

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PREMI SIMRI

**Profilo metabolico di bambini
con infezioni respiratorie ricorrenti**

**Analisi eziologica delle polmoniti in un paese
a basse risorse: necessario il potenziamento del piano
di prevenzione vaccinale locale**

**Fattori predittivi di esacerbazioni asmatiche in
bambini e adolescenti con asma persistente**

**Indicatore Composto (IC) per la valutazione
multidimensionale baseline dell'impatto dell'asma in
pazienti ambulatoriali non trattati: studio pilota**

**Valutazione dei livelli di leptina nel siero
e nel condensato dell'aria esalata
di bambini asmatici e obesi: uno studio pilota**



Fattori predittivi di esacerbazioni asmatiche in bambini e adolescenti con asma persistente

Predictors of asthma exacerbations in children and adolescents with persistent asthma

Emanuela di Palmo, Salvatore Cazzato, Marcella Gallucci, Chiara Di Silverio Carulli, Alessandra Mazzotta, Giulia Graziani, Francesca Visciotti, Federica Camela, Andrea Pession
Unità Operativa di Pediatria, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Corrispondenza: Emanuela di Palmo **email:** emanuela.dipalmo@gmail.com

Riassunto Scopo. Studiare il ruolo dei fattori socio-ambientali, clinici e funzionali nel predire le esacerbazioni asmatiche.

Metodi. Sono stati prospetticamente arruolati bambini di età compresa tra i 6 e i 16 anni con asma persistente afferenti alla nostra pneumologia pediatrica. Sono stati registrati dati demografici e socio-economici, caratteristiche dell'ambiente *indoor* e *outdoor*, comorbidità e terapie in atto. Severità e controllo dei sintomi asmatici sono stati valutati secondo le linee guida GINA e, in particolare il controllo, mediante l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ). Ogni paziente ha eseguito *prick test*, spirometria e misurazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO). È stata valutata la frequenza delle esacerbazioni nei 3 mesi successivi all'arruolamento.

Risultati. Sono stati arruolati 117 bambini (età media, 11±3 anni). Di questi, 82 (70%) non hanno presentato riacutizzazioni (gruppo A), mentre i restanti 35 (30%) hanno presentato almeno una riacutizzazione (gruppo B). Ventidue su 90 pazienti con ACQ<1,5 (24%) hanno presentato almeno un'esacerbazione, così come 13 pazienti su 27 (48%) con ACQ≥1,5 ($p=0.018$), con un rischio 3 volte maggiore nel secondo gruppo rispetto al primo (*Odds Ratio*, 2,9; 95% Confidence Interval, 1,17-7,02). Rispetto al gruppo B, il gruppo A presentava valori più elevati di FEV₁ (99±13% *versus* 93±15% del predetto; $p=0.021$), FEV₁/FVC (85±8% *versus* 81±7%; $p=0.01$) e FEF₂₅₋₇₅ (89±25% *versus* 73±17% del predetto; $p=0.001$), mentre non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il FeNO (34±28 *versus* 37±35 ppb; $p=0.6$). Il numero medio di riacutizzazioni differiva significativamente tra pazienti con FEV₁ ≥80% del predetto (0,4±0,7) e soggetti con FEV₁ compreso tra 70% e 79% del predetto (1,3±2,4) o con FEV₁ <70% del predetto (2,5±2,1) ($p=0,044$ e $p=0,007$, rispettivamente).

Conclusioni. La gestione dell'asma deve mirare al raggiungimento di un buon controllo e di una normale funzionalità respiratoria.

Parole chiave: asma, esacerbazioni.

Key words: asthma, exacerbations.

INTRODUZIONE

Si stima che circa 300 milioni di persone al mondo siano affette da asma bronchiale (1), che è pertanto la malattia respiratoria più frequente (2). Negli ultimi 30 anni la prevalenza dell'asma infantile è notevolmente aumentata in molti paesi e, nonostante i significativi progressi nel trattamento, resta la principale causa di ricoveri ospedalieri tra i bambini in varie parti del mondo. La prevalenza dell'asma negli Stati Uniti è dell'8,2%, interessando 17,5 milioni di adulti e 7,1 milioni di bambini. La prevalenza delle riacutizzazioni è pari al 4.2% ed il 52% degli asmatici presenta almeno una riacutizzazione all'anno (3). Negli Stati Uniti l'asma è responsabile di 1,8 milioni di visite in dipartimenti di emergenza e 500.000 ospedalizzazioni all'anno (4).

