

PERSPECTIVELE TERAPIEI IMUNOMODULATOARE ÎN ASTMUL PEDIATRIC

Immunomodulatory therapy perspectives in pediatric asthma

Prof. Dr. Dimitrie Dragomir, Dr. Doina Anca Pleșca, Dr. Victoria Hurduc,
Dr. Felicia Cora, Dr. A. Zamfirescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

Listă de abrevieri

mAb = anticorp monoclonal
AER 001 = pitrakinra
cAMP = adenzin monofosfat ciclic
BALD = β -2 agoniști cu acțiune de lungă durată
CCR3 = tipul 3 de receptor pt. chemokine
CD23 = receptor cu afinitate joasă pentru IgE
CSI = corticosteroizi inhalatori
EAR = reacție astmatică precoce
EPR = raportul grupului de experți al NAEPP (SUA)
Fc ϵ RI = receptor de înaltă afinitate pt. IgE
cGMP = guanozin monofosfat ciclic
GM-CSF = factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage
HRB = hiperreactivitate bronșică
ICAM = moleculă de adeziune intercelulară
IL = interleukină
IL-4R = receptor al interleukinei 4
iNOS = sintetază inductibilă a oxidului nitric

JAK = kinaza Janus
LAR = reacție astmatică tardivă
LBA = lavaj bronhoalveolar
NAEPP = Programul Național de Educație și Prevenție a Astmului
PDE4 = fosfat diesterază 4
SCH-5570 = reslizumab
SPT = teste cutanate alergologice
STAT = transductori și activatori ai semnalului de transcripție
Th2 = limfocit T helper tip 2
TNF = factor de necroză tumorală
TPI ASM8 = amestur de două oligonucleotide anti-sens una îndreptată împotriva CCR3 și alta împotriva lanțului β comun al receptorilor pentru IL-3, IL-5 și GM-CSF
VCAM = molecula de adeziune la celulele endoteliului vascular
VEMS = volum expirator maxim pe secundă
VLA 4 = antigenul 4 cu activitate foarte lentă
VSR = virus sincitial respirator
APC = celule prezentatoare de antigen

REZUMAT

Astmul bronșic este un sindrom inflamator al căilor aeriene cu mecanism complex de producere. Studiul patogeniei sale imune a oferit oportunități nebanuite noilor terapii imunomodulatoare. Se cunosc în prezent peste 100 de mediatori proinflamatori care iau parte la inflamația imună din astmul bronșic (citokine, chemokine, molecule de adeziune etc). Antagonizarea multora dintre acești mediatori a devenit în prezent posibilă și constituie un obiectiv logic al tratamentului. Se consideră că avansul rapid al biotehnologiilor moleculare va avea un impact semnificativ asupra modului în care vom trata astmul bronșic în viitorul apropiat. Imunomodulatorii sunt o nouă clasă de medicamente, care în astmul bronșic se adresează în primul rând inflamației mediate imun, prin antagonizarea mediatorilor proinflamatori. Anticorpii monoclonali (mAb) și receptorii solubili sunt deja larg utilizați astăzi în terapeutică (boli cronice inflamatorii, oncologie, cardiologie, neurologie ș.a.). Peste 50 de astfel de molecule sunt deja aprobate în terapeutică de către FDA. Sute de mAb se află în prezent în studii clinice. Introducerea unor astfel de mijloace de tratament în astmul bronșic este încă în fazele sale de început, dar este inevitabilă și se consideră că „anticorpii monoclonali și receptorii solubili de citokine vor revoluționa abordările terapeutice în astmul bronșic“ (Stephen T. Holgate, Riccardo Polosa, 2008).

Cuvinte cheie: astm bronșic, terapie imunomodulatoare, copil

ABSTRACT

Asthma is an inflammatory airway syndrome with complex mechanisms of production. Studies of its immune pathogenesis have provided unexpected opportunities for new immunomodulatory therapies. Over 100 pro-inflammatory mediators are known as being involved in immune inflammation in asthma (cytokines, chemokines,

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Dimitrie Dragomir, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

adhesion molecules, etc.). Antagonism of many of these mediators is a logical target for antiasthmatic therapy and has now become possible.

It is considered that the rapid advances in molecular biotechnology will have significant impact on antiasthmatic therapy in the near future. Immunomodulators are a new class of asthma medication, which is addressed primarily immune-mediated inflammation by antagonism of pro-inflammatory mediators. Monoclonal antibodies (mAb) and soluble receptors are already widely used today in therapy (chronic inflammatory diseases, oncology, cardiology, neurology etc.). Over 50 of these therapeutic molecules are already approved by the FDA. Hundreds of mAb are currently used in clinical trials. The introduction of such methods of treatment in asthma is still in its early stages, but is unavoidable and is considered "monoclonal antibodies and soluble receptors of cytokines will revolutionize therapeutic approaches in asthma" (Stephen T. Holgate, Riccardo Polosa, 2008).

Key words: asthma, immunomodulatory therapy, child

TERAPIA ANTI-IL-5 (ANTI-EOZINOFILICĂ). MEPOLIZUMAB

Așa cum este cunoscut, eozinofilele au un rol important în inflamația din astmul bronșic, în special în astmul pediatric, iar abordările terapeutice anti-eozinofilice aflate în prezent în studiu sunt diferite (Fig. 1).

