

# Approccio al bambino con asma

Salvatore Leonardi

UOC Broncopneumologia Pediatrica

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Universita' di Catania

Vittoria 30 gennaio 2016

# L'asma pediatrico è ancora un problema sanitario e sociale

- La più comune malattia cronica dell'infanzia, che interessa (dati USA) circa 6.2 milioni di bambini sotto i 18 anni.<sup>1</sup>
- Terza causa di ricovero ospedaliero tra i bambini < 15 anni; responsabile di oltre 600.000 ricoveri in PS (2002)<sup>1</sup>
- L'asma è la causa principale di assenteismo scolastico: oltre 14 milioni di giorni di scuola persi ogni anno<sup>2</sup>

1. American Lung Association. Asthma and children fact sheet. Available at: <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=44352>. Accessed March 15, 2006.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics Web site. National Health Interview Survey Data; 2003. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/asthma/asthma.htm>. Accessed March 15, 2006.

# In una classe di 30 bambini



è probabile  
che abbiano  
l'asma 2 o  
più bambini

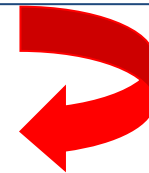
# L'asma è ancora sottodiagnosticata!

- ✓ Questionario basato sul protocollo International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)
- ✓ **2364** bambini dell'Irlanda del Nord e **2671** dalla Repubblica di Irlanda
- ✓ Età compresa prevalentemente tra 13-14 anni

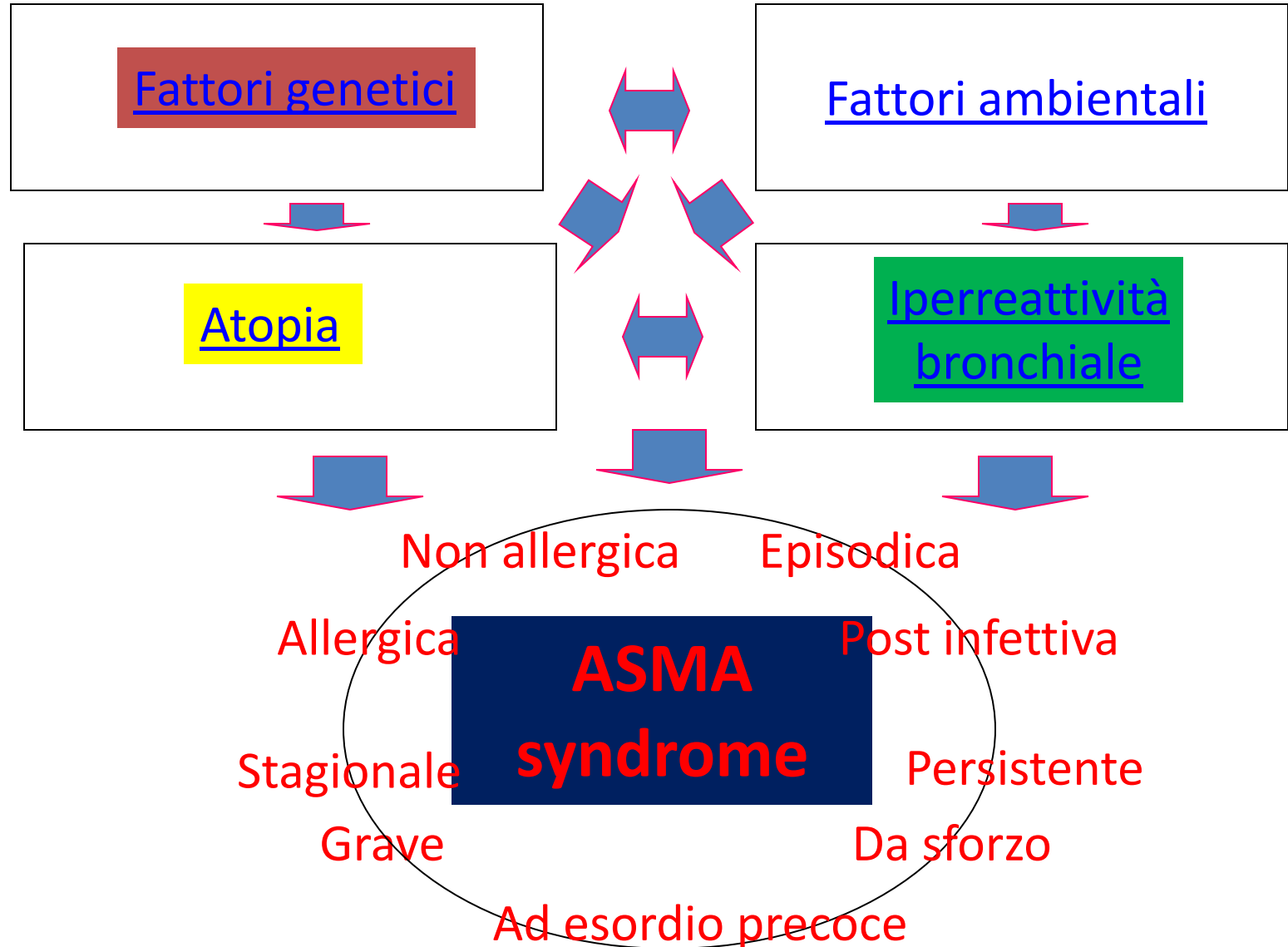
**Di quelli che avevano riportato:**

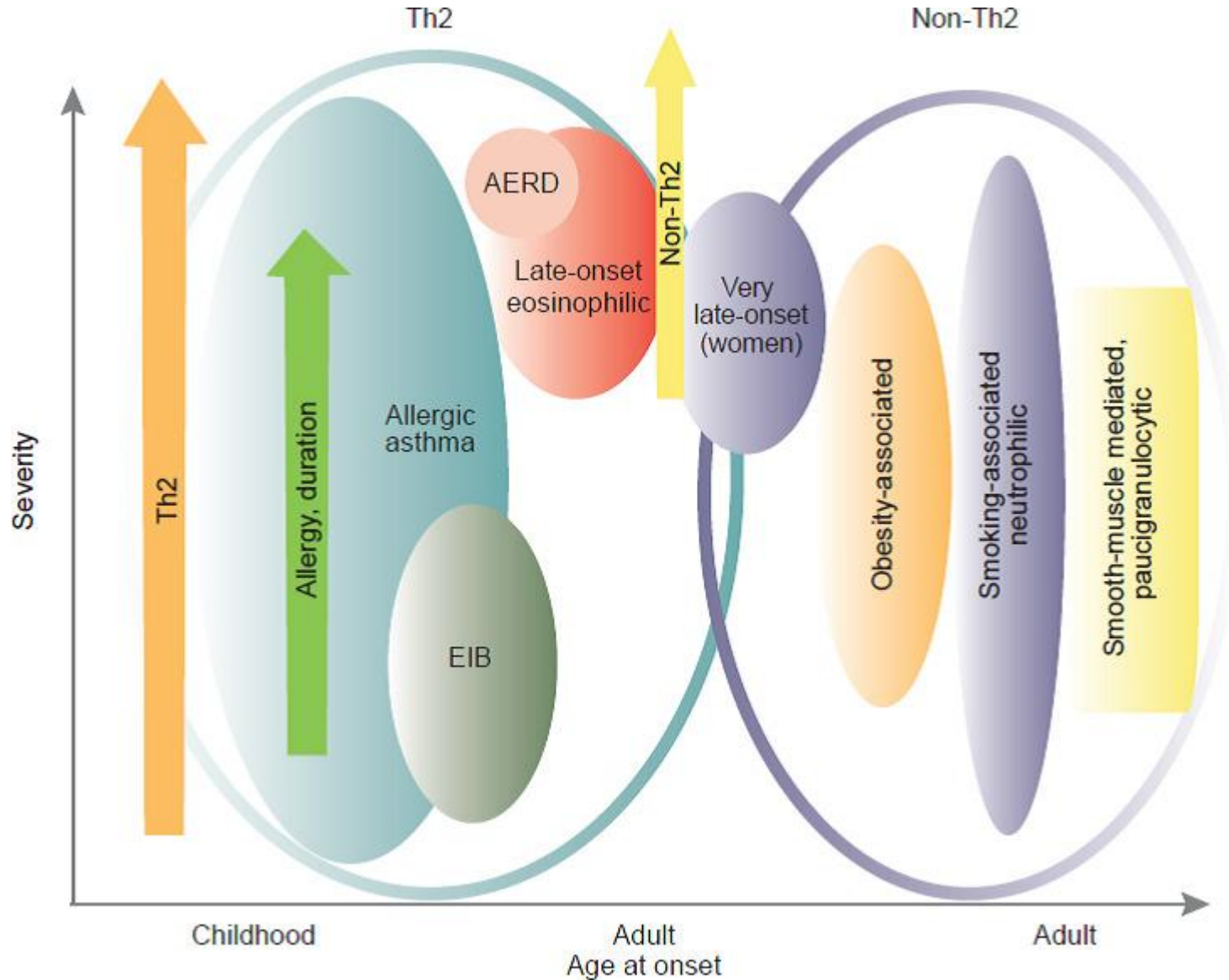
- 1)  $\geq 4$  episodi di wheezing nei 12 mesi precedenti:**
- 2)  $\geq 1$  notte con disturbi**
- 3) Interruzioni di attività quotidiane**
- 4) Difficoltà a parlare dovuti al wheezing**

**20-37% non erano stati diagnosticati né trattati per asma**



L'Asma è una malattia complessa, eterogenea,  
caratterizzata da numerose modalità di presentazione





Theoretical schematic of potential TH2 and non Th2-associated asthma phenotypes and endotypes



# Il 26,9% dei bambini asmatici non è adeguatamente controllato

*The Open Respiratory Medicine Journal, 2008, 2, 1-6*

## Not All Children with Under-Control Asthma are Controlled

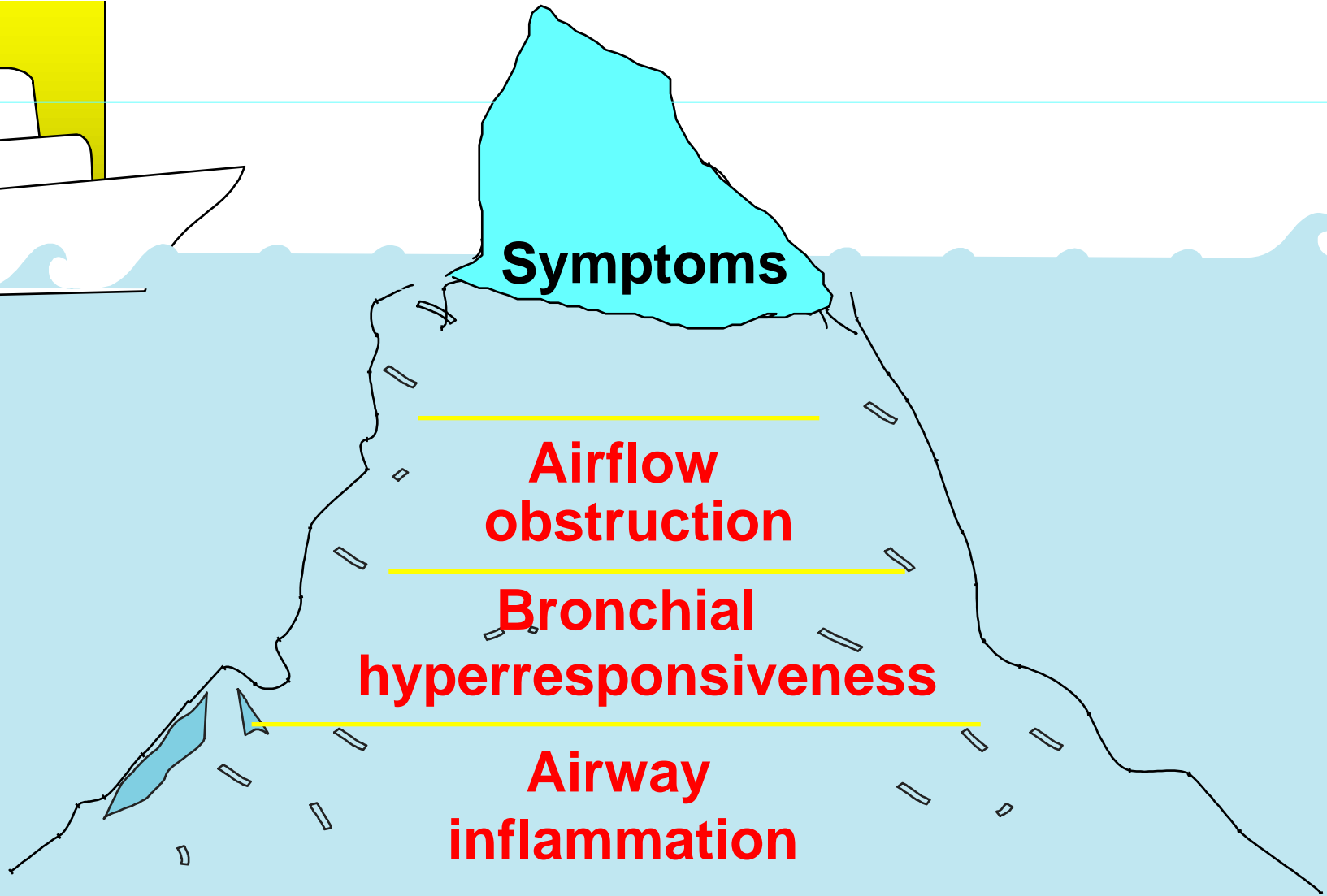
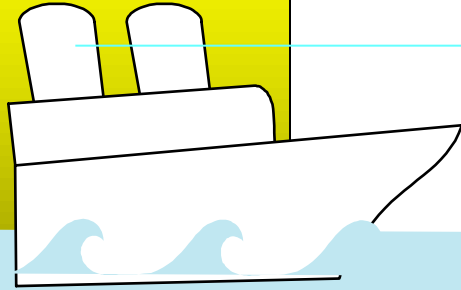
G. Ricci<sup>\*</sup>, A. Dondi, E. Calamelli, V. Dell'Omo, L. Pagliara, T. Belotti and M. Masi

*Department of Paediatrics, S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy*

		Under Control (n=98)		Not Under Control (n=36)	All Patients n=134
		Negative Bronchodilation Test (n=81)	Positive Bronchodilation Test (n=17)		
Controller medications	ICS <sup>*</sup>	50 (51%)	8 (47%)	17 (47%)	67 (50%)
		42 (52%)			
	ICS <sup>*</sup> + LABA <sup>†</sup>	11 (11%)	2 (12%)	6 (17%)	17 (13%)
		9 (11%)			
	Only reliever medications	37 (38%)	7 (41%)	13 (36%)	50 (37%)
		30 (37%)			

ICS: inhaled corticosteroids; <sup>†</sup>LABA: long-acting  $\beta_2$  agonists; bronchodilation test was considered to be positive when  $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ ;  $\Delta FEV_1 = (FEV_1 \text{ postBD} - FEV_1 \text{ at baseline}) / FEV_1 \text{ at baseline}$ .

