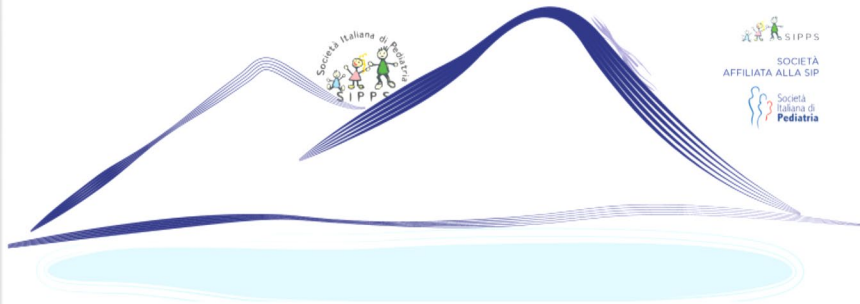


Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

25 - 28 APRILE 2019
Hotel Royal Continental, Napoli

CONSENSUS CORTICOSTEROIDI INALATORI

Indicazioni Terapeutiche nell'Asma

Michele Miraglia del Giudice

Dipartimento della Donna del Bambino
di Chirurgia generale e specialistica



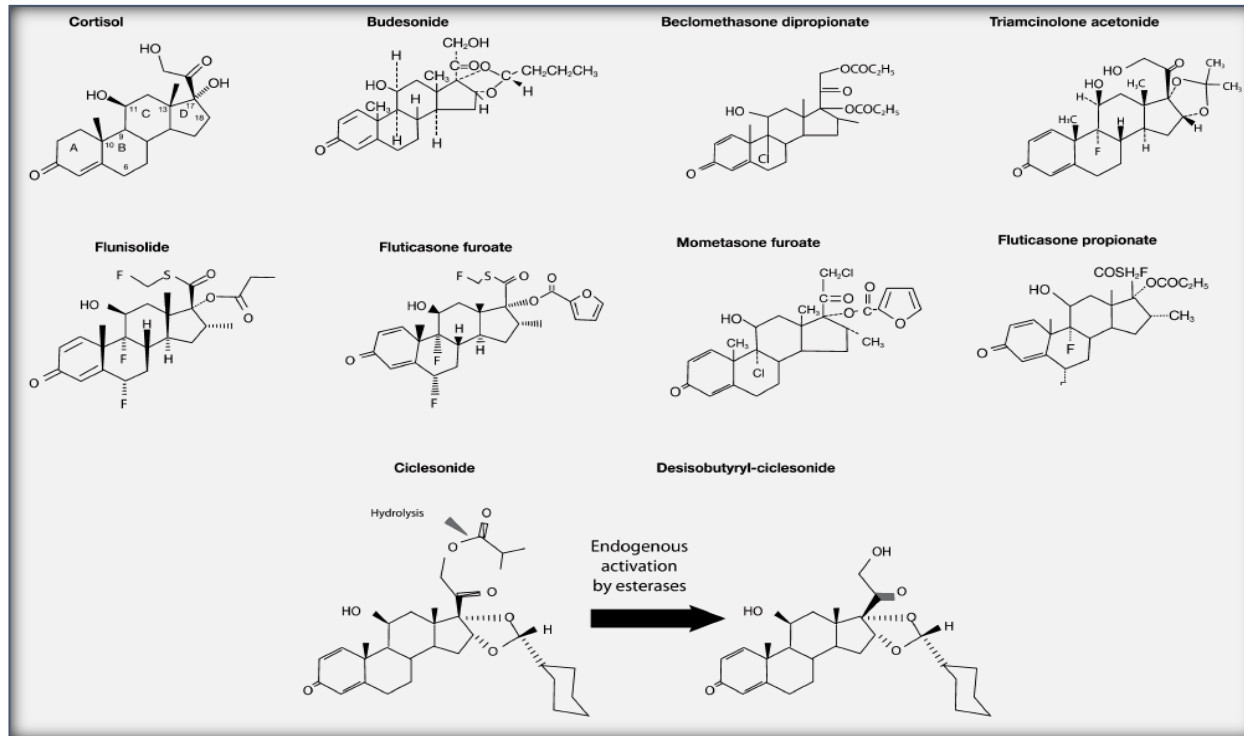
Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli

Il cortisone è stato scoperto nel 1935 dal patologo statunitense Philip S. Hench e al biochimico Edward Calvin Kendall.

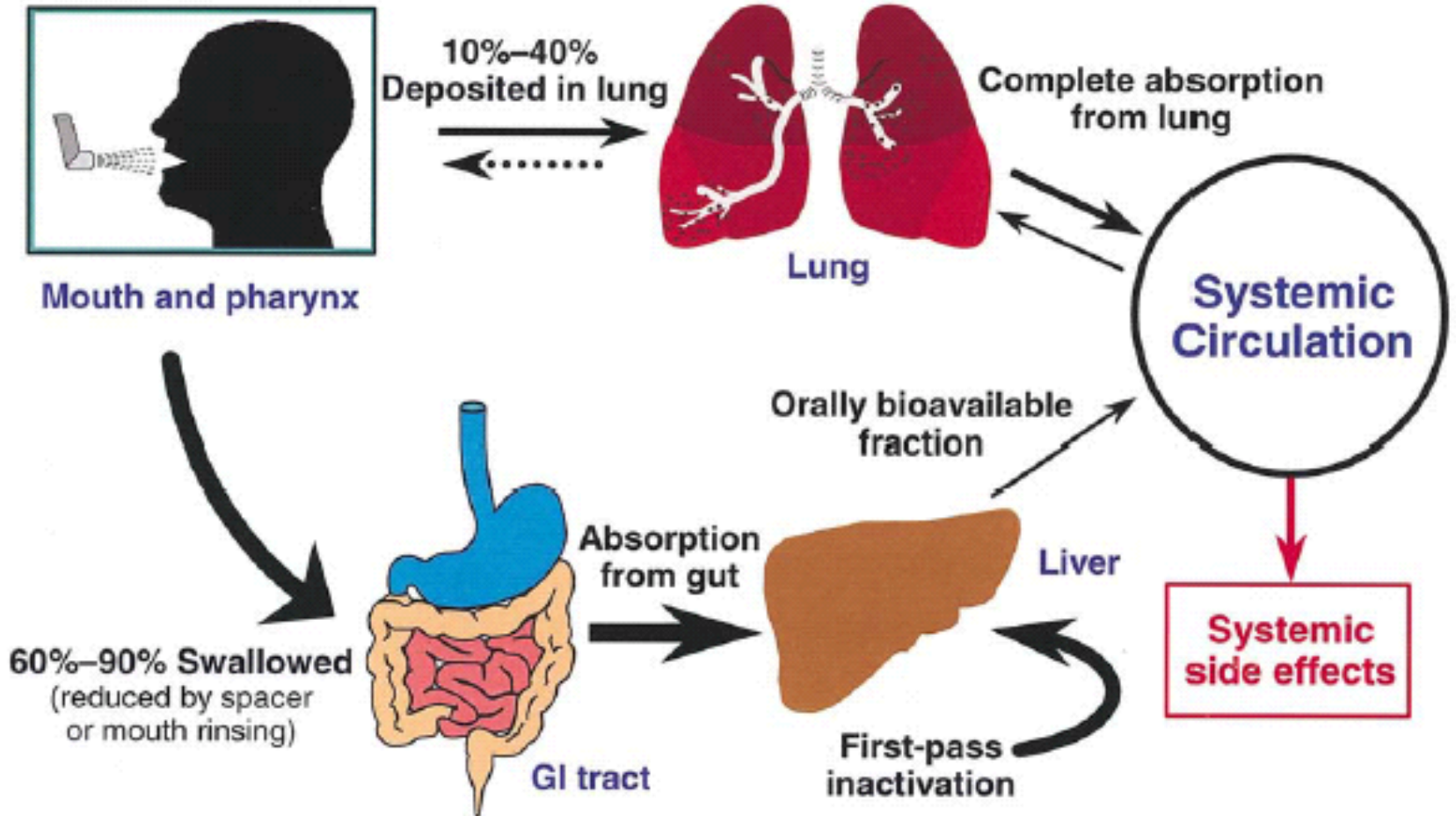
La prima sintesi industriale del cortisone si ebbe nel 1951.



L'avvento dagli **anni '70** dei glucocorticoidi per uso inalatorio (GCSI), molecole nate dalle modificazioni chimiche dei composti usati nella terapia dermatologica, con attività antinfiammatoria topica estremamente elevata (centinaia di volte quella del prednisolone) ma con scarsi effetti collaterali sistemici (in virtù della rapidissima metabolizzazione epatica), ha modificato radicalmente le moderne linee guida del trattamento dell'asma bronchiale.



Farmacocinetica dei cortisonici inalatori (CSI)



L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

CONSENSUS SIP-SIMRI-SIAIP-SIPPS-SICUP– SIMA-SIMEUP-FIMP

*Elio Novembre; Giovanni Cerimoniale; Giovanni Pajno; Amelia Licari;
Luciana Indinnimeo; Marcello Bergamini; Mariangela Tosca; Michele
Miraglia Del Giudice; Renato Cutrera; Salvatore Barberi; Valeria
Caldarelli; 'Giovanni Simeone; Maria Carmen Verga; Annamaria
Bianchi; 'Monica Malventano; Diego Peroni, Giuseppe Di Mauro*

Quesito 1: Quando è indicata la terapia di fondo con CSI e con quali modalità deve essere effettuata?

Quesito 2: Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa (Step-Up 2° > 3°)?

