

XXX

CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA
PREVENTIVA E SOCIALE

BAMBINI DI IERI,
OGGI E DOMANI...
LA NOSTRA CARE,
IL NOSTRO CUORE

SIRACUSA 7 - 10 GIUGNO 2018



Appropriata somministrazione dei CSI:
effetti collaterali

Alberto Martelli - Siracusa 10.6.2018
UOC Pediatria - Garbagnate Milanese



GUIDA PRATICA SULL'USO DEI CORTISONICI NELLE PATOLOGIE DERMATOLOGICHE DELL'ETÀ PEDIATRICA

fimp
Federazione Italiana Medici
Pediatri

SIAIP
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

S.I.Der.P.
Società Italiana di
Dermatologia Pediatrica

Effetti collaterali

- Effetto collaterale, in medicina e in farmacologia, indica genericamente qualsiasi effetto non previsto o non desiderato (**non necessariamente nocivo**) legato all'azione farmacologica di una sostanza terapeutica.
- Tali effetti sono illustrati nel rispettivo foglietto illustrativo.

Bambini ad alto rischio

Eventi avversi

Bambini ad alto rischio

Soppressione della crescita staturale

Tutti i bambini/ragazzi che assumono CSI e, in contemporanea, altri farmaci che possono indurre deficit di crescita

Insufficienza surrenalica

Bambini/ragazzi asintomatici e sintomatici con fattori di rischio: elevata dose giornaliera, assunzione contemporanea di CSI ed altra molecola steroidea o basso BMI

Iperglicemia o diabete mellito 1 e 2

Bambini/ragazzi con fattori di rischio o segni di insulina resistenza che assumono elevate dosi giornaliere

Peggioramento del controllo glicemico giornaliero nel diabete mellito tipo 1 e 2

Bambini/ragazzi con diabete mellito dopo inizio del trattamento con CSI o dopo incremento della dose

Decremento della densità mineralizzazione ossea

Malattie croniche, malnutrizioni o contemporanea e prolungata assunzione di altri farmaci che possano ridurre la mineralizzazione ossea

Kapadia CR et al. Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children. JAMA Pediatr. 2016;170:163-70.

Bambini ad alto rischio

Adverse Effect	Patients at Highest Risk	Signs and Symptoms	Testing and Action	Test Result Interpretation
Growth suppression	All patients taking ICSs and additional growth-impairing medications	Decrease of >2 SDs in height or retarded growth velocity below age and pubertal norms (persisting after 1 year of therapy)	Refer to a specialist	Not applicable
Adrenal insufficiency	Symptomatic patients And asymptomatic patients with risk factors: high daily dose, taking an ICS and another corticosteroid, or low BMI	Cushingoid features, anorexia, weight loss, fatigue, growth failure, or hypoglycemia; typical symptoms of chronic adrenal insufficiency may not occur; hence, also test all high-risk asymptomatic patients	Symptomatic: if morning cortisol level ^a <3 µg/dL, adrenal insufficiency is likely; if morning cortisol level ≥3 µg/dL, 1-µg ACTH stimulation test Asymptomatic but at high risk: if morning cortisol level <3 µg/dL, 1-µg ACTH stimulation test; if morning cortisol level 3-10 µg/dL, refer to a specialist	A stimulated cortisol value <18 µg/dL is abnormal
Hyperglycemia or diabetes mellitus (types 1 and 2)	Patients with risk factors or signs of insulin resistance taking high daily dose	Polyuria, polydipsia	Annual hemoglobin A _{1c} levels and fasting glucose	Refer to a specialist if hemoglobin A _{1c} ≥6.0% or fasting glucose >100 mg/dL
Worsening blood glucose level control in diabetes mellitus (types 1 and 2)	Patients with diabetes mellitus after ICS treatment is initiated or if dose is increase	Worsening blood glucose control	Adjust diabetes medications	Not applicable
Decrease in bone mineral density	Chronic disease, malnutrition, or taking long-term medications that reduce bone mineral density	Generally asymptomatic	No routine testing unless at high risk; if not at high risk, 400- to 800-IU vitamin D supplementation and ensure adequate calcium intake	Higher-dose vitamin D supplementation for levels <30 ng/mL

Kapadia CR et al. Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children. JAMA Pediatr. 2016;170:163-70.