# A Lot Going On Beneath The Surface





# Controllo dell'Asma

---

- L'obiettivo principale del trattamento è ottenere il "buon controllo" dell'asma
- Tale indice composito include tutte le principali misure cliniche e funzionali, ed è realisticamente raggiungibile in una alta percentuale di pazienti
- Il solo controllo delle riacutizzazioni, senza tener conto dei sintomi quotidiani e del livello di funzione polmonare, non è sufficiente
- La rivalutazione periodica dell'ottenuto controllo permette di adeguare la terapia sia in step-up che in step-down

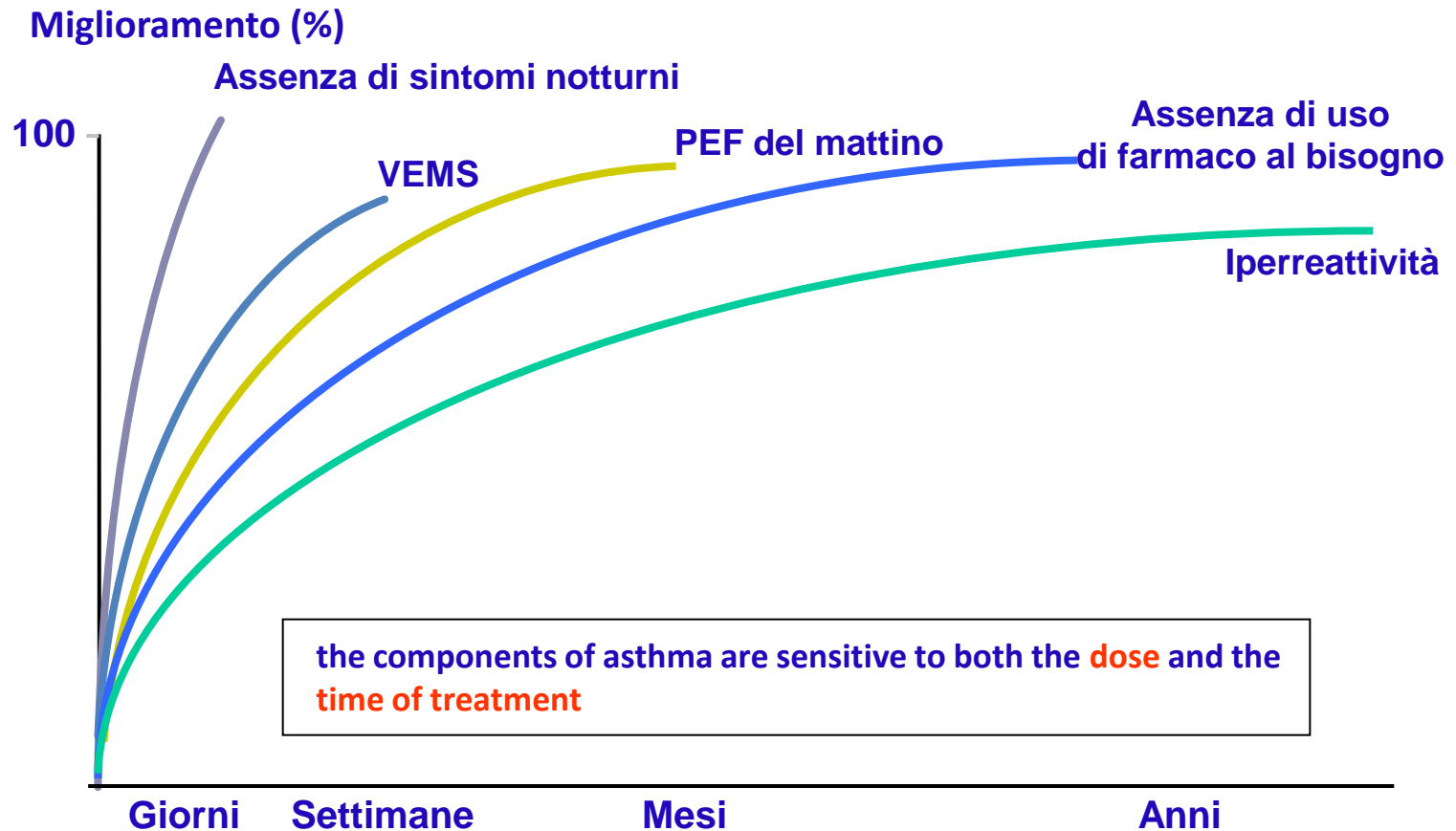
# Il controllo dell'asma

## LIVELLI DI CONTROLLO DELL'ASMA

CARATTERISTICHE	CONTROLLATO	PARZIALMENTE CONTROLLATO	NON CONTROLLATO
<i>Sintomi giornalieri</i>	Nessuno (<2/settimana)	>2/settimana	3 o più aspetti presenti nell'asma parzialmente controllato
<i>Limitazione delle attività</i>	Nessuna	Qualche	
<i>Sintomi notturni / risvegli</i>	Nessuno	Qualche	
<i>Necessità di farmaco al bisogno</i>	Nessuna (<2/settimana)	>2/settimana	
<i>Funzione polmonare (PEF o FEV<sub>1</sub>) §</i>	Normale	<80% del predetto o del personal best (se noto)	
<i>Riacutizzazioni</i>	Nessuna	1 o più per anno *	

*\* Qualsiasi riacutizzazione dovrebbe essere prontamente seguita da una revisione del trattamento di mantenimento per assicurarsi che esso sia adeguato*

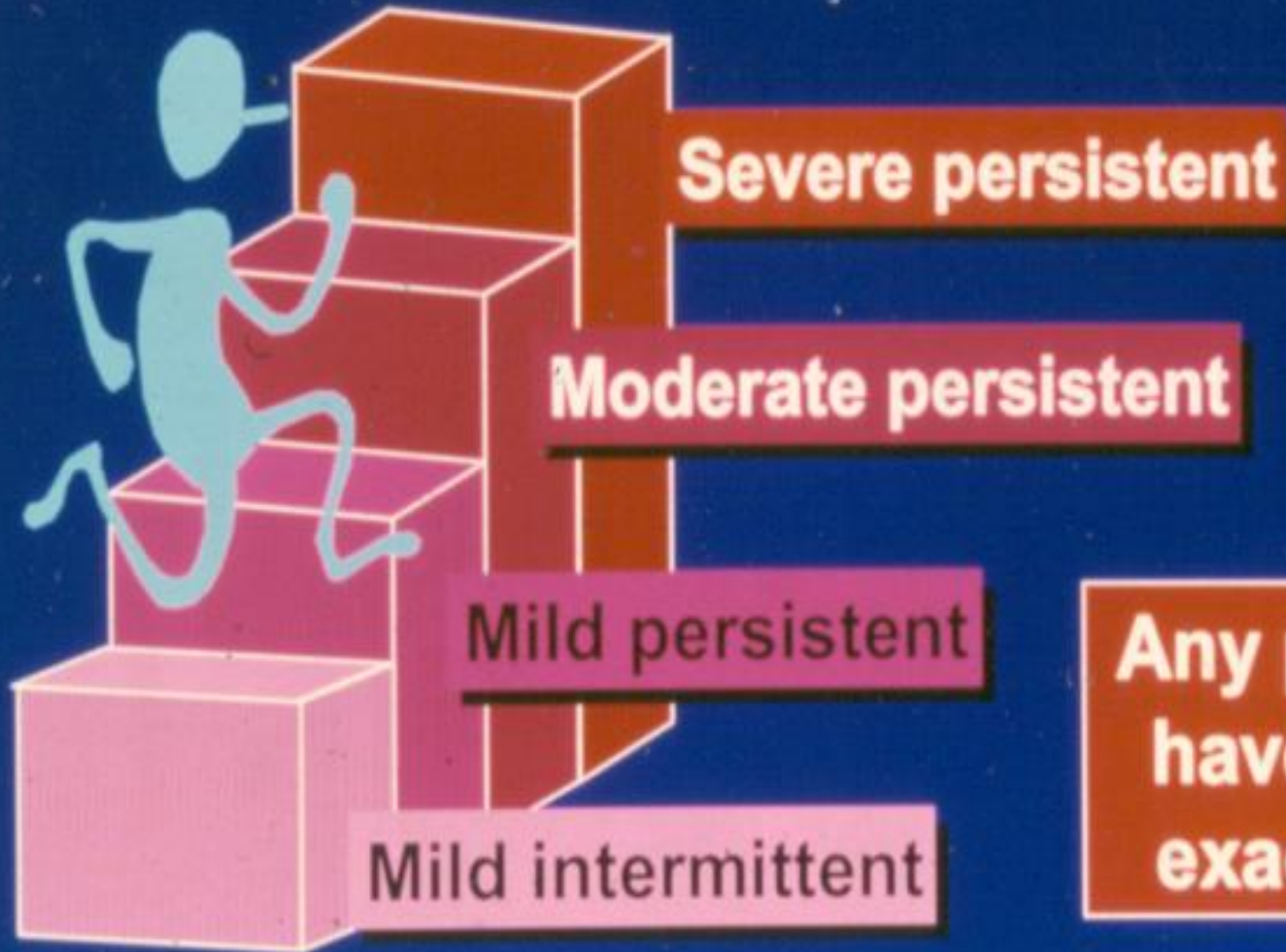
# Tempo necessario per ottenere il controllo dell'asma



# Classificazione di Gravità prima dell'inizio del trattamento

<b>CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ</b> Caratteristiche cliniche in assenza di terapia			
	<b>Sintomi</b>	<b>Sintomi notturni</b>	<b>FEV<sub>1</sub> o PEF</b>
<b>STEP 4</b> Grave Persistente	Continui Attività fisica limitata	Frequenti	FEV <sub>1</sub> ≤ 60% predetto Variabilità PEF > 30%
<b>STEP 3</b> Moderato Persistente	Quotidiani Attacchi che limitano L'attività	> 1 volta Alla settimana	FEV <sub>1</sub> 60 - 80% predetto Variabilità PEF > 30%
<b>STEP 2</b> Lieve Persistente	> 1 volta/settimana ma < 1 volta / giorno	> 2 volte al mese	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% predetto Variabilità PEF 20-30%
<b>STEP 1</b> Intermittente	< 1 volta/settimana	≤ 2 volte al mese	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% predetto Variabilità PEF < 20%

# Asthma severity is a continuum.



**Any patient can have a severe exacerbation.**

# Approccio a STEP per controllare i sintomi e minimizzare il rischio futuro

Ricordare:

- educazione al self management
- trattare fatt di rischio modificabili e comorbidità
- dare consigli su terapie e strategie non farmacologiche



- STEP UP: in caso di riacutizzazioni e non controllo (dopo check di diagnosi, tecnica inalatoria, aderenza)
- STEP DOWN: sintomi controllati per almeno 3 mesi + basso rischio di riacutizzazioni. Non consigliato sospendere ICS.



	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
CONTROLLER Opzione di scelta		Basse dosi di ICS	Basse dosi di ICS/LABA	Medie/alte ICS/LABA	Invio a specialista per add on es anti IgE
CONTROLLER Opzione alternativa	Considerare basse dosi di ICS	LTRA Basse dosi di teofillina	Dosi medie/alte di ICS; basse dosi di ICS+LTRA o teofillina	Alte dosi di ICS +LTRA o teofillina	Aggiunta di basse dosi di OCS
RELIEVER	SABA al bisogno		SABA al bisogno o ICS/formoterolo a basse dosi		

- Bambini 6-11 anni: no teofillina; STEP 3, opzione di scelta è ICS a dosi medie



# **IL PIANO TERAPEUTICO**

**TERAPIA DI FONDO**

# Asthma can be a difficult diagnosis in young children

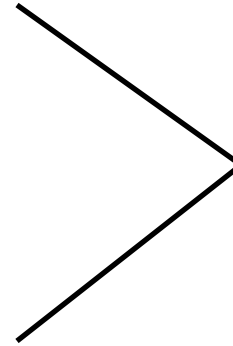
- On the one hand, asthma is frequently under/misdiagnosed
  - Consider in face of
    - chronic/recurrent cough even in the absence of wheeze
    - recurrent pneumonia, bronchitis, bronchiolitis
- On the other hand, not all wheeze and cough are caused by asthma



# The Wheezing Infant and Child

## Causes of small airways obstruction

- Asthma
- GERD
- Bronchiolitis (viral)
- Cystic Fibrosis (1:3,000)
- Others:
  - Bronchopulmonary Dysplasia (mixed Lg and Sm a/w)
  - Immunodeficiency (especially IgA -- 1:600)
  - Congenital Heart Disease with Pulm HTN or CHF/pulmonary edema (rare!)
  - Smoking (“Passive Smoking” - not rare, unfortunately!)
  - Primary Ciliary Dyskinesia (~1:16,000?)



**“The Big 4”**

# Il problema dei “non responders”

- La mancata risposta al trattamento e' un fenomeno comune a tutti i farmaci per l'asma
- e' stata infatti osservata per i beta 2 agonisti a lunga durata d'azione e per quelli ad azione rapida, per gli steroidi per via inalatoria e per gli steroidi sistemici, per gli antileucotrieni (Szefer SJ. et al JACI 2005)
- Pertanto una valutazione alle diverse strategie farmacologiche proposte deve essere sempre attentamente eseguita in ogni paziente con asma indipendentemente dalla scelta terapeutica adottata.

