

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

Aspetti farmacologici degli steroidi inalatori

Annalisa Capuano

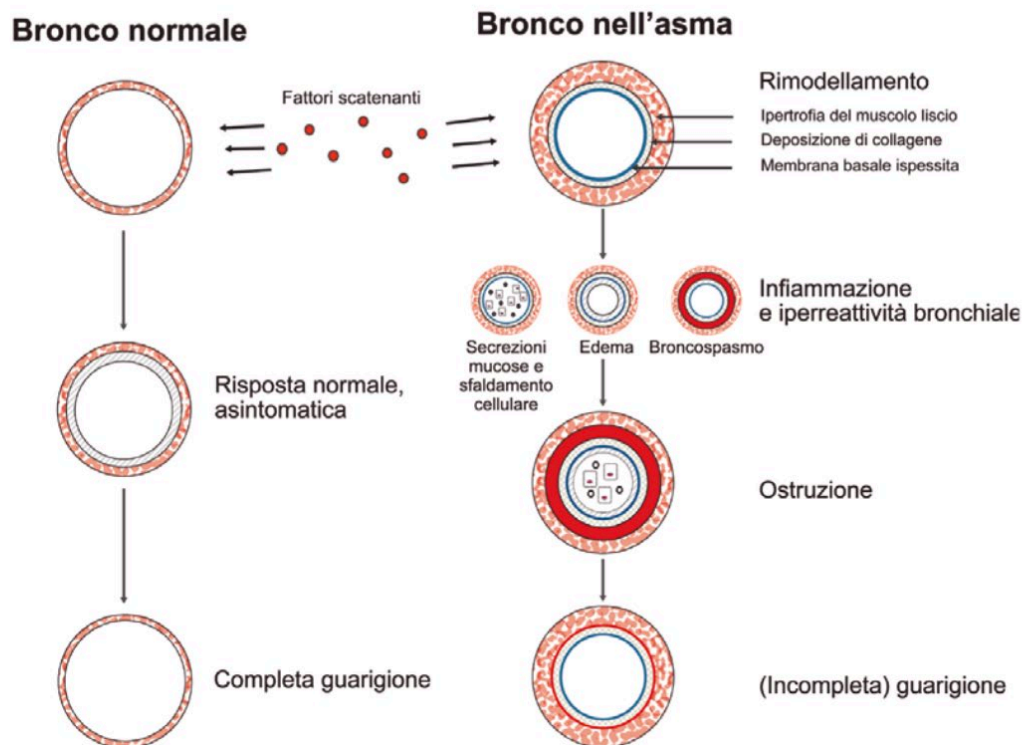
Responsabile Centro Regionale di Farmacovigilanza
Regione Campania

AOU - Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"

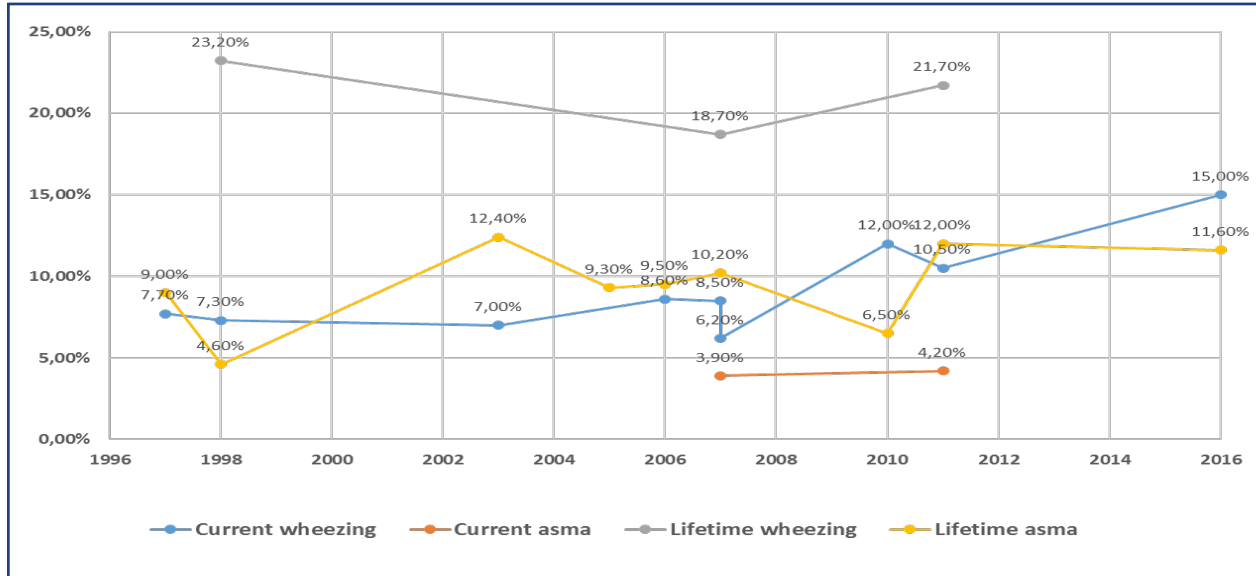
25 - 28 APRILE 2019
Hotel Royal Continental, Napoli

Asma bronchiale in età pediatrica

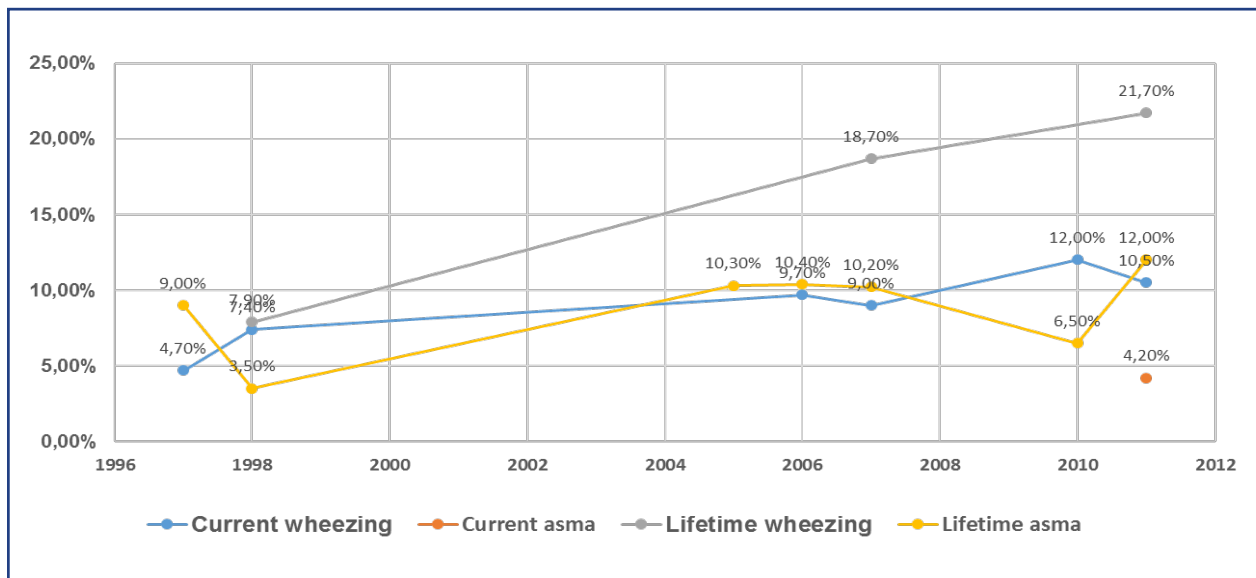
L'asma è una **sindrome infiammatoria cronica** che nei bambini, come negli adulti, causa **modificazioni patologiche a livello delle vie aeree (rimodellamento)**. Gli allergeni, i virus e fattori irritanti possono scatenare un restringimento delle vie respiratorie con edema, infiltrazione cellulare, ipersecrezione delle mucose, contrazione muscolare, desquamazione epiteliale. Questi **cambiamenti sono reversibili, tuttavia, con l'avanzamento della malattia, il restringimento delle vie aeree può peggiorare e diventare irreversibile**



L'andamento nel tempo dei dati di **prevalenza** dei diversi sintomi e diagnosi di asma mostra un **lieve ma sensibile incremento negli ultimi anni**, sia nei bambini che negli adolescenti



Prevalenza di wheezing/asma in **bambini**: studi italiani

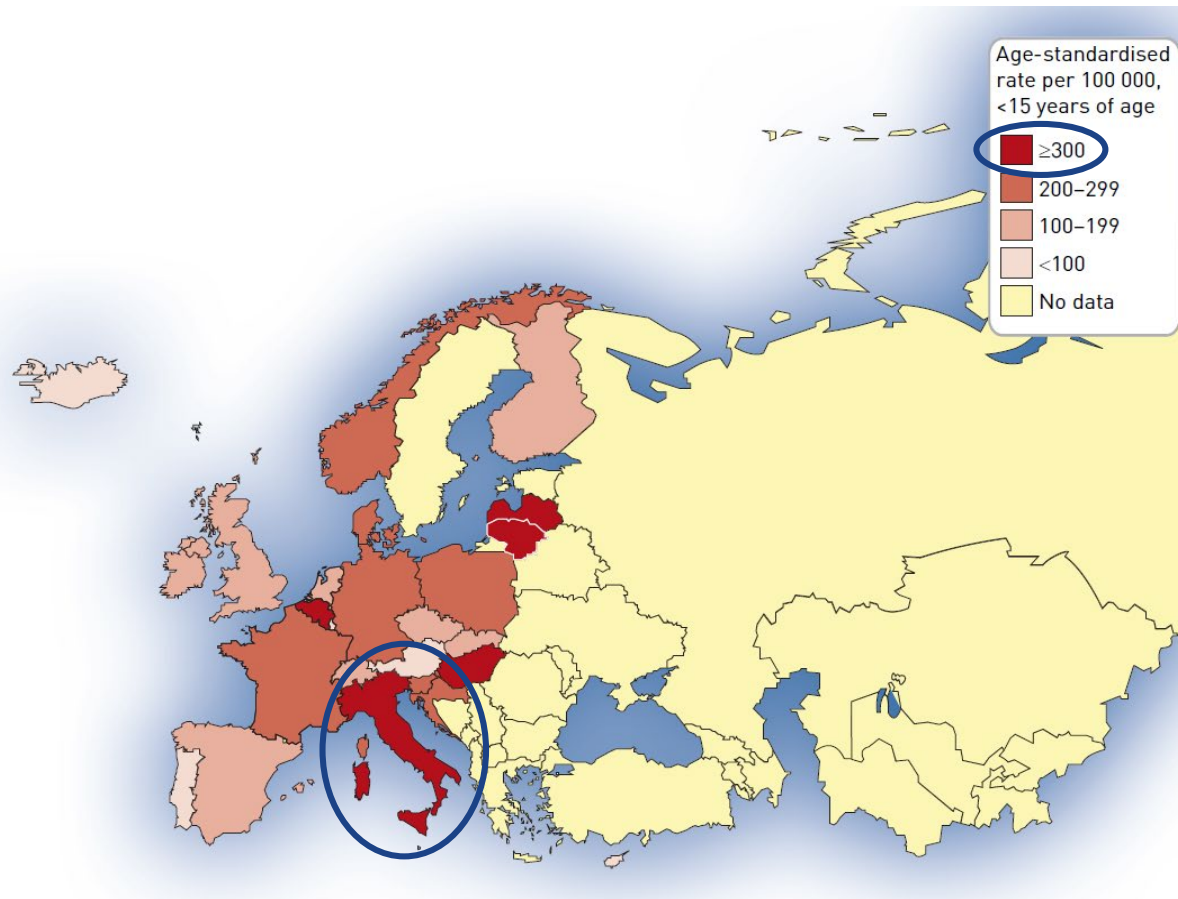


Prevalenza di wheezing/asma in **adolescenti**: studi italiani



Prevalenza di asma in età pediatrica

In particolare, come riportato nell'ultima versione delle linee guida della *Global Initiative for Asthma* (GINA), **in Europa circa 30 milioni di bambini e adulti** con età inferiore ai 45 anni **sono asmatici** e la prevalenza dell'asma nei vari paesi varia da meno del 3% della popolazione nei paesi dell'Est Europeo a valori superiori al 9% nel Regno Unito e nei paesi scandinavi

