

**PROGETTO DI RICERCA NEL SETTORE DELLA
TERAPIA CON ANTICORPI MONOCLONALI COME
TRATTAMENTO ALTERNATIVO NELLA
RINOPATIA ALLERGICA E DELLA POLIPOSIS NASALE
IN PAZIENTI CON IPEREOSINOFILIA**

AMBITO E RAZIONALE

La rinosinusite cronica associata a poliposi nasale (CRSwNP) rappresenta una risposta specifica infiammatoria alla proliferazione eosinofila determinata dai Thelper2. La produzione locale di IgE senza poliposi nasale (NPs) è stata dimostrata, suggerendo un ruolo delle IgE locali nella patogenesi della poliposi nasale in tutti i pazienti atopici con CRS. Gli autori di questo studio dimostrano che gli specifici livelli locali di IgE rivestono un ruolo fondamentale anche nella genesi di polipi nasali in pazienti affetti da CRSwNP senza evidenza sistemica di allergia.

(Sheahan P, Ahn CN, Harvey RJ, Wise SK, Mulligan RM, Lathers DM, Schlosser RJ

Local IgE Production in Nonatopic Nasal Polyposis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Feb 1;39(1):45-51)

E' importante infine sottolineare che il meccanismo immunopatogenetico della rinopatia allergica si discosta da quello della poliposi sinusale ma che le due patologie si identificano nella presenza di elevati livelli di eosinofilia mucosale, sia in pazienti atopici che in pazienti non atopici.

(Fan GK, Wang H, Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. *Acta Oto-Laryngologica* 2007 - Linda S Cox Review **How safe are the biologicals in treating asthma and rhinitis?** *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2009, 5:4)

PRINCIPIO DELLA TERAPIA CON ANTICORPI MONOCLONALI

Un numero elevato di agenti biologici sono oggi disponibili nel trattamento dei sintomi e della fisiopatologia dell'infiammazione relativamente all'asma, poco si sa per patologie quali la rinite allergica e la poliposi naso-sinusale.

Sebbene oggi sia nota la comprovata efficacia di alcuni farmaci, ci sono dei pazienti in cui non si riesce a tenere sotto controllo la reale evoluzione di queste patologie e le numerose recidive di poliposi naso sinusale anche in seguito ad escissione radicale chirurgica della patologia.

(tasso di recidive = 12% dopo 1 anno, 24% dopo 2 anni, 60 % dopo 3 anni, 85% dopo 20 anni

Vento S.I. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000; Rombaux P. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2001; Llorente JI. Acta Otorrinolaringol Esp. 2002; Albu S. Acta Otorhinolaryngol Belg. 2004; Wynn R. Laryngoscope 2004).

In ambito internazionale sono stati proposti nuovi approcci terapeutici nel trattamento dell'asma e soprattutto della rinite allergica:

- omalizumab immunoterapico per uso sottocutaneo o sublinguale
- mepolizumab (anti IL5)
- pitrakinra (IL4 variant)
- agenti bloccanti TNF- α in the treatment of allergic rhinitis and asthma

Ognuno di questi agenti ha una peculiare funzione su una delle fasi biologiche della cascata allergica ed in particolare l'omalizumab è considerato un anti IgE

PERCHE' L'OMALIZUMAB?

Tra gli agenti biologici attualmente in commercio è l'unico che presenta una attività anti IgE ed una duplice efficacia: nell'asma grave, ambito nel quale viene già ampiamente utilizzato con frequenza ed è ben tollerato, e nella rinite allergica e poliposi nasosinusale, ambito

ancora di studi e ricerca, così come si può evincere dalla tabella seguente (*Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2009, 5)

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale, cioè un tipo di proteina concepita per riconoscere e legarsi ad una struttura specifica (l'antigene) presente nell'organismo.

Omalizumab è stato progettato per legarsi alle IgE umane, che vengono prodotte in larga quantità nei pazienti allergici e che innescano una reazione allergica in risposta ad un allergene. Legandosi alle IgE, omalizumab "assorbe" le IgE libere nel sangue. Ciò significa che, quando l'organismo incontra un allergene, è disponibile una minore quantità di IgE che può innescare una reazione allergica. In tal modo vengono ridotti i sintomi dell'allergia e ovviamente gli attacchi d'asma.

Table 1: Summary of biological agents used in the treatment of asthma and allergic rhinitis

Biological agent	Disease studied	Target	Mechanisms	Safety	Efficacy
SCIT	AR & asthma	Specific aeroallergens or venom	Several immune changes including \uparrow IL-10 & TGF- β . Isotype switch to IgG	Surveys suggest; fatality rate of 1 in 2.5 million injections ³⁴⁻³⁶ & near fatal reaction rate of 5.4 per 1 million injections ³⁷	Appears to depend on dose
SLIT	AR & asthma	Specific aeroallergens	Probably similar to SCIT	Most common AEs oral-mucosal symptoms AE less common than SCIT but cases of anaphylaxis have been reported	A consistent relationship with dose and efficacy has not been established ³⁹
MPL	AR	TRL4	Shift toward Th1 response	SRs reported in 1.6% of the 1736 patients in postmarketing surveillance survey ⁵⁰	Clinical efficacy seen in first treat season after 4 injection treatment course
CpG	AR	TRL9	Shift toward Th1 response	No serious treatment-related effects ⁴⁶	Clinical efficacy seen in 1 st & 2 nd treatment season after one 4 injection course ⁴⁶
Omalizumab	Asthma & AR	IgE	Prevents binding of IgE to mast cells and basophils, downregulation of IgE receptor on these cells	Anaphylaxis in 0.09 to 0.2% of patients ^{19,20}	Efficacy in medication reduction & exacerbation in asthma, clinical improvement in AR
Mepolizumab	Asthma	IL-5	Blocks binding of IL-5 to α receptor on eosinophils	One episode of hypotension after infusion in EE study ⁵⁷	No significant improvement in asthma ⁵⁵
Pintrakinra ⁵⁸	Asthma	IL-4R α receptor	Competes with IL-4 and IL-13 for binding to the receptor	Non-neutralizing IgG anti-pintrakinra antibodies in ~30% of pts	Increased PD ₂₀ , methacholine challenge & asthma AE & beta-agonist use
Etanercept	Asthma	TNF-alpha	soluble TNF-alpha receptor	No significant treatment-related AE in asthma ⁵⁹ but increased risk of serious & opportunistic infection in rheumatologic disease	Increased markers of TNF-alpha activity & improved clinical outcomes in refractory asthma ⁵⁹

SCIT = subcutaneous immunotherapy, SLIT = sublingual immunotherapy, AR = allergic rhinitis, MPL = -deacylated monophospholipid A, CpG = immunostimulatory oligonucleotide sequence of DNA containing a CpG motif, TNF-alpha = tumor necrosis factor alpha, AE = adverse event, SAE = serious adverse event, EE = eosinophilic esophagitis, PD₂₀ = Provocative Dose, which produces a decrease in FEV1 by 20% from the initial value or baseline value

CENNI DI ESPERIENZE CLINICHE (LETTERATURA)

Nello scenario nazionale ed internazionale sono già stati eseguiti degli studi clinici in merito all'efficacia degli anticorpi monoclonali, ed in particolare dell'omalizumab, specialmente nel trattamento dell'asma grave, sono ancora iniziali e con una limitata campionatura gli studi di questi farmaci nel trattamento di patologie otorinolaringoiatriche correlate con elevati livelli di IgE.

A tal proposito la candidata ha effettuato una metanalisi delle recenti pubblicazioni in letteratura, al fine di chiarire e di supportare le possibilità terapeutiche di questo farmaco anche nell'ambito di rinosinopia allergica e di poliposi nasale, associata o non all'atopia.

Dott.ssa Ermelinda Zeccardo
Specialista in Otorinolaringoiatria
dottressazeccardo@alice.it

E' attualmente aggradato il concetto di ipereosinofilia nei pazienti con rinopatia allergica, ma come si evince dai lavori pubblicati negli ultimi anni e qui di seguito riportati, è ancora più evidente l'ipereosinofilia correlata alla poliposi nasale, sia essa correlata o meno a patologia allergica. E' pertanto su questa base che si è pensato di proporre un utilizzo terapeutico sperimentale dell'omalizumab nei casi di poliposi naso-sinusale resistente alle terapie mediche convenzionali e nei casi di recidive postoperatorie.

(M Guglielmo, C Gulotta, F Mancini, M Sacchi, F Tarantini

Recalcitrant Nasal Polyposis: Achievement of Total Remission Following Treatment With Omalizumab *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19(2): 158-166)

FINALITA' DEL PROGETTO

Il progetto si propone di valutare l'efficacia terapeutica dell'omalizumab in ambito otorinolaringoiatrico sulle patologie correlate ad ipereosinofilia, resistenti alle terapie convenzionali. Nell'ambito del progetto (che potrà essere multicentrico) sarà importante focalizzare la ricerca sui possibili effetti terapeutici, riducendo le somministrazioni ripetute di steroidi in quei pazienti resistenti, che eventualmente siano anche già stati sottoposti a terapia chirurgica.

Sarà inoltre importante poter valutare le potenzialità del farmaco, la necessità di stabilire un protocollo terapeutico in base alle risposte interindividuali ed intraindividuali e la valutazione di possibili effetti collaterali ed avversi nel paziente.

Tale sperimentazione sarebbe sicuramente utile per abbattere i costi e per minimizzare gli effetti collaterali delle terapie steroidee a lungo termine, attualmente utilizzate, mantenendone però inalterato il potere curativo.

Inoltre questo studio risulta interessante in quanto potrebbe introdurre la terapia con anticorpi monoclonali nel contesto dei protocolli non chirurgici per il trattamento della poliposi naso-sinusale.

FASI DEL PROGETTO

Il progetto si compone di una prima fase di selezione dei pazienti, i quali verranno sottoposti ad uno screening completo allergologico ed otorinolaringoiatrico, sia anamnestico che clinico e radiodiagnostico.

I pazienti inseriti nello studio saranno principalmente di tre gruppi:

- Pz affetti da poliposi naso-sinusale mai operati
- Pz affetti da poliposi naso-sinusale recidiva, post-intervento
- Pz operati di poliposi naso-sinusale in assenza di recidiva (per studiarne gli effetti preventivi)

Saranno inseriti nello studio solo pazienti adulti, sebbene il farmaco sia già prescritto per l'asma grave dai sei anni in su.

Tutti i pazienti saranno studiati anamnesticamente, obiettivamente e clinicamente con un dosaggio sierico delle IgE, nonché sottoposti a citologia nasale. Effettueranno inoltre un esame TAC pre e post trattamento.

Verranno poi edotti sulla possibilità di questa terapia alternativa e verranno sottoposti ad un ciclo di quattro mesi di terapia ad intervalli di due o quattro settimane, in base ai livelli di IgE sierici che verranno valutati all'inizio del programma terapeutico.

Il farmaco esiste in commercio con il nome di Xolair, prodotto dalla Novartis, ed è disponibile in due forme: un flaconcino contenente una polvere ed un solvente che formano una soluzione per iniezione sottocutanea ed una siringa preriempita contenente la soluzione da iniettare.

Ciascun flaconcino e ciascuna siringa contengono 75 mg o 150 mg di Omalizumab.

Prima di somministrare il farmaco è necessario un dosaggio sierico di IgE nel sangue del paziente (solo la prima volta). E' meno probabile che i pazienti che abbiano bassi livelli di IgE possano trarre beneficio dal farmaco.

Xolair deve essere somministrato da un operatore sanitario (un medico o un infermiere) mediante iniezione sottocutanea (nella spalla o nella coscia) ogni due o quattro settimane. Generalmente la dose compresa è tra 75 e 375 mg massimo ogni due settimane. Generalmente occorrono da 12 a 16 settimane affinché Xolair presenti benefici. Pertanto i benefici di questo trattamento saranno valutati in ogni paziente dopo 20 settimane (cinque mesi) dall'inizio della terapia con esame anamnestico, obiettivo, clinico e radiodiagnostico di confronto.

Si cercherà di monitorizzare l'andamento del trattamento sperimentale con questionari in itinere (dopo 10 settimane) sulla sintomatologia riferita dal paziente e si monitorizzerà per le 24 ore successive alla somministrazione del farmaco in ambito Ospedaliero, in regime di Day Hospital.

Il progetto sarà sviluppato presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" di Salerno, nella S.C. di Otorinolaringoiatria, Direttore Dott. Maurizio Iemma, dove attualmente la sottoscritta Dott.ssa Ermelinda Zeccardo frequenta in qualità di medico specialista volontario.