Anche in Cina le linee guida GINA sono considerate

3 讨论

近 20 年来，全球范围内肥胖及哮喘发病率呈同步增长现象^[2-3]，自 GINA 将肥胖作为哮喘发生发展的独立危险因素提出后，越来越多针对成人的研究发现肥胖不仅增加了哮喘的发病率，同时降低了激素治疗的疗效^[4-5]，但肥胖对哮喘的影响机制仍未明了，目前的主要研究集中于遗传、机械损伤、炎性损伤、肥胖相关并发症等方面^[6-9]

Wang J et al. Impact of obesity on response to therapy and pulmonary function in children with asthma. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2016;18:55-60

Basse, medie e alte dosi giornaliere di corticosteroidi inalatori (mcg)

FARMACO	Azioni e adolescenti			Bambini 6-11 anni		
	dosi giornaliere (mcg)			dosi giornaliere (mcg)		
	Bassa	Media	Alta	Bassa	Media	Alta
Beclometasone dipropionato (CFC)*	200-500	>500-1000	>1000	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionato (HFA)	100-200	>200-400	>400	50-100	100-200	>200
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800	100-200	>200-400	>400
Budesonide (nebulas)				250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320	80	>80-160	>160
Fluticasone propionato (DPI)	100-250	>250-500	>500	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionato (HFA)	100-250	>250-500	>500	100-200	>200-500	>500
Mometasone furoato	110-220	>220-440	>440	110	≥ 220-440	≥ 440
Triamcinolone acetoneide	400-1000	>1000-2000	>2000	400-800	>800-1200	>1200

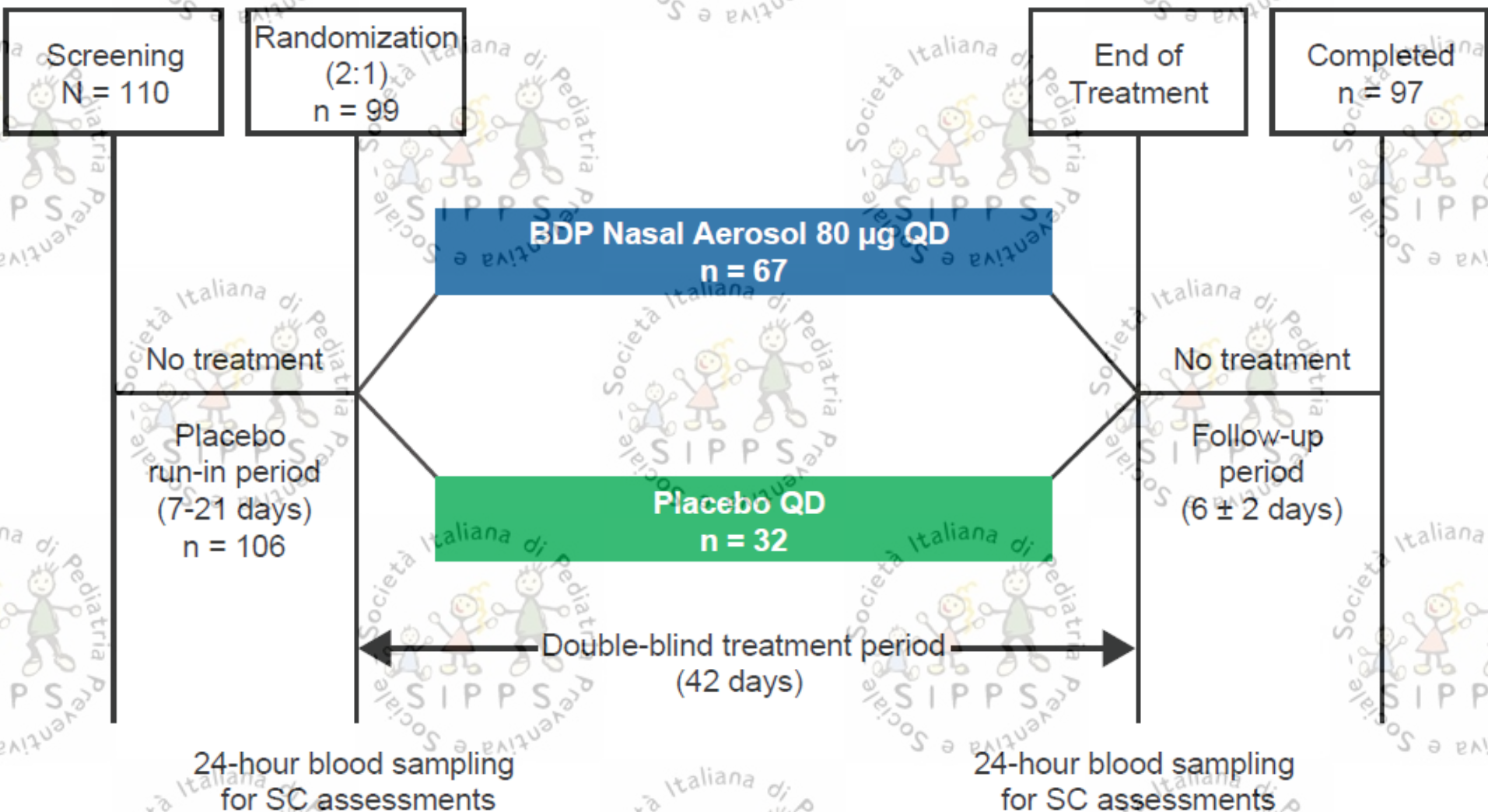
CFC: cloro-fluoro-carburo propellente; DPI: inalatore di polvere secca; HFA: propellente idrofluoroalcano