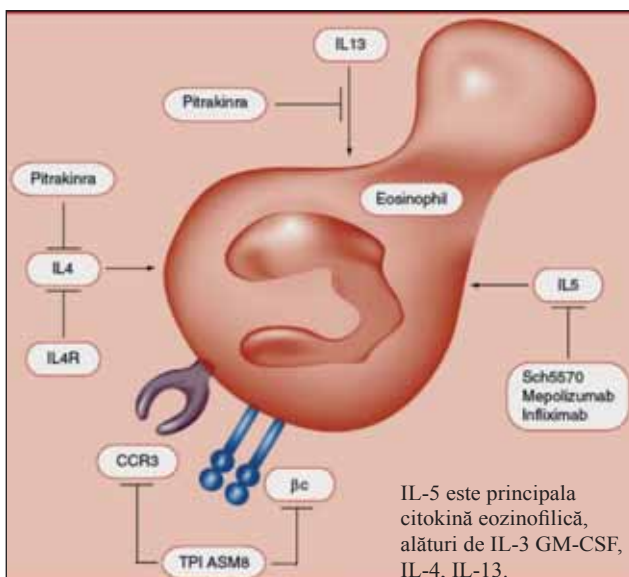
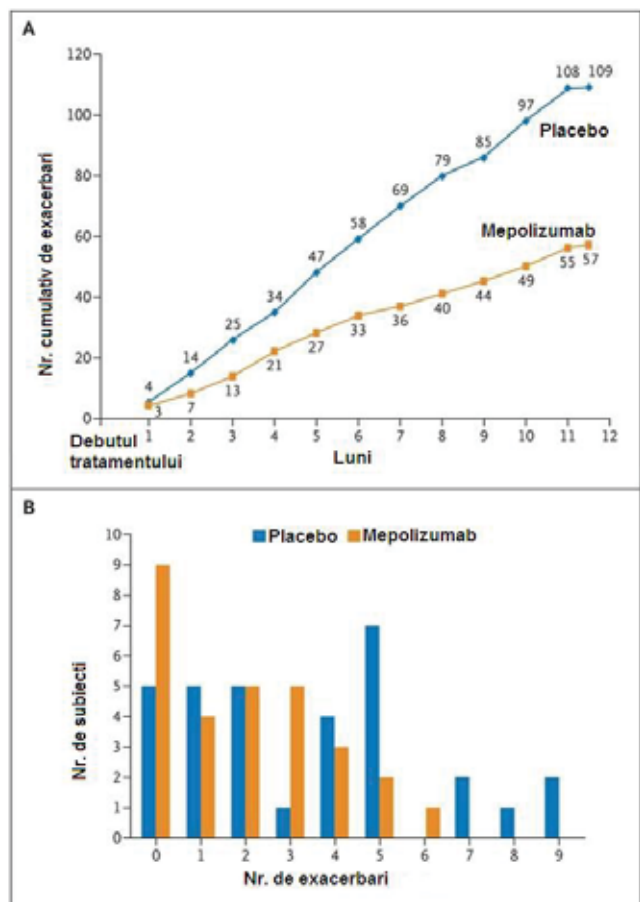


FIGURA 1. Terapiile antieozinofilice

IL-5 este principala citokină eozinofilică (induce progenitorii CD34+ pentru a se diferenția în eozinofile). IL-5 (alături de IL3, GM-CSF ș.a.) promovează inflamația eozinofilică (diferențierea, proliferarea și migrarea eozinofilelor). Ca urmare, antagonizarea IL-5 devine un obiectiv logic al tratamentului. Mepolizumab este un antagonist al IL-5. El este un mAb „umanizat“ care blochează legarea IL-5 cu lanțul alfa al receptorului IL-5R exprimat pe suprafața eozinofilelor.

Mepolizumab s-a dovedit eficace în formele severe de astm eozinofilic (Fig. 2). Acestea reprezintă la adult doar aproximativ 2,5-4% dintre toate cazurile de astm, dar ele impun cele mai mari costuri

de îngrijire. De fapt numărul total al acestor cazuri care ar putea beneficia de mepolizumab nu este deloc neglijabil. Faptul că mepolizumab nu s-a demonstrat eficient în toate cazurile de astm ține nu numai de fenotipul inflamator particular al astmului (eozinofilic, neutrofilic, paucigranulocitar sau mixt: Fig. 3), dar ține și de mecanismul redundant de acțiune a citokinelor eozinofilice (Fig. 1).



Studiul Haldar P. și colab., 2009, care demonstrează că în astmul eozinofilic Mepolizumab reduce cu 50% rata exacerbărilor, comparativ cu lotul placebo

FIGURA 2. Mepolizumab și exacerbările astmului eozinofilic refractar (Haldar P., Brightling C., Hargadon B. et al.- NEJM Vol. 360:973-984, 5 martie 2009, nr. 10)

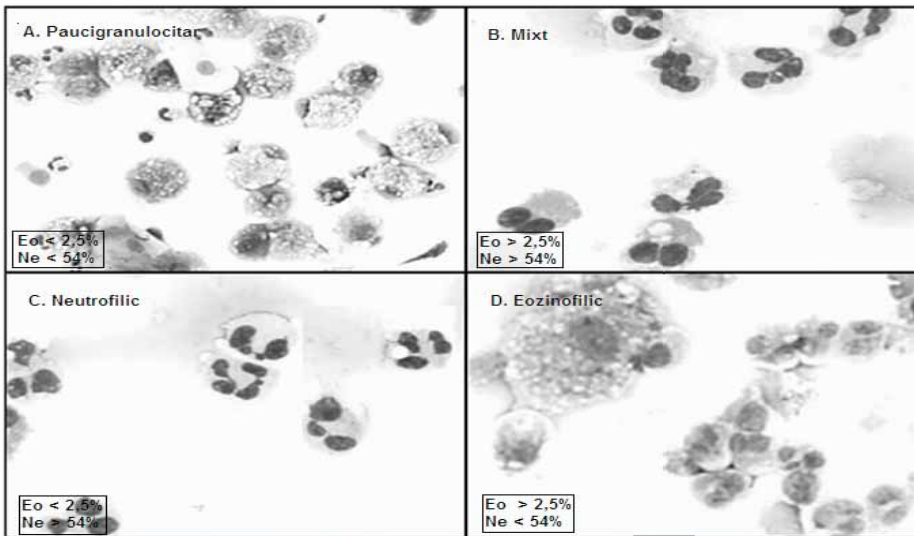


FIGURA 3. Citologia sputei la diferiți subiecți cu astm ilustrează heterogenitatea inflamației căilor respiratorii (stg. sus: predomină macrofagele, cu un număr de neutrofile și eozinofile normal; frotiul nu poate fi diferențiat de cel al unui subiect normal – astm paucigranulocitar; dr. sus: inflamație mixtă, neutrofilică și eozinofilică; stg. jos: inflamație neutrofilică; dr. jos: inflamație eozinofilică)

Din păcate, în prezent nu dispunem de studii cu mepolizumab în astmul pediatric, cu atât mai puțin în astmul pediatric cu inflamație eozinofilică. Mepolizumab s-a dovedit de asemenea eficace în sindromul hipereozinofilic (SHE) al adultului, în care a și fost aprobat recent de către FDA. În fig. 4 și fig. 5 sunt prezentate rezultatele unor studii efectuate la adulți cu astm eozinofilic corticodependent.

