

Atti di Convegni

LA TERAPIA DELL'ASMA BRONCHIALE: NOVITÀ E CONTROVERSIE

G. BOSCHI

Pediatra di libera scelta - Azienda USL di Reggio Emilia

RIASSUNTO

Gli steroidi inalatori sono l'unica valida terapia di fondo dell'asma. Il fluticasone esplica gran parte della sua efficacia a dosi giornaliere di 100-250 mcg. Dosi superiori comportano maggior assorbimento sistemico attraverso il polmone e quindi maggiori probabilità di effetti indesiderati quali insufficienza surrenalica e arresto della crescita staturale. In una recente casistica inglese il riscontro di insufficienza surrenalica acuta è risultato oltre le previsioni. In conclusione gli steroidi inalatori sono sicuri alle dosi raccomandate ma occorre cautela con le dosi elevate specie di fluticasone.

Parole chiave: Terapia dell'asma, insufficienza surrenalica, fluticasone propionato

ASTHMA THERAPY: PROS AND CONS

SUMMARY

Inhaled corticosteroids are a mainstay of asthma therapy. Most of the therapeutic benefit of inhaled fluticasone is

Convegno: "Asma bronchiale in età pediatrica: valutazione di efficacia delle linee guida per la diagnosi e la terapia" - Reggio Emilia, Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri - Sabato 13 settembre 2003.

achieved with a total daily dose of 100-250mcg. Over-treatment is likely to be associated with greater systemic absorption throughout the lung and a greater likelihood of side effects as adrenal insufficiency and growth stunting. In a recent survey in UK the frequency of adrenal crisis (acute hypoglycaemia, decreased level of consciousness and coma) was greater than expected. In conclusion inhaled corticosteroids are safe at normal doses, but beware very high doses, especially of fluticasone.

Key words: asthma therapy, adrenal insufficiency, fluticasone propionate

INSUFFICIENZA SURRENALICA

Nel 2001 alcuni pediatri di Manchester riportano (1) 8 casi di bambini (età media 7 anni) che nel periodo 1997-99 sono andati incontro ad insufficienza surrenalica (IS). Un passo indietro per ricordare come il surrene produca nella corticale ormoni glicocorticoidi (cortisolo) sotto il controllo dell'ipofisi e dell'ipotalamo. In breve nell'ipotalamo il corticotropin releasing hormone (CRH) stimola l'ipofisi alla secrezione dell'adrenocorticotropin hormone (ACTH) che a sua volta fa produrre cortisolo al surrene; il cortisolo agisce localmente sui vari tessuti ed ha un feedback negativo sia sull'ipofisi che sull'ipotalamo. Nelle situazioni di stress questo meccanismo si attiva ed

aumenta la produzione e l'azione del cortisolo sulle cellule dei tessuti periferici e questa è la risposta appropriata dell'organismo allo stress. Quando per varie ragioni il meccanismo non funziona si parla di IS. Quali sono i sintomi? Si va da sintomi sfumati come facile stancabilità, nausea, addominalgia, scarsa crescita staturoponderale sino, nelle forme acute, all'ipoglicemia severa, alle convulsioni e al coma (2). Nelle forme croniche dell'adulto si realizza il quadro ben noto di Addison ossia di morbo bronzino: iperpigmentazione, vitiligine, ipotensione di cui la patogenesi più croniche frequente è quella autoimmune mediata da anticorpi antisurrene. Il laboratorio in questi casi evidenzia una bassa cortisolemia che aumenta poco, dopo il test di stimolo con l'ACTH o con il Synacthen ossia l'ACTH sintetico.

I colleghi inglesi si meravigliano di avere trovato 8 casi che non avevano mai incontrato prima se non sui libri che se di per sé esigui sono in realtà tanti per un'affezione rara e chiedono con un questionario a tutti i pediatri inglesi e per completezza anche agli endocrinologi dell'adulto se abbiano diagnosticato casi che rispondano a questi requisiti.