<http://new2.ginasma.it/index.php/documenti-2017>

Steroidi nasali: raccomandazioni in Pediatria

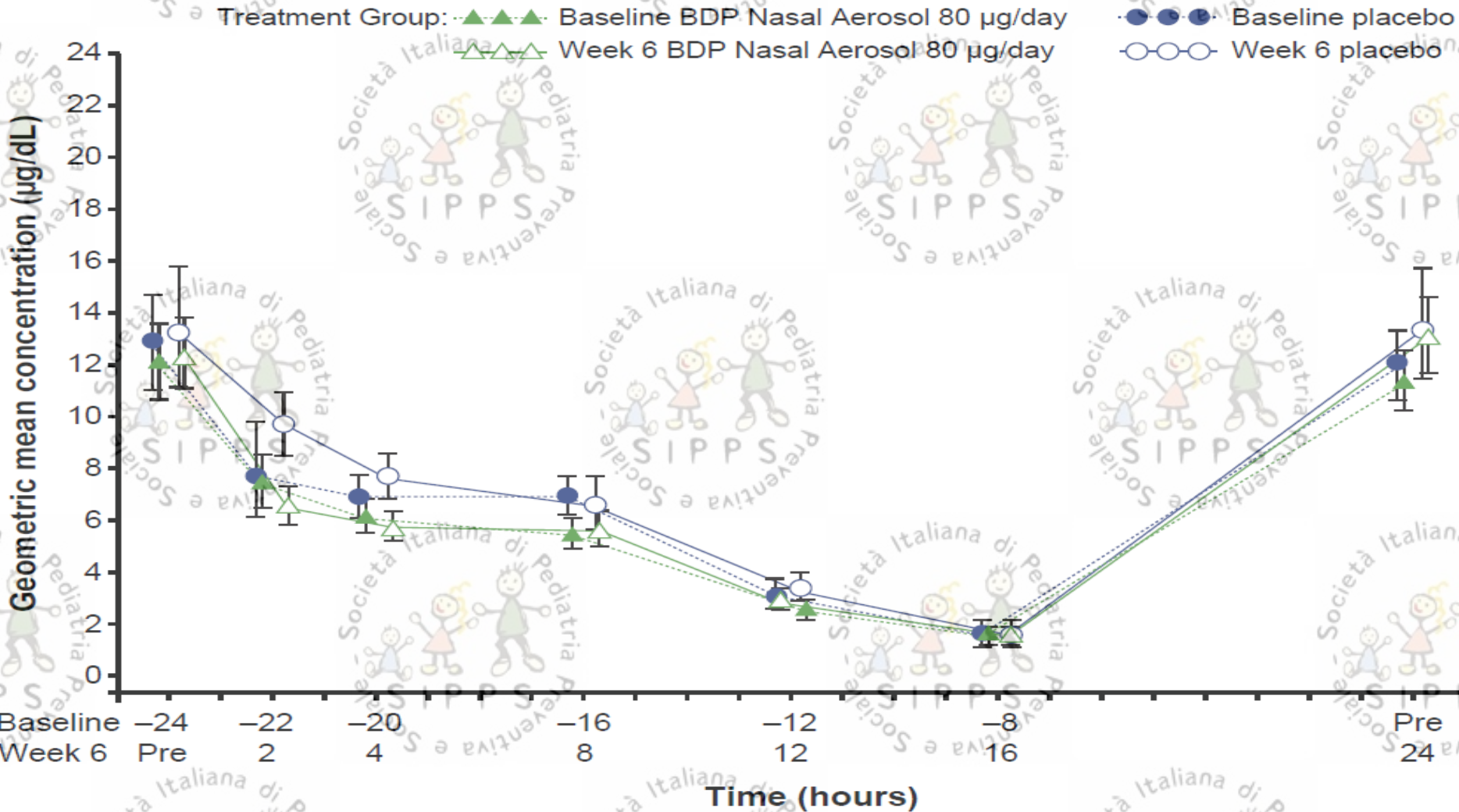
Molecola	Mometasone furoato	Fluticasone furoato	Fluticasone propionato	Budesonide	Beclometasone dipropionato
Biodisponibilità	<1%	≤1%	≤1%	11%	20%
Rapidità azione	7-11 ore	8 ore	8 ore	Da 24 ore a 2-3 giorni	2-3 giorni
Numero di erogazioni	60; 140	60; 120	60; 120	50; 100	100
Mcg per erogazione	50	27,5	50	50	100
Età	>6 anni	>6 anni	>4 anni	>6 anni	>6 anni
Dosaggio	50 mcg/die per narice	27,5 mcg/die per narice	50 mcg/die per narice	200 mcg/die per narice	200 mcg/die per narice
E.I. più frequenti	Cefalea, epistassi, faringite, bruciore al naso, irritazione e ulcerazione del naso	Epistassi, ulcerazione nasali, cefalea	Epistassi, secchezza/irritazione naso e gola, alterazioni olfatto e gusto, cefalea	Epistassi, irritazione nasale, starnuti, reazioni cutanee	Epistassi, secchezza/irritazione naso e gola, alterazioni olfatto e gusto, glaucoma, reazioni cutanee

