



Dupilumab: attuali indicazioni terapeutiche ed evidenze di efficacia nel trattamento dell'esofagite eosinofila

Pediatric Drugs (2020) 22:295–310
<https://doi.org/10.1007/s40272-020-00387-2>

REVIEW ARTICLE



Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents

Amelia Licari¹ · Riccardo Castagnoli¹ · Alessia Marseglia¹ · Francesca Olivero¹ · Martina Votto¹ · Giorgio Ciprandi² · Gian Luigi Marseglia¹

FRANCESCA OLIVERO

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN PEDIATRIA, UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA

CONTATTO

francescaolive
ro31@gmail.com

Negli ultimi dieci anni sono stati raggiunti notevoli progressi terapeutici nel campo delle malattie allergiche, principalmente riguardo il ruolo patogenetico dell'infiammazione di tipo 2. I farmaci biologici che agiscono su specifiche citochine chiave di questo tipo di infiammazione, come interleuchina (IL)-4, IL-5, e IL-13, così come sulle immunoglobuline E (IgE), rappresentano delle terapie innovative in campo allergologico. Le patologie infiammatorie sostenute principalmente da una risposta "T helper tipo 2" (Th2) includono la dermatite atopica (DA), la rinite allergica (RA), l'asma allergica, la rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP), e l'esofagite eosinofila (EoE). Sebbene presentino una marcata eterogeneità clinica, queste patologie condividono il medesimo meccanismo patogenetico di infiammazione. In questo contesto, i linfociti CD4⁺ Th2, le cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2) e le citochine IL-4 ed IL-13 hanno un ruolo cruciale nell'indurre ed espandere i *pathways* propri dell'infiammazione allergica.

Il duplumab è un anticorpo monoclonale umano di classe IgG4 che lega la subunità α del recettore di IL-4 ($R\alpha$), presente anche nel recettore di IL-13. Dunque, agendo su una subunità recettoriale comune a due citochine, inibisce in maniera duplice la cascata infiammatoria Th2. Quest'ultima avviene mediante un meccanismo di trans-fosforilazione ed attivazione di protein-chinasi JAK (Janus family protein kinases), associate ai recettori citochinici, che porta al reclutamento del trasduttore di segnale STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6), attivando specifici programmi di trascrizione genica che culminano nella differenziazione di cellule Th2 e nello *switching* anticorpale di classe IgE, conducendo ad una risposta immune adattativa di tipo pro-allergico (immagine 1). Inoltre, i *pathways* legati a IL-4R sono stati correlati alla modulazione della tolleranza immunologica mediante le cellule T regolatorie (Treg), un meccanismo fondamentale nelle patologie croniche con infiammazione allergica persistente come la dermatite atopica e l'asma allergica; infatti, l'attivazione del segnale mediante l'asse JAK/STAT6 altera la tolleranza immunologica, promuovendo la riprogrammazione delle cellule Treg in linfociti Th2.

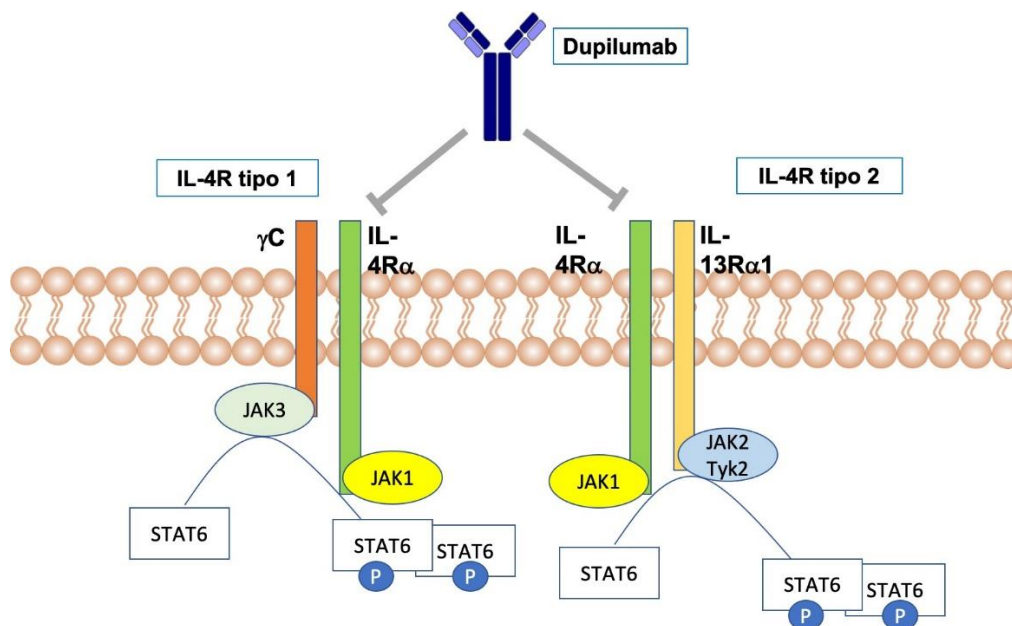


Immagine 1. Il recettore di IL-4 (IL-4R) tipo 1 è costituito dalla subunità IL-4R α con la catena γ C ('comune'). IL-4R tipo 2 è costituito dalla subunità IL-4R α e dal recettore a bassa affinità per IL-13 (IL-13R α 1). Il legame di IL-4 o IL-13 con i rispettivi recettori innesca la transfosforilazione e l'attivazione di chinasi associate alle subunità recettoriali: JAK1, JAK2/Tyk2 e JAK3 associate rispettivamente a IL-4R α , IL-13R α 1 e γ C. Ciò induce il reclutamento di STAT6 che attiva specifici programmi di trascrizione genica.

Il dupilumab è stato approvato ad oggi per il trattamento, in adulti ed adolescenti (≥ 12 anni), della dermatite atopica moderata-severa che necessita di terapia sistemica, asma moderata-severa con fenotipo eosinofilo e/o ossido nitrico esalato (FeNO) elevati (in aggiunta alla terapia di mantenimento), non controllato con corticosteroidi inalatorio (ICS) ad alte dosi in aggiunta ad un altro farmaco di mantenimento, e nei soli adulti per trattare la rinosinusite cronica severa con poliposi nasale. Sono in corso trials volti ad indagare il possibile utilizzo del dupilumab in popolazioni pediatriche di età inferiore ai 12 anni.

Il farmaco è disponibile come siringhe pre-riempite da 200 o 300 mg in una soluzione per somministrazione sottocute; ha un buon profilo di sicurezza, gli effetti collaterali più comuni sono le reazioni al sito di iniezione e la congiuntivite. Quest'ultima è un effetto collaterale riscontrato specialmente negli adulti, in particolare nei trials di pazienti con dermatite atopica, mentre riguarda meno del 5% dei pazienti con CRSwNP e non è stata descritta nei trial di pazienti con asma. Il meccanismo sottostante non è ancora stato definito, sebbene sembri essere correlato alla riduzione dell'attività delle cellule caliciformi ed alla riduzione di produzione di mucina. Bisogna pertanto essere particolarmente attenti all'insorgenza di iperemia congiuntivale bilaterale, prurito oculare, irritazione e sensazione di corpo estraneo, diminuzione dell'acuità visiva e mettere in atto eventuali terapie (ad esempio corticosteroidi topici). Altri effetti collaterali descritti sono blefarite, prurito oculare ed herpes orale. A differenza degli adulti non sono state dimostrate infezioni cutanee ed ipereosinofilia nei pazienti adolescenti trattati con dupilumab.

Indicazioni all'utilizzo del dupilumab dell'European Medicines Agency (EMA)	
DA moderata-severa, adulti ed adolescenti ≥ 12 anni, candidati per terapia sistemica	<p>Dosaggio</p> <p>In adulti ed adolescenti ≥ 60 kg, la prima dose consiste in due iniezioni da 300 mg in due siti differenti, seguita da una dose da 300 mg ogni 2 settimane.</p> <p>Negli adolescenti < 60 kg, la prima dose consiste in due iniezioni da 200 mg in due siti differenti, seguita da una dose da 200 mg ogni 2 settimane.</p> <p>Considerare la sospensione del trattamento in assenza di miglioramento dopo 16 settimane.</p>

<p>Asma moderata-severa, adulti ed adolescenti ≥ 12 anni, in aggiunta alla terapia di mantenimento, fenotipo eosinofilico con aumento degli eosinofili e/o FeNO aumentato, non adeguatamente controllata con ICS ad alte dosi + un altro farmaco di mantenimento</p>	<p>Dosaggio</p> <p>Per asma severa, in pazienti che assumono corticosteroidi per via orale o che hanno anche DA, la prima dose consiste in due iniezioni da 300 mg in due siti differenti, seguita da una dose da 300 mg ogni 2 settimane.</p> <p>Per tutti gli altri pazienti asmatici, la prima dose è due iniezioni da 200 mg in due siti differenti, seguita da una dose da 200 mg ogni 2 settimane.</p>
<p>Rinosinusite cronica con poliposi nasale Solo adulti</p>	<p>Negli adulti con CRSwNP severa in terapia con CS intranasali, per cui la terapia con CS sistemici e/o la chirurgia non danno beneficio</p> <p>Dosaggio</p> <p>La dose raccomandata di dupilumab in pazienti adulti è:</p> <p>Dose iniziale di 300 mg seguita da 300 mg a settimane alterne.</p> <p>Considerare la sospensione del trattamento nei pazienti con CRSwNP in assenza di miglioramento dopo 24 settimane.</p>

DA, dermatite atopica; FeNO, ossido nitrico esalato; ICS, corticosteroidi inalatori; CRSwNP, rinosinusite cronica con poliposi nasale.