

Switch monoclonaltherapy: nuove frontiere nell'asma grave *Switch monoclonaltherapy: new frontiers in severe asthma*

Caccavo Giovanna*, Simioli Francesca

I Clinica di Malattie Respiratorie, "Università Federico II" di Napoli

*Corresponding author: vanna85@hotmail.it

Riassunto

Una paziente di 58 anni con una storia di asma da 23 anni e frequenti riacutizzazioni, presenta scarso controllo della malattia nonostante terapia inalatoria massimale e l'utilizzo di corticosteroidi orali. La paziente è stata valutata con: spirometria, TC torace e del massiccio facciale, prick test, esami di laboratorio e PRIST.

La paziente è stata sottoposta a terapia per asma bronchiale grave persistente con Omalizumab, con scarso miglioramento della sintomatologia a 12 mesi. Successivamente la paziente è stata trattata con Mepolizumab con successo.

Questo case report mostra l'efficacia di diverse terapie nei differenti fenotipi asmatici.

Abstract

A 58 year old female patient presented with a 23 year history of asthma and frequent exacerbations, poorly controlled with the best inhaled therapy and oral GC.

To evaluate the patient we performed: spirometry, chest and sinus imaging, prick test, laboratory exams and PRIST.

The patient was started on pharmacological therapy for severe persistent asthma with Omalizumab, which led to unsustained symptomatic improvement at follow-up after 12 months.

Therapy was consequently switched to Mepolizumab.

This case report summarizes the effectiveness of different therapies in different phenotypes of asthma.

Parole chiave: Asma, Fenotipo, Omalizumab, Mepolizumab

Keywords: Asthma, Phenotype, Omalizumab, Mepolizumab

Caso clinico

L'asma grave costituisce una patologia frustrante sia per i pazienti che per il clinico. Questa espressione fenotipica dell'asma bronchiale è stata definita come la persistenza di sintomi nonostante alte dosi di steroidi inalatori (1000 mcg di beclometasone o equivalenti) in aggiunta a beta2 agonisti a lunga durata d'azione, con la necessità di utilizzare anche steroidi sistemici, per almeno 2 cicli in 12 mesi, oltre che l'utilizzo di antagonisti recettoriali dei leucotrieni e/o teofillina e/o omalizumab: la terapia è quella dello step 5 delle Linee guida GINA. Il concetto di fenotipizzazione dell'asma nella sua eterogeneità sta incentivando gli studi sperimentali sulla terapia targeted. Dopo l'Omalizumab, già da molti anni entrato nella pratica clinica degli specialisti, nuovi bersagli sono oggetto di studio, in particolare le citochine di tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-13) [1] [2] [3].

Nel 2011 giunge alla nostra osservazione in Ambulatorio la sig.ra C.U., casalinga, mai fumatrice, 58 anni, affetta da asma bronchiale allergico diagnosticato all'età di 35 anni) con numerosi episodi di riacutizzazioni asmatiche (7 nell'ultimo anno) che hanno richiesto trattamento con antibiotici e corticosteroidi sistemici, 3 accessi al Pronto Soccorso, e un peggioramento della sua qualità di vita. La paziente inoltre è affetta da pansinusite, ed è già stata sottoposta a due interventi di polipectomia nasale (nel 2007 e nel 2010). Da anni inoltre soffre di reflusso gastro-esofageo. Le comorbidità cardiovascolari presenti sono: l'ipertensione arteriosa sistemica, la dislipidemia e la sindrome da furto completo della succlavia (trattata chirurgicamente nel 2006).

C.U. riferisce allergia a diversi pollini e farmaco-allergia verso le penicilline e i FANS (intolleranza all'aspirina). E' in regolare trattamento da oltre un anno con: Salmeterolo/Fluticasone diskus 50/500 (1 puff matt e sera), Formoterolo 12 mcg (1 puff al bisogno), Montelukast 10 mg (1cpr/die), Fluticasone furoato 27,5 mcg spray nasale (1 puff per narice matt e sera), Sodio alginato + Potassio Bicarbonato (1cucchiaio dopo i pasti principali), Losartan potassico + idroclorotiazide 100+25 mg (1cpr al matt), Rosuvastatina 20 mg (1cpr la sera), Pantoprazolo 20 mg (1 cpr a digiuno) e Ticlopidina cloridrato 250 mg (1 cpr dopo pranzo).

