

Corticosteroidi per via inalatoria: nessun aiuto nel prevenire l'asma nei bambini

L'asma dei bambini è particolarmente complicata da studiare poiché può manifestarsi in modi diversi, a seconda dell'età del paziente. Una terapia a base di corticosteroidi, ad esempio, può essere utile in certi casi e da sconsigliare in altri.

Uno studio recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, lo studio PEAK (Prevention of Early Asthma in Kids), dimostra che i corticosteroidi inalatori sono efficaci nel trattamento dell'asma

infantile, ma non aiutano a prevenire la malattia.

Lo studio PEAK è stato condotto su 285 bambini ad alto rischio di asma. I ricercatori hanno indagato gli effetti della somministrazione precoce dei corticosteroidi inalatori nei bambini a rischio di asma, perché convinti che la mancata risoluzione della malattia fosse da attribuire non alla terapia, ma a un ritardo nell'inizio del trattamento, che avviene di solito verso i 5-6 anni, quando la ma-

lattia è già giunta a uno stadio relativamente avanzato.

Obiettivo dello studio, dunque, è stato quello di dimostrare se la somministrazione di steroidi in bambini affetti da manifestazioni pre-asmatiche potesse evitare o meno lo sviluppo dell'asma conclamata.

I risultati sono stati chiari: il trattamento annulla o riduce i problemi respiratori finché è in corso, ma appena lo si sospende i bambini si comportano come se non fossero mai stati curati.

TITOLO

Corticosteroidi per via inalatoria nei bambini in età prescolare ad alto rischio di asma

(Titolo originali: *Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma*).

AUTORI

Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, Bacharier LB, Lemanske RF, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD.

RIVISTA

N Engl J Med 2006; 354: 1985-97

Contesto e motivazione della ricerca

Gli studi sull'asma rivelano che i sintomi iniziali della patologia compaiono normalmente durante i primi anni di vita del bambino. Si pensa che siano ad alto rischio i bambini che pre-

sentano frequenti episodi di dispnea (almeno quattro episodi durante il primo anno di vita) e un altro maggiore fattore di rischio (storia familiare di asma o storia personale di dermatite atopica), o due/tre fattori di rischio minori (rinite allergica, eosinofilia, dispnea senza raffreddore).

Sebbene la terapia giornaliera con corticosteroidi per via inalatoria appaia efficace nel ridurre i sintomi nei bambini di età prescolare con dispnea frequente, non è stato ancora studiato l'effetto preventivo a lungo termine dei corticosteroidi per via inalatoria sull'asma dopo sospensione del trattamento.

Nei bambini in età scolare, il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria è associato ad un significativo miglioramento nel controllo dell'asma; questo miglioramento scompare nell'arco di mesi dopo la sospensione del trattamento con corticosteroidi. Si ipotizza che il fallimento di un effetto sostenuto sull'asma a seguito di sospensione dei corticosteroidi per via inalatoria sia attribuibile al fatto che il trattamento è stato iniziato troppo tardi

nella vita del bambino. È stato a questo proposito disegnato il trial clinico PEAK (Prevention of Early Asthma in Kids) per determinare se lo svilupparsi della malattia nei bambini ad alto rischio con dispnea frequente possa essere prevenuto iniziando la terapia con corticosteroidi per via inalatoria in età prescolare, prima cioè che si sviluppi malattia persistente e perdita cronica della funzione polmonare.

Metodi dello studio

Lo studio ha arruolato 285 bambini di 2-3 anni di età con indice predittivo di asma positivo, che sono stati assegnati random a trattamento con fluticasone propionato (alla dose di 88 mg due volte al giorno) o placebo in cieco per due anni, seguiti da un periodo di un anno senza somministrazione del farmaco in studio. L'outcome primario è stata la proporzione di giorni privi del manifestarsi di episodi di dispnea durante l'anno di osservazione dopo la sospensione della terapia.

Risultati

Durante il periodo osservazionale non è stata rilevata alcuna differenza tra i due gruppi relativamente a giorni privi di episodi di dispnea, numero di esacerbazioni e funzione polmonare. Durante il periodo in trattamento, rispetto all'uso del placebo, l'impiego dei corticosteroidi per via inalatoria è stato associato ad una proporzione maggiore di giorni privi di episodi di dispnea ($P = 0,006$), a un'incidenza minore di esacerbazioni ($P < 0,001$) e di uso supplementare del farmaco di controllo ($P < 0,001$) (tabella). Ri-

spetto al gruppo placebo, nel gruppo in terapia con fluticasone la crescita media in altezza è stata inferiore di 1,1 cm alla fine dei due anni di trattamento ($P < 0,001$). Tuttavia, alla fine della sperimentazione, dopo un anno dalla sospensione del fluticasone, si è assistito ad un recupero, almeno parziale, di questo difetto di crescita, che è risultata 0,7 cm inferiore ($P = 0,008$). Nel corso del trattamento, pertanto, i corticosteroidi per via inalatoria hanno ridotto i sintomi e le esacerbazioni, ma hanno anche temporaneamente rallentato la crescita del paziente.

