette smoking*. Eur Respir J 2004;24:822-33.
- <sup>12</sup> Thomson NC, Spears M. *The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:57-63.
- <sup>13</sup> de Marco R, Zanolini ME, Accordino S, Signorelli D, Marinoni, Bugiani M, et al., on behalf of the ECRHS. *A new questionnaire for the repeat of the first stage of the European Community Respiratory Health Survey: a pilot study*. Eur Resp J 1999;14:1044-8.

