



7° CONGRESO ARGENTINO DE NEUMONOLÓGIA PEDIÁTRICA
Jornada de Enfermería en Enfermedades Respiratorias Pediátricas
Jornada de Kinesiología Respiratoria



18, 19 y 20 de noviembre de 2015

Asma grave: Nuevos tratamientos



Verónica Giubergia
Servicio de Neumonología
Hospital Garrahan
Buenos Aires
verogiubergia@gmail.com

Introducción

- El asma permanece no controlada en aproximadamente 5-10% de los pacientes a pesar de una adecuada adherencia a los fármacos prescritos.
- Estos pacientes generan una gran utilización de recursos médicos.
- Preocupación por la adherencia, tolerabilidad y seguridad de los tratamientos convencionales para el asma.
- Endotipos.** Nuevos fármacos podrían proporcionar la oportunidad para personalizar el tratamiento del asma y apuntar directamente a los mecanismos responsables de la enfermedad.

-Anderson W, Szefler S New and future strategies to improve asthma control in Children. Allergy Clin Immunol 2015;136:848-59.

-Bush A. Diagnosis and management of asthma in children. BMJ 2015;350:h996

-Szefler SJ, Chmiel JF, Fitzpatrick AM, Giacoia G, Green TP, Jackson DJ, et al. Asthma across the ages: knowledge gaps in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2014;133:3-13.

Estrategias

- 1.- Modificación los tratamientos ya disponibles:
Corticoides y Broncodilatadores (LABAs/LAMAs)
- 2.- Desarrollo de nuevas drogas.
- 3.- Tratamientos no farmacológicos.

-Anderson W, Szefer S New and future strategies to improve asthma control in Children. Allergy Clin Immunol 2015;136:848-59.

-Chung K. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. J Intern Med 2015; doi: 10.1111/joim.12382.

Estrategias

- 1.- Modificación los tratamientos ya disponibles:
Corticoides y Broncodilatadores (LABAs/LAMAs)
- 2.- Desarrollo de nuevas drogas.
- 3.- Tratamientos no farmacológicos.

-Anderson W, Szeffler S New and future strategies to improve asthma control in Children. Allergy Clin Immunol 2015;136:848-59.

-Chung K. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. J Intern Med 2015; doi: 10.1111/joim.12382.

CC/LABAs: combinaciones disponibles 2015

Table 1 Currently available ICS/LABA inhalers

| Drugs: ICS + LABA | Type | Frequency | FDA approved |
|---|-----------------------|-----------|--------------|
| Budesonide + formoterol fumarate | Inhalation/MDI/HFA | bid | A, C |
| Fluticasone propionate + salmeterol xinafoate | Inhalation/dry powder | bid | A, C |
| Fluticasone propionate + salmeterol xinafoate | Inhalation/MDI/HFA | bid | A, C |
| Mometasone furoate + formoterol fumarate | Inhalation/MDI/HFA | bid | A |
| Fluticasone furoate + vilanterol trifenate | Inhalation/dry powder | qd | C |

Abbreviations: ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta2-agonist; MDI, metered-dose inhaler; HFA, hydrofluoroalkane; bid, twice daily; qd, once daily; FDA, US Food and Drug Administration; A, asthma indication; C, COPD indication.

*Tan L, et al. New combination treatments in the management of asthma: focus on fluticasone/vilanterol
Journal of Asthma and Allergy 2014;7 77–83*

Nuevos ultra LABAs: Vilanterol (VI)

- Nuevo β 2agonista adrenérgico, potente y selectivo.
- Mayor duración y mayor eficacia intrínseca que el salmeterol. (SAL): 24 hs.
- Mayor potencia BD que indacaterol y salbutamol.
- Mayor selectividad β 2-adrenérgica que formoterol, indacaterol, y salbutamol.

Lötvali J, et al. 24-h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. Eur Respir J. 2012;40(3):570–579.

- En pacientes con asma persistente, VI inhalado/día (dosis 25–100 μ g) mostró buen perfil de BD con buena tolerancia.

Kempford R, et al. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2013;26(2):256–264.

Nueva asociación: Fluorato de Fluticasona/ Vilanterol

- Estudio aleatorizado, doble ciego (n 806, >12 años, asma persistente mal controlada con dosis medias CI).
- Eficacia: **monodosis de FF100/V 25µg y PF 250/SAL 50µg dos veces/día durante 24 semanas.**
- Sin diferencias en VEF1, ACT, exacerbaciones.**

Woodcock A, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. Chest 2013;144:1222-9.

- No hubo diferencias en las exacerbaciones de asma entre FF/V y PF/SAL en el desarrollo de eventos adversos.
- Estudios pediátricos exclusivos de FF/V son limitados.

Oliver A, et al. Tolerability of fluticasone furoate/vilanterol combination therapy in children aged 5 to 11 years with persistent asthma. Clin Ther 2014;36:928-39.e1.

Syed YY. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in patients with asthma. Drugs. 2015;75:407- 418.

Evidencia 2015: eficacia FF/VI en asma

EFICACIA:

- FF/VI inhalado: eficacia similar a la combinación PF/SA
- Asma persistente moderado y severo.
- FF100 /V 25 día = PF 250/SAL50 mg c/12 horas.

EVENTOS ADVERSOS:

- Similar frecuencia de EA: infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía e infecciones del tracto urinario.
- Candidiasis oral y orofaríngea más frecuente: FF/VI (6%), FP (3%).
- Sin diferencias en la supresión del cortisol entre FF/V y PF.
- No se registraron cambios significativos en glucosa, K o intervalo QT.

VENTAJAS

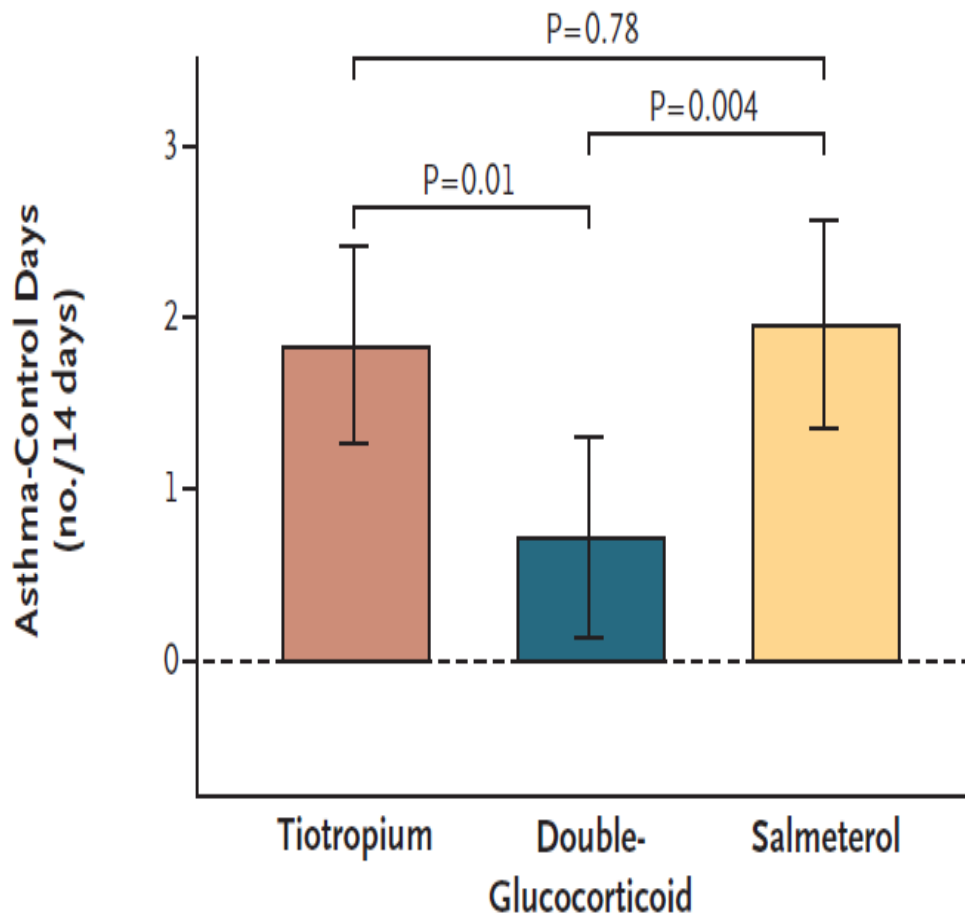
- Mejoría en la adherencia en asma persistente.
- Unica combinación monodosis/día.

Nuevos Broncodilatadores: Ultra-LAMAs

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Tiotropium Bromide Step-Up Therapy for Adults with Uncontrolled Asthma

Stephen P. Peters N Engl J Med 2010.