Quesito 3: I corticosteroidi inalatori (CSI) sono la prima scelta per una terapia di fondo in età prescolare?

Quesito 4: Ci sono indicazioni alla terapia intermittente con CSI in età pre-scolare o in bambini con wheezing virale ricorrente?

Quesito n.5: ASMA e CSI: Quali sono le molecole e i relativi dosaggi?

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

CONSENSUS SIP-SIMRI-SIAIP-SIPPS-SICUP– SIMA-SIMEUP-FIMP

Quesito 1: Quando è indicata la terapia di fondo con CSI e con quali modalità deve essere effettuata?

Appraisal breve delle LG 2014-19 secondo i 3 criteri di qualità metodologica

	Multidisciplinarietà del Panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni
LG giapponesi 2014 (17)	NO	NO	NO
LG francesi 2015 (18)	NO	NO	SI' (non ben esplicitato)
LG BTS-SIGN 2016 (23)	SI'	SI'	SI' (sistema SIGN)
LG NICE 2017 (24)	SI'	SI'	SI'
GINA Technical Report 2018 (25)	NO	NO (solo PubMed)	NO (solo LoE)
LG online australiane 2016 (25B)	NO	NO	NO



2016

Le LG BTS/SIGN indicano di prendere in considerazione una terapia con CSI nei bambini di **età compresa tra 5-12 anni con una delle seguenti caratteristiche:**

- utilizzo di β_2 agonisti per via inalatoria tre volte a settimana o più;
- presenza di sintomi tre o più volte a settimana;
- risvegli per difficoltà respiratoria/tosse insistente almeno una notte a settimana;
- aver avuto negli ultimi due anni almeno un attacco d'asma con necessità di utilizzo di corticosteroidi orali

>12 years	5-12 years	<5 years
1+	1+	1+

- | | | | |
|---|---|---|---|
| B | B | B | • using inhaled β_2 agonists three times a week or more |
| B | B | B | • symptomatic three times a week or more |
| B | C | ✓ | • waking one night a week. |

Alternative initial preventer therapies are available but are less effective than ICS (see



2016

STARTING DOSE OF INHALED CORTICOSTEROIDS

In mild to moderate asthma, starting at high doses of ICSs and stepping down confers no benefit.⁴¹⁸

>12 years	5-12 years	<5 years
1+	1+	

- ✓ Start patients at a dose of inhaled corticosteroids appropriate to the severity of disease.
- ✓ A reasonable starting dose of inhaled corticosteroids will usually be low dose for adults (*see Table 9*) and very low dose for children (*see Table 10*).
- ✓ Titrate the dose of inhaled corticosteroid to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained.

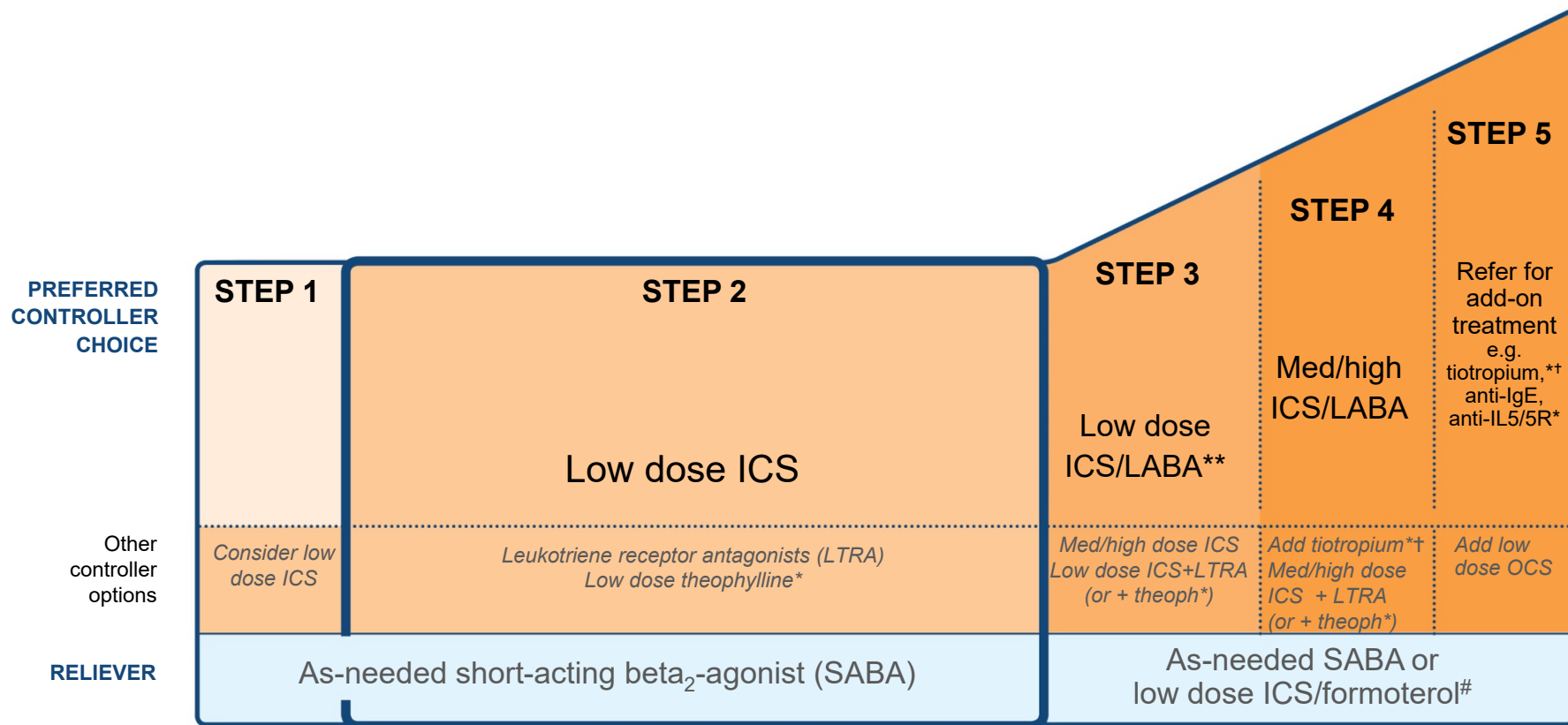
Le LG BTS/SIGN indicano come i più comuni e recenti CSI siano moderatamente **più efficaci se assunti due volte anziché una volta al giorno** (fa eccezione la ciclesonide, somministrabile una sola volta al giorno), ma possono comunque essere utilizzati in singola somministrazione in alcuni pazienti con malattia asmatica lieve e se presente un buono o completo controllo dell'asma. Sottolineano inoltre come vi sia poca evidenza di beneficio per la somministrazione di CSI più di due volte al giorno

- 1.7.1 Offer a SABA as reliever therapy to children and young people (aged 5 to 16) with newly diagnosed asthma.
- 1.7.2 For children and young people (aged 5 to 16) with asthma who have infrequent, short-lived wheeze and normal lung function, consider treatment with SABA reliever therapy alone.
- 1.7.3 Offer a paediatric low dose of an ICS as the first-line maintenance therapy to children and young people (aged 5 to 16) with:

Le LG NICE indicano di prendere in considerazione una terapia con CSI nei bambini di età compresa tra 5-16 anni con una delle seguenti caratteristiche:

- presenza di sintomi tre o più volte a settimana;
- risvegli per difficoltà respiratoria/tosse;
- Asma non conrollato con i soli SABA

Step 2 – low-dose controller + as-needed inhaled SABA



*Not for children <12 years

**For children 6-11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS

#For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/ formoterol maintenance and reliever therapy

† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients ≥12 years with a history of exacerbations

Step 1 – farmaci di sollievo inalatori al bisogno



- Opzione preferita: beta2-agonista a breve durata d'azione (SABA)
 - I SABA sono altamente efficaci per il sollievo dei sintomi dell'asma
 - Tuttavia non ci sono prove sufficienti sulla sicurezza del trattamento dell'asma con SABA da solo
 - Questa opzione deve essere riservata a **pazienti con sintomi poco frequenti (meno di due volte al mese) di breve durata, senza sintomi notturni di asma e senza fattori di rischio per riacutizzazioni**
- Altre opzioni
 - Prendere in considerazione l'aggiunta di corticosteroidi inalatori a basse dosi (ICS) per ridurre il rischio di gravi esacerbazioni



Fattori di rischio per riacutizzazioni::

- Sintomi di asma non controllati
- **Altri fattori di rischio, anche se il paziente ha pochi sintomi:**
- Uso di SABA elevato (≥ 3 contenitori / anno)
- • ≥ 1 esacerbazione negli ultimi 12 mesi
- Basso FEV1; elevata reversibilità ai broncodilatatori
- Tecnica inalatoria errata e / o scarsa aderenza
- fumo
- • Obesità, rinosinusite cronica, gravidanza, eosinofilia nel sangue
- FeNO elevato negli adulti con asma allergico che assumono ICS
- Già intubato per l'asma

Risk factors for fixed airflow limitation include:

- No ICS treatment, smoking, occupational exposure, mucus hypersecretion, blood eosinophilia; pre-term birth, low birth weight

Risk factors for medication side-effects include:

