

SICUREZZA DI OMALIZUMAB IN GRAVIDANZA

A cura del Dott. Gianmarco Marcianò

INTRODUZIONE

L'asma allergico è il più comune fenotipo asmatico, ed è caratterizzato da sensibilizzazione agli agenti ambientali. L'insorgenza è precoce rispetto all'asma non allergico. La presenza di un quadro atipico con livelli incrementati di IgE e di un pattern Th2, fa propendere per la diagnosi di asma allergico, a seguito dei riscontri clinici-spirometrici [1]. Il trattamento dell'asma prevede l'uso graduale di corticosteroidi, beta-2 agonisti, antagonisti dei recettori dei leucotrieni, antagonisti muscarinici, immunoterapia [2].

Omalizumab è un anticorpo IgG1 ricombinante anti-IgE usato come terapia aggiuntiva in pazienti con asma allergico moderato-severo, i cui sintomi non sono stati controllati con altri farmaci [3, 4]. Omalizumab si lega al Fc (Cε3) degli anticorpi IgE liberi. Questo inibisce l'interazione tra le IgE e FcεRI, prevenendo l'attivazione di mastociti e basofili e la down-regulation recettoriale nel tempo. Omalizumab blocca anche il legame delle IgE al CD23 su cellule B, piastrine e cellule presentanti l'antigene. Omalizumab ha un buon profilo di sicurezza, mostrando eventi avversi lievi-moderati e tipici degli altri agenti biologici: reazione nel sito di iniezione, cefalea, febbre e dolori addominali. Le reazioni anafilattiche sono rare, così come un aumento del rischio di infezione parassitaria. L'asma durante la gravidanza è comune e affligge tra il 3.3% e il 5.8% delle donne circa [5]. Molti farmaci sono usati durante la gravidanza in maniera graduale (a *step*) e includono SABA (short-acting β2-agonists), LABA (long-acting β2-agonists), corticosteroidi inalatori e orali, LAMA (long-acting antimuscarinic agents), antagonisti del recettore dei leucotrieni e teofillina. A parte i corticosteroidi orali, questi farmaci hanno ottimi profili di sicurezza a lungo termine. I nuovi farmaci come omalizumab, gli anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab e benralizumab), e gli anti-IL-4 (dupilumab), sono stati approvati come terapie aggiuntive per l'asma eosinofilo moderato severo refrattario, ma ci sono ancora informazioni limitate sul loro uso in gravidanza [4,5].

D'altra parte, l'asma moderato-severo può comportare vari rischi durante la gravidanza: preeclampsia, ritardo di crescita, basso peso alla nascita, cesareo d'urgenza e rischio di parto pretermine [6]. Inoltre, alcune malformazioni, come spina bifida, labbro leporino, anomalie cardiache maggiori, atresia esofagea, gastroschisi e atresia anorettale sono state riportate con vari livelli di associazione al farmaco [7]. Nel presente studio (Xolair Pregnancy Registry [EXPECT]) è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in gravidanza [8].

MATERIALI E METODI

Nello studio in oggetto (Xolair Pregnancy Registry [EXPECT]) gli outcome materni e neonatali delle donne con asma moderato-severo trattato con farmaci convenzionali e omalizumab durante la gravidanza, sono stati comparati con quelli di un gruppo di donne che assumevano la terapia con broncodilatatori. I dati dei database relativi agli studi EXPECT e Québec sono stati confrontati. I risultati dello studio EXPECT [5] riportavano la valutazione di 169 gravide esposte a omalizumab. A queste ne sono state aggiunte altre 61, per un totale di 230 esposte a omalizumab. Queste sono state messe in confronto con una coorte esterna (Québec group) non esposta a omalizumab di 1153 donne con asma moderato-severo.

RISULTATI

Lo studio ha messo a confronto 230 donne esposte ad omalizumab con una coorte esterna (Québec group) non esposta a omalizumab di 1.153 donne con asma moderato-severo. Nello specifico il 16.5% delle pazienti aveva asma moderato, mentre il 19% una forma più severa. Dall'analisi sono stati rilevati tassi di anomalie congenite dell'8.1% e dell'8.9% rispettivamente nei due gruppi EXPECT e Québec. Sono stati rilevati un caso di trombocitopenia neonatale nel gruppo EXPECT e 7 nel gruppo Québec; un tasso di prematurità più alto nella corte delle esposte ad omalizumab rispetto alla coorte non esposta (15.0% vs 11.3%).

Gli autori conclusero che non c'erano evidenze di un aumento del rischio di anomalie congenite nel gruppo trattato con omalizumab. Nello studio in oggetto il 16.5% delle pazienti avevano asma moderato, il 19% una forma più severa. La terapia farmacologica durante la gravidanza include il trattamento di esacerbazioni acute con attacchi di asma, come anche il semplice mantenimento. Inoltre, alcune malformazioni, come spina bifida, labbro leporino, anomalie cardiache maggiori, atresia esofagea, gastroschisi e atresia anorettale sono state riportate con vari livelli di associazione [7]. Il presente studio ha trovato tassi di anomalie congenite dell'8.1% e dell'8.9% nei due gruppi EXPECT e Québec, senza grosse differenze per le donne trattate con omalizumab. Altri studi hanno mostrato un rischio leggermente aumentato [9], non paragonabile all'alto tasso riscontrato in entrambe le popolazioni da Namazy et al., (>8%) [3]. Alcune spiegazioni possono essere legate al fatto che la popolazione EXPECT e quella Québec erano in condizioni peggiori rispetto alla popolazione generale, usavano molti farmaci in gravidanza e avevano più elevati BMI (*Body Mass Index*), tutti fattori di rischio per l'insorgenza di malformazioni neonatali.

La Food and Drug Administration (FDA) ha richiesto anche una valutazione post marketing e il valore delle piastrine neonatali, per via della trombocitopenia riscontrata nei modelli animali. Questo effetto era riportato solo in 1 bambino nel gruppo EXPECT e in 7 nel gruppo Québec, senza differenze significative e

senza alcuna apprezzabile associazione. Lo studio non ha mostrato un incremento del rischio di trombocitopenia.

Nella corte EXPECT (esposti ad omalizumab) il tasso di prematurità delle donne che assumevano corticosteroidi orali era pari al 32.7%, mentre nella coorte Québec (non esposte) il tasso era del 16.2%. La motivazione non è chiara, ma potrebbe esserci un effetto sinergico.

La prematurità dovrebbe essere un outcome primario, un parametro da valutare nei successivi studi su omalizumab in gravidanza. Lo studio EXPECT ha trovato un tasso di prematurità più alto nella corte trattata con omalizumab (15.0% vs 11.3%) rispetto alle non esposte. È importante notare come il gruppo Québec (non esposto) versasse in condizioni peggiori, avesse BMI più elevati, età più avanzate e usasse più terapie concomitanti, tutti fattori associati a un rischio maggiore di prematurità, che però risultava più alto nel gruppo americano che in quello canadese.

CONCLUSIONE

Omalizumab è stato classificato nella categoria B della classificazione dei farmaci assunti durante la gravidanza. Sarebbe auspicabile condurre studi randomizzati, placebo-controllati e in doppio cieco per provare la reale *safety* del farmaco in gravidanza. Sarebbe consigliabile anche condurre studi che includano donne al secondo e al terzo trimestre di gravidanza (dopo il periodo di organogenesi) e, solo dopo aver accertato la sicurezza in questo periodo, condurre altri trials nel primo trimestre.

BIBLIOGRAFIA

1. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Dec 12;111(50):847-55.
2. Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: Principles of treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Nov 1;40(6):396-402.
3. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a diseasematched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:528-36.
4. Bousquet J, Siergiejko Z, Wiebocka ES, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-8.
5. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:407-12.
6. Rejno G, Lundholm C, Gong T, Larsson K, Saltvedt S, Almqvist C. Asthma during pregnancy in a population-based study—pregnancy complications and adverse perinatal outcome. *PLoS One* 2014;9:e104755.
7. Garne E, Hansen AV, Morris J, Zaupper L, Addor MC, Barisic I, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136: 1496-502.
8. Cohen JM, Bateman BT, Huybrechts KF, Mogun H, Yland J, Schatz M, et al. Poorly controlled asthma during pregnancy remains common in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2672-80.e10.
9. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, Powell H, Gibson PG, Chambers C, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013;120:812-22.