La risposta ai quasi 3000 questionari non è di massa perché risponde solo il 24% ma vengono comunque riferiti 55 casi di possibile IS che ad un'analisi rigorosa diventano 33 documentati di cui 28 pediatrici pubblicati nel dicembre 2002 (3). E' su questi che ci concentriamo. La maggioranza sono maschi, l'età media è 6,4 anni (3,3-10). Cinque di questi hanno un esordio subdolo (nausea, vomito, addominalgia, ipotensione) mentre i restanti 23 hanno un'ipoglicemia acuta. Di questi 23 con l'ipoglicemia, 13 accusano stato confusionale/coma; 9 coma+convulsioni e 1 coma convulsioni e morte; in quest'ultimo caso si vedrà postmortem che la causa è stata una sepsi fulminante da pneumococco: i surreni sono entrambi emorragici ciò che configura il Waterhouse-Friderichsen.

La diagnosi non è stata facile né immediata per tutti e in almeno 4 casi è stata fatta in occasione di un secondo episodio di ipoglicemia sintomatica.

E il trattamento dell'IS? Essenzialmente sostitutivo ossia idrocortisone alla dose di 12mg/m²/die ripartito in 2/3 al mattino e 1/3 serale sino a che il surrene riprenda ad avere una normale riserva valutabile con il test di stimolo; in breve tutti i casi di ipoglicemia hanno fatto l'idrocortisone. A quelli che non si sono presentati con l'ipoglicemia è stato solo raccomandato di assumere l'idrocortisone in occasione di eventi stressanti. Tutti hanno recuperato peso

e altezza e anche l'insufficienza surrenalica è stata reversibile anche se a volte in tempi lunghi: qualcuno è in terapia sostitutiva da più di 3 anni.

Cos'è che ha scatenato l'IS? In 8 casi un'infezione per lo più respiratoria, in 1 caso un intervento, 5 riducono, sospendono o cambiano lo steroide inalatorio in atto; negli altri non era stato identificato un fattore scatenante plausibile.

Ma cosa hanno in comune tutti questi bambini con IS? Sono tutti affetti da asma persistente medio-grave e pertanto tutti assumono corticosteroidi inalatori come spray predosati (CSI). C'è un rapporto diretto tra asma e IS? Probabilmente no. E tra CSI e IS? Probabilmente sì ma paradossalmente ci aspetteremmo il contrario dell'IS ossia una situazione di ipersurrenalismo come è esemplificata dal Cushing sia che sia a partenza surrenalica sia che sia secondario a terapia steroidea ossia iatrogeno. Quindi è già successo nell'artrite reumatoide e nella sindrome nefrosica di avere la faccia a luna piena, l'iperfagia e l'incremento di peso etc. che sono effetti attesi con steroidi orali ad alte dosi ma che possono succedere, seppur raramente, anche con steroidi topici cutanei o inalatori (4) per cui si postula in questi casi un'ipersensibilità individuale allo steroide.

Nei casi riferiti bisogna piuttosto pensare che lo steroide che è entrato in circolo, essendo in piccola quantità, non abbia potuto dare i segni dell'ipersurrenalismo ma comunque sia stato sufficiente a inibire il surrene ed essendo appunto poco non abbia potuto poi supplire ai bisogni basali dell'organismo e di qui l'instaurarsi della IS.

Quindi paradossalmente i CSI possono inibire la secrezione del cortisolo endogeno con tutto quello che ne segue. Ciò che si è detto sarebbe inconcludente senza alcuni importanti dettagli.

- a) tutti assumevano continuativamente CSI da lungo tempo (6 da <1 anno; 12 da 1-2 anni e 2 da >3 anni).
- b) 2 assumevano beclometasone dipropionato (BDP); 1 fluticasone propionato (FP)+ budesonide (BUD) e 30 FP.
- c) le dosi giornaliere erano elevate ossia comprese tra 500 e 2000 mcg /die.

E' il momento di ricordare che sia in Inghilterra che in Italia la scheda tecnica del FP recita: bambini al di sopra dei 4 anni: la dose standard è di 100 mcg al giorno suddivisa in 2 somministrazioni da 50 mcg ciascuna. La posologia può essere aumentata sino a 200mcg al giorno. Quindi le dosi che questi bambini assumevano erano straordinariamente elevate non solo alla luce della scheda di registrazione ma anche della curva dose risposta. Sul BMJ

del 2001 c'è un articolo (5) in merito che evidenzia come l'80-90% dell'effetto del FP nel bambino lo si ottenga per dosi di 200-250mcg; già a queste dosi siamo quindi ad un plateau e per avere ancora pochi benefici devo arrivare nel bambino a 500 mcg/die oltre i quali non ottengo più nulla.

