

Nuovi orizzonti terapeutici nel trattamento dell'asma grave nel bambino e nell'adolescente

New horizon in the treatment of severe asthma in children and adolescent

Laura Tenero, Elisa Arturi, Vanessa Cecchin, Giorgio Piacentini

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Ospedale della Donna e del Bambino, Unità Operativa Complessa di Pediatria

Corrispondenza: Laura Tenero **e-mail:** laura.tenero@aovr.veneto.it

Riassunto: L'asma grave rappresenta ad oggi una sfida sia terapeutica che socio-economica. Negli ultimi anni anche in ambito pediatrico l'utilizzo di farmaci biologici ha rivoluzionato la gestione di tale patologia, puntando su un approccio mirato e personalizzato sul singolo paziente, sulla base delle caratteristiche infiammatorie dell'asma. Tra questi il più conosciuto ed utilizzato è l'omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE che ha dimostrato ottima sicurezza ed efficacia. Più recentemente sono stati introdotti nella pratica clinica farmaci che hanno come target citochine specifiche responsabili della risposta infiammatoria di tipo 2, quali IL-5, IL-4 e IL-13. In particolare il mepolizumab, diretto contro IL-5, è stato studiato anche in ambito pediatrico in pazienti con età superiore ai 6 anni, dimostrando efficacia nella riduzione delle riacutizzazioni e ottimo profilo di sicurezza. Nuovi e promettenti orizzonti terapeutici riguardano l'utilizzo del dupilumab nell'asma grave eosinofilo, diretto contro il recettore di IL-4. È attualmente approvato per pazienti con età superiore ai 12 anni ma sono in corso studi per valutare l'estensione anche a bambini di età inferiore.

Parole chiave: asma grave, biologici, bambino, adolescente

Summary: Severe asthma represents a challenge for clinicians in terms of social-economic and treatment approach. The use of biologics has changed the management of this disease also in the pediatric population, tending towards a personalized medicine, based on the inflammatory asthma pattern. Omalizumab is the most known and used biological drug in severe asthma, blocking the IgE response, with an excellent profile of safety and efficacy. Recently, new biologic therapies have been introduced also in the clinical practice among pediatric patients with severe eosinophilic asthma, in order to block certain pro-inflammatory cytokines, e.g. interleukin (IL)-5, IL-4, IL-13. In particular, mepolizumab, has been approved also for children older than 6 years of age. It is direct against IL-5 and shows good results in terms of flare reductions and safety profile. Ongoing studies among patients younger than 12 years aim to promote the use of dupilumab, an anti-IL4.

Keywords: severe asthma, biologic drugs, child, adolescent

INTRODUZIONE

L'asma grave ha una prevalenza <5% nei bambini affetti da asma bronchiale e dello 0.5% se consideriamo la popolazione pediatrica generale e determina tutt'oggi un'importante sfida socio-economica per la gestione sanitaria (1). La gravità dell'asma viene stabilita sulla base del livello di terapia che è necessario somministrare per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni (2). In tal senso, si definisce grave l'asma che abbia richiesto nel corso dell'anno precedente trattamento con alte dosi di corticosteroidi inalatori e un farmaco sintomatico (LABA, anti-leucotrieni o teofillina) oppure con corticosteroidi orali per un periodo maggiore di 6 mesi all'anno (1).

L'asma è ad oggi la malattia cronica più frequente in età pediatrica. Per il trattamento delle forme gravi, negli ultimi anni sono emerse nuove opportunità terapeutiche anche in ambito pediatrico che, in associazione alle terapie tradizionali, hanno l'obiettivo di ridurre le riacutizzazioni, migliorare la funzionalità respiratoria e sostituire lo steroide sistemico con farmaci parimenti efficaci, ma meglio tollerati (3).