Conclusioni

Nei bambini in età prescolare ad alto rischio di asma, due anni di terapia continuativa con corticosteroidi per via inalatoria non hanno modificato, nel corso del terzo anno senza trattamento, l'andamento della malattia né la funzione polmonare. Queste evidenze non forniscono alcun sostegno all'ipotesi di poter modificare la storia naturale dell'asma con i corticosteroidi inalatori anche quando questi siano iniziati nei primi anni di vita del bambino, all'esordio della malattia.

Tabella – Controllo dei sintomi ed esiti durante i periodi di trattamento e di osservazione*.

Variabile	Termine del periodo di trattamento di 2 anni			Termine del periodo osservazionale di 1 anno		
	Fluticasone	Placebo	Valore P	Fluticasone	Placebo	Valore P
Esacerbazioni che hanno richiesto un ciclo di corticosteroidi per uso sistemico – no./100 bambini per anno (IC 95%)	57,4 (49,0-67,3)	89,4 (78,3-102,2)	< 0,001	85,5 (70,9-103,2)	82,5 (68,0-100,1)	0,78
Visite mediche straordinarie – no./100 bambini per anno (IC 95%)	79,0 (68,7-90,7)	83,9 (73,3-96,1)	0,51	108,1 (90,6-129)	88,0 (72,2-107,1)	0,11
Ospedalizzazioni – no./100 bambini per anno (IC 95%)	1,05 (0,34-3,25)	1,76 (0,73-4,23)	0,47	0,76 (0,11-5,38)	1,54 (0,39-6,15)	0,55
Impiego di broncodilatatori – media di no. giorni/100 bambini per anno (IC 95%)°	14,4 (10,8-18,0)	18,0 (14,4-21,6)	0,07	18,0 (14,4-21,6)	18,0 (14,4-21,6)	0,73
Impiego di montelukast – media di no. giorni/100 bambini per anno (IC 95%)°	11,4 (9,3-13,7)	24,2 (20,5-27,9)	<0,001	22,2 (18,3-27,3)	25,8 (21,3-31,2)	0,22
Impiego di montelukast ≥ 2 mesi – no./totale no. (%)	14/143 (9,8)	30/142 (21,1)	0,008	21/132 (15,9)	24/130 (18,5)	0,61
Impiego supplementare di fluticasone – media di no. giorni/100 bambini per anno (IC 95%)°	8,3 (6,8-10,4)	17,6 (14,9-20,9)	<0,001	20,1 (16,5-24,6)	27,0 (22,5-32,7)	0,007
Almeno 2 mesi di corticosteroidi per via inalatoria no./totale no. (%)	10/143 (7,0)	19/142 (13,4)	0,08	24/132 (18,2)	25/130 (19,2)	0,86
Reazione a 5 Hz a fine periodo – kPa/liter/sec	-0,39±0,12	-0,44±0,14	0,008	-0,38±0,12	-0,38±0,12	0,83
Resistenza a 5 Hz a fine periodo – kPa/liter/sec	1,01±0,20	1,05±0,20	0,09	0,95±0,19	0,94±0,19	0,61

*I valori sono medie ± Deviazioni Standard (SD) stimate secondo il modello di regressione. Le medie sono state aggiustate per età alla randomizzazione, sesso, razza o gruppo etnico (bianchi non ispanici vs tutti gli altri), centro, reattività al test cutaneo per gli aeroallergeni (si vs no), durata dei sintomi alla linea base, gravità dei sintomi alla linea base, percentuale esinofili alla linea base, e eczema alla linea base (si vs no). IC = intervallo di confidenza.

°I valori si basano sui dati annualizzati delle segnalazioni fornite ogni due settimane dai genitori. I valori riportati per il periodo di 2 anni di trattamento sono stati annualizzati per confronto con quelli riportati per il periodo di osservazione di un anno.

Cosa insegnano gli studi sull'impiego degli steroidi inalatori nei bambini

PEAK e PAC potrebbero essere i nomi di due allegri personaggi dei fumetti di Walt Disney, mentre sono l'acronimo di due importantissimi studi clinici, destinati a condizionare fortemente (per sempre?) l'approccio terapeutico dell'asma bronchiale e, in particolare, dell'asma bronchiale nel bambino. PEAK è l'acronimo dello studio di Guilbert TW et al. sopra presentato e PAC (Prevention of Asthma in Childhood) quello di un secondo lavoro, sempre condotto su bambini nei primi tre anni di vita e pubblicato sullo stesso numero dell'11 maggio 2006 del N Engl J Med¹, che porta alle stesse conclusioni: gli steroidi inalatori non sono in grado di modificare la storia naturale dell'asma.

Ma facciamo un passo indietro. In questi ultimi dieci anni sono stati compiuti importanti studi epidemiologici che, seguendo intere popolazioni di bambini con respiro sibilante, hanno potuto disegnare in modo chiaro la storia naturale dell'asma dalla nascita all'età adulta²⁻⁶. Si è potuto così comprendere che nell'età prescolare non tutto quello che fischia è asma e che quasi la metà dei bambini che hanno sofferto di episodi di "viral wheezing" (bronchiti asmatiche, nella terminologia nostrana) smetterà di "fischiare" già all'età di sei anni, mentre soltanto pochi, essenzialmente gli atopici con sensibilità ad allergeni perenni (perlopiù acari), sviluppano una persistente infiammazione bronchiale (ad eosinofili) che può mantenere l'asma fino all'età adulta⁶⁻⁸. L'infiammazione "allergica" rappresenta l'alterazione fondamentale della malattia asmatica ed è rilevabile anche nelle forme più lievi o iniziali⁹ e ne condiziona la prognosi e le alterazioni strutturali progressive e irreversibili (il "remodelling")¹⁰. Gli steroidi inalatori (SI) sono i farmaci antinfiammatori più ef-

ficaci oggi disponibili^{11,12}.

Da ciò ne deriva che le raccomandazioni di utilizzare gli SI per il trattamento di base dell'asma persistente sono uniformemente condivise da tutte le linee-guida internazionali¹³⁻¹⁷.

Ma mentre l'effetto degli SI sul controllo dell'accessualità asmatica è indiscutibilmente dimostrato^{18,19}, non può dirsi così per l'effetto di questi farmaci sulla progressione del remodelling (della riduzione della funzionalità respiratoria)²⁰. Nel "Childhood

“Gli steroidi inalatori non sono in grado di modificare la storia naturale dell'asma nei bambini”

Asthma Management Program study" (CAMP) condotto su bambini in età scolare con asma persistente lieve o moderata, l'inalazione continuativa di budesonide due volte al giorno per 4-6 anni non ha portato ad alcun vantaggio sulla funzionalità respiratoria, né ha modificato la storia naturale della malattia: tutti i vantaggi clinici, che ovviamente ci sono stati, sono regrediti in breve dopo la sospensione, e la stessa reattività bronchiale aspecifica, che si era fortemente abbassata sotto l'effetto del trattamento steroideo, è ritornata ai valori basali dopo appena 4 mesi dalla fine del trattamento²¹.

Questi risultati così deludenti hanno confermato quanto già evidenziato da precedenti lavori della letteratura²²⁻²⁵, ma l'averlo dimostrato su una vasta casistica e con un tempo così lungo di trattamento ha messo definitivamente fine alle illusioni, o alle speranze, di poter ottenere con gli SI un effetto "curativo", pre-

ventivo, o perlomeno persistente, tale da modificare sensibilmente la storia naturale dell'asma.

Si è detto allora che nello studio CAMP la gran parte dei bambini arruolati era in età scolare, con sintomi asmatici presenti da più anni (5 mediamente), e che l'esito del trattamento steroideo avrebbe potuto essere diverso se iniziato precocemente, all'esordio della malattia. Questa ipotesi era oggettivamente plausibile perché proprio dagli studi di follow-up a lungo termine sulla storia naturale dell'asma si è potuto comprendere come le alterazioni strutturali irreversibili delle vie aeree (il remodelling), che caratterizzano la gravità e la prognosi a lungo termine dell'asma, sono acquisite entro i primi sei anni di vita^{7,26} e poi non si modificano più, né in senso migliorativo, né peggiorativo, indipendentemente dai trattamenti eseguiti per tutto il resto della vita^{2,3}, per quello che è stato definito "traking phenomenon" (effetto traccia)³.

A questo punto nasceva ovvia l'ipotesi di studiare l'effetto di un trattamento a lungo termine con SI nel bambino dei primi anni di vita, all'esordio delle prime accessualità asmatiche (delle prime "bronchiti asmatiche"), ancora prima che la diagnosi di asma fosse formalizzata, ma con anamnesi positiva per criteri di rischio asmatico⁸ (studio PEAK). Durante i due anni di trattamento, i bambini che inalavano il fluticasone hanno avuto meno episodi di asma e un maggior numero di giorni liberi da sintomi, ma nell'anno successivo alla sospensione del trattamento non era più misurabile alcuna differenza tra i due gruppi nei parametri considerati e, quello che più conta, nessuna differenza nella funzionalità polmonare.

Come detto in precedenza, nello stesso numero del N Engl J Med (11 maggio 2006) è stato pubblicato un altro studio controllato e randomizzato con disegno molto diverso, ma con lo stesso obiettivo, quello di

misurare l'effetto del trattamento steroideo inalatorio molto precoce (entro il 1° anno di vita) nella prevenzione dell'asma persistente¹.

In questo caso l'alto rischio asmatico per i bambini selezionati (411 da un'intera coorte di neonati), era dato dall'aver la mamma affetta da asma bronchiale. Il trattamento con lo SI (budesonide) non è stato fatto in modo continuativo come nello studio PEAK, bensì per due settimane a partire dal terzo giorno di broncospasmo in corso di "viral wheezing". L'originalità e la forza dello studio sta nell'aver avviato questo trattamento già dal primo episodio di broncospasmo, nei primissimi mesi di vita (età media del primo episodio: 10 mesi). L'obiettivo, l'outcome primario, era quello di valutare, entro i tre anni, l'effetto del trattamento sul numero di giornate libere da sintomi asmatici, ma anche il numero di bambini che uscivano dal trial per l'emergenza di un'asma persistente. All'età di tre anni non è stata rilevata alcuna differenza nella durata dei singoli episodi acuti (10 gg indipendentemente dalla terapia), nella percentuale di giorni liberi da asma (83% nei trattati vs 82% nel gruppo placebo), così come nel numero di bambini che sono passati da un asma episodico a uno

persistente: 24% nel gruppo in terapia steroidea contro 21% nel gruppo placebo. Questa inefficacia del trattamento attivo non è cambiata anche quando gli outcome sono stati valutati nel sottogruppo di bambini con dermatite atopica (in altre parole nei bambini con maggiore predisposizione allergica).

PEAK e PAC: due studi su larghissima casistica, ai limiti dell'etica o quantomeno audaci, come si può ben capire, difficilmente ripetibili se non altro per l'età dei bambini arruolati e la durata del trattamento, ma, anche per questo, pietre miliari che mettono definitivamente fine alle speranze di poter modificare con il trattamento steroideo inalatorio la storia naturale dell'asma, anche quando iniziato precocemente, già nel primo anno di vita, e mantenuto continuativamente per tempi lunghi (due anni) nei soggetti ad alto rischio asmatico.

E non vanno al contempo trascurati gli effetti collaterali negativi che un trattamento protratto con SI potrebbe comportare nei bambini più piccoli. Nello studio PEAK, a fronte del marginale ed effimero vantaggio clinico, i bambini trattati con fluticasone hanno lamentato una ridotta velocità di crescita solo parzialmente recuperata dopo un anno dalla sospensione del fluticasone. Ma al di là del significato oggettivamente modesto di queste misure (e probabilmente destinato a cancellarsi nel tempo), questi dati dimostrano in modo inequivocabile che gli SI producono misurabili effetti sistemici. Questi, oltre tutto, non sono mai stati studiati specificamente in pazienti nei primi anni di vita che potrebbero risultare i più vulnerabili, basti pensare che la crescita della massa alveolare avviene negli ultimi mesi di gravidanza e nei primi anni di vita e su questa il cortisone può avere un effetto inibente²⁷.

Gli editorialisti del N Engl J Med concludono il loro commento su questi due lavori scrivendo:

"...although inhaled corticosteroids may control persistent or severe wheezing, such drugs should not be used in the hope of altering the course of asthma in childhood. Given the potential risks of therapy in early life, prolonged treatment for toddlers under the age of two years should be highly selective"²⁸.

Poco o nulla da aggiungere, quindi, ma anche nulla che debba sorprenderci. Accanto a questi importanti studi clinici, infatti, abbiamo oggi acquisito molte altre conoscenze sui meccanismi patogenetici, ma anche e soprattutto sulla genetica dell'asma bronchiale²⁹; malattia che sempre di più appare come un continente. L'asma, nelle sue diversificazioni individuali, nei suoi diversi fenotipi, è infatti il frutto di molteplici e variabili genotipi³⁰. Tra questi quello che meglio di tutti fa capire l'inadeguatezza dei corticosteroidi nel modificare la storia naturale dell'asma è il deficit nell'espressione di un fattore di trascrizione, il C/EBPalfa³¹. Questa "enhancer binding protein alfa" permette agli steroidi, sia endogeni che esogeni, di produrre l'effetto antiproliferativo sulle cellule della muscolatura liscia bronchiale. Gli asmatici che ne sono carenti vanno pertanto inevitabilmente incontro a quella ipertrofia e iperplasia della fascia muscolare che è l'elemento istopatologico fondamentale del "remodelling" e il momento patogenetico base dell'iperreattività bronchiale¹⁰.

Le ricadute pratiche di queste nuove conoscenze non sono certo trascurabili e impongono di rivedere profondamente gli schemi terapeutici più aggressivi, quelli troppo prolungati, fatti con intenti preventivi come nell'asma all'esordio, nell'asma lieve persistente e, in particolare, nei primi anni di vita. Una riflessione che dovrebbe coinvolgere anche le più note e diffuse linee-guida internazionali. A questo proposito bisognerebbe augurarsi che, dopo le evidenze degli studi

“...Although inhaled corticosteroids may control persistent or severe wheezing, such drugs should not be used in the hope of altering the course of asthma in childhood”

PAC e specialmente PEAK, verrà ritrattata la raccomandazione introdotta nell'ultima versione delle linee-guida nord americane del "National Asthma Education and Prevention Program"¹⁴ che, seguendo l'ipotesi preventiva, in-

vitava a considerare fortemente un trattamento di fondo con SI nei bambini in età prescolare con bronchiti asmatiformi e fattori di rischio asmatico. Ma anche le linee-guida GINA¹³ dovrebbero rivedere gli schemi terapeutici raccomandati

che, se seguiti alla lettera, portano a mantenere gli SI sempre per tempi lunghi o lunghissimi (anni) e non coerenti con quelli abitualmente adottati e dimostratisi sufficienti³² nella pratica pediatrica corrente. **bif**

Bibliografia

1. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
2. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 14-20.
3. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
4. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996; 321: 1195-9.
5. Horak E. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ* 2003; 326: 422-3.
6. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1253-8.
7. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
8. Castro-Rodriguez J, Holberg C, Wright AL, Martinez F. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
9. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 697-704.
10. Redington AE, Howarth PH. Airway wall remodelling in asthma. *Thorax* 1997; 52: 310-2.
11. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52: 1-34.
12. Boushey HA. Effects of inhaled corticosteroids on the consequences of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (4 Pt 2): S5-16.
13. Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute/WHO Workshop Report 2002.
14. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected Topics 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (Suppl 5): S141-219.
15. Boulet LP, Bai TR, Becker A, et al. What is new since the last (1999) Canadian Asthma Consensus Guidelines. *Can Respir J* 2001; Suppl A: 5A-27A.
16. Warner JO, Naspitz CK. Third International Paediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Paediatric Asthma Consensus Group. *Paediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
17. British Guidelines on Management of Asthma. *Thorax* 2003; 58 (Suppl 1): S1-96.
18. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 937-44.
19. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003558.
20. Holgate ST. What does inflammation and airway remodelling mean? *Clin Exp Allergy Reviews* 2001; 1: 59-61.
21. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
22. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1252-7.
23. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700-5.
24. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Hargreave FE. Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 483-9.
25. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Kerrebijn KF. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved? Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J* 1994; 7: 63-8.
26. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1904-8.
27. Wohl ME, Majzoub JA. Asthma, steroids, and growth. *New Engl J Med* 2000; 343: 1113-4.
28. Gold DR, Fuhlbrigge AL. Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 2058-60.
29. Cookson W, Moffatt M. Making sense of asthma genes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1794-6.
30. Heaton T, Rowe J, Turner S, et al. An immunoepidemiological approach to asthma: identification of in vitro T-cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet* 2005; 365: 142-9.
31. Roth M, Johnson PR, Borger P, et al. Dysfunctional interaction of C/EBPalpha and the glucocorticoid receptor in asthmatic bronchial smooth-muscle cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 560-74.
32. Berti I, Longo G, Visintin S. Treatment of mild asthma. *N Engl J Med* 2005; 353: 424-7.