



*Nuove prospettive  
terapeutiche sull'uso aerosolico  
dei CSI*

Dott. Fabio Decimo  
Dipartimento di Pediatria  
II Università - Napoli

# SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI PER VIA INALATORIA

## *Principali vantaggi*

- Alte concentrazioni locali di farmaco
- Basse concentrazioni sistemiche di farmaco
- Contenuti effetti collaterali
- Rapidità di azione
- Superamento di problemi di assorbimento gastroenterico
- Indipendenza della dose dalla funzionalità epatica e renale

## FATTORI CHE DETERMINANO L'ARRIVO DEL FARMACO ALLE BASSE VIE RESPIRATORIE

---

- \* *Tipo di aerosol usato*
  - *aerosol pneumatico*
  - *aerosol ultrasonico*
  - *aerosol pressurizzato*
  - *aerosol pressurizzato + spaziatore*
  - *inalatore di polvere secca*
- \* *Caratteristiche dell'"output" dell'aerosol*
  - *numero e volume delle particelle*
  - *distribuzione delle particelle*
  - *igroscopicità delle particelle*
- \* *Il metodo per generare le particelle*
  - *nebulizzazione continua o intermittente*
  - *durata della nebulizzazione*
- \* *"Pattern" ventilatorio del paziente*
  - *flusso inspiratorio*
  - *tidal volume*
  - *apnea dopo l'inalazione*
- \* *Tipo di interfaccia con le vie aeree*
  - *maschera*
  - *boccaglio*

**(Terapia Inalatoria - Ed. scient. Valeas , 1993)**

# RANGE D'ETA' RACCOMANDATI PER L'IMPIEGO DI DIFFERENTI TIPI DI INALATORE

Inalatore

Range d'età

< 2 anni

2-5 anni

> 5 anni

Adulti

Nebulizzatore

MDI + spacer  
con maschera


MDI + spacer  
senza masch.

DPI



 Inalatore ottimale

 Inalatore possibile

 Inalatore non adeguato

# POTENZA RELATIVA DEI PIU' IMPORTANTI CSI

<b>Corticosteroid</b>	<b>Receptor affinity<sup>a</sup></b>	<b>Skin blanching potency<sup>a</sup></b>
<b>Dexamethasone</b>	<b>1,0</b>	<b>1</b>
<b>Beclomethasone dipropionate</b>	<b>0,4</b>	<b>600</b>
<b>Flunisolide</b>	<b>1,8</b>	<b>330</b>
<b>Triamcinolone acetonide</b>	<b>3,6</b>	<b>330</b>
<b>Budesonide</b>	<b>9,4</b>	<b>980</b>
<b>Fluticasone propionate</b>	<b>18,0</b>	<b>1200</b>

<sup>a</sup>Expressed as relative to dexamethasone.

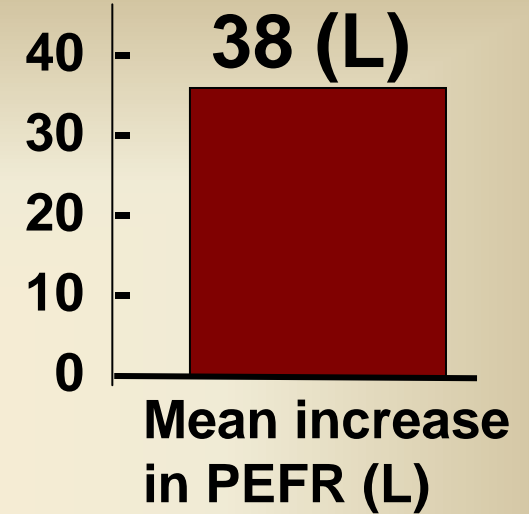
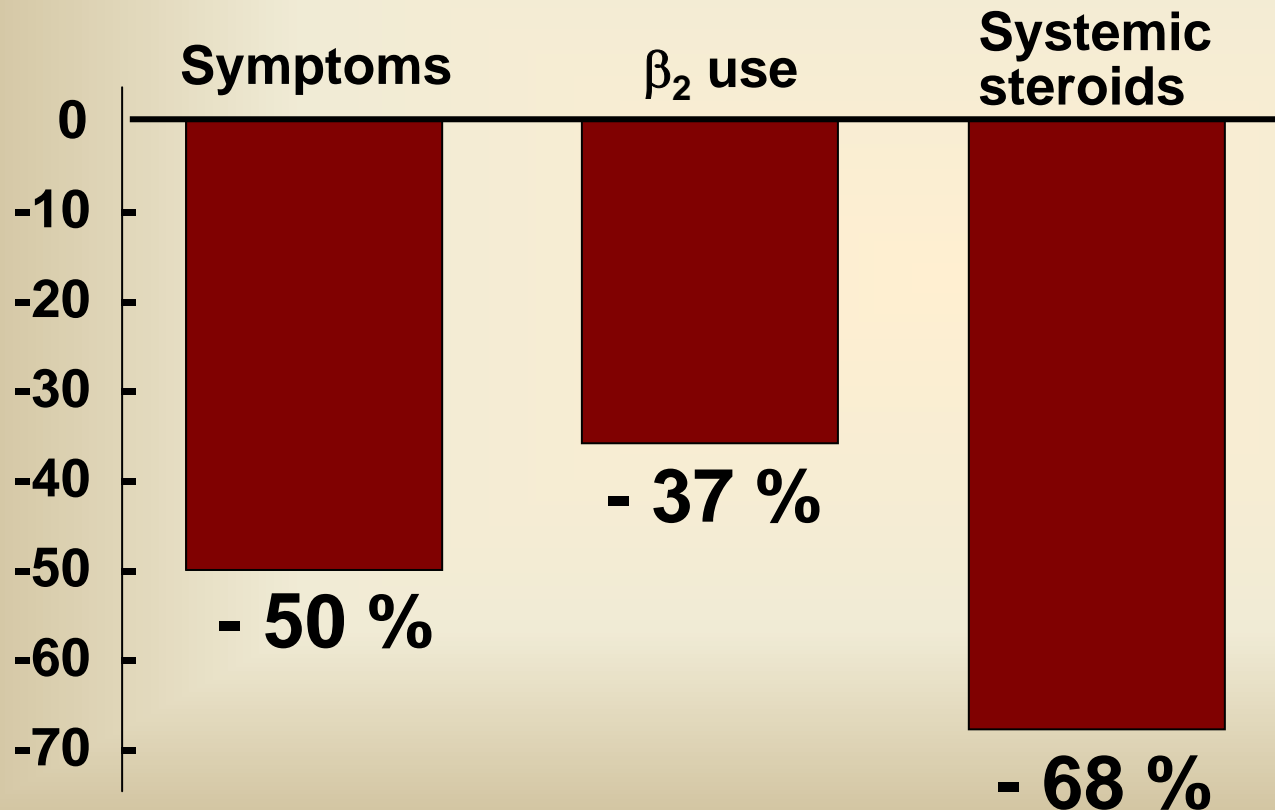
# TERAPIA CON CSI