Nel commento all'articolo si dice che i medici sono a differenza dei farmacologi poco interessati alle curve dose-risposta (6).

LA POSOLOGIA DEL FLUTICASONE PROPIONATO

Ma allora come mai il FP è stato somministrato a dosi così generose e prolungate dai colleghi inglesi ma anche in altri Paesi?

Il FP è stato accreditato come farmaco straordinariamente potente e sicuro; se la potenza del BDP è 1 è pure 1 quella della BUD mentre per il FP è 2 ossia questo è potente all'incirca il doppio degli altri due. La quota di FP ingerita che è circa il 70% di quella inalata è resa innocua dal fegato al 99% .

Questa percentuale scende al 90% con BUD e al 60-70% con il BDP. Questa bassa biodisponibilità intestinale del FP ha incoraggiato ad elevare le dosi dimenticando che così aumenta la quota che va in circolo direttamente dalle vie aeree distali che è poi quella che non passando dal fegato va agli altri organi tra cui il surrene con gli effetti che abbiamo visto.

Questo dato della diversa biodisponibilità è stato molto enfatizzato prima dell'impiego delle camere di espansione ormai generalizzato in pediatria. Con l'impiego di questi dispositivi la quota ingerita è trascurabile e tutti i CSI inalati con questi device hanno la stessa biodisponibilità.

Con i sistemi a polvere (DPI) tutte le biodisponibilità si equivalgono a patto di gargarizzare e sputare o detto altrimenti il FP è l'unico che posso inalare in polvere (è disponibile in questa formulazione abbinato al salmeterolo) senza poi dovere sciacquare (ma è meglio che lo faccia comunque se non altro per evitare la candidosi).

La quota prevalente assorbita di CSI proviene dal diretto assorbimento dalle vie aeree nel sangue e come tale non viene metabolizzata o inattivata.

A ciò poi si aggiunga l'elevata lipofilia del FP che vuol dire ampia distribuzione tissutale e aumentato tempo di clearance con relativo incremento dei potenziali effetti

collaterali che restano per nuovi e vecchi steroidi inalatori dose correlati.

Ricordare comunque che tutto ciò che facilita l'inalazione (migliore tecnica, aerochamber, particelle più piccole come il BDP-HFA) facilita pure la biodisponibilità e quindi il rischio di avversi effetti avversi sistemici. A proposito la dimensione media delle particelle del CFC-BDP (preparato tradizionale) è di 3,5mcg contro 1,1 del HFA-BDP; quest'ultimo esce con un getto 3 volte più soft alla temperatura di +5C° contro i -20C° dell'altro. Per avere effetti comparabili sul FEV1 occorrono 2,6 vv. di CFC-BDP ed è il motivo per cui un puff da 100 di HFA-BDP equivale a circa 1 puff da 250 di CFC-BDP.

Un ultimo dettaglio relativo alla casistica: 3 casi non avevano asma e per altri 5 la diagnosi era solo di probabilità. E' dimostrato che la penetrazione degli spray è maggiore nelle vie aeree dei soggetti sani che negli asmatici che per definizione sono broncostrutturati (7).

Quindi chi non sia broncostrutturato o lo sia poco (asma lieve) deve attendersi maggiori danni dai CSI.

IL DEFICIT STATURALE

C'è uno studio che è di riferimento imprescindibile nell'asma del bambino che viene pubblicato sul New England del 2000 ad opera degli autori del Childhood Asthma Management Program riferito con l'acronimo CAMP (8). A partire dal 1991, 1041 bambini, età 5-7 anni con asma persistente medio-grave vengono trattati random con spray predosato per un terzo con nedocromil 8mg, un terzo BUD 200mcg e infine il restante terzo con placebo, due volte al giorno per 4-6 anni.

Cosa ne esce inaspettamente a detta degli autori stessi?

1) Il FEV1 dopo broncodilatazione che di base è 103,2% del predetto, nei trattati con BUD 400mcg al dì passa dopo 2 mesi allo 106,8% per arrivare allo 103,8% alla fine dello studio che non risulta significativamente diverso da quello del gruppo placebo. Quattro mesi dopo avere interrotto le terapie al termine dello studio tutti i dati di funzione polmonare erano simili. I bambini in BUD hanno meno iperreattività bronchiale, meno ospedalizzazioni, meno visite urgenti al curante, usano meno steroide orale e meno broncodilatatore (-45%) ma sull'outcome primario che è il miglioramento del FEV1 non c'è differenza con il placebo. Ergo i CSI non alterano la storia naturale dell'asma e ciò è vero almeno sui bambini della sperimentazione.