Le linee Guida GINA 2014 sottolineano l'importanza della valutazione del controllo clinico dell'asma, la cui rivalutazione periodica permette di adeguare la terapia mediante *step-up* e *step-down* (5). Uno scarso controllo della malattia aumenta il rischio di gravi esacerbazioni asmatiche (6). Un'adeguata gestione dell'asma persistente, quindi, prevede un trattamento farmacologico preventivo che riduca tale rischio (7-9). Tuttavia, i bambini con asma persisten-

te e almeno una riacutizzazione grave nell'anno precedente hanno un aumentato rischio di successive riacutizzazioni gravi, indipendentemente dalla gravità della malattia e dall'utilizzo di farmaci di fondo (10), suggerendo la presenza di una suscettibilità inter-individuale su base verosimilmente genetica. In diversi studi è stato rilevato che il maggior predittore di esacerbazioni è l'aver avuto recentemente una riacutizzazione (11), ma anche un'ampia variabilità della funzione respiratoria nel tempo sembra rappresentare un fattore di rischio (12). Le riacutizzazioni possono influenzare il corso naturale della malattia ed è stato infatti provato che, almeno nei soggetti che hanno frequenti gravi riacutizzazioni, queste influenzano il 'rimodellamento' delle vie aeree, portando ad un accelerato declino della funzione respiratoria (13). L'obiettivo del nostro studio era indagare il ruolo dei fattori socio-ambientali, clinici e funzionali nel predire le esacerbazioni asmatiche in bambini e adolescenti con asma persistente.

MATERIALI E METODI

Nel presente studio osservazionale, prospettico, di coorte e monocentrico, sono stati arruolati bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 16 anni affetti da asma persistente, in terapia farmacologica preventiva e afferenti consecutivamente all'ambulatorio di pneumologia pediatrica dell'unità operativa di pediatria del policlinico S. Orsola-Malpighi (Bologna) nel periodo settembre-ottobre 2014. I criteri di inclusione nello studio erano:

- diagnosi confermata di asma persistente (secondo le Linee Guida GINA) in bambini sia allergici sia non-allergici in terapia farmacologica preventiva (5);
- età compresa tra i 6 e i 16 anni.

I criteri di esclusione comprendevano:

- patologia polmonare strutturale e/o cronica non asmatica;
- patologie croniche a carico di altri organi e/o apparati.

Sono stati registrate le seguenti informazioni:

- dati demografici e socio-economici;
- presenza di familiarità per patologie respiratorie, atopia, eczema, obesità e cardiopatie;
- caratterizzazione dell'asma e di eventuali condizioni associate, come rinoconguntivite allergica, dermatite atopica, allergie alimentari, sindrome delle apnee ostruttive in sonno (OSAS), sovrappeso e obesità;
- terapia di fondo al momento dell'arruolamento;
- caratteristiche dell'ambiente (in particolare, presenza di animali domestici e/o muffa in casa, numero di conviventi nell'abitazione ed abitudine al fumo di tabacco).

Ulteriori valutazioni riguardanti i dodici mesi precedenti lo studio comprendevano le eventuali riacutizzazioni moderate e severe, l'aderenza alla terapia di fondo (che veniva considerata scarsa in caso di mancata assunzione di almeno una dose di uno o di tutti i farmaci di fondo per l'asma più di una volta a settimana) e l'utilizzo di risorse sanitarie (ricoveri per asma e visite in dipartimenti di emergenza).

La sensibilizzazione allergica è stata valutata mediante *skin-prick test*, definito positivo se almeno 1 allergene aveva un diametro del pomfo di almeno 3 mm superiore rispetto al controllo negativo (14). I livelli di IgE specifiche sieriche sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche dei pazienti. La severità ed il controllo dell'asma sono stati valutati secondo le linee guida GINA (5) ed inoltre, per valutare il controllo clinico, è stato utilizzato il questionario di controllo dell'asma (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) validato per bambini di età compresa tra i 6 ed i 16 anni (15). L'ACQ è costituito di 7 domande, di cui le prime 5 valutano i sintomi, mentre le restanti 2 riguardano il FEV₁ e l'uso quotidiano di broncodilatatore a breve durata d'azione. Un punteggio $\geq 1,5$ è indice di asma non controllato (15-17).

Al momento dell'arruolamento per ogni paziente è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI), inteso come rapporto tra peso (in Kg) ed altezza al quadrato (in m) espresso come deviazione standard. È stato definito come sovrappeso un valore di BMI compreso tra il 75° e il 95° percentile, mentre l'obesità è stata definita come valore di BMI superiore al 95° per-

centile (18). Per ogni paziente è stata valutata la tecnica inalatoria e l'aderenza alla terapia. La frazione di ossido nitrico esalato (FENO) è stata misurata ad un flusso di espirazione costante di 50 mL/s, secondo le raccomandazioni internazionali (19). Tutti i pazienti hanno eseguito la spirometria prima e dopo broncodilatazione con 400 mcg di salbutamolo ed ogni valore ottenuto è stato corretto per peso e altezza rispetto alla popolazione di riferimento ed espresso in percentuale (20). Per ogni paziente è stato raccolto il dato anamnestico relativo alla frequenza delle esacerbazioni asmatiche moderate e severe nei 90 giorni (± 10 giorni) successivi alla data di arruolamento. Secondo le raccomandazioni dell'*American Thoracic Society/European Respiratory Society* sugli *endpoint* per gli studi clinici sull'asma, le riacutizzazioni asmatiche severe sono state definite come il verificarsi di una delle seguenti evenienze:

necessità di ricovero in ospedale per asma;
visita in pronto soccorso per asma;
uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni.

Le riacutizzazioni asmatiche moderate sono state definite come il verificarsi di almeno uno dei seguenti eventi per almeno due giorni e senza la necessità di uso di corticosteroidi sistemici:

- peggioramento dei sintomi;
- deterioramento della funzione polmonare;
- maggiore utilizzo di broncodilatatore (17).

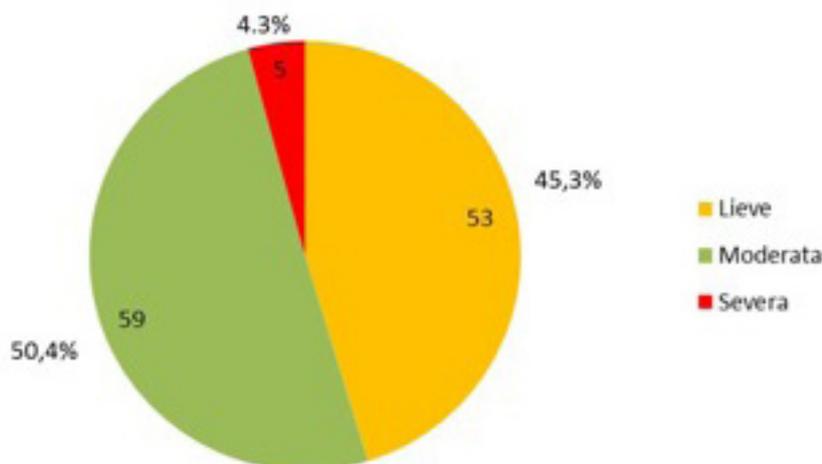
ANALISI STATISTICA

I dati raccolti sono stati utilizzati per descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio ed analizzati per verificare la normalità della distribuzione. I risultati sono stati espressi come media e deviazione standard oppure come media ed intervalli di confidenza (95% CI). Il t-test per campioni indipendenti è stato utilizzato per il confronto tra due gruppi e l'ANOVA con test *post hoc* di Bonferroni per il confronto tra 3 gruppi. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come significativo. L'analisi di regressione multipla è stata utilizzata per valutare il ruolo indipendente di una serie di fattori di rischio (parametri funzionali respiratori, indici antropometrici e controllo dell'asma) nel predire le esacerbazioni asmatiche durante il periodo di *follow-up*.

RISULTATI

Sono stati arruolati 117 bambini e adolescenti con età media di 11 ± 3 anni affetti da asma persistente ed in terapia farmacologica preventiva. Sulla base del livello di gravità dell'asma, sono

Fig. 1. Distribuzione dei soggetti arruolati in base al livello di gravità dell'asma.



stati identificati 3 gruppi: 53 pazienti (45.3%) con asma lieve, 59 (50.4%) con asma moderato e 5 (4.3%) con asma severo (Figura 1).

Centotré dei 117 pazienti arruolati (88%) sono risultati atopici; di questi, tutti i 5 pazienti nel gruppo con asma severo, 51 (88%) di quelli con asma moderato e 47 (89%) di quelli con asma lieve ($p > 0.05$). Tutti i pazienti con asma severo, 16 con asma moderato (27%) e 6 con asma lieve (11.3%) presentavano uno scarso controllo

Fig. 2. Distribuzione dei soggetti arruolati in base alle riacutizzazioni occorse durante il periodo di follow-up.

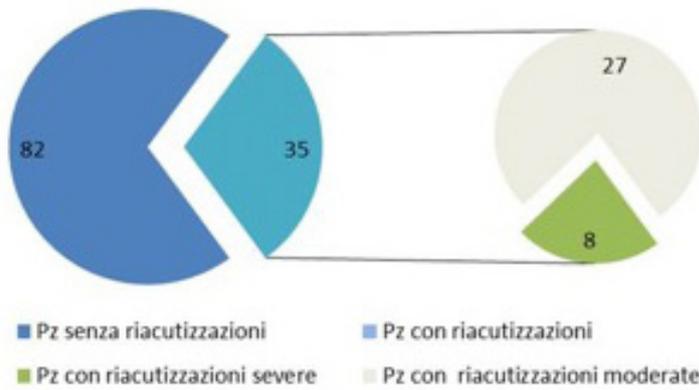


Fig. 3. Soggetti che hanno presentato riacutizzazioni nel gruppo con asma controllato e nel gruppo con asma non controllato.

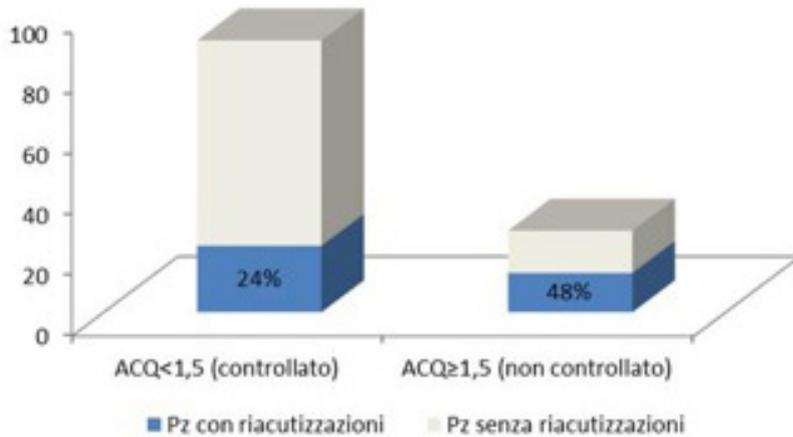
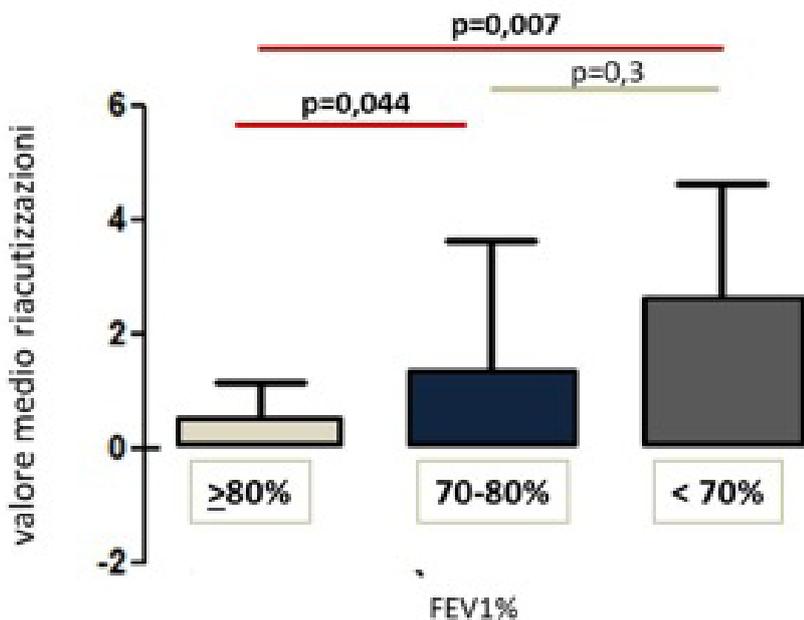


Fig. 4. Valore medio e deviazione standard del numero di riacutizzazioni in relazione al grado di riduzione del FEV1.



della malattia ($ACQ \geq 1.5$) al momento dell'arruolamento ($p < 0.0001$). Nei 90 ± 10 giorni successivi all'arruolamento, 82 pazienti (70%) non hanno presentato riacutizzazioni (gruppo A), mentre i restanti 35 (30%) hanno presentato almeno un'esacerbazione (gruppo B). In particolare, in 8 pazienti (6,8%) si sono verificate riacutizzazioni severe (Figura 2).

Hanno presentato riacutizzazioni, inoltre, 11 dei 53 pazienti con asma lieve (21%), 20 dei 59 soggetti con asma moderato (34%) e 4 dei 5 pazienti con asma severo (80%).

Ventidue pazienti con asma controllato (24%) (definito sulla base dell'ACQ) e 13 con asma non controllato (48%) hanno presentato esacerbazioni asmatiche ($p = 0.018$), con un rischio circa 3 volte maggiore nel secondo gruppo rispetto al primo (*Odds Ratio* 2.9; 95% CI, 1,17-7,02) (Figura 3).

Rispetto al gruppo B, il gruppo A presentava valori più elevati di FEV1 ($99 \pm 13\%$ versus $93 \pm 15\%$ del predetto; $p = 0.021$), FEV1/FVC ($85 \pm 8\%$ versus $81 \pm 7\%$; $p = 0.01$) e FEF₂₅₋₇₅ ($89 \pm 25\%$ versus $73 \pm 17\%$ del predetto; $p = 0.001$), mentre non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il FeNO (34 ± 28 versus 37 ± 35 ppb; $p = 0.6$). Nessuna differenza, invece, è stata dimostrata tra i due gruppi per quel che riguarda età, sesso, BMI, OSAS, familiarità per atopia o asma in uno o entrambi i genitori, atopia, rinocongiuntivite allergica,

dermatite atopica, allergia alimentare, presenza o meno di muffa in casa o di animali domestici, numero di conviventi nell'abitazione, esposizione a fumo passivo ed aderenza alla terapia di fondo al momento dell'arruolamento. Stratificando la popolazione arruolata in base alla severità dell'ostruzione bronchiale, il numero medio di riacutizzazioni differiva significativamente tra pazienti con FEV₁ ≥80% del predetto (0,4±0,7) e soggetti con FEV₁ compreso tra 70% e 79% del predetto (1,3±2,4) o con FEV₁ <70% del predetto (2,5±2,1) ($p=0,044$ e $p=0,007$, rispettivamente) (Figura 4).

Il 100% dei pazienti con FEV₁ <70% del predetto, il 75% di quelli con FEV₁ compreso tra 70% e 79% del predetto ed il 17,8% dei soggetti con FEV₁ >80% del predetto aveva un mancato controllo dell'asma al momento dell'arruolamento ($p < 0,05$).

Vi era una correlazione statisticamente significativa tra il numero di riacutizzazioni severe nell'anno precedente e la comparsa di riacutizzazioni nel periodo di *follow-up* ($r=0.21$; $p=0.02$). L'analisi multivariata ha dimostrato che l'ACQ ($p=0,039$) e il rapporto FEV₁/FVC ($p=0,03$) sono fattori indipendenti associati con le riacutizzazioni.

DISCUSSIONE

Il nostro è uno studio prospettico che ha valutato bambini e adolescenti affetti da asma persistente con l'obiettivo di individuare i fattori di rischio per riacutizzazione attraverso la contemporanea valutazione del controllo clinico, della gravità dell'asma e di molteplici fattori clinici, funzionali e socio-economici. Dopo 3 mesi di *follow-up* è emersa una percentuale di riacutizzazioni pari al 30%. In uno studio longitudinale prospettico della durata di un anno, che si proponeva di valutare il ruolo dei *markers* infiammatori non invasivi nel predire le riacutizzazioni, Robroeks et al. hanno riportato una percentuale di riacutizzazioni del 42% in una popolazione pediatrica di quaranta bambini con asma di età compresa tra 6 e 16 anni (21). Wu et al. hanno condotto un'analisi utilizzando i dati del *Childhood Asthma Management Program*, un *trial* multicentrico di 1.041 bambini dai 5 ai 12 anni affetti da asma persistente lieve-moderata, rilevando una frequenza pari al 31% di riacutizzazioni severe (9). Tuttavia, il *follow-up* era di 4 anni e la popolazione studiata non comprendeva adolescenti, ma soltanto bambini al di sotto dei 12 anni. Una percentuale di riacutizzazioni del 36,6% è stata descritta nello studio di Rodriguez-Martinez et al., che ha valutato in un periodo di 6 mesi una popolazione di 101 bambini asmatici di età compresa tra 1 e 18 anni, ricoverati in ospedale per esacerbazione (22). Sono stati però selezionati bambini di età inferiore ai 6 anni e ricoverati per riacutizzazione asmatica e nel *follow-up* sono state considerate soltanto le riacutizzazioni che abbiano richiesto un nuovo ricovero nel corso dell'anno successivo. Emerge dunque come sia necessario condurre studi che utilizzino definizioni standardizzate di riacutizzazione asmatica ed un approccio sistematico per identificarne i migliori predittori.