Secondo le ultime linee guida della Global Initiative for Asthma (GINA 2020), la terapia con biologici si colloca allo *step 5*, ma non è da escludere che nei prossimi anni con l'avanzare delle conoscenze possa essere utilizzata anche per livelli minori di gravità (1). Alla luce della recen-

te revisione, si ridimensiona il ruolo del corticosteroide, che rimane comunque alla base del trattamento asmatico. L'utilizzo di farmaci biologici con precisi meccanismi d'azione cambia totalmente la visione della strategia terapeutica, permettendo un approccio "personalizzato" secondo le specifiche caratteristiche infiammatorie dell'asma del singolo paziente (fenotipo, endotipo e relativi biomarcatori). Infatti, le differenze dei pazienti asmatici riguardanti le manifestazioni cliniche e le risposte allo stesso trattamento sono conseguenza di precisi meccanismi genetici, biologici e fisiopatologici (4).

Queste variabili contribuiscono a "endotipizzare" il paziente nel contesto di fenotipi simili, identificando i pattern infiammatori suscettibili in modo da predire il successo terapeutico con un determinato trattamento.

Più specificatamente, dal punto di vista molecolare, in considerazione del ruolo patogenetico dei linfociti Th2 nei fenotipi allergici, si definiscono due diversi endotipi asmatici: il modello eosinofilo è considerato "tipo-2", caratterizzato dall'attivazione della risposta immune di tipo 2 e delle sottopopolazioni linfocitarie CD4+ con produzione di specifiche citochine quali IL-4, IL-5, IL-13; l'asma a predominante pattern neutrofilo è invece definito "tipo-non 2", ovvero a bassa espressione Th2, in parte dipendente dall'attivazione dei linfociti Th1, ma soprattutto Th17 (5). L'infiammazione di tipo 2, con presenza di eosinofilia e flogosi allergica, è tipica dell'età pediatrica e rappresenta il target d'azione dei farmaci biologici; la flogosi a predominanza neutrofila, più comune nell'asma del paziente adulto, non si presta invece a questa tipologia di terapia (5).

I farmaci biologici, personalizzati sulla base delle specifiche caratteristiche infiammatorie dell'asma (endotipi con relativi biomarcatori), hanno quindi rivoluzionato l'approccio terapeutico al paziente con asma grave e, anche nell'ambito pediatrico, si sono confermati una strategia promettente sia per il buon controllo di malattia sia per i minori effetti collaterali.

ANTICORPO ANTI-IgE

Tra questi farmaci, il più noto e consolidato in ambito pediatrico è l'omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE commercializzato in Italia da ormai 10 anni. La terapia con omalizumab è indicata a partire dai 6 anni d'età per paziente con asma grave, valori di IgE compresi tra 30 e 1500 IU/ml e sensibilizzazione allergica ad allergeni perenni.

Uno dei primi studi registrativi che ha portato all'approvazione del farmaco in età pediatrica è stato pubblicato nel 2009 (6). Randomizzando in doppio cieco 627 bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni affetti da asma allergico moderato-grave, è stata dimostrata una riduzione del 43% del tasso di esacerbazioni nel gruppo di pazienti trattati con omalizumab rispetto al gruppo placebo su un periodo di studio di 52 settimane (6).

L'utilizzo dell'omalizumab ha evidenziato infatti risultati importanti sull'andamento clinico della patologia e quindi sulla qualità di vita dei pazienti trattati. In particolare, facendo riferimento all'Asthma Control Test (ACT) score, è stato osservato un miglioramento significativo in termini di controllo di malattia dopo il trattamento con biologico (7). Inoltre, vi è stata una significativa riduzione della necessità di corticosteroidi per via orale nei bambini trattati con omalizumab (7). L'efficacia e l'ottimo profilo di sicurezza sono stati ampiamente esplorati anche in Italia. In uno studio in "real life" in cui sono stati coinvolti 13 centri di allergologia-pneumologia pediatrica, includendo un totale di 47 bambini con asma allergico grave trattati con omalizumab, i risultati hanno confermato i dati internazionali: miglioramento della funzionalità respiratoria in termini di FEV₁ a 12 mesi dall'inizio della terapia, risparmio delle dosi di corticosteroidi somministrate e riduzione significativa del numero di esacerbazioni asmatiche rispetto all'anno precedente il trattamento (8). Si è infine dimostrata la sicurezza del farmaco anche in età pediatrica, senza segnalazioni di eventi avversi gravi.

La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di omalizumab sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/ml), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo in kg del paziente.

ANTICORPI ANTI IL-5 E IL-5R

Approfondendo l'impiego della medicina personalizzata nel trattamento dell'asma, sono stati studiati nuovi farmaci che coinvolgono altri target patogenetici dell'infiammazione di tipo 2, quali le citochine IL-5, IL-4 e IL-13.

Ad oggi, i farmaci biologici approvati diretti contro l'IL-5 sono mepolizumab, reslizumab e benralizumab. Il loro legame con IL-5 o il complesso recettoriale IL-5R blocca il reclutamento midollare e l'attivazione dei granulociti eosinofili (9-10).

In uno studio multicentrico che ha coinvolto pazienti asmatici adulti e adolescenti (dai 12 ai 74 anni d'età) con storia di riacutizzazioni frequenti e infiammazione di tipo eosinofila è stata dimostrata l'efficacia clinica di mepolizumab nel ridurre il numero di esacerbazioni asmatiche e quindi gli accessi e i ricoveri ospedalieri (11).

A seguire, lo studio SIRIUS (*SteroId ReductIon with mepolUmab Study*) ha arruolato 135 pazienti con asma grave e eosinofilia in precedente trattamento con corticosteroidi sistemici, randomizzandoli a trattamento con mepolizumab o placebo per 20 settimane (12). I risultati ottenuti hanno mostrato non solo una riduzione significativa della dose di steroidi nel gruppo trattato con biologico, ma anche un minor numero di esacerbazioni asmatiche con miglioramento del controllo di malattia in termini di ACT scores.

L'efficacia e la sicurezza di mepolizumab, già esplorata negli adolescenti e nei giovani adulti, è stata dimostrata anche per i pazienti di età compresa tra i 6 e gli 11 anni. Un recente studio *open-label* multicentrico europeo ha trattato con mepolizumab 29 bambini con asma eosinofilo grave per 52 settimane (13). I risultati hanno dimostrato una riduzione significativa delle riacutizzazioni asmatiche rispetto a prima della terapia con biologico e un adeguato profilo di farmacodinamica e sicurezza anche a lungo termine, confermando quindi l'opportunità di impiego di mepolizumab anche in età pediatrica.

La somministrazione di mepolizumab avviene per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane alla dose di 40 mg nei bambini dai 6 agli 11 anni d'età e di 100 mg a partire dai 12 anni. È indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da asma grave con conta eosinofila nel sangue periferico pari o superiore a 150 eosinofili/mmc nella determinazione attuale ed almeno un valore pari o superiore a 300 eosinofili/mmc nell'anno precedente.

Infine, si è approfondito il meccanismo patogenetico in base al quale gli eosinofili nell'asma hanno una ridotta capacità di legare e inattivare i virus, favorendo una maggiore carica virale e di conseguenza un aumento delle esacerbazioni asmatiche indotte da virus. Mepolizumab è stato dimostrato modulare la risposta immune sia innata che adattativa ma, nonostante riduca numericamente gli eosinofili, non interferisce con le proprietà antivirali degli eosinofili residui, che si è visto esser in grado di conservare una valida risposta a stimolo virale con rinovirus (14).

ANTICORPO ANTI IL-4 E IL-13

Per quanto riguarda i nuovi orizzonti con biologici anti IL-4 e IL-13, l'unico farmaco che ha raggiunto, ad oggi, evidenze cliniche soddisfacenti in termini di efficacia e sicurezza è dupilumab.

Dupilumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore per l'IL-4, capace di bloccare sia la trasduzione del segnale mediato da IL-4 sia quello mediato dall'IL-13. Queste citochine svolgono un ruolo centrale nella flogosi di tipo-2, modulando in modo specifico l'attività di vari tipi cellulari quali basofili, eosinofili e mastcellule.

La sua efficacia è stata già dimostrata su pazienti adulti; uno dei primi studi clinici a riguardo, pubblicato su *Lancet* nel 2016, ha incluso 769 pazienti sopra i 18 anni d'età con diagnosi di asma in terapia con dosi medio-alte di corticosteroidi inalatori e beta-2-agonisti a lunga durata d'azione (15). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dupilumab sottocutaneo a diverse dosi e a diverse frequenze di somministrazione oppure placebo per un periodo di 24 settimane. I risultati hanno dimostrato un'efficacia significativa del farmaco biologico rispetto al placebo

in termini di miglioramento della funzionalità respiratoria e riduzione del numero di esacerbazioni annuali, garantendo inoltre la sicurezza del farmaco.

In un trial clinico successivo, con 210 partecipanti, inclusi adolescenti, si è osservato nel gruppo trattato con dupilumab rispetto al placebo una riduzione non solo del numero di riacutizzazioni asmatiche ma anche del dosaggio dei corticosteroidi orali, oltre ad un miglioramento significativo del FEV₁ alle prove di funzionalità respiratoria già dopo poche settimane dall'inizio del trattamento (16).

Citando un altro studio della durata di un anno, si evidenzia come anche i dosaggi minori di dupilumab rispetto al gruppo placebo offrono una significativa risposta clinica in termini di esacerbazioni annuali e un miglioramento della funzionalità respiratoria che si mantiene stabile per tutta la durata della terapia, con maggior efficacia negli adolescenti (17). Inoltre, è stata confermata la buona tollerabilità del farmaco.

Attualmente dupilumab è approvato da *European Medicines Agency* (EMA) in soggetti affetti da asma eosinofilo grave di tipo 2 con età maggiore di 12 anni, ma sono in corso altri studi anche in Italia per valutarne la sicurezza e l'efficacia in gruppi di pazienti di età inferiore. La somministrazione è per via sottocutanea al dosaggio di 400 mg seguito da un dosaggio di 200 mg ogni 2 settimane.

Un recentissimo studio pubblicato nel 2020 insegna come l'efficacia della terapia con biologici è significativa se viene scelto il paziente "giusto" (18). Per esempio, confrontando i soggetti in base alla conta assoluta di eosinofili circolanti, il vantaggio del biologico è più evidente in chi ha un maggiore numero di eosinofili, proprio perché tale trattamento è diretto specificamente contro l'infiammazione di tipo 2, il cui ruolo dominante è affidato alle cellule eosinofile. Considerando l'ossido nitrico esalato che rappresenta un marcatore indiretto di eosinofilia delle vie respiratorie, il cui valore correla con la conta degli eosinofili nell'espettorato indotto, si osserva che nei pazienti con FeNO patologico (> 25 ppb) l'efficacia del dupilumab per la riduzione dell'esacerbazioni annuali è significativa sia utilizzando il basso sia l'alto dosaggio del farmaco (rispettivamente 200 e 300 mg ogni due settimane) (18). Inoltre, questo studio riporta un'altra analisi che riflette l'effetto del biologico sulla qualità di vita e sul miglioramento dei sintomi di comorbidità quali la rinocongiuntivite allergica o la dermatite atopica, che sono molto frequenti nel paziente asmatico (18). Un'attenzione particolare si deve porre agli adolescenti, che possono presentare diversi fenotipi asmatici non tutti facilmente distinguibili e spesso con comorbidità (19).

Come si è evidenziato in un recente studio italiano, dupilumab è il primo biologico in grado di controllare anche la sintomatologia di alcune comorbidità dell'asma, tra cui la dermatite atopica, per il quale è oggi autorizzato anche in età pediatrica (20). Bloccando la cascata infiammatoria mediata dalle interleuchine IL-4 e IL-13, dupilumab inibisce lo sviluppo e la progressione dell'infiammazione di tipo 2 che sottende ad altre patologie immuno-allergiche come appunto la dermatite atopica, ma anche la rinosinusite cronica con poliposi nasale e l'esofagite eosinofila (20). I risultati futuri potranno determinare il miglior utilizzo per bambini e adolescenti.

CONCLUSIONI

In conclusione, anche nell'ambito pneumo-allergologico pediatrico, i farmaci biologici hanno radicalmente trasformato l'approccio ai pazienti con asma grave e le possibilità di orientare scelte terapeutiche personalizzate, identificando il potenziale soggetto con asma grave che può beneficiare del trattamento con farmaco biologico (21-22).

È da ricordare come in età pediatrica l'infiammazione di tipo Th2 mediata svolga un ruolo preponderante e pertanto questi farmaci siano di particolare interesse in questa fascia di età.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma. *GINA guidelines. Global strategy for Asthma Management and Prevention*. 2020. Available from: <https://www.ginasthma.org>.
- (2) Montella S, Baraldi E, Cazzato S. *Severe asthma features in children: a case-control online survey. Italian Pediatric Severe Asthma Network (IPSAN) on behalf of the Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases (SIMRI)*. Ital J Pediatr. 2016 Jan 22;42:9.
- (3) Tenero L, Rossignoli S, Piacentini G. *Severe asthma: When to resort to biological agents*. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Feb;31 Suppl 24:37-39.
- (4) Tan HT, Sugita K, Akdis CA et al. *Novel for the treatment of allergic diseases and asthma*. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16(10):70.
- (5) McGregor MC, Krings JG, Nair P et al. *Role of Biologics in Asthma*. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 199(4):433-445.
- (6) Lanier B, Bridges T, Kulus M et al. *Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(6):1210-6.
- (7) Brodlie M, McKean M, Moss S et al. *The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma*. Arch Dis Child, 2012 Jul;97(7):604-9.
- (8) Licari A, Castagnoli R, Denicolò C et al. *Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience. Omalizumab in Childhood Asthma Italian Study Group*. Curr Respir Med Rev. 2017;13(1):36-42.
- (9) Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F et al. *Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma*. Front Physiol. 2019; 17;10:1514.
- (10) Tenero L, Arturi E, Piazza M, et al. *Anti-IL-5 in pediatric allergic diseases*. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Nov;31 Suppl 26:14-16.
- (11) Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. *Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2012;380(9842):651-9.
- (12) Bel EH, Wenzel E, Thompson PJ et al. *Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma*. N Engl J Med. 2014;371(13):1189-97.
- (13) Gupta A, Masanori I, Geng B et al. *Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype*. J Allergy Clin Immunol 2019;144(5):1336-1342.e7.
- (14) Sabogal-Piñeros YS, Bal SM, van de Pol MA et al. *Anti-IL-5 in Mild Asthma Alters Rhinovirus-induced Macrophage, B-Cell, and Neutrophil Responses (MATERIAL). A Placebo-controlled, Double-Blind Study*. Am J Respir Crit Care Med 2019 Feb 15;199(4):508-517.
- (15) Wenzel S, Castro M, Corren J et al. *Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial*. Lancet 2016;388(10039):31-44.
- (16) Rabe KF, Nair P, Brusselle G. *Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma*. N Engl J Med. 2018;378(26):2475-2485.
- (17) Maspero J, Fitzgerald M, Pavord I et al. *Dupilumab reduces severe exacerbation rate and improves lung function in adolescent patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: from the liberty asthma quest study*. Chest Journal, 2018; 154 (4): 25A-27A
- (18) Busse WW, Maspero JF, Lu Y et al. *Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Nov;125(5):565-576.e1.
- (19) Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. *Clinical phenotypes in asthma during childhood*. Clin Exp Allergy 2017;47(7):848-855.

- (20) Licari A, Castagnoli R, Marseglia A et al. *Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents*. *Paediatr Drugs*. 2020;22(3):295-310.
- (21) Bush A. *Which Child with Asthma is a Candidate for Biological Therapies?* *J Clin Med*. 2020;9(4):1237.
- (22) Just J, Deschildre A, Lejeune S et al. *New perspectives of childhood asthma treatment with biologics*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(2):159-171.