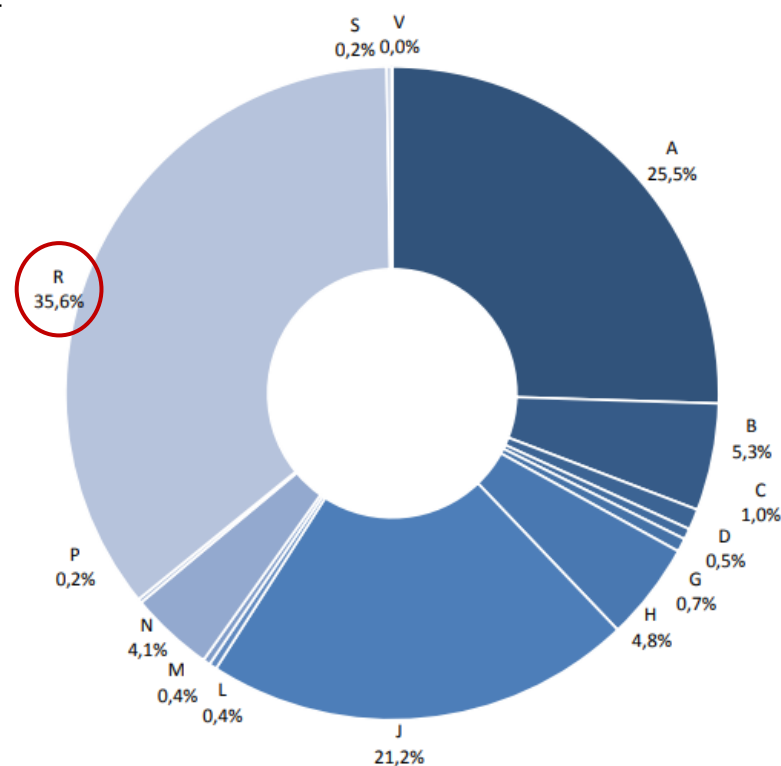


Dati di consumo ICS in età pediatrica

Come si evince dal **rapporto OsMed** del 2015, i farmaci maggiormente utilizzati in età pediatrica appartengono alla categoria dei **farmaci dell'apparato respiratorio (35,6%)** e dell'apparato gastrointestinale (25,5%)

Tabella 1.12.2. Primi trenta principi attivi per consumo in età pediatrica nel 2015

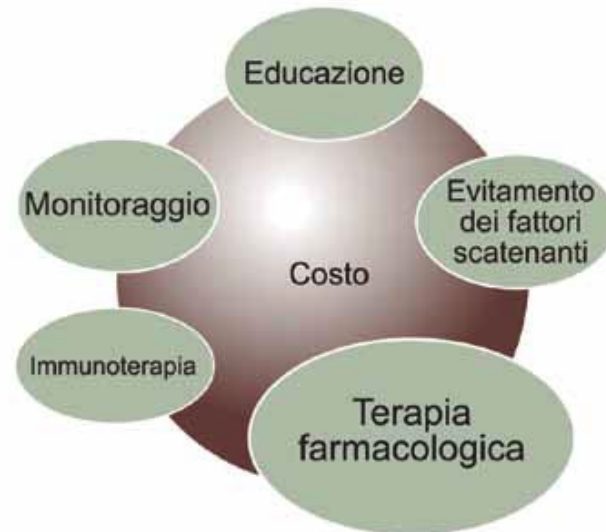
ATC	Principio attivo	Consumi (DDD)	Inc. % consumo pediatrico*	Consumi (%)**	
				Maschi	Femmine
A	Colecalciferolo	25.886.105	1,3%	51,2%	48,8%
R	Beclometasone	12.428.267	7,9%	54,2%	45,8%
J	Amoxicillina/acido clavulanico	12.119.188	2,9%	53,8%	46,2%
R	Salbutamolo	5.731.127	8,0%	62,3%	37,7%
R	Cetirizina	5.672.920	4,5%	59,7%	40,3%
B	Acido folico	4.111.115	0,3%	39,1%	60,9%
R	Budesonide	3.977.115	14,3%	57,6%	42,4%
J	Amoxicillina	3.462.332	7,6%	52,2%	47,8%
J	Claritromicina	3.294.212	5,7%	54,5%	45,5%
R	Montelukast	2.589.742	5,7%	64,4%	35,6%
H	Betametasona	2.311.003	3,4%	56,8%	43,2%
J	Azitromicina	2.242.970	7,5%	53,4%	46,6%
R	Fluticasone	2.171.879	9,0%	62,9%	37,1%
J	Cefixima	2.083.220	9,0%	51,3%	48,7%
R	Flunisolide	1.835.947	7,2%	55,0%	45,0%
R	Salmeterolo/fluticasone	1.644.180	0,7%	66,3%	33,7%
R	Salbutamolo/ipratropio	1.522.407	8,7%	55,9%	44,1%
R	Levocetirizina	1.413.500	5,6%	62,4%	37,6%
N	Acido valproico	1.363.381	2,6%	61,1%	38,9%
R	Desloratadina	1.075.477	3,0%	61,5%	38,5%
H	L-tiroxina	1.068.709	0,1%	37,0%	63,0%
H	Prednisone	1.003.987	0,7%	56,4%	43,6%
R	Ebastina	937.800	2,0%	56,8%	43,2%
A	Insulina aspartat	855.263	1,1%	52,0%	48,0%
A	Insulina lispro	846.825	0,9%	52,7%	47,3%
N	Levetiracetam	820.570	1,9%	47,5%	52,5%
B	Idrossocobalamina	809.250	2,6%	42,4%	57,6%
J	Cefacloro	716.449	29,8%	50,7%	49,3%
H	Somatropina	675.387	6,0%	62,2%	37,8%
R	Rupatadina	555.522	1,7%	57,9%	42,1%



*calcolato sul totale dei consumi della molecola

**calcolato rispetto al totale dei consumi in età pediatrica

Gestione dell'asma in età pediatrica

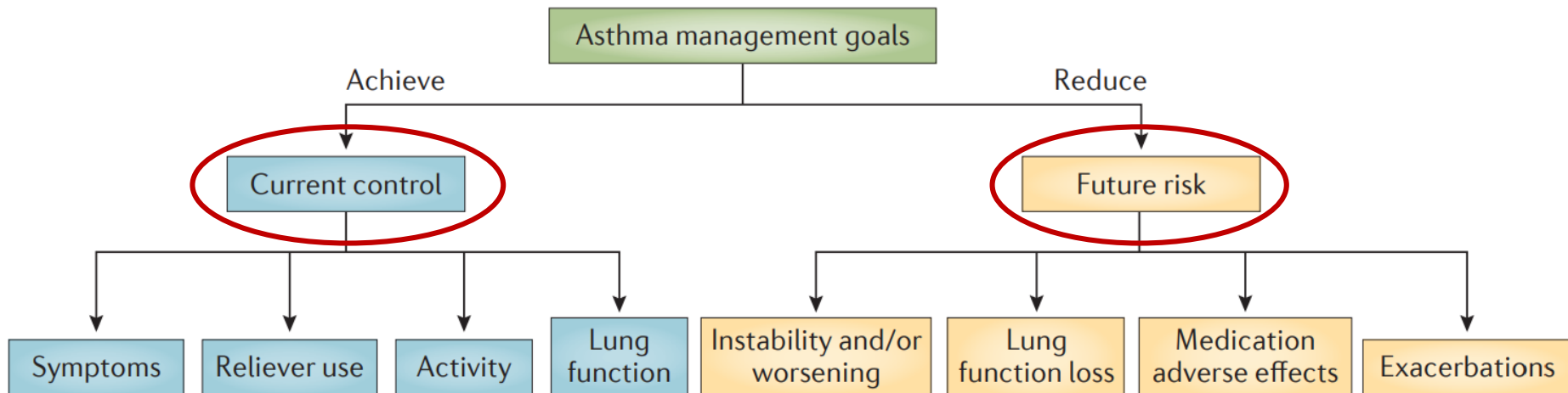


La gestione dell'asma include tutti gli elementi necessari al raggiungimento del controllo:

- 1) **educazione** del paziente e dei genitori;
- 2) identificazione e prevenzione dei **fattori scatenanti**;
- 3) **uso di farmaci appropriati, con un piano ben formulato** (inclusa l'immunoterapia specifica in casi selezionati)
- 4) **monitoraggio** regolare

Controllo della malattia

La gestione dell'asma dovrebbe garantire il **controllo della patologia** (in termini di **sintomi, attività della patologia, funzionalità polmonare e passaggio ad altra terapia farmacologica**) e, al contempo, la **riduzione del rischio di insorgenza di outcome clinici avversi a lungo termine** (instabilità o peggioramento della patologia, perdita della funzionalità polmonare, ADR e esacerbazioni)



Controllo della malattia in bambini di età ≤ 5 anni

L'approccio terapeutico raccomandato dalle **Linee Guida GINA (2018)** si basa su una **strategia a "step"** che tiene conto dello stadio di gravità dell'asma e che prevede un aumento della terapia in caso di "non controllo", con una riduzione dopo un periodo di "controllo stabile"

FARMACI DI CONTROLLO DI PRIMA SCELTA	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4
		Bassa dose giornaliera di ICS	Bassa dose ICS doppia	Continuare i controlli e rivolgersi ad uno specialista per la gestione
Altre opzioni di controllo		Antagonista del recettore dei leucotrieni (LTRA) CSI intermittente	Bassa dose CSI+LTRA	Aggiungere LTRA Aggiungere CSI intermittente
FARMACI AL BISOGNO	SABA secondo necessità (in tutti i bambini)			
CONSIDERARE QUESTO STEP PER BAMBINI CON	Respiro sibilante infrequente e nessun periodo sintomatico	Pattern sintomatologico corrispondente ad asma con sintomi non ben controllati, o più di 3 riacutizzazioni in un anno. Pattern sintomatologico non corrispondente ad asma ma respiro sibilante frequente, per esempio ogni 6-8 settimane. Trial diagnostico per 3 mesi.	Diagnosi di asma e asma non controllato con basse dosi di CSI Controllare la diagnosi, la tecnica inalatoria, l'aderenza terapeutica e l'esposizione a inquinanti o fumo	Asma non controllato o con CSI doppio



Approccio terapeutico graduale (a step) per il controllo dei sintomi e la riduzione dei rischi (bambini di età ≤ 5 anni)

Controllo della malattia in bambini di età 6-11 anni

Le Linee Guida GINA del 2019, pubblicate ad aprile, introducono suggerimenti specifici per la fascia di età compresa tra **6 e 11 anni**.