- *Efficacia e Safety*
- Schemi terapeutici
- Possibile impiego nell'asma acuto
- Possibile impiego nel croup

# Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature

*Calpin - J All Clin Immunol 1997; 100: 452*

From 1966 to 1996  
94 studies on ICS vs placebo





# TERAPIA CON CSI

## *EFFETTI DIMOSTRATI*

- migliorano il controllo dell'asma
- migliorano la funzionalità polmonare
- migliorano gli indici della QoL
- riducono l'I.B. incluso l'EIA
- riducono il consumo di steroidi sistemici
- riducono il consumo di beta agonisti
- riducono il numero di ricoveri ospedalieri e le morti per asma

## *EFFETTO PROBABILE*

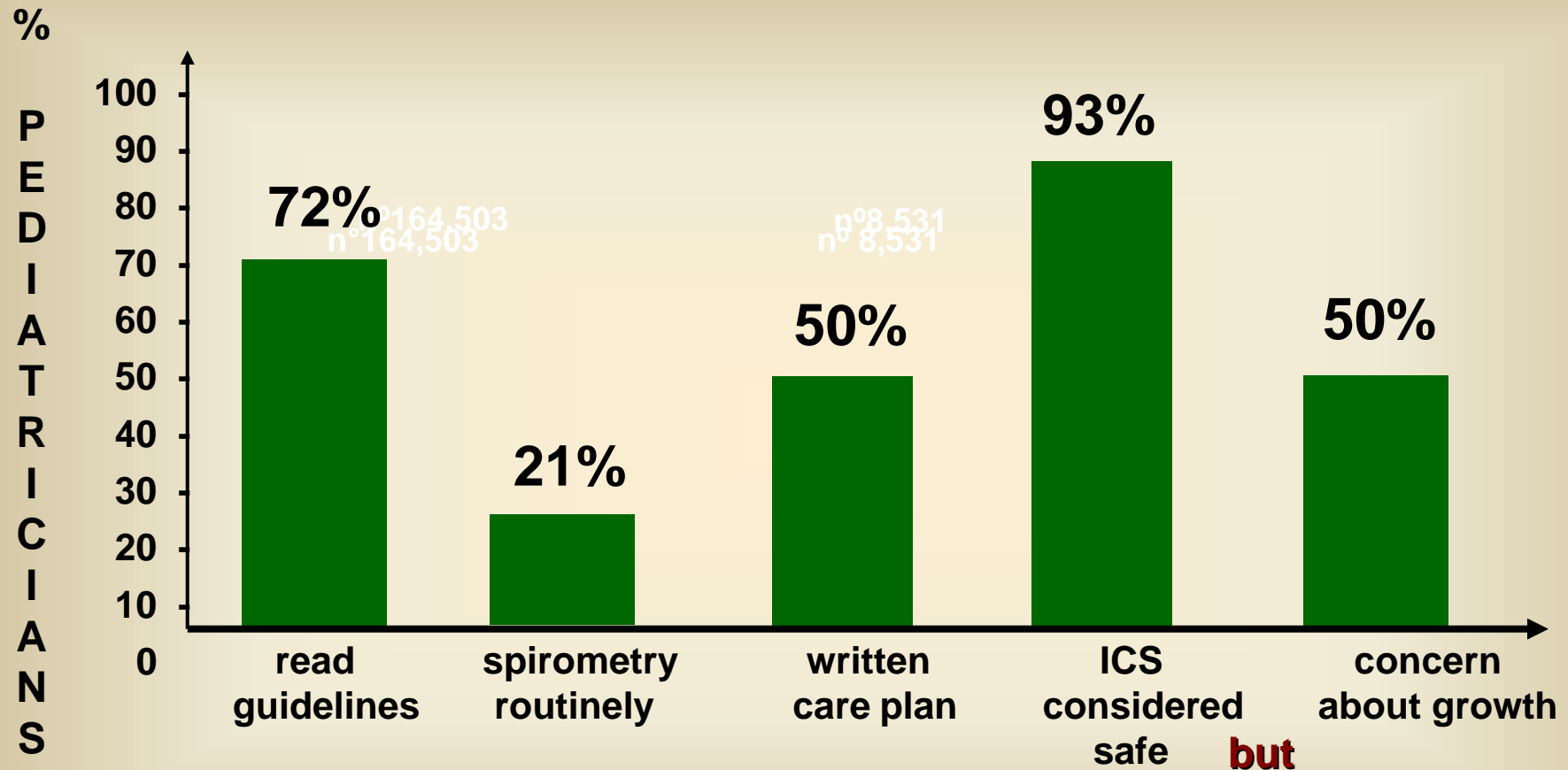
- riducono il deterioramento della funzionalità polmonare

