



Department of Pediatrics,
Washington University School of
Medicine,
St Louis, USA

114/2006

L'omalizumab nella pratica clinica

Strunk R.C., Bloomberg G.R.

Omalizumab for asthma

N. Engl. J. Med. 2006; 354: 2689-2695.

L'EMEA, Agenzia Europea per i Medicinali ha autorizzato il 25 ottobre 2005 l'immissione in commercio dell'omalizumab col nome di Xolair. Sappiamo che si tratta di un anticorpo ricombinante monoclonale IgG1 anti-IgE e numerosi sono ormai gli articoli che riguardano il suo uso clinico. Gli studiosi presentano un *case vignette*, quello di un ragazzo di 16 anni con asma piuttosto grave, che lo sveglia spesso di notte, malgrado sia in terapia con l'associazione fluticasone (1000 µg/die)-salmeterolo. Ha più d'una positività per gli allergeni esogeni e un livello di IgE totali di 436 IU/ml. Si chiedono: è questo un tipico candidato alla cura col monoclonale?

Di qui parte la discussione in base ai lavori controllati finora comparsi. Tre di essi sono stati fatti su pazienti con asma moderato-grave già prima trattato con dosi di beclometasone o equivalenti da 168 a 1200 µg al giorno e hanno inequivocabilmente dimostrato miglioramento clinico e capacità di riduzione del dosaggio ICS in uso.

Un quarto studio fu fatto su pazienti più gravi richiedenti dosaggi di ≥ 1.000 µg/die. Qui l'effetto clinico risultò meno evidente, ma si ottenne comunque una riduzione significativa del dosaggio ICS.

Analogo il risultato del quinto lavoro (*vedi A&A n. 16, 30 e rinvio*) effettuato su una coorte affine alla precedente. In tutti gli studi la valutazione della QoL risultò nettamente migliorata.

Dall'esperienza finora accumulata sembra che il candidato all'uso dello Xolair sia il paziente con positività agli allergeni, che richiede dosi alte di ICS per il controllo dei sintomi, ha frequenti esacerbazioni e sintomatologia "instabile".

La dose dell'anticorpo raccomandata è di 0,016 mg pro kg di peso corporeo per il numero di UI di IgE riscontrate prima della cura. E da somministrare ogni due o quattro settimane. Lo Xolair si presenta in fiale da 5 ml contenenti una polvere liofilizzata da ricostituire con acqua distillata. La ricostituzione prende tempo (fino a mezz'ora) e la soluzione, una volta che ha perduta l'iniziale opalescenza, va iniettata lentamente per via sottocutanea. La presenza di sintomi d'asma non è una controindicazione all'iniezione.

Un lato critico della cura è il suo costo che va dai 4.000 ai 20.000 \$ all'anno, secondo la dose richiesta. Ciò contro i 1.280 \$ annui del montelukast e i 2.160 \$ della combinazione fluticasone-salmeterolo.

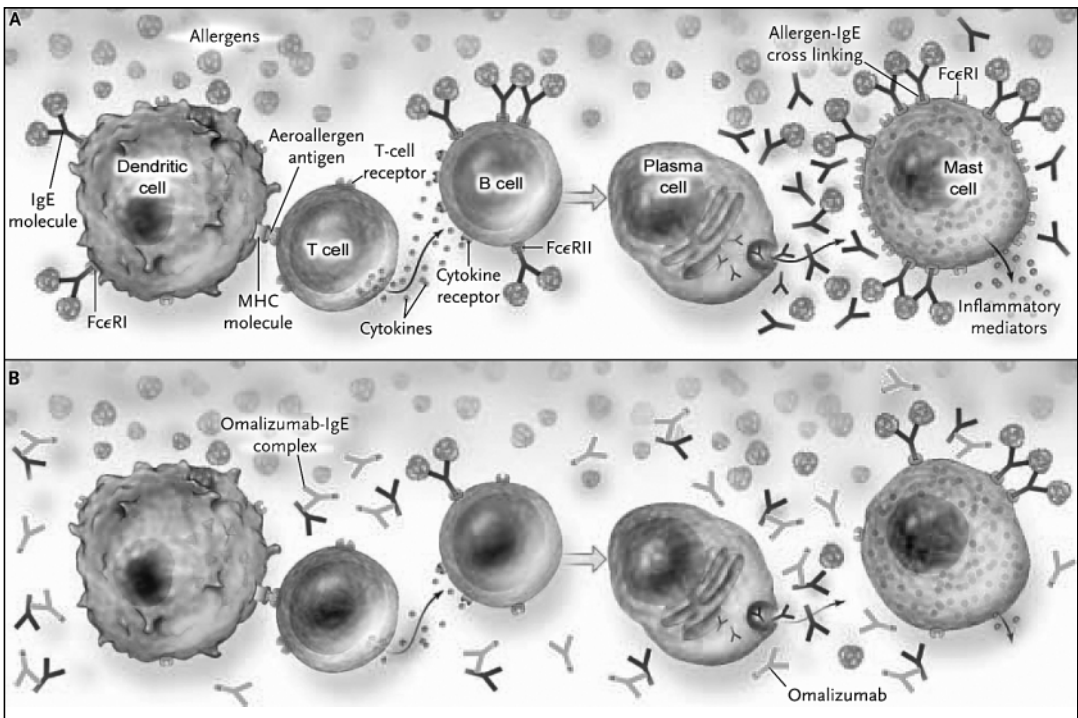
Il trattamento, va ricordato, ci mette del tempo ad agire; una valutazione di efficacia si può fare soltanto dopo 12 settimane dall'inizio della cura.

Gli effetti secondari: la FDA ha calcolato, rivedendo i protocolli degli studi controllati, che un effetto cancerogeno è quanto meno sospettabile: vi andarono incontro, nel giro di un anno dall'inizio della cura, 20 pazienti in attivo su 4127 e cioè lo 0,5%, contro 5 su 2236 in placebo (0,2%). Non sono ancora noti i dati relativi a più lunghe osser-

vazioni. Quanto ai fenomeni anafilattici, teoricamente non ce ne dovrebbero essere dato che l'agente non potrebbe interagire con le IgE già legate alle superfici cellulari. Invece ci sono stati fra tutti i trials tre episodi, tutti piuttosto ritardati; vallo a capire. Poi se ne sono rilevati numerosi di "minori", dai rash cutanei, alla diarrea, alla nausea ed altro. Non sono state osservate invece delle patologie autoimmuni.

Che fare del ragazzo della vignetta? Prima di tutto vedere se si prende davvero gli ICS che gli hanno ordinato, dicono gli autori che sono certamente ricchi di esperienza oltreché di attitudine didattica. Alla sua età, si bigia volentieri. Se dopo averne osservato la compliance per un congruo periodo la sua situazione asmatica non si risolve, vale la pena di provare un antileucotrieno. Se anche questo non funziona, si può tentare coll'omalizumab. Per le 436 IU di IgE sieriche evidenziate, la dose giusta sarebbe attorno ai 350 mg e l'effetto sull'efficacia di una dose fissa di ICS contemporaneamente assunta va vista dopo 16 settimane. A questo punto, se la risposta continua ad essere positiva, si può indagare la possibilità di una riduzione della dose ICS.

La patofisiologia dell'asma
e l'effetto dell'omalizumab.



L'interazione degli aeroallergeni con il sistema immune avviene via la loro fagocitosi da parte delle cellule dendritiche, DC. Il processo, dopo la sensibilizzazione, viene accelerato dal legame delle IgE specifiche con i recettori FcεRI presenti sulla superficie delle DC. L'allergene trattato dalle DC è presentato, legato alle molecole MHC, ai T. Ne segue la proliferazione di queste ultime, con emissione di specifiche citochine che a loro volta inducono i linfociti B a divenire plasmacellule e a secernere le IgE specifiche.

L'omalizumab si lega alla regione Fc dell'IgE, impedendo all'IgE stessa di legarsi ai recettori di superficie. Non è invece in grado di legarsi alle IgE già legate allo FcεRI; non è dunque anafilattogeno. Oltre ad inibire la degranulazione di mastociti e basofili esso induce anche una controregolazione nella produzione di FcεRI, ciò che a sua volta limita l'attitudine delle DC a trattare in modo efficiente l'antigene.