

La gestione integrata di asma e rinite allergica

Germano Bettoncelli*, Erminio Tabaglio**

Responsabile Area Pneumologica, SIMG; Medico di Medicina Generale, Brescia

Introduzione

Le patologie delle alte e basse vie aeree, in particolare quelle allergiche, rappresentano un'area clinica in cui è notevolmente importante il ruolo del medico di medicina generale (MMG). Si tratta, infatti, di condizioni a elevata prevalenza nella popolazione, spesso lievi, ma non di rado con un significativo impatto sulla qualità di vita e talora potenzialmente gravi, come nel caso dell'asma bronchiale. Infine, ma non meno importante, capaci di indurre costi sanitari rilevanti. Abituamente questi pazienti trovano proprio nel MMG il loro primo interlocutore, e questo è infatti il contesto in cui la maggior parte di essi viene curata^{1,2}. Bisogna tuttavia riconoscere che tali malattie, ancora oggi, sono penalizzate da una significativa sottostima diagnostica e che sembrano purtroppo ancora poco recepite nella pratica quotidiana le raccomandazioni derivate dai grandi trial e raccolte nelle più autorevoli linee guida³⁻⁵. Tale circostanza può comportare un ritardo o un'approssimazione in fase diagnostica, può indurre a trascurare l'utilizzo di strumenti terapeutici moderni ed efficaci oggi disponibili, può rendere difficile la realizzazione di una solida partnership col paziente. In molti casi si nota la tendenza, sia da parte dei medici sia da parte dei pazienti, a banalizzare i sintomi di malattie quali la rinite o l'asma lieve, o a sottovalutare le profonde, reciproche influenze esistenti tra malattie delle alte e basse vie aeree. Per contro, esistono oggettive dimostrazioni che i pazienti trattati secondo le raccomandazioni delle linee guida hanno un miglior andamento della malattia e una migliore qualità di vita^{6,7}.

Rapporti tra asma e rinite

È ormai ampiamente acquisito che le malattie allergiche vadano considerate condizioni a valenza sistemica e non solo malattie d'organo. L'esistenza di una relazione anatomica e fisiologica tra alte e basse vie aeree è nota da molti anni, e più recentemente è stata ben dimostrata anche l'importanza dello stretto rapporto esistente tra l'infiammazione delle alte e basse vie nei pazienti allergici. In letteratura i sintomi nasali sono stati segnalati dal 30

all'80% dei pazienti asmatici, a fronte di una prevalenza di rinite allergica che, nella popolazione generale, si aggira attorno al 20%. Un soggetto rinitico, pertanto, ha tre volte più probabilità di sviluppare un'asma bronchiale rispetto a un soggetto normale, e presenta con notevole frequenza una condizione di iperreattività bronchiale anche quando l'asma non si è ancora manifestata. Inoltre, poiché lo stato delle vie aeree superiori influenza le condizioni di quelle inferiori, si osserva spesso che la rinite del paziente con asma presenta un decorso clinico peggiore di quella dei pazienti privi di patologie delle basse vie. Lo studio dei meccanismi sottostanti l'interazione tra l'infiammazione nasale e bronchiale, specialmente nella patologia allergica, ha consentito di giungere alla dimostrazione che la presenza di un'attivazione immunitaria sistemica, successiva all'inalazione di un allergene, causa l'insorgenza di una reazione infiammatoria capace di determinare un effetto sfavorevole sull'equilibrio omeostatico bronchiale. Per questo motivo la rinite allergica e l'asma sono oggi considerate due condizioni cliniche appartenenti a un'unica sindrome allergica respiratoria. Oltre all'allergia, anche in altre patologie infiammatorie, quali il raffreddore comune e la rinosinusite acuta e cronica, emerge una correlazione con la patologia delle basse vie aeree. La sinusopatia cronica, associata o meno a poliposi nasale, è di frequente riscontro nei soggetti asmatici o portatori di patologia polmonare cronica ostruttiva: proprio in questi pazienti, infatti, si registra a volte un miglioramento dell'iperreattività bronchiale, e quindi dei sintomi e della funzionalità respiratoria, dopo un'adeguata terapia medica o chirurgica della rinosinusite.