## *EFFETTO POSSIBILE*

- aumentano la possibilità di remissione prolungata della malattia

# Self reported physician practices for children with asthma: are national guidelines followed?

*Finkelsteinm - Pediatrics 2000; 106 (4 Suppl): 886*



## Bone Mineral Density in children with asthma receiving Long-term treatment with Inhaled Budesonide

*Agetorft L. Pedersen S - Am J Resp Crit Care Med 1998; 157: 178-183*

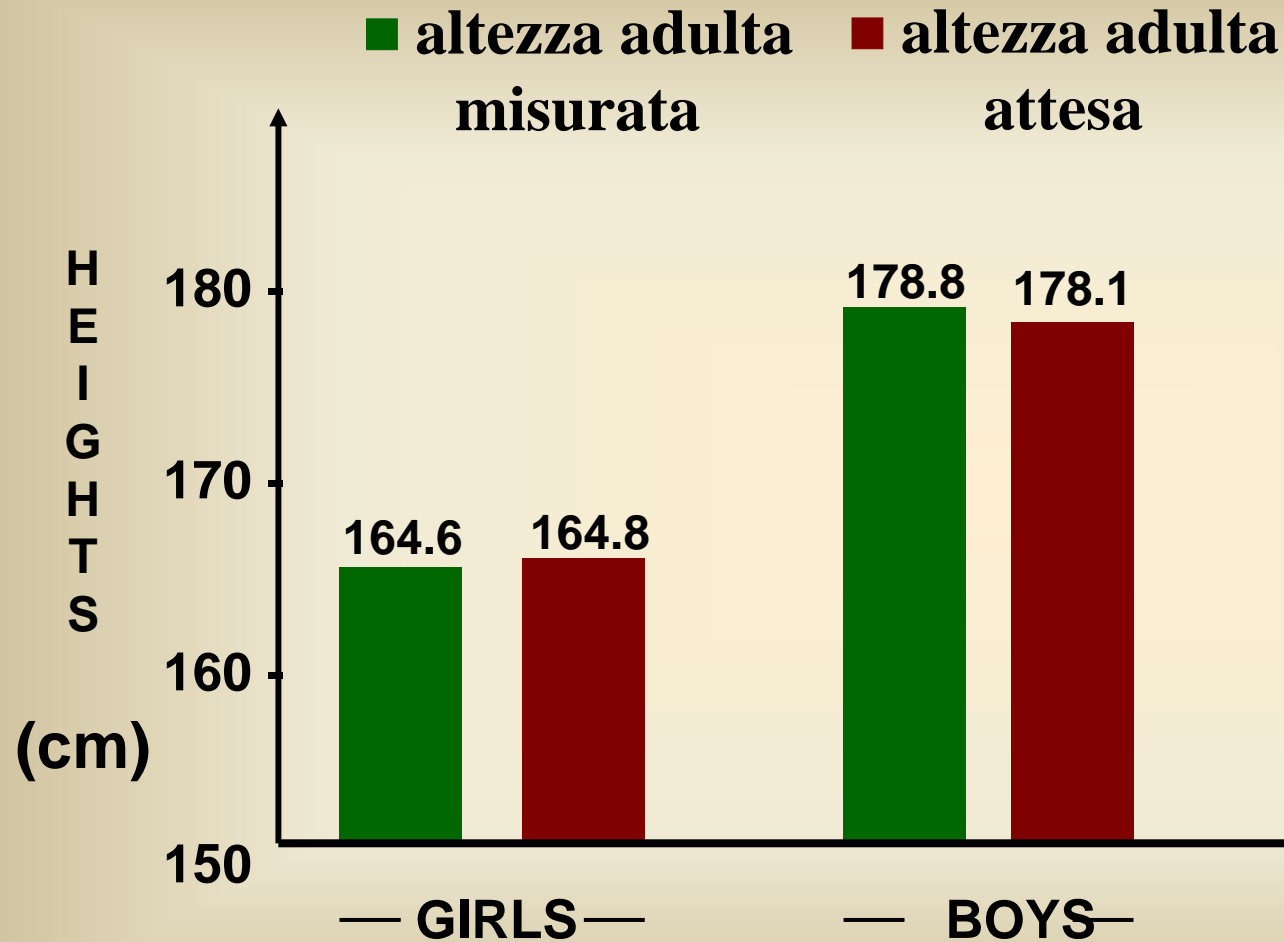
	BMD	BMC	TBC	Massa corporea	
	(g/cm <sup>2</sup> )	(gr)	(gr)	magra (gr)	grassa (gr)
<i>Gr. BUD</i>	0,915	1,378	524	27,6	7,873
<i>Gr. controllo</i>	0,917	1,367	519	26,9	7,823

Un trattamento a lungo termine (media 4,5 aa.) effettuato con BUD (dose/die media 502 mcg.) in 157 bambini affetti da asma persistente non ha evidenziato effetti su:

- total bone mineral density (BMD)
- total bone mineral capacity (BMC)
- total bone calcium (TBC)
- composizione della massa corporea

# Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma

*Agertoft L, Pedersen S et al - NEJM 2000; 343: 1064-69*



**Bambini con asma sottoposti a trattamento a lungo termine con budesonide (durata media 9,2 aa., dose /die media 412 mcg) raggiungono, in età adulta, un'altezza normale**