2) Il nedocromil si comporta come il placebo. Ecco perché presente nelle linee guida di Warner del 98 (9) dopo questo studio scompare dagli schemi di una linea guida come quella della BTS del 2003 (10).

3) Il gruppo trattato con BUD cresce 1,1 cm di meno degli altri due gruppi; questa differenza è evidente nel primo anno di trattamento ma non oltre e alla fine del trattamento tutti i gruppi hanno la una velocità di crescita simile.

Come interpretare quest'ultimo dato? Gli autori parlano di una "piccola e transitoria riduzione della velocità di crescita" e ciò ridimensiona le paure che erano seguite agli studi condotti perlopiù con il BDP per un anno o poco più che avevano appunto trovato un'analogia riduzione dell'altezza (ca. 1 cm) e poi avevano estrapolato il dato pronosticando un grave deficit staturale.

Ma quel centimetro perso lo recupero in seguito? ossia i CSI non influenzano la statura finale come tutti dicono? La differenza tra gruppi di 1,1cm era ancora presente alla fine dello studio indicando un mancato catch-up accrescitivo durante il periodo dello studio. Il seguito del CAMP (tuttora in corso) ci consentirà di "relieve any lingering concerns" (11) sull'effetto durevole dei CSI sulla statura finale. Nell'asma grave la crescita è ostacolata dalla malattia; nell'asma lieve dalla terapia. Doull (12) in uno studio sull'utilità dei CSI nelle bronchiti recidivanti somministrando BDP 400 mcg al dì a bambini di età 7-9 anni con asma lieve, dopo 7 mesi di cura trova che questi non sono stati meglio dei controlli ma in compenso sono cresciuti giusto 1 cm in meno. La maggior parte della mancata crescita avveniva nelle prime 6 settimane di trattamento; dalla 19ma alla 30ma la velocità di crescita risultava uguale a quella di prima di avere avviato il BDP (13). L'effetto riscontrato non era mediato dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Tra i risultati del recente lavoro multicentrico START (14) il dato che bambini <11 anni con asma persistente lieve trattati con BUD in monodose giornaliera da 200mcg per 3 anni si sono trovati con 1,34 cm in meno pur assumendo la metà della dose dello studio CAMP. Questa, pari a 200mcg di BUD, è stata sinora ritenuta priva di effetti indesiderati. E' ancora così?

CATARATTA E OSTEOPOROSI

Tutti i bambini dello studio CAMP sono stati esaminati per la ricerca della cataratta, complicanza nota negli anziani che ricevono CSI cronici. Ne è stata identificata forse

una nel gruppo dei trattati con BUD; il bambino aveva però assunto anche ulteriori dosi di CSI +CSI nasali+38 giorni di prednisone per lo scarso controllo della sintomatologia. Quindi un solo caso dubbio di cataratta che tuttavia fa sospettare un nesso con dosi elevate di CSI.

L'osteoporosi è una ben nota complicanza della terapia steroidea orale e la si è ricercata nei bambini del CAMP con la densitometria ossea e non si sono riscontrate differenze tra trattati e non trattati. Anche nell'adulto si sosteneva l'assenza di effetti indesiderati sull'osso sino a che Elliott Israel su 1000 donne 18-45 anni asmatiche trattate per 3 anni con CSI ha dimostrato che in capo ad un anno di terapia si aveva una perdita di densità dell'osso dell'anca pari a 0,00044gr/cm², una quantità molto piccola ma sufficiente a raddoppiare in queste donne la probabilità di una frattura rispetto al controllo all'età di 65 anni. Il tutto mediato dall'inibizione di ipofisi, surrene, gonadi con conseguente calo degli ormoni sessuali che sono quelli in grado di influenzare la massa ossea.

ALTRI EFFETTI INDESIDERATI

Nel CAMP non ci sono segnalazioni di candidosi orale e disfonia descritte nell'adulto in rapporto all'assunzione di dosi elevate di CSI. La prima è causata da immunosoppressione locale e la seconda da una vera e propria miopatia dei muscoli delle corde vocali. L'assenza di segnalazioni è legata all'uso ormai universale delle camere di espansione. Nemmeno segnalazioni di altri effetti indesiderati rari ma possibili come l'IS (vedi sopra), come l'aspetto cushingoide (4), la riattivazione della tubercolosi polmonare, la pneumocistosi, porpora ed atrofia cutanea, psicosi, andamento grave protratto della varicella in bambini in terapia con CSI anche solo nasali (sospenderli nel bambino ad alto rischio di contagio e in caso di contagio certo utilizzare l'acyclovir).

CORTICOSTEROIDI INALATORI NEL RAFFREDDORE ?

Gli alveoli aumentano di 6 volte dopo la nascita e la maggior parte di questo sviluppo avviene nei primi 2 anni e si completa tra i 5-8 anni di vita. Specie in questo periodo critico la terapia con CSI va ben ponderata. Eppure è proprio in questo periodo che si concentrano le prescrizioni di BDP aerosolico tant'è che si tratta, tra i farmaci rim-

borsabili dal SSN, del secondo principio attivo più prescritto dopo l'amoxicillina (15). E' dubbio che sia assunto come dovrebbe per il controllo dell'evoluzione della malattia asmatica mentre è più probabile che siano le "afezioni infiammatorie delle cavità nasali e del tratto rinofaringeo" come da foglietto illustrativo a rendere ragione della maggioranza delle prescrizioni (16). Tale è l'impiego indiscriminato e l'autoprescrizione che si può parlare di Clenilmania (17).

Parlando di effetti indesiderati, conclude l'editoriale del New England Journal of Medicine annesso al lavoro del CAMP: sino a che non se ne saprà di più sull'influenza dei CSI sullo sviluppo del polmone e degli altri organi e sino a che non si saranno strumenti più fini per valutare la crescita degli organi può essere prudente evitare l'uso dei CSI nei bambini piccoli con asma molto lieve; occorre cautela nell'estendere le conclusioni sulla sicurezza dei CSI a bambini piccoli specie se con malattia abbastanza lieve (18).

COSA DICE IL MINISTERO

Quindi adesso possiamo capire appieno perché il Ministero della Salute con decreto 25 giugno 2003 trasmesso a tutti i pediatri di libera scelta reggiani il 24 luglio, obbliga ad integrare l'attuale foglietto dei corticosteroidi inalatori con l'allegato 1 che recita:

Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

E' importante che la dose di corticosteroidi inalatori sia portata alla minima dose efficace per il controllo dell'asma e che sia rivista regolarmente. Infatti possibili effetti sistemici, quali soppressione surrenalica, anche acuta, ritardo della crescita nei bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, possono insorgere a seguito di trattamento con corticosteroidi inalatori a dosi elevate per periodi prolungati.

Si sono verificati casi molto rari di crisi surrenaliche acute in ragazzi esposti a dosi più alte di quelle raccomandate (circa 1000 mcg/die) per periodi prolungati (diversi mesi o anni).

I sintomi di insufficienza surrenalica inizialmente sono aspecifici ed includono anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, mal di testa, nausea, vomito; sintomi specifici in caso di trattamento con corticosteroidi inalatori comprendono ipoglicemia con riduzione

dello stato di coscienza e/o convulsioni. Situazioni che potrebbero determinare una crisi surrenalica sono: traumi, interventi chirurgici, infezioni e rapida riduzione del dosaggio.

I pazienti che ricevono dosi elevate devono essere strettamente valutati e la dose gradualmente ridotta. Il monitoraggio della riserva surrenalica può anche essere necessario.

Effetti indesiderati

A dosi elevate utilizzate per lunghi periodi possono insorgere soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma.

E possiamo pure apprezzare perché uno spiritoso pediatra di Terni, Lucio Piermarini, su Quaderni a proposito dei CSI titoli: la grande appuffata (19)

UN DECALOGO PRATICO

Quanto detto non deve dissuadere dall'impiego dei CSI nella terapia dell'asma bronchiale né tantomeno fare sospendere bruscamente i trattamenti in atto ciò che potrebbe precipitare una crisi di IS. Poiché a tuttoggi sono l'unica valida terapia di fondo occorre fare bene i conti con la loro finestra terapeutica che quasi sicuramente è più ristretta di quanto sinora ritenuto. Di seguito un piccolo decalogo per la pratica che tiene conto delle attuali conoscenze.