TALC study:

Tiotropium Bromide as an Alternative to Increased Inhaled Glucocorticoid Inadequately Controlled on Lower Dose of Inhaled Corticosteroid

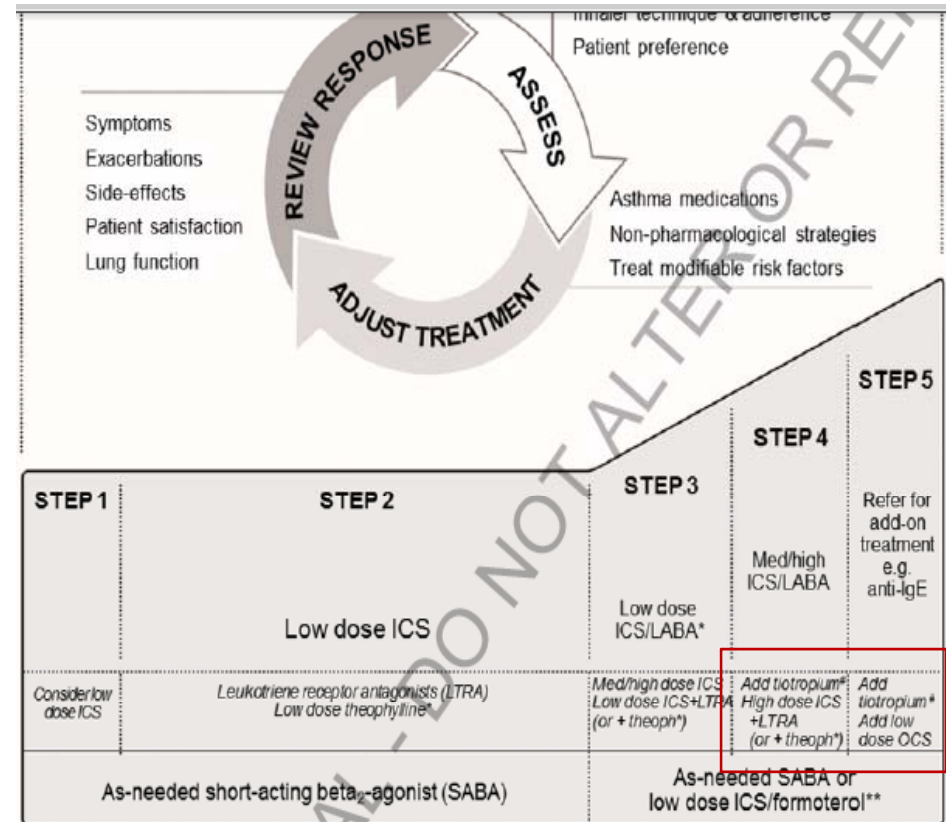
Ultra LAMAs: Bromuro de Tiotropio

- Antagonistas muscarínicos de acción prolongada (tiotropio y bromuro de aclidinio): modesta eficacia como terapia coadyuvante con CI y LABAs.

-Peters SP, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1751-26

-Kerstjens HA, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-207

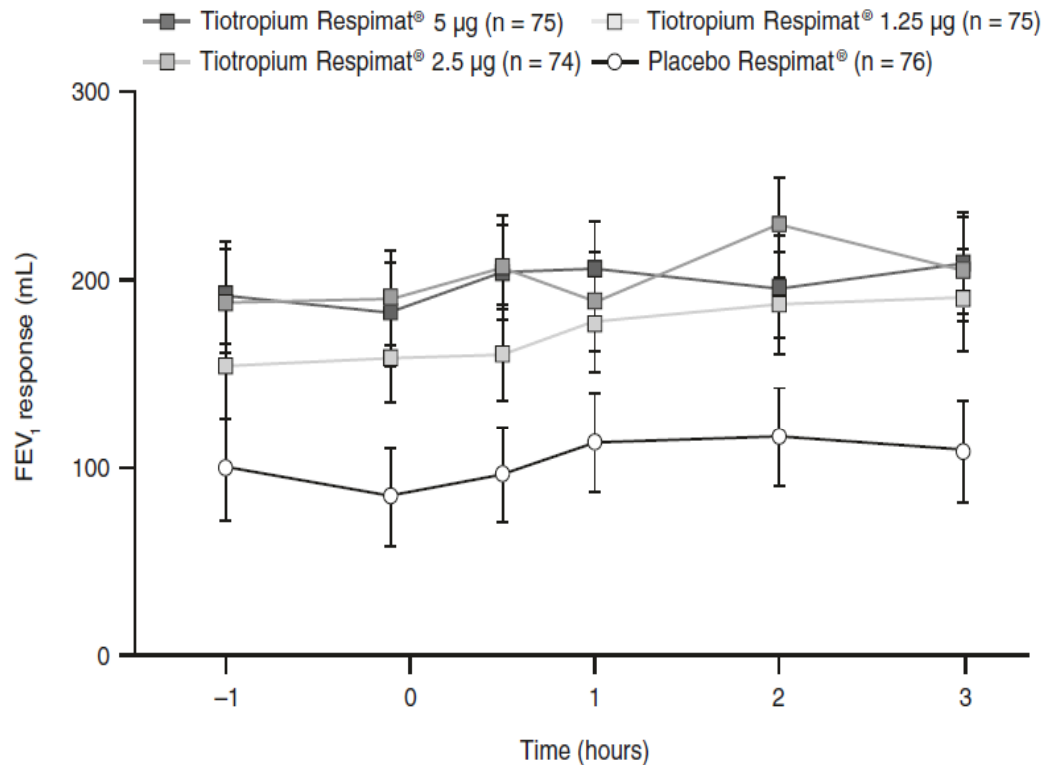
- Incluidos en step 4/5 GINA 2015 (adultos).



A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat® in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids



Vogelberg et al. *Respiratory Research* (2015) 16:20



-Niños (n 101, 6-11años,
-Tiotropium 5 µg (n 76), 2.5 µg (n 74) y 1.25 µg (n 76) vs. Placebo 4 semanas.
-400 µg budesonide con o sin antileucotrienos.
-VEF1 3 hs post dosis

Se necesitan estudios adicionales para comparar la adición de tiotropio y CC/LABAS o CC.

Estrategias

- 1.- Modificación los tratamientos ya disponibles:
Corticoides y Broncodilatadores (LABAs/LAMAs)
- 2.- Desarrollo de nuevas drogas.
- 3.- Tratamientos no farmacológicos.

-Anderson W, Szeffler S New and future strategies to improve asthma control in Children. Allergy Clin Immunol 2015;136:848-59.

-Chung K. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. J Intern Med 2015; doi: 10.1111/joim.12382.

Fenotipos celulares: claves en la decisión terapéutica Variables en el tiempo



Th2-elevados (niveles elevados de células y citoquinas T helper): Inflamación tipo 2. eosinofilia, mastocitos, FeNo elevado.

-Niveles de citoquinas Th2:

Inmunoglobulina E (IgE)

IL-4, IL-5, IL-13, FeNO



Th2-bajo (bajos niveles de células y citoquinas Th2).

Predominantemente neutrofílica

-Niveles elevados de:

IL-17 and CXCR2 (IL-8 [neutrophil chemotactic factor] receptor).

Fármacos biológicos, inmunomoduladores: mAbs

Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment

J Tod Olin,¹ Michael E Wechsler² *BMJ* 2014;349:g5517

New and future strategies to improve asthma control in children

William C. Anderson III, MD,^{a,b} Stanley J. Szefler, MD *Allergy Clin Immunol* 2015;136:848-59

Diagnosis and management of asthma in children

Andrew Bush *BMJ* 2015;350:h996 doi: 10.1136/bmj.h996 (Published 5 March 2015)

Farmacos biológicos más relevantes (2015)

