Società Italiana di Allergologia, Asma ed Immunologia Clinica

Monoclonal Antibodies in Treating Chronic Spontaneous Urticaria: New Drugs for an Old Disease

Sara Manti [1 2], Alessandro Giallongo [3], Maria Papale [1], Giuseppe Fabio Parisi [1], Salvatore Leonardi [1]

[1]Pediatric Respiratory Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, San Marco Hospital, University of Catania, Via Santa Sofia 78, 95123 Catania, Italy.

[2]Pediatric Unit, Department of Human and Pediatric Pathology "Gaetano Barresi", AOUP G. Martino, University of Messina, Via Consolare Valeria, 1, 98124 Messina, Italy.

[3]Pediatric Unit, Maggiore Hospital, 97015 Modica, Italy.

Recensione a cura di Andrea Giovanni Ledda e Giulia Costanzo – UOC Medicina Interna, Allergologia e Immunologia Clinica, AOU Cagliari

La CSU è nota come la tomba dell'allergologo a causa della complessità della gestione e dell'impatto dei sintomi sulla qualità di vita dei pazienti. Tale aspetto è ancora più incisivo nella popolazione pediatrica dove l'uso e l'efficacia dei farmaci è spesso condizionata dai pochi studi aperti a popolazione pediatrica. Gli autori hanno preso in considerazione articoli pubblicati tra gennaio 2009 e febbraio 2022, nonché 17 trial clinici (completati o in corso) per valutare efficacia e la sicurezza dei farmaci monoclonali nel trattamento della CSU.
Omalizumab (mAb umanizzato anti IgE) è l'unico anticorpo monoclonale (mAb) autorizzato nel trattamento della CSU. In letteratura, la prima evidenza suggestiva dell'efficacia di omalizumab sulla CSU è una case-series su individui trattati per asma che hanno presentato un miglioramento nella sintomatologia della CSU. Il successivo trial, MYSTIQUE, ha valutato la risposta a diverse dosi di omalizumab in pazienti affetti da CSU. GLACIAL, ASTERIA I e ASTERIA II, POLARIS e XTEND-CIU hanno valutato efficacia e sicurezza maggiore rispetto al placebo, anche a lungo termine, permettendo l'autorizzazione del farmaco.

Ligelizumab, lega le IgE con maggior affinità in vitro rispetto all'omalizumab. Due trial clinici in doppio cieco sull'uso di Ligelizumab hanno valutato l'efficacia del farmaco a vari dosaggi rispetto a omalizumab 300 mg/mese, mostrando una maggiore efficacia di ligelizumab. L'estensione ha inoltre dimostrato la sicurezza e l'efficacia sul lungo periodo, ottenendo una remissione completa in metà dei pazienti che nella prima fase avevano avuto una risposta incompleta.
Il Quilizumab, altro mAb anti IgE, in un trial randomizzato in doppio cieco non ha mostrato maggiore efficacia rispetto al placebo.

Si è ipotizzata una possibile efficacia dei mAb anti IL-5/IL-5R utilizzati nell'asma grave eosinofilico (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) nella CSU. In un case report una paziente affetta da asma eosinofilico e CU ha mostrato una risposta completa dopo 16 settimane di terapia con mepolizumab. è in corso uno studio clinico open-label sull'efficacia di questo mAb nella CSU refrattaria. Un altro case report mostra un paziente con risposta completa dopo 5 mesi di trattamento con reslizumab. Un trial clinico ha valutato 12 pazienti con CSU refrattaria a cui è stata somministrato il benralizumab per 3 mesi (1fl/mese). Di questi 12 pazienti, 9 hanno mostrato una riduzione significativa dell'UAS7 dopo 20 settimane di cui 5 hanno avuto risposta completa. è in corso un trial clinico randomizzato in doppio cieco di fase II sull'uso di benralizumab nella CSU refrattaria.

Sul dupilumab (anti IL13/4R), invece, i dati in letteratura sono limitati a tre case-series comprendenti in tutto 10 pazienti. Sono però in corso due trial clinici randomizzati in doppio cieco (DUPISCU e CUPID).

I dati disponibili su rituximab (anti CD20) nella CSU descrivono una remissione completa e sostenuta a lungo termine in 4 pazienti trattati in combinazione con altri immunosoppressori (OCS, ciclosporina, omalizumab). Un trial clinico open label in 15 individui affetti da CSU refrattaria trattati con rituximab è stato interrotto e i dati non sono disponibili.

Tra gli anti-IL-17, sul secukinumab son presenti dati relativi ad 8 pazienti refrattari all'omalizumab che hanno manifestato una riduzione del UAS7 a 3 mesi dell'82%.

Su canakinumab (anti IL-1) un trial randomizzato in doppio cieco mostra come una singola dose di 150mg non induca cambiamenti significativi nel UAS a 4 settimane. Questo fa pensare che l'IL-1 non sia coinvolta nella patogenesi della CSU.

Un case report descrive come la terapia con infliximab (anti TNF-alfa) in un paziente affetto da CSU abbia provocato una risoluzione dei sintomi per il periodo di assunzione del farmaco.

Tezepelumab, mAb che inibisce l'azione della TLSP, è oggetto di un trial di fase II multicentrico randomizzato vs placebo e vs omalizumab, atto a valutare l'efficacia nella CSU.

Altri ancora: LY3454738, agonista del recettore di CD200, barvolizumab, che antagonizza il recettore della tirosin chinasi KIT, MTPS9579A, un mAb anti-triptasi, lirentelimab, che lega un recettore inibitore della famiglia CD33.

In conclusione, pur essendo omalizumab il solo mAb approvato nella CSU, anche altri mAb hanno mostrato risultati promettenti. Omalizumab si è dimostrato efficace e sicuro a lungo termine, i suoi limiti sono la carenza di studi su bambini e adolescenti e il mancato raggiungimento del controllo della sintomatologia nel 30-40 % dei pazienti (7% con 600mg/mese) e il fatto che non possa essere definito un farmaco disease modyfing. Ligelizumab sembrerebbe avere maggior effetto del placebo ma non dell'omalizumab, mentre sembrano essere promettenti gli anti IL13/4R e anti IL-17, nonché gli anti allarmine che potrebbero avere anche un ruolo disease modyfing. Gli autori tendono a sottolineare il possibile ruolo nella terapia della CSU di altri farmaci come le small molecule inhibitors.