Numerose sono le cellule coinvolte nel processo flogistico allergico. Accanto a quelle proprie dell'epitelio respiratorio troviamo le cellule dendritiche, che hanno il compito specifico di presentare l'antigene, quindi le cellule effettrici della risposta infiammatoria vera e propria, in particolare mastociti, eosinofili e linfociti. La reazione da ipersensibilità immediata è dovuta all'interazione tra anticorpi IgE e antigeni, prevalentemente inalati, costituiti da proteine di origine animale (cani, gatti, acari, ecc.) o vegetale (pollini). Nell'individuo con predisposizione a una risposta immunitaria IgE-mediata il contatto tra la mucosa delle vie aeree e un

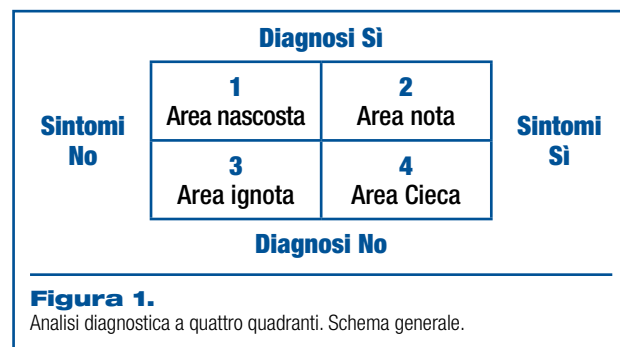
aeroallergene apre la strada alla sensibilizzazione immunologica. Il destino dell'allergene, captato dalle cellule dendritiche o da altre specifiche cellule, è di essere internalizzato e processato: alla fine di tale processo, sulla superficie delle cellule ritroviamo parte dell'allergene (sotto forma di frazioni peptidiche dello stesso) in associazione a molecole proprie della cellula, appartenenti alla classe II del complesso maggiore di istocompatibilità (MCH). I linfociti T-helper sono in grado di riconoscere il complesso peptide/complesso MCH e di legarsi a esso tramite il proprio recettore T. Ciò consente l'attivazione della cellula T-helper, cui fa seguito la produzione di altre numerose molecole, capaci di intervenire nel processo di immunoregolazione. A questi fenomeni segue l'attivazione dei linfociti B, che sono in grado di produrre e rilasciare in circolo anticorpi IgE. Tali anticorpi possono legarsi, mediante specifici recettori, alla superficie di diverse cellule, in particolare mastociti e basofili. L'incontro tra le IgE situate sulla superficie dei mastociti presenti nell'epitelio mucosale delle vie aeree e l'antigene consente l'attivazione degli stessi con conseguente liberazione sia di sostanze già in essi contenute, come l'istamina, sia neoformate quali i cisteinil-leucotrieni e le prostaglandine. All'azione di queste sostanze è pertanto da ricondurre sia lo stato flogistico che si viene a determinare sia i sintomi che a esso fanno seguito. Normalmente nella storia clinica di questi pazienti si osserva un andamento che procede dalla rinite verso l'asma e dalla monosensibilizzazione alla polisensibilizzazione. È importante ricordare che la condizione infiammatoria, pur in forma attenuata, tende a mantenersi costantemente nel tempo, anche nelle fasi in cui il paziente appare asintomatico. La conoscenza di questi meccanismi è necessaria per comprendere i principi di una gestione razionale del trattamento di queste patologie.