# TERAPIA CON CSI

- Efficacia e Safety
- Schemi terapeutici
- Possibile impiego nell'asma acuto
- Possibile impiego nel croup

# TERAPIA CON CSI IN PEDIATRIA

- L'asma persistente è più efficacemente controllata da assunzioni giornaliere di CSI con dosi e frequenza di somministrazione dettate dalla severità della sintomatologia
- Un approccio *step by step* è ottimale per il controllo della malattia. In particolare:
  - La terapia andrebbe iniziata ad un livello più alto dello step del paziente, per poi effettuare una graduale riduzione (step down) sino a raggiungere la dose minima efficace, privilegiando la monosomministrazione ove possibile
  - E' essenziale un continuo monitoraggio per ottenere un buon controllo della malattia

# Rapid-induction of clinical response with a short term high-dose starting schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes

*Volovitz B. - J All Clin Imm 1998; 101 (4): 464-69*

**OBIETTIVO:** *paragonare l'efficacia e la safety di un trattamento con alte dosi iniziali di BUD, seguite poi da un rapido step-down, vs un trattamento continuo con basse dosi*

42 Soggetti (6 m. - 3 aa.) con **asma episodico ricorrente**, dopo run-in di 3 sett., sono stati randomizzati in doppio cieco in due gruppi:

- **Gr. I:** BUD susp. 1 mg x 2/die con diminuzione della dose del 25% ogni 2 gg. fino a raggiungere, in 7 gg., la dose di mantenimento di 0,25 mg x 2/die continuata, poi, per altre 9 settimane
- **Gr. II:** Bud susp. 0,25 mg x 2/die per tutto il periodo dello studio

%

# Rapid-induction of clinical response with a short term high-dose starting schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes

*Volovitz B. - J All Clin Imm 1998; 101 (4): 464-69*

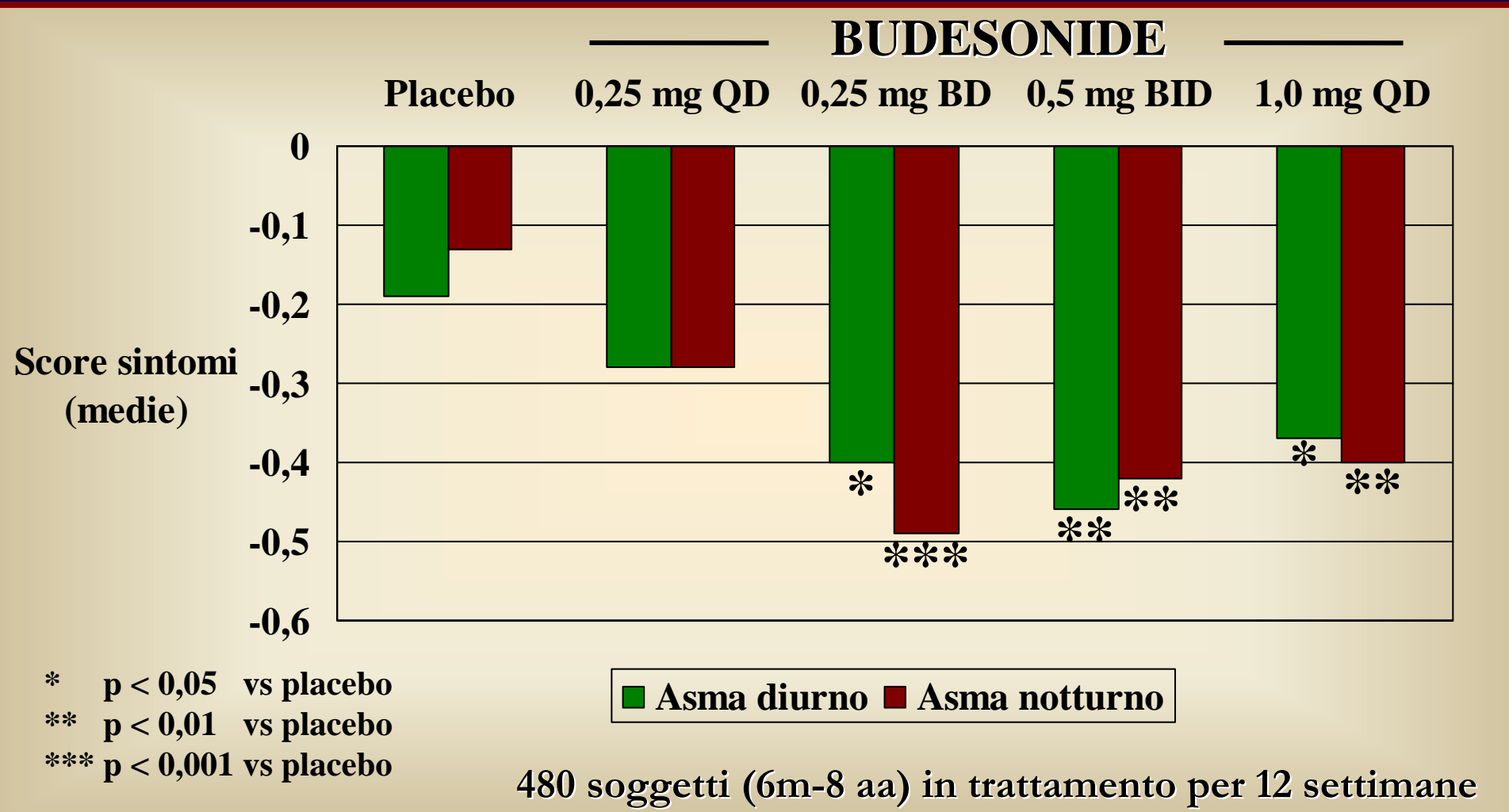
## **RISULTATI**

- Nel Gr I si è evidenziato, già a partire dal secondo giorno, un più rapido e significativo miglioramento dei parametri clinici considerati rispetto al Gr. II; tale effetto è continuato per tutto il periodo di mantenimento (specie per il wheezing)
- Alla fine del trattamento i livelli di cortisolemia sia basali che dopo stimolo con ACTH sono rimasti immutati rispetto ai livelli di partenza