Disegno di studio: rinite



Hampel FC Jr. et al. No hypothalamic-pituitary-adrenal function effect with beclomethasone dipropionate nasal aerosol, based on 24-hour serum cortisol in pediatric allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:137-42.

Non viene alterato l'asse



Hampel FC Jr. et al. No hypothalamic-pituitary-adrenal function effect with beclomethasone dipropionate nasal aerosol, based on 24-hour serum cortisol in pediatric allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:137-42.

Beclometasone dipropionato

Conclusion: In pediatric patients with perennial AR, 24-hour SC profiles were comparable for BDP nasal aerosol and placebo, indicating that once-daily BDP nasal aerosol treatment did not significantly affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function.

Hampel FC Jr. et al. No hypothalamic-pituitary-adrenal function effect with beclomethasone dipropionate nasal aerosol, based on 24-hour serum cortisol in pediatric allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:137-42.

Uso di CSI: non differenze fra obesi e normopeso

	Overall (BMI \geq 5th percentile) <i>n</i> = 460	Normal Weight (BMI \geq 5th and <85th percentile) <i>n</i> = 227	Overweight/Obese (BMI \geq 85th percentile) <i>n</i> = 233	<i>p</i>	OR (95% CI)/ Adjusted <i>p</i> value
Any ED visit/hospitalization in prior year ^{a,b} N(%)	191 (42%)	82 (36%)	109 (47%)	0.023	1.5 (1.01-2.19)
Doctor's visits for any reason in prior year mean (SD)	5.51 (9.35)	4.61 (5.42)	6.39 (11.95)	0.184	0.118
Total acute asthma visits in prior year ^a mean (SD)	1.50 (1.81)	1.31 (1.71)	1.68 (1.88)	0.029	0.090
2 or more acute asthma visits in prior year ^a N(%)	168 (36%)	72 (32%)	96 (41%)	0.042	1.3 (0.87-1.93)
Inhaled corticosteroid use N(%)	281 (61%)	138 (61%)	143 (61%)	0.924	1.0 (0.68-1.56)

Wiesenthal EN et al. Asthma and overweight/obese: double trouble for urban children. *J Asthma*. 2016;53:485-91.

Smart track: electronic monitoring devices

Un tono ti avvisa

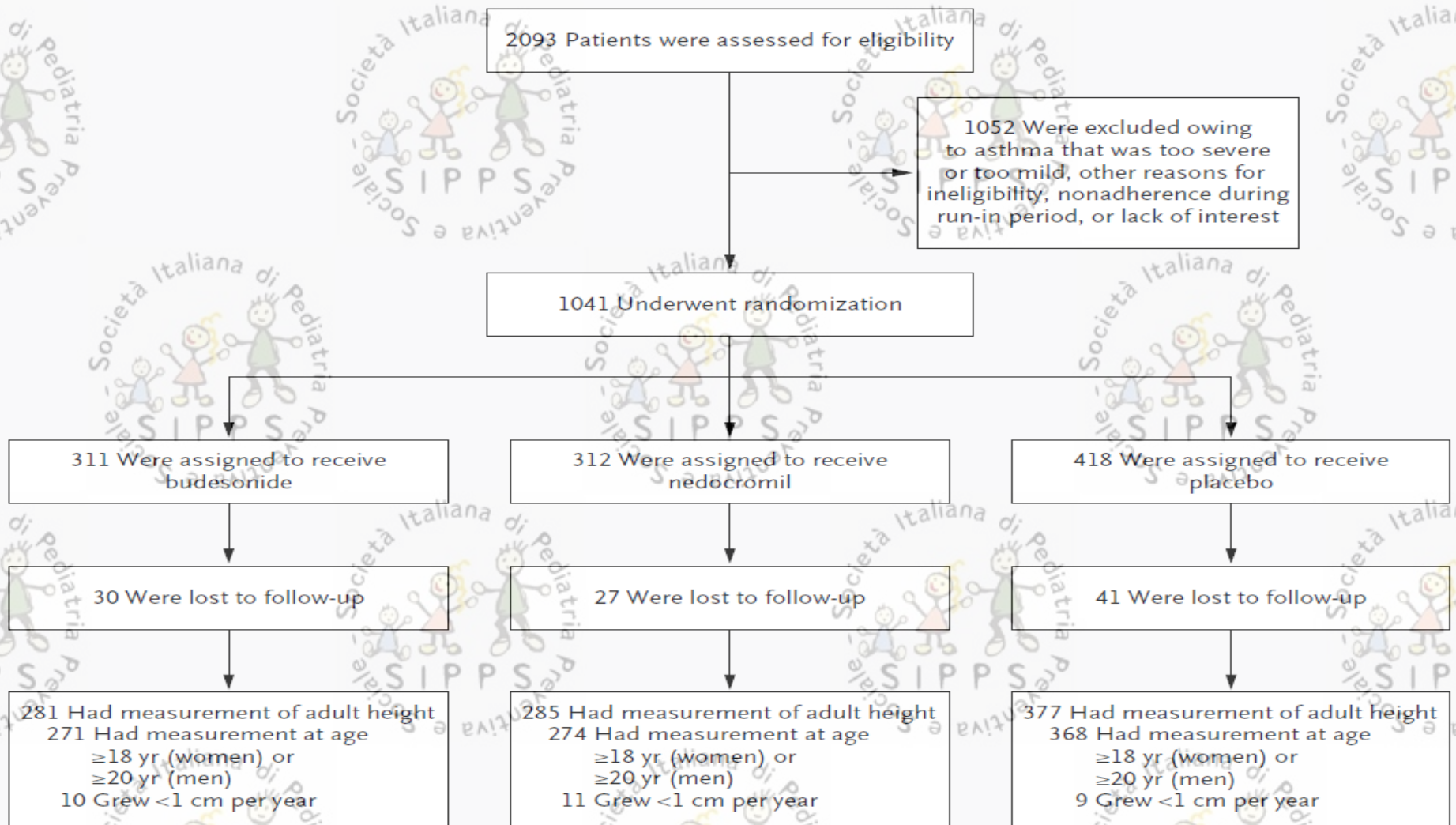


Howard S et al. See I told you I was taking it! - Attitudes of adolescents with asthma towards a device monitoring their inhaler use: Implications for future design. *Appl Ergon.* 2017;58:224-37.