Asma e rinite nel setting del MMG

Come si è detto, anche in Medicina Generale il trasferimento delle raccomandazioni contenute nelle linee guida nella pratica quotidiana è, per diversi motivi, di non semplice attuazione. In precedenti articoli pubblicati su SIMG⁹ è stato proposto un nuovo modello di approccio ai pazienti con asma e con rinite allergica, orientato a collegare le raccomandazioni contenute nelle linee guida GINA (*Global Initiative on Asthma*) e ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) alle più frequenti modalità di presentazione di questi pazienti nel setting della Medicina Generale (modello 4Q). Tale modello, in sintesi, descrive un'area che va dal soggetto a rischio a quello con patologia già diagnosticata e con concomitante peggioramento/complicanza, passando per il paziente con diagnosi ma asintomatico, al paziente senza diagnosi ma con sintomi compatibili (Fig. 1).

In questo modo si spera in primo luogo di favorire un miglioramento del dato di prevalenza epidemiologica che, se pur di buon livello per quanto riguarda l'asma, rimane ancora piuttosto carente per la rinite allergica.

I dati di Health Search (HS) rilevati al 31 dicembre 2005 mostravano per tutte le diagnosi di rinite una prevalenza del 10,1% con



solo un 4,54% di riniti allergiche. La prevalenza dell'asma in HS al 31 dicembre 2009 è pari al 6,1%. Di questi pazienti asmatici, il 18,5% possiede anche una diagnosi di rinite allergica e il 5,7% di rinosinusite. Più recentemente, nel 2009, un'indagine eseguita sugli archivi di 43 MMG della Rete UNIRE della provincia di Brescia con una popolazione di 62.823 pazienti, ha rilevato un 6,54% di pazienti affetto da asma, un 6,14% da rinite allergica e l'1,36% di portatori di entrambe le patologie. Per ciò che riguarda la rinite allergica, sia nel gruppo della Rete UNIRE sia in HS, i due accertamenti più richiesti sono stati la visita ORL e quella allergologica. La spirometria, che costituisce il test principale per la conferma della diagnosi di asma, è ancora poco presente nel campione HS, con solo il 20,2% di pazienti diagnosticati cui essa sia stata richiesta. Il gruppo UNIRE bresciano ha invece un 44,7% di soggetti con asma che hanno eseguito almeno una spirometria, con un 12,3% di pazienti con sola rinite che hanno avuto tale prescrizione. Sia per quanto riguarda la rinite allergica, sia per quanto riguarda l'asma, il modello 4Q, in sostanza, proprio tenendo conto delle strette correlazioni esistenti tra le due patologie, cerca di accrescere la sensibilità e l'attenzione del MMG nell'intercettare i pazienti senza diagnosi, ma con sintomi compatibili o con comorbilità frequentemente associate. In seguito alla formulazione del sospetto clinico viene suggerito l'iter necessario alla conferma diagnostica, secondo le raccomandazioni delle linee guida. I pazienti con rinite, sia secondo le linee guida GINA per l'asma, sia secondo le linee guida ARIA per la rinite allergica⁹, dovrebbero essere attentamente studiati anche dal punto di vista dell'asma e viceversa. Infatti, nell'asma bronchiale moderato-grave, la rinite o la rinosinusite con o senza poliposi nasale sono una possibile causa del mancato controllo dell'asma. Nei soggetti con diagnosi già formulata, in caso di incontro per motivi occasionali, piuttosto che espressamente per il problema asma o rinite, da parte del MMG deve sempre essere rivista la correttezza dei criteri diagnostici, eventualmente da riconsiderare e verificare, della stadiazione, nonché l'adeguatezza della terapia e la regolarità della sua assunzione.

Terapia

Tradizionalmente, i farmaci utilizzati per la cura dell'asma sono suddivisi in base al loro effetto prevalente: rilascio della muscolatura liscia bronchiale (broncodilatatori) o soppressione dell'in-

TABELLA I
Approccio progressivo alla terapia dell'asma nell'adulto.