# A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants.

*Baker JW et al - Pediatrics 1999; 103(2): 414-421*



**A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants**

***Baker JW et al - Pediatrics 1999; 103(2): 414-421***

- Dosi da 0,5 a 1 mg di BUD in 1 o 2 somm./die sono significativamente efficaci, rispetto al placebo, nel controllo dell'asma di tipo persistente moderato
- In generale anche se la dose/die di 0,5 mg sembra essere la dose minima efficace, spesso anche un dosaggio inferiore (0,25 mg/die) può offrire benefici significativi rispetto al placebo
- Non vi è stata alcuna differenza significativa tra placebo e BUD, ai vari dosaggi considerati, circa la variazione dei livelli di cortisolo basale e dopo stimolo con ACTH e la presenza di effetti collaterali

# IN CONCLUSIONE

- *In età pediatrica possono essere appropriate dosi di 1 - 2 mg/die di BUD in caso di asma persistente severo steroide-dipendente, dosi di 0,5 - 1 mg/die in caso di asma persistente moderato e dosi di 0,25 mg/die in caso di asma persistente lieve*
- *In molti soggetti con asma stabile può risultare vantaggiosa ed egualmente efficace la monosomministrazione*

# Once-daily inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children

*Kemp JP et al – Ann All Asthma Imm 1999 Sep; 83 (3): 231-9*

*Il trattamento effettuato in monosomministrazione con BUD sosp. (0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg) vs placebo per 12 settimane in 359 soggetti (6 m. - 8 aa.) con asma lieve persistente ha evidenziato che:*

- Nei soggetti trattati si è avuto un significativo miglioramento dei sintomi asmatici e del consumo di beta agonisti rispetto al gruppo placebo; non vi sono state differenze significative tra le differenti concentrazioni di farmaco.
- La monosomministrazione di BUD è stata efficace e ben tollerata e può risultare utile nel semplificare il programma terapeutico, migliorando la compliance del paziente

# Once-daily inhaled corticosteroids in children with asthma

*Shapiro G. - Drugs 1999; 58 (suppl.4): 43-9; discussion*

- *Il trattamento dell'asma instabile è migliore se si usano almeno 2 somministrazioni/die*
- *Quando l'asma è stata stabilizzata, in molti soggetti è possibile continuare il trattamento in monosomministrazione senza che si osservi una diminuzione dell'efficacia terapeutica*
- *Ove possibile la monosomministrazione andrebbe sempre tentata per migliorare la compliance al trattamento e ottenere, quindi, un migliore controllo della malattia*

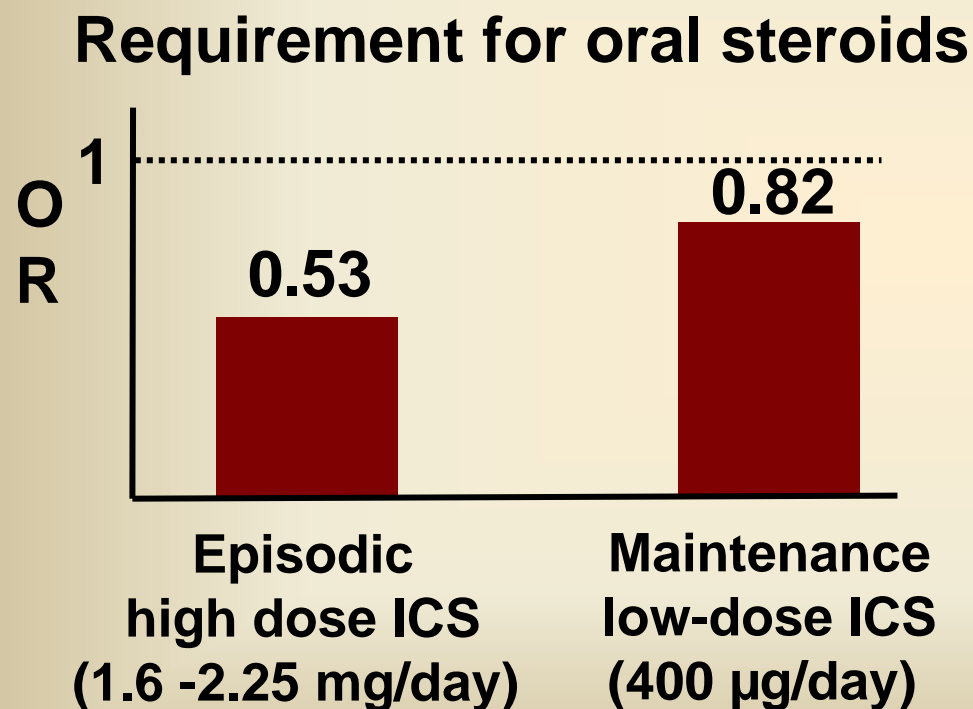
# TERAPIA CON CSI

- Efficacia e Safety
- Schemi terapeutici
- Possibile impiego nell'asma acuto
- Possibile impiego nel croup

# Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood

*McKean The Cochrane Library, Issue 1, 2001*

## Data collection: five trials in children



Episodic high dose ICS provide a partially effective strategy for the treatment of mild episodic viral wheeze of childhood. There is no current evidence to favour maintenance low dose ICS in the prevention and management of episodic mild viral induced wheeze

# Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma.

*Edmonds The Cochrane Library, Issue 1, 2001*

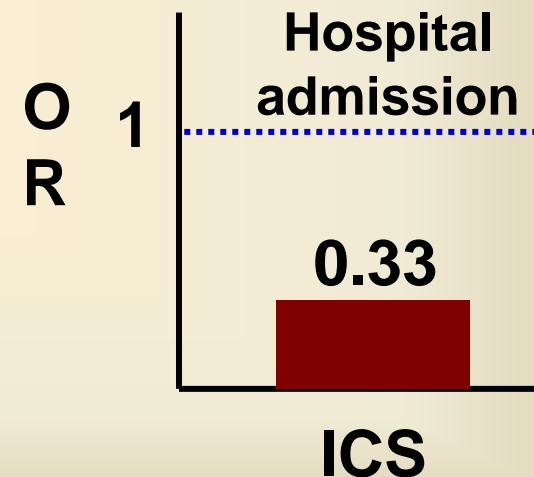
## Data collection:

six trials (4 adult, 2 paediatric)

a total of 352 patients

## Main results:

- patients treated with ICS were less likely to be admitted to hospital
- in children ICS appear to be at least as effective as systemic steroids





# Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma

*Devidayal - Acta Paediatrica 1999; 88: 835-40*

*80 Soggetti (2-12 aa.) giunti al Pronto Soccorso per asma acuto di tipo grave-moderato sono stati randomizzati in due gruppi:*

*Gr.I: 3 aerosol (ogni 1/2 h.) con salbutamolo sosp. (0,15 mg/kg) + BUD sosp. (800 mcg)*

*Gr.II: 3 aerosol con salbutamolo sosp. + prednisolone os (2 mg/kg)*



- Nel Gr. I si è avuto un più rapido e consistente miglioramento dei parametri clinici considerati rispetto al Gr. II ( $p < 0,05$ ), con netta riduzione del tempo di permanenza in ospedale ( $p < 0,001$ )
- Solo 1 paz. del Gr. I ha necessitato di CS e.v. contro 8 paz. del Gr. II ( $p < 0,001$ )

# Inhaled budesonide for the treatment of acute wheezing and dyspnea in children up to 24 months old receiving intravenous hydrocortisone

*Sano F., Naspitz CK et al. - J All Clin Immunol 2000; 105 (4): 699-703*

*L'aggiunta di **Budesonide sosp. (0,25 mg ogni 6 h)** al trattamento convenzionale effettuato con beta agonisti e CS e.v. in 71 bambini (3-24 m.), ricoverati per wheeze acuto e dispnea, ha comportato rispetto al gruppo di controllo:*

- un più rapido miglioramento delle condizioni cliniche
- una netta riduzione del tempo di permanenza in ospedale

# Effectiveness of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma exacerbations in children at home

*Volovitz B. et al - Clin Pediatr 2001; 40 (2): 79-86*

*Il trattamento domiciliare delle esacerbazioni asmatiche in 151 bambini con asma persistente (1-14 aa.), effettuato con **BUD** a dosi relativamente alte seguite poi da un rapida diminuzione in 4-8 gg + beta-agonista x 4/die, ha comportato:*

- sensibile miglioramento della sintomatologia asmatica già in seconda giornata
- riduzione del consumo di CS (67% → 7%) e dei ricoveri ospedalieri (33% → 0) rispetto al periodo precedente l'arruolamento

# ALCUNE CONSIDERAZIONI

- *La necessità di associare un trattamento con f. antinfiammatori alla terapia broncodilatatrice va considerata in funzione della gravità dell'episodio e del trattamento in atto al momento della crisi*
- *Pur non essendo previsto dalle linee guida internazionali l'impiego dei CSI nell'asma acuto, tuttavia, alla luce di recenti studi, tali farmaci possono proporsi in questo caso come un nuovo e utile presidio terapeutico, purchè utilizzati a dosi elevate.*

# TERAPIA CON CSI

- Efficacia e Safety
- Schemi terapeutici
- Possibile impiego nell'asma acuto
- Possibile impiego nel croup

# The effectiveness of glucocorticoids in treating croup: meta-analysis

*Ausejo M, Klassen TP et al- BMJ 1999; 319 (7210):595600*

## *Dati raccolti*

24 studi effettuati in età pediatrica vs placebo

## *Risultati principali*

- I CS producono un miglioramento della severità del croup entro 6 h dalla loro somministrazione



- riduzione del n° di somm. di adrenalina
- riduzione del tempo di permanenza in ospedale

**Oral dexamethasone in the treatment of croup: 0,15 mg/kg versus 0,3 mg/kg versus 0,6 mg/kg**  
*Geelhoed GC et al – Ped. Pulm. 1995a; 20 (6): 362-68*

*La somministrazione in dose unica di desametasone per os a tre differenti dosaggi (0,15 mg/kg - 0,3 mg/kg - 0,6mg/kg) valutata in 120 soggetti (6 m. - 13 aa.) ospedalizzati per croup di moderata entità ha evidenziato che:*

- L'efficacia terapeutica e la durata media del tempo di permanenza in ospedale sono pressochè sovrapponibili
- Analogamente sono simili anche l'eventuale aggiunta di adrenalina per aerosol, il n° paz. trasferiti in terapia intensiva, il n° di episodi di croup verificatosi successivamente alla dimissione



# Oral and inhaled steroids in croup: a randomized placebo controlled study

*Geelhoed GC et al – Ped. Pulm. 1995a; 20: 355-61*

*80 Soggetti (5m-13aa.) giunti al Pronto Soccorso per croup di moderata entità sono stati randomizzati in tre gruppi:*

*Gr. I: BUD susp aer. 2 mg + placebo os*

*Gr. II: desametazone 0,6 mg/kg os + placebo aer.*

*Gr. III: placebo os + placebo aer.*



- Nei Gr. I e II, già dopo 1 h, si è avuto un significativo e stabile miglioramento clinico rispetto al Gr. III ( $p < 0,01$ ), con netta riduzione del tempo di permanenza in ospedale ( $p < 0,03$ ). Non vi sono state differenze statist. significative tra i gruppi I e II
- 6/30 bambini del Gr. III hanno richiesto dopo 1 h un trattamento con adrenalina aer. contro 0/50 dei gruppi I e II



A comparison of Nebulized Budesonide, Intramuscular Dexamethasone and Placebo for moderately severe croup  
*Johnson DW et al - NEJM 1998; 339 (8): 498-503*

*144 soggetti giunti al pronto soccorso per croup moderato-severo sono stati randomizzati in tre gruppi:*

*Gr. I: 4 mg BUD susp*

*Gr. II: desametasone 0,6 mg/kg i.m.*

*Gr. III: placebo*

Tutti i pazienti assumevano per aerosol 0,5 ml di epinefrina racemica 2,25% combinata o con BUD o con sol. fisiologica (8ml)



- Nei Gruppi I e II si è verificato un netto e significativo miglioramento della sintomatologia e degli altri outcomes clinici considerati rispetto al placebo ( $p < 0,03$ )
- Tale miglioramento è stato maggiore nel Gr. II rispetto al Gr. I ( $p = 0,003$ )

# Nebulized Budesonide and Oral Dexamethasone for treatment of croup

*Klassen TP et al - JAMA 1998; 279 (20): 1629-32*

*198 soggetti (3 m. - 5 aa.) ospedalizzati per croup di lieve-moderata entità sono stati randomizzati in tre gruppi:*

*Gr. I: BUD susp aer. 2 mg + placebo os*

*Gr. II: desametazone 0,6 mg/kg os + placebo aer.*

*Gr. III: BUD + desametazone*



- Nei 3 gruppi si è verificato un netto miglioramento di tutti gli outcomes clinici considerati, senza alcuna differenza statisticamente significativa
- La scelta di un trattamento rispetto a un altro può essere fatta in base alle caratteristiche del soggetto e relativa compliance e costi terapeutici