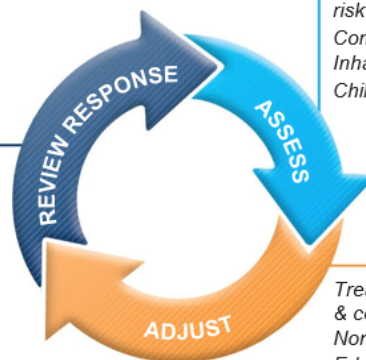
Box 3-5B

Children 6-11 years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Child and parent satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Child and parent goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

Asthma medication options:

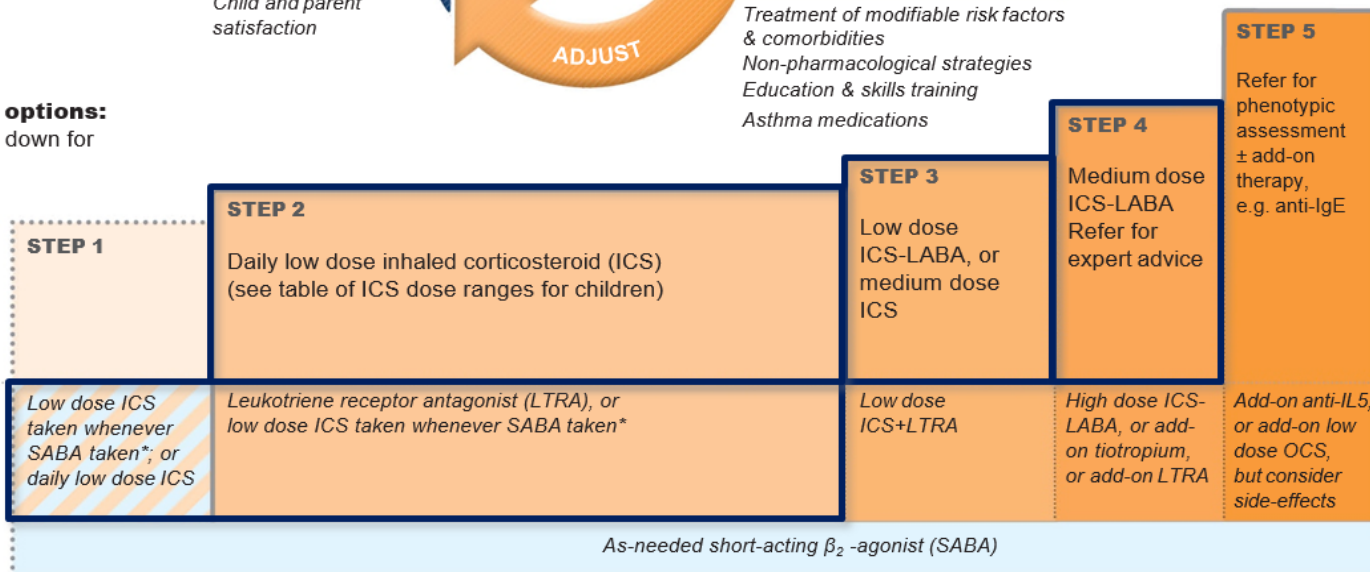
Adjust treatment up and down for individual child's needs

PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

RELIEVER



* Off-label; separate ICS and SABA inhalers; only one study in children

Steroidi inalatori (ICS)

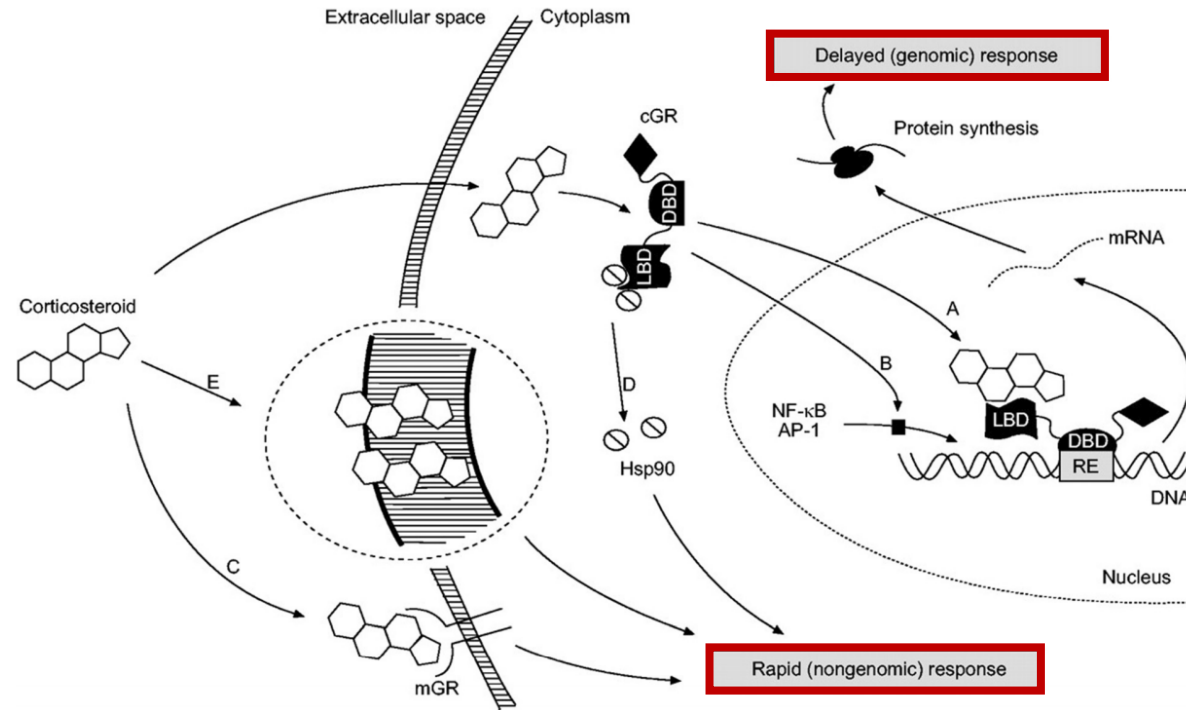
Ad oggi, i **corticosteroidi inalatori** sono i più efficaci farmaci per il controllo dell'asma e sono raccomandati per l'asma persistente ad ogni livello di gravità. Infatti, essi:

- riducono la mortalità per asma
- controllano i sintomi
- riducono il ricorso ai farmaci al bisogno
- migliorano la funzione polmonare
- riducono l'infiammazione bronchiale, anche se non ci sono chiare evidenze che modifichino la storia naturale dell'asma
- riducono la reattività bronchiale verso stimoli diretti e indiretti e la prevalenza e la gravità degli episodi di asma.

I corticosteroidi inalatori sono capaci di **modificare parametri morfologici** suggestivi di **rimodellamento**, e **riducono il declino nel tempo della funzione polmonare attraverso la prevenzione delle riacutizzazioni**

Meccanismo d'azione ICS

Il meccanismo d'azione dei corticosteroidi nell'asma è ancora poco noto ma la loro efficacia è ragionevolmente legata alle loro **proprietà antinfiammatorie**



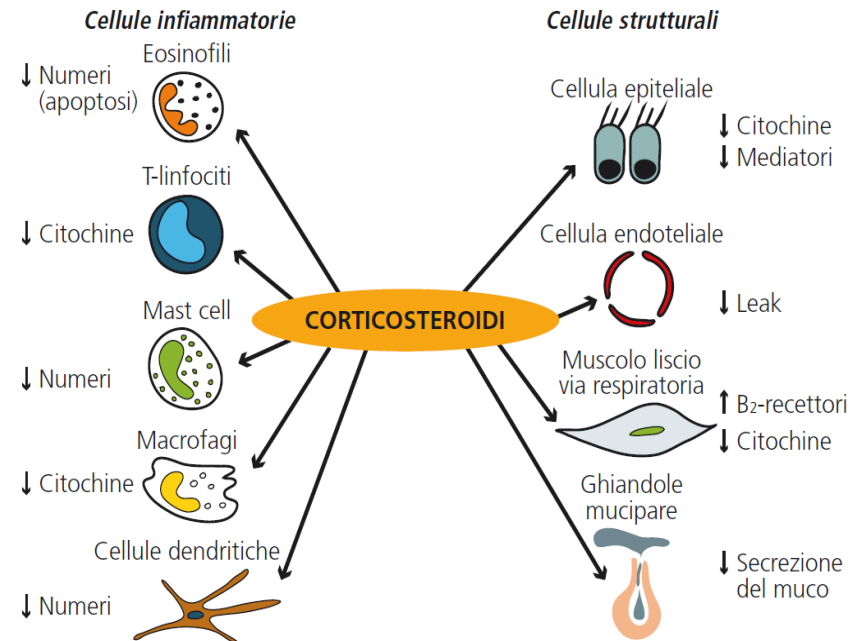
Le azioni fisiologiche dei glucocorticoidi si esplicano attraverso un **meccanismo di tipo genomico** ed uno di **tipo non genomico**. La **via genomica** prevede l'attivazione della trascrizione di proteine con azione anti-infiammatoria (**trans-attivazione**) e/o l'inibizione della produzione e/o della funzione di proteine pro-infiammatorie (**trans-repressione**). La **via non genomica**, molto più rapida, prevede l'interazione diretta con fattori di trascrizione (es. MAP-chinasi, attivazione cAMP)

Effetti degli ICS a livello delle vie aeree

Nel **trattamento dell'asma**, gli steroidi inalatori hanno dimostrato di **contrastare tutte le manifestazioni vascolari dell'infiammazione delle vie aeree** agendo direttamente sulla muscolatura liscia vascolare o sull'endotelio, o indirettamente, inibendo il rilascio di mediatori infiammatori vasoattivi. **Tra i più importanti effetti dei glucocorticoidi a livello delle vie aeree rientrano:**