Agli esami ematochimici si rileva un aumento delle IgE totali, un'ipereosinofilia periferica, e alle prove di funzionalità respiratoria un deficit ventilatorio ostruttivo di grado severo reversibile dopo somministrazione di beta2 agonisti. Al prick test si rilevano cutipositività multiple. All'EGA si osserva un'ipossiemia lieve-moderata per età. (Tabella1).

PRIST	520 UI/mL
Eosinofili	6.9%
Prick test	Parietaria (++++) Graminacee (+++) Acari della polvere (+++)
Spirometria	FEV1: 0.88 L (45%) FVC: 1.62 L (69%) IT: 54 ΔFEV1: 1.17 L (+15%)
EGA	pH: 7.44 pO2: 70 mmHg pCO2: 38.6 mmHg

Tabella 1. Caratteristiche Basali

Alla diagnostica per immagini (Rx torace e HRCT) si rileva un normale aspetto dell'interstizio polmonare (Figura1.), e alla TC del massiccio facciale una mancata visualizzazione dei cornetti nasali inferiori, presenza di tessuto della stessa densità delle parti molli che occupa parte dei seni frontali,

delle celle etmoidali e dell'emiloggia sinistra del seno sfenoidale e lieve deviazione destro convessa del setto nasale (Figura 2.).

Pertanto, data la presenza di asma bronchiale allergico grave-persistente IgE mediata, cutipositività verso allergeni perenni, FEV1 < 80%Th, esacerbazioni frequenti, valori di IgE > 76 UI/mL, e scarso controllo dell'asma nonostante terapia inalatoria massimale, la paziente inizia la terapia con Omalizumab [4] [5] (Ab monoclonale anti-IgE) al dosaggio di 450 mg s.c. ogni 2 settimane, così come da indicazione delle tabelle AIFA, che correlano peso (Kg) e valori basali di IgE (UI/mL). La paziente si presenta con regolarità agli appuntamenti stabiliti per la somministrazione di Omalizumab per circa un anno, ma continua a presentare numerose riacutizzazioni asmatiche e scarso controllo della sintomatologia (sono documentate 6 riacutizzazioni in corso di terapia con Omalizumab). Omalizumab ha dimostrato avere un ottimo profilo di sicurezza [6] [7], difatti nella nostra paziente non si sono verificati eventi avversi e/o effetti collaterali. Tuttavia il trattamento si è rivelato scarsamente efficace, pertanto abbiamo deciso di interrompere la terapia e di continuare a seguire la paziente ambulatorialmente in attesa di poter effettuare uno switch terapeutico verso un secondo farmaco biologico: il Mepolizumab (Ab monoclonale completamente umanizzato diretto contro l'IL-5) [8] [9]. L'IL-5 è una citochina che regola la crescita, l'attivazione e la sopravvivenza dei granulociti eosinofili, e fornisce un segnale essenziale per il movimento di tali cellule dal midollo osseo ai polmoni e agli altri organi. Mepolizumab legando l'IL-5, ne impedisce l'interazione con il suo recettore espresso sugli eosinofili bloccandone l'attivazione. Nel Dicembre 2012 la paziente accetta di partecipare ad uno studio clinico sperimentale, multicentrico, in doppio-cieco, con gruppo placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza del Mepolizumab come terapia aggiuntiva nell'asma severo refrattario [10]. Tale studio prevedeva visite mensili, con monitoraggio dei valori spirometrici, ECG-grafici, ematochimici, e controllo quotidiano dei sintomi asmatici e del PEF. Sin dopo i primi mesi di somministrazione C.U. riferisce un miglioramento della sua sintomatologia e della qualità di vita valutato con il SGRQ e l'ACQ-5, le riacutizzazioni sono meno frequenti (3 riacutizzazioni documentate durante terapia con Mepolizumab) e si osserva un miglioramento dei parametri funzionali (Tabella 2 e 3).

