

Steroidi inalatori e storia naturale dell'asma bronchiale

Anche se somministrati fin dai primi anni di vita, gli steroidi non modificano la storia naturale dell'asma

DANIELE RADZIK

UO di Pediatria, Ospedale di Castelfranco Veneto (Treviso)

Tre recenti e importanti RCT, effettuati in bambini in età molto tenera, hanno confermato la pratica impossibilità che la somministrazione continua o discontinua di steroidi inalanti modifichi la storia naturale dell'asma e il rimodellamento bronchiale. È forse ora di finirla con questa storia.

È evenienza molto frequente nella pratica clinica visitare un bambino dei primi anni di vita, in cui si apprezza all'ascoltazione del torace un respiro sibilante, in corso di flogosi virale delle alte vie respiratorie ("viral wheezing")¹. La diagnosi è spesso semplice, ma difficilmente potremo prevedere se il broncospasmo di cui soffre è condizione transitoria, o costituisca una prima manifestazione di asma bronchiale, che si renderà evidente successivamente; studi di coorte² hanno infatti dimostrato come coloro che manifestano wheezing in età prescolare rappresentino una popolazione eterogenea, non facilmente identificabile nelle sue varie componenti.

I FENOTIPI ASMATICI

Tra quelli che iniziano a "fischiare" precocemente, già nel primo anno di vita, il gruppo più numeroso dimostra una diminuita funzionalità polmonare costituzionale, ma anche una tendenza a guarire rapidamente entro i tre anni; il "difetto" che è alla base di questa condizione non dipende da una predisposizione atopica o da una familiarità

LONG-TERM THERAPY WITH INHALED CORTICOSTEROIDS IN PRESCHOOL CHILDREN CANNOT CHANGE THE NATURAL COURSE OF ASTHMA

(Medico e Bambino 2006;25:656-660)

Key words

Preschool children, Wheezing, Asthma, Natural history, Inhaled steroids

Summary

Background Airway chronic inflammation and remodelling play an important role in the pathophysiology of asthma, leading to structural irreversible changes of the airways which occur already in the early school years.

Objective To determine whether a long-term anti-inflammatory treatment with inhaled steroids could limit the progression of asthma in preschool children at high risk, after their first episodes of wheezing.

Selection of Studies Three recent double blind randomised controlled trials vs. placebo have been considered. Inhaled steroids were administered following different strategies.

Results In the Peak Study inhaled fluticasone (88 µg twice daily) or placebo were given for two years regularly followed by a one-year period without therapy, to children of 2-or-3-years of age with a positive asthma predictive index and four or more episodes of wheezing in the prior year. During the treatment period there was a better control of symptoms in the fluticasone group, but in the third year all clinical benefits disappeared.

In the IFWIN study 0.5 to 4.9-year old children with at least one atopic parent, after two episodes of wheezing lasting more than 24 hours or one wheezing episode lasting more than one month, were randomised to receive either placebo or inhaled fluticasone at the minimum dose needed to control symptoms until five years of age. There was no difference between the 2 groups in the proportion of children with current asthma. In both the PEAK and IFWIN studies a temporary slowing in the child's growth was noticed.

In the PAC study infants (mean age 10.7 months), whose mothers had asthma, were randomised to receive either inhaled budesonide (400 µg/day) or placebo once daily during any episode of wheezing lasting for at least three days in the first three years of life. There were no difference between the two groups in symptoms control and in progression to persistent wheezing.

Conclusions The administration of continuous or intermittent inhaled steroids during the first years of life does not change the natural course of asthma. Given its potential risks, such prolonged therapy should be avoided.

asmatica, ma è probabilmente legato a fattori prenatali, come il fumo di sigaretta della madre², che favoriscono lo sviluppo di una particolare ristrettezza dei bronchi.

Soltanto una minoranza di questi, prevalentemente rappresentata da soggetti allergici con sensibilità verso gli allergeni perenni (per lo più acari), è destinata ad andare incontro nel corso degli anni a un'infiammazione bronchiale cronica ad eosinofili e alla persistenza dell'asma in età adulta^{3,5}.