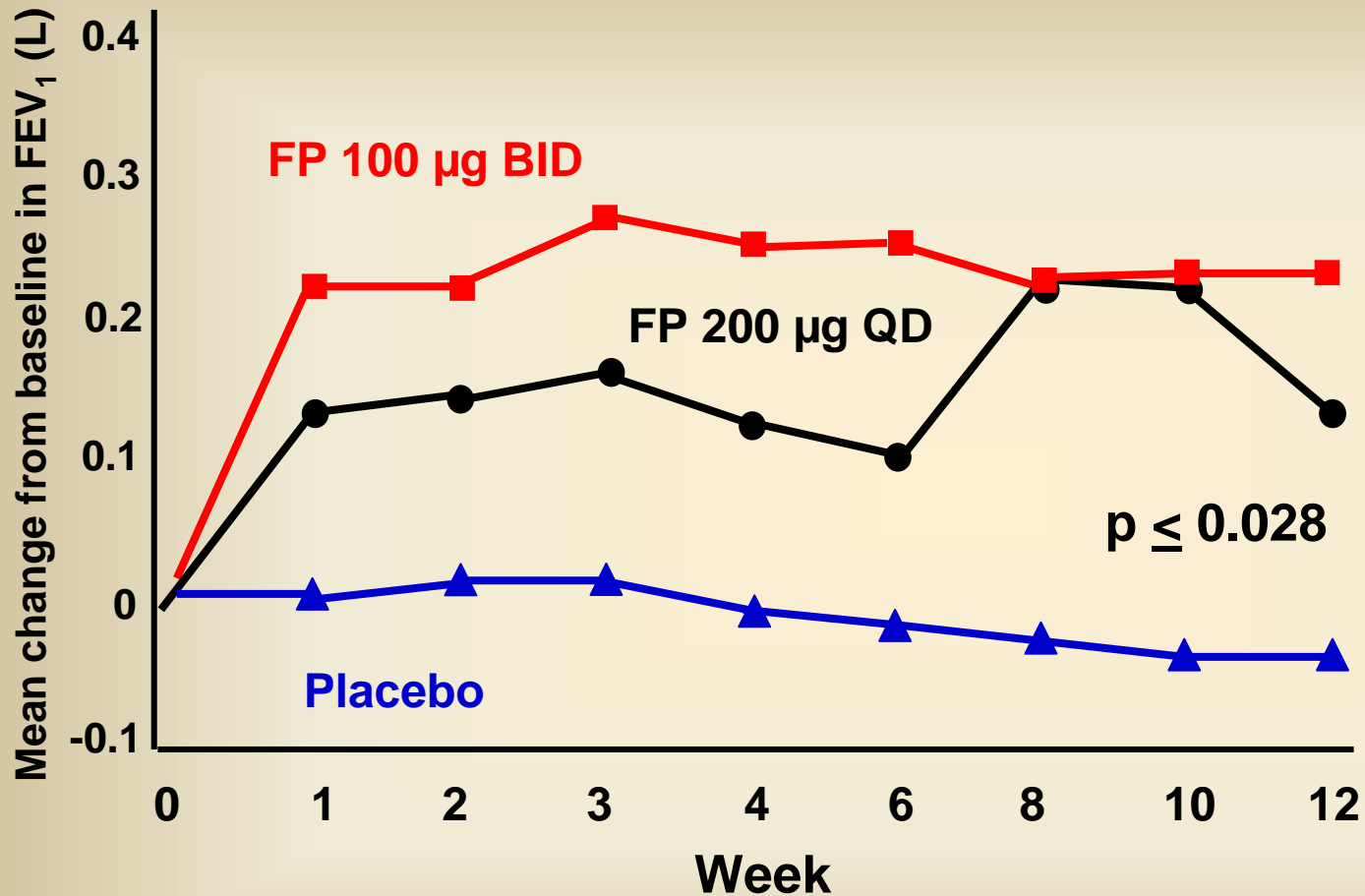
# *ALCUNE CONSIDERAZIONI*

- *L'efficacia degli steroidi nel croup è ormai ampiamente documentata e il loro impiego sembra più che opportuno indipendentemente dalla gravità del quadro clinico*
- *La scelta del preparato da utilizzare potrà essere fatta in base alle caratteristiche del soggetto, alla disponibilità dei farmaci e alla loro accettazione da parte del paziente*



# Efficacy and safety of dry powder fluticasone propionate in children with persistent asthma

*La Force Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000; 85: 407*

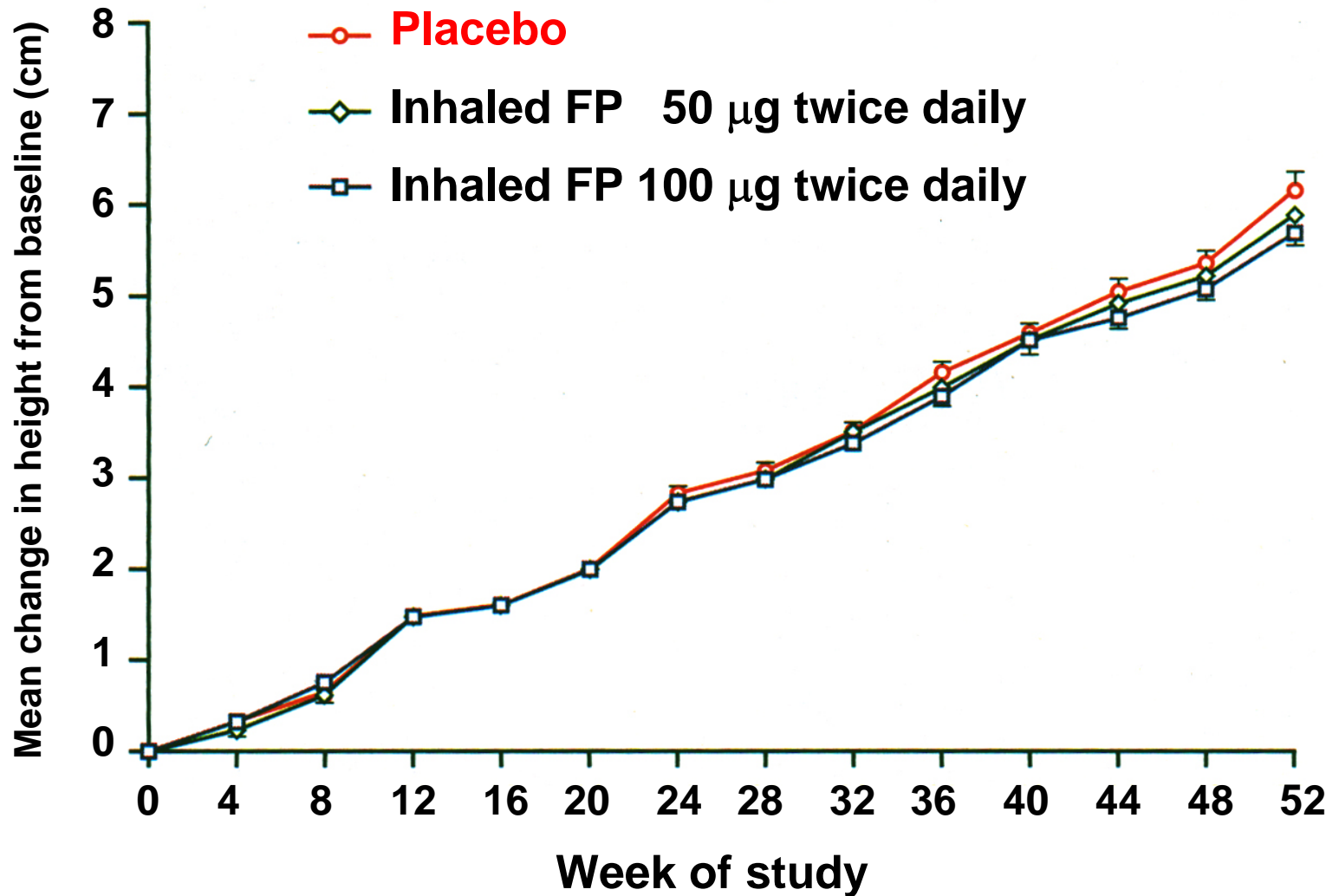


**Once daily dosing of dry powder FP 200 µg is convenient for children with asthma**

Mean change from baseline in morning predose FEV<sub>1</sub>

# Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate

*Allen J. Pediatr. 1998; 132: 472*



No different mean change in standing height from baseline over 1 year of treatment with: inhaled FP 50 µg or 100 µg twice daily or placebo.