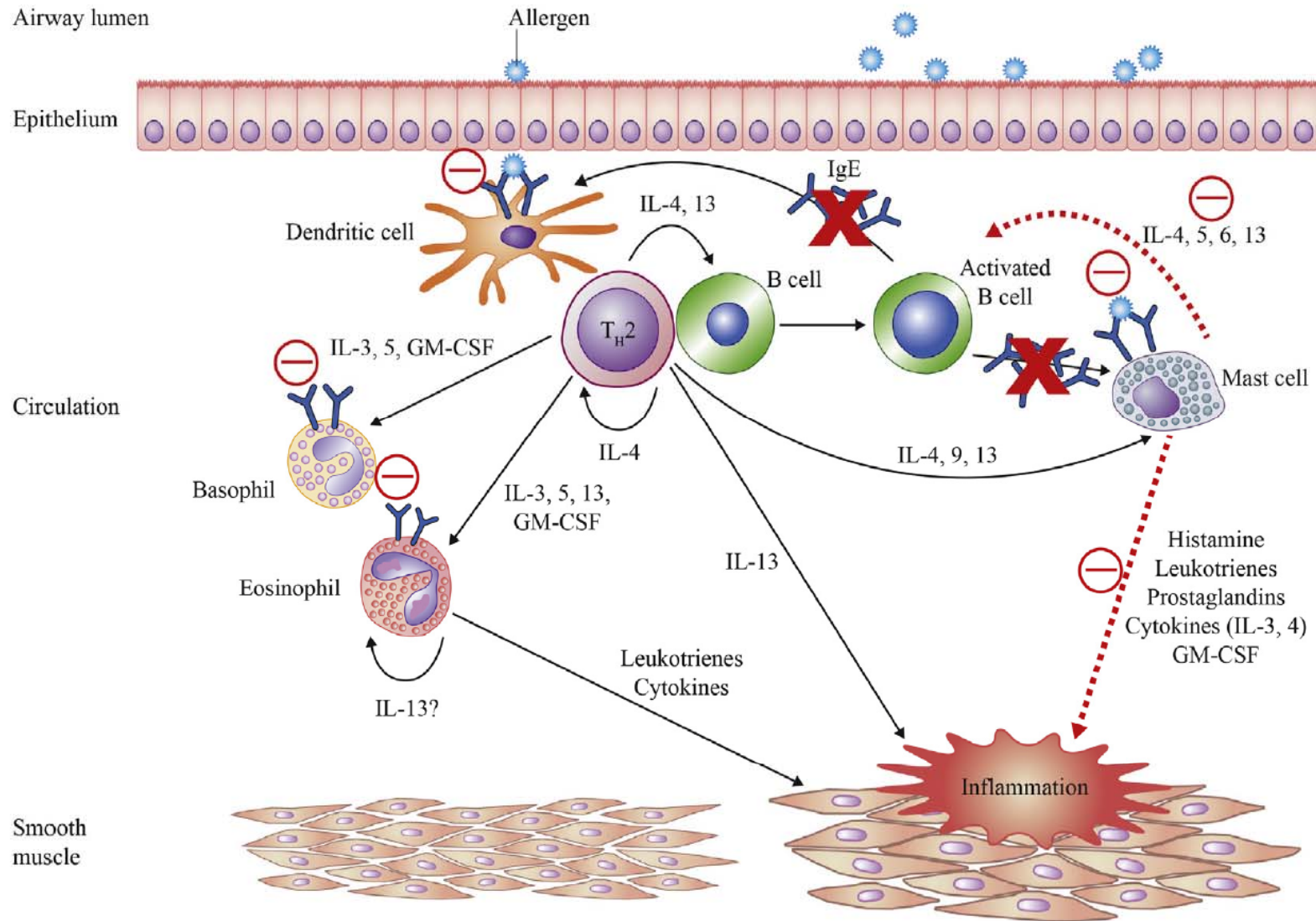
| Target | Drug | Biologic function | Human asthma trials |
|--|-----------------------|---|--|
| IgE: against specific allergens drives the degranulation of basophils and mast cells, resulting in allergic inflammation | Omalizumab; Xolair | Binds to high-affinity and low-affinity receptor binding sites on IgE, preventing mast cell/basophil degranulation; also works in nonallergic asthma patients, supporting local IgE production. ³⁴ | Multiple studies showing efficacy in allergic asthma, food allergy, urticaria, and other atopic disorders. |
| | Quilizumab | Targets the M1 prime epitope of membrane IgE. | Decreased serum IgE and asthmatic airway responses. ³⁵ |
| | Ligelizumab | High-affinity humanized monoclonal IgG1 κ anti-IgE ³⁶ ; 50-fold increase IgE affinity vs omalizumab | Decreased free IgE, basophil high-affinity IgE receptor and basophil surface IgE. ³⁶ |
| IL-1 beta: proinflammatory | canakinumab | No cross-reactivity with other IL-1 family members | Tolerated well in humans. ³⁷ |
| IL-2: targets self-tolerance and immunity | Daclizumab | Against CD25 subunit IL2-R | Little clinical improvement ³⁴ ; modest improvement severe asthma. ³⁸ |
| IL-4/IL-13; IL-4: helps turn Th0 (naive T cells) into Th2 cells | Pitrakinra | Mutant IL-4 molecule; blocks IL-4 or IL-13 binding to IL-4 receptor alpha subunit. | Reduced allergen-induced late asthma response. ³⁹ |
| | Dupilumab | Blocks IL-4R alpha subunit | In hard to control asthma, decreases exacerbations, improves lung function. ⁴⁰ |
| IL-5: stimulates production of and prolongs life of eosinophils | Mepolizumab | Anti IL-5 | Reduces asthma exacerbations in severe eosinophilic asthma; safe, could be steroid-sparing. ²⁹ |
| | Reslizumab | Blocks IL-5 alpha receptor | Reduced sputum and blood eosinophils, no significant clinical effect ^{3,41} ; another study showed improvement in QOL and FEV1. ³⁴ |
| | Benralizumab | Anti IL-5 | May help decrease exacerbations and asthma control ³ ; helps reduce exacerbations when added to usual pharmaceutical care. ⁴² |
| IL-13: similar actions to IL-4, also induces secretion of periostin in bronchi | Lebrikizumab | Anti-IL-13 | Improved FEV1, especially among patients with high serum periostin levels. ⁴³ |
| | Tralokinumab | Anti-IL-13 | Improved lung function, good safety profile. ⁴⁴ |
| IL-17: proinflammatory | Brodalumab | Inhibits IL-17 receptor A | No improvement patients with moderate to severe asthma. ⁴⁵ |
| TNF alpha: pro-inflammatory, cell apoptosis | Infliximab | Soluble receptor of TNF α . ³⁴ | Steroid sparing, fewer exacerbations ⁴⁶ ; toxicity concerns. ³ |
| | Golimumab | Same | Not efficacious, unfavorable risk-benefit ratio. ⁴⁷ |
| | Etanercept | Same | Some impact on airway remodeling in an animal model. ⁴⁸ |

Calhoun KH. Asthma treatments: new and emerging therapies *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:S76-S81.

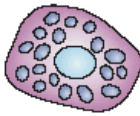





Omalizumav

- ≥ 6 años. Asma grave con el máximo tratamiento disponible actualmente.
- Asma alérgica grave persistente mediada por IgE.
- Test cutáneos positivos o IgE específica positiva en test *in vitro* para aeroalergénos perennes.
- Síntomas frecuentes durante el día o la noche que ocasionan despertares nocturnos.
- Múltiples y documentadas exacerbaciones graves de asma pese al uso diario de altas dosis de esteroides inhalatorias y broncodilatadores de acción prolongada.

Omalizumav



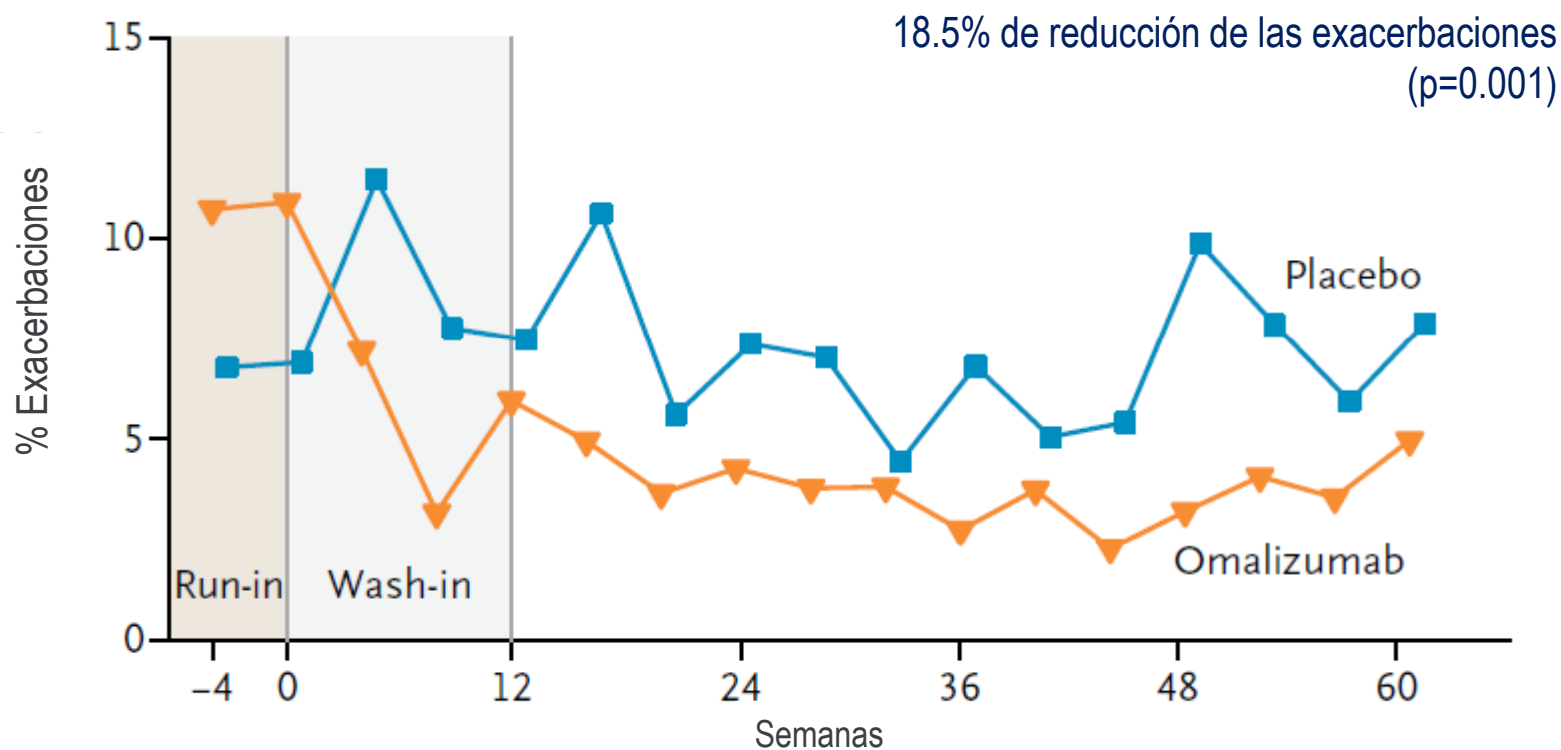
Humbert M, Busse W, Hanania N, Lowe P, Canvin J, Erpenbeck V, Holgate S. Omalizumab in Asthma: An Update on Recent Developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:525-36

| Célula/Alteración | Efectos inmunológicos |
|---|---|
| Mastocitos  | <ul style="list-style-type: none"> •Reducción de receptores de alta afinidad •Disminución de su número en el pulmón •Disminución de la capacidad de liberar mediadores y citoquinas |
| Basófilos  | <ul style="list-style-type: none"> •Reducción de receptores de alta afinidad •Disminución de la capacidad para liberar mediadores y citoquinas |
| Células dendríticas  | <ul style="list-style-type: none"> •Reducción de los receptores de alta afinidad •Disminución de su número en el pulmón •Disminución de la capacidad para activar CD4 |
| Eosinófilos  | <ul style="list-style-type: none"> •Disminución de su número en el pulmón |
| Linfocitos T  | <ul style="list-style-type: none"> •Disminución de totales, helper y citostáticos |
| Linfocitos B  | <ul style="list-style-type: none"> •Disminución de su número en el pulmón. |
| Remodelación | <ul style="list-style-type: none"> •Reducción de la matriz extracelular y el colágeno en cultivos •Disminución de la remodelación en estudios de imágenes •Potencial reducción de hiperplasia e hipertrofia de células de ASM. |

Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children

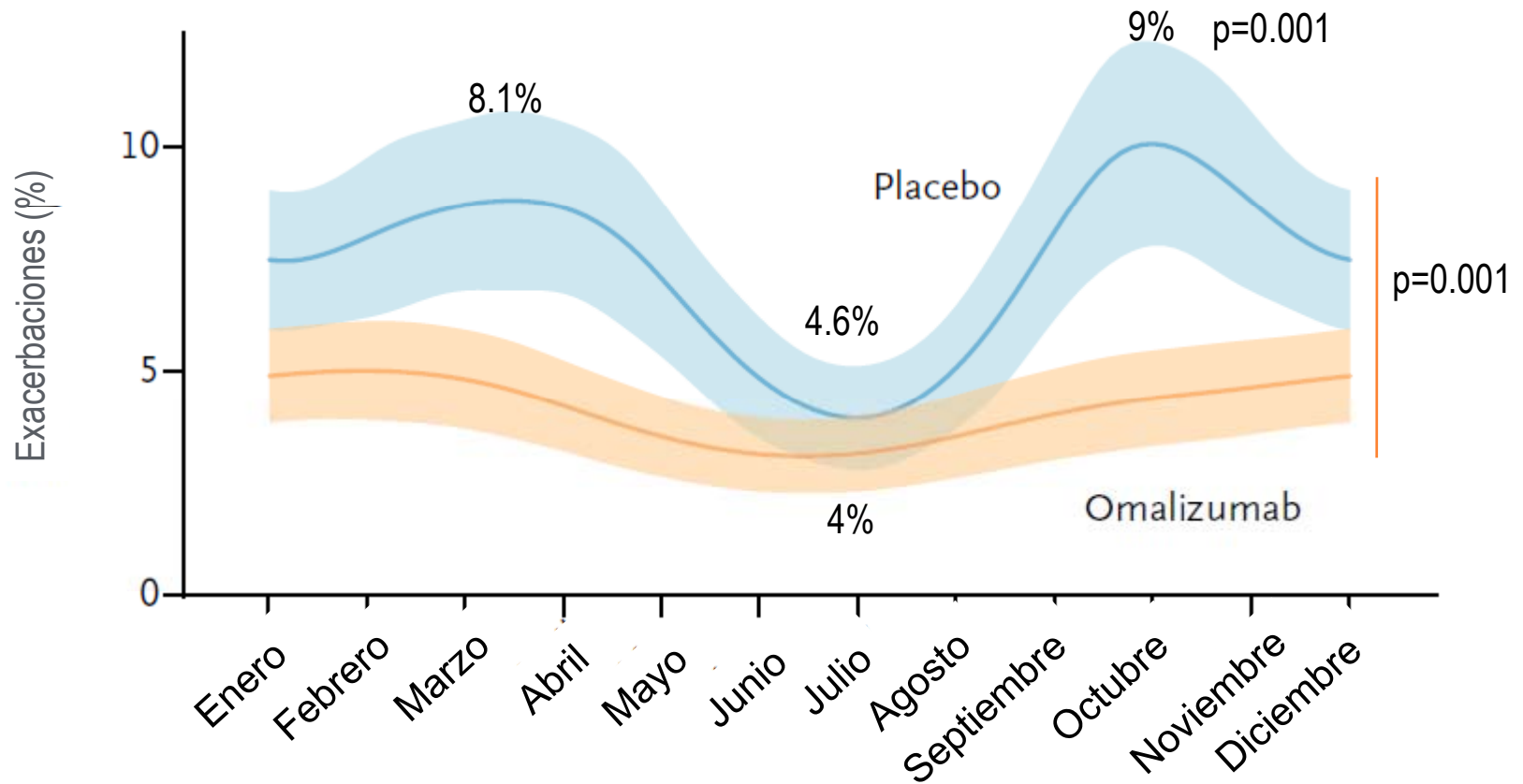
William W. Busse et al. N Engl J Med 2011;364;11

n= 419



Reducción del porcentaje de pacientes con crisis: 10.2% a 6.1%

OMALIZUMAB: VARIABILIDAD ESTACIONAL



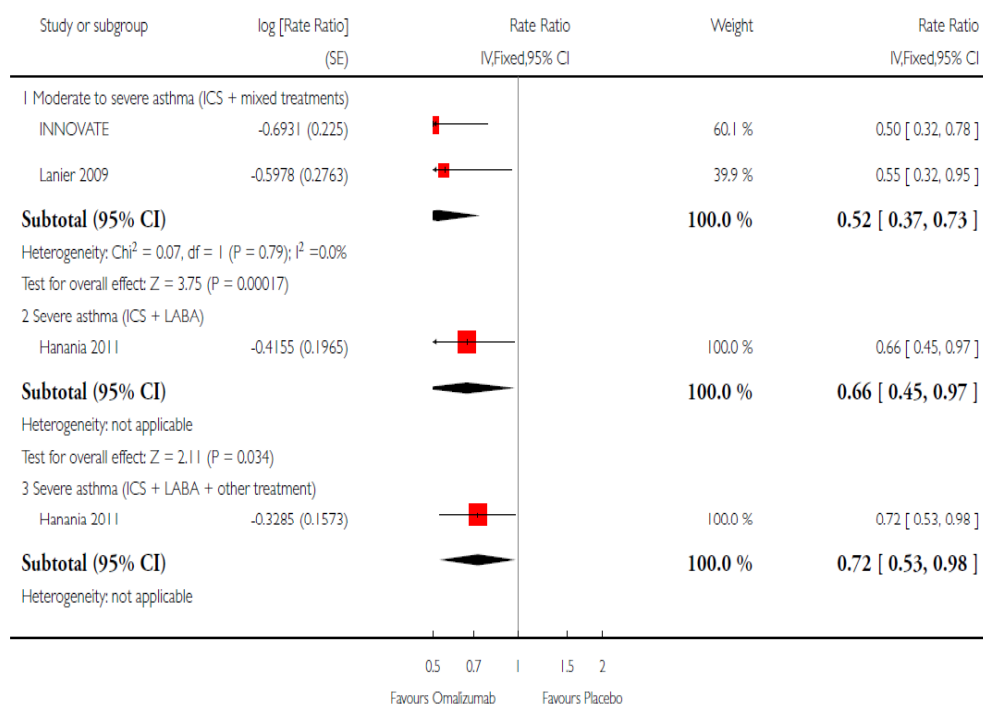


Omalizumab for asthma in adults and children (Review)

Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P

Database Syst Rev. 2014 Jan 13;1:CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4. Review

Outcome 2 Exacerbations requiring oral steroids.



Adultos y niños

25 estudios (6382 pacientes)

Asma moderada y grave.

Omalizumab vs placebo

Tto 8 a 60 semanas

Efecto:

- ✓ Reducción de exacerbaciones
- ✓ Hospitalizaciones.
- ✓ Reducción o suspensión de corticoides inhalados.

2015: omalizumab estacional

- Infecciones respiratorias virales y sensibilización alérgica: factores de riesgo para exacerbaciones asmáticas en otoño.

-Teach SJ, et al. Seasonal risk factors for asthma exacerbations among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1465-73.e5.

-Busse WW, et al. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010;376:826-34.

- Pacientes con asma: reducción en la respuesta antiviral tipo I y III del INF- α .

-Baraldo S, et al. Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1307-14.

Hipotesis: el efecto beneficioso del omalizumab en \downarrow EA en otoño:

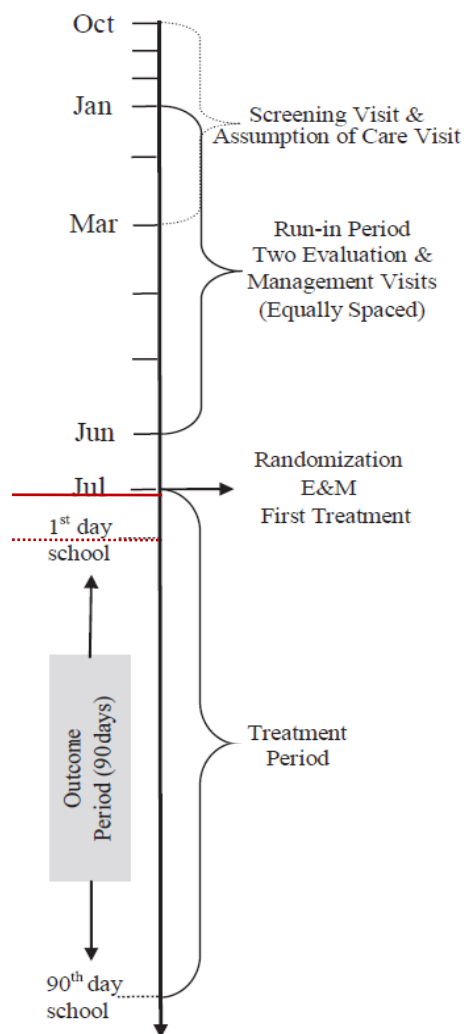
-Reducción de la IgE libre circulante: menor unión a mastocitos y basófilos, con supresión de reacción alérgica e inflamación tipo 2.

-Aumento de la liberación de IFN- α (células dendríticas) cuando son expuestas al rinovirus.

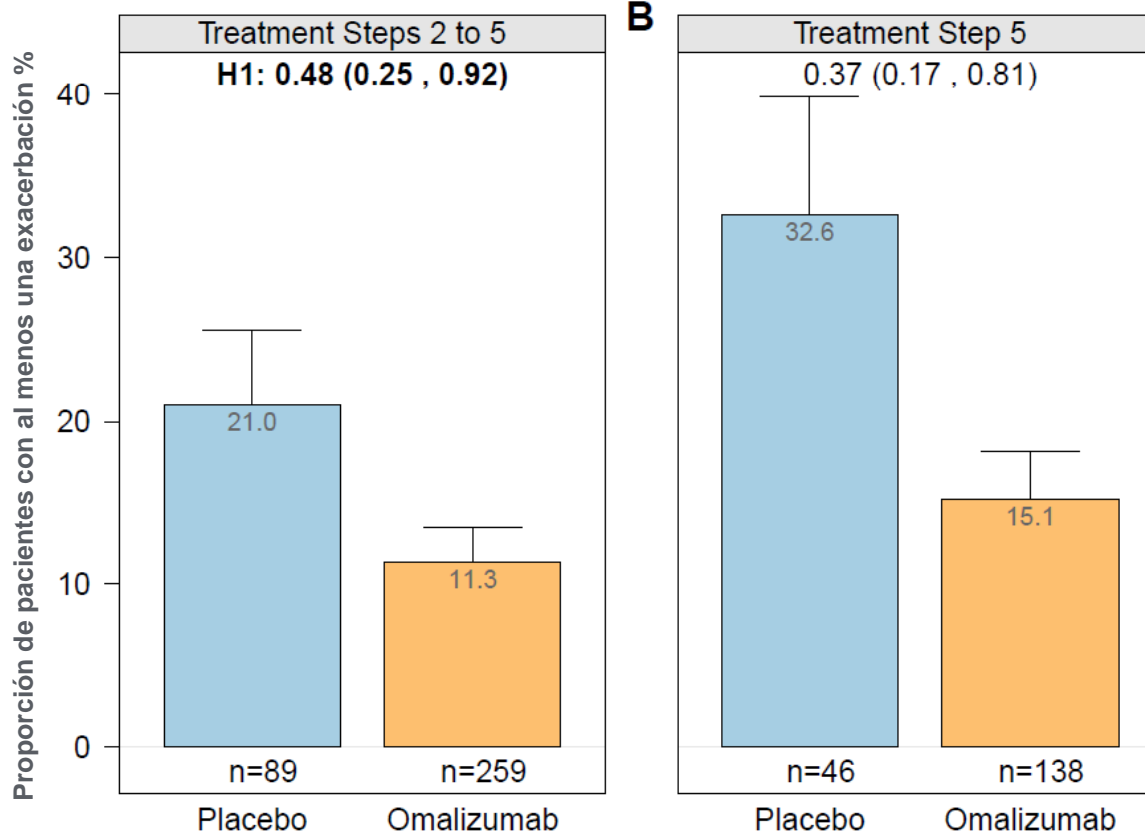
Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations

Stephen J. Teach, MD, MPH,^a Michelle A. Gill, MD, PhD,^b William W. Busse, MD,^d and Stanley J. Szefler, MD

N= 478 (6-17 años).



**>80% reducción en la exacerbaciones de otoño.
Exacerbaciones en la estación previa: predictor de eficacia para la administración estacional de omalizumab.**



2015: nuevo mAb anti IgE

Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects

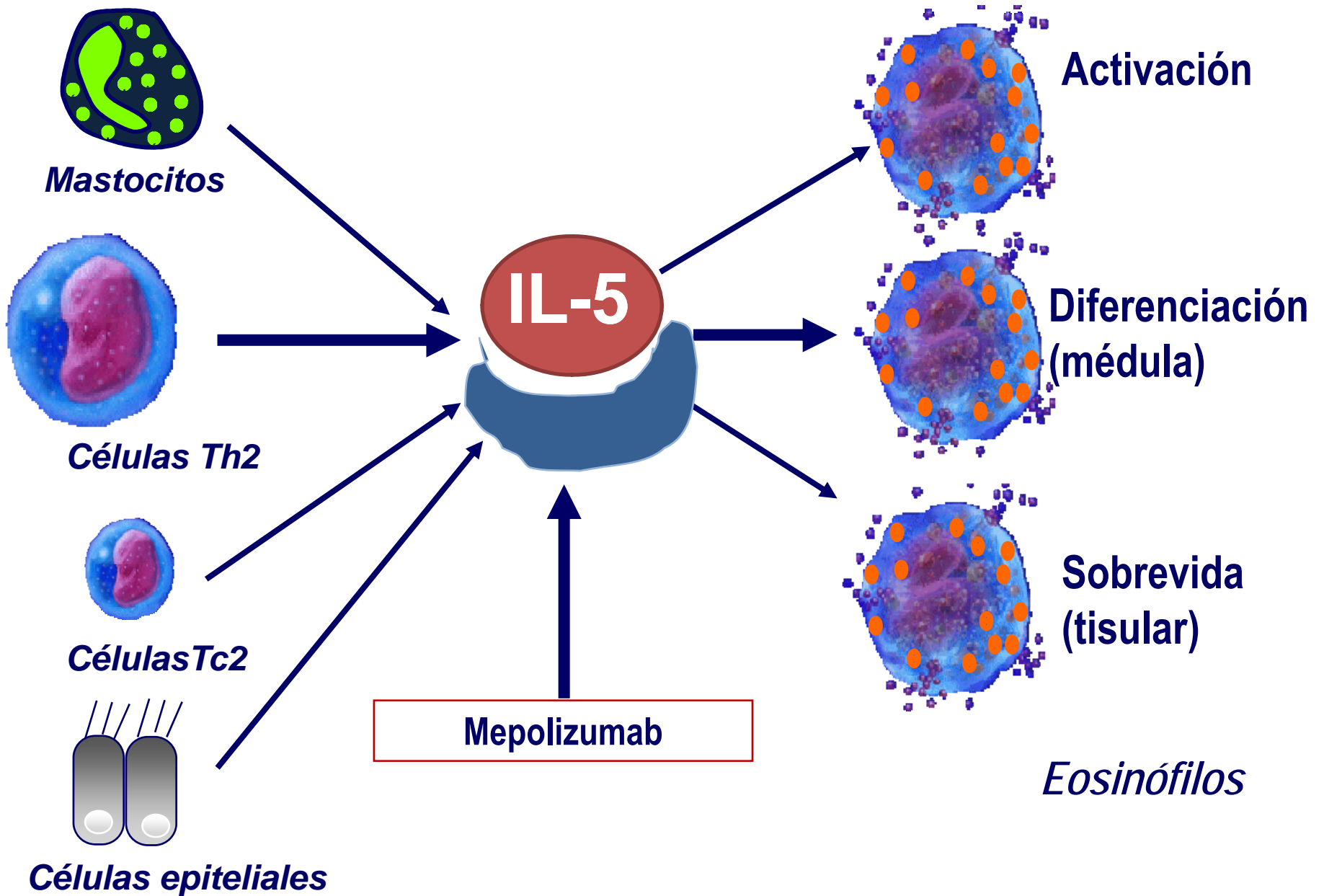
J. P. Arm¹, I. Bottoli², A. Skerjanec³, D. Floch³, A. Groenewegen⁴, S. Maahs⁵, C. E. Owen⁶, I. Jones⁷ and P. J. Lowe⁸

Clinical & Experimental Allergy, 44, 1371–1385

© 2014 The Authors. *Clinical & Experimental Allergy*

- Ligelizumab que superior al omalizumab en la supresión de IgE libre y en la expresión de FcεRI de la superficie de de los basófilos.
- Supresión completa de la respuesta cutánea a alérgenos.
- Mejor resultados clínicos.
- Ligelizumab puede proporcionar un beneficio para los pacientes con asma atópica no eficazmente tratada con omalizumab.

Anti-IL-5: Mepolizumab/Reslizumab



Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial

Ian D Pavord, Stephanie Korn, Peter Howarth, Eugene R Bleeker, Roland Buhl, Oliver N Keene, Hector Ortega, Pascal Chanez

Lancet 2012

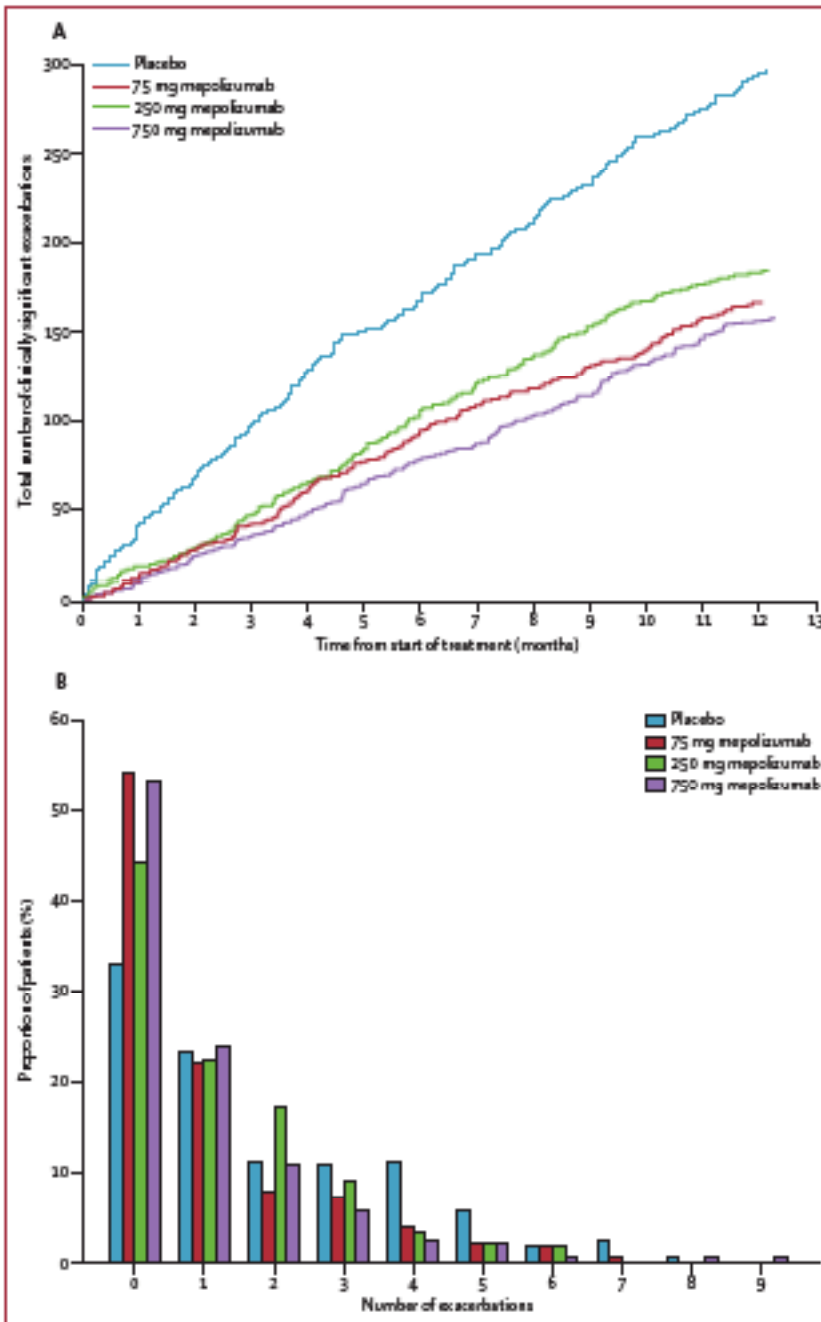
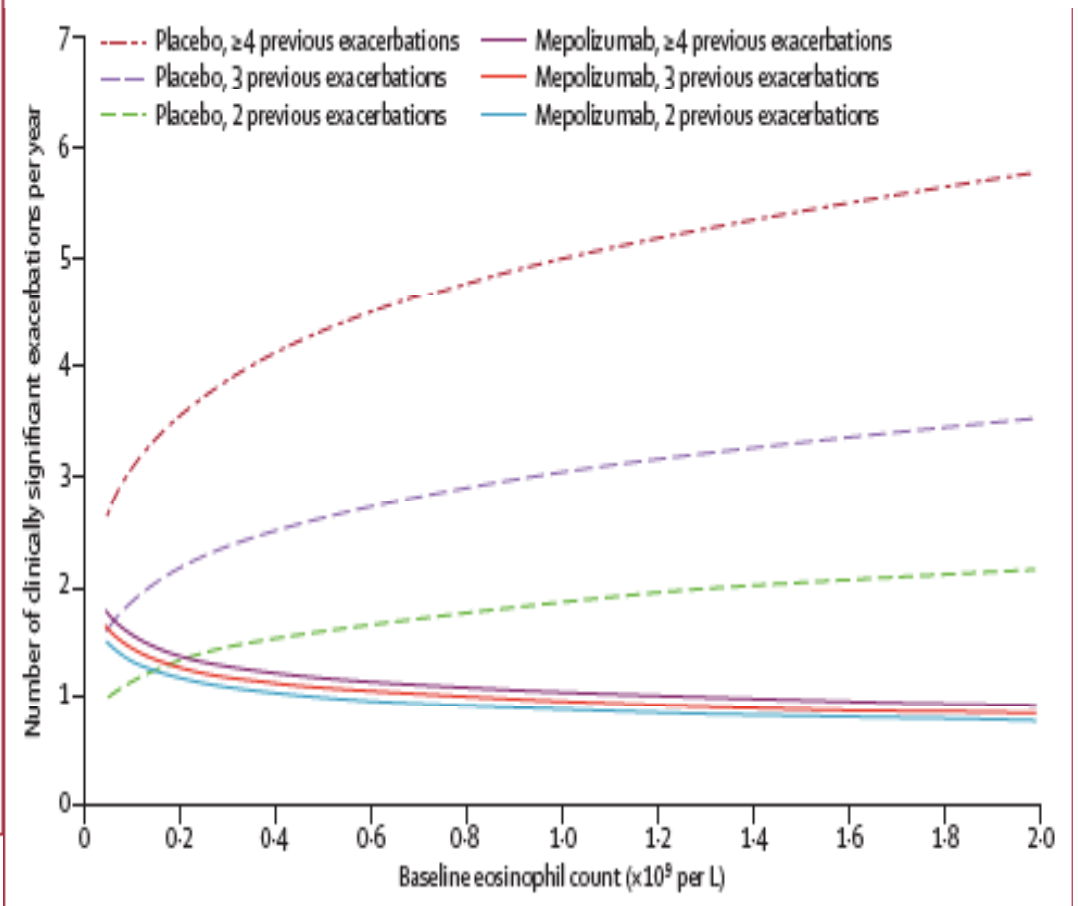


Figure 2: Number of exacerbations in each treatment group
(A) Cumulative number of exacerbations with time and (B) distribution of number of exacerbations.



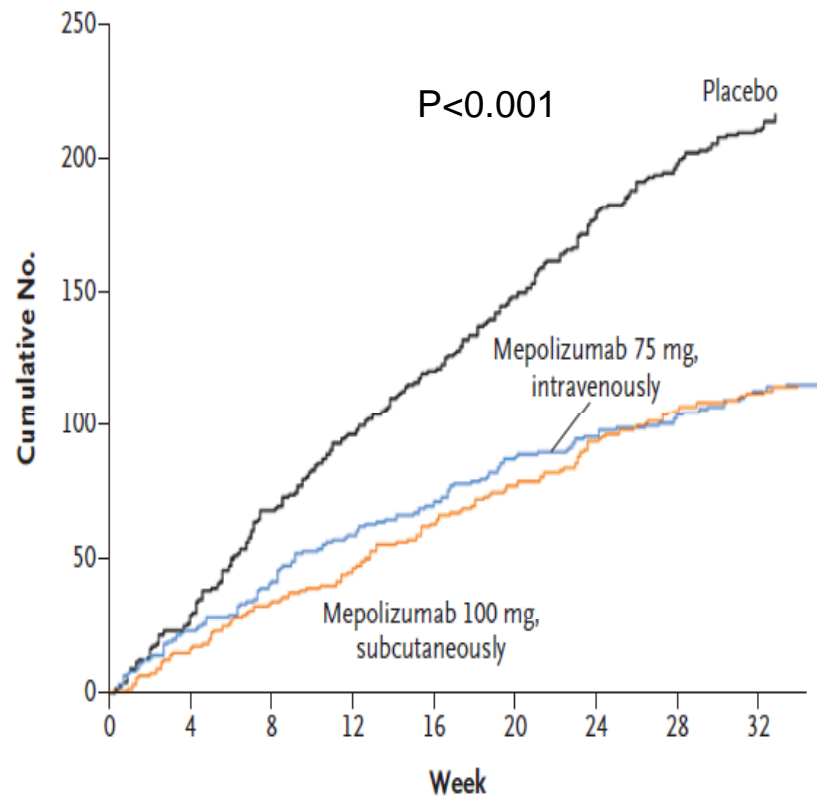
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma

Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., Mark C. Liu, M.D., Ian D. Pavord, D.M., for the MENSA Investigators

N ENGL J MED 371;13 NEJM.ORG SEPTEMBER 25, 2014

A Asthma Exacerbations



Estudio MENSA: (n 576. 12-85 años)
Mepolizumab 75 o 100 mg/sc c/4 semanas (32 s)
vs placebo.

Reducción del numero de exacerbaciones **53%**
(s/c) (IC 36-65), 47% (e/v) (IC 28-60).

- Reducción del numero de exacerbaciones graves: **61% (sc)**, **32% (ev)**.

- Mejoría en los cuestionarios de calidad de vida
Test de Control del Asma (p 0.001).

- Reducción de eosinofilia: 83%/86%: nadir 12
semanas. (promedio 295 eosinofilos)

- Seguridad: similar al placebo

[Pouliquen IJ](#), [Kornmann O](#), [Barton SV](#), [Price JA](#), [Ortega HG](#). Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. [Int J Clin Pharmacol Ther](#). 2015 Oct 7.

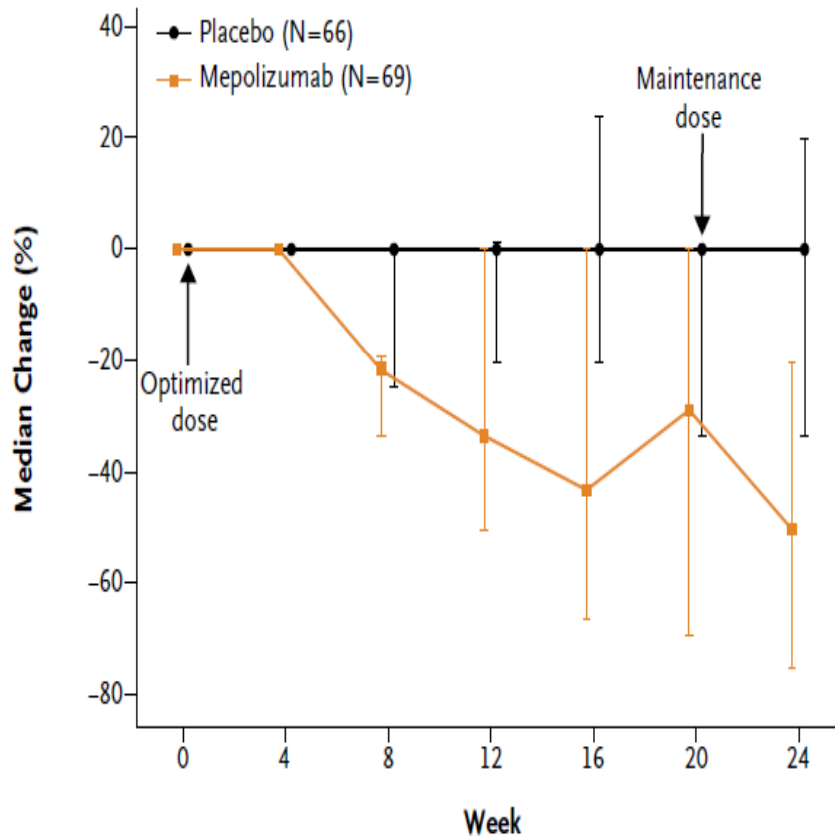
Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma

Elisabeth H. Bel, M.D., Ph.D., Sally E. Wenzel for the SIRIUS Investigators

N ENGL J MED 371;13 NEJM.ORG SEPTEMBER 25, 2014



A Change from Baseline in Glucocorticoid Dose



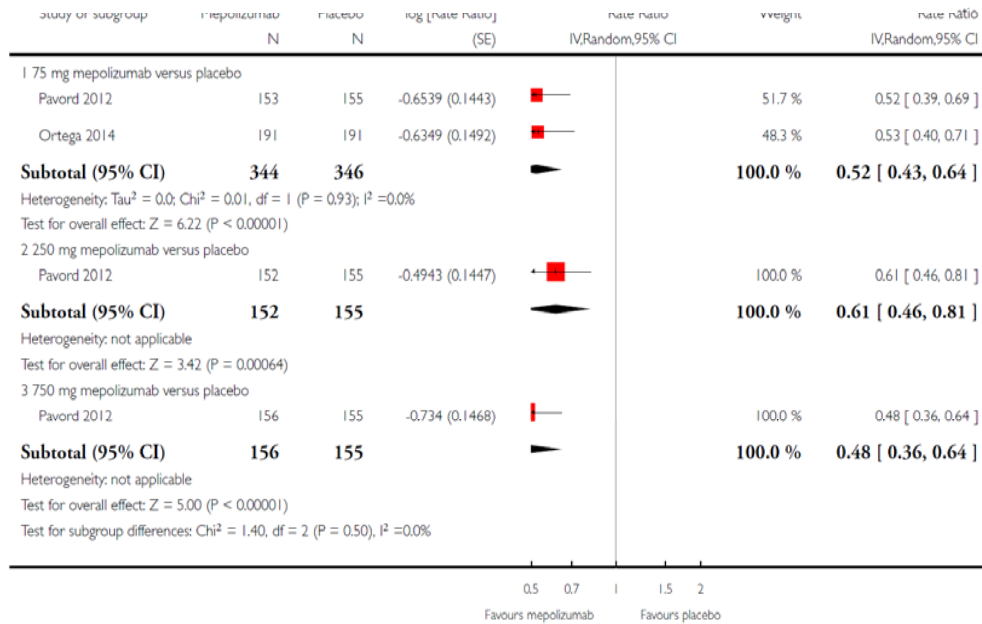
Estudio SIRIUS: n135 (16-74 años).

Asma grave con CO (5-35 mg/día).

Mepolizumab 100 mg sc (c/4 s) vs placebo (20 semanas).

- Reducción en la dosis de CC orales: 2.39 (1.25 to 4.56)(p 0.008).
- 50% reducción en el grupo tratado sin reducción en el placebo (0.007).
- 32% reducción de exacerbaciones. (p 0.04)

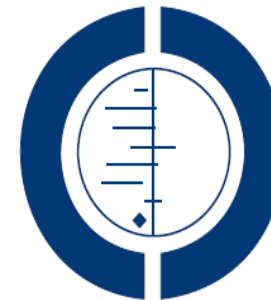
Comparison I IV Mepolizumab versus placebo, Outcome 3 Rate of clinically significant exacerbations.



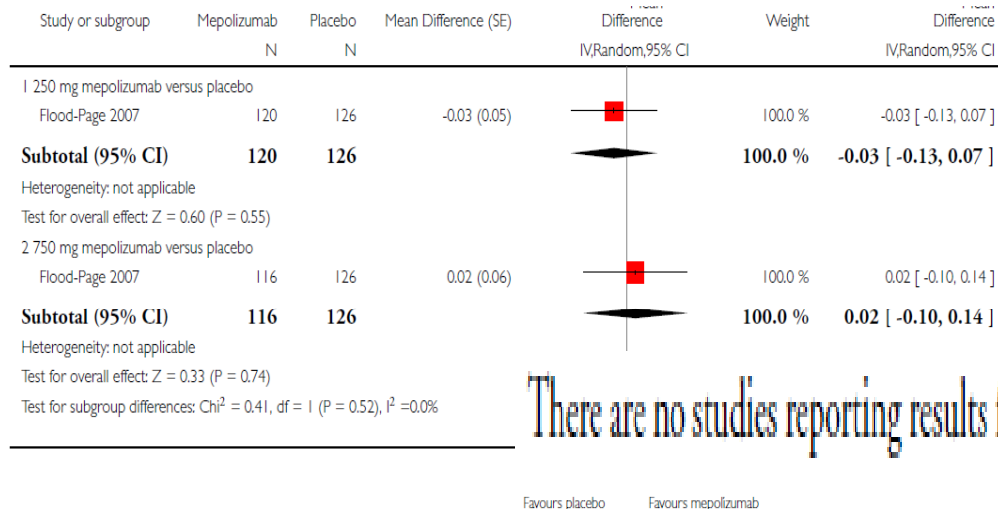
Mepolizumab versus placebo for asthma (Review)

Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N

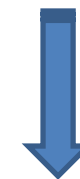
[Cochrane Database Syst Rev](#). 2015 Jul 27;7:CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub2.



Comparison I IV Mepolizumab versus placebo, Outcome 8 FEV1 (litres).



-8 estudios (n 1707):
-Solo 2 estudios incluyeron niños > 12 años.
Reduccion en las exacerbaciones.



There are no studies reporting results from children, so we cannot comment on treatment for this age group.



Comunicado de Prensa de la FDA

La FDA aprueba el Nucala para tratar el asma severa

SHARE

TWEET

LINKEDIN

PIN IT

EMAIL

PRINT

Para publicación inmediata

November 4, 2015

Comunicado

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó hoy el Nucala (mepolizumab) para su uso — junto con otros medicamentos para el asma— en el tratamiento de

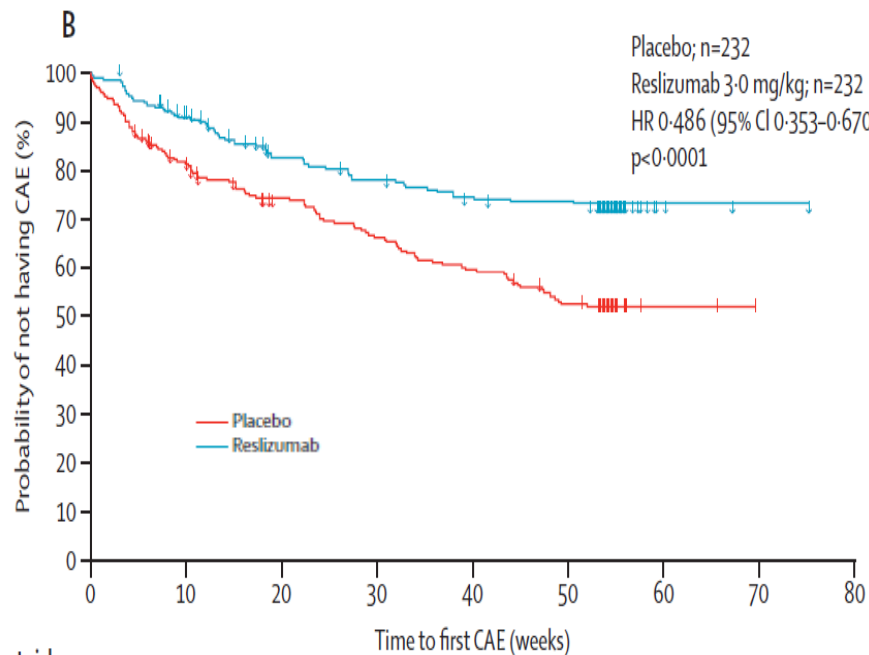
English



Lancet Respir Med 2015;
3: 355-66

Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials

Mario Castro, James Zangrilli, Michael E Wechsler, Eric D Bateman, Guy G Brusselle, Philip Bardin, Kevin Murphy, Jorge F Maspero, Christopher O'Brien, Stephanie Korn



| nber at risk | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Placebo | 232 | 182 | 156 | 139 | 125 | 108 | 2 | 0 | 0 |
| Reslizumab | 232 | 205 | 177 | 165 | 156 | 153 | 4 | 1 | 0 |

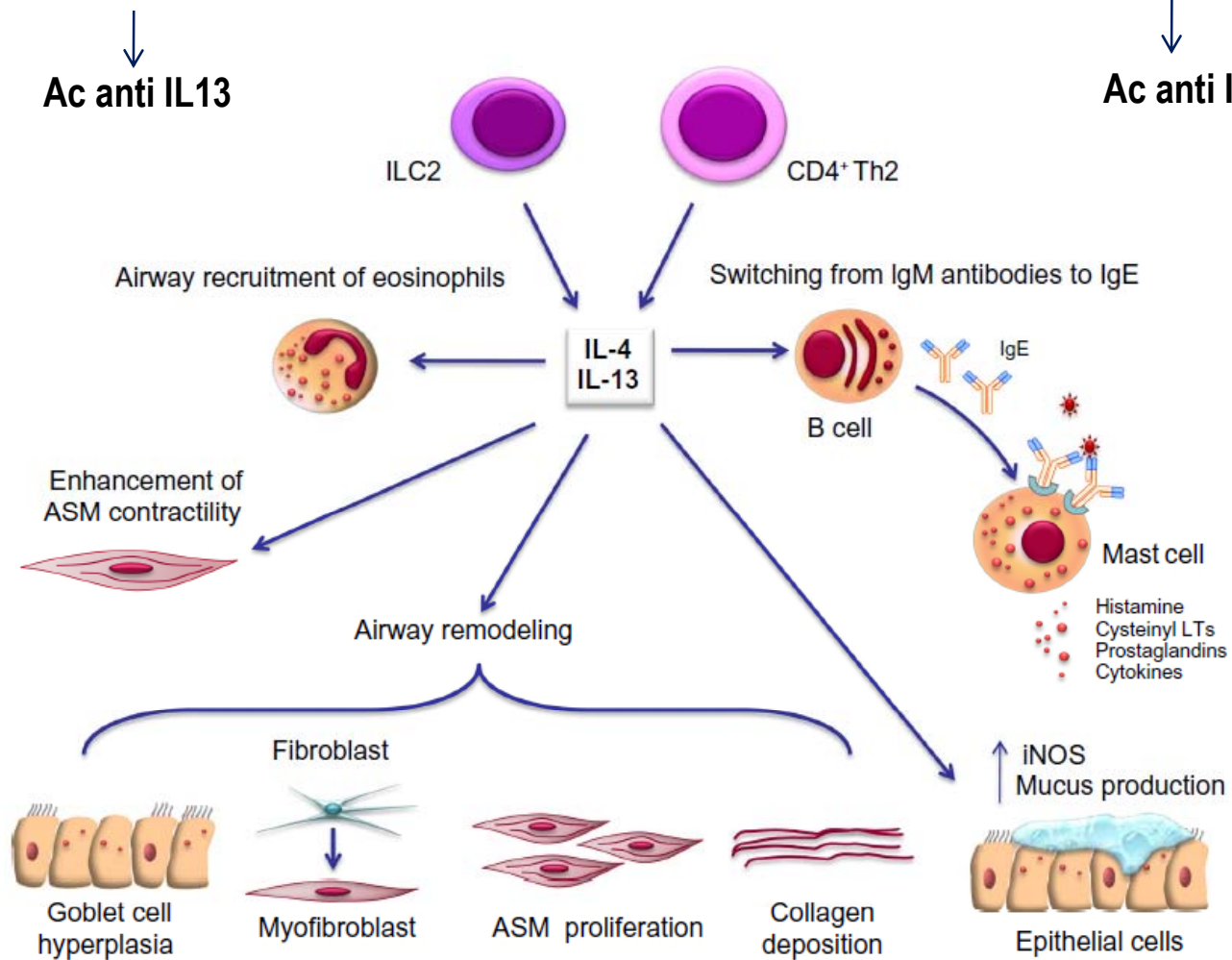
- Pacientes: 953 (12–75 años).**
- Reslizumab 3 mg/kg c/4 semanas durante 1 año vs. placebo.**
- Asma no controlada con dosis moderadas o altas de CI. (>440 mg)
 - 400 eosinófilos/ml
 - 1 o más exacerbaciones el año previo.
- Reducción número de exacerbaciones: 50% (p 0.0001).**
- Incremento del tiempo a la primera crisis.**

Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma

Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels

Jonathan Corren, M.D., Robert F. Lemanske, Jr., N Engl J Med 2011

Sally Wenzel, M.D., Linda Ford N ENGL J MED 368;26 NEJM.ORG JUNE 27, 2013





Estrategias

- 1.- Modificación los tratamientos ya disponibles:
Corticoides y Broncodilatadores (LABAs/LAMAs)
- 2.- Desarrollo de nuevas drogas.
- 3.-Tratamientos no farmacológicos.

-Anderson W, Szefer S New and future strategies to improve asthma control in Children. Allergy Clin Immunol 2015;136:848-59.

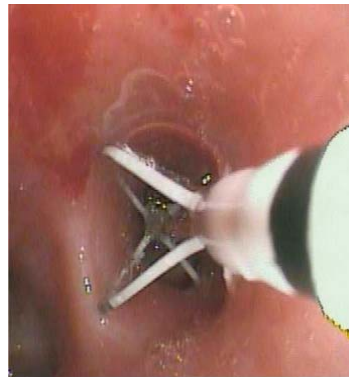
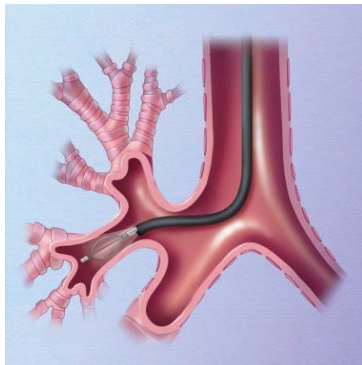
-Chung K. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. J Intern Med 2015; doi: 10.1111/joim.12382.



Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults (Review)

Torrego A, Solà I, Muñoz AM, Roqué i Figuls M, Yepes-Núñez JJ, Alonso-Coello P, Plaza V

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2014 Mar 3;3:CD009910. doi: 10.1002/14651858.CD009910.pub2



- Pacientes con asma moderado/severo (adultos).
- Reduce el músculo liso de la vía aérea.
- Modestos beneficios en la calidad de vida.
- Disminuye el número de exacerbaciones
- Sin modificación en los tests de control de asma.
- Sin cambios en la función pulmonar.
- Eventos adversos: crisis graves.

Dombret MC, et al. Bronchial thermoplasty: a new therapeutic option for the treatment of severe, uncontrolled asthma in adults. *Eur Respir Rev.* 2014;23:510–518.

Pretolani M, et al. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1452–1454.

Novedades 2015

1.- Modificación los tratamientos ya disponibles:
Corticoides y Broncodilatadores (LABAs/LAMAs):
FF/V

2.- Desarrollo de nuevas drogas:

Omalizumab estacional/ Mepolizumab

3.-Tratamientos no farmacológicos. **No aún.**

-Anderson W, Szefer S New and future strategies to improve asthma control in Children. Allergy Clin Immunol 2015;136:848-59.

-Chung K. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. J Intern Med 2015; doi: 10.1111/joim.12382.

Conclusiones

- **Esencial: esfuerzos conjuntos orientados hacia mejorar la adherencia a los tratamientos disponibles.**
- **Se necesitan estudios “real life” en niños para demostrar la eficacias nuevos fármacos e inmunomoduladores.**
- Nuevas monoterapias inhaladas, (LABAs, Ultra LAMAs y nuevos CCI), futuras estrategias en el asma persistente grave.
- Nuevos inmunomoduladores en desarrollo ya están mostrando eficacia para el control del asma en adolescentes y adultos.
- Biomarcadores clínicos pediátricos apropiados necesitan ser exploradas para guiar el uso de inmunomoduladores.

Futuro: Estrategias individualizadas
Desarrollo de drogas fenotipo-específicas.





En memoria



Dra. Patricia Murtagh



biomarcadores

- Role of biomarkers Interest is increasing in the role of biomarkers to drive asthma treatment. In children, there is as yet no evidence that any biomarker should be used to determine management. Blood eosinophil levels do not correlate well with airway eosinophilia,²⁰ unlike in adults; exhaled nitric oxide and airway eosinophilia have inconsistent relations over time, even within an individual²¹; and no study has yet determined a convincing role in routine practice,²² although undoubtedly, biomarker driven treatment remains an important aspiration.

MEDICATION OFF LABEL

A large percentage of pediatric medications are used off label based on these adult studies, with asthma medications among the most prescribed off-label drugs in children.³⁵

Extrapolation of new therapeutic advances in adults to children cannot be readily made because of differences in pediatric respiratory function, immunology, and disease pathogenesis.¹

Specific pediatric studies are needed to prevent this inappropriate extrapolation of adult data, especially in the youngest age groups. Although pediatric asthma represents 49.4% of asthma disease burden, only 17.9% of all asthma medication

trials from 2006-2011 were in pediatric populations.³⁶

However, without sufficient studies to date, some conclusions must be drawn from adult data, with the aforementioned limitations, until specific pediatric studies are performed

Severe asthma therapy beyond guidelines: Antifungals (Itraconazole) in SAFS

Recommendation in adults (very low evidence)

Only in ABPA with recurrent exacerbations
Do not use if no ABPA, but just sensitisation

No evidence in children: (isolated case reports)

Current recommendations
adapted from adult criteria
but no IgE Criteria

ERS/ATS (very low)

- Antifungals only used in special situations
- In specialised centres
- Side effects
- Hepatotoxicity

Others: no to low evidence in children

- **Macrolide antibiotics** – little published evidence
 - Good safety profile
 - Known immun-modulatory properties
 - ‘Neutrophilic’ asthma?
 - DD: Atypical infections?
- **Immunosuppressives**
 - Methotrexate – small open trials
 - Cyclosporin – one case series
 - Azathioprine – no published evidence
- **Immunoglobulin infusions**
 - No trial data
- **Subcutaneous terbutaline infusion**
 - No systematic evidence

Phenotype specific treatment in children

- **Severe allergic asthma**
 - High eosinophils, high IgE
- **Eosinophilic asthma**
 - High IgE, recurrent exacerbations
- **Neutrophilic asthma (rare, consider DD)**
 - Chronic airflow obstruction
 - Bacterial infections
- **Chronic airflow obstruction**
 - Remodelling of airway walls
- **Recurrent exacerbations**
 - Sputum Eos, reduced ICS response
- **Corticosteroid insensitivity**
 - Sputum neutrophils high
 - Reduced ICS response

ERS/ATS (some)

Anti Ig-E (Omalizumab)

ERS/ATS (very low)

Anti-LTB4
Macrolides

ERS/ATS (low)

Anti Ig-E (Omalizumab)

ERS/ATS (very low)

Theophylline
Macrolides