**Bambini <12 anni**

RIDUZIONE

AUMENTO

STEP DI TRATTAMENTO

STEP 1

STEP 2

STEP 3

STEP 4

STEP 5

Educazione all' asma

Controllo ambientale

Somministrazione  $\beta$ 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione

Somministrazione  $\beta$ 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione

Scelta uno

Scelta uno

Aggiungere uno o più

Aggiungere uno o entrambi

Sintomi < 1 volta/settimana

Bassa dose di ICS\*

Media o alta dose di ICS

Media o alta dose di ICS più  $\beta$ 2-agonisti a lunga azione

Glucocorticosteriodi orali

Sintomi notturni <2 volte al mese

Trasformatore di leucotrieni\*\*

Bassa dose di ICS+LABA<sup>o</sup>

Trasformatore di leucotrieni

Trattamento con anti Ig-E

FEV1 > 80% predetto

Bassa dose di ICS più trasformatore di leucotrieni\*\*

Rilascio sostenuto di teofillina

Bassa dose di ICS più rilascio sostenuto di teofillina

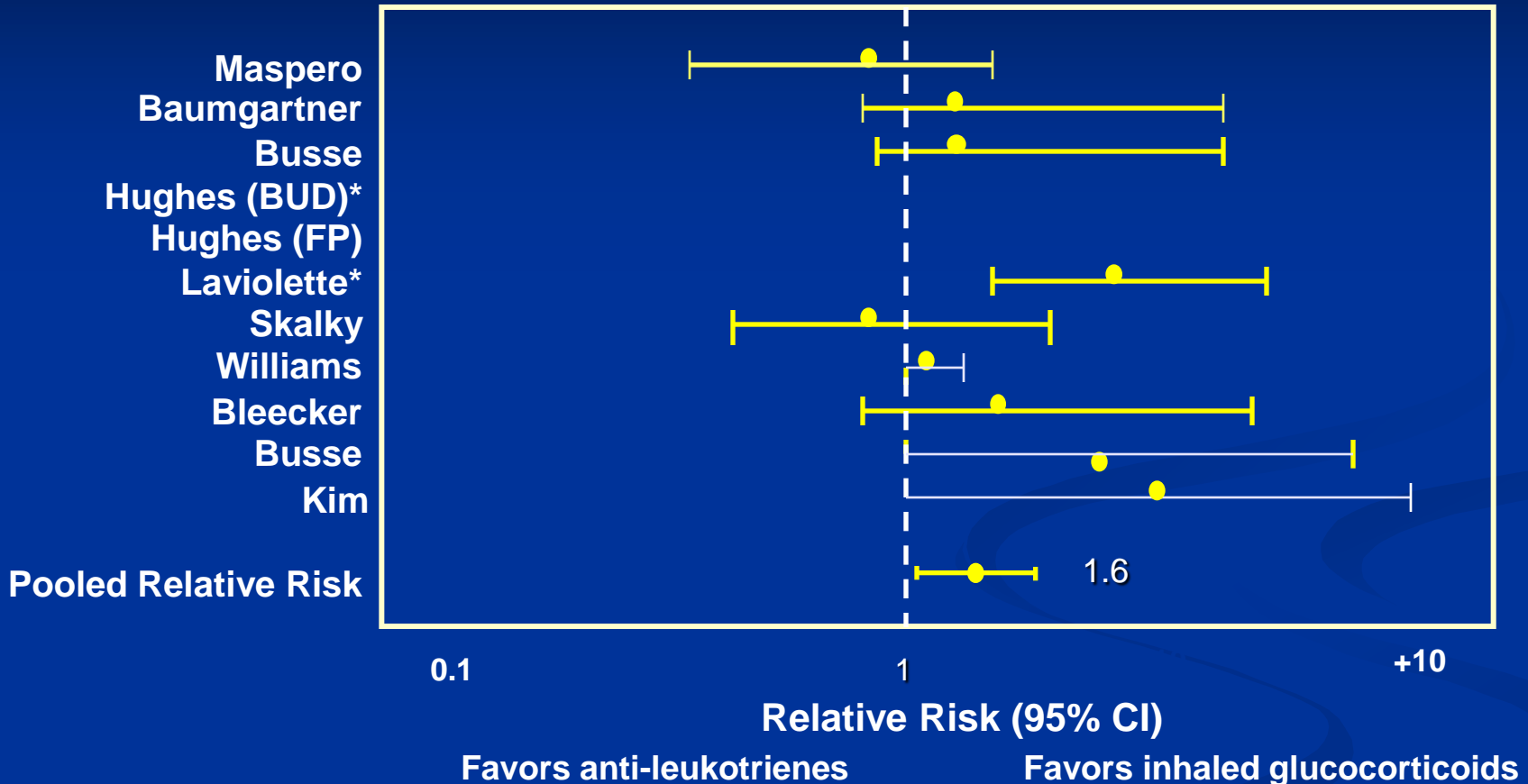
\*glucocorticosteroidi inalati

\*\*recettori antagonisti o inibitori di sintesi

<sup>o</sup> Autorizzaione LABA: salmeterolo > 4 anni; Formeterolo > 6 anni



# ICS Are More Effective at Decreasing Asthma Exacerbations Than Anti-leukotriene Agents



Results not affected by type of medication, methods, analysis, publication status or funding source. Insufficient evidence in children.

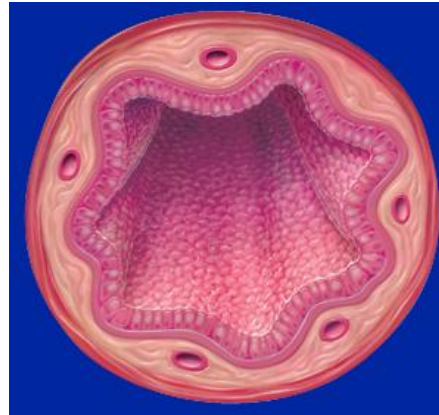
\* No exacerbations reported



# Montelukast with a Steroid Targets Dual Pathways of Inflammation

## Montelukast

blocks the effects of cysteinyl leukotrienes



## Inhaled steroids

block steroid-sensitive mediators

## Complementary Effect

- **Montelukast blocks the cysteinyl leukotriene pathway of asthmatic inflammation**
- **Steroids do NOT inhibit the formation of cysteinyl leukotrienes in the airways of patients with asthma**

**METHODS:** We enrolled children and adolescents with mild persistent asthma aged 5-18 years from five clinical centres in the USA. A computer-generated randomisation sequence, stratified by clinical centre and age group, was used to randomly assign participants to one of four treatment groups: twice daily beclomethasone with beclomethasone plus albuterol as rescue (combined group); twice daily beclomethasone with placebo plus albuterol as rescue (daily beclomethasone group); twice daily placebo with beclomethasone plus albuterol

**Conclusions: Children with mild persistent asthma should not be treated with rescue albuterol alone and the most effective treatment to prevent exacerbations is daily inhaled corticosteroids.**

Lancet. 2011 Feb 19;377(9766):650-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62145-9. Epub 2011 Feb 14.

**Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.**

Martinez FD<sup>1</sup>, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Bade E, Covar RA, Friedman NJ, Guilbert TW, Heidarian-Raissy H, Kelly HW, Malka-Rais J, Mellon MH, Sorkness CA, Taussig L.



# Steroidi per inalazione

- 1. La più efficace terapia di controllo dell'asma persistente ad ogni grado di gravità ( evidenza A)**
2. Il trattamento a lungo termine riduce la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni
3. Riduce la necessità di assumere steroidi per via sistemica.
4. Riduce l'esigenza di visite d'urgenza e di ricovero in ospedale
- 5. Le dosi richieste per ottenere il massimo risultato dipendono da gravità, combinazione farmaco / inalatore , età , epoca d'inizio della terapia in rapporto all'inizio dei sintomi**
6. Non è associato ad aumento dell'osteoporosi o da fratture ossee ne a diminuzione della crescita
7. Ottenuto e mantenuto il controllo dei sintomi **per almeno 3 mesi**, si può tentare una graduale riduzione e/o sospensione della terapia di mantenimento

# Bambini <12 anni

RIDUZIONE

AUMENTO

## STEP DI TRATTAMENTO

STEP 1

STEP 2

STEP 3

STEP 4

STEP 5

Educazione all' asma

Controllo ambientale

Somministrazione  $\beta$ 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione

Somministrazione  $\beta$ 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione

Scelta uno

Scelta uno

Aggiungere uno o più

Aggiungere uno o entrambi

Sintomi < 1 volta/settimana

Bassa dose di ICS\*

Media o alta dose di ICS

Media o alta dose di ICS più  $\beta$ 2-agonisti a lunga azione

Glucocorticosteriodi orali

Sintomi notturni <2 volte al mese

Trasformatore di leucotrieni\*\*

Bassa dose di ICS+LABA<sup>o</sup>

Trasformatore di leucotrieni

Trattamento con anti Ig-E

FEV1 > 80% predetto

Bassa dose di ICS più trasformatore di leucotrieni\*\*

Rilascio sostenuto di teofillina

Bassa dose di ICS più rilascio sostenuto di teofillina

\*glucocorticosteroidi inalati

\*\*recettori antagonisti o inibitori di sintesi

<sup>o</sup> Autorizzaione LABA: salmeterolo > 4 anni; Formeterolo > 6 anni



## Dose (mcg) giornaliera comparativa degli steroidi inalati in età pediatrica

<i>Farmaco</i>	<i>Dose bassa</i>	<i>Dose media</i>	<i>Dose alta</i>
Beclometasone	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Budesonide	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Ciclesonide	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Flunisolide	500 - 750	> 750 - 1250	> 1250
Fluticasone	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Mometasone	100 - 200	> 200 - 400	> 400

\* I dosaggi comparativi devono essere valutati anche in considerazione dei diversi sistemi di erogazione disponibili per ciascun composto (MDI, DPI, nebulizzatore) e delle caratteristiche fisiche del composto e del propellente utilizzato negli MDI.



# GLUCOCORTICOIDI E LABA: QUALE BENEFICIO?

# AZIONE SINERGICA DI $\beta_2$ LONG-ACTING E CSI

**CSI**

**$\beta_2$  Long-Acting**

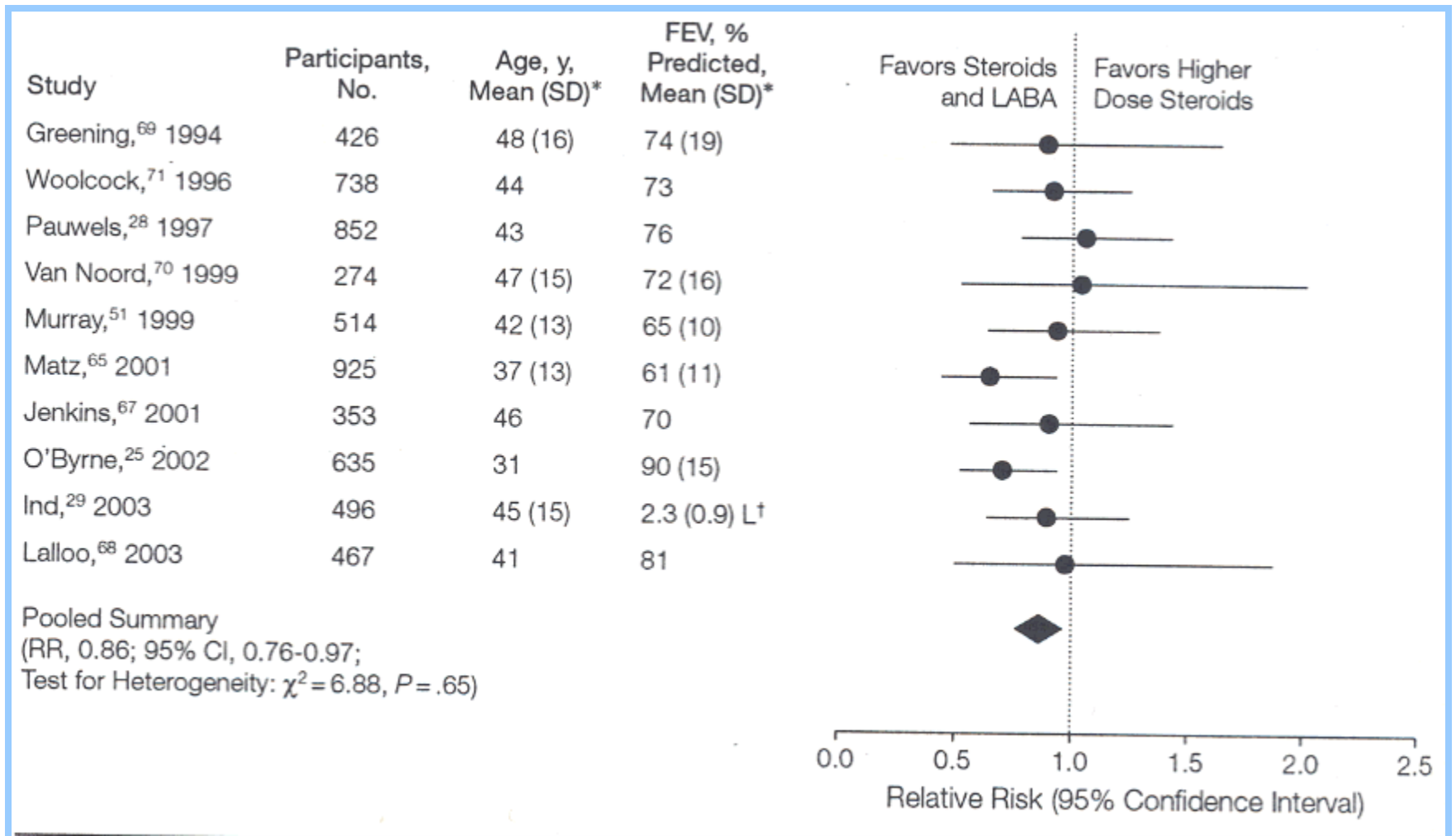
**Sensibilizzazione dei  
recettori glucocorticoidi**

**Aumento del numero dei  
recettori  $\beta_2$ -adrenergici**

**Maggiore efficacia  
antiinfiammatoria**

**Maggiore efficacia  
broncodilatatrice**

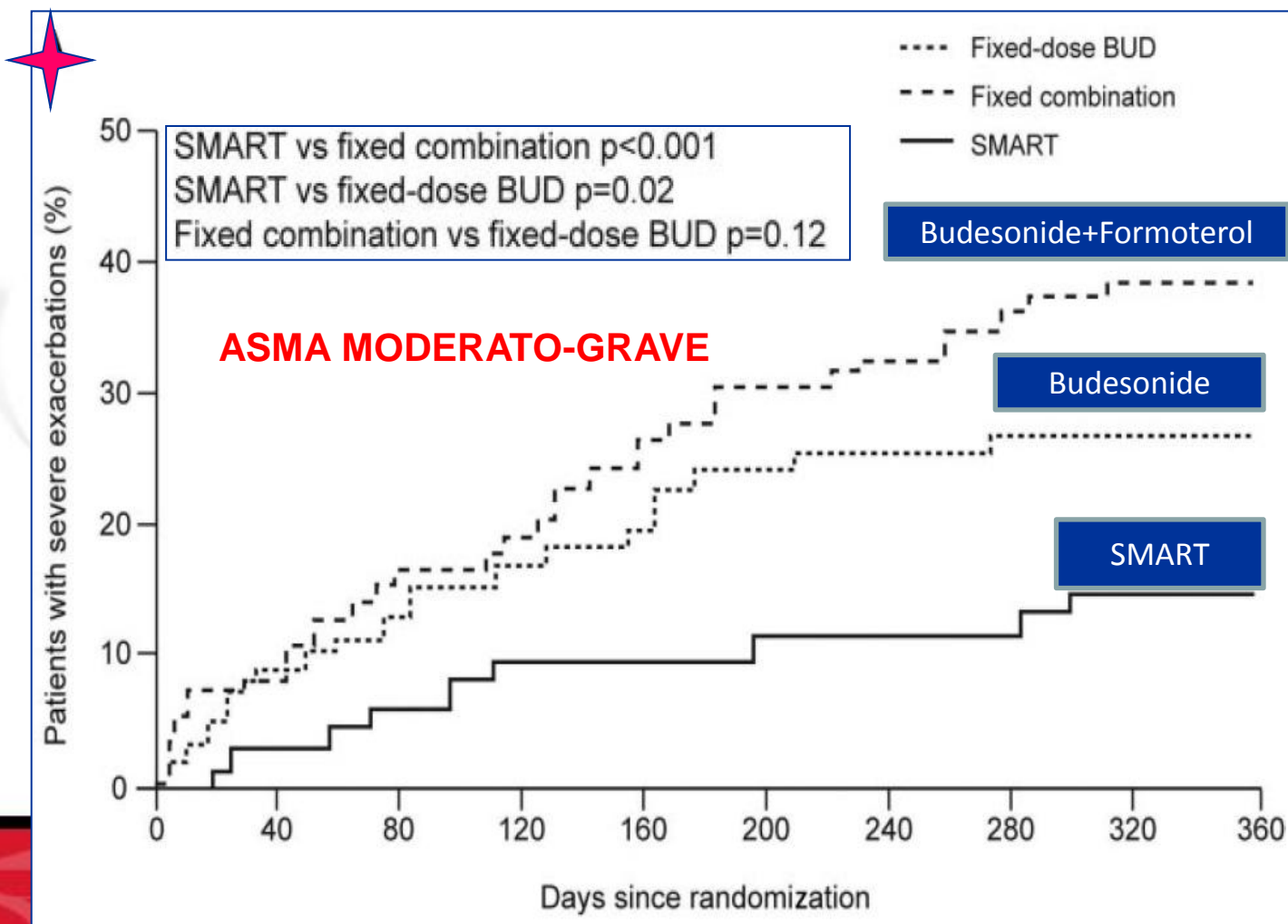
# Associazione ICS e LABA vs dosi piu' elevate di ICS