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Opzione principale	β_2 -agonisti a breve azione al bisogno	Scegliere uno: CSI a bassa dose	Scegliere uno: CSI a bassa dose + LABA	Aggiungere uno o più: CSI a media dose + LABA	Aggiungere in progressione: CSI ad alta dose + LABA
Altre azioni (in ordine decrescente di efficacia)		Antileucotrieni*, cromoni	CSI a bassa dose + antileucotrieni* CSI a dose medio-alta	Antileucotrieni, teofilline LR	Antileucotrieni, anti IgE (omalizumab) [†] Teofilline LR, CS orali
		β_2 -agonisti a rapida azione al bisogno [‡]			
		Programma personalizzato di educazione			
		Controllo ambientale, immunoterapia specifica, trattamento delle comorbidità			

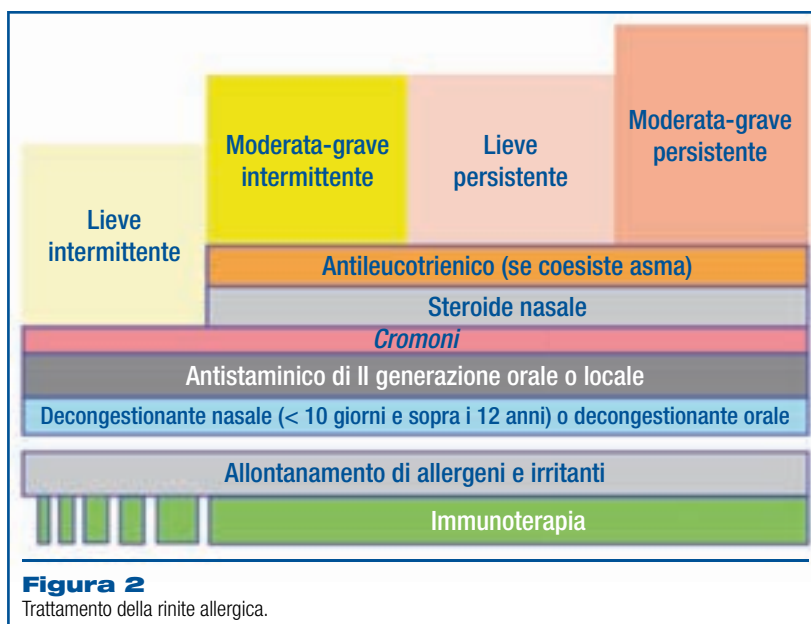
CSI = corticosteroidi inalatori; LABA = β_2 -agonisti a lunga durata d'azione; LR = a lento rilascio.
* I pazienti con asma e rinite rispondono bene agli antileucotrieni; [†] Nei pazienti allergici ad allergeni perenni e con livelli di IgE totali sieriche compresi tra 30 e 1300 U/ml; [‡] La combinazione budesonide/formoterolo al bisogno può essere usata nell'ambito della strategia SMART.

fiammazione bronchiale (antinfiammatori). I farmaci più recenti, come gli antileucotrieni o le associazioni di corticosteroidi inalatori (ICS) e broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA), possono invece esercitare entrambe queste azioni. Pertanto oggi si preferisce parlare di farmaci per il controllo dell'asma a *breve* o a *lungo termine*, un concetto che aiuta anche i pazienti a comprendere meglio le ragioni delle scelte terapeutiche. Come per la rinite allergica, anche per l'asma le linee guida GINA e ARIA raccomandano una corretta stadiazione della malattia e un approccio terapeutico progressivo in funzione della gravità (Tab. I, Fig. 2). Tutti gli asmatici dovrebbero avere sempre a portata di mano un broncodilatatore a rapida azione oltre a sapere che, quando l'utilizzo di questi farmaci diventa necessario per più di due giorni alla settimana, o più di due volte al mese a seguito di risvegli notturni causati da sintomi asmatici, è giunto il momento di iniziare ad assumere i farmaci per il controllo di fondo della malattia.