CSI: asma bronchiale

- I CSI sono generalmente sicuri, ma eventi avversi endocrini possono verificarsi
- Spesso ma non sempre gli eventi avversi correlano con dosi elevate di CSI
- Il bambino con scarso controllo dell'asma, dopo verifica, ha bisogno di incremento di dose seguito da riduzione in fase di controllo.
- Non è raccomandato ridurre dose di CSI se non si verifica controllo dell'asma per il pericolo di esacerbazioni polmonari o trattamenti con steroidi orali

Childhood Asthma Management Program



Kelly HW, et al. CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Engl J Med. 2012;367:904-12.

h media in età adulta su 943 bambini

Variable	Mean Adult Height			Difference in Height			
	Budesonide (N=281)	Nedocromil (N=285)	Placebo (N=377)	Budesonide vs. Placebo (95% CI)	P Value	Nedocromil vs. Placebo (95% CI)	P Value
	cm			cm		cm	
All participants	171.1	172.1	172.3	-1.2 (-1.9 to -0.5)	0.001	-0.2 (-0.9 to 0.5)	0.61
Sex							
Female	162.8	163.9	164.6	-1.8 (-2.9 to -0.7)	0.001	-0.7 (-1.8 to 0.5)	0.26
Male	176.8	177.6	177.6	-0.8 (-1.8 to 0.2)	0.10	-0.0 (-0.9 to 0.9)	0.98
P value for interaction					0.10		0.49
Age at entry							
5-8 yr	170.7	171.8	172.6	-1.9 (-3.2 to -0.6)	0.004	-0.8 (-2.1 to 0.5)	0.22
9-13 yr	171.4	172.4	171.9	-0.5 (-1.7 to 0.6)	0.37	0.5 (-0.8 to 1.6)	0.48
P value for interaction					0.12		0.15

Kelly HW, et al. CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Engl J Med. 2012;367:904-12.

Conclusioni

The initial decrease in attained height associated with the use of inhaled glucocorticoids in prepubertal children persisted as a reduction in adult height, although the decrease was not progressive or cumulative. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and the National Center for Research Resources; CAMP ClinicalTrials.gov number, NCT00000575.)

Kelly HW, et al. CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Engl J Med. 2012;367:904-12.

Gruppo di studio della SIP

Da alcuni anni il Gruppo di Studio Accreditamento e miglioramento della Qualità della Società Italiana di Pediatria ha attivato un network nazionale per la raccolta di dati inerenti la gestione dei pazienti pediatrici ricoverati per asma acuto presso i Centri partecipanti.

<http://sip.it/pianeta-sip/gsaq-gruppo-di-studio-per-l%E2%80%99accreditamento-ed-il-miglioramento-della-qualita>

Cortisonici

- La terapia cortisonica sistemica è stata somministrata all'82% dei pazienti, prevalentemente per via orale ed entro la prima ora dall'ingresso.
- Si segnala un uso incongruo della terapia cortisonica sistemica, che da Linee Guida andrebbe prescritta a pazienti con asma di grado moderato e grave ma che è stata invece somministrata anche a bambini con asma lieve.
- La scelta della via endovenosa (13% dei pazienti in terapia steroidea) non è stata riservata ai bambini con forme asmatiche più gravi.
- Nel 37% dei casi viene segnalato l'uso di steroidi inalatori

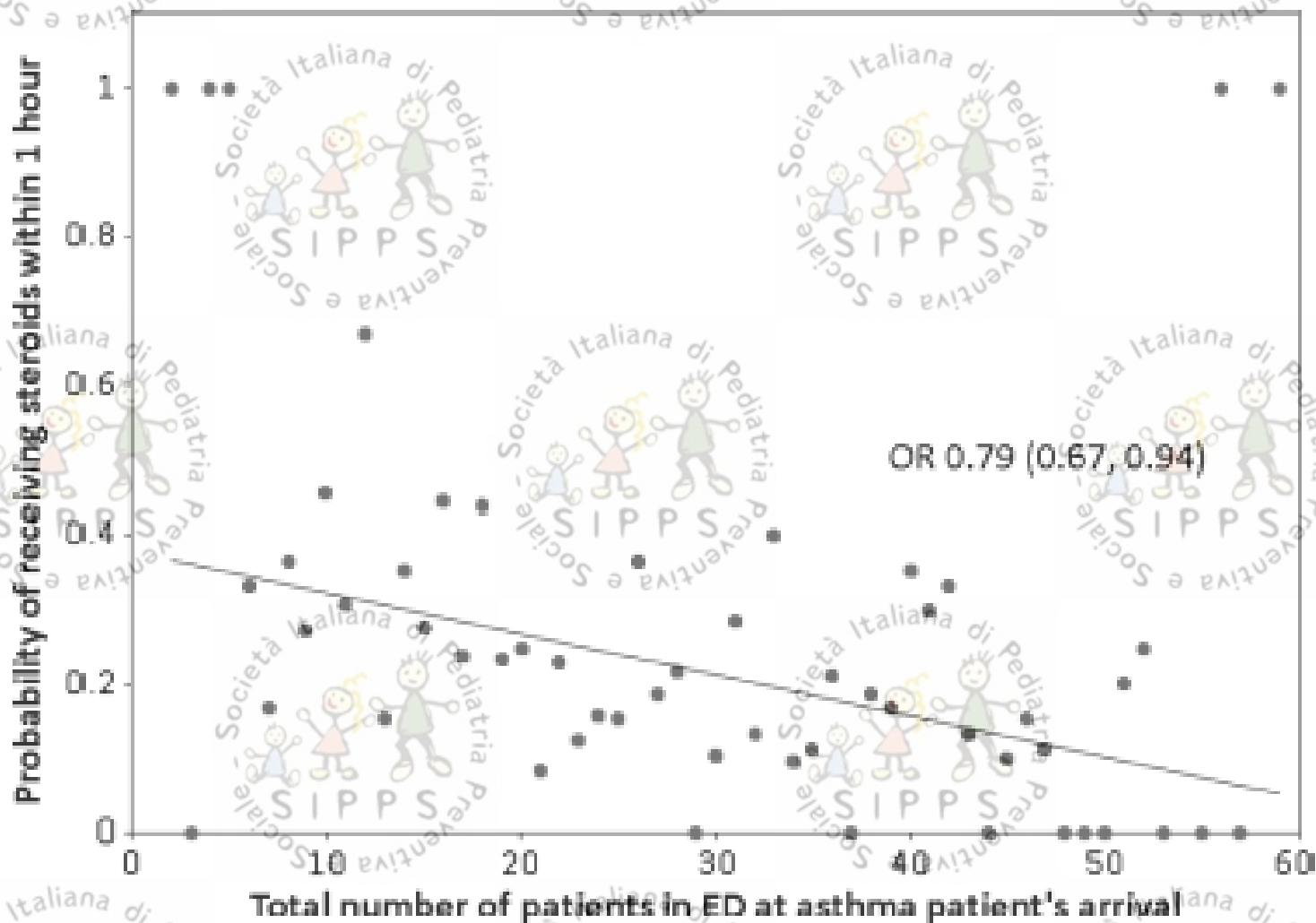
Martelli A. et al. Monitoring the hospital management of acute asthma: the Italian Pediatric Network experience. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2016;

Terapia all'ingresso

	YES	NO
Oxygen therapy	54%	46%
Short-acting beta 2 agonist	98.5%	1,5%
Systemic steroids	82%	18%
Inhaled steroids	37%	63%
Antibiotic therapy	30%	70%
Chest X-ray	48%	52%

Martelli A. et al. Monitoring the hospital management of acute asthma: the Italian Pediatric Network experience. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2016;

Non prescritti steroidi entro 1 h se affollamento in PS



Bekmezian A et al. Emergency department crowding and younger age are associated with delayed corticosteroid administration to children with acute asthma. *Pediatr Emerg Care* 2013;29:1075-81.