# Budesonide/Formoterol Maintenance Plus Reliever Therapy\*

A New Strategy in Pediatric Asthma

*Bisgaard H. et al. CHEST 2006; 130:1733–1743*





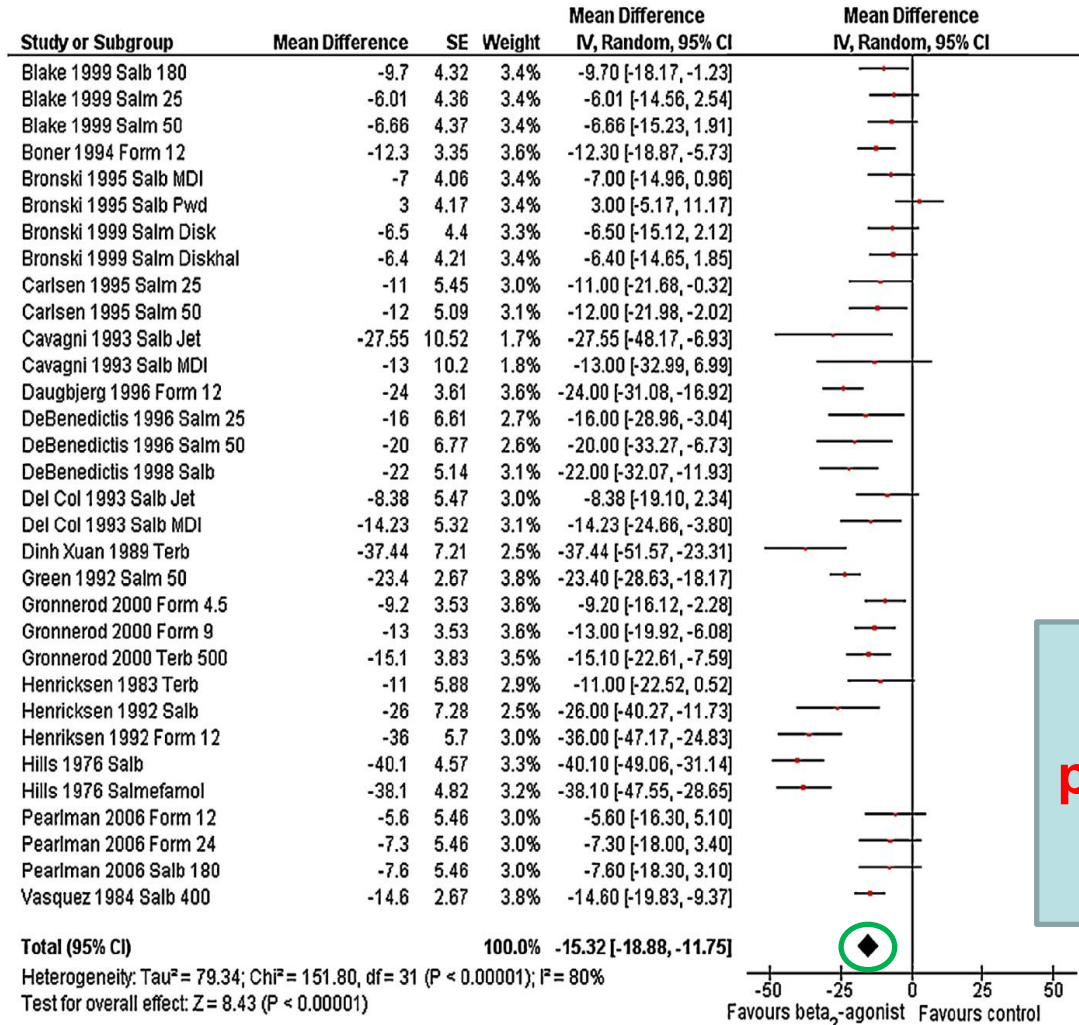
# Beta-2 agonists for exercise-induced bronchoconstriction in children



Matteo Bonini *Paediatric Respiratory Reviews* 15 (2014) 42–44



Beta2-agonists versus placebo maximal FEV<sub>1</sub>% fall in the pediatric population (single administration).



## SHORT-TERM ADMINISTRATION

The 45 studies (18 in children) evaluating short-term beta-2 agonist administration included 77 arms of active treatment (49 SABA and 28 LABA) in comparison with placebo.

## LONG-TERM ADMINISTRATION

Long-term beta2-agonist administration was addressed in eight papers. Effects of SABA were evaluated in two protocols, and LABA administration was assessed in six studies. The limited number of trials, the small population samples and the different study designs and drugs tested allowed only a descriptive approach, preventing plotting of data in a meta-analysis.

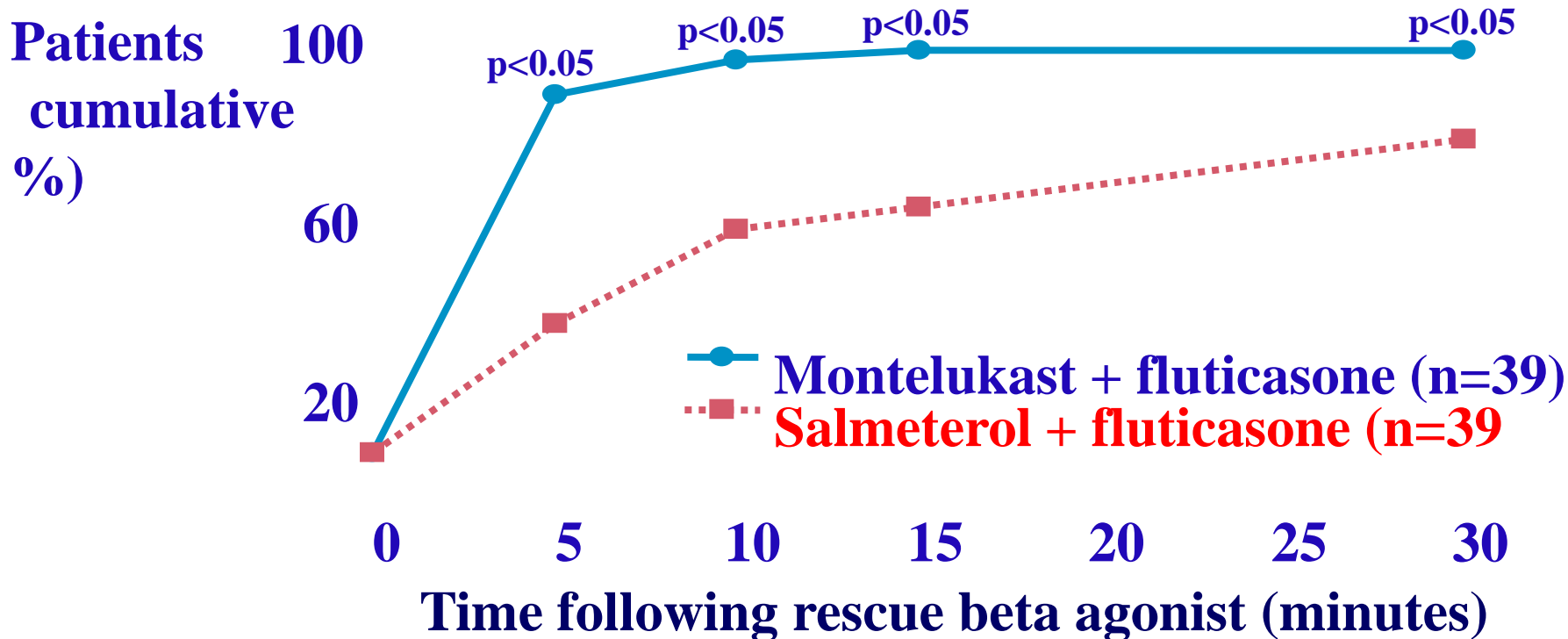
Only two trials were performed in children and are reported below in detail.

**La somministrazione prolungata di beta 2 long acting puo' indurre tolleranza!**

# Montelukast Did Not Reduce Rescue Effects of Short-Acting Beta Agonists

- In a clinical study, response to short-acting beta agonist was significantly diminished among patients taking salmeterol

Time to recovery following exercise challenge at week 1\*



inhaled corticosteroids and a documented history of exercise-induced asthma. After a 2-week run-in, patients were randomised to montelukast 10 mg once daily, inhaled salmeterol 50 µg twice daily, or placebo for 4 weeks in addition to fluticasone.

\*Post-rescue recovery to pre-exercise FEV<sub>1</sub> over time. Data on file, MSD.



# The FDA and safe use of long acting beta agonists in the treatment of asthma

- **L'uso dei LABA in monoterapia e' controindicato!!**
- **I LABA dovrebbero essere usati esclusivamente come terapia addizionale in pazienti con asma non sufficientemente controllato** con l'uso regolare di ICS.
- **I LABA dovrebbero essere usati solo per il tempo necessario ad ottenere il controllo della malattia** e il trattamento "controller" dovrebbe essere comunque mantenuto una volta sospesi i LABA
- I pazienti, **soprattutto bambini ed adolescenti**, che richiedono la terapia combinata ICS/LABA **dovrebbero utilizzare tali farmaci associati in un unico inalatore**, allo scopo di assicurare l'aderenza ad entrambi i farmaci.



# QUALE PIANO TERAPEUTICO?

**ASMA GRAVE**

# PHENOTYPES OF SEVERE ASTHMA IN CHILDREN

## CLINICAL PHENOTYPES OF CHILDHOOD ASTHMA

<i>According to age range</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wheezing in preschool children (0-5 years)</li> <li>• School-aged children (6-11 years)</li> <li>• Adolescents (12 to 17 years)</li> </ul>
<i>According to treatment response</i>	?????
<i>According to the course of the disease</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rare but severe exacerbations</li> <li>• Brittle asthma</li> <li>• Severe asthma with sensitization on fungi</li> </ul>
<i>Inflammatory phenotypes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In stable asthma</li> <li>• In acute asthma</li> </ul>

**MANCANZA DI UN CONSENSO UNITARIO NELLA  
DEFINIZIONE DI ASMA GRAVE DEL BAMBINO IN  
LETTERATURA**

**Phenotypes and Endotypes of Uncontrolled Severe Asthma: New Treatments**

*J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; Vol. 23(2): 76-88

P Campo,<sup>1</sup> F Rodríguez,<sup>2</sup> S Sánchez-García,<sup>3</sup> P Barranco,<sup>4</sup> S Quirce,<sup>4</sup> C Pérez-Francés,<sup>5</sup> E Gómez-Torrijos,<sup>6</sup> R Cárdenas,<sup>6</sup> JM Olaguibel,<sup>7</sup> J Delgado<sup>8</sup>  
Severe Asthma Workgroup of the SEAIC Asthma Committee

# Asma grave: linee guida

La valutazione della gravità dell'asma è retrospettiva e si basa sul livello di trattamento richiesto per il controllo



## LINEE GUIDA GINA 2014

Asma grave: «asma che richiede un trattamento di step 4 o 5 con alte dosi di ICS per **prevenire il non controllo** oppure asma che rimane non controllato malgrado questo trattamento.



	STEP 4	STEP 5
<i>Preferred controller choice</i>	Medium/High ICS/LABA	Refer for add on treatment e.g. anti-IgE
<i>Other controller options</i>	High dose ICS+LTRA (or +theoph)	Add low dose OCS
<i>Reliever</i>	As needed SABA or low dose ICS/formoterol	

Asma grave: «Asma che richiede il trattamento definito dagli Step 4 e 5 delle linee guida GINA per **mantenere il controllo**, o che rimane non controllato nonostante la terapia»

ERS/ATS, 2014



**ICS ad alte dosi+**  
un secondo  
controller (e/o OCS)

- CS = cortisonici; ICS = cortisonici per via inalatoria; LTRA= antileucotrienici; OCS = cortisonici per os

# Asma grave e controllo: una questione di terminologia

- Il 'grado di severità' può essere un concetto confondente:
  - I pazienti possono percepire la loro asma come grave se hanno sintomi intensi o frequenti **ma questo potrebbe essere il risultato di un trattamento non adeguato**
- Il 'grado di severità' non è un elemento statico e può cambiare nel corso di mesi o anni in ogni individuo
- Nel grado di severità dell'asma è presente il concetto di responsabilità al trattamento
  - **Meno l'asma è responsiva al trattamento, più dovremmo considerarla grave**

# Bambini <12 anni

RIDUZIONE

AUMENTO

## STEP DI TRATTAMENTO

STEP 1

STEP 2

STEP 3

STEP 4

STEP 5

Educazione all' asma

Controllo ambientale

Somministrazione  $\beta$ 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione

Somministrazione  $\beta$ 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione

Scelta uno

Scelta uno

Aggiungere uno o più

Aggiungere uno o entrambi

Sintomi < 1 volta/settimana

Bassa dose di ICS\*

Media o alta dose di ICS

Media o alta dose di ICS più  $\beta$ 2-agonisti a lunga azione

Glucocorticosteroidi orali

Sintomi notturni <2 volte al mese

Trasformatore di leucotrieni\*\*

Bassa dose di ICS+LABA<sup>o</sup>

Trasformatore di leucotrieni

Trattamento con anti Ig-E

FEV1 > 80% predetto

Bassa dose di ICS più trasformatore di leucotrieni\*\*

Rilascio sostenuto di teofillina

Bassa dose di ICS più rilascio sostenuto di teofillina

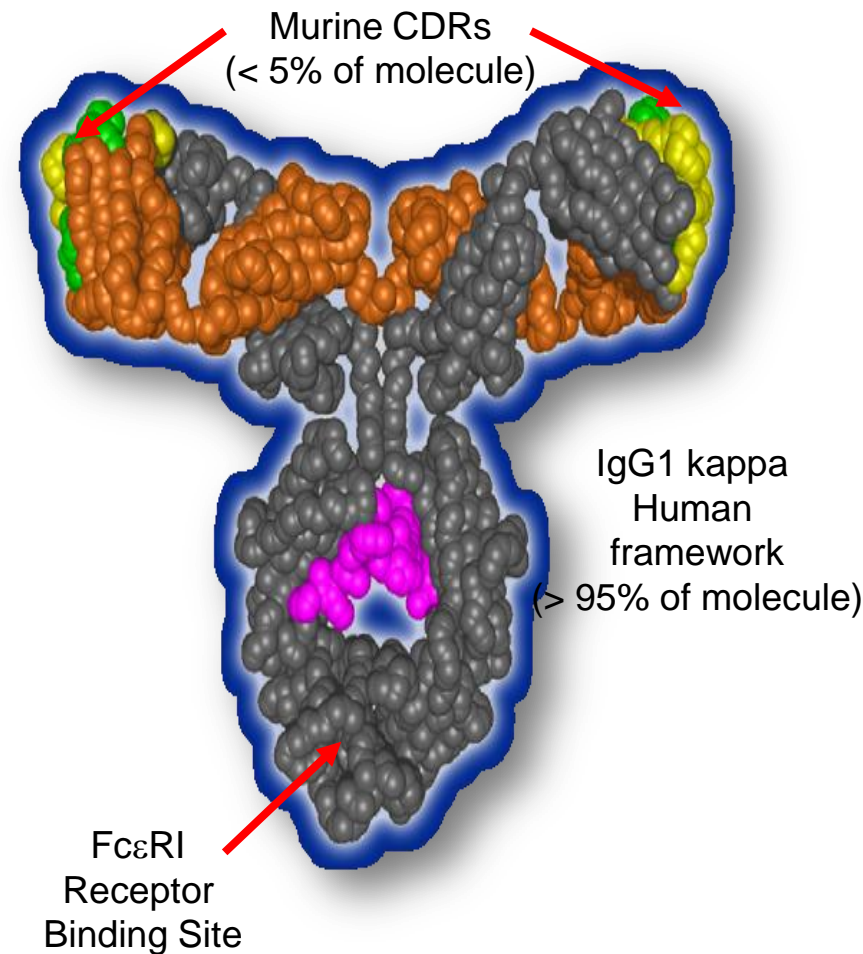
\*glucocorticosteroidi inalati

\*\*recettori antagonisti o inibitori di sintesi

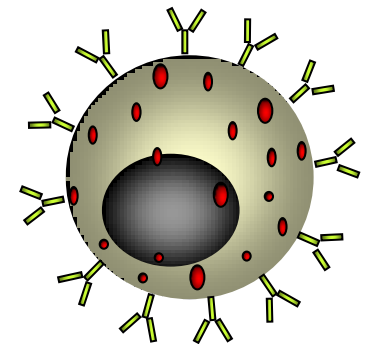
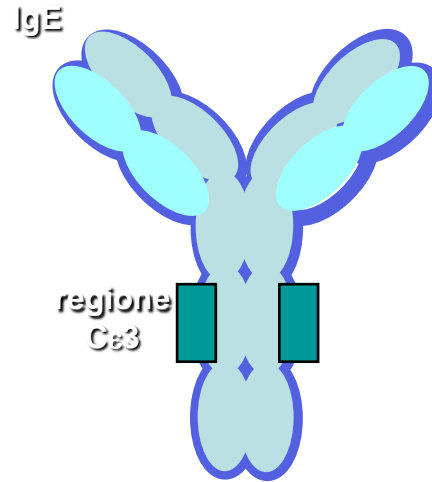
<sup>o</sup> Autorizzaione LABA: salmeterolo > 4 anni; Formeterolo > 6 anni

# Omalizumab: anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE

- Anticorpo monoclonale (PM ~150kD)
- Tipo IgG umano
- “Umanizzato”, con potenziale immunogenico basso / nullo
- Lega solo le IgE circolanti
- Previene il legame delle IgE a recettori ad alta e bassa affinità
- Forma complessi con le IgE piccoli e biologicamente inerti
- Non fissa il complemento
- Rischio molto basso di anafilassi

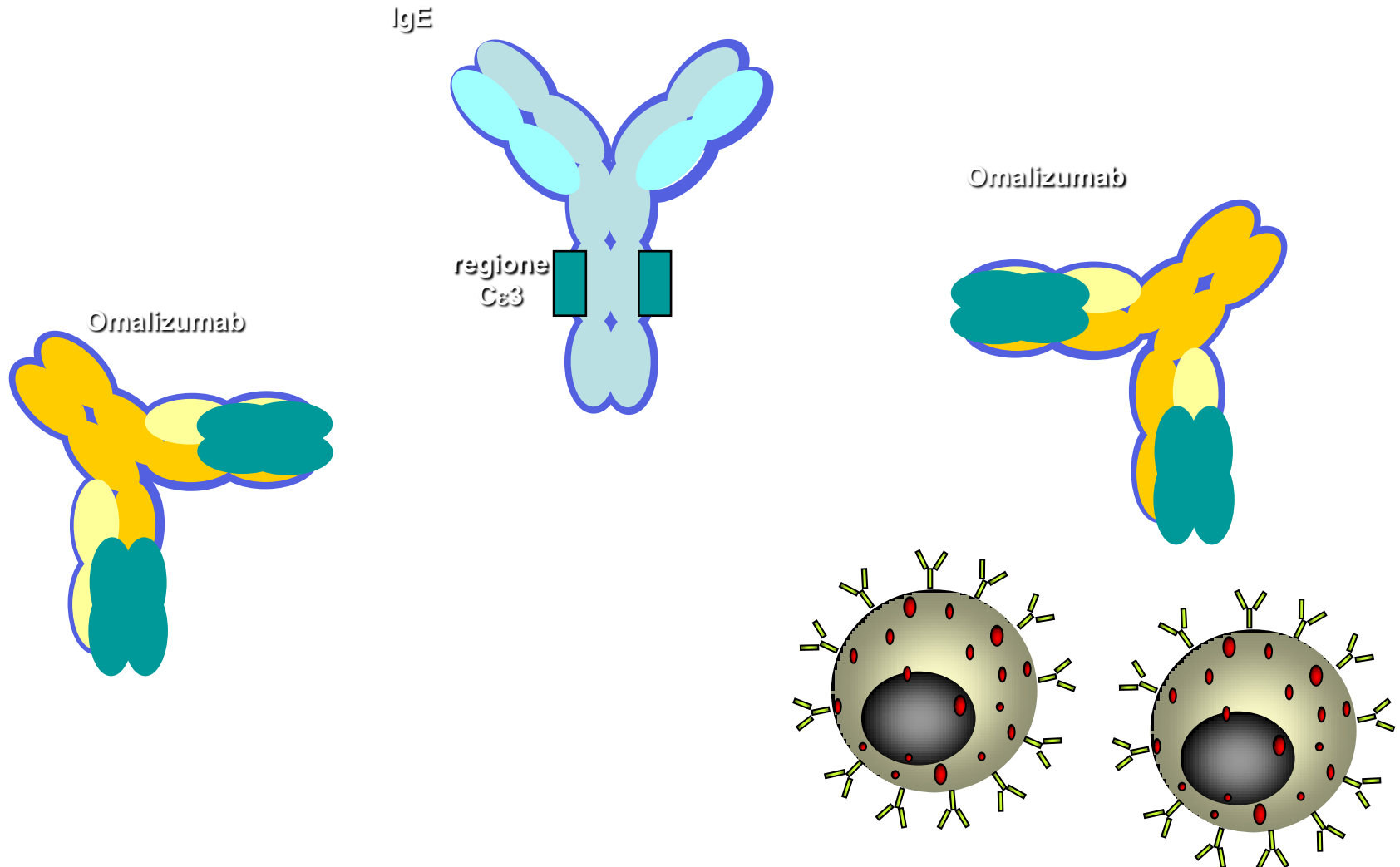


# Omalizumab: anticorpo monoclonale umanizzato anti IgE





# Omalizumab: anticorpo monoclonale umanizzato anti IgE



# Indicazioni correnti e dosaggio in EU

---

- **Omalizumab è indicato come trattamento aggiuntivo per il controllo dell'asma in pazienti di età  $\geq 6$  anni con asma allergico persistente e:**
  - Prick test positivo verso un allergene perenne
  - frequenti sintomi diurni o risvegli notturni
  - Episodi di frequenti riacutizzazioni nonostante il trattamento con alte dosi di ICS + LABA
  - in pazienti con età  $\geq 12$  anni: riduzione di volumi respiratori ( $FEV_1 < 80\%$ )
- **Omalizumab dovrebbe essere usato solo in pazienti con asma grave IgE mediato**
- **Adulti e adolescenti con età pari o  $>$  a 12 anni per il trattamento dell'orticaria cronica con risposta inadeguata ad antistaminici H1**

## POSOLOGIA E SOMMINISTRAZIONE

- La dose appropriata e la frequenza di somministrazione sono determinate dai livelli basali di IgE e dal peso corporeo
- Viene somministrato per iniezione sottocutanea ogni 2-4 settimane presso i Centri prescrittori accreditati\*.

\*UOC Broncopneumologia Pediatrica  
AOU Policlinico



VALORI BASALI DI IgE (UI/ml)	PESO CORPOREO (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

**SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE**  
Vedere tabella 3

VALORI BASALI DI IgE (UI/ml)	PESO CORPOREO (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100										
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

**SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE**  
Vedere tabella 2

**NON SOMMINISTRARE**  
non sono disponibili dati per raccomandare una dose

# Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey

- Severe allergic asthma (GINA Step 5)
- 6–18 years

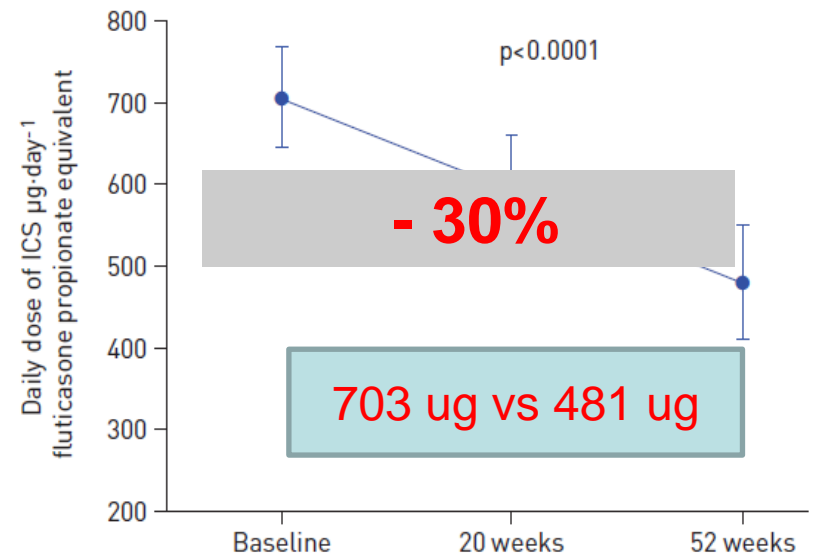
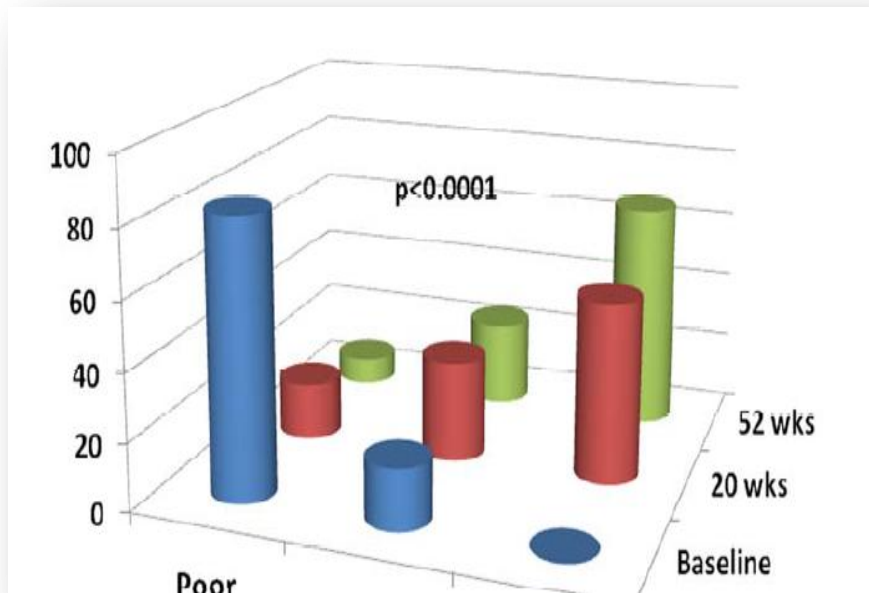
Omalizumab (n=104)