Numero riacutizzazioni/anno	
Pre- Ab monoclonali	7
Omalizumab	6
Mepolizumab	3

Tabella 2. Riacutizzazioni

	Vis 1	Vis 2	Vis 3	Vis 4	Vis 5	Vis 6	Vis 7	Vis 8	Vis 9	vis 10
FEV1%	45	35	44	112	76	89	114	98	90	89
FVC%	69	50	69	117	89	103	142	114	98	98
FEV1/FVC % Mis	54	55	49	74	66	67	67	67	71	70

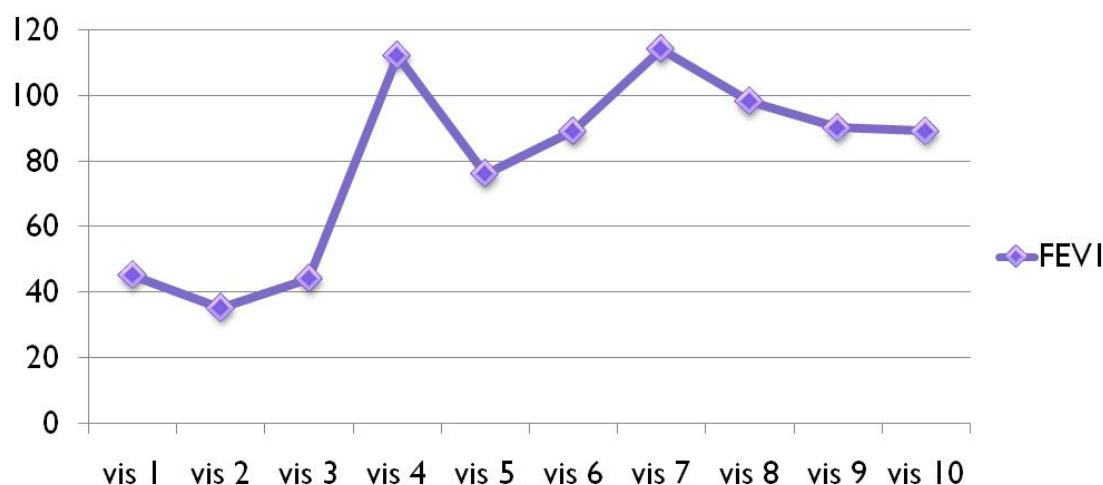


Tabella 3. Funzionalità Respiratoria: valori del FEV1 durante terapia con Mepolizumab

Al termine delle 10 visite previste dal protocollo, viene comunicato che la paziente era stata inclusa nel gruppo trattato con mepolizumab 100 mg s.c.. Il valore degli eosinofili al termine dello studio è di 0.7% (vs 10.4% alla visita 1).

Ad oggi la paziente è tuttora in trattamento con Mepolizumab poiché arruolata nello studio open di estensione e continua a giovare di tale trattamento.

L'asma è una sindrome complessa e include differenti fenotipi. Sono stati descritti fenotipi clinici di asma sulla base della cluster analysis:

- fattori scatenanti
- gravità
- tipo di infiammazione bronchiale riscontrata nello sputo e nel BAL

Tuttavia la descrizione dei fenotipi non è stata sufficiente a orientare la gestione clinica del singolo paziente. Il futuro è rivolto all'endotipizzazione dell'asma, cioè alla caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base dei processi biologici, attraverso l'utilizzo delle tecnologie della proteomica e della trascrittomica. La conoscenza di tali meccanismi pone come obiettivo la possibilità di sviluppare terapie antiasmatiche mirate, soprattutto per i sottotipi di asma grave di difficile controllo [11].

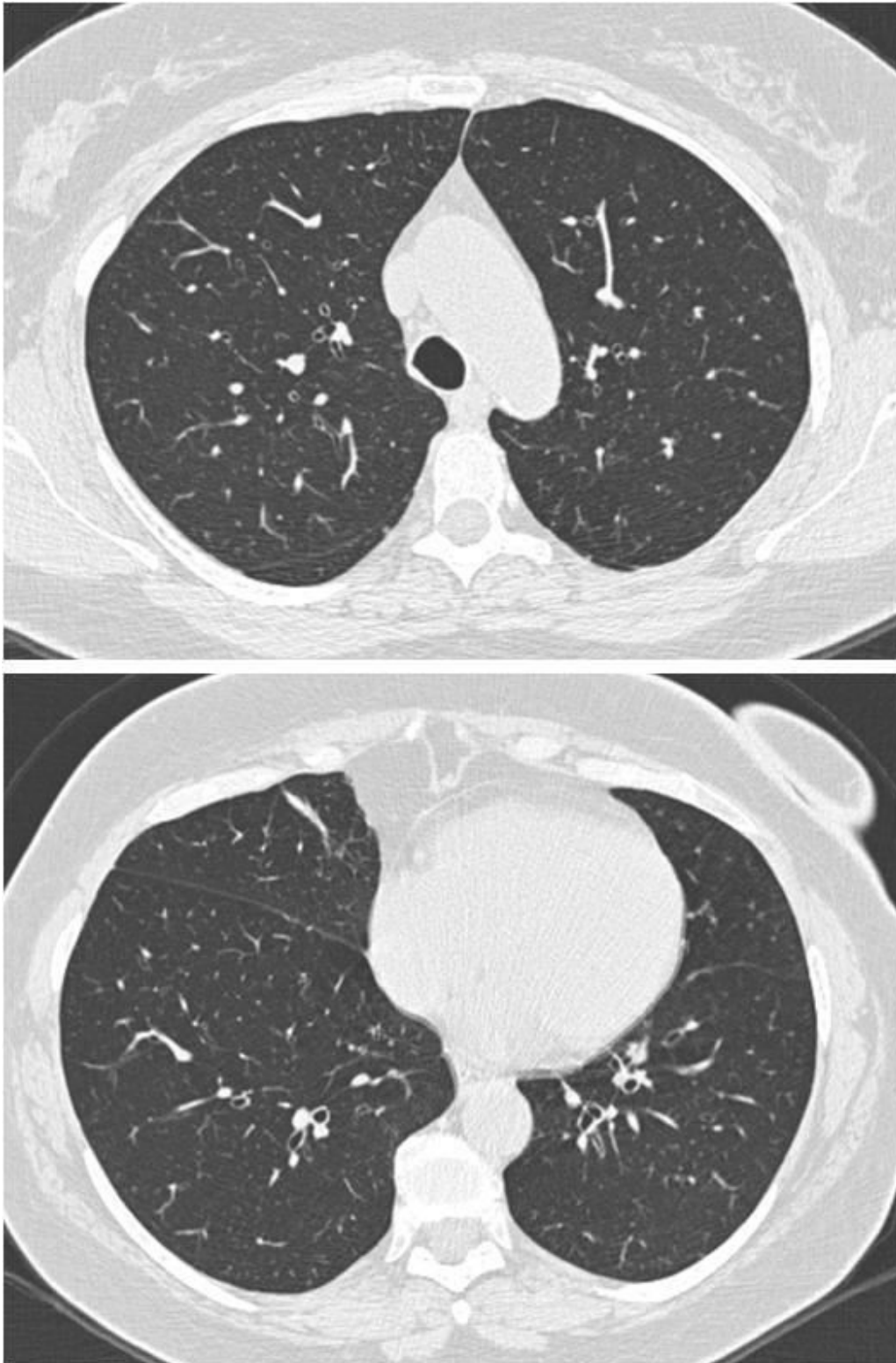


Figura 1. HRTC: normale aspetto dell'interstizio polmonare, non apprezzabili aree di aumentata densità, pleura parietale e viscerale di normale spessore



Figura 2. TC massiccio facciale: assenza dei cornetti nasali inferiori, compatibile con esiti di intervento chirurgico. Tessuto della stessa densità delle parti molli che occupa parte dei seni frontali, delle celle etmoidali e dell'emiloggia sfenoidale sinistra. Deviazione destro-convessa del setto nasale.

Bibliografia

1. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb
2. Ray A1, Oriss TB1, Wenzel SE2. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Jan 15
3. Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014 Sep
4. D'Amato G, Stanzola A, et al. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): a review. *Multidiscip Respir Med*. 2014 Apr 15.
5. Humbert M, Busse W et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Sep-Oct
6. Long A, Rahmaoui A et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep
7. Gouder C, West LM, Montefort S. et al. The real-life clinical effects of 52 weeks of omalizumab therapy for severe persistent allergic asthma. *Int J Clin Pharm*. 2015 Feb
8. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25.
9. Robinson DS, Kariyawasam HH. Mepolizumab for eosinophilic severe asthma: recent studies. *Expert Opin Biol Ther*. 2015 Jun
10. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep
11. Chung KF, Adcock IM. Clinical phenotypes of asthma should link up with disease mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb