

Beclometasone: l'evoluzione della terapia steroidea inalatoria

Michele Ghezzi

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Policlinico San Pietro (BG)

Abstract

I corticosteroidi inalatori (ICS, *Inhaled Corticosteroids*) rappresentano la terapia antinfiammatoria più efficace per il trattamento dell'asma persistente. La somministrazione di ICS tramite inalatore predosato pressurizzato (pMDI, *pressurized Metered Dose Inhaler*) con distanziatore è paragonabile alla somministrazione tramite nebulizzazione e rappresenta la formulazione più impiegata nel Nord Europa. In Italia in età pediatrica abbiamo a disposizione alcuni corticosteroidi inalatori con differenti limiti di impiego rispetto all'età; l'unico ICS che si può utilizzare nei pazienti pediatrici, senza limiti di età, è beclometasone dipropionato (BDP) pMDI "fine particles" (50-100 µg), recentemente introdotto in commercio. HFA-BDP è una soluzione, per cui eroga sempre la stessa quantità di principio attivo e non è necessario agitare la bomboletta prima dell'uso, uno degli errori più frequenti nella somministrazione di ICS.

Parole chiave: asma, terapia inalatoria, corticosteroidi inalatori, beclometasone

I corticosteroidi inalatori nella patologia asmatica

I corticosteroidi hanno una lunga tradizione nel trattamento delle patologie respiratorie essendo utilizzati in ambito pneumologico sin dal 1950. Questi farmaci esercitano la loro potente azione antiflogistica mediante il legame con il recettore citoplasmatico per i glucocorticoidi (GCR), innescando una serie di effetti su varie cellule infiammatorie: accelerano l'apoptosi degli eosinofili, inibiscono l'apoptosi dei neutrofili e inducono una riduzione nel numero di mastociti a livello delle vie aeree. I corticosteroidi agiscono inoltre inibendo l'espressione di citochine e riducendo la produzione

di muco¹. In virtù di un'articolata azione antinfiammatoria, i corticosteroidi inalatori (ICS, *Inhaled Corticosteroids*), in particolare, rappresentano la terapia antinfiammatoria più efficace per il trattamento dell'asma persistente.

Il trattamento regolare con ICS è efficace nel ridurre la reattività bronchiale verso stimoli diretti e indiretti e riduce la prevalenza e gravità degli episodi di asma indotto da sforzo. È da sottolineare che gli ICS promuovono l'espressione di recettori β-2 adrenergici, così come farmaci β-2 agonisti inducono l'attivazione dei GCR: questo *cross-talk* può spiegare i benefici della terapia combinata¹.

La terapia di mantenimento con ICS

controlla i sintomi dell'asma, riduce la frequenza di riacutizzazioni e il numero di ricoveri ospedalieri, migliora la qualità della vita e la funzionalità polmonare; inoltre diminuisce l'infiammazione delle vie aeree come dimostrabile con marcatori indiretti². Nella maggior parte dei casi, l'asma può essere controllato con dosi medio-basse di ICS. Quando ICS vengono sospesi, è possibile che susseguisca un deterioramento del controllo clinico dell'asma. Fortunatamente, corticosteroidi orali sono raramente necessari nel trattamento a lungo termine dell'asma.

La terapia con ICS andrebbe presa in considerazione, come indicato dalle linee guida britanniche, in

Corrispondenza

Michele Ghezzi, Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse – Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Policlinico San Pietro (BG)
E-mail: micheleghezzi83@yahoo.it

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

quei pazienti adolescenti, di età compresa tra 5 e 12 anni, o anche di età inferiore ai 5 anni, per cui si sono verificati attacchi d'asma acuto negli ultimi due anni, o che ricorrono a broncodilatatori *short-acting* più di 2 volte a settimana, o che presentano sintomi notturni, con risveglio, almeno 1 volta a settimana ³.

Un'interessante review ha concluso che il trattamento continuo con ICS diminuisce il numero di giorni con sintomi e il numero di riacutizzazioni in bambini in età prescolare con wheezing multi-fattoriale ⁴. In questi bambini sono stati identificati alcuni fattori predittivi per una risposta alla terapia con ICS ⁵.