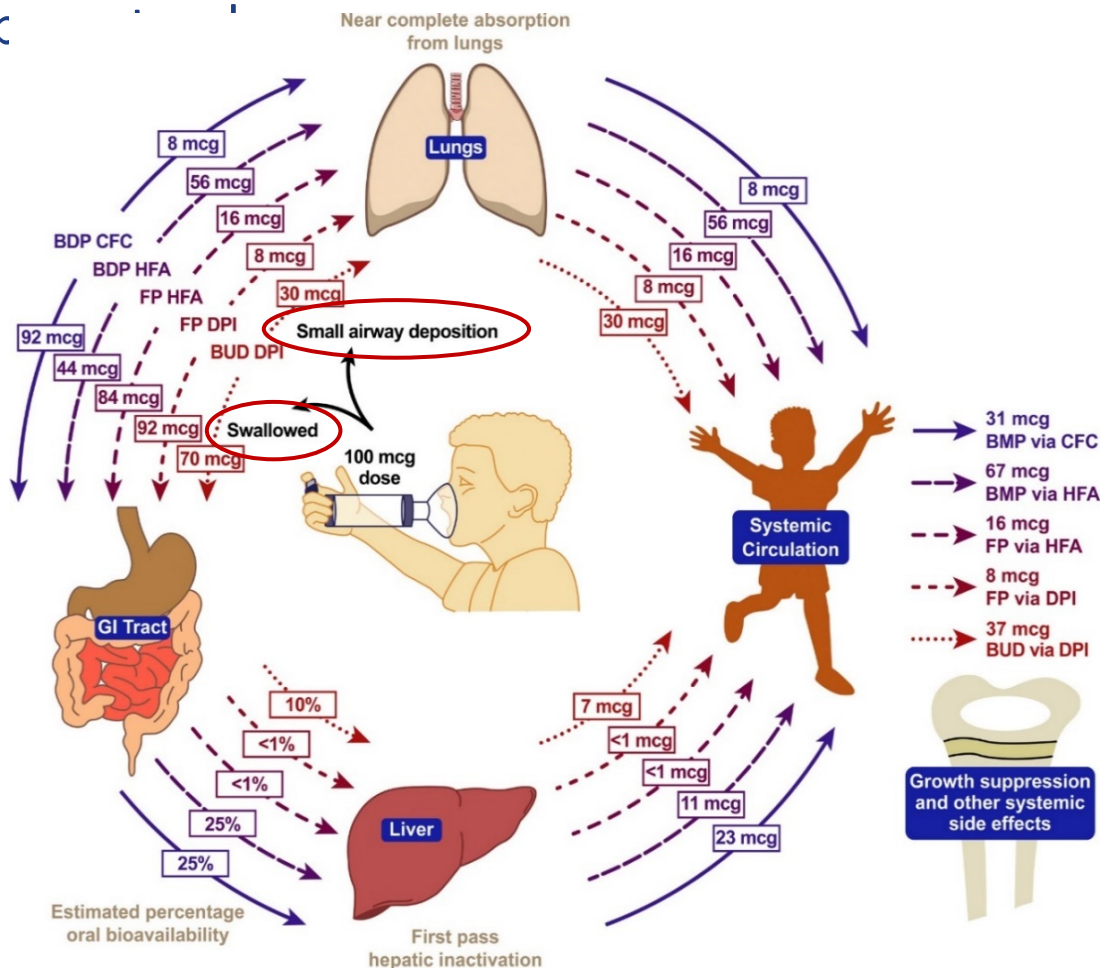
- **Inibizione della produzione di citochine (Th2) e di mediatori pro-infiammatori;**
- **Inibizione dell'attivazione e del differenziamento dei neutrofili;**
- **Diminuzione della permeabilità vascolare;**
- **Inibizione del rilascio dei metaboliti dell'acido arachidonico;**
- **Modulazione di enzimi coinvolti nel fenomeno infiammatorio e induzione e sintesi di altri enzimi con proprietà antinfiammatorie dirette**

EFFETTI DEI CORTICOSTEROIDI SULLE CELLULE



Vantaggi/svantaggi della via inalatoria

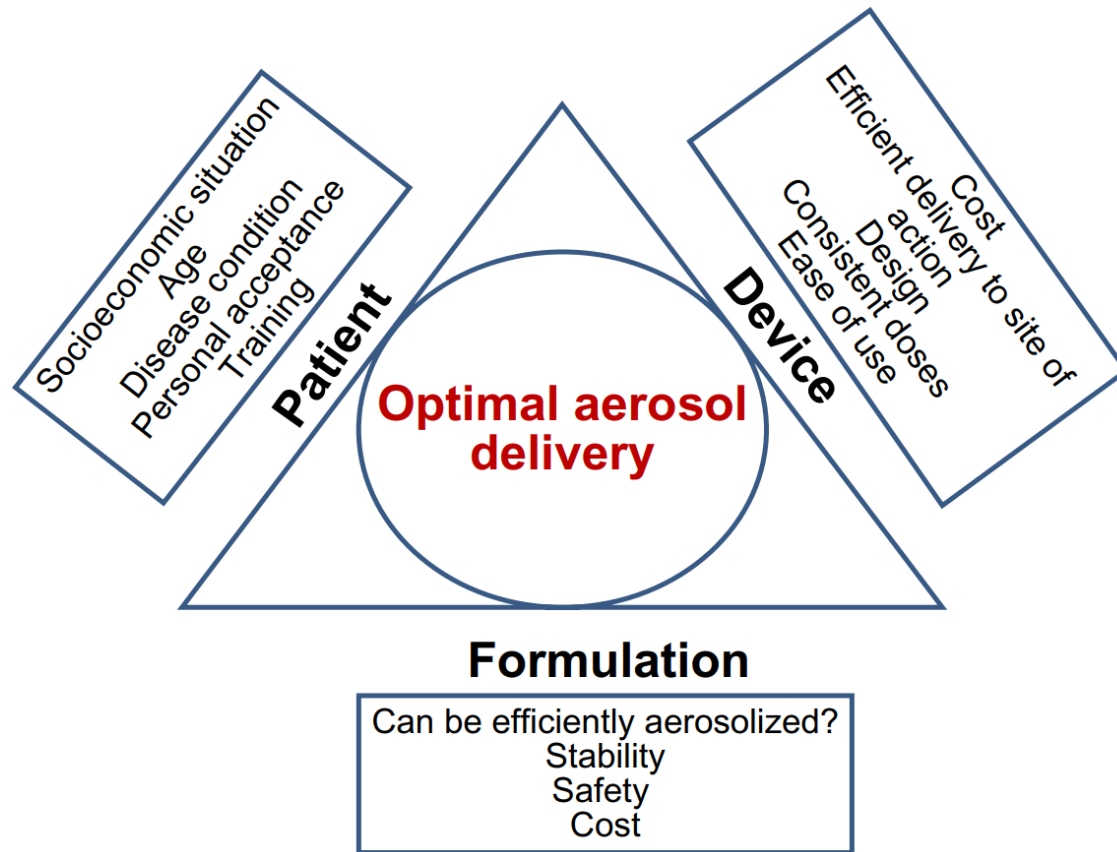
La **via di somministrazione inalatoria** consente al farmaco impiegato di agire direttamente sull'organo bersaglio, evitando il ricorso alla somministrazione per via sistemica e offrendo l'opportunità di ottenere lo stesso effetto con un **dosaggio minore** di quello richiesto da una terapia per via orale o



Dopo l'inalazione del farmaco, una larga parte della dose inalata (**60-80%**) si deposita nel cavo orofaringeo e viene assorbita per via orale attraverso il fegato per poi entrare nella circolazione sistemica. **Solo una frazione tra il 10% e il 20% entra nel tratto respiratorio e si deposita nelle vie aeree**

Problemi di gestione del bambino asmatico

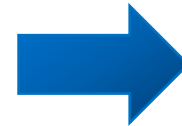
Nella gestione del bambino con asma le **principali criticità** che i pediatri devono affrontare sono rappresentate dalla scelta del **dispositivo di inalazione** e dall'**aderenza al trattamento**. L'**efficacia** dei farmaci inalati è, infatti, **fortemente condizionata** dalla loro formulazione e dalle **caratteristiche tecniche dei diversi inalatori**


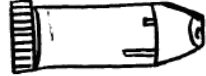
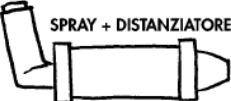
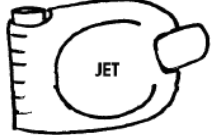



Dispositivi di inalazione

I **nuovi dispositivi** per la terapia inalatoria favoriscono la corretta assunzione del farmaco se utilizzati in maniera corretta; tuttavia, spesso si riscontra una scarsa aderenza al trattamento con gravi ripercussioni nella gestione della malattia.

La dose che raggiunge effettivamente i polmoni può essere **molto diversa a seconda delle formulazioni e dei vari dispositivi di erogazione**. Uno stesso dispositivo, usato da pazienti diversi, può dare risultati differenti a seconda dell'abilità con cui viene impiegato e della tecnica di inalazione



	QUOTA DEGLUTITA %	QUOTA INALATA %
 SPRAY	80	7-14
 TURBO HALER	60	30
 SPRAY + DISTANZIATORE	<5	15-25
 JET	10	30
 AEROSOL	5	10-15

I dispositivi di inalazione utilizzati dagli adulti potrebbero non essere appropriati per i bambini

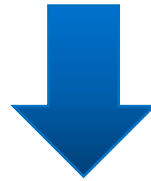
Gli steroidi inalatori sono tutti uguali?

REVIEW ARTICLE

Inhaled corticosteroids for asthma: are they all the same?

A. P. Baptist* MD MPH and R. C. Reddy† MD

*Divisions of *Allergy and Clinical Immunology and †Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI, USA*



Nonostante tutti gli **steroidi utilizzati per via inalatoria (ICS)** agiscano attraverso lo stesso meccanismo d'azione, tuttavia le **modificazioni chimiche strutturali** e le **diverse formulazioni** possono influenzare in modo significativo la **farmacocinetica** e la **farmacodinamica** e, di conseguenza, l'efficacia e la sicurezza di tali farmaci **da individuo a individuo**

Scelta dosaggio ICS in età pediatrica età ≤ 5 anni

Cosa si intende per “**basse dosi**” (mcg/die) di ICS in **bambini di età ≤ 5 anni**?

Inhaled corticosteroid

Low daily dose, mcg (with lower limit of age-group studied)

Beclometasone dipropionate (HFA)

100 mcg

Budesonide (nebulized)

500 mcg

Fluticasone propionate (HFA)

100 mcg

Mometasone furoate

110 mcg

Budesonide (pMDI + spacer)

Not sufficiently studied in this age group

Ciclesonide

Not sufficiently studied in this age group

Triamcinolone acetonide

Not sufficiently studied in this age group

Per “**bassa dose giornaliera**” in **bambini di età ≤ 5 anni** si fa riferimento alla **più bassa dose studiata** in questa fascia di popolazione in termini di **efficacia** e di **sicurezza**



Scelta dosaggio ICS in età pediatrica (6-11 anni)

- **Low dose ICS** → fornisce un beneficio clinico alla **maggior parte dei pazienti**
- **Medium dose ICS** → nel caso in cui l'asma non è ben controllata nonostante il corretto utilizzo dei dispositivi inalatori e l'aderenza al trattamento con basse dosi di ICS
- **High dose ICS** → necessaria per un **numero ristretto di pazienti**; l'utilizzo di ICS ad alte dosi a lungo termine è associato ad un incremento dell'insorgenza di **eventi avversi** sia a livello locale che sistemico

Inhaled corticosteroid	Children 6-11 years		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)*	100–200	>200–400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (nebulas)	250–500	>500–1000	>1000
Ciclesonide (HFA)	80	>80-160	>160
Fluticasone propionate(DPI)	100–200	>200–400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100–200	>200–500	>500
Mometasone furoate	110	≥220–<440	≥440
Triamcinolone acetonide	400–800	>800–1200	>1200

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 8, 2018

VOL. 378 NO. 10

Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood
Asthma Exacerbations

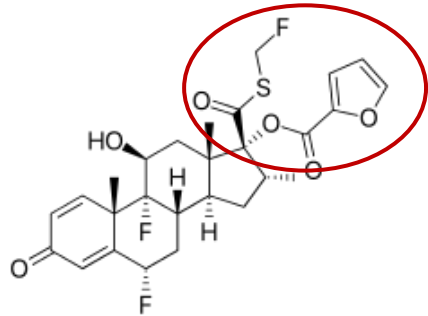
Nei bambini, nonostante l'uso regolare di steroidi inalatori, si verificano frequentemente **riacutizzazioni** dell'asma. In questi casi, solitamente, i **medici tendono ad aumentare il dosaggio di ICS**. Tuttavia **non ci sono evidenze scientifiche che dimostrino l'efficacia e la sicurezza di tale strategia**



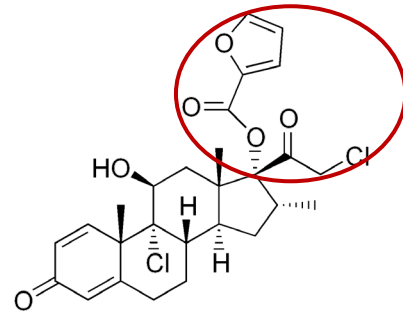
CONCLUSIONS

In children with mild-to-moderate persistent asthma treated with daily inhaled glucocorticoids, quintupling the dose at the early signs of loss of asthma control did not reduce the rate of severe asthma exacerbations or improve other asthma outcomes and may be associated with diminished linear growth (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute; STICS ClinicalTrials.gov number, NCT02066129.)

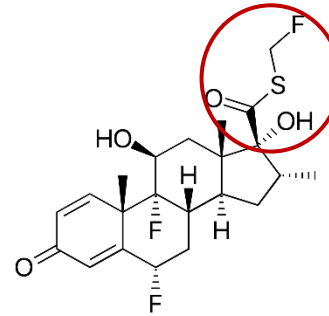
Differenze strutturali degli ICS



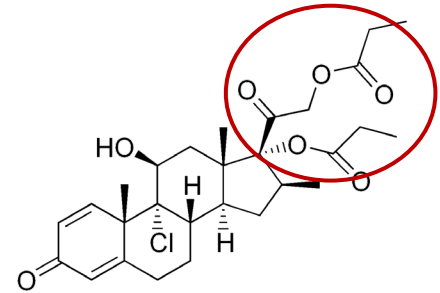
Fluticasone furoato



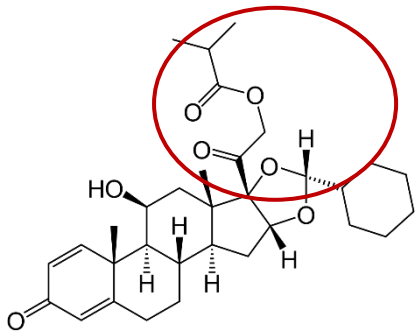
Mometasone furoato



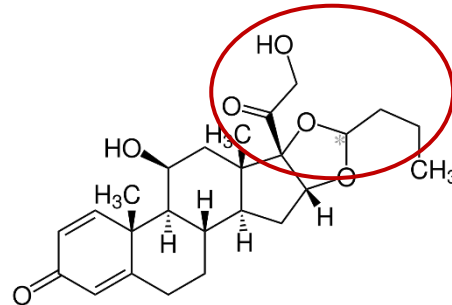
Fluticasone propionato



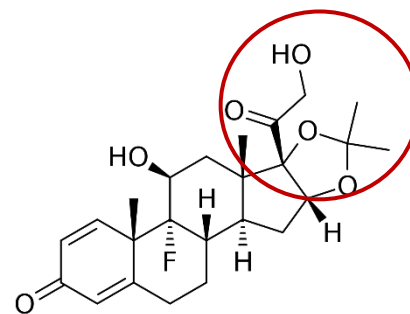
Beclometasone dipropionato



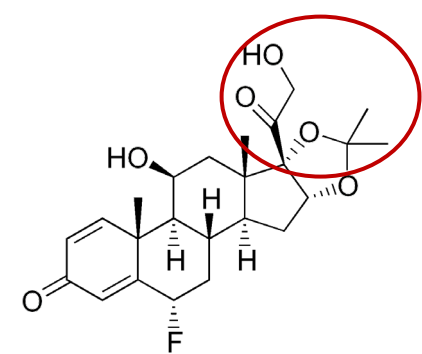
Ciclesonide



Budesonide



Triamcinolone acetonide



Flunisolide

Tutti i glucocorticoidi di sintesi derivano da modificazioni chimiche strutturali al **nucleo ciclopentanoperidrofenantrene** a 21 atomi di C dell'**idrocortisolo**. Tali modificazioni chimiche sulla molecola di cortisolo hanno prodotto composti di sintesi con **elevata attività antinfiammatoria** e **trascurabile azione mineralcorticoide**. L'**esterificazione sul C-17 o su C-21** aumenta la **lipofilia** della molecola rendendo possibile la **somministrazione locale** di alte dosi di farmaco con trascurabile assorbimento sistemico

Differenze degli ICS in termini di farmacocinetica

Il **confronto** tra le **proprietà farmacocinetiche** dei vari steroidi inalatori fornisce uno strumento valido per valutare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci. Nello specifico, i **fattori** in grado di influenzare l'efficacia e la sicurezza degli steroidi inalatori sono:

- l'**affinità recettoriale** → **potenza**
- la **lipofilia**
- la **biodisponibilità**
- il **tempo di permanenza polmonare**
- il **legame** con le **proteine plasmatiche**
- il **volume di distribuzione**
- il **metabolismo**
- l'**emivita** plasmatica
- la **clearance**

ICS “ideale”

Uno steroide inalatorio “ideale” dovrebbe possedere una **bassa biodisponibilità orale**, un **elevato legame alle proteine plasmatiche** e una **buona clearance** al fine di **ottenere un migliore profilo di tollerabilità con limitati effetti sistemici**



Table 2—*Ideal Properties of ICS*

Properties	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic or Pharmacologic Benefit
Properties affecting efficacy	
<u>High pulmonary deposition</u>	Greater pulmonary antiinflammatory activity
Single isomer	Only active agent administered, and reduced drug load
Conversion to active metabolite in lung	Targeted activity/efficacy in lung and not elsewhere
<u>High glucocorticoid receptor affinity</u>	High potency and efficacy at site of action
<u>High pulmonary retention</u>	Prolonged maintenance of targeted antiinflammatory activity
Properties affecting safety and tolerability	
Low oropharyngeal exposure	Limited local side effects, such as dysphonia and candidiasis
Low oral bioavailability	Low systemic exposure yielding limited systemic side effects
High protein binding	Steric inhibition leading to pharmacologic inactivation within the systemic circulation and limited systemic side effects
Metabolized elsewhere in the body	Hepatic metabolism destroys active compound, yielding limited systemic side-effects
Rapid and extensive elimination	Removal of drug from body, yielding limited systemic side effects

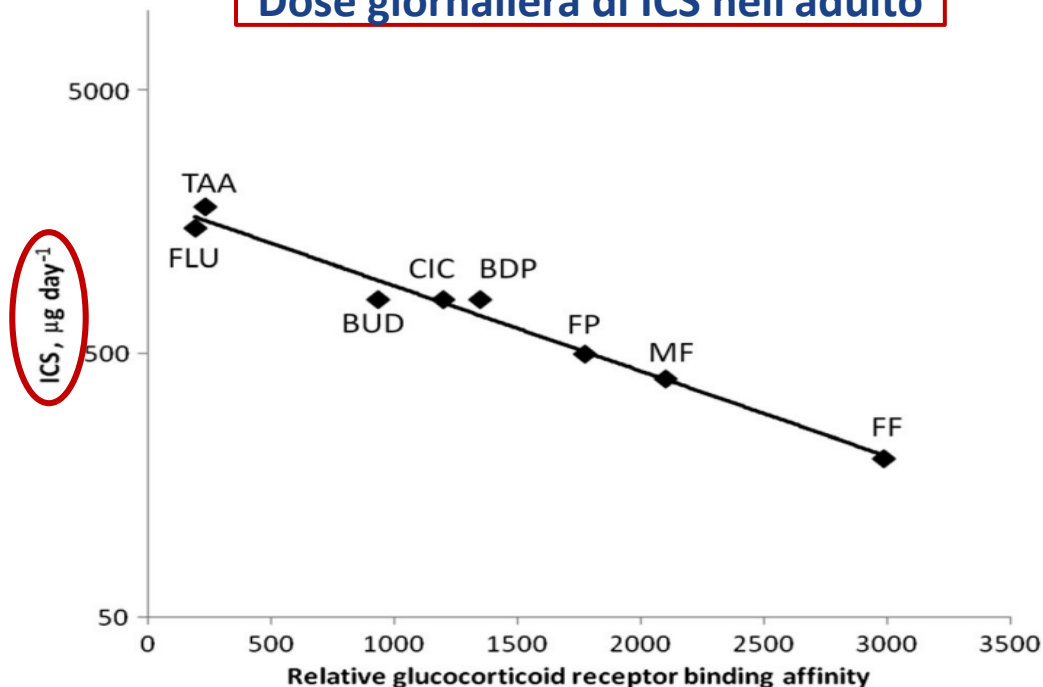
Differenze degli ICS in termini di farmacocinetica

Corticosteroid/dose form	Relative glucocorticoid receptor binding affinity	Lipophilicity (log P)	Aqueous solubility ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	PPB (%)	V _{ss} l	CL l h ⁻¹	F (%)
Fluticasone furoate DPI	2989	4.17	0.03	99.7	608	65	15 ^{DPI} 1 ^{oral}
Mometasone furoate DPI	2100	4.73	<0.1	99.5	332	54	11 ^{DPI} 1 ^{oral}
Fluticasone propionate DPI	1775	3.89	0.14	99.3	318	69	16 ^{DPI} 1 ^{oral}
Beclomethasone dipropionate (BMP) MDI	53 (1345)	4.59 (3.27)	0.13 (15.5)	95.9	424	120	62 ^{CFC} 82 ^{HFA} 41 ^{oral}
Ciclesonide (des-CIC) MDI	12 (1200)	3.2 (3.0)	<0.1 (7)	98.7	396	228	63 ^{HFA} 1 ^{oral}
Budesonide DPI	935	2.32	16	91.4	180	84	39 ^{DPI} 11 ^{oral}
Triamcinolone acetonide MDI	233	1.85	21	73.2	103	37	25 ^{CFC} 23 ^{oral}
Flunisolide MDI	190	1.36	140	61.2	96	58	33 ^{CFC} 70 ^{HFA} 20 ^{oral}
Prednisolone oral	12	1.65	223	57.6	93	37	82 ^{oral}

Affinità recettoriale

La farmacodinamica degli steroidi inalatori è influenzata in modo significativo dall'**affinità recettoriale**. In particolare, **maggiore è l'affinità al recettore dei glucocorticoidi, maggiore sarà l'effetto farmacologico** a livello dell'organo bersaglio

Dose giornaliera di ICS nell'adulto



Il vantaggio di una **maggiore potenza** consiste nel fatto che è necessaria **una dose inferiore** di farmaco per via inalatoria per occupare lo stesso numero di recettori dei glucocorticoidi nelle vie aeree

Tuttavia, non sempre una maggiore affinità recettoriale rappresenta un vantaggio, in quanto a questa è spesso correlata una maggiore tossicità

Lipofilia

La **lipofilia** delle singole molecole di ICS influenza il **tempo di permanenza polmonare** che, a sua volta, influenza la **durata d'azione del farmaco a livello locale**. Pertanto, gli **ICS** sono stati **classificati** in ordine di permanenza polmonare nel seguente modo:

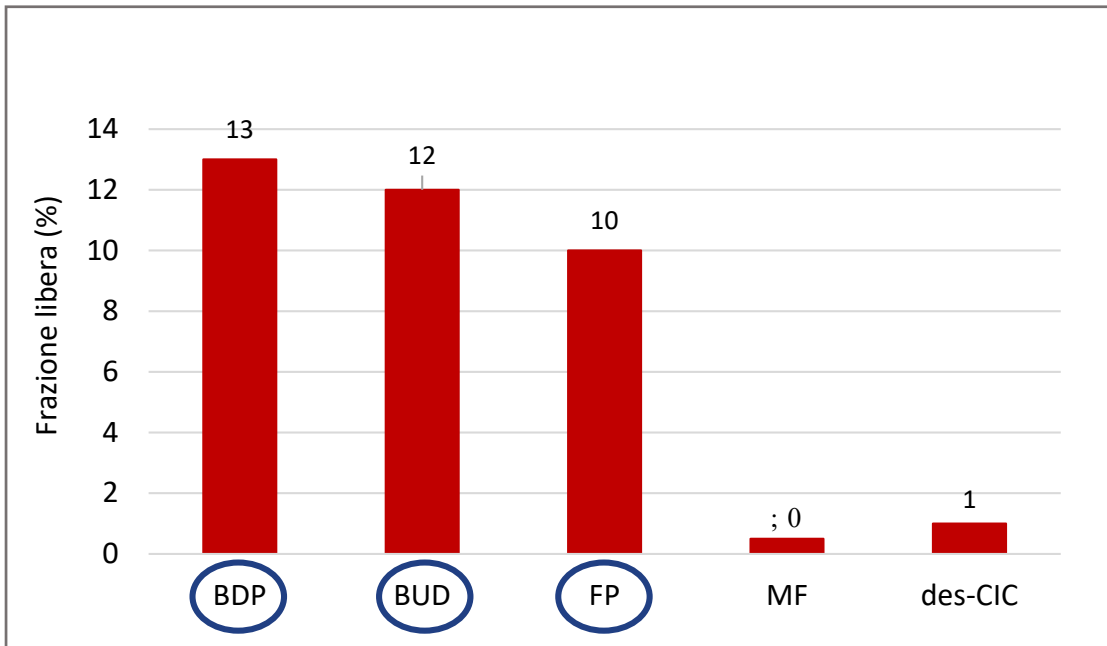
Fluticasone furoato >> Mometasone furoato ≥ Fluticasone propionato > Triamcinolone acetonide >> Budesonide ≥ Ciclesonide > Flunisolide ≥ Beclometasone dipropionato



Ne deriva che, in base alla loro bassa idrosolubilità, ***fluticasone furoato***, ***mometasone furoato*** e ***fluticasone propionato*** rappresentano i farmaci che si dissolvono con maggiore lentezza, con conseguente maggiore durata degli effetti antinfiammatori sul loro sito d'azione

Legame alle proteine plasmatiche

Il **legame farmaco-proteico** è un altro importante parametro da considerare al fine di determinare le proprietà farmacocinetiche degli steroidi inalatori, dato che **solo la quota libera di farmaco è in grado di esplicare l'azione biologica**. Un elevato legame farmaco-proteico è in grado di minimizzare i potenziali effetti sistemici



Nei più recenti studi clinici è stato evidenziato che ***beclometasone dipropionato, budesonide e fluticasone propionato*** hanno tutti un 10% di quota di farmaco libero e quindi **limitati effetti sistemici**

BMJ Open Comparative effectiveness of inhaled corticosteroids for paediatric asthma: protocol for a systematic review and Bayesian network meta-analysis

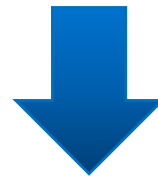
ABSTRACT

Introduction: Use of inhaled corticosteroid (ICS) is the mainstream maintenance therapy for paediatric asthma. Several forms of ICS are available, but the relative effectiveness among ICS has not been well investigated in published, randomised, controlled trials. The paucity of direct comparisons between ICS may have resulted in insufficient estimation in former systematic reviews/meta-analyses. To supplement the information on the comparative effectiveness of ICS for paediatric asthma, we plan to conduct a network meta-analysis that will enable summary of direct and indirect evidence.

L'efficacia relativa all'uso di ICS nei bambini non è stata ancora valutata attentamente in *trial* clinici randomizzati e controllati (RCT)

Outcomes in Clinical Trials of Inhaled Corticosteroids for Children with Asthma Are Narrowly Focussed on Short Term Disease Activity

Ian P. Sinha^{1*}, Paula R. Williamson², Rosalind L. Smyth¹

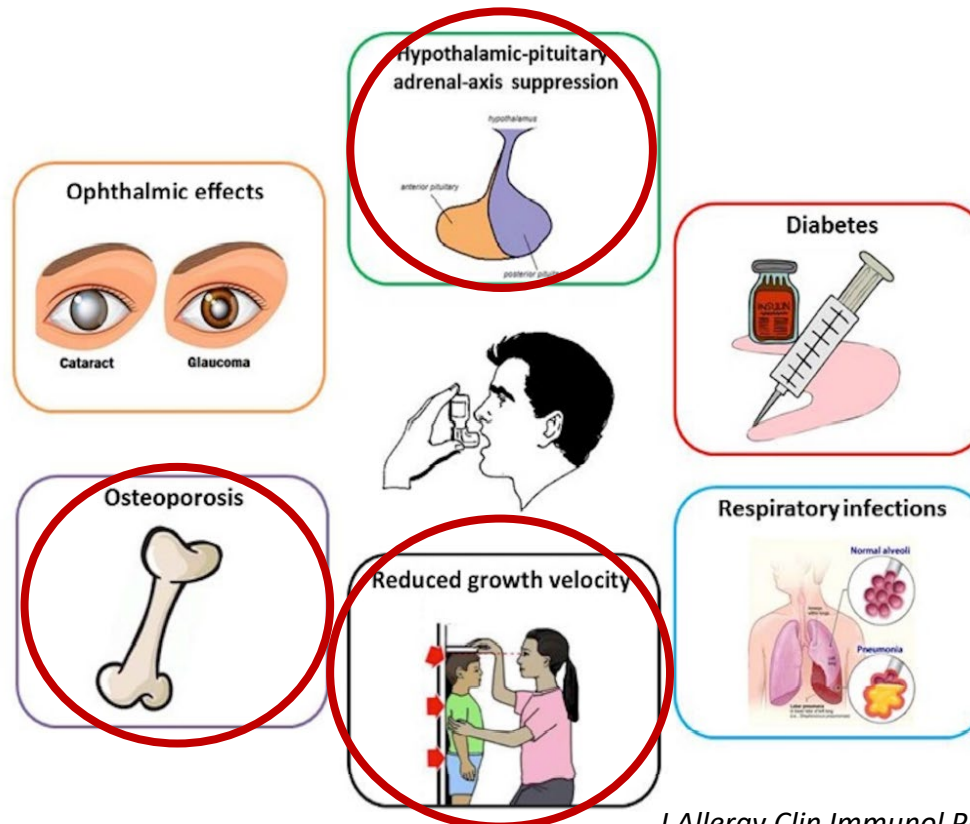


In aggiunta, una **revisione sistematica della letteratura** ha dimostrato che gli **RCT** condotti specificamente nella **popolazione pediatrica** hanno **valutato** esclusivamente l'**efficacia** e la **sicurezza a breve termine** associata all'utilizzo di **steroidi inalatori**

SICUREZZA DEGLI STEROIDI INALATORI

Eventi avversi sistemici degli ICS

Gli **eventi avversi** derivanti dall'uso di ICS sono spesso sottostimati nella pratica clinica quotidiana e, sebbene il trattamento con questi farmaci sia generalmente considerato sicuro nei bambini, il **rischio di comparsa di reazioni avverse continua ad essere motivo di preoccupazione**. Relativamente all'**età pediatrica**, gli eventi avversi correlati agli ICS che si sono verificati con **maggiore frequenza** e che ne hanno limitato l'utilizzo sono stati la **soppressione dell'asse ipotalamo-surrene**, il **ritardo della crescita** e **riduzione della densità minerale ossea**



Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Sono stati condotti diversi **studi** per valutare l'incidenza di tale reazione avversa in seguito al trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria ma i **risultati** ottenuti sono ancora fra di loro **contrastanti**

Studi condotti in **bambini e adolescenti** per valutare la soppressione dell'asse **HPA** in seguito al trattamento con **ICS**



Table 8 Some reports of ICS-induced adrenal insufficiency in children and adolescents

Reference	Methodology	Findings
Todd et al. [151]	Low dose corticotropin test	A child presented with acute adrenal crisis after shift from fluticasone 1000 µg to budesonide 800 µg/day.
Gupta et al. [234]	Serum cortisol and tetracosactrin test	800 ug/day of BDP for 6 months led to subclinical HPA-axis suppression in one out of 7 children.
Drake et al. [235]	Standard short corticotropin test	Case series of 4 children on fluticasone ≥500 µg daily who presented with adrenal crises secondary to adrenal suppression.
Dunlop et al. [152]	Standard short corticotropin test	Case report of a 5 month old infant presenting with acute adrenal crisis secondary to reducing budesonide dose.
Todd et al. [153]	Variable (Standard short corticotropin test, glucagon stimulation test, decreased serum cortisol response to critical illness)	Based on surveys of doctors in the UK, 28 cases of adrenal crises in children and in adults. AI contributed to a death in one pediatric case.
Todd et al. [236]	Variable (Standard short corticotropin test, baseline serum ACTH levels)	Case series of 3 children and one adult who had adrenal crises secondary to change of ICS.
Macdessi et al. [237]	Standard short corticotropin test	Three children had adrenal crises secondary to high dose fluticasone >500 µg daily.
Santiago et al. [238]	Standard short corticotropin test	Case report of a 7 year old child on 220 µg daily who presented with acute adrenal crisis.
Skoner et al. [139]	Serum and 12 h urinary cortisol	Effects of several examined doses of mometasone furoate on cortisol levels were similar to the placebo group.
Schwartz et al. [155]	Variable (early morning basal cortisol, standard short corticotropin test, 24 h urinary cortisol)	14 children had secondary adrenal suppression with <500 µg daily fluticasone.
Smith et al. [156]	Morning serum cortisol and low dose ACTH stimulation test	Cohort study: 43 of 214 children had low early morning serum cortisol; 20 of whom had confirmed HPA suppression with low dose ACTH stimulation testing.
Zollner et al. [239]	Variable (Fasting morning serum cortisol, basal cortisol, metyrapone testing)	91 out of 143 asthmatic children had a subclinical degree of HPA axis dysfunction.
Allen et al. [240]	24 h serum and urinary cortisol at baseline and on day 42	Inhaled fluticasone furoate/vilanterol did not affect HPA axis in adolescents or adults.
Cavkaytar et al. [241]	Morning serum cortisol and low-dose ACTH stimulation test	HPA axis suppression in 7.7 % of a group of children taking ICS even at moderate doses.

Modified from Sannarangappa and Jalleh [148]

AI adrenal insufficiency, HPA-axis hypothalamic pituitary adrenal axis, ICS inhaled corticosteroids

Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Adrenal insufficiency associated with long-term use of inhaled steroid in asthma

Inseon S. Choi, MD ^{*,†}; Da-Woon Sim, MD [†]; Seung-Hoon Kim, MD [†]; Jin-Woo Wui, MD [†]

^{*}Department of Allergy, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

[†]Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea



I **risultati di un recente studio** hanno dimostrato che la soppressione dell'asse HPA può insorgere in pazienti in trattamento con steroidi inalatori **anche a dosi medio-basse**, soprattutto se somministrati per un **lungo periodo** e, pertanto, in questi pazienti è necessario **monitorare** costantemente i livelli di **cortisolo sierico** al mattino per confermare o escludere una condizione di iposurrenalismo centrale iatrogeno. Nello stesso studio, inoltre, è emerso che fluticasone propionato è maggiormente correlato alla comparsa di tale reazione avversa, se confrontato con *budesonide* e *ciclesonide*

Effetti sulla crescita

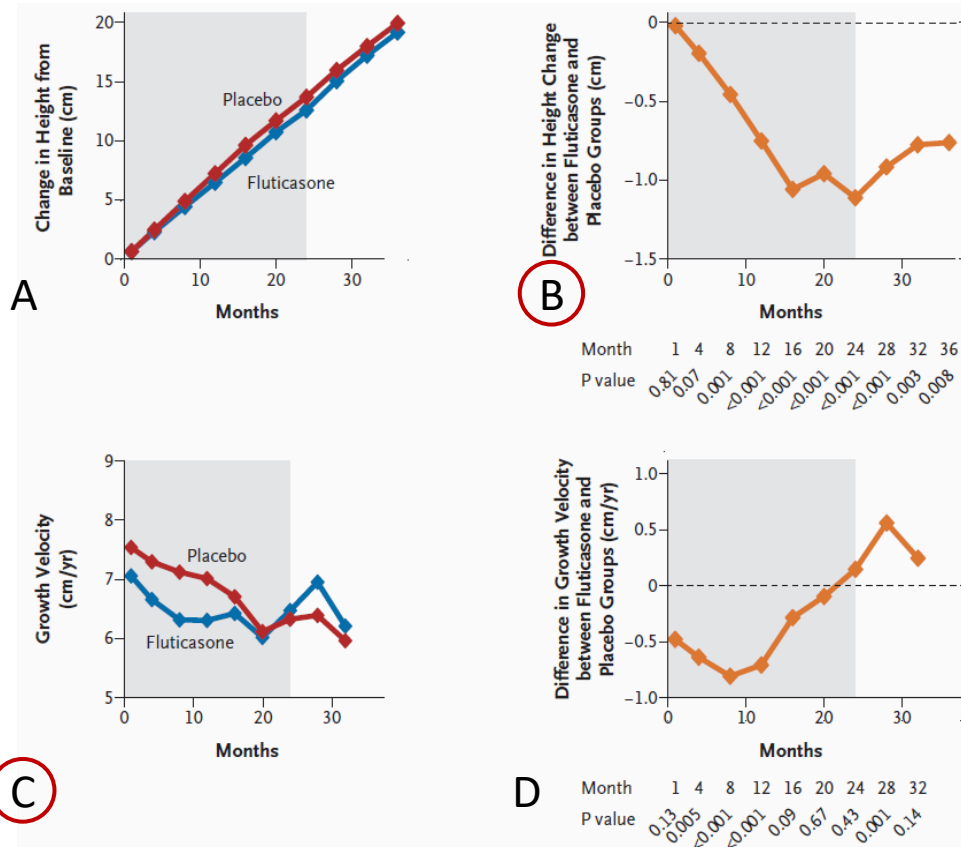
Lo studio longitudinale **The Childhood Asthma Management Program** (CAMP), ha confrontato gli effetti di **budesonide**, **nedocromile** e **placebo**, somministrati per 4-6 anni in **1041 bambini** con asma di grado **lieve-moderato**. Da tale studio è emerso che per il **90,6%** dei bambini della coorte CAMP, monitorati fino ad una età media di 23,9 anni, è stata riscontrata una **riduzione di 1,2 cm nell'altezza nel gruppo budesonide vs placebo**

Table 1. Adjusted Mean Adult Height among 943 Study Participants.*

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
	<i>cm</i>			<i>cm</i>		<i>cm</i>	
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

Effetti sulla crescita

Da uno studio che ha valutato gli effetti sulla crescita in 285 bambini in trattamento con **fluticasone propionato vs placebo**, si evince che il ritardo della crescita indotto da steroidi inalatori sembra essere **massimo durante il primo anno di terapia** (in particolare nei primi 8 mesi) e **meno pronunciato negli anni successivi di trattamento** (fig. B e C)



differenza in altezza

differenza nella velocità di crescita

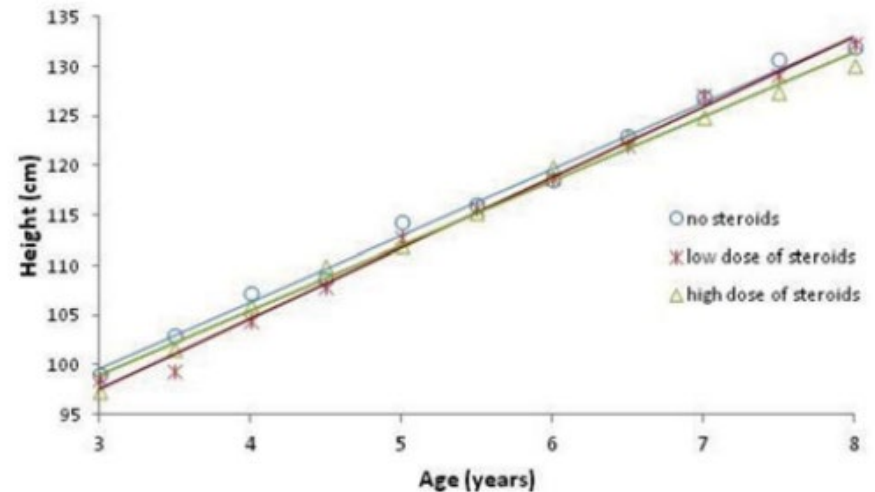
Effetti sulla crescita

Sebbene in letteratura siano presenti numerosi studi condotti al fine di valutare l'incidenza di questa reazione avversa in bambini trattati con steroidi inalatori, tuttavia **i dati che emergono da tali studi sono tra loro contrastanti**

A "real-life" study on height in prepubertal asthmatic children receiving inhaled steroids

Elpis Hatziagorou^a, Eleana Kouroukli^a, Vasiliki Avramidou^a, Maria Papagianni^a, Dafni Papanikolaou^a, Despoina Terzi^a, Maria Karailidou^a, Fotis Kirvassilis^a, Demosthenes Panagiotakos^b, and John Tsanakas^a

Da un recente studio di *real life*, che ha valutato gli effetti sulla crescita a lungo termine in bambini in seguito al trattamento con **fluticasone propionato** a dosi medio-basse, **non sono emerse differenze significative nella velocità di crescita**



Effetti sulla densità minerale ossea

Alte dosi di corticosteroidi inalatori e orali sono state **associate** ad una **riduzione della densità minerale ossea, osteoporosi** e un aumento del rischio dose-dipendente di **fratture**, soprattutto in pazienti adulti ad alto rischio. Tuttavia, **studi condotti su bambini non hanno evidenziato differenza significativa** nella riduzione della densità minerale ossea tra pazienti trattati con corticosteroidi inalatori e quelli trattati con placebo.

I glucocorticoidi riducono la densità ossea per mezzo di **molteplici meccanismi** tra cui il ridotto assorbimento intestinale di Ca^{2+} , l'inibizione della formazione di osso, dovuta agli effetti soppressivi sugli osteoblasti, e stimolazione del riassorbimento per azione sugli osteoclasti

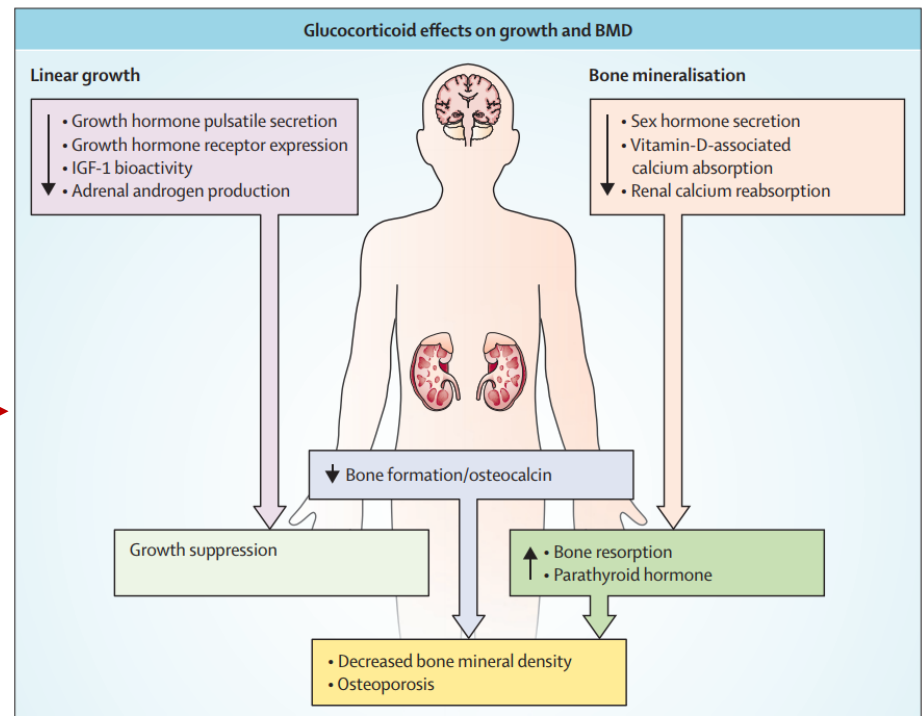
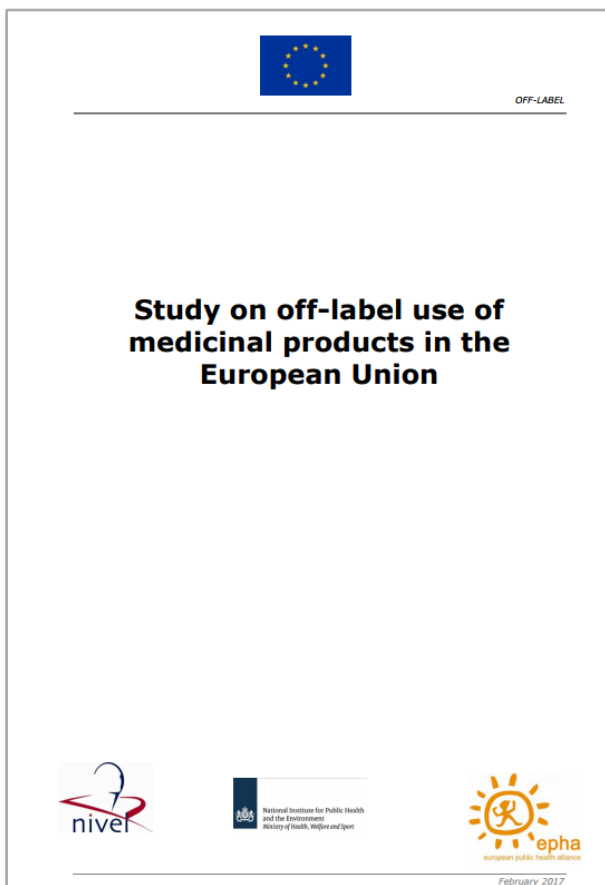


Figure 2: Effects of corticosteroids on growth and bone mineral density
BMD=bone mineral density.

Do children really need more research on respiratory drugs?

