

Asma grave: quando ricorrere ai farmaci biologici



Laura Tenero, Giorgio Piacentini

Clinica Pediatrica, Università di Verona

Introduzione

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie respiratorie caratterizzata da broncostruzione, generalmente reversibile, iperreattività bronchiale e un progressivo declino della funzionalità respiratoria che può evolvere, in alcuni casi, in ostruzione irreversibile delle vie respiratorie.

La patogenesi di questa malattia è sostenuta da processi infiammatori associati ad alterazioni e rimodellamento delle vie aeree. Clinicamente i sintomi caratteristici sono dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica.

L'asma grave è una condizione clinica molto discussa negli ultimi decenni soprattutto in ambito pneumologico/allergologico.

Al giorno d'oggi l'asma grave non deve più essere considerato una singola malattia, ma piuttosto una sindrome caratterizzata da diversi fenotipi con differenti meccanismi fisiopatologici alla base.

Le linee guida introducono il nuovo concetto di asma grave controllato e di asma grave non controllato dalla terapia farmacologica.

Le linee guida tuttavia non sono dirimenti riguardo a quali accertamenti eseguire per le possibili diagnosi differenziali o se è possibile definire grave un paziente che presenta fattori di rischio difficilmente eliminabili come per esempio obesità, fumo o fattori di rischio ambientali.

Tuttavia, la medicina personalizzata per un paziente con asma grave richiede innanzitutto una valutazione dettagliata in un centro specializzato in asma pediatrico, incluso un lavoro diagnostico completo e un'ottimizzazione della gestione terapeutica e sociale. Una volta completato l'iter diagnostico, può essere definito un'asma grave refrattario al trattamento e avviata una terapia mirata.

Gli unici farmaci biologici attualmente approvati per i bambini dai 6 ai 18 anni sono omalizumab e, più recentemente, mepolizumab.

Epidemiologia

I dati epidemiologici sull'asma grave sono piuttosto scarsi sia a causa della gravità

della patologia sia per la rarità in età pediatrica.

Le caratteristiche della patologia e gli elevati costi di gestione medico-sanitaria lo rendono altresì un problema sanitario emergente. A oggi i dati disponibili sono stati raccolti grazie alla realizzazione di registri nazionali che descrivono la malattia sia nei meccanismi patogenetici di base (endotipi) sia nelle diverse manifestazioni cliniche (fenotipi) al fine di poter indirizzare la scelta terapeutica in modo personalizzato e mirato.

Alcuni studi, seppur non recenti (2002), hanno valutato la prevalenza di asma nelle fasce di età scolare (6-7 anni) e adolescenziale (13-14 anni).

In questi lavori la definizione di asma grave prevedeva la diagnosi di asma e più di quattro episodi di wheezing di qualunque gravità o almeno un episodio di wheezing con limitazione alla parola o più di un risveglio notturno alla settimana a causa di wheezing negli ultimi dodici mesi.

La prevalenza di asma grave stimato in Italia era di 1,6% nei bambini di 6-7 anni e in 2,3% negli adolescenti.

In Italia la Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) ha stimato una prevalenza di asma grave nell'ordine di 1-3%o bambini e adolescenti.

Diagnosi di asma grave nel paziente pediatrico

L'asma è una malattia dove diversi meccanismi patologici portano a fenotipi clinici molto eterogenei.

A oggi le terapie disponibili per il trattamento dell'asma in età pediatrica permettono nella maggior parte dei casi un buon controllo della sintomatologia. Tuttavia, circa il 5-10% dei pazienti presenta una sintomatologia importante nonostante la terapia cronica. Questi pazienti hanno numerose riacutizzazioni, una funzionalità respiratoria ridotta, una scadente qualità della vita, un forte impatto economico, sia sociale sia familiare, e rappresentano una sfida per il clinico.

In letteratura la definizione di asma grave non è univoca e diversi sono i criteri utilizzati, tuttavia la task force ERS/ATS ha dato direttive ben definite riguardo la definizione di asma grave in bambini di età superiore o uguale ai 6 anni attraverso step successivi come mostrato in **Tabella 1**.

Innanzitutto, è fondamentale *confermare la diagnosi di asma* e andare a identificare i pazienti con asma grave dopo valutazione specialistica di almeno tre mesi.