Con il passare del tempo, in questi casi, i sintomi respiratori non compaiono più solo in corso di infezioni, ma si presentano anche quando il bambino corre, suda, ride e svolge attività fisica. Riuscire a identificare nei primi anni di vita i diversi fenotipi di wheezing ricorrente sarebbe molto utile, perché consentirebbe di trattare con farmaci antinfiammatori soltanto coloro che sono portatori di una flogosi cronica allergica⁵.

STEROIDI INALANTI E STORIA NATURALE

In realtà, fino ad ora, non era chiaro se una prolungata terapia con steroidi inalatori fosse non solo in grado di controllare i sintomi respiratori, ma anche di contrastare l'evoluzione ostruttiva irreversibile delle vie bronchiali (il remodelling) presente nei bambini "destinati" ad andare incontro ad asma nelle età successive. Allo scopo di verificare se questa ipotesi suggestiva avesse un fondamento, alcuni anni fa era stato condotto uno studio che prevedeva un trattamento a lungo termine con steroidi inalatori e, rispettivamente, con sodio-nedocromile o placebo in bambini tra i 5 e i 12 anni, affetti da asma lieve-moderato, appartenenti al *Childhood Management Program study* (CAMP)⁶. I risultati erano stati deludenti: la terapia con budesonide somministrata per due volte al giorno per 4-6 anni, non aveva potuto, al termine del follow-up, migliorare la funzionalità respiratoria dei bambini trattati. Inoltre, alla sua sospensione, si era assistito a una ripresa dell'accessibilità e in poco tempo erano svaniti tutti i

vantaggi ottenuti; la stessa reattività bronchiale aspecifica era ritornata in pochi mesi ai valori pre-trattamento.

Ma in questi ultimi anni è apparso sempre più chiaro che le modificazioni ostruttive irreversibili delle vie aeree iniziano e si strutturano molto precocemente, entro i primi 3 o al massimo 6 anni⁷, per poi rimanere sostanzialmente invariate per tutto il resto della vita^{8,9}. Più che lecita pertanto l'obiezione che il non aver rilevato alcun vantaggio preventivo nello studio CAMP poteva essere dipeso semplicemente dall'essere intervenuti tardivamente, perché i bambini arruolati avevano tutti un'età compresa tra i 5 e i 7 anni e un asma che data da tempo.

Da qui l'ipotesi che soltanto un trattamento steroideo intrapreso molto precocemente potesse realmente modificare la storia naturale dell'asma, impedendo il formarsi del danno bronchiale irreversibile.

A tal fine sono stati realizzati tre Studi Clinici Randomizzati¹⁰⁻¹², pubblicati nel 2006, che prevedevano la somministrazione di steroidi inalatori entro i 3 anni di vita, subito dopo l'inizio dei primi episodi di "viral wheezing". Tre studi che sono stati etichettati e che saranno certamente ricordati con i tre acronimi PEAK, IFWIN e PAC, che significano rispettivamente: Prevention of Early Asthma in Kids; Inhaled Fluticasone in Wheezy Infants; Prevention in Asthma in Childhood.

Nella *Tabella I* sono riassunte le principali caratteristiche e i risultati ottenuti da questi trial.

I partecipanti erano bambini, con frequenza non elevata di sintomi di wheezing, di età media compresa tra 10 mesi e 3 anni, con diverso grado di rischio per asma e differente prevalenza di marker di atopia (positività allo Skin Prick Test e dermatite atopica); sono stati sottoposti a trattamento con placebo o con steroidi inalatori seguendo diverse strategie.

PRIMA STRATEGIA: TRATTAMENTO CONTINUO (GLI STUDI PEAK E IFWIN)

Lo studio PEAK¹⁰ prevedeva due anni di trattamento attivo e un periodo

successivo di osservazione dopo la sua sospensione, durante i quali venivano registrati gli esiti raggiunti.

La *terapia* era costituita da placebo o fluticasone propionato spray orale 2 spruzzi (1 spruzzo = 44 µg) x 2/die, somministrati mediante distanziatore per 2 anni.

La *popolazione dello studio* era costituita da bambini di età media 3 anni, che avevano avuto almeno 4 episodi di broncospasmo e nei quali era presente un fattore maggiore di rischio (anamnesi nei genitori positiva per asma, storia personale di dermatite atopica, sensibilizzazione ad almeno un aeroallergene) o due dei tre fattori minori di rischio (sensibilizzazione allergica al latte, uova o arachidi; broncospasmo non legato ai raffreddori; eosinofilia \geq 4%).

Dopo l'interruzione della terapia non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa fra il gruppo attivo e quello placebo nella percentuale dei giorni liberi da sintomi di asma (86,8% vs 85,9%), nella frequenza delle riacutizzazioni che richiedevano l'uso dei cortisonici sistemici, in quella di utilizzo dei broncodilatatori "al bisogno", nella frequenza dei ricoveri in ospedale e di visite non programmate per asma e nelle misure di funzionalità respiratoria. Gli steroidi inalatori, pur non riuscendo a modificare lo sviluppo di broncospasmo dopo la loro sospensione, sono risultati invece efficaci nel ridurre i sintomi nei 2 anni della loro assunzione: i benefici sono stati parziali, perché rappresentati da un aumento dei giorni liberi da episodi di wheezing (-35 giorni di wheezing in 2 anni), non accompagnato però da una riduzione nel numero delle visite non programmate e dei ricoveri per asma, marker significativi di un raggiungimento di un buon controllo sulla malattia. Inoltre la diminuzione in termini assoluti delle riacutizzazioni, che sono avvenute con una bassa frequenza anche nel gruppo di controllo, è risultata clinicamente poco rilevante.

Un trattamento steroideo così prolungato non è stato esente da *eventi avversi*: infatti, alla fine dei due anni di trattamento, i bambini che assumevano fluticasone hanno presentato, rispetto al placebo, un rallentamento del-

Farmacoriflessioni

CARATTERISTICHE DEI TRE STUDI CLINICI RANDOMIZZATI			
	PEAK (10)	IFWIN (11)	PAC (12)
Età media dei bambini al momento della randomizzazione	3 anni	1.7 anni	10.7 mesi
Numero dei partecipanti	285	200	294
Presenza di fattori di rischio richiesti per l'arruolamento	mAPI*	1 genitore atopico	Madre con asma
Criteri di inclusione	≥ 4 episodi di broncospasmo negli ultimi 12 mesi	2 episodi di broncospasmo di durata > 24 ore o 1 episodio di durata > 1 mese	1 episodio di wheezing della durata di 3 giorni consecutivi
Presenza marker atopia Skin Prick Test +	All'inizio dello studio 59%	Non riportato	9% a 18 mesi
Dermatite atopica	54%		40% prima dei 3 anni di età
Trattamento attivo	Fluticasone spray orale 2 puff da 44 µg x 2/die	Inizialmente fluticasone spray orale 100 µg x 2/die	Budesonide spray orale 400 µg x 1/die
Modalità e durata della terapia	Continua x 2 anni	Continua per un max di 4 anni con la dose minima necessaria per mantenere sotto controllo i sintomi	Intermittente x 3 anni: 2 settimane, in occasione di ogni episodio di wheezing che durava almeno 3 giorni
Follow-up	2 anni di trattamento + 1 di osservazione	Fino a 5 anni di età	3 anni
Risultato evento primario	Nessuna differenza nella percentuale di giorni liberi da episodi durante il III anno di osservazione e nella funzionalità respiratoria	Nessuna differenza nella prevalenza di asma e nella funzionalità polmonare a 5 anni di età	Nessuna differenza nella percentuale di giorni liberi da episodi di broncospasmo
Risultato principali eventi secondari	Alla fine dei due anni di trattamento: 35 gg in più liberi da episodi/2 anni nel gruppo fluticasone; nessuna differenza ricoveri e visite non programmate per asma; gruppo fluticasone -0.7 cm di altezza alla fine dello studio	Lieve seppur significativo miglioramento dello score dei sintomi e riduzione delle visite non programmate nel gruppo attivo, relativamente al terzo mese di terapia	Nessuna differenza nella frequenza e nella durata degli episodi di broncospasmo e nello sviluppo di wheezing persistente durante lo studio

*Modified Asthma Predictive Index (da voce bibliografica 4)

Tabella I

la crescita in altezza (-1,1 cm), solo parzialmente recuperato dopo un anno dalla sua sospensione (-0,7 cm).

Nello **studio IFWIN¹¹** sono stati arruolati bambini con un genitore atopico, che avevano avuto o due episodi di broncospasmo della durata > 24 ore o un unico episodio prolungato > 1 mese.

Il **trattamento**, per il gruppo sperimentale era costituito da fluticasone spray orale 2 spruzzi (1 spruzzo = 50 µg) x 2/die fino all'età di 5 anni, con possibilità di ridurre gradualmente la dose dello steroide del 50% ogni 3 mesi fino al minimo richiesto per mantenere sotto controllo i sintomi, il gruppo di controllo era trattato con placebo.

Al termine della terapia non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa fra trattamento attivo e placebo per quanto riguarda: a) il numero di pazienti nei quale era presente broncospasmo negli ultimi 12 mesi (52% vs 47%) o che utilizzavano correntemente farmaci per l'asma (66% vs 66%); b) il numero di coloro che avevano avuto bisogno di aggiungere alla terapia, in aperto, il fluticasone spray; c) le misure di funzionalità polmonare.

Anche il tempo di comparsa della prima riacutizzazione non è risultato diverso.

Una certa efficacia dei cortisonici inalatori si è evidenziata al terzo mese

di terapia, quando i bambini in fluticasone hanno mostrato, rispetto al gruppo placebo, un miglioramento medio significativo dello score dei sintomi, una riduzione delle visite per anno e un trend (non significativo) a utilizzare meno farmaci di "sollevio".

Anche in questo studio sono stati rilevati importanti *effetti indesiderati*: i pazienti trattati con il cortisonico inalatorio hanno subito un rallentamento significativo della velocità di crescita: una simile tendenza si è mantenuta fino a 12 mesi dall'inizio della terapia, ma è poi scomparsa all'età di 5 anni. Ma quello che forse è più rilevante riguarda la possibile interferenza degli

steroidi inalatori sullo sviluppo del polmone, quando iniziati nel bambino dei primissimi anni di vita: gli investigatori hanno infatti riscontrato che tutti i bambini che avevano ricevuto il trattamento attivo presentavano un sRaw post-broncodilatazione più elevato (segno di ridotta funzionalità polmonare) rispetto a coloro che avevano assunto solo placebo: anche se di significato incerto, questo esito può essere espressione di un danno indotto dalla terapia.

SECONDA STRATEGIA: TRATTAMENTO INTERMITTENTE (LO STUDIO PAC)

Il **terzo studio PAC**¹² ha *arruolato* bambini dei primi mesi di vita, con anamnesi materna positiva per asma bronchiale, al momento del loro 1° episodio di wheezing della durata di almeno 3 giorni.

Il *trattamento* è stato condotto in maniera intermittente, nell'idea di attenuare l'effetto flogistico indotto dai singoli episodi di wheezing.

I pazienti sono stati assegnati in modo "random" a ricevere nei primi 3 anni di vita placebo o budesonide spray orale 400 µg x 1 /die per 2 settimane in occasione di qualsiasi episodio di wheezing, che durasse almeno 3 giorni.

L'*utilizzo intermittente* del farmaco attivo non ha portato, rispetto al placebo, ad alcun beneficio, né nel breve né nel lungo termine: nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la percentuale dei giorni liberi da sintomi (83% nei trattati vs 82% nel placebo), i giorni liberi dall'assunzione di farmaci di "sollievo", il numero di episodi di broncospasmo/bambino/anno, il numero di trattamenti con budesonide add on in aperto, il numero dei ritiri a causa di wheezing persistente (24% nel gruppo budesonide vs 21% nel placebo) e l'intervallo di tempo fino al momento dell'eventuale ritiro dallo studio per wheezing persistente. Il trattamento non è riuscito neppure a modificare la durata media degli episodi acuti (10 giorni per entrambi i gruppi); l'altezza e la densitometria ossea non sono risultate invece significativamente differenti.

CONSEGUENZE PRATICHE DEI RISULTATI DI QUESTI TRIAL

L'infiammazione e il rimodellamento delle vie aeree sono considerati i principali fattori responsabili dell'andamento cronico dell'asma bronchiale, caratterizzato da episodi ripetuti di broncostruzione e da sintomi intercorrenti di iperreattività bronchiale scatenati da infezioni virali, allergeni e dallo sforzo fisico. Cercare di "spegnere" la flogosi è apparsa perciò una possibile strategia vincente e gli steroidi inalatori sono diventati il trattamento di prima scelta per tutte le forme di asma persistente; questi farmaci sono efficaci nella maggior parte dei casi nel mantenere i sintomi sotto controllo⁶, ma soltanto per il tempo nel quale vengono somministrati¹³. Una volta sospesi, come dimostrano questi e altri studi, la malattia riprende la sua accessibilità e non è possibile arrestarne la progressione, neppure iniziando la terapia nei primi mesi di vita, subito dopo i primi episodi di broncospasmo.

Sembra quindi inutile effettuare, con la speranza di contrastare il danno ostruttivo bronchiale o di modificare la storia naturale dell'asma, trattamenti a lungo termine con steroidi inalatori, anche se iniziati nel bambino in età prescolare con wheezing ricorrente quando la diagnosi di asma è incerta e non ancora formalizzata, e neppure se sono presenti fattori di rischio, che la fanno ritenere probabile negli anni a venire. Simili terapie prolungate dovrebbero essere intraprese solo dopo attenta valutazione dei benefici in rapporto con i rischi¹⁴.

Negli studi PEAK¹⁰ e IFWIN¹¹ è bene ricordare che si sono avuti significativi seppur modesti rallentamenti della velocità di crescita in altezza, testimonianza di un potenziale effetto sistemico della terapia.

Appare quanto mai opportuno a questo proposito il richiamo fatto dagli Autori dello studio IFWIN che nelle loro conclusioni affermano "che i medici non dovrebbero precipitarsi a trattare con steroidi inalatori i bambini con broncospasmo intermittente" e suggeriscono "come sia meglio aspettare che venga in futuro stabilito con sicurezza

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ L'infiammazione cronica e il remodelling, che giocano un ruolo importante nel determinare le alterazioni strutturali irreversibili delle vie aeree nel bambino con asma bronchiale, sono già presenti nei primi anni di scuola.
- ❑ Fino a ora era controverso se un prolungato trattamento con steroidi inalatori iniziato precocemente, ai primi episodi di wheezing, potesse influenzare la storia naturale dell'asma.
- ❑ Tre recenti Studi Clinici Randomizzati in doppio cieco vs placebo hanno dimostrato come una modificazione della storia naturale dell'asma non sia ottenibile intervenendo molto precocemente con la terapia inalatoria né in maniera continua né intermittente.
- ❑ Il trattamento regolare con steroidi inalatori permette solo di mantenere i sintomi dell'asma sotto controllo fino a che viene somministrato, ma i benefici rapidamente scompaiono al momento della sua sospensione.
- ❑ Durante la terapia è stato documentato un temporaneo, ma significativo rallentamento della crescita.
- ❑ Un possibile danno sullo sviluppo del polmone è stato segnalato per trattamenti continui effettuati in età molto precoce.
- ❑ Trattamenti prolungati con steroidi inalatori nel bambino in età prescolare con wheezing ricorrente dovrebbero essere evitati.

un chiaro fenotipo del wheezing prima di iniziare un simile trattamento".

Sarebbe auspicabile anche che le linee guida internazionali adottassero maggior cautela nelle loro raccomandazioni interventistiche in questa fascia di età¹⁵. Alcune suggeriscono tuttora di prendere in considerazione un trattamento di fondo con steroidi inalatori nel bambino con wheezing ricorrente e fattori di rischio per asma¹⁶, altre finiscono comunque per raccomandare cicli terapeutici prolungati¹⁷, non coerenti con quelli abitualmente adottati e dimostratisi invece sufficienti nella pratica corrente¹⁸.

I risultati di questi tre studi rappresentano infine una conferma indiretta

Farmacoriflessioni

di come l'asma bronchiale sia una condizione eterogenea; esistono molteplici forme di questa malattia, non tutte da curare con la stessa "pallottola magica" (come sarebbe auspicato dall'industria farmaceutica) e chi tratta questa malattia dovrebbe essere ben conscio che essa si può manifestare in modo differente in ciascun individuo¹⁹.

Per approfondire l'argomento vengono presentate nelle pagine elettroniche della rivista gli abstract strutturati di ciascuno di questi studi: www.medi-coebambino.com.

Indirizzo per corrispondenza:

Daniele Radzik
e-mail: dradzik@tiscali.it

Bibliografia

1. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989;129:1232-46.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
3. Morgan WJ, Stern DA, Sherill DL. 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.
4. Castro-Rodriguez J, Holberg CJ, 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.
5. Longo G. Il "fischio" dalla nascita in poi. *Medico e Bambino* 2003;22(6):363-8.
6. Childhood Asthma Management Program Research Group. The Childhood Asthma Management Program (CAMP). Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
7. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:14-20.
8. Sears MR, Greene JM, Willan AR. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
9. 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.
10. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
11. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
12. 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.
13. Martinez FD. Inhaled corticosteroids and asthma prevention. *Lancet* 2006;368:708-10.
14. Gold DR, Fuhlbrigge AL. Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:2058-60.
15. Longo G. Corticosteroidi per via inalatoria: nessun aiuto nel prevenire l'asma dei bambini. *BIF* 2006;3:115-9.
16. 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.
17. Global Initiative for asthma (GINA). Global Strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute/WHO Workshop Report 2002.
18. Berti I, Longo G, Visintin S. Treatment of mild asthma. *N Engl J Med* 2005;353:424-7.
19. Harding A, Fernando Martinez: seeking to solve the puzzle of asthma. *Lancet* 2006;368:725.

Parole rubate

Frammenti di un Vangelo apocrifo

12. Beati coloro che hanno il cuore pulito, perché vedono Dio.
13. Beati coloro che soffrono persecuzione a causa della giustizia, perché a loro importa più la giustizia che il proprio destino umano.
14. Nessuno è il sale della terra, nessuno lo è in nessun momento della sua vita.
15. Che la luce di una lampada si accenda, anche se non ci sarà nessun uomo a vederla. La vedrà Dio.
19. Non odiare il tuo nemico, perché se lo fai diventi in qualche modo il suo schiavo. Il tuo odio non sarà mai migliore della tua pace.
27. Io non parlo né di vendetta né di perdono: l'oblio è l'unica vendetta e l'unico perdono.

Jorge Luis Borges

Particolarmente indicato nel trattamento dei disordini ematologici del lattante e del prematuro

Biotrading

PRODOTTO, MARCHIO E DISTRIBUZIONE: BIOTRADING - MARSALA (TP)
Dir. Scientifica Tel. +39 0923.761980 - Fax +39 0923.761981
www.biotrading.info biotrading@biotrading.info

Folium®

Gocce

integratore dietetico di Acido Folico

Il primo ed unico integratore dietetico costituito esclusivamente di Acido Folico già solubilizzato in mezzo acquoso per uso orale.

8 gocce di **Folium®** contengono:
50 mcg di Acido Folico (100% L.A.R.N. lattanti, S.I.N.U. rev. 1996)



SOLO IN FARMACIA