Baseline

>12 months

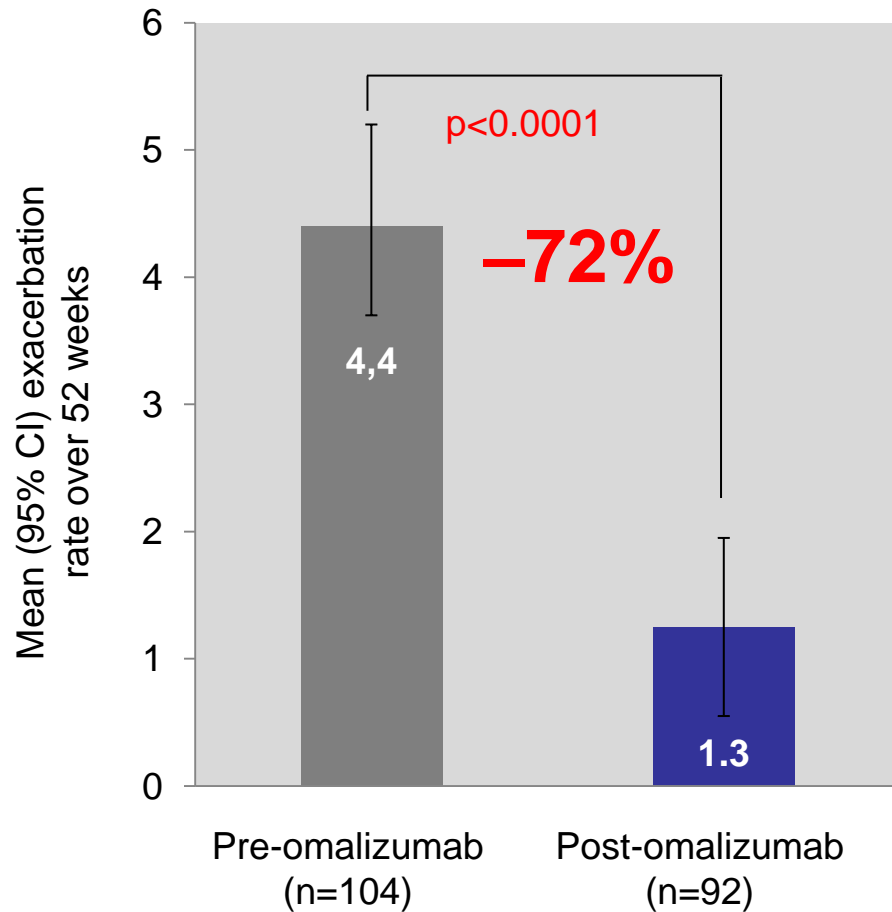
Controllo dell'asma

Uso ICS

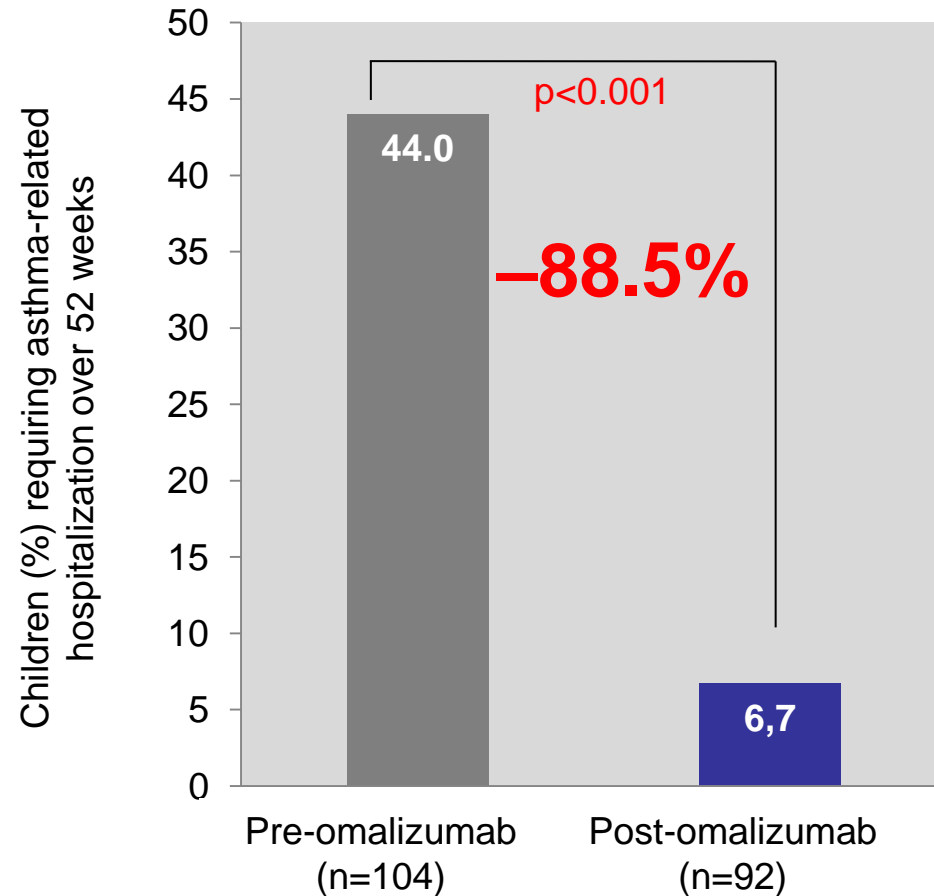


# Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey

## Riacutizzazioni\*



## Ospedalizzazioni

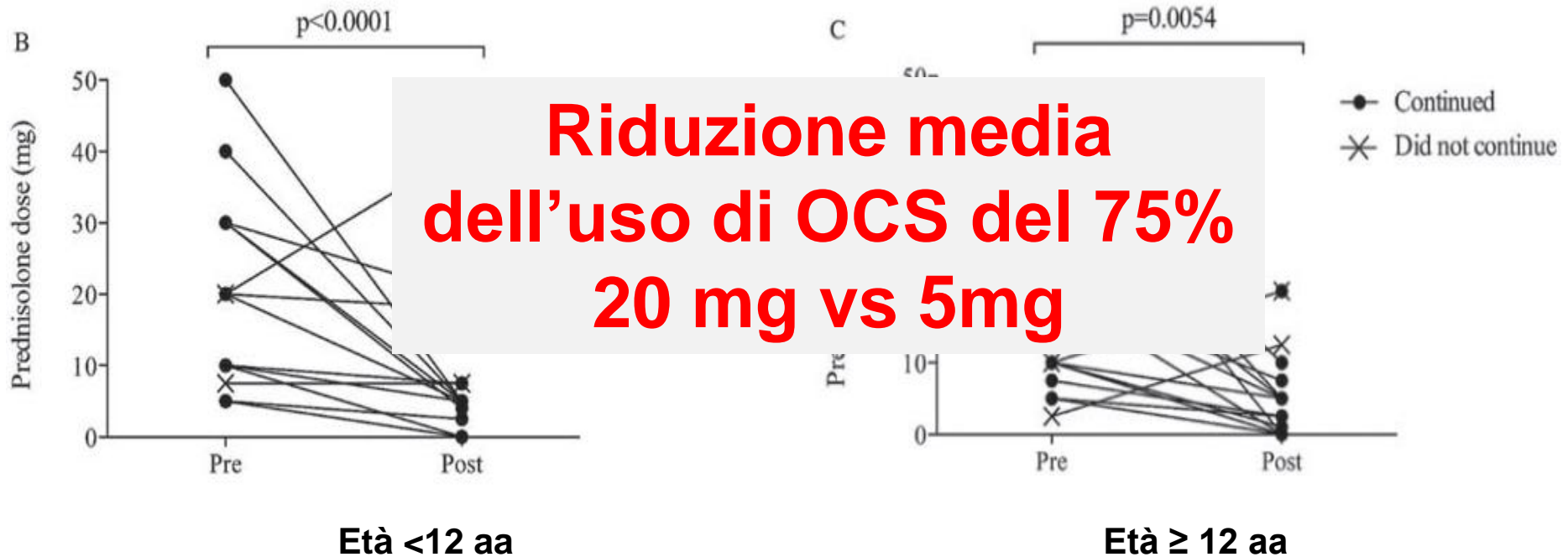


# The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma

- Severe asthma
- 5–16 years
- OCS ( $\geq 3$  months)

Omalizumab (n=34)

Baseline |-----| 16 weeks





**Th-2 associated early onset asthma**

**Fenotipo  
clinico**

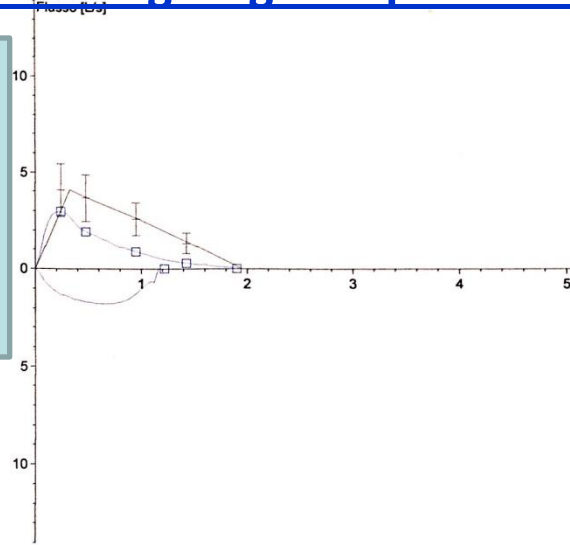
**ASMA GRAVE: il caso clinico**





# "Asma allergico grave-persistente"

A.F. 13 anni ♂  
Nato a termine  
Ndr all'esame  
obiettivo  
generale



IgE totali: 288 UI/ml  
Skin Prick test: positivo per Parietaria

	Teor	Misl	% (Misl/Teor)	FV in
VC MAX	2.04	1.90		93.1
IC	1.39			
ERV	0.67			
FVC	1.95	1.90		97.4
FEV 1	1.68	1.22		72.5
FEV1%M	85.06	64.07		75.3
PEF	4.07	2.95		72.4
FEF 25	3.68	1.92		52.3
FEF 50	2.59	0.86		33.2
FEF 75	1.33	0.28		20.9
Data E		19/05/		
Ora		13.53.		

# Quadro clinico

- Condizioni generali compromesse
- Riduzione funzionalità respiratoria
- Crisi respiratorie frequenti



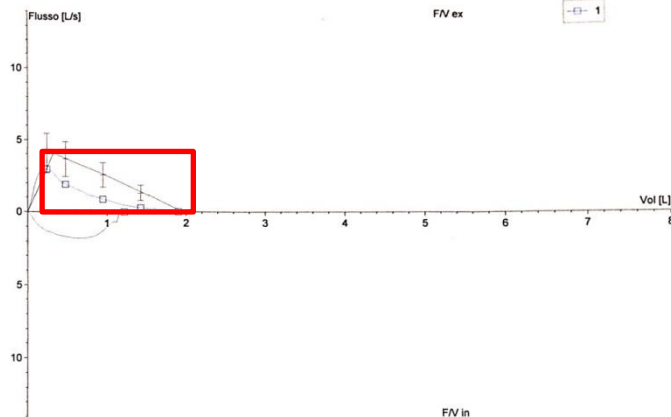
# Terapie eseguite

- Steroidi inalatori
- B-2 agonisti long-acting
- Cortisonici
- Antileucotrienici
- Antistaminici



Scarsi benefici

# “Asma allergico grave-persistente”



	Teor	Misl	% (Misl/Teor)
VC MAX	2.04	1.90	93.1
IC	1.39		
ERV	0.67		
FVC	1.95	1.90	97.4
FEV 1	1.68	1.22	72.5
FEV1&M	85.06	64.07	75.3
PEF	4.07	2.95	72.4
FEF 25	3.68	1.92	52.3
FEF 50	2.59	0.86	33.2
FEF 75	1.33	0.28	20.9

Data E 19/05/  
Ora 13.53.

FVC: 97,4%  
FEV1: 72,5%  
PEF: 75,3%  
FEF25: 52,3%  
FEF 33,2%  
FEF 25: 20,9%

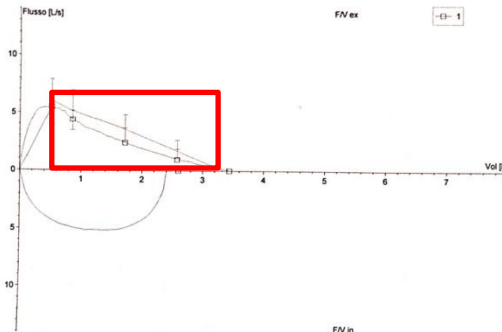
\_AUT01\_PRE

19/06/2015 14:02

1/1

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA  
"POLICLINICO - VITTORIO EMANUELE" DI CATANIA  
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA  
U.O. BRONCOPNEUMOLOGIA PEDIATRICA ALLERGOLOGIA E FIBROSI CISTICA  
DIRETTORE: Prof. Mario La Rosa  
Flusso - Volume

Cognome: Amedeo Codice ID: MDAFWC03A13F065J  
Nome: Francesco  
Data di nascita: 13/01/2003 Età: 12 anno  
Sesso: maschio Peso: 59,2 kg  
Statura: 157,0 cm



	Teor	Misl	% (Misl/Teor)
VC MAX	3.37	3.44	102.9
IC	2.22		
ERV	1.13		
FVC	3.34	3.44	102.9
FEV 1	2.78	2.60	93.5
FEV1&M	84.10	75.55	89.8
PEF	5.90	5.47	92.6
FEF 25	5.17	4.37	84.4
FEF 50	3.66	2.42	66.0
FEF 75	1.89	0.97	51.3

Data E 19/05/  
Ora 13.36.

FVC: 102%  
FEV1: 93,5%  
PEF: 89,8%  
FEF25: 84,4%  
FEF 50:66%  
FEF 25: 51,3%

\_AUT01\_PRE

12/06/2015 14:16

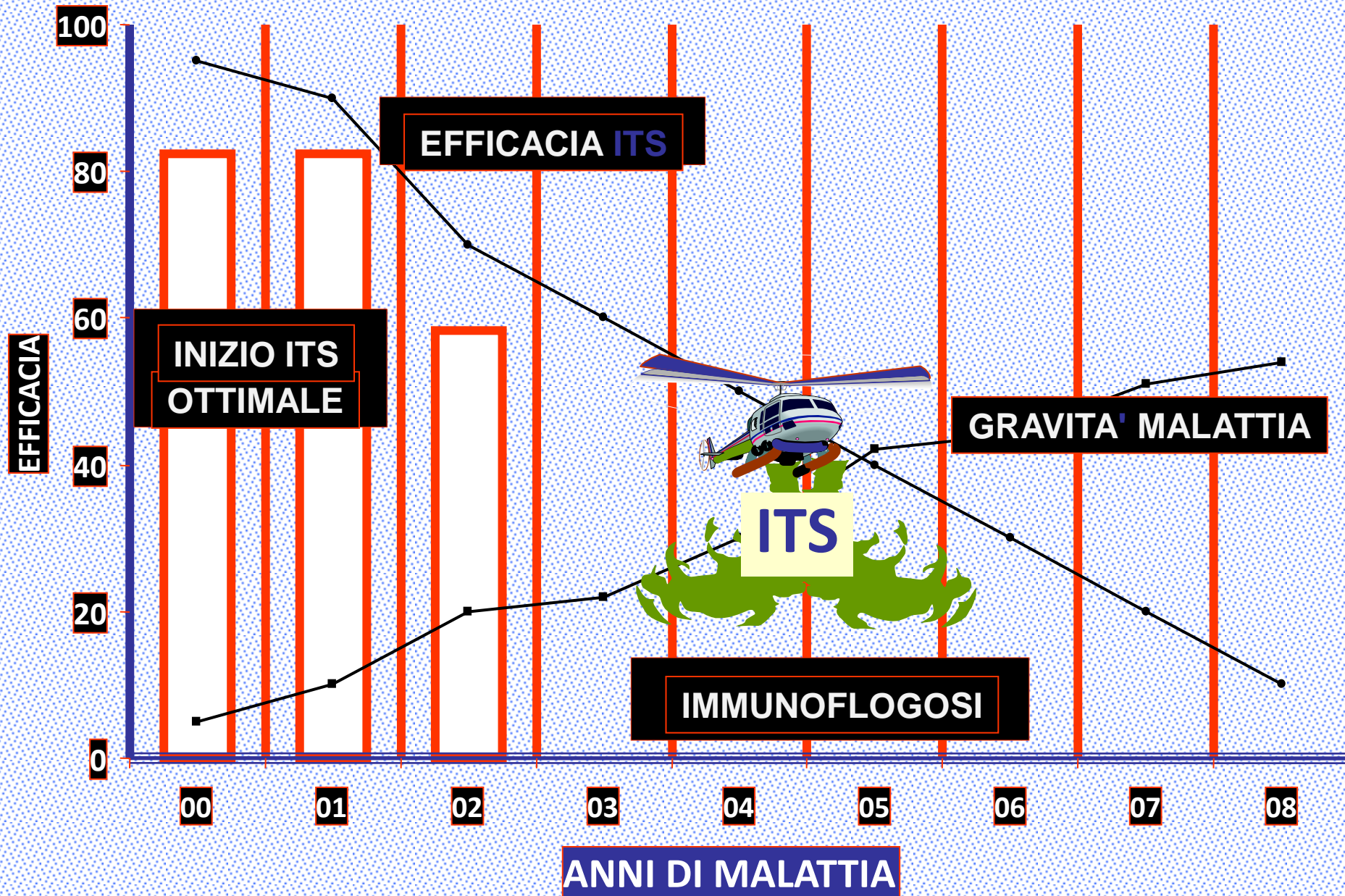
1/1

**Dopo 7 mesi di terapia con Omalizumab**

- Assenza di riacutizzazioni
- Miglioramento quadro clinico
- Miglioramento della funzionalità respiratoria.