Antonio Clavenna, Chiara Pandolfini, Marina Bianchi, Maurizio Bonati

Uso *off-label*



I risultati dello studio sull'uso *off-label* dei farmaci in Europa (2017) dimostrano che nella popolazione pediatrica tale fenomeno è ancora molto diffuso. Le aree terapeutiche in cui si osserva più frequentemente l'uso *off-label* sono: **malattie infettive, cardiologia, dermatologia, dolore, metabolismo, sistema respiratorio e il sistema nervoso centrale**

Uso *off-label*

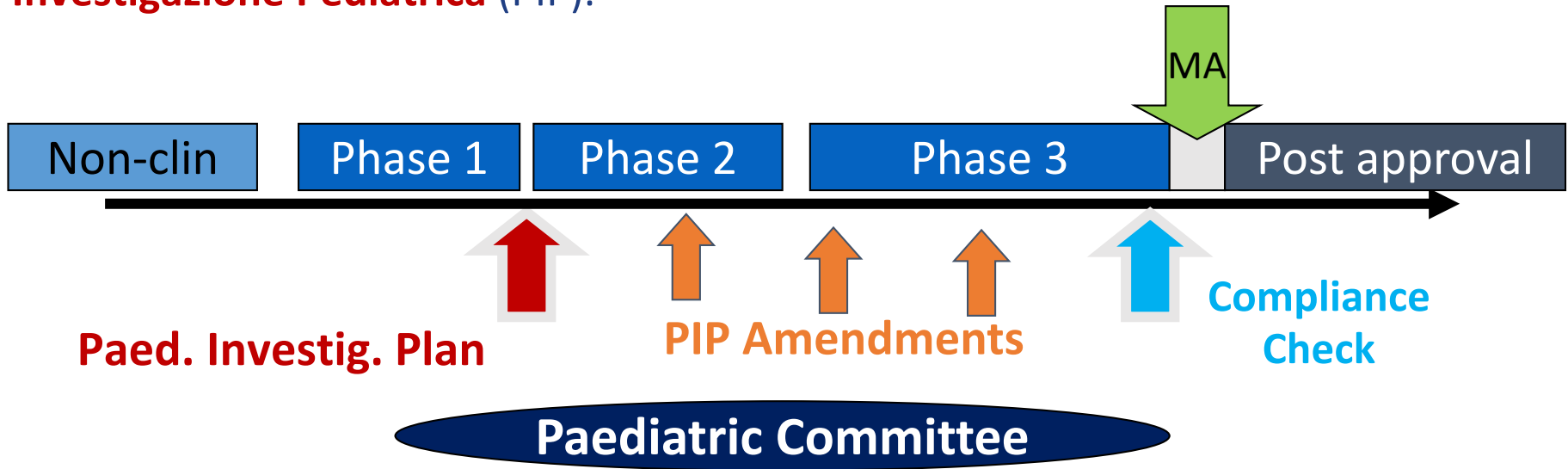
Gli **steroidi inalatori** rientrano tra i farmaci più comunemente prescritti in modalità *off-label* in età pediatrica, così come mostrato in tabella. Nello specifico, il **beclometasone dipropionato** e la **flunisolide** sono gli ICS maggiormente prescritti al di fuori delle indicazioni autorizzate. La prescrizione *off-label* si riferisce per lo più a bambini di età inferiore a 2 anni

Table 3 R03 drugs used off-label by age

ATC Code	Active substance	Total of prescriptions	No. prescriptions off-label	% off-label
R03AC02	Salbutamol sulphate	53 561	12 801	23.9
R03AK04	Salbutamol/Ipratropium bromide	14 234	33	0.2
	Salbutamol/Flunisolide or beclomethasone	3891	751	19.5
R03AK06	Salmeterol/Fluticasone	3763	41	1.1
R03BA01	Beclomethasone dipropionate	63 478	16 621	26.2
R03BA02	Budesonide	10 034	215	2.1
R03BA03	Flunisolide	20 893	5288	25.3
R03BA05	Fluticasone propionate	13 533	1372	10.1
R03BB01	Ipratropium bromide	1890	335	17.7
R03BC03	Nedocromil sodium	1816	149	8.2
R03DA	Ambroxol acefyllinate	3097	0	0.0
R03DC03	Montelukast sodium	5443	0	0.0
Total		195 633	37 606	19.2

Regolamento pediatrico

Al fine di agevolare lo sviluppo, le informazioni disponibili e l'accessibilità di farmaci appositamente studiati per la popolazione pediatrica e garantire un'autorizzazione specifica per i medicinali destinati all'uso nei bambini, nel **2007** è stato introdotto il **Regolamento Europeo relativo ai medicinali ad uso** (Regulation (EC) No 1901/2006) che prevede la conduzione di un **Piano di Investigazione Pediatrica** (PIP).



I **PIP**, consultabili sul sito dell'**Agenzia Europea dei Medicinali** (EMA), devono includere dettagli sul calendario e sulle misure proposte per dimostrare la **qualità**, la **sicurezza** e l'**efficacia** del medicinale per la popolazione pediatrica a cui è indirizzato e per la patologia a cui è destinato.



Paediatric Investigation Plan (PIP)

Sul sito dell'**European Medicines Agency** (EMA) sono disponibili i **Paediatric Investigation Plan (PIP) conclusi o ancora in corso** relativi agli ICS. I PIP attualmente in corso sono:

- **beclometasone dipropionato/formoterolo** → valutare la sicurezza nel mantenimento dell'asma in bambini di età compresa tra i 5 e i 12 anni e tra i 12 e i 18 anni (completamento previsto per **dicembre 2019**)
- **budesonide** → valutare la sicurezza nel trattamento dell'asma in bambini e adolescenti dai 12 ai 18 anni (completamento previsto per **ottobre 2018**)
- **fluticasone furoato/vilanterolo** → valutare la sicurezza in bambini di età compresa tra 5 e 18 anni (completamento previsto per **ottobre 2021**)
- **mometasone/indicaterolo** → valutare la sicurezza nel trattamento dell'asma persistente in bambini dai 6 ai 18 anni (completamento previsto per **ottobre 2020**)



Il ruolo della farmacovigilanza in età pediatrica

Data la mancanza di informazioni derivanti da studi clinici condotti specificamente su pazienti di età pediatrica, gli **eventuali rischi** associati all'utilizzo del farmaco in questa fascia di popolazione possono emergere solo dagli **studi post-marketing** che valutano l'utilizzo del farmaco nella *real life*



Il **monitoraggio delle ADR** nella popolazione pediatrica rappresenta uno strumento fondamentale per la **valutazione del profilo di rischio/beneficio** della terapia farmacologica e per la **promozione di un uso razionale dei farmaci**

Promozione e realizzazione di studi osservazionali descrittivi e analitici



Studi in pediatria:

Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania

- ✓ MEAP
- ✓ Sicurezza dei farmaci antipsicotici in pediatria: progetto di farmacovigilanza attiva
- ✓ ADHD
- ✓ Sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria (ISS)
- ✓ Danno epatico iatrogeno in età pediatrica

Conclusioni

- ✓ In conclusione, gli **ICS** rappresentano ad oggi il **trattamento di prima scelta** dell'asma in età pediatrica
- ✓ Alla luce delle differenze esistenti tra gli ICS in termini di parametri farmacocinetici e farmacodinamici che, potenzialmente, potrebbero determinare una differente risposta al trattamento in termini di efficacia e sicurezza, si rende necessario **incrementare il numero di sperimentazioni cliniche pediatriche**.
- ✓ Inoltre, è auspicabile un'implementazione delle **attività di vigilanza post-marketing** al fine di ridurre i rischi associati all'utilizzo di farmaci in età pediatrica e di **analizzare** dettagliatamente il relativo **profilo rischio/beneficio**, talvolta ancora poco noto

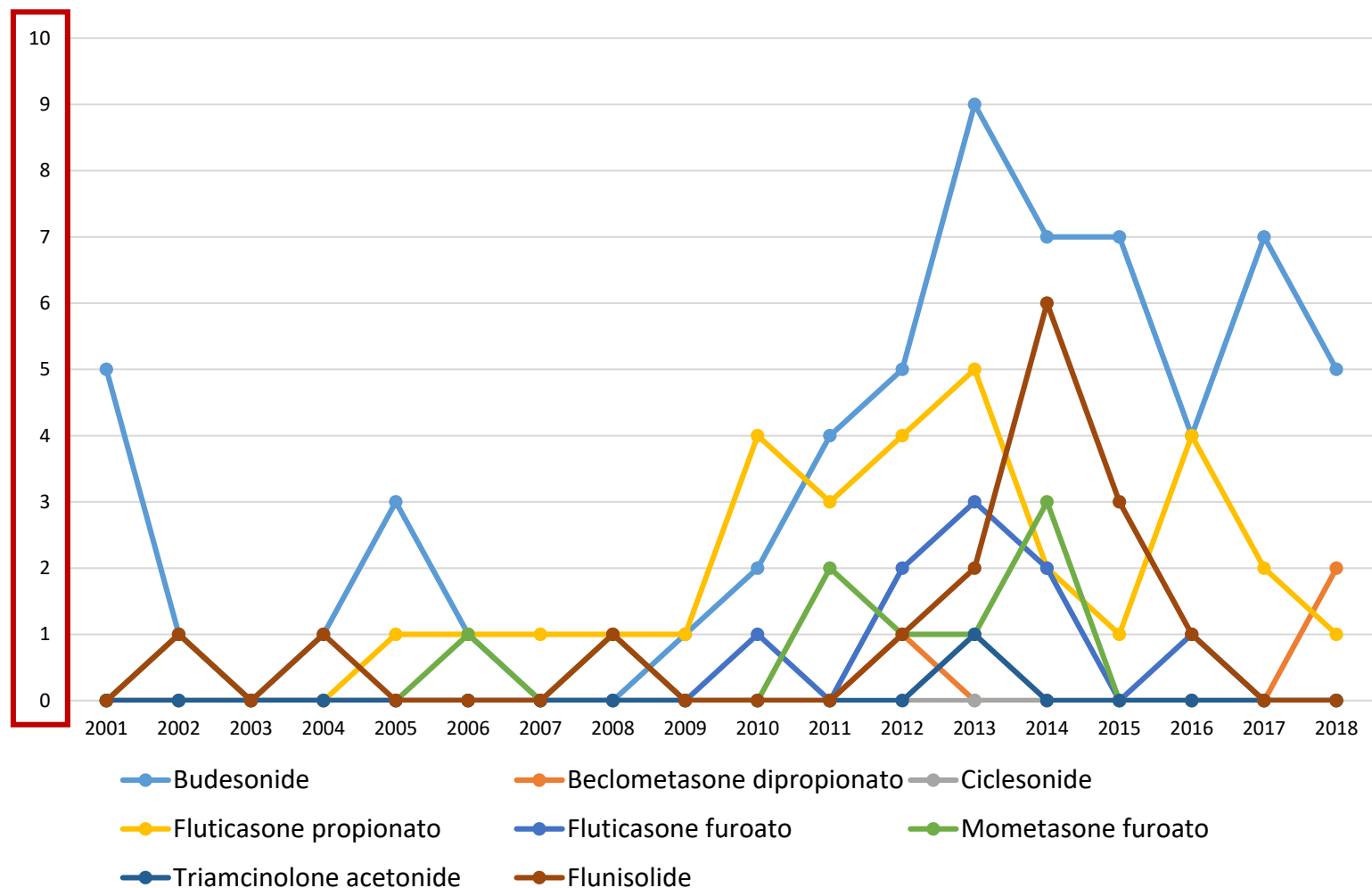
Grazie per l'attenzione

annalisa.capuano@unicampania.it

**Dati della RNF relativi alle segnalazioni di
sospette reazioni avverse da farmaci ICS**

Trend di segnalazioni di sospetta reazione avversa

Segnalazioni di sospetta reazione avversa 2001-2018 nella popolazione pediatrica (Sistema RAM - AIFA)



La maggior parte delle reazioni avverse da ICS segnalate in età pediatrica rientra nella SOC
"Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo"