

Το σοβαρό άσθμα στα παιδιά: προβλήματα και λύσεις



Ε.Παρασκάκης
Επικ. Καθηγητής Παιδιατρικής
Υπεύθυνος Παιδοπνευμονολογικής Μονάδας
Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θράκης



Εισαγωγή

Το άσθμα είναι μια ετερογενής νόσος που χαρακτηρίζεται από διαφορετικούς φαινότυπους και κλινικές εκδηλώσεις που εξαρτώνται από την ηλικία, το φύλο, το γενετικό υπόβαθρο και τις περιβαλλοντικές επιδράσεις

Εισαγωγή

- Η πλειοψηφία των ασθματικών παιδιών απαντά ικανοποιητικά στις συμβατικές δόσεις αντιφλεγμονωδών φαρμάκων βάση των διεθνών οδηγιών

Bush A Proc Am Thorac Soc 2009

- Υπάρχει όμως κι ένα ποσοστό (0.5-4.5%) ασθματικών παιδιών με σοβαρό άσθμα που ελέγχεται δύσκολα και απαιτεί ενδελεχή έλεγχο και εξατομικευμένη κατά φαινότυπο θεραπευτική στρατηγική

Lang et al Allergy 2008

Εισαγωγή

- Το σοβαρό άσθμα δεν αποτελεί μία νόσο όπως φαίνεται από την ποικιλομορφία της κλινικής εικόνας των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και της απαιτούμενης θεραπευτικής προσέγγισης
- Για την καλύτερη κατανόηση και θεραπευτική αποτελεσματικότητα η ανάλυση των φαινοτύπων του σοβαρού άσθματος είναι απαραίτητη

Φαινότυπος άσθματος

Ορίζεται ως η καταγραφή του χαρακτηριστικού ή συνηθέστερα του συνόλου των χαρακτηριστικών που είναι σε θέση να διαχωρίσουν μια συγκεκριμένη ομάδα ασθενών από το σύνολο των παιδιών με συρίττουσα αναπνοή

Φαινοτυπιοί άσθματος

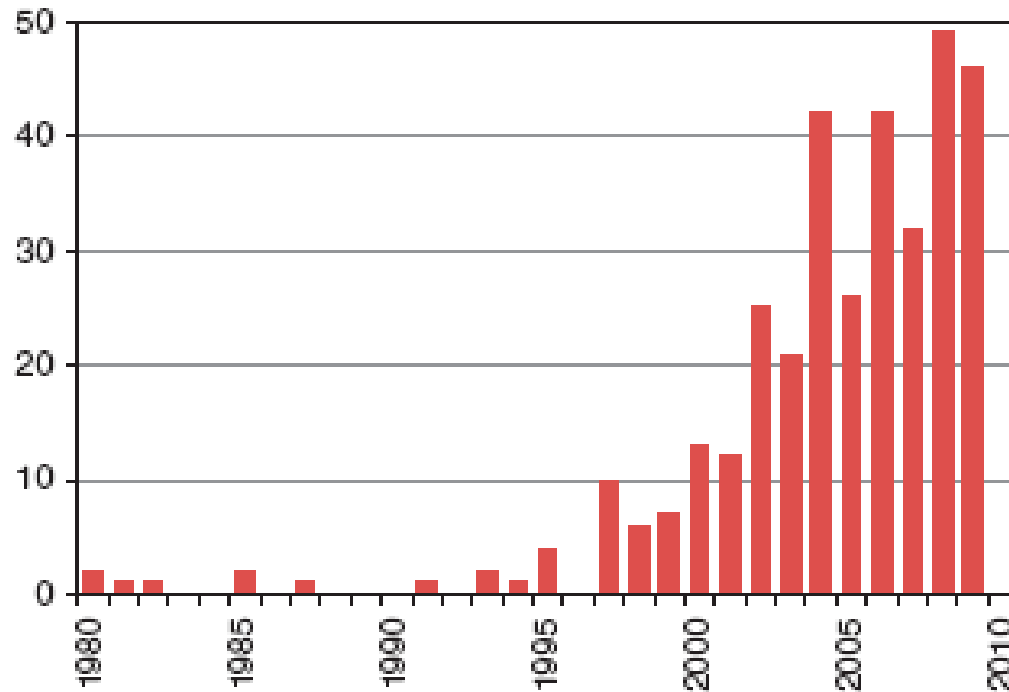


Fig.1. Annual tally of articles found in Pubmed using the terms 'phenotyp* AND (wheez* OR asthma) AND (child* OR pediatric*)' (all terms searched in all fields, excluding articles with 'genetics' as a keyword).



International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma

Σοβαρό άσθμα ορίζεται αυτό που απαιτεί θεραπεία με υψηλές δόσεις ICS και LABA ή αντιλευκοτριενικά φάρμακα/ θεοφυλλίνη (GINA βήματα 4-5) κατά το προηγούμενο έτος ή συστηματικά CS για το 50% του προηγούμενου έτους για να το αποτραπεί η απώλεια ελέγχου ή που παραμένει μη ελεγχόμενο παρά τη θεραπεία

Μη ελεγχόμενο άσθμα

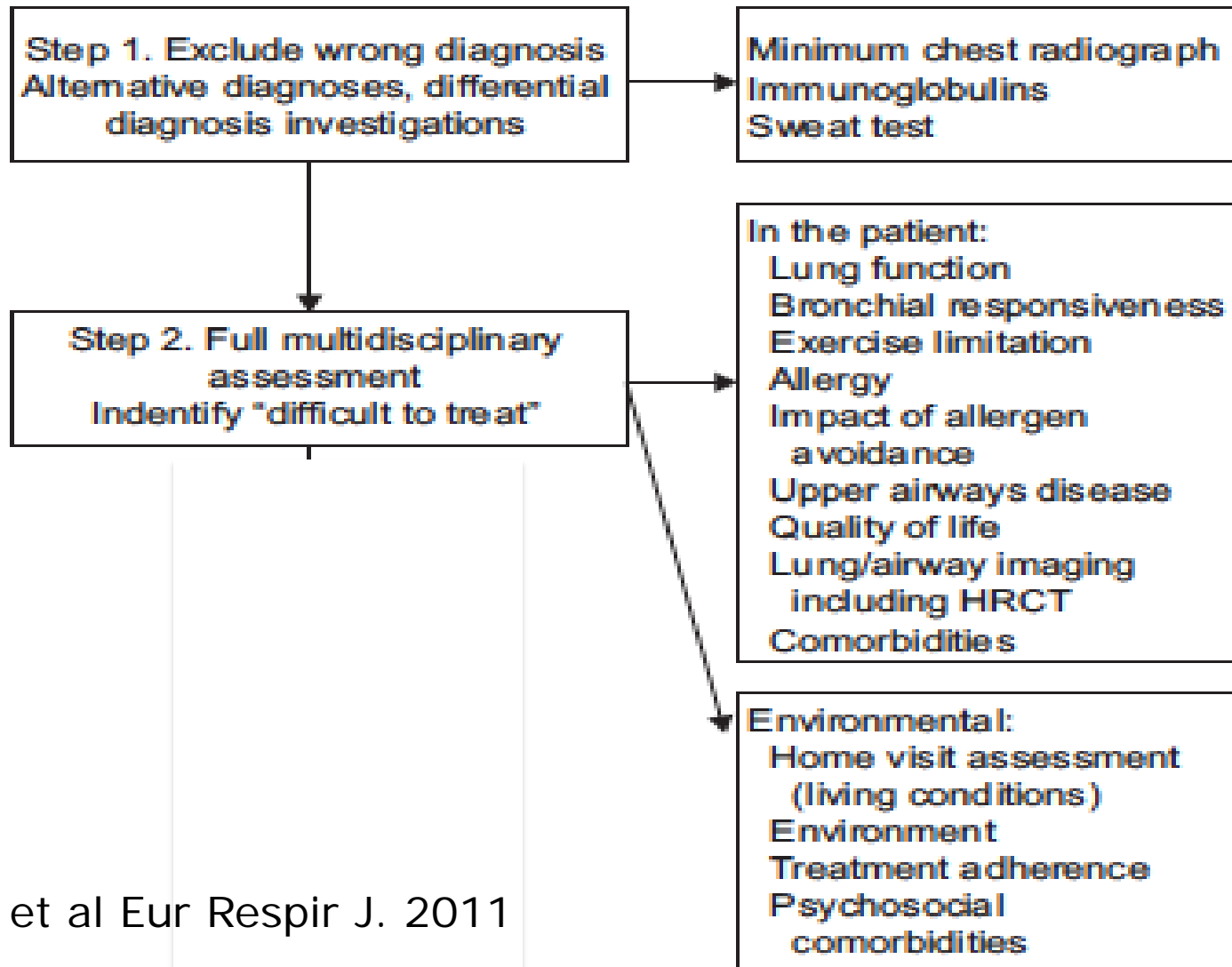
- Ο ανεπαρκής έλεγχος των συμπτωμάτων: ACQ >1.5, ACT < 20 (ή μη ελεγχόμενο άσθμα κατά NAEPP / GINA)
- Συχνές σοβαρές παροξύνσεις: δύο ή περισσότερα σχήματα συστηματικών CS (>3 ημέρες το καθένα) κατά το προηγούμενο έτος
- Τουλάχιστον μία εισαγωγή στο νοσοκομείο, στη ΜΕΘ ή ανάγκη μηχανικού αερισμού το προηγούμενο έτος
- Περιορισμός της ροής του αέρα: FEV1 < 80% της προβλεπόμενης μετά βρογχοδιαστολή

Ελεγχόμενο άσθμα που επιδεινώνεται κατά τη σταδιακή μείωση αυτών των υψηλών δόσεων ICS ή συστηματική CS

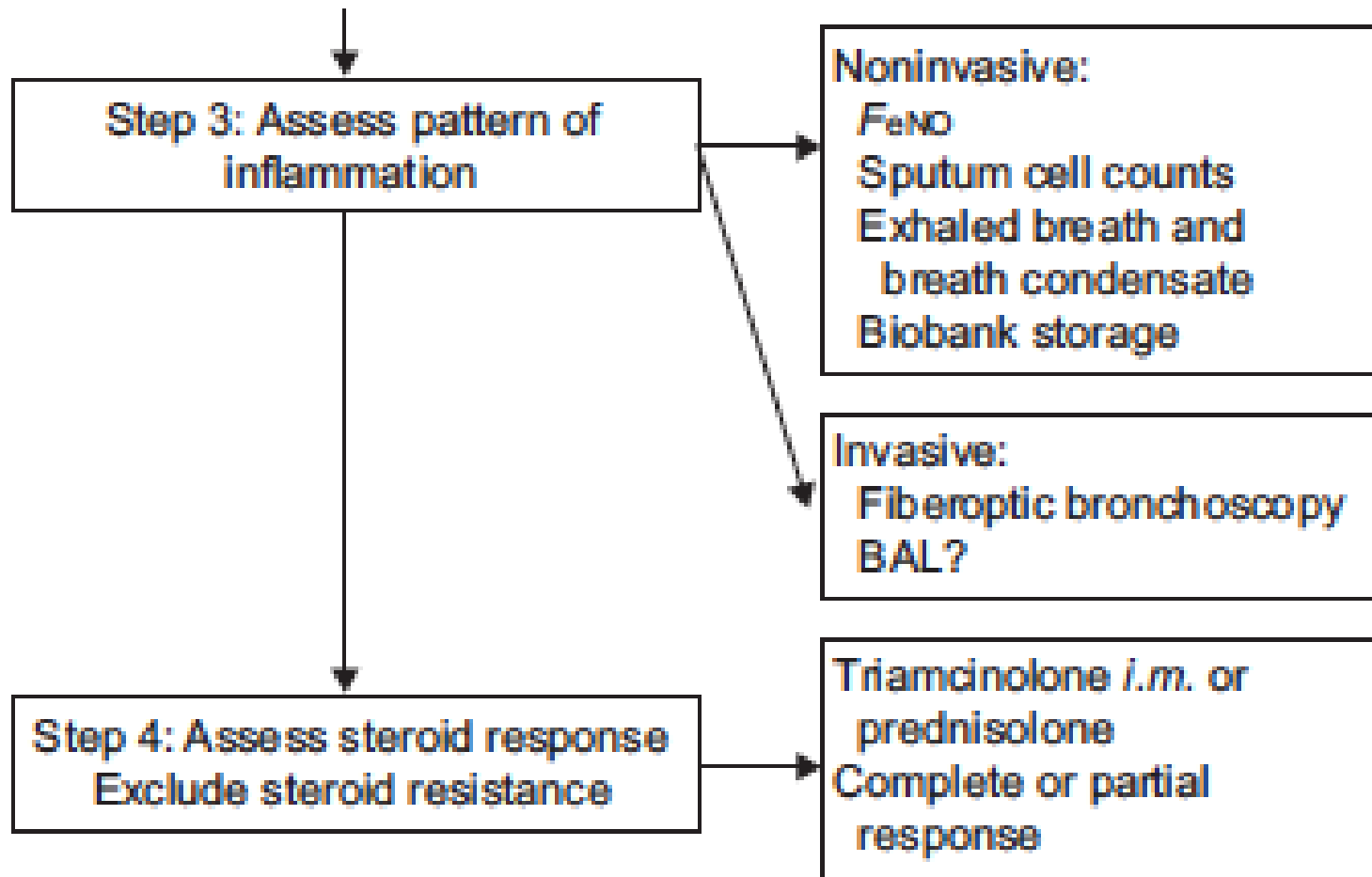
υψηλές δόσεις ICS

Inhaled corticosteroid	Threshold daily dose in µg considered as high	
	Age 6-12 years	Age >12 years
Beclomethasone dipropionate	800 (DPI or CFC MDI) 320 (HFA MDI)	≥1000 (DPI or CFC MDI) ≥500 (HFA MDI)
Budesonide	800 (MDI or DPI)	≥800 (MDI or DPI)
Ciclesonide	≥160 (HFA MDI)	≥320 (HFA MDI)
Fluticasone propionate	500 (HFA MDI or DPI)	≥500 (HFA MDI or DPI)
Mometasone furoate	500 (DPI)	≥800 (DPI)
Triamcinolone acetonide	1200	≥2000

Διαγνωστική προσέγγιση



Διαγνωστική προσέγγιση



Αξιολόγηση ασθενούς

Δύσκολα Ελεγχόμενο Άσθμα?

- Έχει ο ασθενής άσθμα
- Προσδιορισμός επιβαρυντικών παραγόντων, συμμόρφωσης συνοσηροτήτων
- Προσδιορισμός φαινοτύπων-εξατομίκευση θεραπείας

Έχει ο ασθενής άσθμα?

- Λανθασμένη διάγνωση ως ΔΕ άσθμα αναφέρεται σε 15-30% των περιπτώσεων
- Συχνά τα παιδιά με ΣΑ έχουν φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες και απάντηση στη βρογχοδιαστολή μόνο στην FEF_{25-75}

Νοσήματα που υποδύονται ΣΑ

- Δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών
- Βρογχολίτιδα
- Υποτροπιάζουσες (μικρο)εισρροφήσεις, ΓΟΠ, καταποτική δυσλειτουργία
- Πνευμονοπάθεια προωρότητας
- Κυστική ίνωση
- Συγγενής ή επίκτητη ανοσοποιητική ανεπάρκεια
- Πρωτοπαθή δυσκινησία των κροσσών

Νοσήματα που υποδύονται ΣΑ

- Απόφραξη /συμπύεση αεραγωγών
- Ξένο σώμα
- Συγγενείς δυσπλασίες,
- Τραχειοβρογχομαλάκυνση
- Καρκινοειδές ή άλλος όγκος
- Μάζα /λεμφαδένες μεσοθωρακίου
- Συγγενής καρδιοπάθεια
- Διάμεση πνευμονοπάθεια
- Νόσος του συνδετικού ιστού

Επιβ. παράγοντες- Συνοσηρότητες

- 1) Ρινοκολπίτιδα /ρινικοί πολύποδες
- 2) Ψυχολογικοί παράγοντες: χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, αντίληψη των συμπτωμάτων, άγχος, κατάθλιψη
- 3) Δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών
- 4) Παχυσαρκία
- 5) Κάπνισμα
- 6) Η αποφρακτική άπνοια ύπνου
- 7) Το σύνδρομο υπεραερισμού
- 8) Οι ορμονικές επιδράσεις: προεμμην/κό, εμμηναρχή, διαταραχές του θυρεοειδούς
- 9) Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (συμπτωματική)
- 10) Φάρμακα: ασπιρίνη, μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), β-αδρενεργικούς αναστολείς

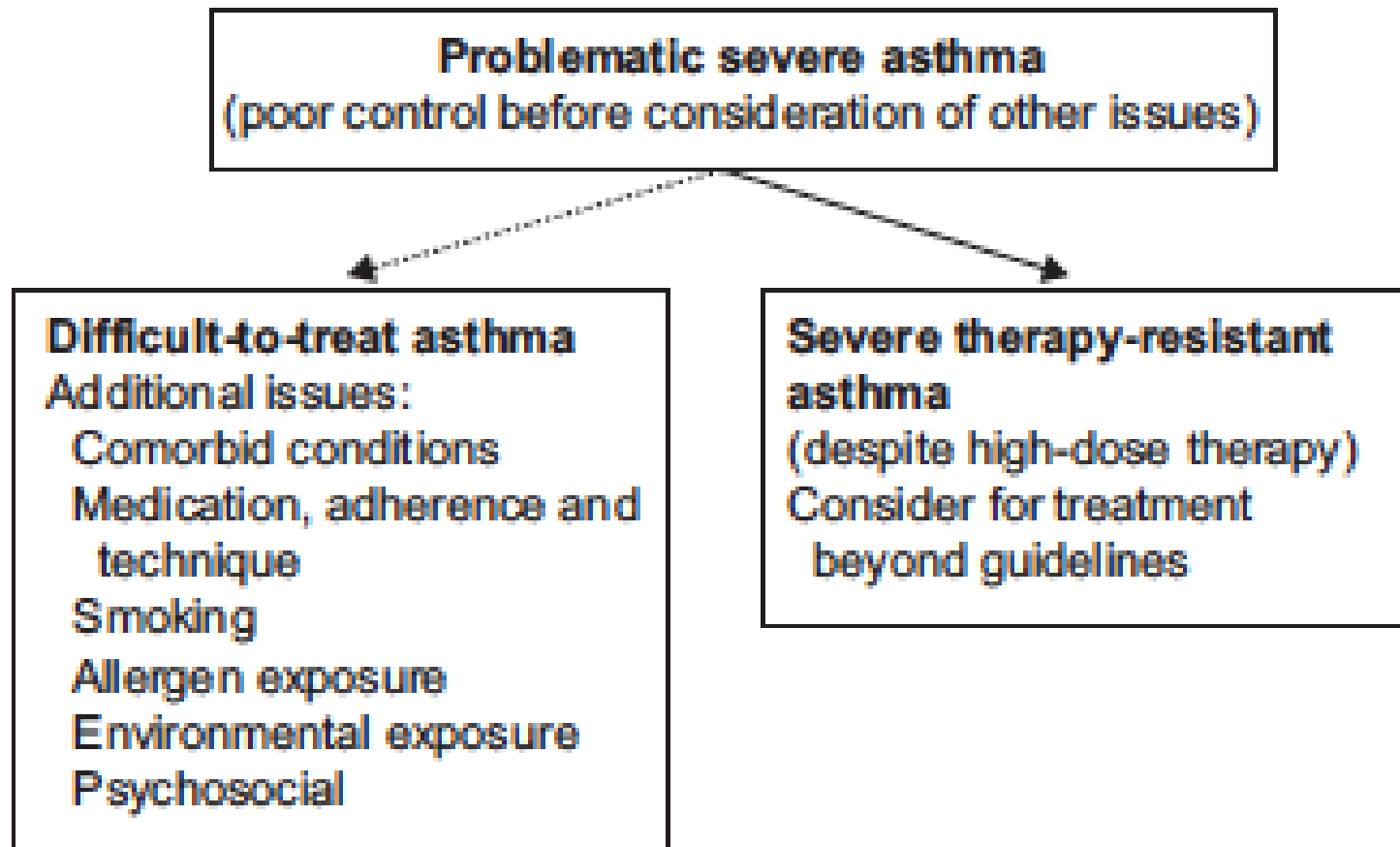
Έλεγχος συμμόρφωσης

Μελέτη 75 παιδιών με ΔΕ ΣΑ για 3 έτη:

- Δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες εντοπίστηκαν σε 79% των παιδιών.
- Σε 31% συνεχής έκθεση σε αλλεργιογόνο
- Σε 25% παθητικό ή ενεργητικό κάπνισμα
- Σε 48% ελλιπής συμμόρφωση στην φ. αγωγή
- Σε 59% οικογενειών ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

55% των παιδιών απέφυγαν περαιτέρω κλιμάκωση της θεραπείας

Διαγνωστικός Αλγόριθμος



Αποτυχία απάντησης στα Κορτικοειδή

- Δεν χορηγείται η αγωγή
- Λάθος διάγνωση
- Το ασθματικό σύνδρομο του ασθενούς δεν είναι κορτικοευαίσθητο

A Bush Paed Respir Reviews 2004

Απάντηση στα κορτικοστεροειδή

Βελτίωση:

συμπτωμάτων: ↑ ACT (Asthma Control Test) > 50% ή $\geq 20/25$

σπιρομέτρησης: ↑ $FEV_1 \geq 80\%$ ή $\geq 15\%$

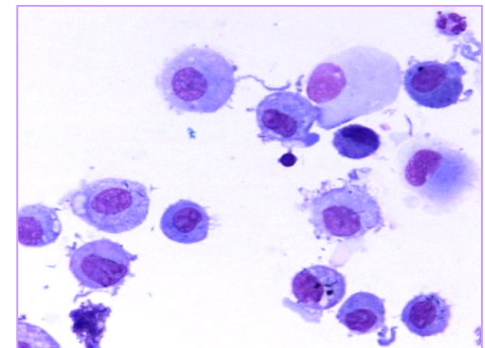
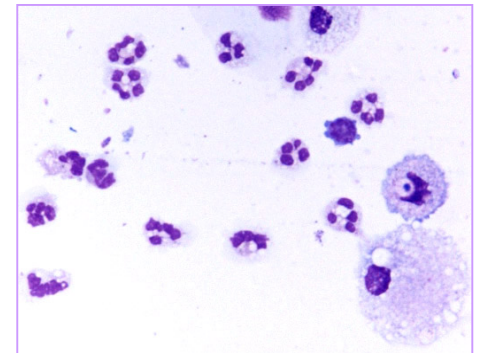
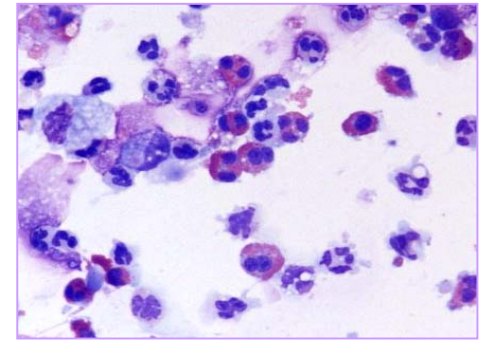
αναστρεψιμότητας: βελτίωση της FEV_1 μετά βρογχοδιαστολή < 10%

οστη μέτρηση FeNO < 24ppb

του αριθμού ηωσινοφίλων (< 2,5%) στα προκλητά πύελα

Φλεγμονώδεις Φαινότυποι

- Ηωσινοφιλικός
- Ουδετεροφιλικός
- Ολιγοκυτταρικός



Φλεγμονώδεις Φαινότυποι

- Οι αλλαγές του αριθμού των ηωσινοφίλων του πνεύμονα μπορούν να προβλέψουν πιθανή παρόξυνση του άσθματος

Jatakanon A, Barnes PJ. Am J Respir Crit Care Med. 2000

- Η καταστολή της ηωσινοφιλικής φλεγμονής από τα κορτικοστεροειδή συνήθως σχετίζεται με υποχώρηση των συμπτωμάτων και βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας

*Gibson PG, Hensley MJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 1998
Green RH, Brightling CE, et al. Lancet 2002*

Φλεγμονώδεις Φαινότυποι

- Η μείωση των κορτικοστεροειδών ήταν επιτυχής σε όλα τα παιδιά που δεν είχαν ηωσινόφιλα στα προκλητά τους πτύελα
- Αυξημένο ποσοστό ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα ασθματικών παιδιών υπό αγωγή ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της αποτυχίας μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών

Θεραπεία της ηωσινοφιλικής φλεγμονής

- Υψηλές δόσεις εισπνεομένων Κορτικοειδών

Adams NP Cochrane Database Syst Rev 2008

- SMART regimen

Pauwels RA NEJM 1997

Bisgaard H Chest 2006

- Χαμηλές δόσεις από του στόματος κορτικοειδών

Bush A Lancet 2010

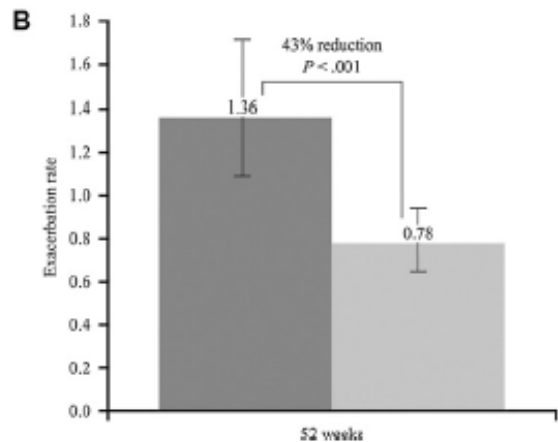
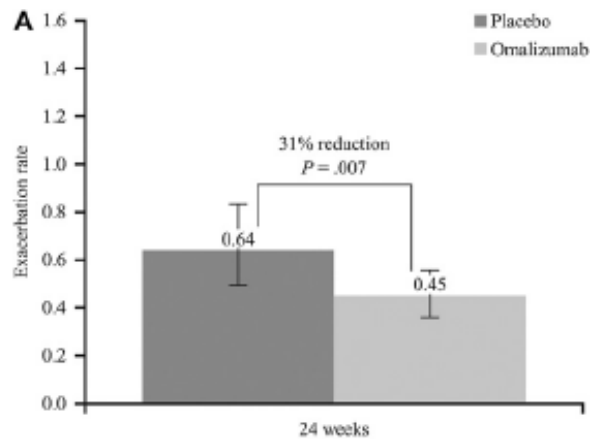
- Μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, αζαθιοπρίνη (δεν προτείνονται στις νέες οδηγίες)

Coren ME Arch Dis Child 1997

Bernstein IL JACI 1996

Sole DJ Invest Allergol Clin Immunol 1996

Θεραπεία της ηωσινοφιλικής φλεγμονής



	Omalizumab (n = 421)	Placebo (n = 207)
Patients with any AE, n (%)	380 (90.3)	194 (93.7)
Discontinued because of AE	2 (0.5)	1 (0.5)
Patients with SAEs, n (%)*	17 (4.0)†	17 (8.2)†
Discontinued because of SAE	1 (0.2)	1 (0.5)
Asthma exacerbation*	17 (4.0)	18 (8.7)
Most frequent AEs‡ n (%)		
Nasopharyngitis	117 (27.8)	56 (27.1)
Sinusitis	70 (16.6)	39 (18.8)
URTI	69 (16.4)	46 (22.2)
Pyrexia	59 (14.0)	20 (9.7)
Headache	58 (13.8)	33 (15.9)
Influenza	51 (12.1)	28 (13.5)
Cough	44 (10.5)	25 (12.1)
Bronchitis	37 (8.8)	29 (14.0)
Viral URTI	34 (8.1)	26 (12.6)
Vomiting	34 (8.1)	24 (11.6)

Lanier B JACI 2009

Normansell R Cochrane Database Syst Rev. 2014

Θεραπεία της ηωσινοφιλικής φλεγμονής

IM τριαμσινολόνη

TABLE 3—Comparison of Markers of Asthma Severity, Expressed as Mean Per Month, in Children Receiving a Single Intramuscular Injection of Triamcinolone¹

Asthma severity marker	Pretreatment period	Treatment period	Follow-up period
Exacerbations of asthma (n)	1.4 (0.37)	0.07 (0.15)*	0.3 (0.15)**
Oral steroid dose (mg)	178.0 (80.12)	8.0 (17.89)*	30.0 (18.71)*
Days receiving oral steroids (n)	5.6 (2.81)	0.2 (0.45)*	0.9 (0.59)*
Hospital admissions (n)	0.3 (0.28)	0.0 (0)	0.0 (0)
Duration of hospital admissions (days)	0.60 (0.83)	0.0 (0)	0.0 (0)

Ουδετεροφιλικό άσθμα

Επανεξέταση της ορθότητας της διάγνωσης: άλλα αίτια ουδετεροφιλίας (ΓΟΠ, ΚΙ)

○ Χαμηλή δόση από του στόματος θεοφυλλίνης για την ενίσχυση της απόπτωσης των ουδετεροφίλων

Yasui K J Leukoc Biol 2000

○ Από του στόματος μακρολίδες

Simpson JL AJRCCM 2008

Amayasu H Ann Allergy Asthma Immunol 2000

○ ΕΚ σταδιακά μειούμενα

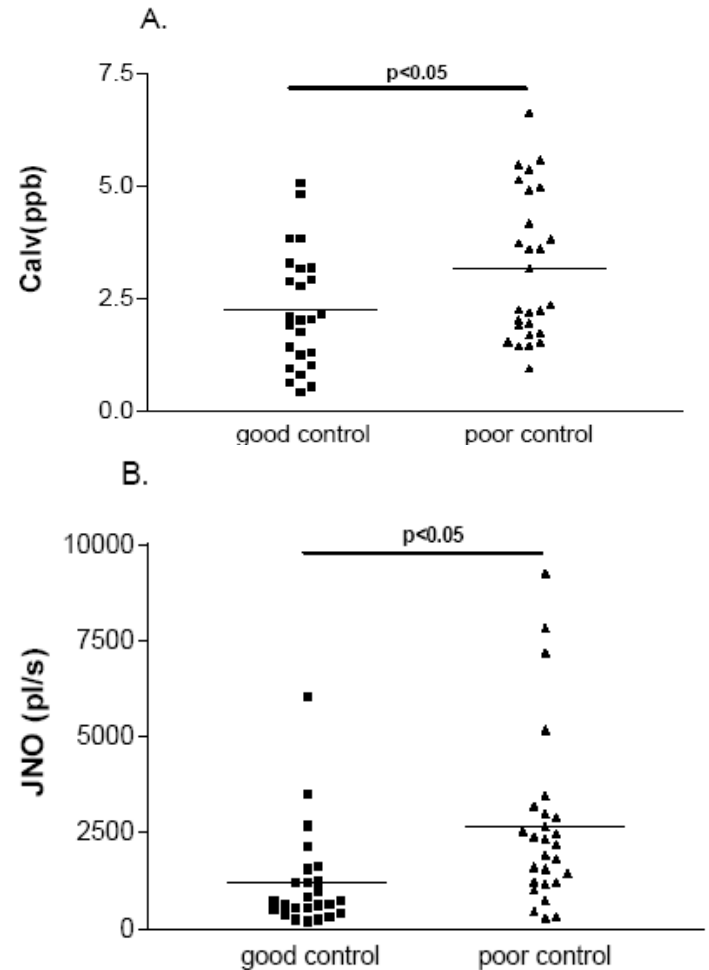
Meagher LCJ Immunol 1996

Ολιγοκυτταρικό άσθμα

- Μείωση της δόσης των ΕΚ
- SMART regimen
- Υποδόρεια τερβουταλίνη με συνεχή χορήγηση εισπνεομένων κορτικοειδών (ΕΚ)

ΣΑ με περιφερική φλεγμονη

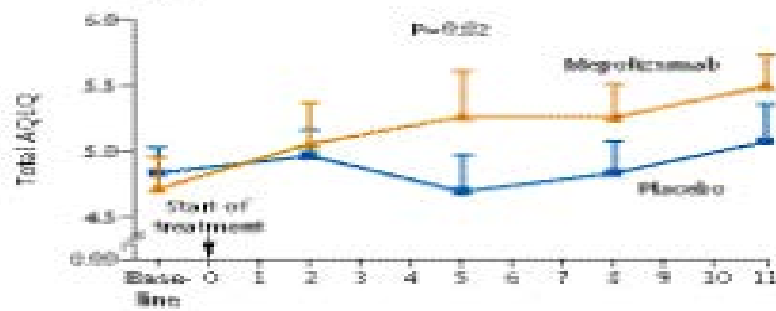
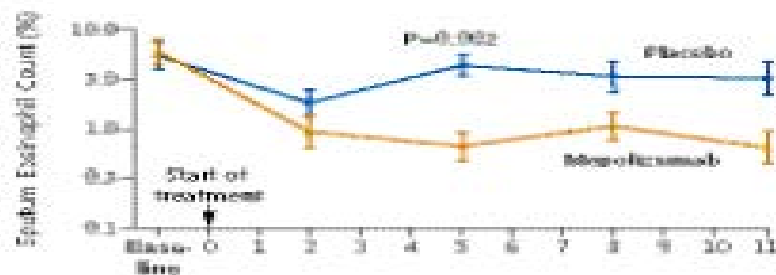
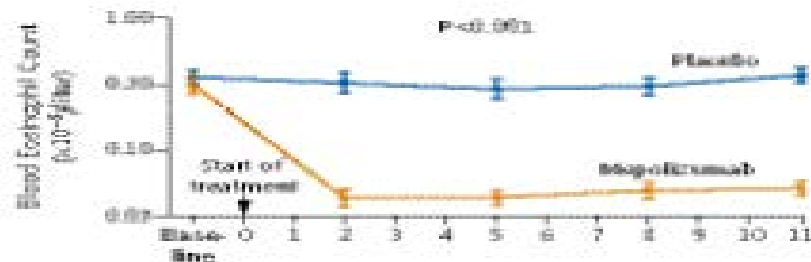
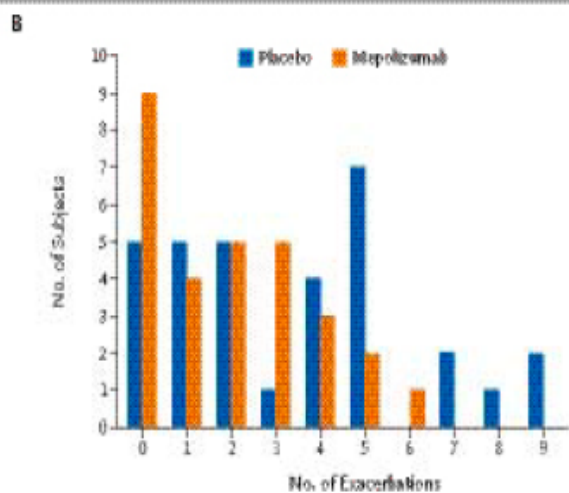
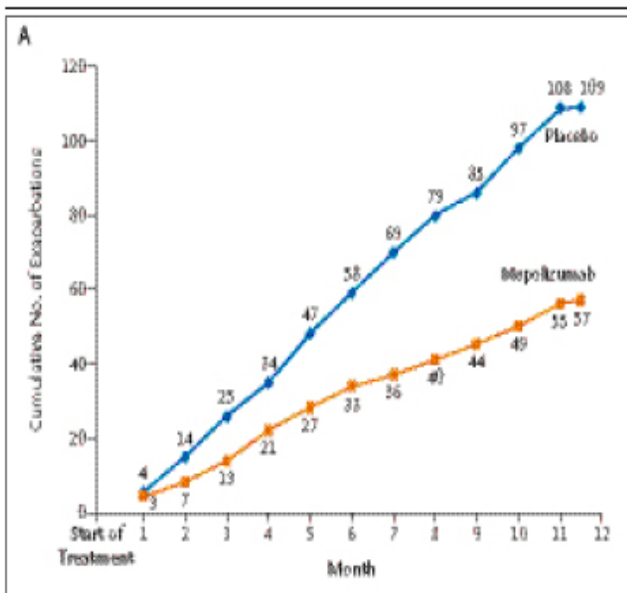
- Απώλεια ελέγχου της νόσου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του βρογχικού και κυψελιδικού NO
- Σε ΣΑ με περιφερική φλεγμονη μπορούν να χορηγηθούν υψηλές δόσεις εισπνεόμενης small particle beclomethazone ή ciclezonide



Υποτροπιάζουσες σοβαρές κρίσεις ΒΑ

- Αύξηση της δόσης των ΕΚ για τη διασφάλιση της μείωσης της υπολειπόμενης ηωσινοφιλικής φλεγμονής όταν ο ασθενής δεν είναι σε κρίση
- Μακράς δράσης β2 αγωνιστές (μειώνουν τον αριθμό των κρίσεων)

Υποτροπιάζουσες σοβαρές κρίσεις BA-Anti IL5

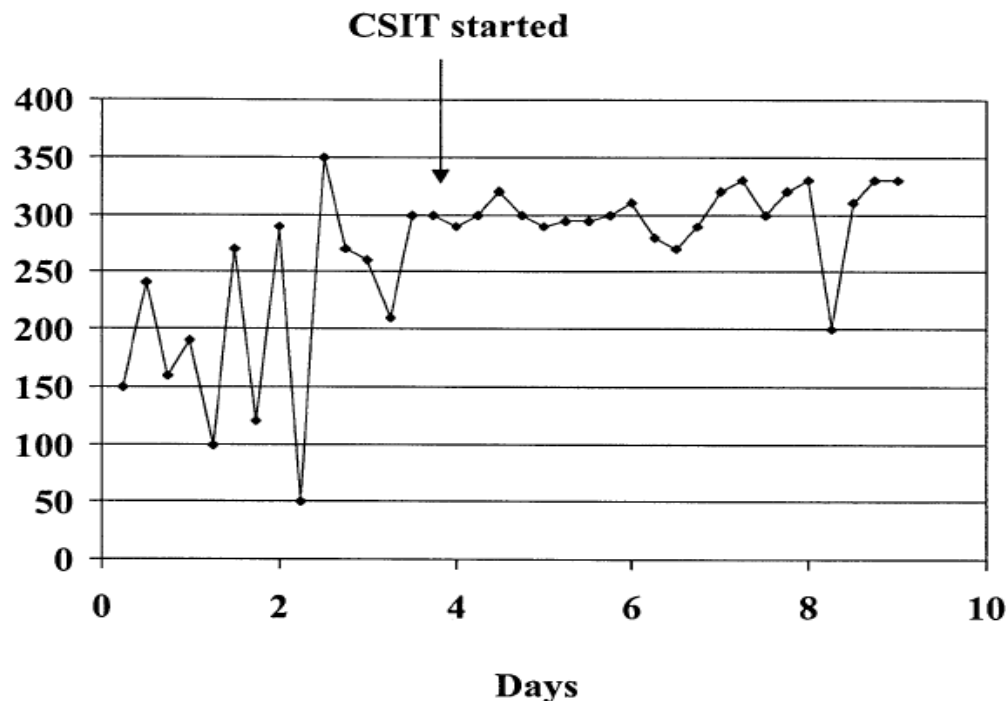


Haldar P NEJM 2009
Nair P NEJM 2009

Τύπου 1 ασταθές (brittle) άσθμα

Χορήγηση της κατάλληλης δόσης κορτικοειδών σε συνδυασμό με:

- Υψηλή δόση β_2 αγωνιστή(formoterol)
- Διπλή τυφλή δοκιμή υποδόριας τερβουταλίνης



Payne DNR *Ped Pulm* 2002

Bush A *Lancet* 2010

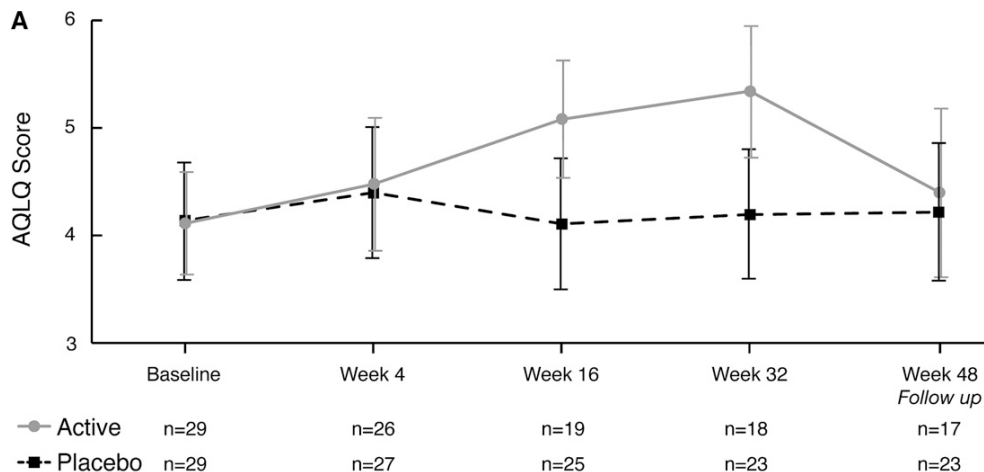
Τύπου 2 ασταθές (brittle) άσθμα

- Χορήγηση αυξημένων δόσεων ΕΚ για τη αντιμετώπιση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής ανάμεσα στις κρίσεις
- Υποδόρια επινεφρίνη στην οξεία επιδείνωση

Σοβαρό άσθμα με μυκητιασική ευαισθητοποίηση

- Έλεγχος της περιβαλλοντικής έκθεσης (συμπεριλαμβάνονται και νεφελοποιητές)

- Από του στόματος Ιτρακοναζόλη ή βορικοναζόλη



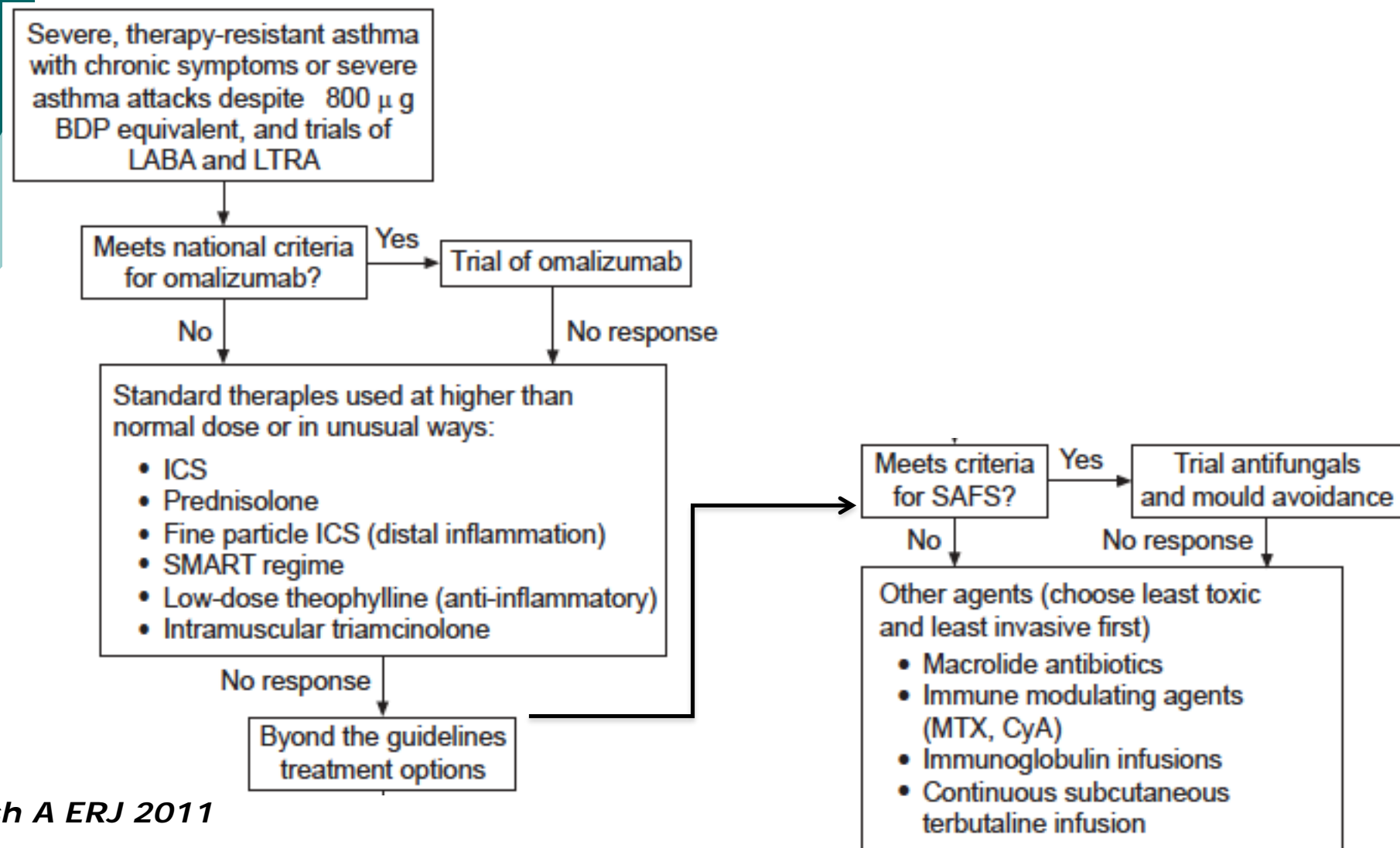
Denning DW *AJRCCM* 2009
Vicencio AG *Pediatrics* 2010

Εμμένουσα βρογχική απόφραξη

- Μείωση της θεραπείας στο ελάχιστο
- Εάν η αιτία είναι η αποφρακτική βρογχιολίτιδα τότε η θεραπεία μπορεί με προσοχή να διακοπεί και εντελώς

Bush A Lancet 2010

Θεραπευτικός Αλγόριθμος



Ανά φαινότυπο θεραπευτικοί στόχοι ΣΑ

Characteristic	Associations	Specifically targeted treatments
Severe allergic asthma	Blood and sputum eosinophils High serum IgE High FeNO	Anti-IgE (adults and children) Anti-IL-4/IL-13 Anti-IL-4 receptor
Eosinophilic asthma	Blood and sputum eosinophils Recurrent exacerbations High FeNO	Anti-IL-5 Anti-IL-4/IL-13 Anti-IL-4 receptor
Neutrophilic asthma[†]	Corticosteroid insensitivity Bacterial infections	Anti-IL-8 CXCR2 antagonists Anti-LTB4 (adults and children) Macrolides (adults and children)
Chronic airflow obstruction	Airway wall remodelling as increased airway wall thickness	Anti-IL-13 Bronchial thermoplasty
Recurrent exacerbations	Sputum eosinophils in sputum Reduced response to ICS and/or OCS	Anti-IL5 Anti-IgE (adults and children)
Corticosteroid insensitivity	Increased neutrophils in sputum [†]	p38 MAPK inhibitors Theophylline (adults and children) Macrolides (adults and children)

FeNO: exhaled nitric oxide fraction; IL: interleukin; LTB4: leukotriene B4; ICS: inhaled corticosteroid; OCS: oral corticosteroid; MAPK: mitogen-activated protein kinase. [#]: Unless otherwise stated, these potential treatments apply to adults; [†]: neutrophilic asthma is rare in children.

Μελλοντικές Θεραπείες

- Anti-IL5, Anti-IL13 αντισώματα

Haldar P *NEJM* 2009

Nair P *NEJM* 2009

- Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα IL-4R alpha antagonist, IL-2R alpha antagonist

Corren J *Am J Respir Crit Care Med* 2010

K.F. Chung et al *ERJ* 2014

- Θερμοπλαστική

Castro M *Am J Respir Crit Care Med* 2010

- Μακρολίδες

K.F. Chung et al *ERJ* 2014

Ερευνητικά ερωτήματα στο ΣΑ

- Μηχανισμοί αντοχής στα στεροειδή και επίμονης φλεγμονής των αεραγωγών
- Μηχανισμοί επίμονης της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών χωρίς υπολειμματική φλεγμονή
- Σχέση φλεγμονής -αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών
- Πολυκεντρικές μελέτες ελέγχου της αποτελεσματικότητας της φαινοτυπικής προσέγγισης

Συμπεράσματα

- Υπάρχουν πολλές διαφορετικές υποομάδες ΔΕ άσθματος με διαφορετικές υποκείμενες αιτίες.
- Κακή συμμόρφωση στη θεραπεία και υπερεκτίμηση των συμπτωμάτων είναι σημαντικές αιτίες των φαινομενικά ανθεκτικής στη θεραπεία επιμονής των συμπτωμάτων του άσθματος.

Συμπεράσματα

- Εξετάστε ξεχωριστά την πιθανή συνεισφορά της βρογχικής υπερ-αντιδραστικότητας, της φλεγμονής των αεραγωγών και της απόφραξης στην εμμονή των συμπτωμάτων στο σοβαρό άσθμα.
- Σκεφτείτε βρογχοσκόπηση στο ανθεκτικό στη θεραπεία άσθμα για τον καλύτερο προσδιορισμό των υποκείμενων μηχανισμών και προσαρμογή της θεραπείας

Συμπεράσματα

Παρότι η ταξινόμηση των φαινότυπων του άσθματος χρειάζεται βελτίωση φαίνεται ότι η χρήση τους κατά το σχεδιασμό της θεραπευτικής αγωγής οδηγεί στην αποτελεσματική αντιμετώπιση μεγάλου αριθμού παιδιών με ανθεκτικό στη θεραπεία άσθμα