L'acquisizione di un buon controllo dell'asma mantenuto nel tempo significa rara insorgenza di sintomi, non interferenze nello svolgimento delle attività quotidiane, normale – o pressoché normale – funzionalità respiratoria, episodi di esacerbazione assenti o molto rari. Tutto ciò è possibile solo con un approccio integrato che comprende l'eliminazione dei fattori stimolanti ambientali, l'assiduo monitoraggio dell'andamento della malattia, una corretta terapia farmacologica e, in casi selezionati, l'immunoterapia⁹.

Gli ICS costituiscono la classe di farmaci dotata di maggior efficacia nell'aiutare i pazienti a raggiungere un buon controllo dell'asma. Grazie alla loro somministrazione,

insieme alla soppressione dell'infiammazione delle vie aeree, si assiste anche alla diminuzione dell'iperreattività bronchiale, all'attenuazione e scomparsa dei sintomi, al miglioramento della funzionalità respiratoria, al miglioramento della qualità della vita (QdV), alla riduzione del numero delle esacerbazioni, comprese quelle talora talmente gravi da comportare l'ospedalizzazione o addirittura, in taluni casi, anche un esito mortale. È importante che il medico faccia ben comprendere al paziente che la terapia steroidea non elimina definitivamente la flogosi bronchiale, ma che questa, una volta sospesa la terapia, in media nel giro di due settimane può ritornare al punto di partenza con tutte le conseguenze in termini di sintomi, di impatto sulla funzionalità respiratoria e sulla QdV che si possono prevedere. La dose di ICS necessaria a



mantenere il buon controllo dell'asma può variare nel corso della vita del paziente, proprio per l'intrinseca variabilità della patologia. L'assiduo monitoraggio da parte del medico consente il regolare aggiustamento delle dosi in funzione delle esigenze del paziente e può consentire, in determinati momenti, anche la sospensione del farmaco senza che venga meno il controllo della malattia, così da ridurre il possibile rischio di effetti collaterali che la terapia con ICS, specie se a elevati dosaggi, può comportare. Va anche tenuto presente che non tutti i pazienti hanno lo stesso tipo di risposta alla terapia; influenze genetiche e comportamentali, come ad esempio il fumo di tabacco, possono condizionare in modo rilevante la risposta soggettiva agli ICS. Anche nei soggetti con rinite allergica la terapia topica steroidea svolge un ruolo importante. Le linee guida ARIA⁹ raccomandano l'utilizzo di un corticosteroide topico per via nasale nei pazienti con prevalente ostruzione nasale; quando invece sono prevalenti rinite e starnuti, un antistaminico anti H1 non sedativo per os. Alcuni farmaci, quali fluticasone furoato e mometasone furoato nasali, possono ridurre significativamente anche i sintomi di congiuntivite che spesso accompagnano questi pazienti. I nuovi steroidi disponibili per il trattamento della rinite allergica hanno biodisponibilità in pratica nulla e pertanto sono considerati complessivamente sicuri.

I LABA sono farmaci molto efficaci nell'indurre la dilatazione bronchiale con un effetto che si protrae per circa 12 ore. Alcune molecole, come il formoterolo, a differenza di altre, presentano anche un inizio di azione sicuramente rapido. La validità di questi farmaci nel migliorare la funzionalità respiratoria potrebbe indurre i medici a ritenerli sufficienti per il controllo dell'asma anche nel lungo periodo. In tal modo, tuttavia, non si sopprime la componente infiammatoria dell'asma e il rischio di esacerbazioni diventa decisamente più elevato. Per questo, anche recentemente la *Food and Drug Administration* (FDA) ha raccomandato di evitare l'uso di LABA per la terapia dell'asma in soggetti di qualsiasi età, in assenza di una concomitante terapia antinfiammatoria, ad esempio con ICS¹⁰. L'utilizzo di associazioni di ICS e LABA costituisce un'ottima possibilità terapeutica: questa formulazione consente, infatti, di ottenere risultati migliori nel controllo dell'asma anche rispetto all'utilizzo di soli ICS a elevate dosi. Per contro, con le combinazioni fisse, nella necessità di dover incrementare lo steroide, ad esempio in caso di esacerbazione, è necessario cambiare o aggiungere un diverso *device* e altrettanto dicasi in caso di necessità di *step down*.

Gli antileucotrieni (LTRA) sono in grado di bloccare l'azione dei leucotrieni C4, D4 ed E4 sul rispettivo recettore di tipo 1. La loro azione broncodilatatrice inizia alcune ore dopo la somministrazione e raggiunge il massimo effetto nel giro di alcuni giorni. Gli LTRA sono efficaci per l'asma lieve e moderata. L'aggiunta di LTRA a basse dosi di corticosteroidi inalatori è efficace quanto dosi più alte di ICS, e più efficace di queste ultime nei soggetti con asma e concomitante rinite allergica. La combinazione ICS a basse dosi e LTRA è efficace quanto la combinazione di ICS a basse dosi e LABA relativamente al controllo delle riacutizzazioni. Essi sono in grado di migliorare la funzionalità respiratoria, la QdV e di ridurre

le esacerbazioni. L'associazione di LTRA e antistaminici riduce la risposta sia precoce sia tardiva negli asmatici allergici, e questi farmaci trovano una particolare indicazione nei pazienti obesi, nei fumatori e nei soggetti con asma da aspirina e da sforzo (Tab. II). In generale, questi farmaci sono considerati privi di effetti collaterali, e uno di essi, montelukast, è stato approvato anche per l'uso in bambini di un anno di età. Nel bambino pre-scolare con *weeze* persistente, montelukast è indicato come prima linea nel trattamento dei sintomi e delle riacutizzazioni in alternativa agli ICS¹¹. È inoltre ammesso il loro utilizzo anche in gravidanza. Poiché la loro somministrazione è esclusivamente orale, si è osservata la tendenza a sostituire con LTRA altre molecole, quali ad esempio i cromoni (dotati di efficacia limitata e che richiedono almeno 4 somministrazioni giornaliere), allo scopo di inserire un trattamento antinfiammatorio specie in pazienti, quali i bambini molto piccoli, nei quali risulta difficile effettuare una terapia inalatoria.

TABELLA II
Step 3: adulti.

- L'aggiunta di antileucotrieni a basse dosi di corticosteroidi inalatori è efficace quanto dosi più alte di corticosteroidi inalatori, e più efficace di queste ultime nei soggetti con asma e concomitante rinite allergica (A)
- La combinazione CSI a basse dosi + antileucotrieni è efficace quanto la combinazione CSI a basse dosi + LABA relativamente al controllo delle riacutizzazioni (B)
- La combinazione CSI a basse dosi + antileucotrieni può rappresentare una valida opzione terapeutica, specialmente nei pazienti con funzione polmonare nella norma e/o rinite allergica

Va ricordato inoltre che secondo le linee guida ARIA, nel paziente asmatico con rinite allergica il farmaco è un'indicazione specifica all'utilizzo dei LTRA (Fig. 2).

La terapia dell'asma con anticorpi monoclonali anti-IgE rappresenta la più recente novità nel trattamento di questa malattia. Essa è indicata per il trattamento dell'asma da moderata a severa-persistente, quando ICS, LABA e antileucotrieni non consentono un adeguato controllo della malattia o il loro utilizzo ne sia impedito per la presenza di intolleranza. Per l'alto costo, la loro prescrizione è di esclusiva competenza specialistica.

La vaccinazione antinfluenzale e, pur se con minori evidenze, quella antipneumococcica, sono raccomandabili nei pazienti con asma.

Per quanto riguarda la gestione dei pazienti con asma e concomitante rinite allergica, esistono evidenze secondo le quali antistaminici, immunoterapia e LTRA possono indurre miglioramenti sia nei confronti dell'asma sia della rinite, anche se le evidenze per quanto riguarda gli antistaminici sono ad oggi piuttosto deboli. Pochissimi dati esistono anche circa la possibilità della terapia steroidea nasale, da sola, di indurre miglioramenti dell'asma bronchiale nei pazienti con rinite allergica¹²⁻¹⁴. Tuttavia è dimostrato che non trattare adeguatamente una rinite allergica può comportare alla fine un sensibile aumento nel consumo delle

risorse sanitarie rispetto ai pazienti nei quali sia l'asma sia la rinite sono adeguatamente trattate e controllate^{15,16}.

Recenti novità nella terapia steroidea topica bronchiale

Sono oggi disponibili ICS per uso nasale e bronchiale, quali il mometasone furoato, che possono aprire interessanti prospettive per la cura dei pazienti portatori di asma e rinite allergica. In particolare, mometasone furoato per uso bronchiale è stato recentemente commercializzato in Italia. È stato approvato nel trattamento regolare dell'asma persistente nei soggetti adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni. La bassa biodisponibilità sistemica e l'elevata affinità di legame relativa per i recettori dei glucocorticoidi sono proprietà di mometasone furoato che garantiscono un favorevole profilo di efficacia e tollerabilità di questo farmaco. È stato dimostrato come mometasone furoato inalatorio sia efficace e ben tollerato nel controllo della sintomatologia in pazienti con asma persistente lieve, moderato o grave¹⁷. La dose iniziale raccomandata è, per la maggior parte dei pazienti, di 400 microgrammi una volta al giorno. I dati disponibili suggeriscono che si raggiunge un miglior controllo dell'asma se la singola dose giornaliera è somministrata la sera. La monosomministrazione giornaliera e l'inalatore *dry powder* (DPI) Twisthaler® utilizzabile con tre semplici operazioni, favoriscono l'aderenza alla terapia da parte del paziente¹⁸.

Bibliografia

- 1 van Weel C. *General practitioners' central role in management of asthma and allergic rhinitis*. Allergy 2008;63:1005-7.
- 2 Ryan D, van Weel C, Bousquet J, et al. *Primary care: the cornerstone of diagnosis of allergic rhinitis*. Allergy 2008;63:981-9.
- 3 Swartz MK, Banasiak NC, Meadows-Oliver M. *Barriers to effective pediatric asthma care*. J Pediatr Health Care 2005;19:71-9.
- 4 Ryan D, Grant-Casey J, Scadding G, et al. *Management of allergic rhinitis in UK primary care: baseline audit*. Prim Care Resp J 2005;14:204-9.
- 5 Costa DJ, Bousquet PJ, Ryan D, et al. *Guidelines for allergic rhinitis need to be used in primary care*. Prim Care Resp J 2009;18:250-7.
- 6 Bousquet J, Lund VJ, Van Cauwenberge P, et al. *Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial*. Allergy 2003;58:733-41.
- 7 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001;108(Suppl.5):147-334.
- 8 http://www.simg.it/default2.asp?active_page_id=939
- 9 www.goldcopd.it
- 10 Chowdhury BA, Dal Pan G. *The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma*. N Engl J Med 2010;362:1169-71.
- 11 Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report*. Allergy 2008;63:5-34.
- 12 Aaronson DW. *Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76:440-6.
- 13 Price DB, Swern A, Tozzi CA, et al. *Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial*. Allergy 2006;61:737-42.
- 14 Taramarcaz P, Gibson PG. *Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis*. Cochrane Database Syst Rev 2003;4:CD003570.
- 15 Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, et al. *Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis*. Pediatrics 2005;115:129-34.
- 16 Price D, Zhang Q, Kocevar VS, et al. *Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults*. Clin Exp Allergy 2005;35:282-7.
- 17 Bousquet J. *Mometasone furoate: an effective anti-inflammatory with a well-defined safety and tolerability profile in the treatment of asthma*. Int J Clin Pract 2009;63:809-16.
- 18 Karpel JP. *An easy-to-use dry-powder inhaler*. Adv Ther 2000;17:282-6.