L'asma grave non deve essere scambiato per un quadro di asma "difficile da trattare" nel quale l'identificazione e il tratta-

TABELLA 1. Definizione di asma grave secondo le linee guida ERS/ATS

Criteri per la diagnosi di asma	Presenza di sintomi: tosse, wheezing, senso di oppressione toracica, dispnea da sforzo, risvegli notturni. Conferma strumentale mediante spirometria pre e post broncodilatatore con segni di ostruzione reversibile. In caso di test normale eseguire test di provocazione bronchiale durante l'esercizio fisico o metacolina.
Criteri per la definizione di asma grave	Asma in terapia <i>step 4/5</i> come da linee guida GINA durante l'anno precedente: <ul style="list-style-type: none"> • ICS ad alte dosi. • + LABA o antileucotrieno. • Oppure steroidi sistemici per più di metà dell'anno precedente.
Criteri per la definizione di asma grave non controllato	Almeno uno dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> • Scarso controllo dei sintomi: Asthma Control Test (ACT) < 200 o Asma Control Questionnaire (ACQ) > 1,5 o asma non ben controllato secondo linee guida GINA. • Riacutizzazioni nell'anno precedente con necessità di ≥ 2 cicli di steroide sistemico per > 3 giorni consecutivi o ospedalizzazione per asma con o meno ricovero in terapia intensiva. • FEV1 < 80% dopo sospensione β2-agonisti a breve/lunga durata d'azione con FEV1/FVC sotto i limiti di norma. • Asma che peggiora se vengono ridotti ICS ad alte dosi, steroidi sistemici o biologici.

mento dei fattori confondenti (comorbidità, scarsa aderenza alla terapia, esposizione allergenica, fattori psicologici) cambia radicalmente il tipo di terapia.

Innanzitutto, il processo diagnostico deve prevedere un'accurata anamnesi con particolare attenzione ai sintomi asmatici, in particolare dispnea, dispnea da sforzo, tosse, wheezing, dolore toracico e risvegli notturni. Altre comorbidità che possono influenzare o mimare un quadro di asma devono essere escluse come trattato in seguito.

Il primo passo nel processo diagnostico è la valutazione della funzionalità respiratoria mediante spirometria. La valutazione viene fatta sia nella fase inspiratoria sia in quella espiratoria, prima e dopo la somministrazione di broncodilatatore.

Nei soggetti pediatrici, tuttavia, la diagnosi di asma non è affatto semplice poiché talvolta pazienti con asma severo possono presentare un FEV1 normale sia prima che dopo il broncodilatatore, ma un FEF 25-75% con una risposta significativa al broncodilatatore. Tuttavia, l'utilizzo di questo parametro nella diagnosi non è ancora standardizzato.

La misura delle resistenze bronchiali non è attualmente standardizzata e pertanto non vi è indicazione al suo utilizzo.

Una volta escluse o trattate le comorbidità, i criteri per la definizione di asma grave nei bambini al di sopra dei 6 anni sono: terapia da step 4 o 5 secondo le linee guida GINA nell'anno precedente: steroidi inalatori ad alte dosi (Figura 1) in associazione ai β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) o antileucotrieni oppure steroidi sistemici per più della metà dei giorni dell'anno precedente.

Le linee guida internazionali suggeriscono come step successivo la valutazione dei seguenti criteri:

- 1 scarso controllo dei sintomi di malattia da obiettivare attraverso specifici questionari per il controllo dell'asma (ACQ > 1,5 oppure ACT < 20);
- 2 frequenti riacutizzazioni gravi con necessità di almeno due cicli di corticosteroidi sistemici per più di tre giorni ciascuno oppure almeno un ricovero in terapia intensiva e/o necessità di ventilazione meccanica nell'anno precedente;
- 3 volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1) con reversibilità dopo somministrazione di broncodilatatore.

I pazienti che soddisfano uno di questi criteri in terapia con alte dosi di corticosteroidi identificano i casi affetti da asma grave non controllato.

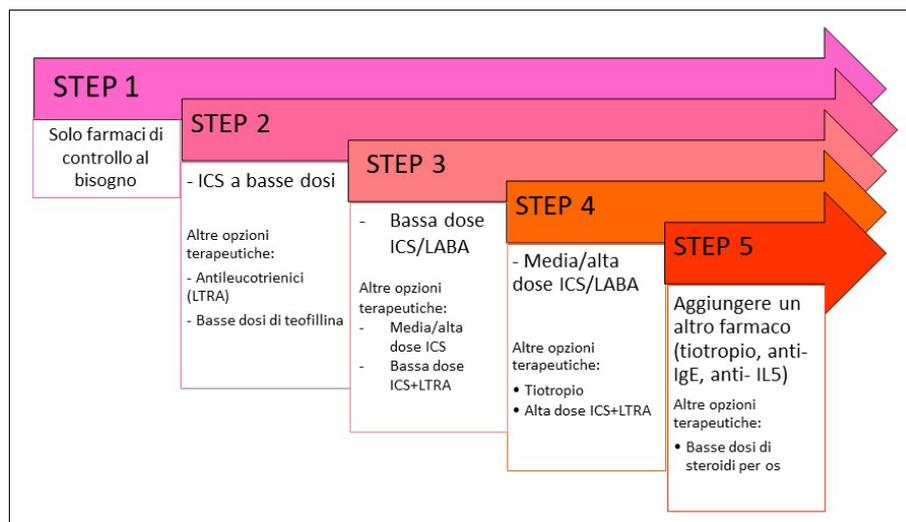


Figura 1. Step terapeutico per asma secondo le linee guida GINA.

La definizione di alta dose di corticosteroide per via inalatoria nei pazienti pediatrici è a oggi molto dibattuta in ambito scientifico.

Nella letteratura scientifica la definizione della "alta dose" varia nei diversi lavori. Bush e i suoi collaboratori nel 2011 hanno definito l'alta dose a seconda delle singole molecole farmacologiche:

- budesonide > 800 mg/die;
- fluticasone > 500 mg/die.

Nel 2012 Papadopoulos definisce l'alta dose come segue:

- budesonide > 400 mg/die;
- fluticasone > 400 mg/die;
- beclometasone > 400 mg/die.

Le linee guida ERS/ATS (2014) differenziano il dosaggio in base alla fascia di età (6-12 anni e con età superiore ai 12 anni)

Le linee guida GINA del 2015 definiscono la seguente classificazione:

- beclometasone dipropionato (CFC) > 400 mg/die;
- beclometasone dipropionato (HFA) > 200 mg/die;
- budesonide (DPI) > 400 mg/die;
- budesonide (nebuli) > 1.000 mg/die;
- ciclesonide > 160 mg/die;
- fluticasone propionato (DPI) > 400 mg/die;
- fluticasone propionato (HFA) > 500 mg/die;
- mometasone furoato \geq 440 mg/die;
- Triamcinolone acetone > 1.200 mg/die.

Non vi è dunque una chiara indicazione della definizione della dose in ambito pediatrico e pertanto si è giunti a una soluzione di compromesso con i seguenti dosaggi:

- beclometasone > 400-800 mg/die;
- fluticasone > 400-500 mg/die;
- budesonide > 400-800 mg/die.

Comorbidità che possono aggravare il quadro di asma grave

L'asma di difficile controllo è spesso associata a condizioni morbose coesistenti che ne possono aggravare il quadro.

La scarsa aderenza alla terapia e la rivalutazione della tecnica di somministrazione della terapia sono i primi fattori da valutare in questi pazienti, in particolare negli adolescenti.

Atopia e allergia sono strettamente correlate ad asma cronico grave e il peggioramento dei sintomi è spesso correlato al numero di sensibilizzazioni allergiche e al valore di IgE totali sieriche. Nei bambini con sensibilizzazione ad alimenti, epitelio di animali, muffe e pollini vi è un aumentato rischio di morte per asma.

I bambini con asma grave devono essere sottoposti a skin prick test o RAST per poter individuare gli allergeni a rischio e attuare misure preventive ed eventualmente valutare la terapia con omalizumab.

Nei pazienti con sensibilizzazione alle muffe bisogna inoltre escludere l'aspergillosi polmonare e identificare i pazienti non atopici per andare ad approfondire ulteriormente il quadro clinico.

La rinosinusite cronica rappresenta una delle comorbidità più frequente nei bambini allergici ma allo stesso tempo la rinorrea posteriore (post nasal drip) associata a infezioni ricorrenti provoca un'inflammatione cronica delle mucose delle alte vie respiratorie che può essere responsabile dello scarso controllo dei sintomi dell'asma.

La valutazione specialistica otorinolaringoiatra è quindi fortemente consigliata con esecuzione rinoscopica anteriore ed eventuale TAC dei seni paranasali per escludere malformazioni o sinusiti croniche o altre patologie quali fibrosi cistica o discinesia ciliare. Il reflusso gastroesofageo è da ricercare nei pazienti con sintomi gastrointestinali e asma non controllato.

Sebbene l'impatto della terapia per il reflusso e la sinusite non sia attualmente chiaro, qualora vi sia la concomitanza delle due patologie, entrambe devono essere trattate.

L'obesità è un'altra comorbidità che si associa all'asma grave, tuttavia sembra esserci una relazione tra asma ed età in cui essa si instaura.

Il fumo di sigaretta, sia attivo, passivo che di terza mano, rappresenta un importante fattore di rischio da eliminare. Esso altera il processo infiammatorio riducendo la risposta alla terapia corticosteroidica.

Ansia e depressione non sono da sottovalutare nemmeno nei bambini e nei loro familiari. Spesso questo aspetto viene sottovalutato nella valutazione di questi pazienti.

Diagnosi differenziale dell'asma grave in età infantile

Il processo diagnostico terapeutico di un paziente con sospetto di asma grave deve prevedere l'esclusione di altre possibili diagnosi che potrebbero mimarne i sintomi, soprattutto in bambini non atopici (Tabella 2).

TABELLA 3. Principali patologie pediatriche da porre in diagnosi differenziale nel bambino con asma grave

Disfunzione delle corde vocali
Bronchiolite
Aspirazione ricorrente, reflusso, difficoltà o alterazioni nella deglutizione
Prematurità e patologie polmonari ad essa correlate
Fibrosi cistica
Discinesia ciliare
Immunodeficienze
Ostruzioni, compressioni, malformazioni delle vie respiratorie
Corpo estraneo
Tracheobroncomalacia
Masse tumorali
Malformazioni cardiache congenite
Patologie polmonari interstiziali e connettivali

Questi pazienti devono essere sottoposti ad accertamenti più approfonditi per escludere diagnosi diverse dall'asma. Tra le patologie da escludere la fibrosi cistica, sicuramente tra le più importanti attraverso il test del sudore e il test genetico; l'ossido nitrico nasale e la biopsia nasale invece per escludere la discinesia ciliare primitiva.

La TAC ad alta risoluzione (High-Resolution Computed Tomography, HRCT) non

è un esame routinario, ma viene indicata nei pazienti con sospette malformazioni o compressioni ab-estrinseci delle vie aeree oppure per valutare lo spessore delle pareti bronchiali che potrebbe determinare un fenotipo asmatico grave. La TAC inoltre permette di valutare eventuali patologie interstiziali, bronchiectasie e altre patologie sistemiche come la sindrome di Churg-Strauss o la granulomatosi di Wegener.

La presenza di infezioni ricorrenti, gravi e con un andamento non usuale, pone l'indicazione a eseguire altri approfondimenti: valutazione sierica delle sottoclassi IgG, IgM ed IgA; valutazione della risposta anticorpale alle vaccinazioni; test HIV; studio dei granulociti e delle sottopopolazioni linfocitarie.

Il processo di diagnosi differenziale non deve essere eseguito sistematicamente in tutti i pazienti ma solo dopo un'attenta rivalutazione globale comprendente un'anamnesi dettagliata, la valutazione dell'aderenza alla terapia, l'andamento clinico, la valutazione dell'ambiente in cui il paziente vive.

Come valutazione di primo livello si consiglia comunque di eseguire il test del sudore, una radiografia del torace e il dosaggio delle immunoglobuline per escludere le comorbidità di maggior impatto (fibrosi cistica, discinesia ciliare, ostruzioni, immunodeficienze).

Gestione terapeutica dell'asma grave

Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano, accanto alla gestione prettamente farmacologica dell'asma grave, una corretta gestione non farmacologica mediante un programma educativo strutturato, il controllo delle condizioni ambientali e la verifica dell'aderenza al trattamento.

L'esposizione attiva e passiva al fumo di sigaretta deve essere eliminata con programmi motivazionali sia per i pazienti che per i loro genitori.

Uno stile di vita sano con una adeguata attività fisica e una alimentazione bilanciata sono da perseguire. Inoltre, è fondamentale identificare fattori psicosociali quali ansia, depressione o stress che possano condizionare l'aderenza al trattamento.

Dal punto di vista farmacologico, le linee guida GINA danno indicazione, per i pazienti con asma grave (step 4/5), a utilizzare corticosteroidi inalatori ad alte dosi associati a β_2 agonisti a lunga durata d'azione e altri controller (antileucotrieni e teofillina orale).

Lo step 5 prevede inoltre l'utilizzo di corticosteroidi per via orale, tuttavia da eseguire per brevi cicli considerando i significativi effetti collaterali.

La terapia con alte dosi anche di corticosteroidi inalatori in età pediatrica è associata ad aumentato rischio di soppressione surrenalica e rallentamento dello sviluppo staturale. In questi soggetti è quindi necessario un attento monitoraggio dell'accrescimento staturale e la valutazione della funzionalità surrenalica.

Non sono ancora noti i meccanismi di resistenza ai corticosteroidi in età pediatrica e probabilmente sono differenti rispetto agli adulti. Pertanto, la letteratura consiglia un trial con steroide per os o triamcinolone intramuscolo.

In caso di mancato controllo dei sintomi dell'asma nonostante tutte le misure sopra elencate, è necessario prendere in considerazione trattamenti alternativi tra cui quello con un farmaco biologico.

Questi farmaci hanno un'azione selettiva verso fasi specifiche della cascata infiammatoria che si sviluppa nel soggetto con asma. Buona parte di questi farmaci sono in grado di ridurre in maniera significativa le riacutizzazioni, gli accessi al pronto soccorso e permettono la riduzione dei dosaggi di corticosteroidi.

In Italia da qualche anno è disponibile omalizumab anche in età pediatrica. Mepolizumab, pur non essendo al momento ancora disponibile per l'uso clinico in età pediatrica, è stato recentemente approvato in sede regolatoria, per l'impiego nel bambino dai 6 anni (Tabella 1). Reslizumab, anticorpo monoclonale anti-IL-5 (anti-IL-5 mAb), ha ottenuto approvazione per il trattamento dell'asma eosinofilo grave nei pazienti > 12 anni di età, ma non è ancora disponibile in Italia.

Omalizumab

Omalizumab è un anticorpo monoclonale murino umanizzato ottenuto mediante tecnica di DNA ricombinante che si lega alle IgE libere, impedendo che si leghino ai recettori presenti su mastociti e basofili. I complessi IgE-omalizumab così formati vengono rimossi per fagocitosi. In tal modo le concentrazioni sieriche di IgE libere si riducono del 95-99% entro pochi giorni dalla somministrazione del farmaco.

Nell'arco di alcune settimane, omalizumab è inoltre in grado di ridurre il numero di cellule bronchiali che legano le IgE e la densità dei recettori per le IgE sulla superficie di basofili, mastociti e cellule dendritiche cutanee che presentano l'antigene. Omalizumab riduce anche gli eosinofili nell'escreato (con correlazione diretta alla gravità dell'asma e al rischio di riacutizzazioni).

Pertanto omalizumab è in grado di down-regolare la risposta infiammatoria allergica, agendo su mastociti ed eosinofili (Figura 2).

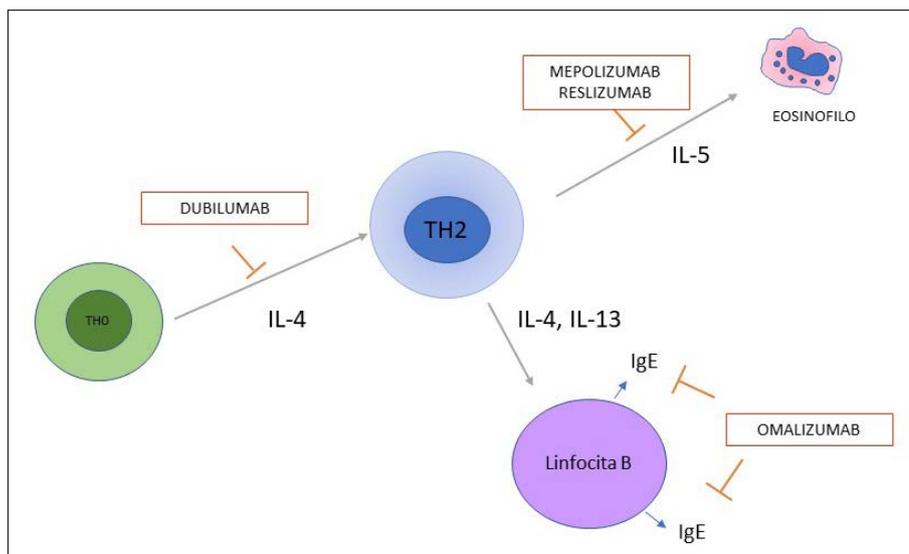


Figura 2. Meccanismo d'azione dei farmaci biologici.

La terapia con omalizumab in età pediatrica permette di migliorare il controllo dell'asma quando somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti con le seguenti caratteristiche:

- asma allergico grave persistente di natura IgE mediata (IgE < 1.500 UI/ml);
- test cutaneo o reattività in vitro (RAST) positivi a un aeroallergene perenne;
- ridotta funzionalità polmonare (FEV1 < 80%);
- frequenti sintomi diurni o risvegli notturni;
- ripetute esacerbazioni asmatiche gravi nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un β2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'asma persistente grave. Nel 2009 omalizumab ha ricevuto l'approvazione in Europa anche per il trattamento di pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni. Anche in questa categoria sono necessari i requisiti sopra indicati.

La dose e la frequenza di somministrazione del farmaco dipendono dal peso corporeo del paziente e dal livello sierico di IgE (20-150 UI/ml) secondo il nomogramma riportato nelle **Figure 3-4**.

In letteratura diversi studi dimostrano l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in ambito pediatrico.

In bambini con asma grave refrattario alle terapie convenzionali, omalizumab è in grado di ridurre il numero di riacutizzazioni e gli accessi in pronto soccorso e migliora la funzionalità respiratoria (aumento del FEV1) senza presentare effetti collaterali. Permette inoltre un maggior controllo dei sintomi dell'asma e dosi più

basse di farmaci sintomatici e di corticosteroidi orali, con un miglioramento della qualità della vita.

Al di fuori delle specifiche indicazioni cliniche per cui è prescrivibile, alcuni lavori hanno dimostrato come questo farmaco sia efficace anche in pazienti con alti valori di IgE totali (> 1.500 UI/ml), riduca le riacutizzazioni stagionali e abbia un'efficacia anche in pazienti con asma intrinseco.

Omalizumab ha inoltre un ruolo nel ridurre la progressiva alterazione della mucosa bronchiale e l'infiltrazione eosinoflica nei pazienti con asma severo.

La valutazione della risposta al farmaco è da valutare dopo 16 settimane di trattamento. È in questo range temporale, infatti, che si valuta l'efficacia del trattamento ed eventualmente l'opportunità di sospenderlo in caso di mancata risposta.

A oggi vi è ancora molta incertezza sulla durata del trattamento. Alcune evidenze scientifiche suggeriscono, nei pazienti con risposta clinica, di continuare il trattamento per almeno un anno con una proporzionalità diretta tra durata del trattamento ed effetti a lungo termine.

Tuttavia l'impatto della terapia con questo anticorpo monoclonale sul decorso della malattia asmatica grave in età pediatrica necessita di ulteriori studi a lungo termine al fine di definire sia i criteri, sia la tempistica per la sospensione del trattamento.

Complessivamente, i dati sulla sicurezza ottenuti da studi clinici condotti in pazienti con asma allergico moderato/grave mostrano che omalizumab è generalmente ben tollerato. Il rischio di anafilassi riportata negli adolescenti e negli adulti non è stata osservata in studi condotti su bambini.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali legati al trattamento con omalizumab in soggetti con età tra i 6 e i 12 anni vengo-

no segnalati cefalea (1/10 pazienti) e febbre; nei soggetti con età maggiore di 12 anni possono insorgere cefalea e reazioni a livello del sito di iniezione tra cui rossore, gonfiore, dolore e prurito (1-10/100 pazienti).

Tuttavia, trial clinici dimostrano un'ottima tollerabilità e un buon profilo di sicurezza senza mostrare effetti avversi e avversi gravi rispetto al placebo.

La principale criticità del farmaco è rappresentata dai costi, sia diretti che indiretti, legati sia al farmaco stesso che alle risorse sanitarie e familiari per effettuare la somministrazione delle dosi e il follow-up. È pertanto necessario un processo di selezione del paziente idoneo in termini di rapporto costo/beneficio.

Anticorpi monoclonali anti-IL-5: mepolizumab e reslizumab

Oltre a omalizumab, altri anticorpi monoclonali sono attualmente in fase di sperimentazione clinica in soggetti adulti, ma in ambito pediatrico i dati attualmente disponibili sono molto scarsi.

Diversi studi sono stati condotti con anticorpi monoclonali anti-IL-5, in particolare con mepolizumab e reslizumab.

L'interleuchina-5 (IL-5) è la principale citochina coinvolta nell'attivazione della risposta infiammatoria eosinoflica responsabile della flogosi bronchiale nei pazienti con asma (**Figura 2**). Recentemente sono stati sviluppati anticorpi monoclonali diretti contro IL-5 o il suo recettore (IL-5R). Studi clinici dimostrano che tali farmaci siano in grado di ridurre le esacerbazioni asmatiche e migliorare la qualità della vita e la funzionalità polmonare.

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato appartenente alla sottoclasse IgG1 in grado di legare IL-5 e ostacolare il legame con il recettore IL-5Ra, bloccando la cascata infiammatoria eosinoflica e rendendosi un farmaco ideale nei pazienti con asma allergico eosinoflico.

Le indicazioni alla somministrazione per via sottocutanea sono le seguenti:

- adulti e bambini di età superiore ai 6 anni con asma eosinoflico grave;
- conta degli eosinofili circolanti superiore a 150 cell/μl;
- conta degli eosinofili circolanti superiore a 300 cell/μl registrato nell'ultimo anno.

La dose è 40 mg dai 6 a i 12 anni e di 100 mg oltre i 12 anni per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane e deve essere prescritta da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'asma eosinoflico refrattario severo.

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 FIGURA 4

Figura 3. Somministrazione ogni 4 settimane. Dosi di Xolair (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

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	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 2									
>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	NON SOMMINISTRARE – non sono disponibili dati per raccomandare una dose				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Figura 4. Somministrazione ogni 2 settimane. Dosi di Xolair (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 2 settimane.

Diversi studi clinici hanno dimostrato come mepolizumab riduca il numero di riacutizzazioni e la necessità di somministrare steroidi per via sistemica con funzionalità respiratoria ben controllata.

In letteratura sono riportati diversi lavori in merito alla sicurezza e l'efficacia di mepolizumab, in termini di marcata riduzione del numero di riacutizzazioni, di riduzione fino all'interruzione dell'uso dello

steroidi sistemico, con modesti miglioramenti nella funzionalità polmonare e nel controllo dei sintomi dell'asma.

Dopo 12 mesi di terapia è necessario rivisitare il paziente per valutare i benefici ottenuti e decidere se proseguire o interrompere il trattamento.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali legati al farmaco sono da segnalare cefalea e reazioni nel sito di inoculo.

Un altro anticorpo monoclonale anti-IL-5 è rappresentato da reslizumab e rappresenta un'opzione terapeutica per pazienti con asma grave eosinofila di età superiore ai 12 anni.

Questo farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre le riacutizzazioni di asma moderato/grave, nel migliorare la funzionalità polmonare e nel controllare la sintomatologia asmatica in pazienti con eosinofilia (> 400 cellule/ μ l).

La dose è di 3 mg/kg per via endovenosa una volta al mese.

Per quanto riguarda le reazioni avverse sono da segnalare aumento dei livelli ematici di creatinin-fosfochinasi da danno muscolare e reazioni anafilattiche.

Le controindicazioni all'utilizzo di farmaci anti-IL-5 sono le infezioni parassitarie, da escludere prima dell'inizio del trattamento. Anche mepolizumab e reslizumab, come precedentemente omalizumab, sono farmaci costosi con trattamenti di lunga durata.

Anticorpi monoclonali diretti contro IL-4 e IL-13

IL-4 e IL-13 sono state valutate come possibili bersagli terapeutici in quanto entrambe coinvolte nella produzione di IgE. IL-13 è principalmente coinvolta nel rimodellamento bronchiale.

Tuttavia, le casiste fino a ora disponibili sono limitate per poter determinare le caratteristiche ideali dei pazienti da indirizzare a questo trattamento.

Dupilumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la sub-unità α di IL-4 e del recettore di IL-13 e sono in corso studi clinici per valutarne l'efficacia in pazienti con asma grave e altre malattie allergiche. Questo anticorpo monoclonale è stato recentemente approvato con l'indicazione al trattamento della dermatite atopica moderata/severa in pazienti adulti.

Wezel e collaboratori hanno dimostrato in uno studio di fase 2 che dupilumab è associato a una riduzione delle ricadute asmatiche dopo sospensione di ICS in pazienti adulti con asma eosinofilo severo.

È stato inoltre condotto uno studio in doppio cieco in pazienti con in corso terapia ad alte dosi di ICS e LABA dimostrando una riduzione delle riacutizzazioni asmatiche.

TABELLA 3. Meccanismo d'azione e disponibilità dei farmaci biologici in età pediatrica

NOME	BERSAGLIO	BIOMARKERS	ETÀ
Omalizumab	IgE	FeNO, eosinofili	Dai 6 anni
Mepolizumab	IL-5	EOSINOFILI EMATICI	Dai 12 anni
Reslizumab	IL-5	EOSINOFILI EMATICI	Dai 12 anni
Dupilumab	IL-4	IN CORSO DI SPERIMENTAZIONE	

La controindicazione più comune che si verifica è la reazione sul sito dell'iniezione. Alla luce di questi risultati, si può ipotizzare che dupilumab potrebbe essere interessante da utilizzare nella popolazione pediatrica con grave asma eosinofilo con comorbidità allergiche, in particolare dermatite atopica e rinite allergica e compromissione della funzionalità respiratoria.

Uno sguardo al futuro

I bambini con asma grave sono frequentemente atopici e a differenza dell'adulto presentano un quadro caratterizzato da eosinofilia e non da infiammazione neutrofila. Le strategie terapeutiche attualmente indicate in età adulta non possono pertanto essere applicate in ambito pediatrico poiché sono differenti sia il tipo di infiammazione che i diversi meccanismi patofisiologici che caratterizzano l'asma severo in questa fascia d'età.

Innanzitutto è importante confermare la diagnosi di asma, identificare l'endotipo specifico e i biomarkers che possano individuare i pazienti sensibili ai farmaci biologici.

Negli ultimi anni il campo di ricerca sui farmaci biologici si è espanso notevolmente con la sperimentazione di nuove molecole che nei prossimi anni potranno aumentare le alternative terapeutiche a disposizione dello specialista di riferimento. A tale riguardo un nuovo monoclonale anti-IgE, legelizumab, sta dimostrando una efficacia superiore a omalizumab nel legare le IgE e nella soppressione delle IgE libere con un'efficacia maggiore nella risposta asmatica ad allergeni inalanti.

Vi sono infine altri farmaci biologici in via di sperimentazione rivolti contro bersagli molecolari differenti dalle IgE quali gli inibitori della via di IL-5, IL-4 e IL-13.

I farmaci biologici sono pertanto il futuro del trattamento dell'asma grave. Poiché agiscono su definiti target molecolari implicati nella cascata patogenetica dell'asma permetteranno sempre di più di avviare un trattamento personalizzato sulla base degli endotipi con relativi biomarcatori presenti nel singolo paziente.

✉ giorgio.piacentini@univr.it

Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J.* 2009 Nov;34(5):1052-9.

Bush A, Pedersen S, Hedlin G, et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J.* 2011 Oct;38(4):947-58.

Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1005-15.

Chippes BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May;139(5):1431-44.

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):343-73.

Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013 Nov;42(5):1224-33.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma

(GINA). 2017. Available at: www.ginasthma.org.

Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J.* 2010 Jul;36(1):196-201.

Holgate S, Smith N, Massanari M, Jimenez P. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy.* 2009 Dec;64(12):1728-36.

Jenkins HA, Cherniack R, Szefer SJ, et al. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest.* 2003 Oct;124(4):1318-24.

Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, et al. Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Feb;22(1 Pt 1):9-18.

Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, et al. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience. *Curr Respir Med Rev.* 2017 Mar;13(1):36-42.

Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy.* 2016 Sep;71(9):1335-44.

Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207.

Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy.* 2012 Aug;67(8):976-97.

Pelaia C, Vatrella A, Gallelli L, et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Dec;17(12):1565-72.

Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, et al. Role of biologics in severe eosinophilic asthma – focus on reslizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Jul 1;12:1075-82.

Wang J, Visness CM, Calatroni A, et al. Effect of environmental allergen sensitization on asthma morbidity in inner-city asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 2009 Sep;39(9):1381-9.

Wang KY, Sindher SB, Stinson R, DaVeiga SP. Efficacy and safety of omalizumab in pediatric patients with high immunoglobulin E levels: A case series. *Allergy Asthma Proc.* 2018 Jul 1;39(4):289-91.

Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013 Jun 27;368(26):2455-66.