- • Frequent oral steroids, high dose/potent ICS, P450 inhibitors

Step 2 – Low dose controller + as-needed SABA



- Opzione preferita: ICS a basse dosi +SABA inalatorio al bisogno
 - ICS a basse dosi riduce i sintomi e riduce il rischio di esacerbazioni e di ospedalizzazione e morte correlati all'asma
- Other options
 - Leukotriene receptor antagonists (LTRA) with as-needed SABA
 - Less effective than low dose ICS, especially for preventing exacerbations
 - May be used for some patients with both asthma and allergic rhinitis, or if patient will not use ICS
 - Combination low dose ICS/long-acting beta₂-agonist (LABA) with as-needed SABA
 - Reduces symptoms and increases lung function compared with ICS
 - More expensive, and does not further reduce exacerbations
 - Intermittent ICS with as-needed SABA for purely seasonal allergic asthma with no interval symptoms
 - Start ICS immediately symptoms commence, and continue for 4 weeks after pollen season ends

Step 2 – Low dose controller + as-needed SABA



- Opzione preferita: ICS a basse dosi +SABA inalatorio al bisogno
 - ICS a basse dosi riduce i sintomi e riduce il rischio di esacerbazioni e di ospedalizzazione e morte correlati all'asma
- Other options
 - Leukotriene receptor antagonists (LTRA) with as-needed SABA
 - Less effective than low dose ICS, especially for preventing exacerbations
 - May be used for some patients with both asthma and allergic rhinitis, or if patient will not use ICS
 - Combination low dose ICS/long-acting beta₂-agonist (LABA) with as-needed SABA
 - Reduces symptoms and increases lung function compared with ICS
 - More expensive, and does not further reduce exacerbations
 - **ICS intermittente con SABA al bisogno nell'asma allergico puramente stagionale senza sintomi fuori stagione**
 - Iniziare immediatamente l'ICS alla comparsa dei sintomi e continuare fino a 4 settimane dopo la fine del periodo pollinico

Step 2 – Low dose controller + as-needed SABA



- Opzione preferita: ICS a basse dosi +SABA inalatorio al bisogno
 - ICS a basse dosi riduce i sintomi e riduce il rischio di esacerbazioni e di ospedalizzazione e morte correlati all'asma
- Other options
 - Antagonisti del recettore dei leucotrieni (LTRA) con SABA al bisogno
 - Meno efficace dell'ICS a basso dosaggio, specialmente per prevenire le riacutizzazioni
 - Può essere usato per alcuni pazienti con asma e rinite allergica, o se il paziente non vuole usare ICS
 - Combination low dose ICS/long-acting beta₂-agonist (LABA) with as-needed SABA
 - Reduces symptoms and increases lung function compared with ICS
 - More expensive, and does not further reduce exacerbations
 - **ICS intermittente** con SABA al bisogno nell'asma allergico puramente stagionale senza sintomi fuori stagione
 - Iniziare immediatamente l'ICS alla comparsa dei sintomi e continuare fino a 4 settimane dopo la fine del periodo pollinico

Quesito 1: Quando è indicata la terapia di fondo con CSI e con quali modalità deve essere effettuata?

Raccomandazioni

Le evidenze riguardo l'uso dei CSI in età scolare suggeriscono:

- La terapia di fondo va iniziata a tutti i pazienti con asma persistente;**
- i CSI sono raccomandati per l'asma persistente ad ogni livello di gravità;**
- sono candidati alla terapia di fondo anche i pazienti con asma da esercizio fisico quando, in presenza di una pratica regolare di attività fisica, la frequenza degli episodi di EIA è più che occasionale.**

Quesito 1: Quando è indicata la terapia di fondo con CSI e con quali modalità deve essere effettuata?

Quesito 2: Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa (Step-Up 2° > 3°)?

Quesito 3: I corticosteroidi inalatori (CSI) sono la prima scelta per una terapia di fondo in età prescolare?

Quesito 4: Ci sono indicazioni alla terapia intermittente con CSI in età pre-scolare o in bambini con wheezing virale ricorrente?

Quesito n.5: ASMA e CSI: Quali sono le molecole e i relativi dosaggi?

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

CONSENSUS SIP-SIMRI-SIAIP-SIPPS-SICUP– SIMA-SIMEUP-FIMP

Quesito 2: Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa (Step-Up 2° > 3°)?

Appraisal breve delle LG 2014-19 secondo i 3 criteri di qualità metodologica

	Multidisciplinarietà del Panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni
LG giapponesi 2014 (17)	NO	NO	NO
LG francesi 2015 (18)	NO	NO	SI' (non ben esplicitato)
LG BTS-SIGN 2016 (23)	SI'	SI'	SI' (sistema SIGN)
LG NICE 2017 (24)	SI'	SI'	SI'
GINA Technical Report 2018 (25)	NO	NO (solo PubMed)	NO (solo LoE)
LG online australiane 2016 (25B)	NO	NO	NO

7.3 INITIAL ADD-ON THERAPY

A proportion of patients with asthma may not be adequately controlled with low-dose ICS alone. Before initiating a new drug therapy practitioners should recheck adherence

Prima dello Step-Up terapeutico, è necessario ricontrollare l'aderenza, la tecnica di inalazione ed eliminare i fattori scatenanti !!

awakening may require a relatively short trial of treatment (days or weeks), whereas preventing asthma attacks or decreasing steroid tablet use may require a longer trial of therapy (weeks or months). If there is no response to treatment the drug should be discontinued.

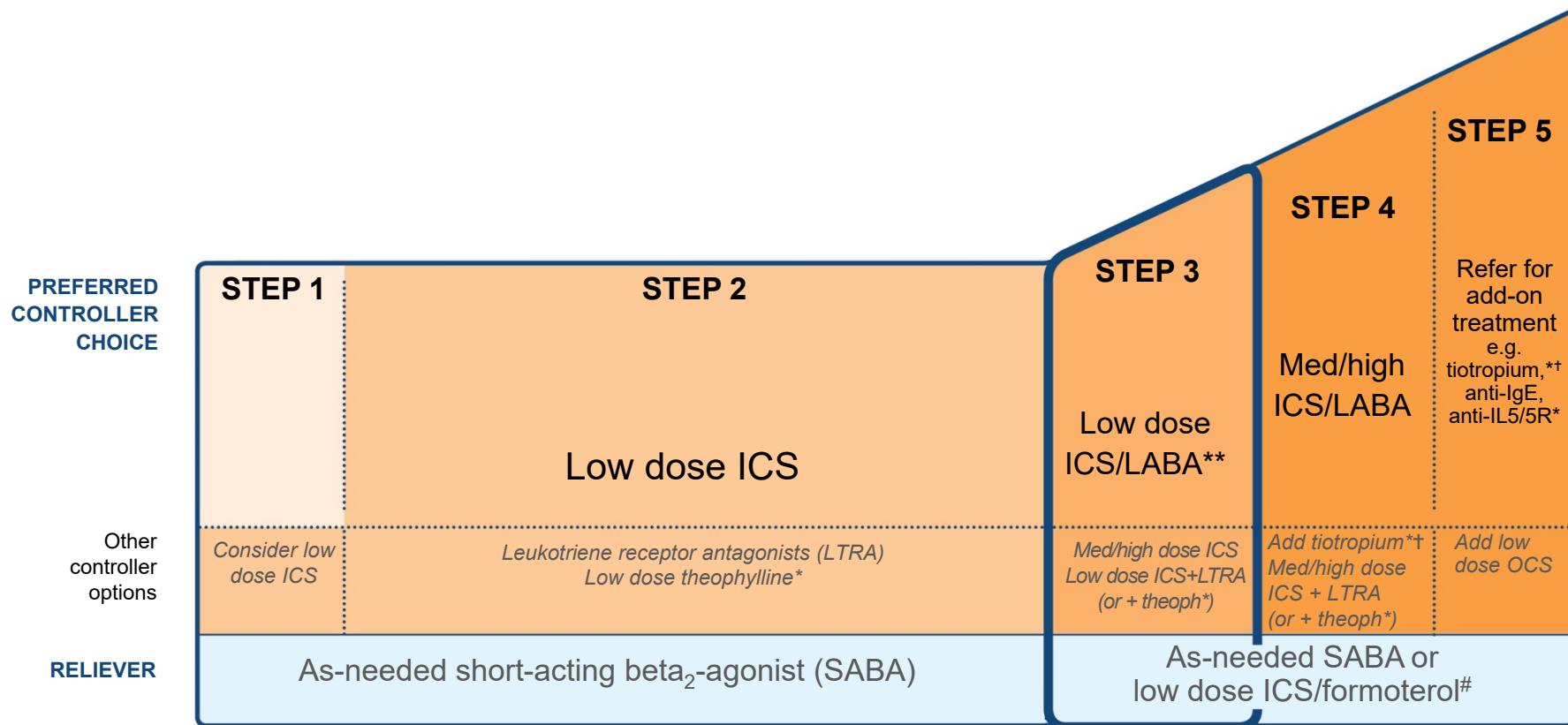
A

The first choice as add-on therapy to inhaled corticosteroids in adults is an inhaled long-acting β_2 agonist, which should be considered before increasing the dose of inhaled corticosteroid.

B

In children aged five and over, an inhaled long-acting β_2 agonist or a leukotriene receptor antagonist can be considered as initial add-on therapy.

Step 3 – one or two controllers + as-needed inhaled reliever



*Not for children <12 years

**For children 6-11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS

#For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/ formoterol maintenance and reliever therapy

† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients ≥12 years with a history of exacerbations

Step 3 – one or two controllers + as-needed inhaled reliever

- Before considering step-up
 - Check inhaler technique and adherence, confirm diagnosis
- Adults/adolescents: preferred options are either combination low dose ICS/LABA maintenance with as-needed SABA, OR combination low dose ICS/formoterol maintenance and reliever regimen*
 - Adding LABA reduces symptoms and exacerbations and increases FEV₁, while allowing a lower dose of ICS, but with only a small reduction in reliever use
 - In at-risk patients, maintenance and reliever regimen significantly reduces exacerbations with similar level of symptom control and lower ICS doses compared with other regimens
- Children 6-11 years: preferred option is medium dose ICS with as-needed SABA
- Other options
 - Adults/adolescents: Increase ICS dose or add LTRA or theophylline (less effective than ICS/LABA)
 - Adults: consider adding SLIT (see Non-pharmacological interventions)
 - Children 6-11 years – add LABA (similar effect as increasing ICS)



*Approved only for low dose beclometasone/formoterol and low dose budesonide/formoterol

RACCOMANDAZIONI INERENTI ALLA *KEY QUESTION* CONTENUTE NELLE 3 LINEE GUIDA INCLUSE

LG BTS-SIGN 2016

2.4. Pharmacological management

I corticosteroidi inalatori sono i farmaci raccomandati nella prevenzione negli adulti e nei bambini per il raggiungimento globale degli obiettivi terapeutici. [Grado A per i 5-12 anni].

7.3.2. Inhaled Long-Acting β Agonist

Nei bambini di età uguale o superiore ai 5 anni può essere presa in considerazione una terapia aggiuntiva iniziale con un LABA oppure con un LTRA. [Grado B per i 5-12 anni]

7.4.1. Increased dose of inhaled corticosteroids

Se il controllo dell'Asma rimane subottimale dopo l'aggiunta di un LABA, allora la posologia del CSI dovrebbe essere aumentata da dose bassa a dose media nell'adulto e da dose molto bassa a dose media nel bambino da 5 a 12 anni [LoE-4; Grado D per adulti e bambini].

LG NICE 2017

7. Escalating pharmacological treatment in patients poorly controlled on low doses ICS

Question. *Nei pazienti con diagnosi clinica di Asma che non risultano in buon controllo con una bassa dose di Corticosteroidi Inalatori, qual è la terapia preventive più efficace e costo-efficace?*

Raccomandation 16. *Se l'asma non è ben controllata nei bambini e negli adolescenti (età 5-16 anni) in terapia di mantenimento con una bassa dose pediatrica di CSI, prendi in considerazione un LTRA in aggiunta al CSI e rivaluta la risposta alla terapia nell'arco di 4-8 settimane.*

Raccomandation 17. *Se l'asma non è ben controllata nei bambini e negli adolescenti (età 5-16 anni) in terapia di mantenimento con una bassa dose pediatrica di CSI associato ad un LTRA, prendi in considerazione la sospensione del LTRA e l'inizio di un LABA in combinazione con un CSI.*

GINA Technical Report 2018

In questo documento l'incremento della dose dei CSI viene proposto come opzione alternativa ai CSI+LABA allo Step 3 in caso di insuccesso, ma senza correlati livelli di evidenza (GINA non prevede raccomandazioni).

In sintesi, per lo Step-Up 2° > 3° le **LG BTS-SIGN** danno una raccomandazione debole (grado B) al **trattamento opzionale con LTRA oppure con LABA, considerando l'incremento di dose dei CSI solo in caso di scarso controllo dopo i tentativi di *add-on***. Le **LG NICE** propongono una raccomandazione, anche in questo caso debole (*consider*), ad **iniziare la terapia con un LTRA**, subito seguita da un'ulteriore raccomandazione debole per il **viraggio verso un LABA in caso di insuccesso dei LTRA**, dopo un periodo di monitoraggio di 4-8 settimane. Il **GINA Technical Report 2018** prevede invece **l'incremento della dose giornaliera di CSI**. L'outcome, per tutte le LG, è sempre il buon controllo sintomatologico dell'Asma



Quesito 2: Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa (Step-Up 2° > 3°)?

Raccomandazioni

In un bambino di età superiore ai 5 anni con asma non controllato da dosaggi standard di CSI è possibile iniziare lo Step-Up con una terapia a base di un LABA o di un LTRA; l'opzione di raddoppio della dose dei CSI potrebbe essere presa in considerazione [*qualità dell'evidenza moderata; raccomandazione positiva debole*].

Quesito 1: Quando è indicata la terapia di fondo con CSI e con quali modalità deve essere effettuata?

Quesito 2: Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa (Step-Up 2° > 3°)?

Quesito 3: I corticosteroidi inalatori (CSI) sono la prima scelta per una terapia di fondo in età prescolare?

Quesito 4: Ci sono indicazioni alla terapia intermittente con CSI in età pre-scolare o in bambini con wheezing virale ricorrente?

Quesito n.5: ASMA e CSI: Quali sono le molecole e i relativi dosaggi?

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

CONSENSUS SIP-SIMRI-SIAIP-SIPPS-SICUP– SIMA-SIMEUP-FIMP

WHEEZING IN ETA' PRESCOLARE

Quesito 3: I corticosteroidi inalatori (CSI) sono la prima scelta per una terapia di fondo in età prescolare?

Per rispondere al quesito sono stati considerati, come popolazione di riferimento, pazienti in età pediatrica di età inferiore ai 5 anni con asma persistente, asma intermittente o wheezing virale ricorrente

LINEE GUIDA

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
BTS-SIGN 2016	SI	SI	SI (sistema SIGN)	Elevata qualità metodologica (non contiene raccomandazioni sulla terapia intermittente)
LG NICE 2017	SI	SI	SI	Elevata qualità metodologica

Technical report

GINA 2018	NO	NO (solo PubMed)	NO (solo LoE)	Moderata qualità metodologica
-----------	----	------------------	---------------	-------------------------------



2016

I corticosteroidi inalatori possono essere utilizzati non solo negli adulti e nei bambini di età compresa tra 5-12 anni, **ma anche nei bambini di età inferiore ai cinque anni con una delle seguenti caratteristiche**: uso di β_2 -agonisti per via inalatoria tre volte a settimana o più; sintomi di tosse, difficoltà respiratoria tre volte a settimana o più; o risvegli notturni, per gli stessi motivi almeno una notte a settimana

>12 years	5-12 years	<5 years
1+	1+	1+

Inhaled corticosteroids should be considered for patients with any of the following asthma-related features:

- | | | | |
|---|---|---|---|
| B | C | ■ | • asthma attack in the last two years |
| B | B | B | • using inhaled β_2 agonists three times a week or more |
| B | B | B | • symptomatic three times a week or more |
| B | C | ✓ | • waking one night a week. |

Alternative initial preventer therapies are available but are less effective than ICS (see

1.8.1 Offer a SABA as reliever therapy to children under 5 with suspected asthma.

This should be used for symptom relief alongside all maintenance therapy.

1.8.2 Consider an 8-week trial of a paediatric moderate dose of an ICS in children

Le **LG NICE 2017**, Raccomandano, un trial di 8 settimane con una dose moderata pediatrica di un CSI nei bambini sotto i 5 anni che presentano:

- sintomi che indicano chiaramente la necessità di terapia di mantenimento (ad esempio, sintomi correlati all'asma 3 volte a settimana o più, o che causano il risveglio notturno) o
- sospetta asma non controllata con SABA da solo.

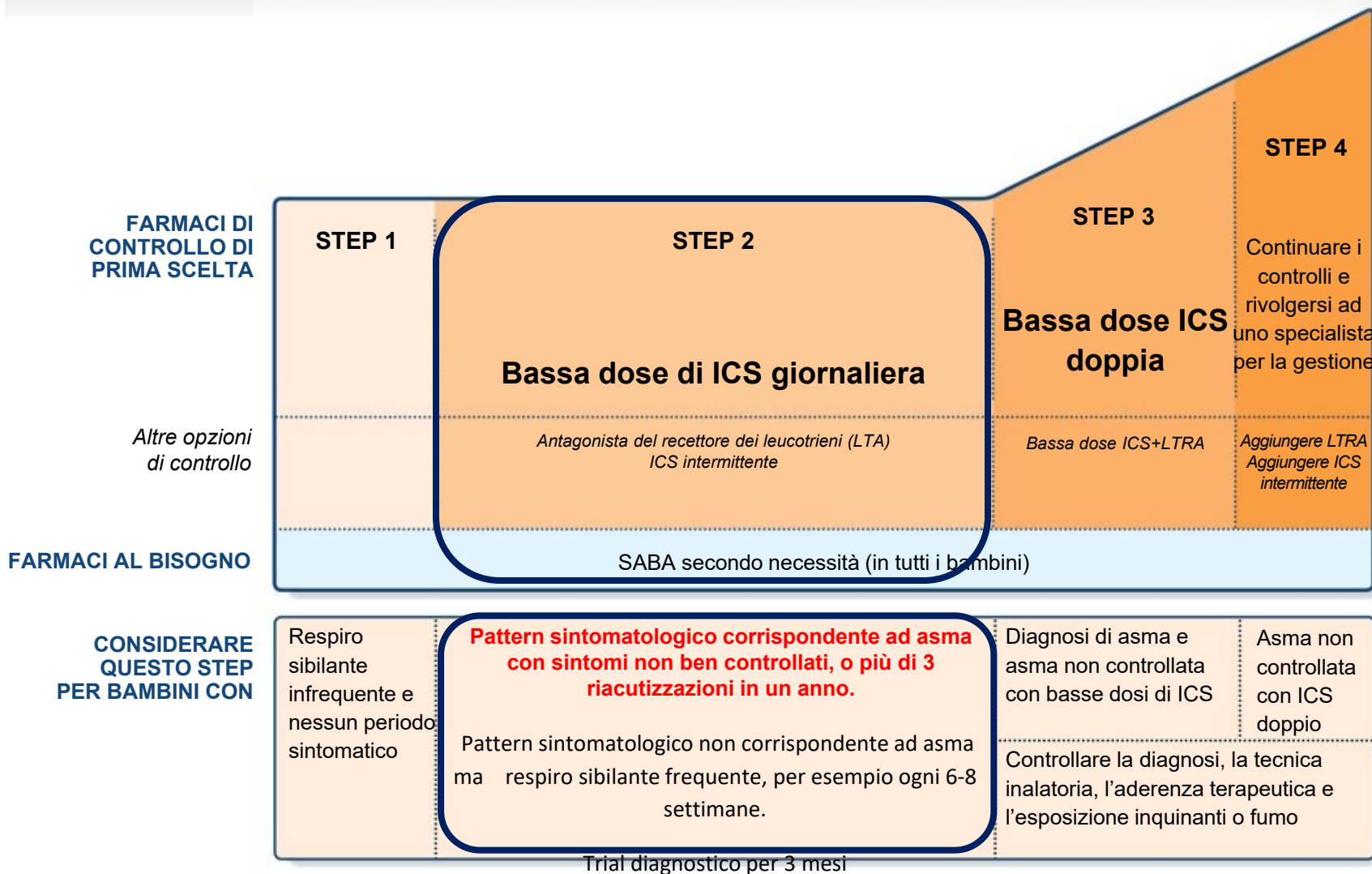
(Livello delle evidenze D. Opinione di esperti)

1.8.3 After 8 weeks, stop ICS treatment and continue to monitor the child's symptoms:

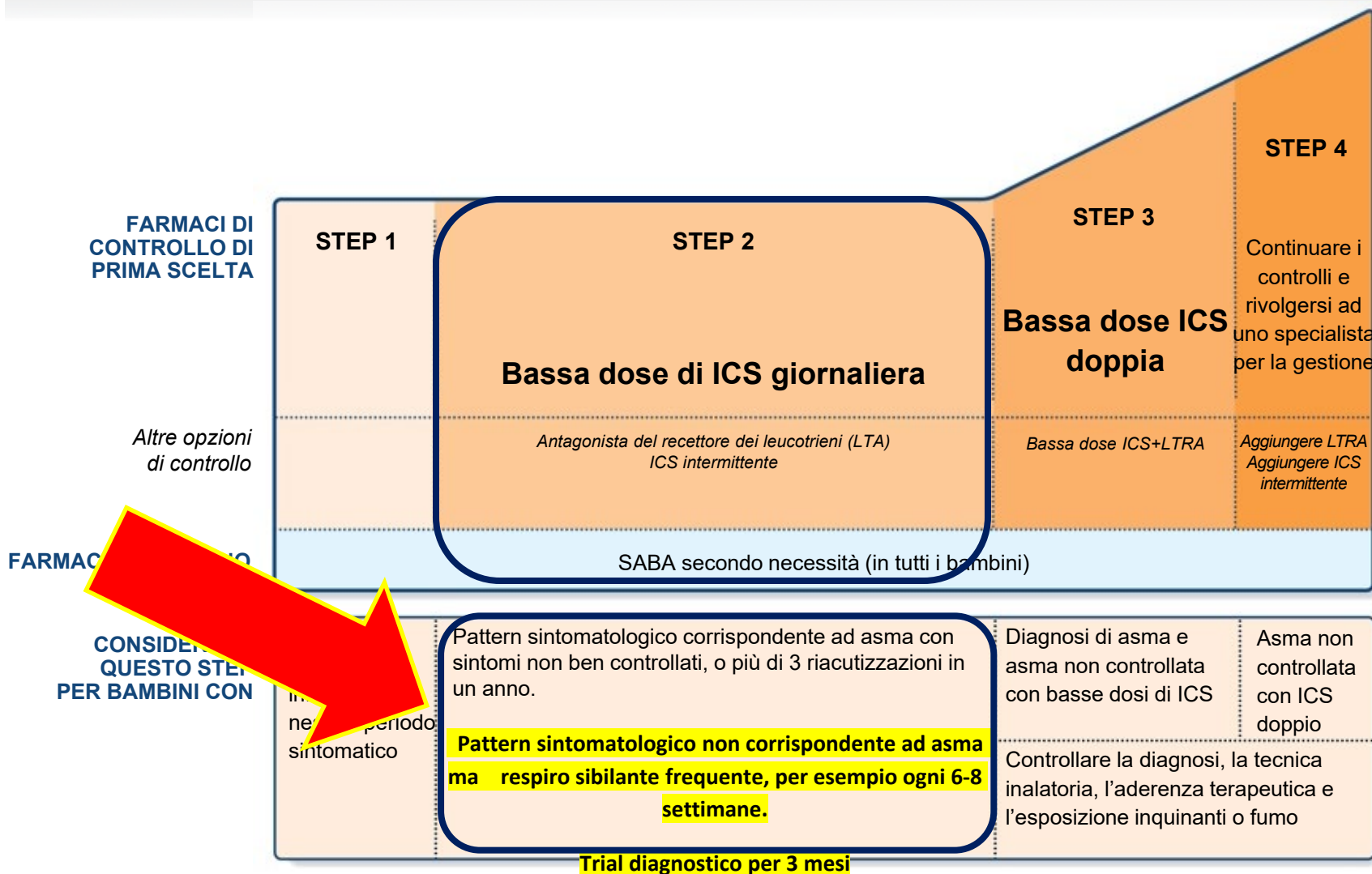
Dopo 8 settimane, interrompere il trattamento con CSI e continuare a monitorare i sintomi del bambino:

- se i sintomi non si risolvono durante il periodo di trattamento, verificare la probabilità di una diagnosi alternativa;
- se i sintomi si risolvono ma si ripresentano entro 4 settimane dall'interruzione del trattamento con CSI, ricominciare CSI a basse dosi pediatriche come terapia di mantenimento di prima scelta;
- se i sintomi si risolvono ma si ripresentano dopo 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con CSI, ripetere il trial di 8 settimane con una dose moderata pediatrica di CSI.

Step 2 (bambini ≤ 5 anni) farmaco di controllo + SABA al bisogno



Step 2 (bambini ≤ 5 anni) farmaco di controllo + SABA al bisogno



WHEEZING IN ETA' PRESCOLARE

Quesito 3: I corticosteroidi inalatori (CSI) sono la prima scelta per una terapia di fondo in età prescolare?

Raccomandazioni

1. Per il loro profilo di efficacia e sicurezza in età prescolare, i CSI possono essere utilizzati nella prevenzione del wheezing, in caso di episodi frequenti. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).
2. **In età prescolare, sia per la prevenzione di asma persistente, che per la prevenzione delle forme intermittenti e del wheezing virale ricorrente**, i CSI rappresentano il farmaco di prima scelta (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione positiva forte)
3. In caso di episodi meno frequenti ma gravi, anche in mancanza di una diagnosi certa di asma, deve essere tentato un trial di terapia di fondo con CSI (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva forte).
4. I bambini in terapia continuativa con CSI devono essere sempre monitorati ed il farmaco deve essere utilizzato **al dosaggio efficace più basso possibile** (Qualità delle evidenze molto bassa, parere di esperti. Raccomandazione positiva forte).

Quesito 1: Quando è indicata la terapia di fondo con CSI e con quali modalità deve essere effettuata?

Quesito 2: Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa (Step-Up 2° > 3°)?

Quesito 3: I corticosteroidi inalatori (CSI) sono la prima scelta per una terapia di fondo in età prescolare?

Quesito 4: Ci sono indicazioni alla terapia intermittente con CSI in età pre-scolare o in bambini con wheezing virale ricorrente?

Quesito n.5: ASMA e CSI: Quali sono le molecole e i relativi dosaggi?

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA


CONSENSUS SIP-SIMRI-SIAIP-SIPPS-SICUP– SIMA-SIMEUP-FIMP

WHEEZING IN ETA' PRESCOLARE

Quesito 4: Ci sono indicazioni alla terapia intermittente con CSI in b. in età pre-scolare, o con wheezing virale ricorrente?

Nel caso di un bambino asmatico in età pre-scolare, o con wheezing virale ricorrente, è molto difficile convincere i genitori a fare terapie di fondo e, per tale motivo si sono cercate possibili alternative. Una di queste è rappresentata dalla “terapia intermittente” (8–10 giorni) con alto dosaggio di steroide inalatorio in aggiunta al salbutamolo al primo segno di infezione respiratoria, poichè in età prescolare il trigger delle riacutizzazioni sono soprattutto le infezioni respiratorie.

LINEE GUIDA

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
BTS-SIGN 2016	SI		I (sistema SIGN)	Elevata qualità metodologica (non contiene raccomandazioni sulla terapia intermittente)
LG NICE 2017	SI		I	Elevata qualità metodologica
Technical report				
GINA 2018	NO		O (solo LoE)	Moderata qualità metodologica

➤ Bambini di età inferiore ai 5 anni con asma o wheezing virale ricorrente

Le LG BTS 2016, non prevedono affatto l'utilizzo dello CSI in caso di riacutizzazione asmatica acuta

Le LG NICE Non fanno menzione all'utilizzo intermittente degli CSI come modalità terapeutica

Le GINA 2018 *Per i bambini con wheezing virale intermittente e senza sintomi nei periodi intercorrenti intermedi nei quali i beta 2 per via inalatoria I non siano sufficienti, la terapia intermittente con CSI le può essere presa in considerazione, ma a causa del rischio di effetti collaterali questa scelta terapeutica dovrebbe essere considerato solo se il medico è certo che il trattamento verrà utilizzato in modo appropriato*

➤ *Per quanto riguarda i risultati analizzati delle RS ne abbiamo prese in considerazione tre:*

- *Nella RS di Rodrigo GJ 2014 i risultati non mostrano differenze significative per quanto riguarda la frequenza delle esacerbazioni di asma tra i pazienti che ricevevano terapia giornaliera con CSI e quelli che ricevevano invece terapia intermittente RR 0.96% (IC 95% 0.96-1.06 p= 0.40).*
- Nella **RS Cochrane** di Chong 2015 vi è un numero insufficiente di pazienti arruolati per poter giungere ad una conclusione

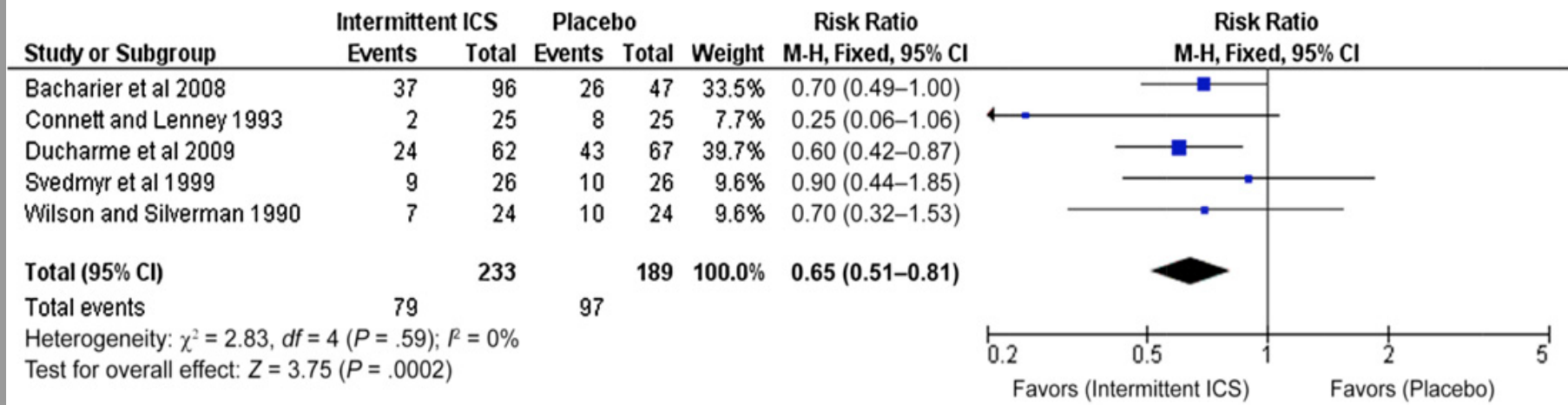
Preventing Exacerbations in Preschoolers with

Recurrent Wheeze: A Meta-analysis *Kaiser SV et al PEDIATRICS 2016; 1(37)*

22 studi, bambini di età < 6 con asma o wheezing virale ricorrente, escludendo b < 2 a. per evitare di includere bambini affetti da bronchiolite. Degli studi inclusi 16 analizzano l'efficacia della terapia giornaliera di CSI vs placebo e 5 di questi analizzano invece l'efficacia della terapia intermittente con CSI ad alto dosaggio in bambini, in età prescolare con wheezing ricorrente

Nei bambini con asma intermittente o wheezing virale si registra un numero di riacutizzazioni ridotte con CSI intermittente a dosi elevate, somministrati in maniera preventiva rispetto al placebo.

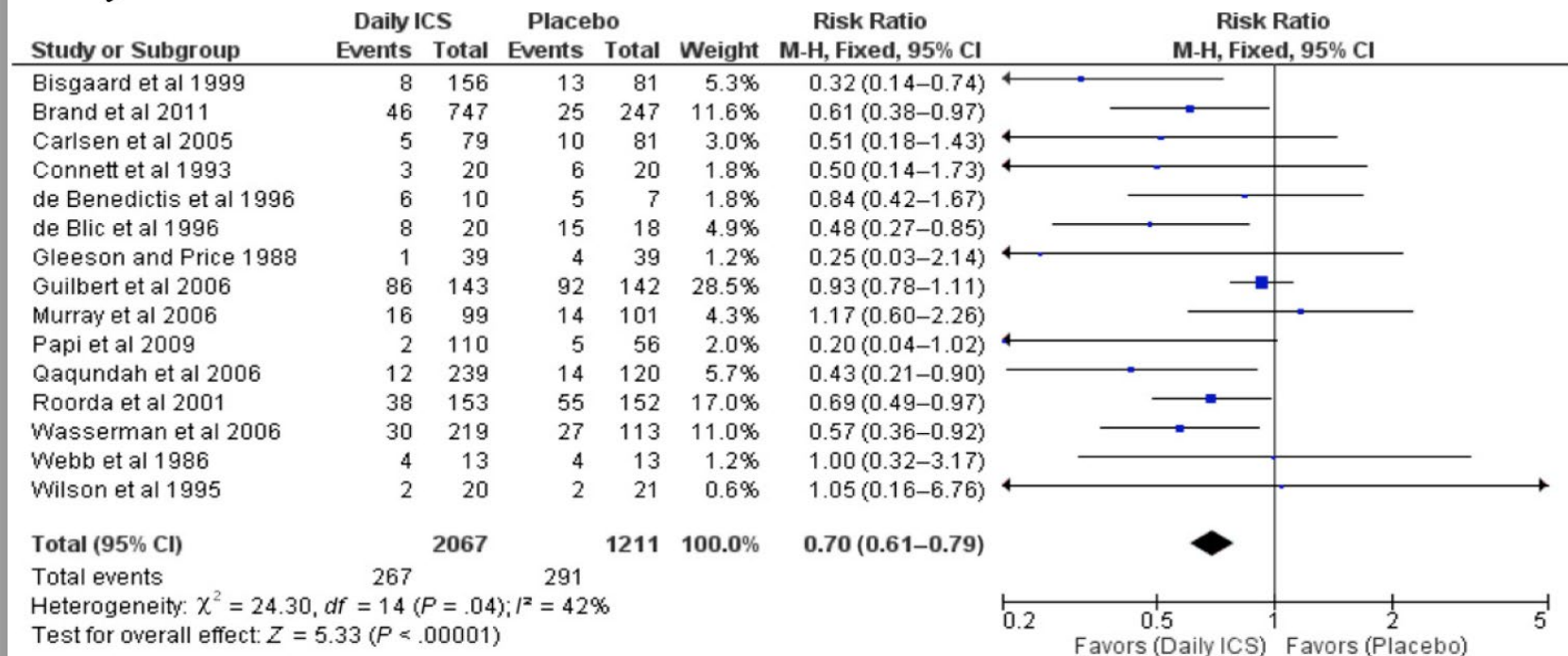
II. Intermittent ICS versus Placebo



22 studi, bambini di età < 6 con asma o wheezing virale ricorrente, escludendo b < 2 a. per evitare di includere bambini affetti da bronchiolite. Degli studi inclusi 16 analizzano l'efficacia della terapia giornaliera di CSI vs placebo e 5 di questi analizzano invece l'efficacia della terapia intermittente con CSI ad alto dosaggio in bambini, in età prescolare con wheezing ricorrente

Nei bambini con asma persistente riduzione delle esacerbazioni con CSI giornalieri rispetto a placebo (8 studi, N = 2505, RR 0,56, IC 95%, 0,46-0,70, NNT = 11) e **rispetto a montelukast** (1 studio, N = 202; RR 0,59; IC 95%, 0,38-0,92).

I. Daily ICS versus Placebo



WHEEZING IN ETA' PRESCOLARE

Quesito 4: Ci sono indicazioni alla terapia intermittente con CSI in b. in età prescolare, o con wheezing virale ricorrente?

Raccomandazioni:

In conclusione, dalle evidenze incluse, di qualità moderata, si evince che anche nella popolazione prescolare con asma intermittente o wheezing virale ricorrente, i CSI somministrati per un periodo di 7-10 giorni, all'inizio di un'infezione alte vie respiratorie avrebbero un ruolo nel ridurre la gravità e la frequenza delle riacutizzazioni asmatiche che necessitano dell'utilizzo di steroide orale.

MA

- Bambini di eta' inferiore ai 5 anni con asma o wheezing virale ricorrente

MA

I pochi studi inclusi, hanno pero' **modalita' di somministrazione, scelta dello steroide inalatorio dosaggi**, periodi di **follow-up** (dalle 12 alle 52 settimane) molto differente tra loro. **Vi sono pertanto delle remore a raccomandare un'utilizzo estensivo di tale modalita'** dato il possibile utilizzo di cicli multipli di steroide inalatorio ad altissime dosi nel corso dell'anno, a bambini con frequenti infezioni virali delle alte vie respiratorie. Alcuni degli studi inclusi, hanno inoltre, messo in evidenza una riduzione delle velocita' di crescita. A tale proposito uno studio di follow-up citato nella RS di Kaiser (Guilbert 2011) sostiene che i bambini in terapia con somministrazioni quotidiane di CSI di eta' < 2 anni o peso < 15Kg sono a rischio piu' elevato di disturbi dell'accrescimento staturale. Da qui discende **la raccomandazione che i bambini in terapia continuativa con CSI o intermittente ad alto dosaggio dovrebbero essere sempre monitorati ed il farmaco dovrebbe essere utilizzato al dosaggio piu' basso possibile** per mantenerne l'efficacia terapeutica

Quesito 1: Quando è indicata la terapia di fondo con CSI e con quali modalità deve essere effettuata?

Quesito 2: Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa (Step-Up 2° > 3°)?

Quesito 3: I corticosteroidi inalatori (CSI) sono la prima scelta per una terapia di fondo in età prescolare?

Quesito 4: Ci sono indicazioni alla terapia intermittente con CSI in età pre-scolare o in bambini con wheezing virale ricorrente?

Quesito n.5: ASMA e CSI: Quali sono le molecole e i relativi dosaggi?

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

CONSENSUS SIP-SIMRI-SIAIP-SIPPS-SICUP– SIMA-SIMEUP-FIMP

Quesito n.5 ASMA – CSI: Quali sono le molecole e i relativi dosaggi?

Linee guida BTS/SIGN 2016

Dosaggi CSI in bambini < 12 anni

	Dose molto bassa	Dose bassa	Dose media [#]
pMDI con distanziatore			
Beclometasone dipropionato	50 mcg 2 puff per 2 volte/die	100 mcg 2 puff per 2 volte/die	100 mcg 2 puff per 2 volte/die
Ciclesonide	-	80 mcg 2 puff/die	160 mcg 2 puff/die
Fluticasone propionato	50 mcg 1 puff per 2 volte/die	50 mcg 2 puff per 2 volte/die	125 mcg 2 puff per 2 volte/die
DPI			
Beclometasone	-	100 mcg 1 puff per 2 volte/die	100 mcg 2 puff per 2 volte/die
Budesonide	100 mcg 1 puff per 2 volte/die	100 mcg 2 puff per 2 volte/die	200 mcg 2 puff per 2 volte/die
Fluticasone propionato	50 mcg 1 puff per 2 volte/die	100 mcg 1 puff per 2 volte/die	250 mcg 1 puff per 2 volte/die
Mometasone	-	200 mcg 1 puff per 2 volte/die	-

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

CONSENSUS SIP-SIMRI-SIAIP-SIPPS-SICUP– SIMA-SIMEUP-FIMP

Quesito n.5 ASMA – CSI: Quali sono le molecole e i relativi dosaggi?

Linee guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 2017

Dosaggi CSI in bambini di età compresa tra 5 e 12 anni

	Basse dosi pediatriche	Medie dosi pediatriche	Alte dosi pediatriche
Beclometasone dipropionato			
MDI "fine"	100-200 mcg/die in 2 dosi	300-400 mcg/die in 2 dosi	500-800 mcg/die
MDI "extra fine"*	100 mcg/die in 2 dosi	150-200 mcg/die in 2 dosi	300-400 mcg/die in 2 dosi
Budesonide			
DPI	100-200 mcg/die (in dose singola o in 2 dosi)	300-400 mcg/die (in dose singola o in 2 dosi)	500-800 mcg/die in 2 dosi
Ciclesonide			
MDI	80 mcg/die in dose singola	160 mcg/die (in dose singola o in 2 dosi)	240-320 mcg/die in 2 dosi
Fluticasone propionato			
MDI e DPI	100 mcg/die in 2 dosi	150-200 mcg/die in 2 dosi	250-400 mcg/die in 2 dosi

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

CONSENSUS SIP-SIMRI-SIAIP-SIPPS-SICUP– SIMA-SIMEUP-FIMP

Quesito n.5 ASMA – CSI: Quali sono le molecole e i relativi dosaggi?

Linee guida GINA 2018

Dosaggi CSI in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Bambini 6 – 11 anni			
Molecola	Dose giornaliera (mcg)		
	Bassa	Media	Alta
Beclometasone dipropionato (CFC)*	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionato (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (aerosol)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonide	80	>80-160	>160
Fluticasone furoato (DPI)	n.a.	n.a.	n.a.
Fluticasone propionato (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionato (HFA)	100-200	>200-500	>500
Mometasone furoato	110	≥220-≤440	≥440
Triamcinolone acetoneide	400-800	>800-1200	>1200

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

CONSENSUS SIP-SIMRI-SIAIP-SIPPS-SICUP– SIMA-SIMEUP-FIMP

Quesito n.5 ASMA – CSI: Quali sono le molecole e i relativi dosaggi?

Differenze tra GINA, NICE e BTS/SIGN (bambini 6-11 anni)

		Molecole e dosaggi giornalieri	
Linea guida	Dose giornaliera	Beclometasone (HFA) mcg	Fluticasone FP (HFA) mcg
BTS/SIGN 2016	Molto bassa	100	50
(età <12 anni)	Bassa	200	100
	Media	400	250
NICE 2017	Bassa	50-100	100-200
(età <16 anni)	Media	>100-200	>200-500
	Alta	>200	>500
GINA 2018	Bassa	50-100	100-200
(6-11 anni)	Media	>100-200	>200-500
	Alta	>200	>500

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

CONSENSUS SIP-SIMRI-SIAIP-SIPPS-SICUP– SIMA-SIMEUP-FIMP

Differenti limiti di impiego dei CSI in Italia rispetto all'età

CSI come monocomponenti **somministrati tramite nebulizzatori** disponibili in Italia e corrispettivi limiti riguardanti il relativo impiego in ambito pediatrico:

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

CSI come monocomponenti **somministrati tramite DPI e pMDI** disponibili in Italia e corrispettivi limiti riguardanti il relativo impiego in ambito pediatrico:

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

9° Congresso Pediatria&Innovazione

Giornate di Formazione in
Scienze Infermieristiche



Napoli 15 - 16 Novembre 2019
Complesso didattico di Santa Patrizia

Presidente del Congresso
Michele Miraglia del Giudice

Segreteria Scientifica
Rachele G. Antignani
Carlo Capristo
Fabio Decimo
Nunzia Maiello
Guglielmo Scala

Segreteria Organizzativa
:E MEETING&CONSULTING

Via Michele Mercati, 33 - 00197 Roma - Tel. 06 80693320 - Fax 06 3231136
pediatriaeninnovazione@emec-roma.com - www.emec-roma.com



Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Pediatrica

SIAIP CAMPANIA



Grazie

Patrocini richiesti:



Complesso Didattico di Santa Patrizia
Università degli Studi della Campania
Luigi Vanvitelli



Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis.

Sobieraj DM et al JAMA 2018 Apr 10;319(14):1485-1496

AIM: The analyses included 16 randomized clinical trials (N = 22 748 patients), 15 of which evaluated SMART as a combination therapy with budesonide and formoterol in a dry-powder inhaler

Among patients aged 12 years or older (n = 22 524; mean age, 42 years), **SMART was associated with a reduced risk of asthma exacerbations** compared with the same dose of inhaled corticosteroids and LABA as the controller therapy (RR, 0.68 [95% CI, 0.58 to 0.80]; and a higher dose of inhaled corticosteroids and LABA as the controller therapy (RR, 0.77 [95% CI, 0.60 to 0.98]; Similar results were seen when SMART was compared with inhaled corticosteroids alone as the controller therapy.

Among patients aged 4 to 11 years (n = 341; median age, 8 [range, 4-11] years), **SMART was associated with a reduced risk of asthma exacerbations compared with a higher dose of inhaled corticosteroids as the controller therapy** (RR, 0.55 [95% CI, 0.32 to 0.94]; or the same dose of inhaled corticosteroids and LABA as the controller therapy (RR, 0.38 [95% CI, 0.23 to 0.63]).

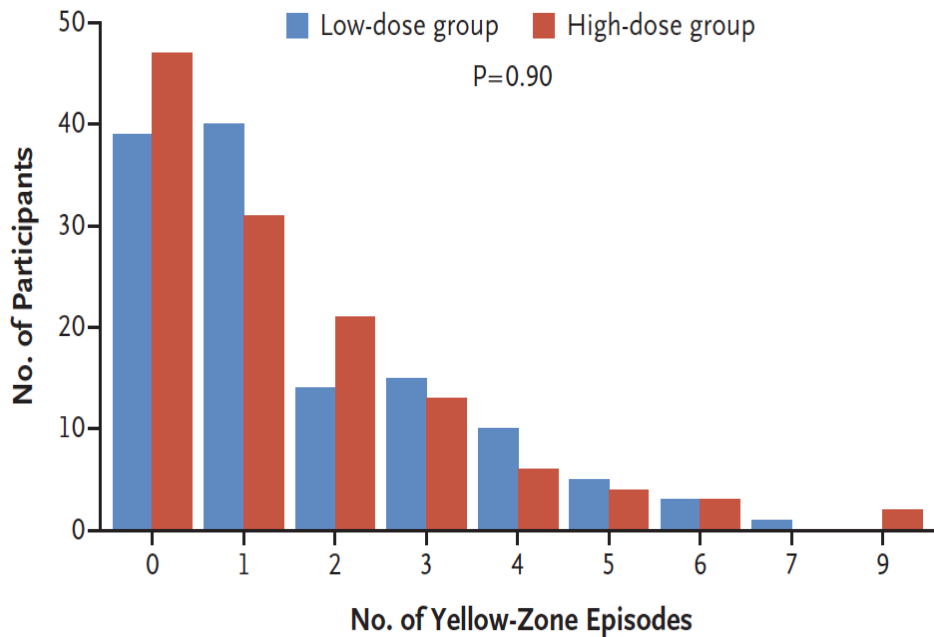
Evidence for patients aged 4 to 11 years was limited.



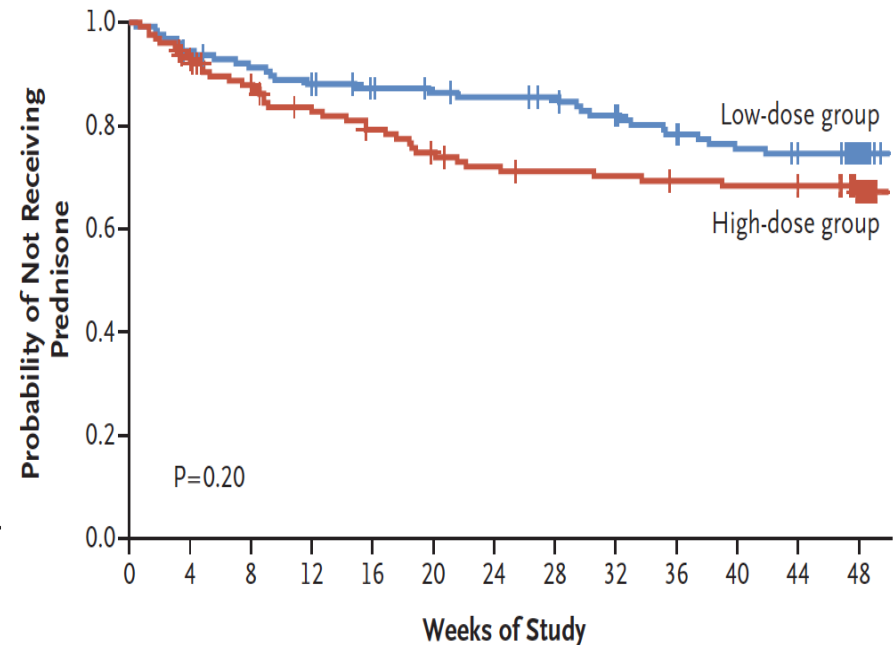
Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. Jackson D.J et al N Engl J Med 2018; 378;10

254 bambini, età 5-11 anni, con asma persistente da lieve a moderata trattati per 48 settimane con CSI a bassa dose di mantenimento (fluticasone propionato 88 µg BID) assegnati random a continuare la stessa dose (gruppo a basse dosi) o utilizzare una **dose quintuplicata** (gruppo ad alto dosaggio, fluticasone alla dose di 440 µg BID) **per 7 giorni ai primi segni di perdita del controllo dell'asma**

A Yellow-Zone Episodes



B Prednisone Use

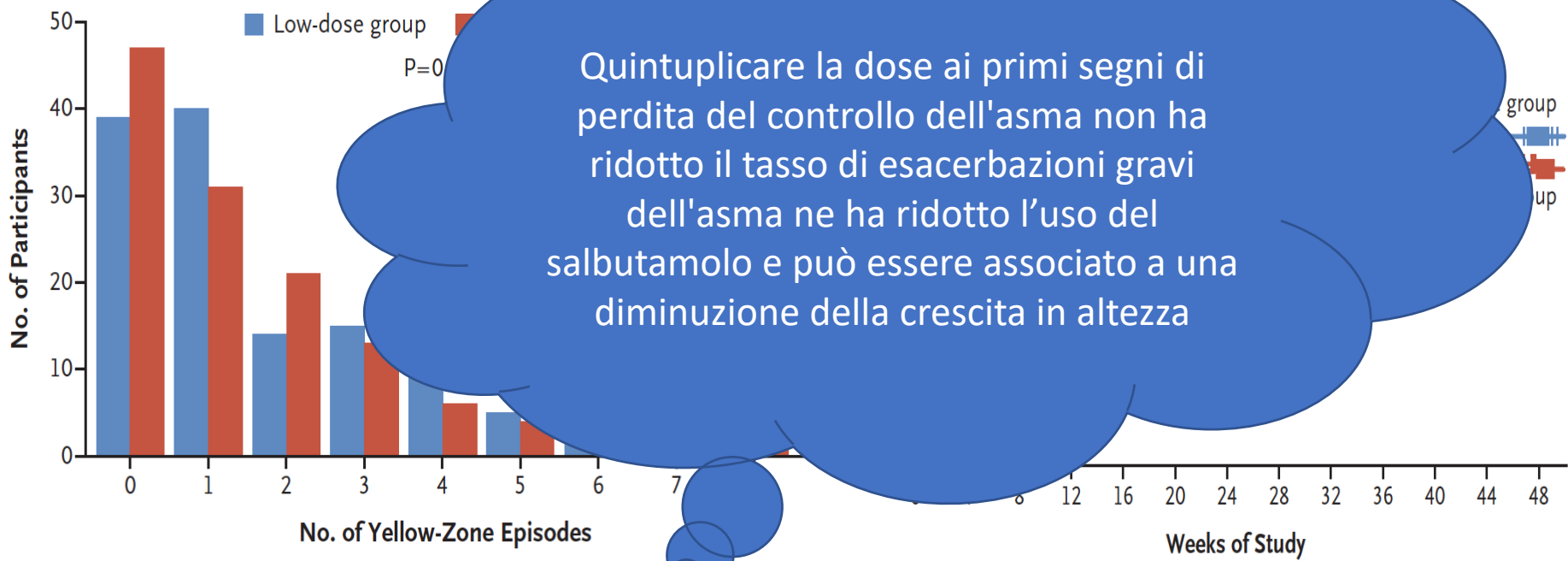




Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. Jackson D.J et al N Engl J Med 2018; 378;10

254 bambini, età 5-11 anni, con asma persistente da lieve a moderata trattati per 48 settimane con CSI a bassa dose di mantenimento (fluticasone propionato 88 µg BID) assegnati random a continuare la stessa dose (gruppo a basse dosi) o utilizzare una **dose quintuplicata** (gruppo ad alto dosaggio, fluticasone alla dose di 440 µg BID) **per 7 giorni ai primi segni di perdita del controllo dell'asma**

A Yellow-Zone Episodes

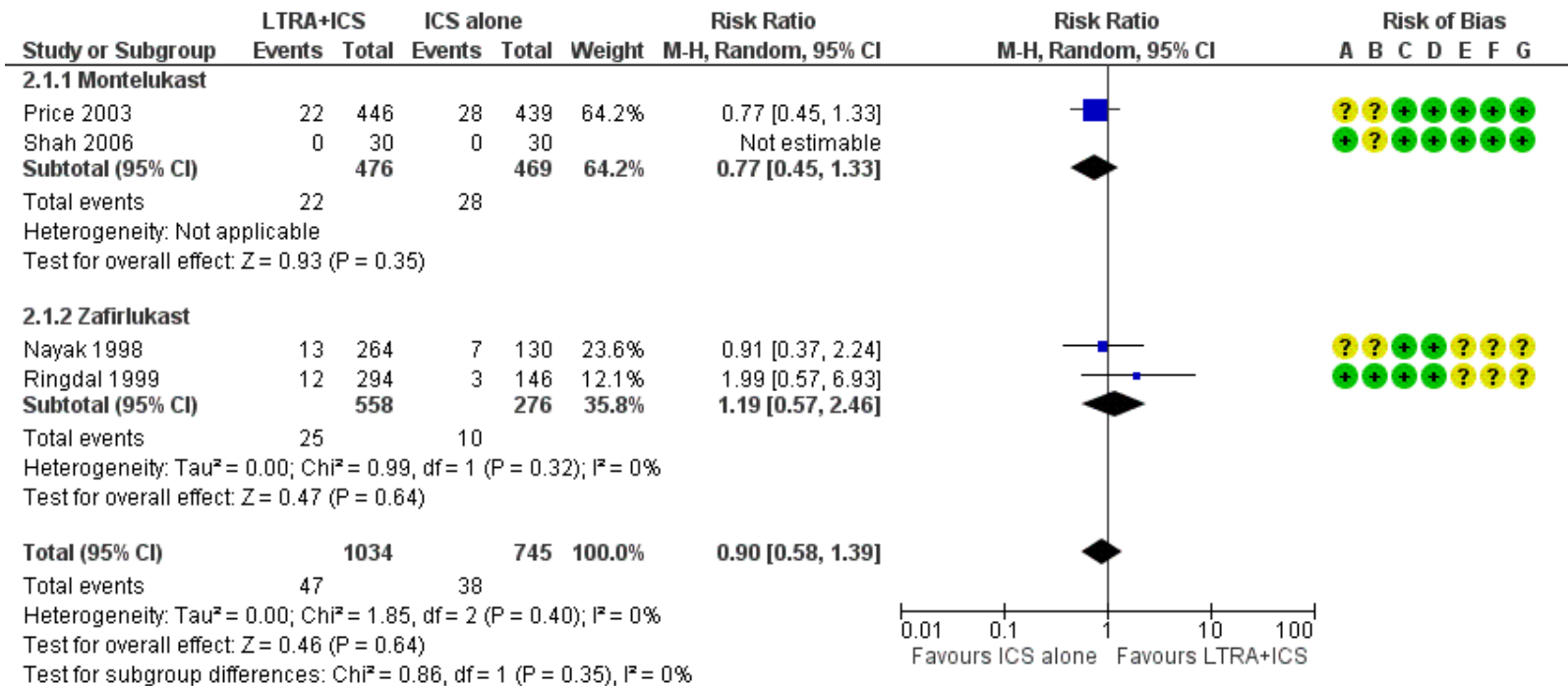


Quintuplicare la dose ai primi segni di perdita del controllo dell'asma non ha ridotto il tasso di esacerbazioni gravi dell'asma ne ha ridotto l'uso del salbutamolo e può essere associato a una diminuzione della crescita in altezza

Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma (Review)

Chauhan BF Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD010347

Anti-leukotrienes and inhaled corticosteroids versus HIGHER dose of inhaled corticosteroids, outcome: Participants with ≥ 1 exacerbation requiring oral corticosteroids



Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma (Review)

Chauhan BF Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD010347

Anti-leukotrienes and inhaled corticosteroids versus TAPERING dose of inhaled corticosteroids, outcome: 3.1 % Change from baseline ICS dose