**CONTROLLO DELLA  
MALATTIA!**

# I.T.S.: NECESSITA' DI INIZIO TEMPESTIVO



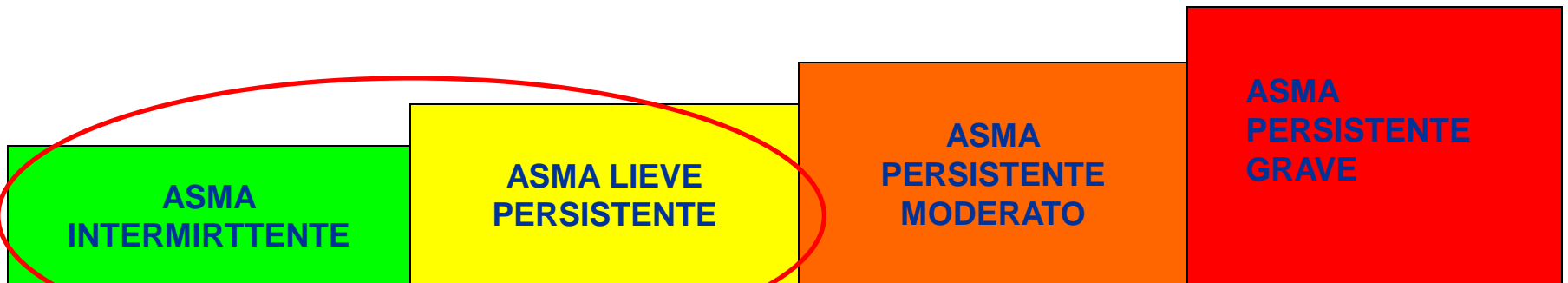


# IMMUNOTERAPIA SPECIFICA IN PAZIENTI CON ASMA / RINITE



PROFILASSI ALLERGICA (QUANDO POSSIBILE)

CONSIDERARE IMMUNOTERAPIA



FARMACOTERAPIA

CONSIDERARE IMMUNOTERAPIA

Allergen immunotherapy



Immune deviation in favour of Th1 differentiation



Induction of T regulatory cells

# OMEOSTASI IMMUNOCITOCHINICA

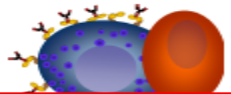
cell

cell

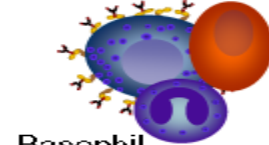
cell

cell

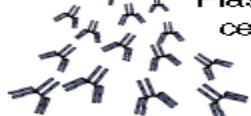
↓ Effector cells  
↓ Th2 cytokines



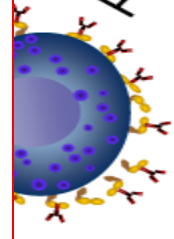
↓ Effector cells  
↓ Th2 cytokines



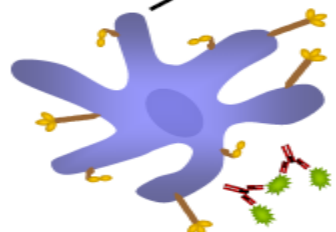
Plasma cell



IgG/IgG4

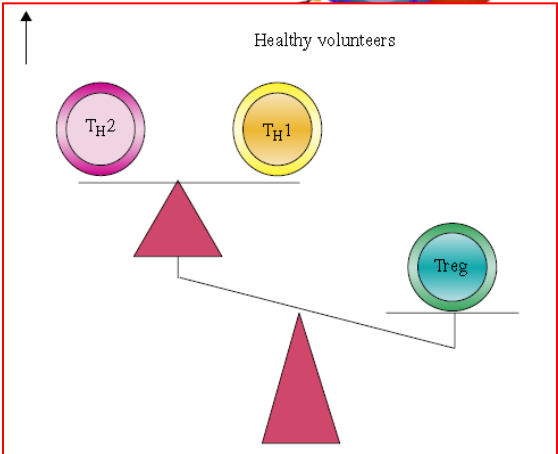


Mast cell





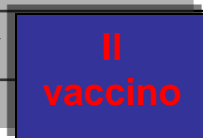
Antigen presenting cell

Inhibition of IgE-facilitated allergen presentation



## SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN: THE EVIDENCE

LA ROSA M<sup>o</sup>, LIONETTI E<sup>o</sup>, LEONARDI S<sup>o</sup>, SALPIETRO A\*, BIANCHI L§, SALPIETRO C\*,  
MIRAGLIA DEL GIUDICE M.^ CIPRANDI G,\*\*MARSEGLIA GL§

Ig-E mediated mechanism	
Role of allergen in related-disease	
Time of duration of disease	
Age of patient	
Response to pharmacological treatment	
Expected response	
Possibility to use standardized vaccine	
Contraindications to use of vaccine	
Safety of vaccine	
Costs	
Compliance of patient and parents	

**Table 3** – Considerations for the prescription of immunotherapy.



## ERS TASK FORCE

# Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach

**P.L.P. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, A.L. Boner, J.A. Castro-Rodriguez, A. Custovic, J. de Blic, J.C. de Jongste, E. Eber, M.L. Everard, U. Frey, M. Gappa, L. Garcia-Marcos, J. Grigg, W. Lenney, P. Le Souëf, S. McKenzie, P.J.F.M. Merkus, F. Midulla, J.Y. Paton, G. Piacentini, P. Pohunek, G.A. Rossi, P. Seddon, M. Silverman, P.D. Sly, S. Stick, A. Valiulis, W.M.C. van Aalderen, J.H. Wildhaber, G. Wennergren, N. Wilson, Z. Zivkovic and A. Bush**



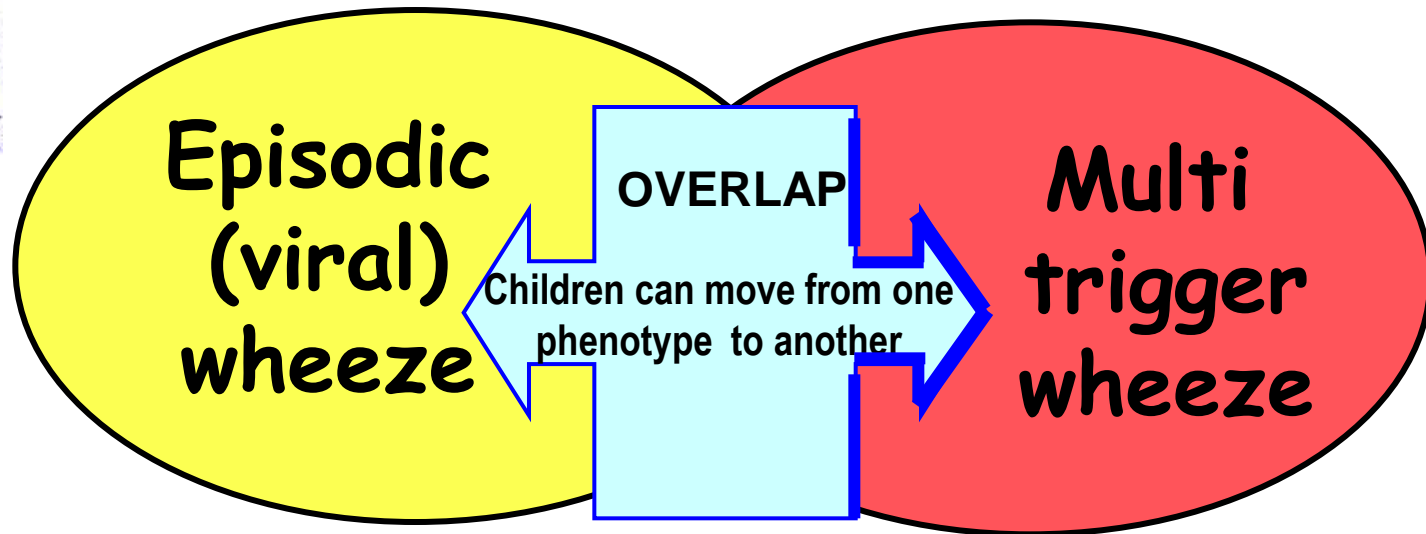
# **“Early Wheezing”**

- ✓ **Come riconoscere nell’ambito dell’ “early wheezing” lo sviluppo di un’ “early onset asthma”?**
- ✓ **Quale terapia praticare?**

**.....not all early wheezing is asthma ...**



# WHEEZING IN PRE-SCHOOL CHILDREN

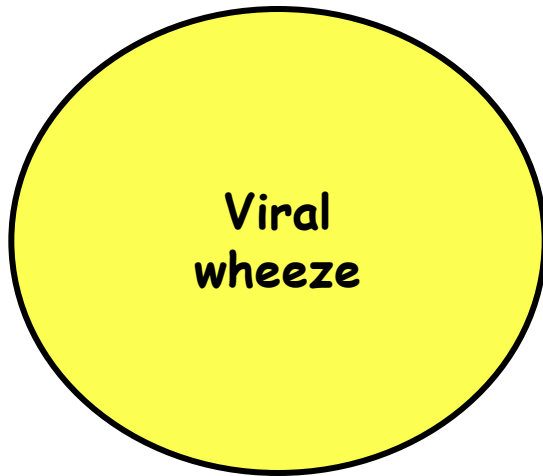


Children who wheeze intermittently and are well between episodes

Triggers: **viruses**

Wheeze both during and between exacerbations

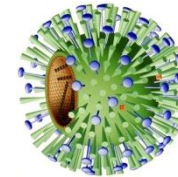
Triggers: **viruses**, smoke, allergenes, exercise



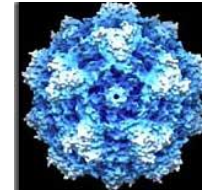
rhinovirus



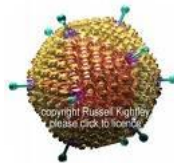
RSV



influenzae



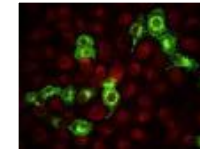
bocavirus



adenovirus



para-influenzae



meta-pneumovirus\*



coronavirus

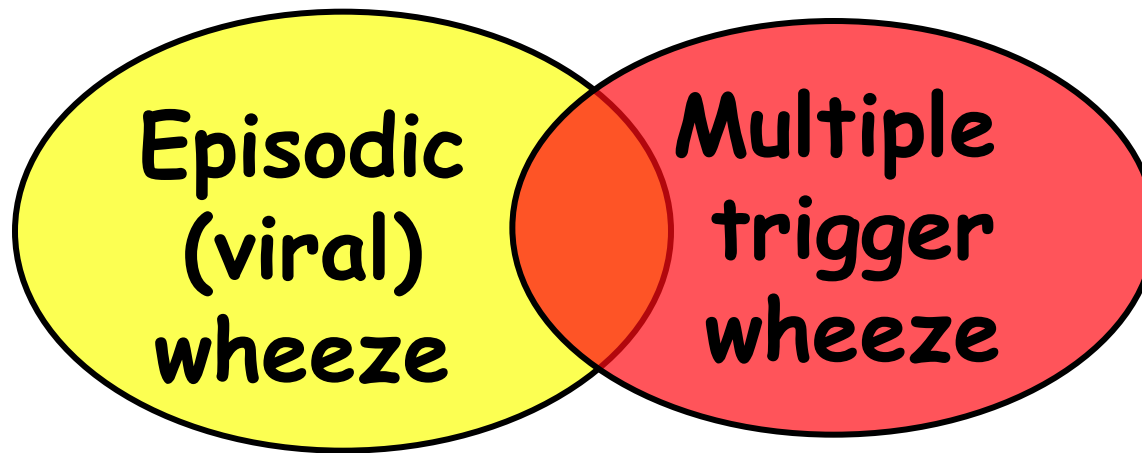
PRESCHOOL CHILDREN MAY HAVE **6 to 8** VIRAL INFECTION EACH YEAR

**VIRAL INFECTIONS** ARE RESPONSABLE FOR  
**80%** OF WHEEZE EXACERBATIONS

# Diagnosing asthma: the 3 R's

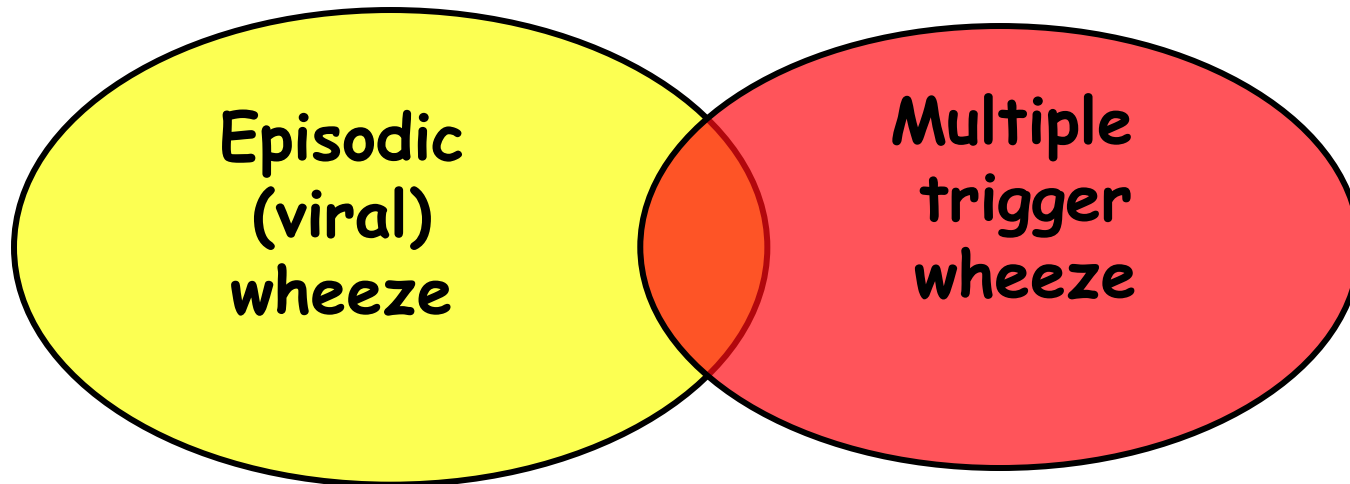
- **Recurrent**
  - 3 or more episodes of wheezing or prolonged cough
- **Reversible**
  - With bronchodilator or corticosteroids
- **Reactive**
  - Pediatric asthma almost always has a trigger!

# PRESCHOOL WHEEZE - TREATMENT



- ✓ Maintenance therapy
- ✓ Intermittent therapy
- ✓ Acute wheezing episodes

Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach



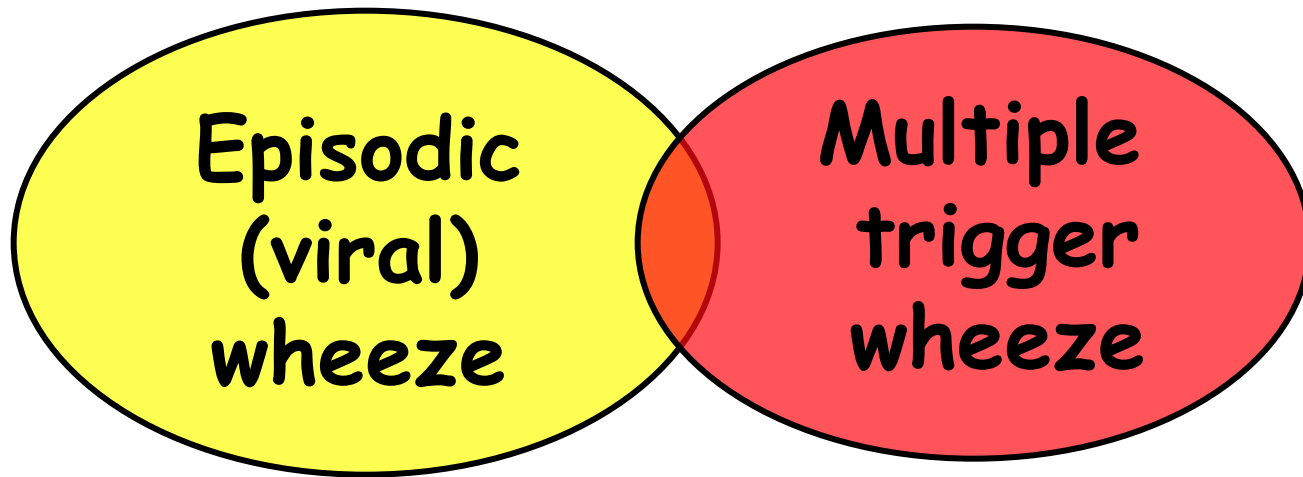
**Maintenance therapy:**

- 1) MONTELUKAST
- 2) Consider ICS

**Maintenance therapy:**

- 1) INHALED STEROIDS  
(up to 400 mcg Beclomethasone or equivalent)
- 2) Consider Montelukast

**LOW-LEVEL EVIDENCE !**



**Severe wheezing - Maintenance therapy**  
**INHALED STEROIDS + MONTELUKAST**

**LOW-LEVEL EVIDENCE !**



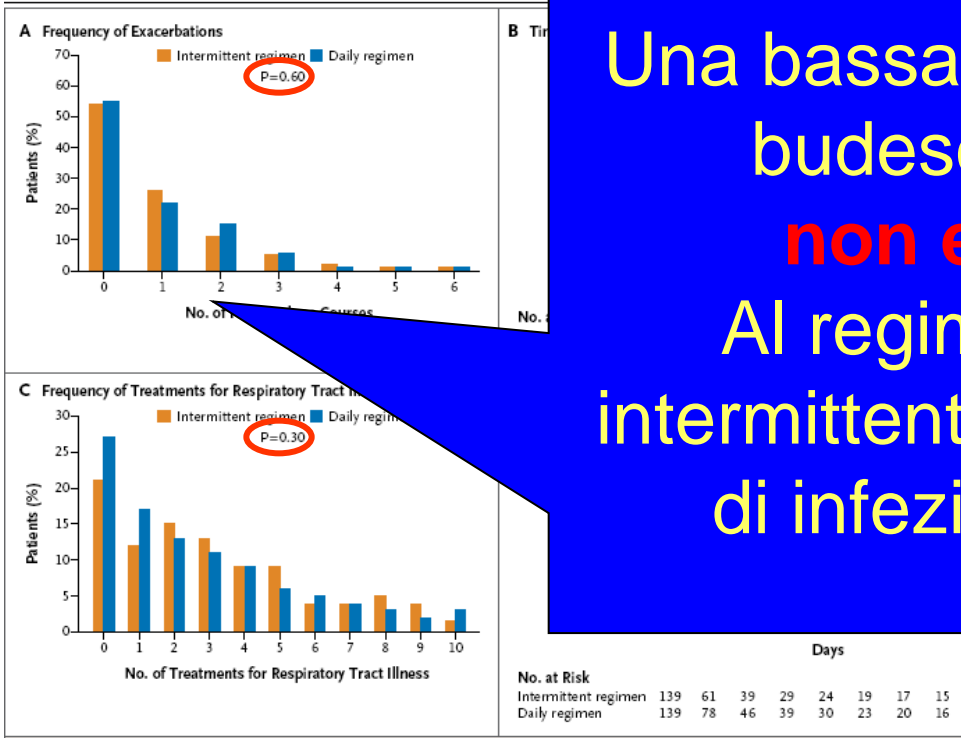
# TERAPIA DI MANTENIMENTO CON ICS



**Può un' altra strategia, diversa dall'uso di mantenimento con ICS a basso dosaggio, ridurre il rischio di riacutizzazioni in bambini con asma lieve in buon controllo ?**

# Daily or Intermittent Budesonide in Preschool Children with Recurrent Wheezing

**RIACUTIZZAZIONI**  
Una bassa dose giornaliera di budesonide x 1 anno **non era superiore** Al regime con alte dosi intermittenti iniziato al 1 segno di infezione respiratoria



- 0.5 mg/day 1 year
- 1mgX2 day 7 days

**Figure 2. Exacerbations of Wheezing and Respiratory Tract Illness.**  
P values are based on exact Wilcoxon–Mann–Whitney tests for Panels A and C and on Wald tests from a proportional-hazards regression model for Panels B and D. All comparisons have been adjusted for clinical center and age.

# DOSE totale di ICS

REGIME GIORNALIERO: 150 mg/12 mesi

REGIME INTERMITTENTE: 46 mg/12 mesi

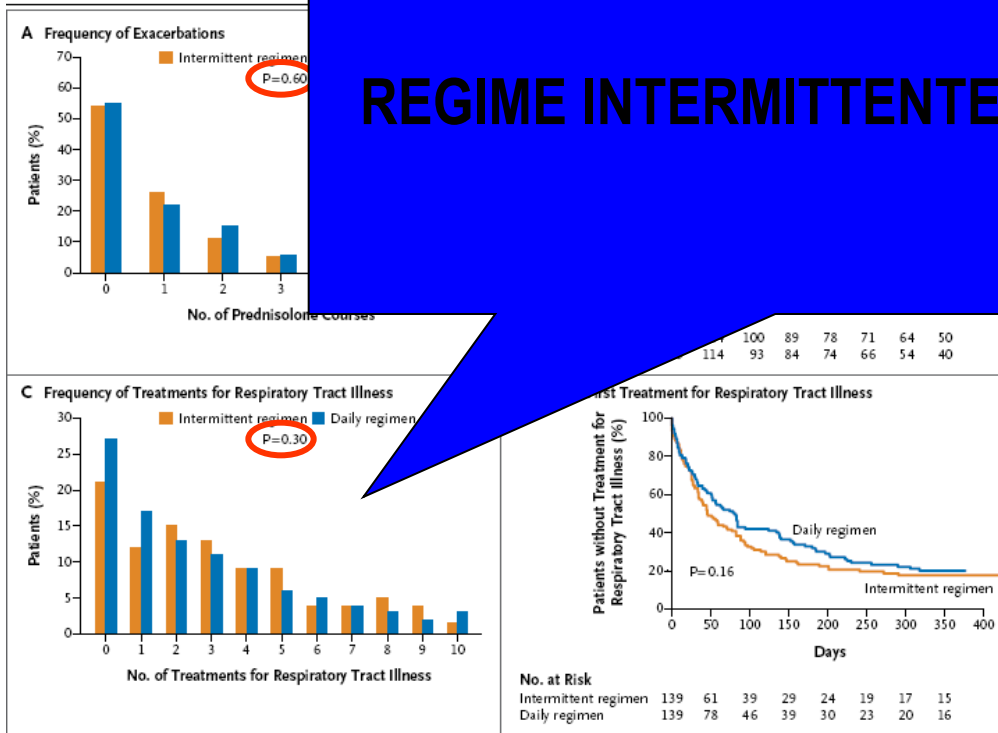


Figure 2. Exacerbations of Wheezing and Respiratory Tract Illness.

P values are based on exact Wilcoxon–Mann–Whitney tests for Panels A and C and on Wald tests from a proportional-hazards regression model for Panels B and D. All comparisons have been adjusted for clinical center and age.

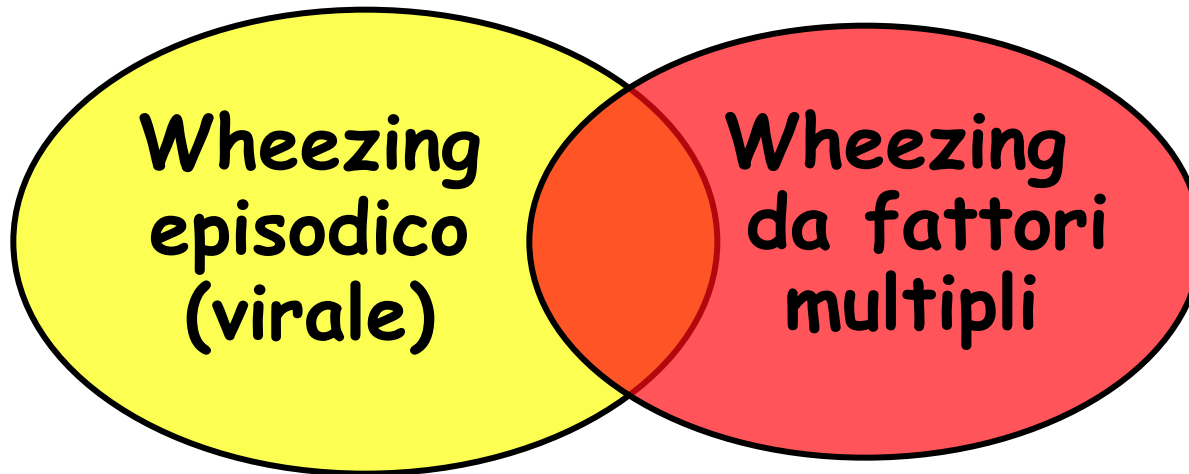
n=278

API+, recurrent wheeze and exacerbations

Budesonide-neb

- 0.5 mg/day 1 year
- 1mgX2 day 7 days

# Wheezing in età prescolare



Terapia intermittente  
con alte dosi di ICS

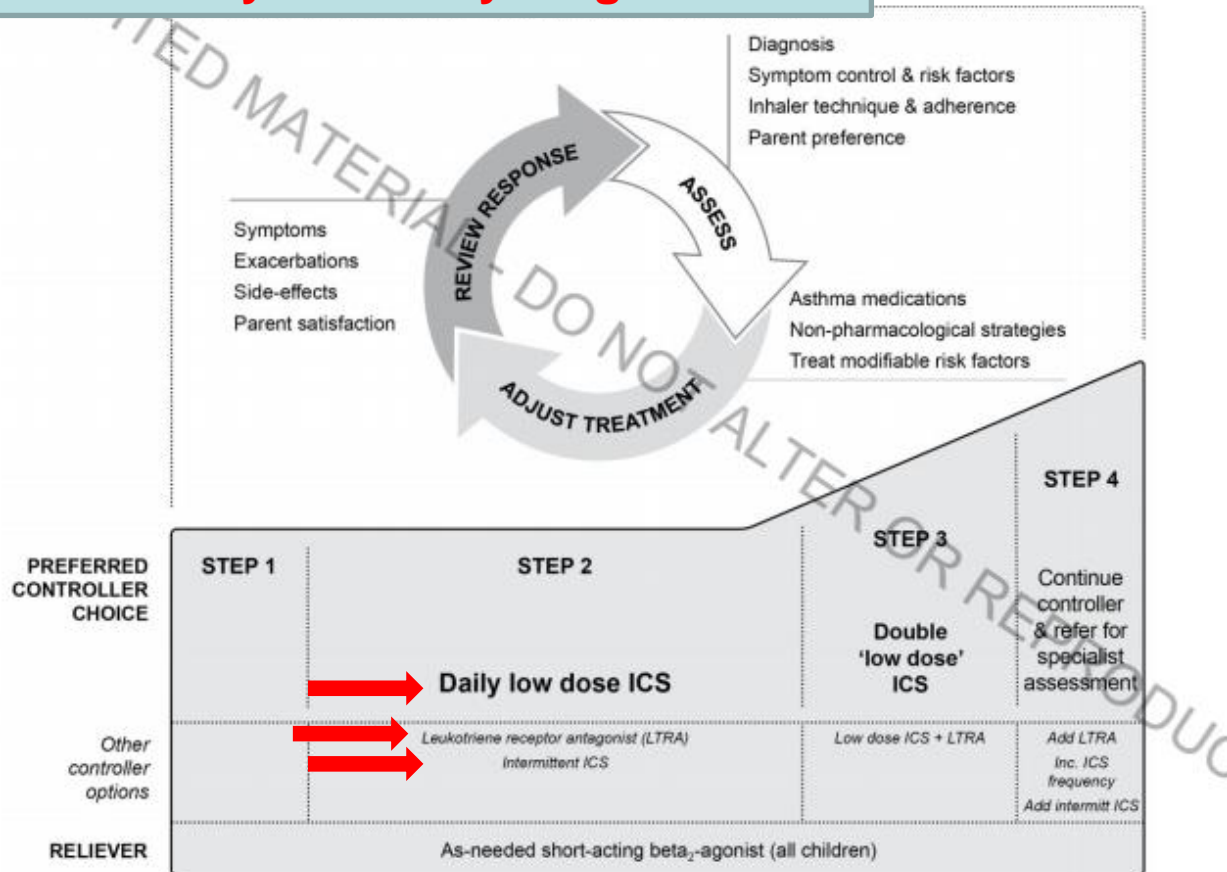
**7-10 GIORNI DI TERAPIA AD ALTE DOSI CON ICS ASSOCIATA AL SALBUTAMOLO INIZIATA  
AL PRIMO SEGNO DI INFEZIONE RESPIRATORIA**

# Corticosteroidi inalatori nell'asma lieve persistente

## Daily vs Intermittent

Stepway approach to asthma treatment in children 5 years and younger

GINA guidelines 2014





# Montelukast As An Episode Modifier in the Treatment of Infrequent Episodic Asthma in Children

## Pre-Empt Study

*Robertson CF et al Am J Respir Crit Care Med 2007.*

### Primary Objective

To evaluate if intermittent treatment with Montelukast at starting of an acute episode of asthma or viral infection of upper respiratory tract may modify the severity of the single asthma episode.

Primary endpoint was the use of asthma-related health care resource (HRU\*) (unscheduled visit to physician, urgent/emergent care visit, or hospitalization)

# Il “Percorso della Val di Noto” cosa ha portato nella mia pratica clinica?

L'asma e' una **malattia sottodiagnosticata** in eta' pediatrica!

L'asma **non** e' in molti casi **adeguatmente controllata**

Usare una **terapia “STEP UP”** in caso di riacutizzazione e **“STEP DOWN”** se i sintomi sono controllati **da almeno 3 mesi**

**Gli steroidi inalatori usati quotidianamente** rappresentano la piu' efficace terapia di controllo dell'asma persistente ad ogni grado di gravita' (EVIDENZA A) e vanno usati **per almeno 3 mesi**

La finestra della mancata risposta alla terapia: **diagnosi differenziale e “non responders” ai farmaci**

**I LABA non vanno mai usati in monoterapia** e vanno sospesi appena possibile

**Asma grave: malattia realmente non controllata** o trattamento non adeguato?

**Anticorpi anti IgE** nella terapia dell'asma allergica grave in eta' pediatrica

**L'immunoterapia** come opzione nell'asma allergica lieve

**Terapia intermittente con ICS o antileucotriene** nell'asma lieve o nel wheezing ricorrente





Non aver paura delle  
difficoltà che incontri.. ricorda  
che l'aquilone si alza con il  
vento contrario..mai con  
quello a favore.

**GRAZIE**



**RUGGERO**