- I Non somministrare i CSI nelle malattie da raffreddamento perché non ne alterano il decorso.
- II Non somministrare i CSI nelle crisi broncoostruttive perché non aggiungono nulla al broncodilatatore.
- III Non somministrare i CSI nella prevenzione delle bronchiti asmatiformi perché dimostratamente inefficaci.
- IV Pensaci bene prima di passare dalla terapia broncodilatatrice al bisogno alla terapia di fondo con i CSI.
- V Ricorda che nella stragrande maggioranza dei casi le dosi raccomandate di CSI sono efficaci. Se non lo sono, prima di incrementarle, verifica la compliance, le modalità di assunzione, l'opportunità di associare altri farmaci (add-on therapy), la concomitanza di fattori scatenanti (allergeni, inqui-

nanti, infezioni) e non ultimo la correttezza della diagnosi stessa (sarà davvero asma?) ed il ricorso ad uno specialista.

- VI Nel trattamento cronico raggiunta la stabilizzazione prova sempre a scalare (stepping down).
- VII Nel trattamento cronico prova con la monodose mattutina che non interferisce con l'increzione notturna del GH.
- VIII Ricorda che ai fini della tossicità le dosi di CSI si sommano con gli steroidi topici dati per altra via (naso, cute, congiuntive)
- IX Preferisci al compressore gli aerosol predosati (MDI) e i sistemi a polveri (DPI).
- X Ogni caso è a sè stante ma tieni comunque sotto mano una linea guida da consultare (è meglio seguire le regole che inventarsele)

RINGRAZIAMENTI

Al dr. Gianluigi Rossi, motore dell'iniziativa di aggiornamento sull'asma a Reggio Emilia

BIBLIOGRAFIA

- 1) Patel L, Wales JK, Kibirige MS, Massarano AA, Couriel JM, Clayton PE. *Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment*. Arch Dis Child 2001;85:330-4.
- 2) Cooper MS, Stewart PM. *Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients*. N Engl J Med. 2003;348:727-34.
- 3) Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. *Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroid in the United Kingdom*. Arch Dis Child 2002;87:457-61.
- 4) Hollman GA, Allen DB. *Overt glucocorticoid excess due to inhaled corticosteroid therapy*. Pediatrics 1988;81:452-5.
- 5) Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. *Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis*. BMJ 2001; 323:253-6.
- 6) Olsen O, Middleton P, Ezzo J, Gotzsche PC, Hadhazy V, Herxheimer A et al. *Quality of Cochrane reviews: assessment of sample from 1998*. BMJ. 2001; 323:829-32.
- 7) Fabbri L, Melara R. *Systemic effects of inhaled corticosteroids are milder in asthmatic patients than in normal subjects* Thorax 2001;56:165-6.
- 8) *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.
- 9) Warner JO, Naspitz CK. *Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma*. International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatr Pulmonol 1998;25:1-17.
- 10) *British Guideline on the Management of Asthma*. Thorax 2003;58:1-194.
- 11) Szeffler SJ. *Identifying the child in need of asthma therapy*. Pediatr Clin North Am. 2003;50:577-91.
- 12) Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. *Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate*. Am J Resp Crit Care Med. 1995;151:1715-9.
- 13) Doull IJ, Campbell MJ, Holgate ST. *Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids*. Arch Dis Child 1998;78:172-3.
- 14) Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV et al. *Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized double-blind trial*. Lancet 2003;361:1071-6.
- 15) Rossi E, De Rosa M, Bonati M, Cavezzoli A, Busca P, Addis A, Tognoni G. *La prescrizione farmaceutica pediatrica nell'ambito delle cure primarie. Rapporto dalla banca dati ARNO*. Giornale Italiano di Farmacia Clinica 2001;15:26-9
- 16) Bonati M, Clavenna A, Rocchi F. *Corticosteroidi in età pediatrica marketing e prescrizione*. Informazione sui farmaci 2001;25:79-82.
- 17) Boschi G. *Clenilmania*. Informazione sui farmaci 2001;25:169.
- 18) Wohl ME, Majzoub JA. *Asthma, steroids and growth*. N Engl J Med. 2000;343:1113-4.
- 19) Piermarini L. *Gli steroidi inalatori ovvero "la grande appuffata"*. Quaderni acp 2003;10:44-5.

Corrispondenza a:
Dott Giuseppe Boschi
Via Grandi,5/33
42020 Albinea (RE)
tel.0522/599771
boschigiusep@aliceposta.it