Nel presente studio è stata documentata una differenza statisticamente significativa nel punteggio ACQ valutato al momento dell'arruolamento tra i pazienti che hanno presentato riacutizzazioni rispetto a coloro che non ne hanno presentate. Inoltre, i pazienti con asma non controllato presentavano un rischio circa 3 volte maggiore di riacutizzazioni. In uno studio controllato randomizzato condotto su 292 adulti, Meltzer et al hanno dimostrato che il punteggio dell'ACQ era significativamente associato con il rischio di esacerbazioni in un periodo di 12 settimane (23). Inoltre, per ogni incremento di 1 punto del punteggio ACQ, il rischio di esacerbazione aumentava del 50% nelle 2 settimane successive. Un'analisi retrospettiva recentemente pubblicata su 5 studi ha esaminato il rapporto tra il controllo dell'asma ed il rischio futuro di riacutizzazione negli adulti (24). Rispetto ai pazienti con un punteggio ACQ-5 <0.5, i pazienti con punteggio ≥1.5 presentavano un tasso di esacerbazione significativamente più alto in un periodo di 12 mesi (0,36 eventi/paziente/12 mesi *versus* 0,13 eventi/paziente/12 mesi).

Pochi sono gli studi che hanno valutato il valore predittivo per riacutizzazioni asmatiche del punteggio ACQ-7 in una popolazione di soli bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 16 anni affetti da asma persistente. Covar et al. hanno condotto uno studio sui potenziali preditto-

ri di riacutizzazioni asmatiche in 285 bambini dai 6 ai 14 anni, con asma persistente lieve-moderato (10). Contrariamente allo studio da noi condotto, i risultati di questa analisi non hanno riscontrato un ruolo predittivo dell'ACQ. Zeiger et al. hanno studiato il controllo della malattia come predittore di future esacerbazioni nell'asma grave e difficile da trattare in una popolazione di bambini dai 6 agli 11 anni (n=289) e adolescenti/adulti (n=2.094) (25). I risultati hanno mostrato che una storia di pregresse riacutizzazioni, l'uso di beta agonisti a breve durata d'azione, la funzionalità polmonare e, negli adulti e adolescenti, l'*Asthma Therapy Assessment Questionnaire* erano predittori indipendenti di esacerbazioni.

Le linee guida dell'*American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* sugli endpoint per studi clinici sull'asma raccomandano l'utilizzo di una misura composita e validata come l'ACQ per valutare il controllo della malattia (17). È infatti comprensibile come l'ACQ, che valuta l'adeguatezza del controllo dell'asma attraverso più elementi come i sintomi, la limitazione dell'attività, l'uso di farmaci di emergenza e la funzione polmonare, possa meglio cogliere diversi aspetti del controllo dell'asma, nonché essere una misura più attendibile di previsione di rischio. Il ruolo predittivo di riacutizzazioni dell'ACQ è un dato interessante del presente studio che pone l'accento sull'importanza della valutazione del controllo dell'asma. Il presente studio ha permesso inoltre di quantificare il rischio di esacerbazioni future in caso di mancato controllo. L'implicazione pratica che emerge dai nostri dati è che strumenti semplici, quali il punteggio ACQ, che fornisce una misura qualitativa e quantitativa del controllo clinico della malattia, devono essere puntualmente utilizzati durante ogni visita clinica e devono guidare la gestione della malattia.

Una caratteristica distintiva dei pazienti che avevano presentato riacutizzazioni moderate-severe nei 3 mesi di *follow-up* era la presenza di una peggiore funzionalità respiratoria. In particolare, un valore di FEV₁ inferiore all'80% risultava predittivo di un maggior numero di future riacutizzazioni di tipo moderato-severo. Il peggioramento del FEV₁, uno dei criteri utilizzati per classificare la gravità dell'asma nei bambini, è stato associato con la comparsa di riacutizzazioni asmatiche in studi di coorte retrospettivi in bambini (26) e adulti (27). Tuttavia, in uno studio longitudinale di bambini nordamericani era il rapporto FEV₁/FVC e non il FEV₁ un fattore di rischio indipendente per gravi riacutizzazioni (9). Nel presente studio l'analisi multivariata ha dimostrato che ACQ e FEV₁/FVC sono fattori indipendenti associati con le riacutizzazioni, ponendo l'accento sulle misure oggettive di funzionalità polmonare nella valutazione del rischio di riacutizzazioni e giustificando la necessità di valutare il FEV₁/FVC in aggiunta al FEV₁, verosimilmente come indice predittivo più sensibile di riacutizzazioni.

Dalla nostra valutazione è inoltre emerso che il numero di riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti era associato in modo significativo con la comparsa di riacutizzazioni moderato-severe nei 3 mesi di *follow-up*. Un importante studio osservazionale, prospettico, effettuato su 4.756 soggetti ha documentato che una precedente esacerbazione asmatica rappresentava il maggior predittore di una futura esacerbazione severa (6). Lo studio di Covar et al., analizzando numerosi parametri demografici, di funzionalità polmonare e di infiammazione, ha dimostrato che solo una storia di riacutizzazione asmatica severa nell'anno precedente è associata ad una successiva riacutizzazione durante un periodo di *follow-up* di 48 settimane (*odds ratio* 2.10, *p* < 0,001) (10). Tra i *marker* infiammatori studiati in questa analisi, il FeNO, in accordo con quanto riscontrato nel presente studio, non era associato con la comparsa di riacutizzazioni.

CONCLUSIONI

La gestione dell'asma deve mirare al raggiungimento di un buon controllo della malattia e di una normale funzionalità respiratoria, al fine di migliorare la qualità della vita e ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e quindi l'utilizzo delle risorse sanitarie e l'uso di farmaci di emergenza.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009; 19: 9-24.
- (2) World Health Organization, Global Surveillance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases: a Comprehensive Approach. Geneva, World Health Organization, 2007 <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf>.
- (3) Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005–2009. National health statistics reports; no 32. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2011.
- (4) Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National surveillance for asthma-United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56: 1-54.
- (5) Global Initiative for Asthma. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014.pdf.
- (6) Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 895-902.
- (7) The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.
- (8) O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-1397.
- (9) Wu AC, Tantisira K, Li L, et al. Predictors of Symptoms Are Different From Predictors of Severe Exacerbations From Asthma in Children. *Chest* 2011; 140: 100-107.
- (10) Covar RA, Szeffler SJ, Zeiger RS, et al. Factors associated with asthma exacerbations during a long-term clinical trial of controller medications in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 741-747.
- (11) Miller MK, Lee JH, Miller DP, et al. TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007; 101: 481-489.
- (12) Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005; 438: 667-670.
- (13) Bai TR, Vonk JM, Postma DS, et al. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007; 30: 452-456.
- (14) Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, et al. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Arch Allergy Immunol* 2010, 151 (4): 343-345.
- (15) Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, et al. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010; 36: 1410-1416.
- (16) Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907.
- (17) Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99.
- (18) Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest.* 2006; 29 (7): 581-593.
- (19) American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-930.
- (20) ESCC. Report of working party on standardization of lung function tests. *Eur Respir J* 1993; 6:S16.
- (21) Robroeks CM, van Vliet D, Jöbsis Q, et al. Prediction of asthma exacerbations in children: results of a one-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 792-798.

- (22) Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Predictors of hospitalization for asthma in children: results of a 1-year prospective study. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 1058-1064.
- (23) Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 167-172.
- (24) Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 600-608.
- (25) Zeiger RS, Yegin A, Simons FE, et al. Evaluation of the National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines impairment domain for classifying asthma control and predicting asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 81-87.
- (26) Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 61-67.
- (27) Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004; 126: 1875-1882.