È stato inoltre dimostrato che cicli prolungati di ICS al momento della dimissione dopo ricovero per un attacco acuto di asma prevenivano eventuali riammissioni in ospedale ⁶. È importante considerare sempre il dosaggio minimo necessario al controllo dei sintomi. Il rischio di effetti avversi quali il rallentamento della velocità di crescita e la soppressione dell'asse surrenalico sono, comunque, ridotti con ICS, e va sottolineato che questi farmaci, grazie al miglior controllo della sintomatologia, riducono la necessità di ricorrere a terapia steroidea sistemica, abbassando ulteriormente il rischio di interferenze sul normale sviluppo dei bambini ³.

Per quanto riguarda la posologia di questi ICS, si tenga presente quanto segue. In merito a beclometasone dipropionato (BDP) si deve innanzitutto ricordare che sono disponibili due tipi differenti di spray (pMDI, *presurized Metered Dose Inhaler*), che si differenziano per l'erogazione di particelle con un differente

Diametro Aerodinamico Mediano di Massa (MMAD, *Mass Median Aerodynamic Diameter*): BDP "extra-fine" (al momento proscritto in Italia per i bambini e caratterizzato da un dosaggio pari a quello di fluticasone propionato) e "fine" (che invece non ha limiti d'impiego in relazione all'età ed è caratterizzato da un dosaggio pari a quello di budesonide). Il valore di 2 micron come MMAD è considerato il *cut-off* per differenziare i corticosteroidi inalanti cosiddetti "fine" da quelli cosiddetti "extra-fine" ⁷. Il dosaggio iniziale indicato dalle linee guida nei bambini e negli adulti è pari rispettivamente a 200 µg e a 400 µg di BDP "fine" al giorno ³.

I corticosteroidi inalatori in età pediatrica in Italia

Per la terapia delle patologie respiratorie in età pediatrica in Italia abbiamo a disposizione alcuni corticosteroidi inalatori con diverse indicazioni e soprattutto con differenti limiti di impiego rispetto all'età (Tabb. I, II).

Spray oltre alla nebulizzazione: beclometasone dipropionato, nuova frontiera nella tecnologia inalatoria

Accanto alla pratica della nebulizzazione, in Italia consolidata da lungo tempo, va ricordata la disponibilità di altre metodiche per la somministrazione della terapia inalatoria come gli spray, raccomandati per altro in prima battuta dalle

linee guida e particolarmente diffusi al di fuori dei confini nazionali ⁸. Per un uso ottimale dello spray è necessaria una capacità di sincronizzare la somministrazione e l'inspirazione, che è chiamata *hand-lung coordination* (letteralmente coordinazione mano-polmone). L'impiego di un distanziatore ha permesso di ovviare al problema della cosiddetta *hand-lung coordination*, che non è presente in pazienti con problemi neurologici e in lattanti e bambini piccoli. Il distanziatore rende la somministrazione di ICS tramite pMDI paragonabile alla somministrazione di ICS tramite nebulizzazione. Nel Regno Unito i pMDI sono la formulazione più impiegata per il trattamento delle affezioni respiratorie ⁹ e anche nel Nord Europa la somministrazione della terapia inalatoria viene effettuata in modo consistente tramite pMDI ¹⁰.

In merito ai device, l'introduzione del propellente idrofluoroalcano HFA 134a ha determinato una evoluzione della tecnologia inalatoria. Il Protocollo di Montreal del 1987 ha stabilito una riduzione del 50% nella produzione annua di clorofluorocarburi (CFC). Nel 1996 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato l'uso di HFA 134a, come propellente alternativo, la cui sicurezza è stata stabilita dal consorzio internazionale *International Pharmaceutical Aerosol Consortium for Toxicological Testing of HFA-134a* (IPACT-I) ¹¹.

Alcune nuove formulazioni di BDP con HFA presentano diverse caratteristiche innovative e funzionali a una maggior efficacia della terapia steroidea inalatoria (Fig. 1).

1) la forza manuale necessaria a premere lo spray è tre volte inferiore;

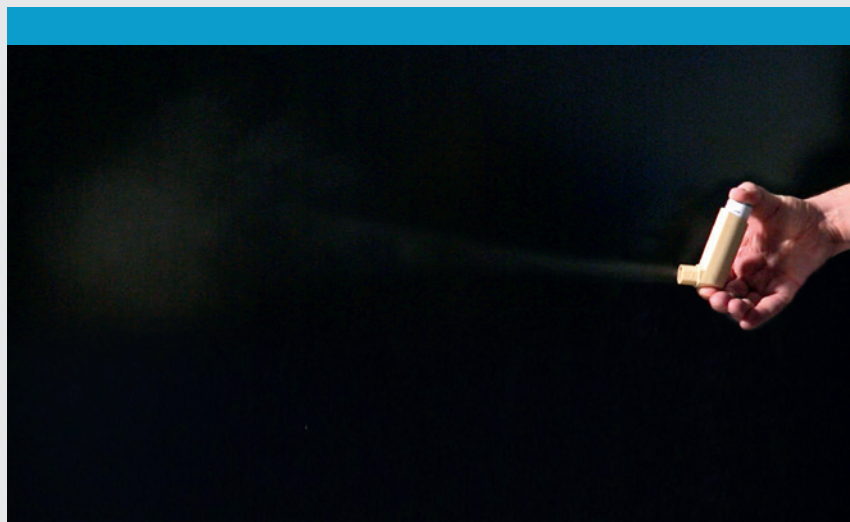
Tabella I. ICS come monocomponenti somministrati tramite nebulizzatori disponibili in Italia e corrispettivi limiti riguardanti il relativo impiego in ambito pediatrico.

	Limite di età per l'impiego
Budesonide per nebulizzazione	≥ 6 mesi
Beclometasone dipropionato per nebulizzazione	primi giorni di vita
Flunisolide per nebulizzazione	≥ 4 anni
Fluticasone propionato per nebulizzazione	≥ 4 anni

Tabella II. ICS come monocomponenti somministrati tramite DPI e pMDI disponibili in Italia e corrispettivi limiti riguardanti il relativo impiego in ambito pediatrico.

Molecola e modalità di somministrazione	Limite di età per l'impiego
Mometasone fuorato DPI	≥ 12 anni
Ciclesonide pMDI	≥ 12 anni
Budesonide pMDI	≥ 5 anni
Budesonide DPI	≥ 6 anni
Beclometasone dipropionato pMDI (50-100 µg) "fine"	Primi giorni di vita
Beclometasone dipropionato pMDI (100 µg) "extra-fine"	Età adulta
Beclometasone dipropionato pMDI (250 µg) "fine"	Età adulta
Fluticasone propionato DPI	> 4 anni
Fluticasone propionato pMDI	≥ 1 anno

DPI: Dry Powder Inhaler (inalatore a polvere secca); pMDI:= pressurized Metered Dose Inhaler (inalatore predosato pressurizzato).

**Figura 1.** Erogazione effettuata con HFA-BDP.

2) la durata dello spruzzo è superiore (HFA-BDP 250 millisecondi; CFC-BDP 150 millisecondi);

3) la temperatura è superiore.

La durata dello spruzzo consente una maggiore deposizione nelle vie aeree, indipendentemente dalla tecnica di inalazione ¹¹.

Una *Cochrane review* ha stabilito che HFA-BDP ha la stessa efficacia rispetto CFC-BDP ¹².

L'impiego di HFA nei pMDI risulta particolarmente vantaggioso nell'erogazione di BDP, profarmaco, farmacologicamente inattivo, che, successivamente a idrolisi, viene attivato a BMP (beclometasone 17 α -monopropionato). Grazie a questa caratteristica BDP dà luogo a una deposizione a livello orofaringeo (dove sono meno presenti le esterasi in grado di attivare il profarmaco) di una sostanza poco attiva, tale da indurre a ritenere che possa sussistere, rispetto ad altri ICS, una relativamente meno facile insorgenza di effetti collaterali locali ¹³⁻¹⁵.

Altre caratteristiche importanti sono l'alta affinità per le proteine del plasma e la ridotta emivita plasmatica della molecola che ne limita i potenziali effetti sistemici ¹⁶.

Soluzioni o sospensioni nei pMDI: quali vantaggi?

HFA-BDP è una soluzione, rispetto alla maggioranza degli altri medicinali spray che sono una sospensione. Questo rappresenta un vantaggio soprattutto per i pazienti. Infatti uno degli errori più comuni nell'utilizzo dei pMDI è "non agitare la bomboletta prima dell'uso".

Scuotere l'inalatore prima dell'uso è necessario per la miscelazione omogenea dei vari ingredienti nel contenitore prima di riempire la camera di dosaggio (Fig. 2). Secondo alcuni studi il 15-25% dei pazienti non effettua questa manovra, specialmente quando deve effettuare inalazioni ripetute ¹⁷. Tuttavia secondo altri studi l'errore connesso con l'agitare il pMDI si riscontra fino al 57% dei casi ¹⁸. Anche tra i medici l'importanza di questa manovra viene sottovalutata tanto che solo il 43% degli internisti ricorda ai propri pazienti di agitare il pMDI prima dell'utilizzo ¹⁹. E quindi non deve stupire che i pa-

zienti, anche per questo motivo, facciano frequenti errori nell'impiego del pMDI, compreso, in particolare, il non agitare vigorosamente il pMDI, prima della erogazione. Un'ultima conferma di questa sottovalutata problematica emerge da un recentissimo studio che ha dimostrato che con i farmaci in sospensione la quantità di farmaco erogata varia notevolmente in funzione del ritardo tra il momento in cui si agita la bomboletta e quello in cui si eroga il farmaco, a differenza di quel che accade con BDP-HFA, che essendo una soluzione eroga sempre la stessa quantità di principio attivo ²⁰.

Si ricorda che le ripercussioni cliniche di un uso scorretto del pMDI non sono trascurabili e vi sono evidenze secondo cui ciò si associa a scarso controllo dell'asma. In uno studio clinico l'uso non corretto del pMDI era associato a uno scarso controllo dell'asma ($p < 0,0001$) e a una maggiore prescrizione di brevi cicli di steroidi orali nell'ultimo anno ($p = 0,038$) ²¹. In uno studio, italiano, l'uso scorretto dell'inalatore è stato, tra l'altro, associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione ($p = 0,001$) e a visite al pronto soccorso ($p < 0,001$) ²².

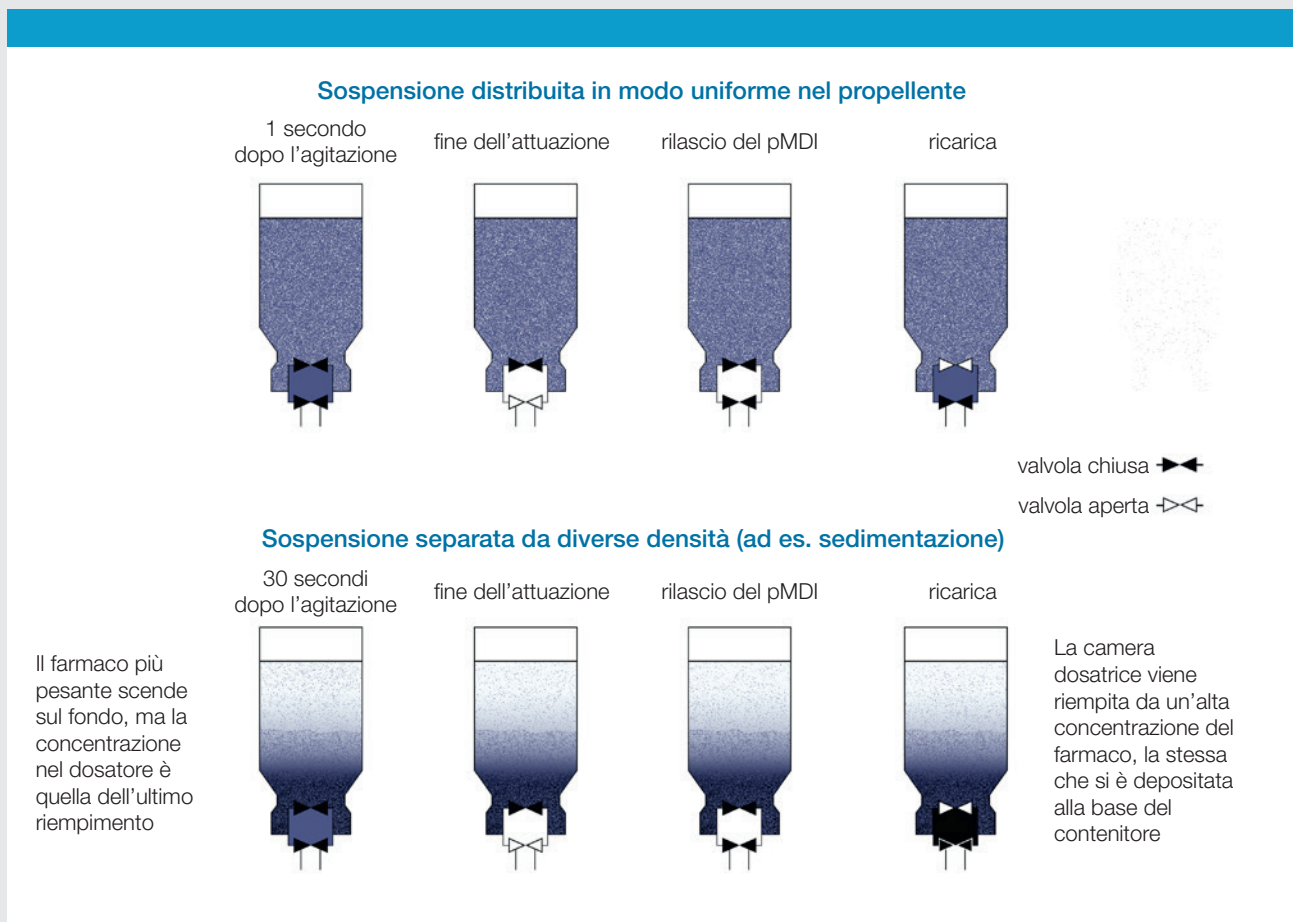


Figura 2. Rappresentazione di una sola agitazione del dispositivo e del corrispondente rilascio del farmaco (da Hatley et al. 2017 ³⁴, mod.).

Le vie aeree distali

Per ottenere una migliore deposizione polmonare dei farmaci somministrati per via inalatoria, la grandezza delle particelle rappresenta uno dei fattori più importanti, così come noto da tempo per quanto riguarda la risposta clinica alla somministrazione di broncodilatatori.

Usmani et al. hanno dimostrato che particelle più piccole di salbutamolo (1,5 micron) determinavano una maggiore deposizione polmonare e distribuzione nelle vie aeree periferiche e minor deposizione orofaringea rispetto alle particelle più grandi (3,0 e 6,0 micron) in pazienti asmatici ²³.

Vengono definite vie aeree distali le vie aeree successive all'8^a generazione dell'albero bronchiale, il cui diametro interno è inferiore a 2 mm negli adulti. In pazienti con asma il 50-90% della resistenza delle vie aeree è a carico delle vie aeree distali che risultano quindi essere il sito principale di broncoostruzione ²⁴. Sebbene gli ICS rappresentino la terapia di mantenimento più efficace, il controllo dei sintomi asmatici può risultare ancora difficoltoso in una quota significativa di pazienti come dimostrato dal *Gaining Optimal Asthma Control Study* ²⁵.

La presenza di infiammazione e i conseguenti processi di *remodeling* (ipertrofia del tessuto muscolare liscio, incremento dell'angiogenesi, aumento della permeabilità vascolare e reclutamento delle cellule infiammatorie) interessano,

come emerso da studi recenti, la totalità delle vie aeree a partire dalla mucosa nasale fino alle vie aeree distali.

Diversi studi hanno evidenziato tuttavia come in casi di asma severo, asma con sintomi notturni e di *near fatal asthma* è possibile riscontrare un grado di infiammazione superiore e talvolta un *pattern* infiammatorio differente a livello delle vie aeree distali ²⁶.

Anche i test di funzionalità polmonare hanno dimostrato l'importanza delle vie aeree distali nell'asma. Mostgaard et al. hanno studiato 1.319 pazienti dimostrando che FEF75% e FEF50% sono significativamente ridotti in bambini con sintomi asmatici, anche se queste misurazioni per diverse ragioni dovrebbero essere interpretate con cautela nel valutare le vie aeree distali ²⁷. Anche la tecnica delle oscillazioni forzate ha dimostrato un incremento dei valori di resistenza delle vie aeree distali in pazienti con FEF25-75% < 80% del predetto ²⁸. Mediante pletismografia è stato dimostrato che il volume residuo (indice di iperinflazione) è significativamente aumentato in pazienti con asma severo rispetto a pazienti con asma moderato ²⁹.

Per raggiungere più efficacemente le vie aeree distali è stata realizzata una formulazione di HFA-BDP che eroga "extra-fine particles" ovvero con MMAD pari a circa 1,1 µm ³⁰. Al momento HFA-BDP "extrafine" è disponibile in Italia solo per il trattamento di pazienti adulti, tuttavia altri paesi hanno

autorizzato questa formulazione anche in età pediatrica. Negli Stati Uniti, per esempio, HFA-BDP "extrafine" è prescrivibile a bambini di età superiore ai 4 anni e nel Regno Unito a bambini di età superiore agli 11 anni. La deposizione polmonare di HFA-BDP "extra-fine" radiomarcato è stata studiata in volontari sani. Lo studio è stato condotto su 12 soggetti sani con prove di funzionalità polmonari simili e che avessero dimostrato una tecnica inalatoria ottimale. La percentuale di deposizione polmonare è risultata del 51% con l'HFA-BDP e al contrario la deposizione in orofaringe è risultata inferiore ³¹.

Studi clinici condotti in pazienti adulti affetti da asma moderato sintomatici in corso di trattamento con basse dosi di CFC-BDP (800 µg/die), hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con metà dose di HFA-BDP "extrafine" 400 µg/die ³². Sono stati condotti anche studi in età pediatrica – che, si ricorda, in Italia è *off-label* – ed è stata dimostrata l'efficacia della formulazione HFA-BDP "extrafine" rispetto a CFC-BDP. Lo studio di Pedersen et al. su 300 pazienti, non ha dimostrato differenze significative per quanto riguarda la frequenza degli attacchi di asma ($p = 0,517$) o il peggioramento dei sintomi asmatici ($p = 0,759$) utilizzando HFA-BDP a metà della dose di CFC-BDP ³³.

Conclusioni

I corticosteroidi inalatori rappresentano la terapia più efficace nelle principali patologie respiratorie e alcuni di essi sono indicati come terapia sin dai primi anni di vita. Tra i vari medicinali a disposizione, si ricorda la recente immissione in commercio in Italia di HFA-BDP, impiegabile anche in età pediatrica. Tale spray – al dosaggio di 100 µg per singola erogazione – è basato sulla tecnologia Modulite, che è caratterizzata dalla presenza di glicerolo come solvente non volatile, che determina la generazione di particelle analoghe per diametro a quelle prodotte da CFC-BDP; ragione per cui il dosaggio indicato rimane in-

variato. Tale formulazione risulta la più utilizzata nel Regno Unito. In Italia le formulazioni di beclometasone dipropionato disponibili per la popolazione pediatrica da zero anni in poi sono quindi BDP per nebulizzazione e BDP pMDI "fine particles" (50-100 µg). BDP pMDI "fine particles" (50-100 µg) è l'unico ICS che si può utilizzare nei pazienti pediatrici, senza limiti di età, a testimonianza della sicurezza del medicinale. Questa nuova formulazione con HFA e con tecnologia Modulite, offre una serie di vantaggi importanti per la migliore efficacia della terapia. Essendo una soluzione, non richiede di agitare il pMDI prima dell'erogazione eliminando una delle cause

più frequenti di scorretta esecuzione della terapia. Questa innovativa tecnologia di erogazione favorisce una maggior deposizione polmonare e una minor dispersione orofaringea. Gli studi condotti hanno dimostrato per le nuove formulazioni HFA-BDP una sicurezza e un'efficacia paragonabile a CFC-BDP. Questi dati dimostrano l'importanza dei continui progressi nella terapia inalatoria steroidea, riguardanti sia le molecole farmacologiche a nostra disposizione sia le tecniche di somministrazione delle stesse per ottenere risultati sempre più soddisfacenti nel controllo dell'infiammazione delle vie aeree nella patologia asmatica, specialmente considerando la popolazione pediatrica.

Bibliografia

- De Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:12-23.
- Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, et al. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19:1015-9.
- SIGN 153, British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network, September 2016.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with metaanalysis. *Pediatrics* 2009;123:e519-e525.
- Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al.; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1077-82.
- Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. Corticosteroids for hospitalized children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD002886.
- Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med* 2014;2:497-506.
- www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/
- Dati IMS UK, 2016.
- Lavorini F, Corrigan CJ, Barnes PJ, et al.; Aerosol Drug Management Improvement Team. Retail sales of inhalation devices in European countries: so much for a global policy. *Respir Med* 2011;105:1099-103.
- Ibiapina CC, Cruz AA, Camargos PA. Hydrofluoroalkane as a propellant for pressurized metered-dose inhalers: history, pulmonary deposition, pharmacokinetics, efficacy and safety. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:441-6.
- Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002738.
- Molimard M, Le Gros V, Robinson P, et al. Prevalence and associated factors of oropharyngeal side effects in users of inhaled corticosteroids in a real-life setting. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23:91-5.
- Fukushima C, Matsuse H, Tomari S, et al. Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use: comparison of fluticasone and beclomethasone. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:646-51.
- Peters SP, Benninger M, Hankin CS, et al. Incidence of oral candidiasis among patients with asthma receiving fluticasone propionate / salmeterol dry powder inhaler versus beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane: large-scale retrospective claims analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; AB2 Abstracts:6.
- Baptist AP, Reddy RC. Inhaled corticosteroids for asthma: are they all the same? *J Clin Pharm Ther* 2009;34:1-12.
- Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005;50:1360-74.
- Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, et al.; ADMIT Group. Inhaler devices - from theory to practice. *Respir Med* 2013;107:495-502.

- 19 Kshatriya RM, Khara NV, Paliwal RP, et al. Evaluation of proficiency in using different inhaler devices among intern doctors. *J Family Med Prim Care* 2016;5:362-6.
- 20 Hatley RH, Parker J, Pritchard JN, et al. Variability in delivered dose from pressurized metered-dose inhaler formulations due to a delay between shake and fire. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30:71-9.
- 21 Levy ML, Hardwell A, McKnight E, et al. Asthma patients' inability to use a pressurized metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the global initiative for asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Prim Care Respir J* 2013;22:406-11.
- 22 Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al.; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
- 23 Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1497-504.
- 24 Burgel PR, de Blic J, Chanez P, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009;18:80-95.
- 25 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
- 26 Usmani OS. Small airways dysfunction in asthma: evaluation and management to improve asthma control. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:376-88.
- 27 Mostgaard G, Siersted HC, Hansen HS, et al. Reduced forced expiratory flow in schoolchildren with respiratory symptoms: the Odense Schoolchild Study. *Respir Med* 1997;91:443-8.
- 28 Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M, et al. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:730-6.
- 29 Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, et al. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999;115:68-74.
- 30 Nagel MW, Wiersema KJ, Bates SL, et al. Size analysis of a pressurized metered dose inhaler-delivered solution formulation by an Aerosizer-LD time-of-flight aerosol particle size spectrometer. *J Aerosol Med* 2002;15:75-85.
- 31 Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998;12:1346-53.
- 32 Gross G, Thompson PJ, Chervinsky P, et al. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma. *Chest* 1999;115:343-51.
- 33 Pedersen S, Warner J, Wahn U, et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002;109:1-10.
- 34 Hatley RH, Parker J, Pritchard JN, et al. Variability in delivered dose from pressurized metered-dose inhaler formulations due to a delay between shake and fire. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30:71-9.