SLIT riduce uso di steroidi

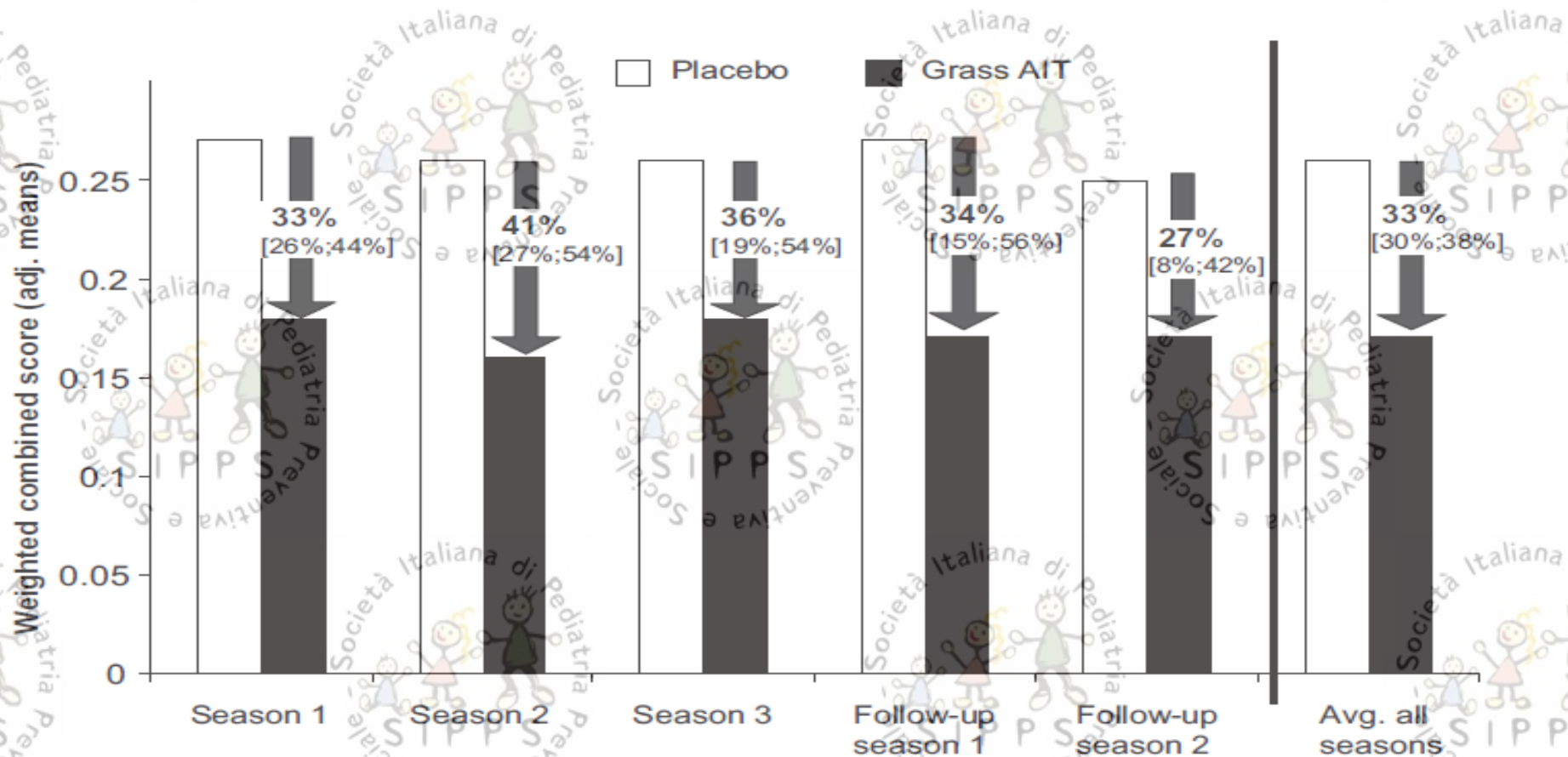


FIG 1. Weighted rhinoconjunctivitis combined symptom and medication score for the 5 grass pollen seasons of the trial and averaged over all seasons with relative differences between groups and 95% CI. All relative differences were statistically significant. *Adj.*, Adjusted; *avg.*, averaged.

Durham SR et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:717-725

**Allontanamento
dell'allergene
indicato
quando possibile**

Immunoterapia

- **efficacia**
- **prescrizione specialist.**
- **può modificare la storia naturale**

costi

Farmacoterapia

- **sicurezza**
- **efficacia**
- **facilità di somministrazione**

**Educazione del
paziente
sempre indicata**

Migliore
ossigenazione
di tutti gli
apparati



Effetti
collaterali
dei CSI

Conclusioni

- Sono noti effetti collaterali locali e sistemici dei CSI
- Possono essere preliminarmente identificati i bambini/adolescenti più a rischio di effetti collaterali sistemici
- Gli effetti collaterali sono correlati a tipo di molecola steroidea, dose e durata della terapia, ma non solo.
- Le linee guida GINA e Aria descrivono con chiarezza le indicazioni e le dosi per l'utilizzo dei CSI
- E' auspicabile l'impiego di nuovi CSI che possano avere stessa efficacia ma con minori effetti collaterali.