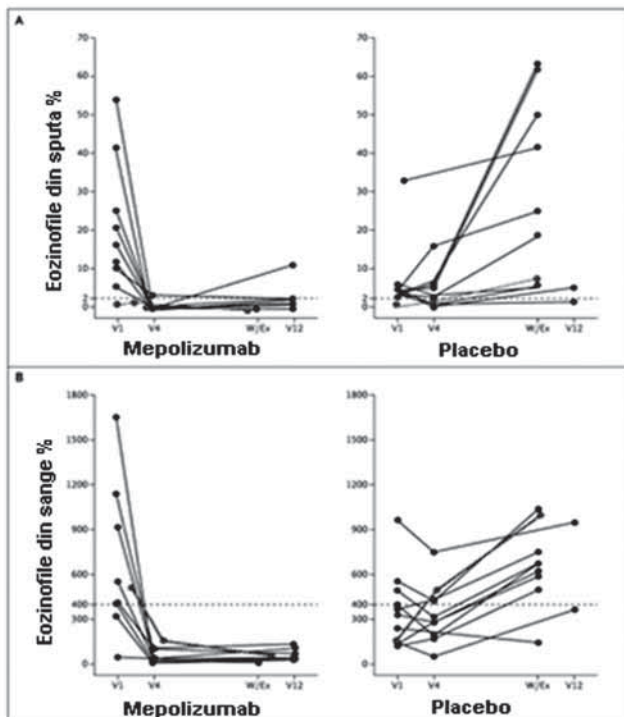
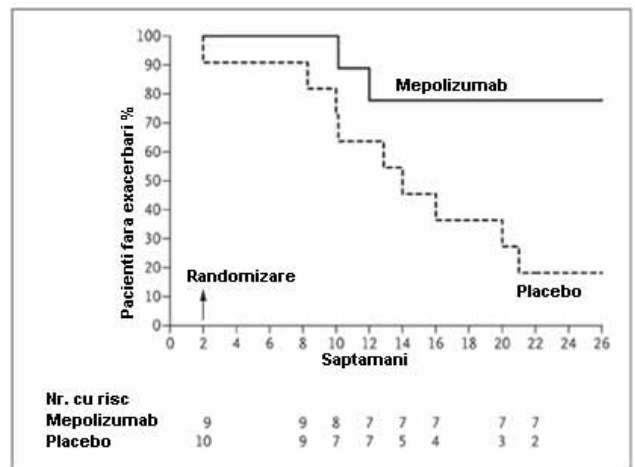


FIGURA 4. Efectul mepolizumab în astmul eozinofilic corticodependent (Nair P., Pizzichini M., Kjarsgaard M., et al. - NEJM, vol. 360 (10):985-993, 2009): evoluția eozinofilelor din spută și sânge în cursul tratamentului cu mepolizumab



Analiza Kaplan–Meier a proporției pacienților fără exacerbări astmatice în decursul studiului. În lotul Mepolizumab 80% dintre pacienți nu mai prezintă exacerbări încă după primele 3 luni de tratament, în comparație cu lotul placebo în care doar 20% nu au mai prezentat exacerbări

FIGURA 5. Mepolizumab în astmul eozinofilic corticodependent (Nair P., Pizzichini M., Kjarsgaard M. et al. - NEJM, vol. 360:985-993, 5 martie 2009, nr. 10): Influența mepolizumab asupra numărului exacerbărilor, comparativ cu placebo

Mepolizumab nu este singurul antagonist anti-IL-5 (și prin aceasta anti-eozinofilic). Reslizumab (Sch5570) este și el un mAb murin „umanizat“ tip IgG2a, conținând un situs de legătură pentru IL-5 și care blochează ca și Mepolizumab, legarea IL-5 cu lanțul alfa al receptorului IL-5R exprimat pe suprafața eozinofilelor. În prezent, reslizumab se află într-un studiu clinic randomizat, controlat placebo, pentru a i se testa siguranța, eficacitatea și efectele clinice, la astmatici prost controlați terapeutic cu medicația standard.

TERAPIA DE ANTAGONIZARE A IL-4 ȘI IL-13. PITRAKINRA

IL-4 este principala citokină Th-2. Rolul său în astm este extrem de complex: diferențierea limfocitelor T în Th-2, secreția autocrină a IL-4, dar și secreția de IL-5, IL-9, IL-13 și GM-CSF, reglarea VCAM-1/VLA4 și prin aceasta migrarea eozinofilelor, producția de mucus și în special inducția limfocitelor B pentru a produce IgE antigen-specifice (“isotype switching”: comutarea izotipică). IL-4 își exercită efectele după legarea sa de receptorul specific (IL-4R) de pe suprafața celulară, care este un receptor comun atât pentru IL-4, cât și pentru IL-13. Receptorul IL-4/IL-13 este un heterodimer cu 2 componente: IL-4R- α și IL-13R- α 1 ce poate fi activat de fiecare dintre cele 2 citokine.

La rândul său, IL-13 este implicată în producția IgE antigen-specifice, în inflamația eozinofilică, secreția de mucus, hiper-reactivitatea bronșică, dar și în remodelarea bronșică. În antagonizarea IL-4 și IL-13 există 2 abordări în prezent: anticorpilor monoclonali și receptorii solubili. Anticorpilor monoclonali sunt Pascolizumab, un mAb anti-IL-4 „umanizat” care nu a depășit faza de studii experimentale pe primate (“Cynomolgus monkey”) și AMG317 al companiei americane Amgen, care este un antagonist blocant de IL-4 și IL-13, aflat în studii clinice faza II. Receptorii solubili sunt mai avansați comparativ. Este vorba de Altrakincept (Nuvance), receptor solubil recombinant uman anti-IL-4 (fragment extracelular al IL-4R- α) și Pitrakinra, varianta de IL-4, antagonist IL-4 și IL-13. Modul lor de acțiune este prezentat în fig. 6, respectiv fig. 7.

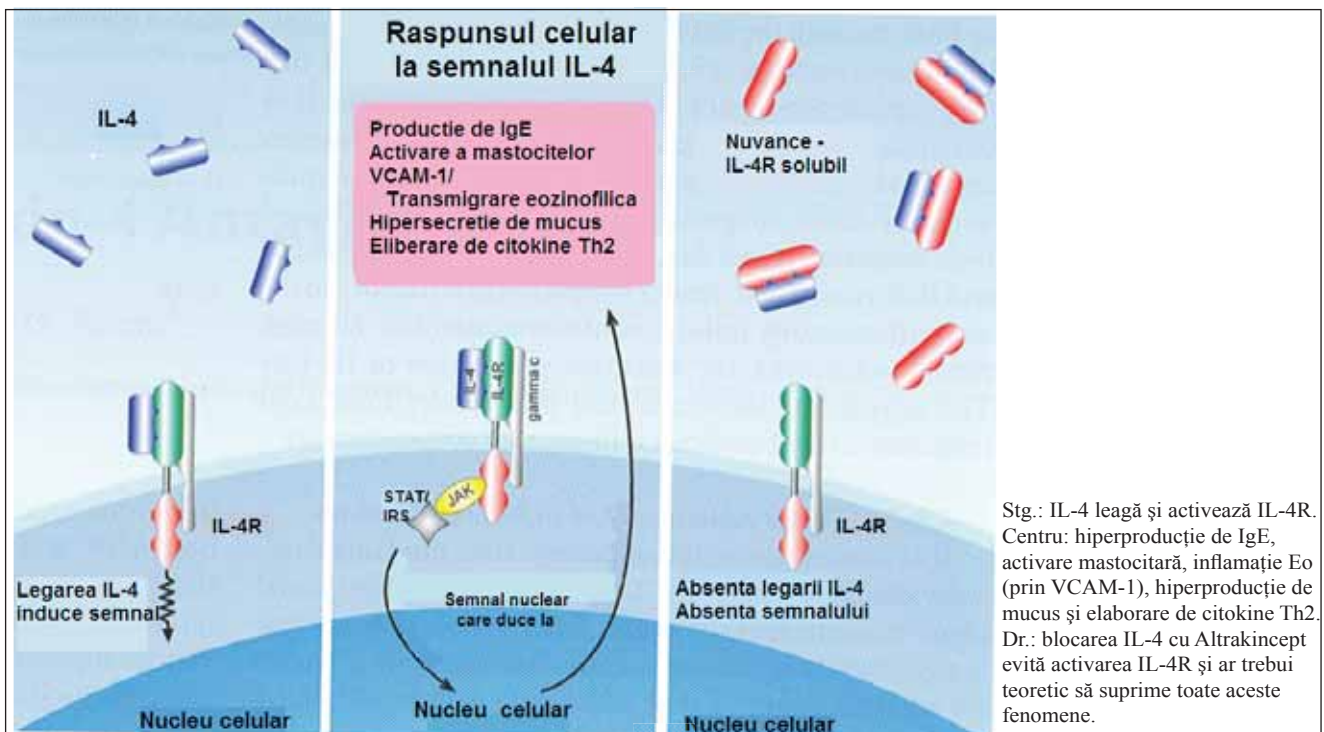


FIGURA 6. Antagonizarea IL-4 cu Altrakincept.

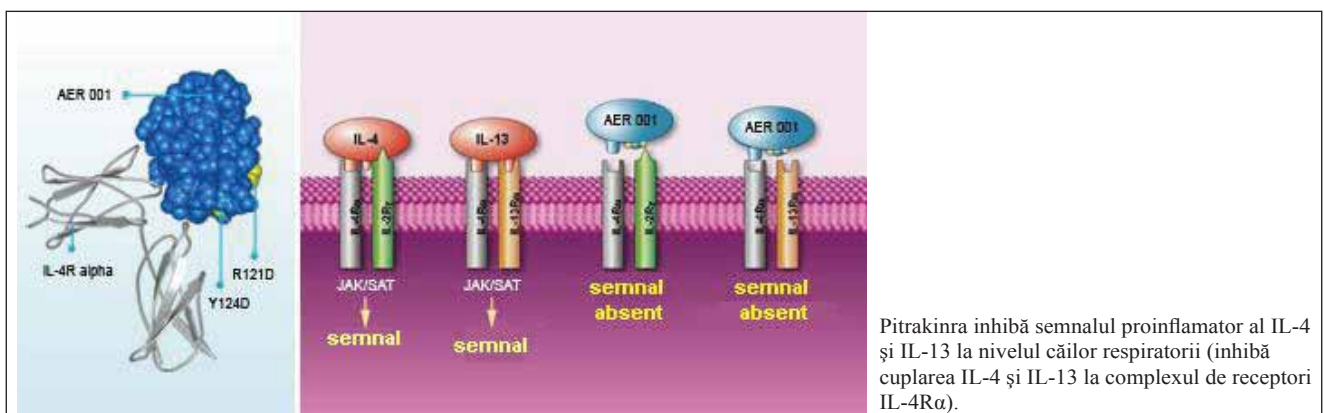
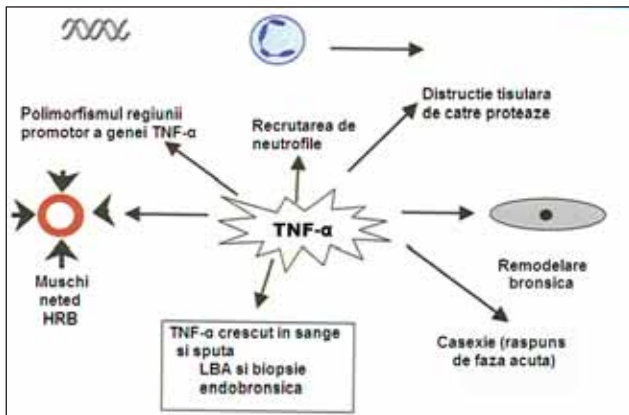


FIGURA 7. Acțiunea antiinflamatorie a Pitrakinra/Aerovance în astmul bronșic

Pitrakinra a fost deja utilizată în studii clinice faza II. În ansamblu, datele actuale nu par a justifica utilizarea mAb anti-IL-4 (Pascolizumab în primul rând), și nici a Altrakincept în astmul bronșic, însă rezultatele obținute cu Pitrakinra administrată în nebulizare justifică realizarea unor studii clinice ulterioare.

ANTAGONIZAREA TNF- α . ETANERCEPT, INFLIXIMAB, ADALIMUMAB

O posibilă corelație între producerea astmului bronșic și TNF- α a fost presupusă cu mulți ani în urmă și confirmată ulterior. TNF- α promovează inflamația pe căi multiple (recrutare celulară, adeziune, proliferare, activare etc.). (Fig. 8)



TNF- α determină în astm: recrutare neutrofilică, distrucție tisulară proteazică, remodelare și hiperreactivitate bronșică.

FIGURA 8. Acțiunea TNF- α la nivelul căilor respiratorii.

Terapia anti-TNF- α devine astfel o opțiune interesantă în astmul bronșic sever sau refractar și în astmul neutrofilic. Se consideră că „succesul anti-TNF în artrita reumatoidă oferă o bază rațională solidă pentru utilizarea acestora în astmul grav” (Barnes P.J., Hansel T.). Există 3 molecule principale anti-TNF- α (neaprobrate încă în tratamentul astmului) și anume: Etanercept (Enbrel), un TNF- α R solubil, Infliximab (Remicade), un anticorp monoclonal chimeric murin-uman, și Adalimumab (Humira), un mAb anti TNF- α de origine 100% umană (Fig. 9).

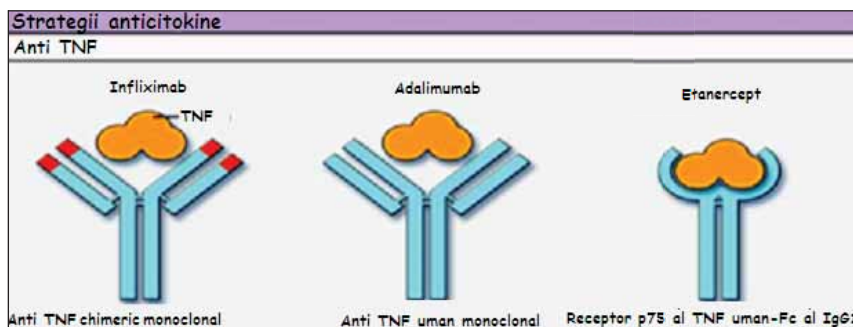


FIGURA 9. Principalii antagoniști TNF- α : un receptor solubil (Etanercept/Enbrel) și 2 anticorpi monoclonali (Infliximab/Remicade și Adalimumab/Humira)

Studiile realizate până în prezent în astm cu antagoniștii TNF- α demonstrează următoarele: îmbunătățirea scorului clinic, a VEMS și HRB, reducerea frecvenței exacerbărilor, îmbunătățirea calității vieții și reducerea concentrației TNF- α în spută. Terapia anti-TNF- α este din păcate grevată de o serie de inconveniente care încep cu prețul ridicat (50.000-100.000 USD/an), dar în special de efectele sale adverse posibile cum sunt bolile pulmonare (reactivarea tuberculozei, pneumoniei cronice interstițială, pneumonie cu Legionella, alte infecții), boli autoimune (LES, hepatita autoimună ș.a.), leziuni cutanate mediate imun (lupus discoid, lupus like-syndrom, psoriazis, vasculite imune, lichen plan, vitiligo ș.a.), inclusiv risc crescut de cancer.

ANTAGONIZAREA IL-2. DACLIZUMAB

Receptorul solubil pentru IL-2 este un marker de activare a limfocitelor T. El crește la copiii astmatici în cursul exacerbărilor iar creșterea este proporțională cu severitatea. Daclizumab (Zenapax) este un anticorp monoclonal umanizat anti-IL-2. În prezent sunt în curs câteva studii în astm, pentru evaluarea eficacității și siguranței acestui produs.

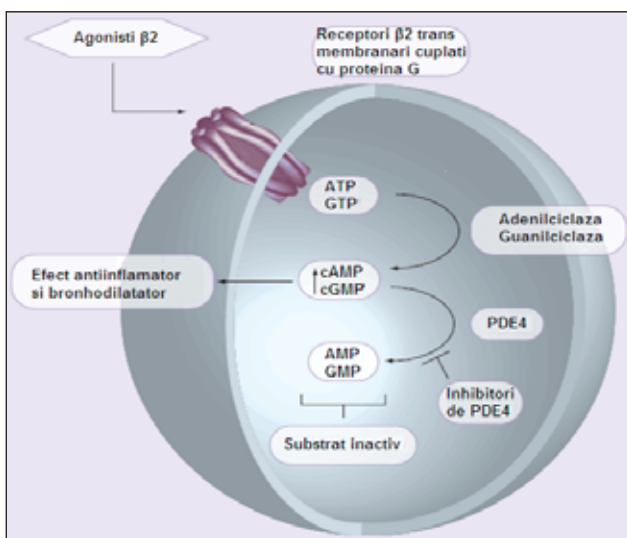
ANTAGONIZAREA MOLECULEI CD-23. LUMILIXIMAB

Molecula CD-23 este receptorul de joasă afinitate pentru IgE, cunoscută de asemenea ca Fc ϵ R2. CD 23 mediază însă numeroase alte reacții imune: reglează sinteza de IgE, influențează proliferarea și diferențierea limfocitelor T și B și promovează producerea mediatorilor proinflamatori. Un antagonist CD-23 încă neaprobat în terapeutică este Lumiliximab, un anticorp monoclonal chimeric. Studiile clinice aflate în curs demonstrează rolul Lumiliximab în tratamentul astmului.

INHIBITORII DE FOSFATDIESTERAZĂ 4 (PDE4). ROFLUMILAST

Nucleotidele ciclice (cAMP și cGMP) au rol extrem de complex în organism, motiv pentru care

au și fost denumite „mediatori secunzi“. Ele sunt produse din ATP și GTP sub acțiunea catalitică a adenilatciclazei și guanilatciclazei. Aceste enzime sunt activate la rândul lor ca urmare a stimulării receptorilor β -adrenergici (cuplați cu proteină G), de către agoniștii specifici. În plămân atât cAMP, cât și cGMP au efect bronhodilatator, antiinflamator, reduc activitatea chemotactică, scad aderența, migrarea și proliferarea celulară și reduc eliberarea mediatorilor proinflamatori. Atât cAMP, cât și cGMP sunt însă rapid degradate de către un alt sistem enzimatic, fosfatdiesterazele, în particular la nivel pulmonar de către o izoformă specifică, PDE4. (Fig. 10)



Nucleotidele ciclice (AMPc și GMPc) au la nivel pulmonar rol antiinflamator și bronhodilatator. Ele sunt însă rapid degradate de către fosfodiesterazele tip 4. De aceea, inhibitorii selectivi de PDE4 au fost văzuți ca o posibilă soluție terapeutică în astm și BPOC

FIGURA 10. Acțiunea fosfodiesterazelor (rolul antiinflamator și bronhodilatator al nucleotidelor ciclice – AMPc și GMPc – la nivel pulmonar)

Înțelegerea acestor mecanisme a dus la căutarea unor medicamente care să antagonizeze fosfatdiesterazele, în încercarea de a menține crescute nivelurile de cAMP și cGMP din plămân. Teofilina este o astfel de substanță, dar este un inhibitor nespecific de PDE, fără specificitate pe PDE4 de la nivel pulmonar și având în plus și o serie de efecte adverse bine cunoscute. De aceea se fac eforturi pentru găsirea unor inhibitori specifici de PDE4. În prezent, dispunem de câteva astfel de substanțe, dar nici una nu este încă aprobată în terapeutică. Dintre inhibitorii de PDE4 de primă generație este de menționat Rolipram, medicament care în studii s-a dovedit a avea efecte adverse gastrointestinale destul de importante, asemănătoare teofilinei. Dintre inhibitorii

PDE4 de a 2-a generație sunt de menționat Cilomilast (Ariflo/GSK) și în mod special Roflumilast (Daxas/Altana), căruia la Congresul ERS de la Viena din 2009 i-a fost consacrat un întreg simpozion. Roflumilast este mult mai activ decât Cilomilast și are o afinitate pentru PDE4 de 10.000 de ori mai mare decât afinitatea pentru oricare altă izoformă enzimatică (dintre cele peste 50 de izoforme de PDE4 care alcătuiesc această familie). Efectele sale adverse sunt reduse și se așteaptă ca Roflumilast să fie în curând primul medicament din această nouă clasă care să fie aprobat în terapeutică, probabil mai întâi în BPOC și apoi în astm.

ANTAGONIZAREA IGE. OMALIZUMAB (XOLAIR)

IgE este mediatorul central în patogenia astmului alergic și a bolilor înrudite. Cei mai mulți astmatici au concentrații crescute de IgE în ser. Aproximativ 78% dintre astmaticii de 6-19 ani au astm alergic, iar valorile IgE la copiii astmatici sunt mai mari decât la adult. Se subliniază deci că IgE are un rol major în astmul pediatric, care este predominant alergic. Rolul IgE în astmul alergic al copilului și adolescentului este cu atât mai important în formele sale severe. Omalizumab este singura terapie biologică aprobată de către FDA în astm (2004), la adolescent și adult (>12 ani). De curând (2009), indicațiile Omalizumab au fost extinse în țările C.E. și la copiii de 6-12 ani. Omalizumab este un anticorp monoclonal anti-IgE. El leagă cu mare afinitate fragmentul Fc al moleculei de IgE (aceiași care în mod natural se leagă de Fc ϵ RI), scăzând concentrația IgE cu până la 99% în doar câteva ore (fig. 11). Întrucât Omalizumab nu leagă și moleculele de IgE fixate deja pe receptor, sunt evitate aproape complet reacțiile anafilactice. Omalizumab determină și diminuarea receptorilor Fc ϵ RI de pe mastocite, bazofile,

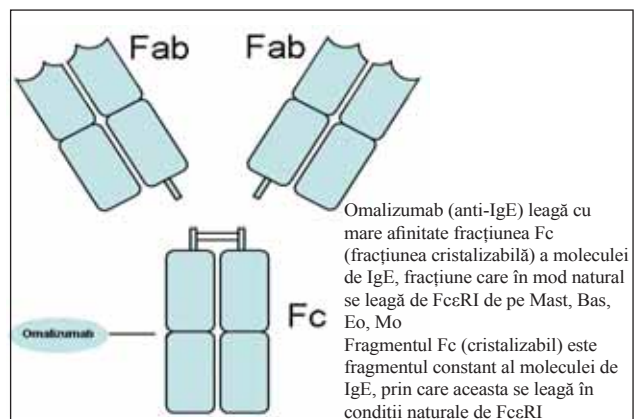
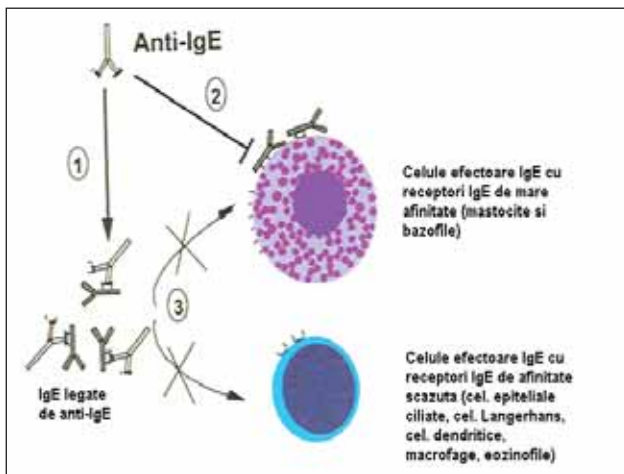


FIGURA 11. Acțiunea omalizumab asupra moleculei de IgE

monocite și APC, în decurs de 8-12 săptămâni. Sunt prevenite pe aceste căi degranularea mastocitară și toate consecințele sale. Mecanismul de acțiune al omalizumab este ilustrat în fig. 12.



Omalizumab captează și reduce rapid IgE libere din circulație (99% în câteva ore), eliminându-le prin sistemul reticuloendotelial. Scade depunerea de IgE pe receptorii celulari. Celula efectoră (mastocitul) nu mai recunoaște alergenul și este evitată degranularea cu toate consecințele sale (EAR și LAR). Întrucât Omalizumab nu leagă moleculele de IgE fixate deja pe receptor, nu are efect anafilactogen.

FIGURA 12. Mecanismul de acțiune al omalizumab

Astfel, la pacienții aflați sub tratament, valorile IgE se reduc în timp, scăzând de la valori medii de 1840 $\mu\text{g}/\text{zi}$ la 132,76 $\mu\text{g}/\text{zi}$, în condițiile în care producția medie normală de IgE a indivizilor sănătoși este de 264 $\mu\text{g}/\text{zi}$ (Lowe P. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009). S-a constatat însă că, deși un procent de până la 30% dintre bolnavii cu astm alergic nu răspund la tratamentul cu Omalizumab, valorile IgE scad și la pacienții care răspund, și la cei care nu răspund la tratament. Ca urmare, IgE libere nu pot fi utilizate ca un marker al răspunsului la tratament (fig. 13).

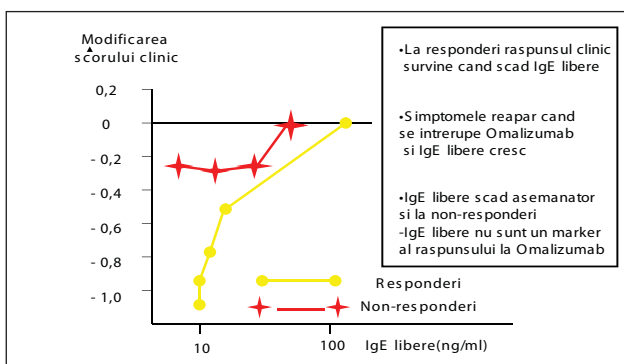


FIGURA 13. Reducerea sintezei de IgE sub tratament cu omalizumab

Mai mult, tratamentul de lungă durată cu Omalizumab (6 ani) continuă să reducă simptomele de astm și markerii imunologici până la nivel „non-atopic“, chiar și după 1 an de la întreruperea administrării (Nopp A. et al., *Allergy* 2007).

Răspunsul terapeutic la Omalizumab în astmul alergic se obține în 60-70% dintre cazuri, devenind aparent după 12-16 săptămâni de tratament. Nu există o corelație strictă între severitatea astmului și nivelurile de IgE (J. Bousquet, 2007) și nu există criterii ferme care să permită predicția răspunsului terapeutic la Omalizumab. Ca urmare, consensul existent în țările UE este acela de a face o evaluare a răspunsului terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului, urmând a decide dacă continuarea tratamentului este sau nu oportună. Indicațiile Omalizumab așa cum au fost ele prezentate la Congresul ERS de la Viena din septembrie 2009 sunt următoarele: terapie „add-on“ pentru îmbunătățirea controlului astmului la pacienți (≥ 6 ani), astm alergic sever persistent, teste cutanate (SPT) sau teste in vitro pozitive la aeroalergene perene, simptome diurne sau treziri nocturne frecvente, exacerbări severe frecvente subcorticosteroizi inhalatori (CSI) în doze mari, în asocieră cu $\beta 2$ -agoniști cu acțiune de lungă durată (BALD), iar la pacienții de peste 12 ani și prezența funcțiilor pulmonare diminuate (VEMS $< 80\%$ din prezis). În ghidurile internaționale recomandarea de administrare a Omalizumab este puțin diferită. Dacă în ghidul GINA 2008 administrarea devine recomandată în treapta 5 (și ultima) de intensitate a tratamentului, concomitent cu începerea corticoterapiei orale, în ghidul american NAEP/EP 3 din 2007, care are 6 trepte de intensitate a tratamentului, introducerea Omalizumab este recomandată de asemenea în treapta 5, dar înaintea introducerii corticoterapiei orale care este permisă în treapta 6 și în care sunt recomandate și Omalizumab, și corticosteroizii orali. Scopul terapiei cu Omalizumab constă în atingerea unui nivel al IgE libere de aproximativ 25 ng/ml (10,4 UI/ml). În practică, sub tratament cu Omalizumab, IgE libere scad sub 50 ng/ml la peste 95% dintre pacienți. Administrarea Omalizumab se face subcutan la fiecare 2 sau 4 săptămâni. Dozele necesare fiecărui bolnav se calculează utilizând tabele de dozaj care țin seama de greutatea corporală și de nivelul IgE serice. Se recomandă să se administreze cel puțin 0,016 mg/Kg per IgE (UI/ml). Obișnuit, dozele pentru o administrare sunt de ordinul 150-300 mg, fără a depăși 150 mg pentru un singur loc de injecție.

Experiența obținută cu Omalizumab este semnificativă, în special la adolescent și adult, cu cele

peste 50.000 de cazuri tratate până în prezent. Rezultatele terapeutice obținute pot fi sintetizate astfel: reducerea exacerbărilor astmatice cu 43%, reducerea internărilor în spital cu 67%, reducerea vizitelor ne-programate în serviciile de urgență cu 60% și reducerea sau oprirea corticoterapiei în 55,3% dintre cazuri. În studiul Nopp A. (menționat anterior), la 1 an după întreruperea unui tratament de lungă durată (6 ani) cu Omalizumab, se constată reducerea în continuare a simptomatologiei diurne cu 67%, a manifestărilor nocturne cu 100% și reducerea necesarului de medicație „reliever“ cu 78%. Dacă ne referim la beneficiile Omalizumab la copiii astmatici din categoria de vârstă 6-12 ani, acestea sunt următoarele (studiul IA05, prezentat la ERS Viena 2009): reducerea cu 31% a exacerbărilor clinic semnificative după 24 de săptămâni de tratament și cu 54% după 52 de săptămâni de tratament, reducerea spitalizarilor cu 47% și reducerea exacerbărilor severe cu 50%.

Sunt rezultate remarcabile care au făcut să se afirme ca Omalizumab reprezintă cel mai important progres înregistrat în astm, de la introducerea în terapeutică a corticosteroizilor inhalatori (CSI). În ceea ce privește profilul de tolerabilitate acesta este considerat bun atât la adolescent și adult (peste 12 ani), cât și la copiii astmatici de 6-12 ani la care

efectele adverse au fost similare sau chiar mai reduse decât cele înregistrate pe loturile placebo (3,4% vs. 6,6%).

DIVERSE TERAPII NOI

Între acestea se pot menționa administrarea terapeutică de IL-12, antagonizarea IL-9, inhibitorii de iNOS (aminoguanidina), terapia antioxidantă, Palivizumab (anti-VSR), anti-CCR-3 (anti-receptor pentru β -chemokina-3), anti-VCAM-1 și ICAM-1, Natalizumab (anti-integrina $\alpha 4\beta 1$), oligonucleotidele antisens și multe altele.

CONCLUZII

Actualmente, 5-10% dintre cazurile de astm nu sunt controlate terapeutic. Imunomodulatele ocupă inevitabil această „nișă de oportunitate“. Acestea sunt medicamente scumpe care devin cost-eficiente numai dacă sunt administrate în formele severe de astm, mari consumatoare de resurse. Este vorba de o medicație de adiție de tip „add-on“ care nu se substituie terapiei convenționale actuale. Ea va permite o abordare terapeutică diferențiată, fenotip-specifică.

BIBLIOGRAFIE

1. Barnes PJ – New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 119(5), 1055-1062.
2. Berry MA, Parker D, Neale N et al – Sputum and bronchial submucosal IL-13 expression in asthma and eosinophilic bronchitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, 114(5), 1106-1109.
3. Bousquet J, Aubier M, Sastre J et al – Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy*, 2006, (1), 72-78.
4. Bousquet J, Rabe K, Humbert M et al – Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir. Med.* 2007, 101, 1483-1492.
5. Brightling C, Berry M, Amrani Y – Targeting TNF- α : a novel therapeutic approach for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008, 121, 5-10.
6. Caramori G, Groneberg D, Ito K, Casolari P, Adcock IM, Papi A – New drugs targeting Th2 lymphocytes in asthma. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2008, 3(Suppl. 1), S6.
7. Flood-Page P, Swenson C, Faifermon I et al – A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 176(11), 1062-1071.
8. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS – Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 167(2), 199-204.
9. Foerder CA, Rogge MC – Enbrel (etanercept). *Dev. Biol. (Basel)* 2002, 109, 99-102.
10. Fox H – Anti-IgE in severe persistent allergic asthma. *Respirology* 2007, 12(Suppl. 3), S22-S28.
11. Goffe B, Cather JC – Etanercept: an overview. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003, 49(Suppl. 2), S105-S111.
12. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al – Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009, 360(10):973-84.
13. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J et al – Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2004, 34, 632-638.
14. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS et al – Tumour necrosis factor (TNF) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005, 60(12), 1012-1018.
15. Leckie MJ, Brinke A, Khan J et al – Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000, 356(9248), 2144-2148.
16. Molimard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V – Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir. Med.* 2008, 102, 71-76.
17. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al – Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009, 5;360(10):985-93.
18. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S et al – The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 175(9), 926-934.
19. Thomas PS, Heywood G – Effects of inhaled tumour necrosis factor- α in subjects with mild asthma. *Thorax* 2002, 57(9), 774-778.
20. Van SE, Strydom K, Williams Z et al – Roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates allergen-induced asthmatic reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 116(2), 292-298.
21. Nair P, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M – Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two Phase 2a studies. *Lancet* 2007, 370(9596), 1422-1431.
22. Wenzel SE – Eosinophils in asthma: closing the loop or opening the door? *N Engl J Med.*, 2009, 360 (10):1026-7.
23. Expert Panel Report 3 (EPR-3) – Guidelines for the diagnosis and management of asthma - summary report 2007. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 120, S94-S138.
24. GINA executive summary – Global strategy for asthma management and prevention. *Eur. Respir. J.* 2008, 31, 143-178
25. Abstracts 19th ERS Annual Congress, Viena, September 12-16, 2009- *European Respiratory Journal*, 2009, vol. 34, supplement 53.