

Αντιμετώπιση του σοβαρού παιδιατρικού άσθματος με χορήγηση βιολογικών παραγόντων

Αικατερίνη Γιαννέλου¹, Κωνσταντίνα Γουρνή¹, Παντελεήμων Περδικάρης²

Treatment of severe paediatric asthma with the use of biological factors

Abstract at the end of the article

¹Φοιτήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου
²Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο
Πελοποννήσου- Τμήμα Νοσηλευτικής

Τμήμα Νοσηλευτικής, Εργαστήριο
Νοσηλευτικών Εφαρμογών, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο
Πελοποννήσου

Ημερομηνία υποβολής άρθρου: 10/02/2022
Επανυποβλήθηκε: 27/06/2022
Εγκρίθηκε: 09/12/2022

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Παντελεήμων Περδικάρης
Κωνσταντινουπόλεως 9, Μελίσσια, 15127
Τηλ.: 6945156702
Email: pantelisperdikaris@gmail.com

Εισαγωγή: Τα παιδιά που πάσχουν από άσθμα κατά κύριο λόγο καταφέρνουν να ελέγχουν τα συμπτώματά τους, ωστόσο ένα μικρό ποσοστό αυτών υποφέρει από σοβαρή μορφή που δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη συντηρητική αγωγή. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες θεραπείες για την αντιμετώπιση του σοβαρού άσθματος, με τις φαρμακευτικές ουσίες Omalizumab και Mepolizumab να είναι οι μόνοι βιολογικοί παράγοντες που γίνονται αποδεκτοί για παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών.

Σκοπός: Σκοπός της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η γνωστοποίηση της σημασίας και της δράσης της ανοσοθεραπείας για την αντιμετώπιση του σοβαρού αλλεργικού άσθματος σε παιδιατρικούς ασθενείς. **Υλικό και Μέθοδος:** Κατά την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar προέκυψαν συνολικά 3.664 άρθρα. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 11 πρωτογενείς μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης που ορίστηκαν. Τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν ήταν η ασφάλεια και η ανεκτή χορήγηση της Ομαλιζουμάμπης και της Μεπολιζουμάμπης και ο βαθμός κατά τον οποίο επιτυγχάνεται ο έλεγχος των συμπτωμάτων και των παροξυσμικών επεισοδίων. Για την αποδελτίωση των δεδομένων των ερευνών που αφορούσαν τα κύρια χαρακτηριστικά της μελέτης χρησιμοποιήθηκε μια φόρμα, σύμφωνα με τη μέθοδο/πρόταση PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Αποτελέσματα: Σε όλες τις έρευνες προέκυψαν θετικά αποτελέσματα από τη θεραπεία με τα δύο μονοκλωνικά αντισώματα, όπως βελτίωση του ελέγχου του άσθματος, μείωση των παροξυσμικών επεισοδίων, των επισκέψεων στα ΤΕΠ και των εισαγωγών στο νοσοκομείο, καθώς και ελάττωση των χορηγούμενων δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Παράλληλα, τα δύο βιολογικά φάρμακα κρίνονται καλά ανεκτά από τους παιδιατρικούς πληθυσμούς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν κατά βάση ήπιες μορφής.

Συμπεράσματα: Εξαιτίας της ανακάλυψης και εφαρμογής των δύο βιολογικών παραγόντων αρκετά παιδιά κατάφεραν να ελέγξουν τα συ-

μπτώματα του άσθματος και να έχουν μια βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Ωστόσο, αναμένεται η έγκριση κι άλλων βιολογικών φαρμάκων που ήδη χορηγούνται σε ενήλικες, ενώ η βρογχική θερμοπλαστική συνιστά μία αμφιλεγόμενη μεν αλλά πολλά υποσχόμενη θεραπευτική μέθοδο για την αντιμετώπιση του σοβαρού άσθματος που ίσως μπορεί να ωφελήσει συγκεκριμένες ομάδες παιδιών.

Λέξεις-ευρητήριο: άσθμα, παιδιά, παιδιατρικοί ασθενείς, έφηβοι, Ομαλιζουμάμπη, Μεπολιζουμάμπη

Εισαγωγή

Το άσθμα είναι μία μη μεταδοτική νόσος που επηρεάζει όλες τις ηλικιακές ομάδες και αποτελεί το συχνότερο χρόνιο παιδιατρικό νόσημα του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος παγκοσμίως.¹ Πρόκειται για μία ετερογενή χρόνια αποφρακτική νόσο των βρόγχων με κύρια χαρακτηριστικά την αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών, τη μη ειδική υπεραντιδραστικότητα, καθώς και τη φλεγμονή τους που οδηγούν τελικά σε βρογχοστένωση. Ως αποτέλεσμα οι πάσχοντες εμφανίζουν συμπτώματα που περιλαμβάνουν: βήχα, δύσπνοια, συριγμό και συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος, τα οποία πυροδοτούνται από αλλεργικά και μη αλλεργικά ερεθίσματα, όπως ο καπνός του τσιγάρου και οι έντονες οσμές και ποσοτικοποιούνται από την ευαισθησία σε εισπνεόμενες ουσίες, όπως η ισταμίνη, ενώ επιδεινώνονται από ερεθιστικούς παράγοντες, όπως οι λοιμώξεις του αναπνευστικού.²

Σύμφωνα με έρευνα των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) που έγινε το 2016, εκτιμάται ότι ηλικιακές ομάδες παιδιών 5-11 και 12-17 ετών πάσχουν από άσθμα σε ποσοστά 9,6% και 10,5% αντίστοιχα.³ Αν και η πλειοψηφία των παιδιών με άσθμα επιτυγχάνει ικανοποιητικό έλεγχο των συμπτωμάτων ακολουθώντας την ενδεδειγμένη θεραπεία, εντούτοις έως και 5% περίπου των παιδιατρικών ασθενών πάσχει από σοβαρή μορφή της ασθένειας.^{3,4} Αναφορικά με τη σοβαρότητα, η Ευρωπαϊκή Εταιρία Αναπνευστικών Νοσημάτων και η Εταιρία Θωρακικών Νοσημάτων Αμερικής ορίζουν ως σοβαρό άσθμα παιδιών ηλικίας άνω των 6 ετών εκείνο που απαιτεί βάσει των οδηγιών της επιστημονικής ομάδας GINA (Global Initiative for Asthma) χορήγηση υψηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, σε συνδυασμό με μακράς δράσης β_2 αγωνιστές ή ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων ή/και θεοφυλλίνη ή

συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 6 μήνες το προηγούμενο έτος.⁵

Σε αντίθεση με τα παιδιά που διαγιγνώσκονται με ήπιο ή μέτριο άσθμα, όσα αντιμετωπίζουν σοβαρό άσθμα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών παροξυσμών που μπορούν να οδηγήσουν σε αλληπάλληλες επισκέψεις στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, παρατεταμένη νοσηλεία, διασωλήνωση και παραμονή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ακόμη και στον θάνατο. Επίσης, τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μειωμένη πνευμονική λειτουργία, ενδέχεται να εκδηλώσουν ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιτίας της ανάγκης λήψης μακροχρόνιας φαρμακευτικής αγωγής, ενώ παράλληλα έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια στην ενήλικη ζωή.⁶

Τις τελευταίες δεκαετίες η βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του άσθματος σε συνδυασμό με την ανάπτυξη των μονοκλωνικών αντισωμάτων, ειδικά σχεδιασμένων για τη δέσμευση συγκεκριμένων στόχων, συνέβαλαν στην ανακάλυψη νέων εξειδικευμένων θεραπειών, πολλά υποσχόμενων ως προς την αντιμετώπιση του σοβαρού άσθματος.^{7,8} Προς το παρόν οι μόνοι διαθέσιμοι στην κλινική πρακτική βιολογικοί παράγοντες που είναι κατάλληλοι για χορήγηση και σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι η Ομαλιζουμάμπη (Omalizumab) και η Μεπολιζουμάμπη (Mepolizumab) που εγκρίθηκε την τελευταία πενταετία από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων.^{9,14}

Η Ομαλιζουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που κατασκευάζεται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA και είναι το πρώτο διαθέσιμο φαρμακευτικό σκεύασμα αυτής της κατηγορίας για παιδιατρικούς ασθενείς.^{10,11} Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για ένα αντίσωμα της ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που έχει την ικανότητα να δεσμεύει την IgE που βρίσκεται ελεύ-

θερη στην κυκλοφορία του αίματος και να αναστέλλει την πρόσδεσή της στους υποδοχείς της με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της στο αίμα.^{7,11} Με αυτό τον τρόπο, επιτυγχάνεται παράλληλα μειωμένη έκφραση των υποδοχέων της IgE στα μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα δενδριτικά κύτταρα που συνεπάγεται μειωμένη απελευθέρωση μεσολαβητών που επάγουν τη φλεγμονή και την αλλεργική απόκριση.^{7,10} Από το 2009 έχει εγκριθεί ως πρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω που πάσχουν από σοβαρό επίμονο αλλεργικό άσθμα, συνοδευόμενο από θετικές σε αεροαλλεργιογόνα δερματικές δοκιμασίες νυγμού (skin prick tests) ή αυξημένη IgE έναντι συγκεκριμένων αλλεργιογόνων, με FEV1 (δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο) σπироμέτρησης κάτω από 80% της προβλεπόμενης τιμής, συχνά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας ή νυχτερινές αφυπνίσεις εξαιτίας αυτών, καθώς και πολλαπλούς σοβαρούς παροξυσμούς παρά την ενδεδειγμένη συντηρητική αγωγή.^{8,12} Χορηγείται υποδορίως κάθε 2-4 εβδομάδες και σε δόση που καθορίζεται από τα επίπεδα της IgE ορού (IgE>30 IU/ml) και το σωματικό βάρος πριν την έναρξη της ανοσοθεραπείας.^{3,5}

Η Μεπολιζουμάμπη, είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα ενάντια στην ιντερλευκίνη 5 (IL-5) που κυκλοφορεί στο αίμα, αποτρέποντας την αλληλεπίδραση της με τον υποδοχέα της (IL-5Ra) που εδράζεται στην επιφάνεια των ηωσινοφίλων εμποδίζοντας την απελευθέρωση και την ανάπτυξή τους, καθώς σχετίζονται με την παρουσία φλεγμονής στους αεραγωγούς και με την αναδιαμόρφωσή τους.^{5,10,13} Αποτελεί την πρώτη μοριακή θεραπεία που στοχεύει συγκεκριμένα στη μείωση του αριθμού των ηωσινοφίλων και έχει ήδη εγκριθεί από το 2015 για την αντιμετώπιση του σοβαρού ηωσινοφιλικού άσθματος σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών, ενώ αργότερα το 2018 εγκρίθηκε και για τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω.^{10,14} Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιλογή της είναι η εύρεση τιμών ηωσινοφίλων τουλάχιστον 150 κυττάρων/μλ κατά την εξέταση ή τουλάχιστον 300 κυττάρων/μλ σε προηγούμενο έλεγχο 12 μήνες πριν την έναρξη της θεραπείας.³ Σε παιδιά ηλικίας 6-11 συνιστάται υποδόρια χορήγηση της Μεπολιζουμάμπης σε δόση 40mg και σε παιδιά 12 ετών και άνω 100mg του ίδιου φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες, ενώ υπάρχει δυνατότητα και ενδοφλέβιας χορήγησής του.^{3,10,11,15}

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης

είναι η περιληπτική συγκεφαλαίωση των συμπερασμάτων των ερευνών που περιγράφονται στα άρθρα τα οποία επιλέχθηκαν, με θέμα τα κυριότερα είδη ανοσοθεραπείας που εφαρμόζονται αυτή τη στιγμή στους παιδιατρικούς ασθενείς με έμφαση στη χρήση της Ομαλιζουμάμπης και της Μεπολιζουμάμπης, ώστε να γίνει ευρύτερα γνωστή η συνεισφορά τους στην αντιμετώπιση του σοβαρού άσθματος σε παιδιατρικούς ασθενείς. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια στροφή στη χρήση της ανοσοθεραπείας σε μια προσπάθεια εύρεσης ενός περισσότερο δραστικού τρόπου αντιμετώπισης και βέλτιστου ελέγχου του σοβαρού αλλεργικού άσθματος και συγχρόνως περιορισμού της συστηματικής λήψης φαρμακευτικής αγωγής και κατ' επέκταση της εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Ιδιαίτερη σημασία λαμβάνει η εφαρμογή των συγκεκριμένων ουσιών ήδη από την παιδική ηλικία, καθώς η έγκαιρη αντιμετώπιση συσχετίζεται με τη βελτιωμένη έκβαση της ασθένειας κατά την ενήλικη ζωή. Στην παρούσα ανασκόπηση μελετάται η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα, η φαρμακοδυναμική και η φαρμακοκινητική της Ομαλιζουμάμπης και της Μεπολιζουμάμπης κυρίως μέσω επιδημιολογικών μελετών, αλλά και οι προοπτικές εξέλιξης της βιολογικής θεραπείας.

Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar στο χρονικό διάστημα μεταξύ Απριλίου και Μαΐου 2020, χρησιμοποιώντας στην ελληνική και αγγλική γλώσσα τις εξής λέξεις-κλειδιά: άσθμα (asthma), παιδιά (children), παιδιατρικοί ασθενείς (pediatric patients), έφηβοι (adolescents, teenagers), Ομαλιζουμάμπη (Omalizumab) και Μεπολιζουμάμπη (Mepolizumab). Κατά τη σύνθετη αναζήτηση στο PubMed, συμπεριλαμβανομένων όλων των λέξεων-κλειδίων, προέκυψαν 424 άρθρα, ενώ από το Google Scholar προέκυψαν 2.210 και 1.030 άρθρα (συνολικά 3.240) προερχόμενα από ξεχωριστό συνδυασμό της Ομαλιζουμάμπης με τις υπόλοιπες λέξεις-κλειδιά και της Μεπολιζουμάμπης αντιστοίχως. Τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν κατά την εκπόνηση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης συνοψίζονται ακολούθως: «Είναι ασφαλής και ανεκτή η χορήγηση της Ομαλιζουμάμπης και της Μεπολιζουμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς με άσθμα;», «Σε ποιον βαθμό επιτυγχάνεται έλεγχος των συμπτωμάτων και των παροξυσμικών επεισοδίων του

σοβαρού παιδιατρικού άσθματος ύστερα από υποβολή σε κάθε μία από τις δύο αναφερθείσες ανοσοθεραπευτικές μεθόδους;».

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προσδιορίστηκαν συνολικά 3.664 άρθρα, από τα οποία πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες σε ανθρώπους, δημοσιευμένες στην ελληνική και αγγλική γλώσσα και αναφερόμενες στην ανοσοθεραπεία του σοβαρού άσθματος παιδιών και εφήβων με Ομαλιζουμάμπη και Μεπολιζουμάμπη αποτέλεσαν υποψήφιες μελέτες για ένταξη στη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Οι μελέτες που προέκυψαν εκτιμήθηκαν βάσει των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Πιο συγκεκριμένα, στα κριτήρια ένταξης στη βιβλιογραφική ανασκόπηση περιλαμβάνονται: 1) οι μελέτες σε ανθρώπινα υποκείμενα, 2) ο χρόνος δημοσίευσης της μελέτης εντός του πενταετούς χρονικού διαστήματος 2015-2020, 3) οι επιδημιολογικές μελέτες (οποιασδήποτε μορφής), 4) η ηλικία των ασθενών έως 18 ετών, 5) το διαγνωσθέν σοβαρό αλλεργικό άσθμα, ενώ στα κριτήρια αποκλεισμού ανήκουν τα διπλότυπα άρθρα. Οι μελέτες που προέκυψαν ελέγχθηκαν χωρίς περιορισμούς και εξαιρέθηκαν οι δημοσιευμένες σε γλώσσα διαφορετική της ελληνικής και αγγλικής, καθώς και όσες δεν αφορούσαν το ανθρώπινο είδος.

Δύο ερευνητές εργάστηκαν ανεξάρτητα για την επιλογή των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και χρησιμοποίησαν μια φόρμα για την αποδελτίωση από κάθε μελέτη των δεδομένων που θα χρησιμοποιούνταν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Τα δεδομένα που αποδελτιώθηκαν από τις ενταγμένες στην ανασκόπηση μελέτες αφορούσαν τα κύρια χαρακτηριστικά της μελέτης, τον πληθυσμό/δείγμα, τον σκοπό, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Συνεπώς, η ανασκόπηση διεξάχθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο/πρόταση «Προτιμώμενα στοιχεία αναφοράς για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses- PRISMA).

Αποτελέσματα

Από τα 3.664 άρθρα που προέκυψαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αφαιρέθηκαν τα διπλότυπα άρθρα (9), ενώ όσα απέμειναν ελέγχθηκαν ως προς τον τίτλο προκειμένου να απορριφθούν όσα δεν συνάδουν με τον σκοπό της συστηματικής ανασκόπησης. Στη συνέχεια, εξετάστηκαν οι περιλήψεις των υπόλοιπων μελετών (736) εκ των οποίων απορρίφθηκαν όσες δεν

πληρούσαν τις απαραίτητες προϋποθέσεις ώστε να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση (527). Τέλος, οι 209 εναπομείνουσες μελέτες αναζητήθηκαν σε πλήρη μορφή κειμένου και βάσει των κριτηρίων ένταξης εξαιρέθηκαν ακόμη 200 και προστέθηκαν και δύο μελέτες ύστερα από χειροκίνητη αναζήτηση, καταλήγοντας με αυτό τον τρόπο σε 11 πρωτογενείς μελέτες. Η μέθοδος/πρόταση PRISMA για την παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζεται αναλυτικά στην Εικόνα 1. Από τα έντεκα άρθρα που αποτέλεσαν τη βιβλιογραφία, δύο αναφέρονται στη θεραπεία με Μεπολιζουμάμπη^{6,14} και τα υπόλοιπα εννέα στην αντίστοιχη με Ομαλιζουμάμπη.^{16-20,22} Σε δύο μελέτες γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν σε παιδιά, με δεδομένα από προηγούμενες μελέτες σε εφήβους κι ενήλικες.^{6,14} Επίσης, σε τρία άρθρα στο σύνολο των ατόμων που ακολούθησε τη θεραπεία περιλαμβάνονται εκτός από παιδιά, έφηβοι και ενήλικες.^{16,17,18} Σε δύο περιπτώσεις παρουσιάζονται έρευνες με μεγάλη διάρκεια, η μία διήρκεσε ένα χρόνο⁶ και η άλλη έξι χρόνια.¹⁹ Επιπλέον, μια μελέτη ασχολήθηκε με τη θεραπεία σε χώρα της οποίας το κατά κεφαλήν εισόδημα χαρακτηρίζεται ως μέτριο (Βραζιλία)²⁰ και μια άλλη με θεραπεία του άσθματος σε ασθενείς που ζούσαν σε αστικά κέντρα.¹⁸ Κάποιες από τις μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε αρκετές χώρες ταυτόχρονα, και συνολικά πέντε μελέτες αναφέρονται σε ασθενείς στην Αμερική, πέντε στην Ευρώπη και τρεις στην Ασία. Τα βασικά χαρακτηριστικά και τα κύρια ευρήματα των μελετών παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 1

Η μελέτη των Gupta et al. (2019) είχε ως σκοπό την αξιολόγηση των επιπτώσεων της θεραπείας με Μεπολιζουμάμπη για μεγάλο χρονικό διάστημα (52 εβδομάδες) σε παιδιά με ηωσινοφιλικό άσθμα και περιλάμβανε 2 μέρη. Η μέση τιμή των ηωσινοφίλων των ασθενών αρχικά ήταν 336 κύτταρα/μλ ενώ στην αρχή της δεύτερης φάσης προσδιορίστηκε σε 50-60 κύτταρα/μλ και διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σύμφωνα με τα ερωτηματολόγια ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire, 5-item), ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire, 7-item) και τη δοκιμασία C-ACT (Childhood Asthma Control Test), φαίνεται ότι υπήρξε βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος. Πριν τη λήψη της πρώτης δόσης στο πρώτο μέρος οι μέσες τιμές στα ACQ-7, ACQ-5 και C-ACT ήταν 1.79 (95%CI: 1.39- 2.19), 1.87 (95%CI: 1.44-2.31) και 17.6 (95%CI: 15.8- 19.4) αντίστοιχα. Στο δεύτερο μέρος, μεγαλύτερη βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος σημειώθηκε την 36^η εβδομάδα, με τις βαθμολογίες να φθάνουν

το 0,79 (95%CI: 0,51- 1,06), 0,79 (95%CI: 0,51- 1,07) και 22,0 (95%CI: 20,7-23,3) αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου μέρους, 14 παιδιά (47%) είχαν ένα ή περισσότερους παροξυσμούς, 5 από τους οποίους οδήγησαν σε επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (Τ.Ε.Π.) ή νοσηλεία στο Νοσοκομείο. Συνολικά, 28 (93%) παιδιά παρουσίασαν μείωση τουλάχιστον 25%, 24 (80%) παρουσίασαν μείωση τουλάχιστον 50% και 18 (60%), παρουσίασαν μείωση τουλάχιστον 75% στους παροξυσμούς. Τα παιδιά ανέφεραν μεγαλύτερα ποσοστά παροξυσμών που απαιτούσαν νοσηλεία, έπειτα από σύγκριση με στοιχεία από προηγούμενες μελέτες που αφορούσαν ενήλικες και εφήβους, με τα παιδιά να αναφέρουν μέσο όρο 0,21 συμβάντα/χρόνο (95%CI: 0,08-0,55 συμβάντα/έτος) και ενήλικες και εφήβους να αναφέρουν από 0,02 έως 0,10 συμβάντα/έτος. Σε όλες τις ομάδες θεραπείας αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ), όπως ασθματικοί παροξυσμοί σε 27 παιδιά (90%), βρογχίτιδα (9 παιδιά), κεφαλαλγία (8 παιδιά) και άσθμα (7 παιδιά). Από τα 27 παιδιά που ακολούθησαν τη θεραπεία των 52 εβδομάδων, 8 (27%) παρουσίασαν ΑΕ κατά τη διάρκεια της θεραπείας η οποία θεωρήθηκε σχετιζόμενη με το φάρμακο από τον ερευνητή. Αυτές περιλάμβαναν κεφαλαλγία (4 παιδιά), πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα (3 παιδιά) και πυρετό (2 παιδιά). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μέτριας έντασης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίστηκαν λοιμώξεις σε 22 (73%) παιδιά, όπως βρογχίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και γρίπη.¹⁴

Σε άλλη έρευνα, οι Gupta et al. το 2019 ασχολήθηκαν με τη μελέτη της θεραπείας με Μεπολιζουμάμπη σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών, καθώς δεν είχαν διερευνηθεί αρκετά οι επιπτώσεις του φαρμάκου σε παιδιά κάτω των 12 ετών. Η Μεπολιζουμάμπη φαίνεται ότι βελτιώνει τον έλεγχο του άσθματος, όπως προκύπτει από τη βελτίωση των τιμών στα ερωτηματολόγια ACQ-7 και ACT-C, σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Δέκα παιδιά (28%) ανέφεραν ≥ 1 παροξύνσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τέσσερα παιδιά, όλα στην ομάδα των 40 mg, χρειάστηκαν είτε νοσηλεία είτε μεταφορά στα ΤΕΠ. Δεκατρία παιδιά (36%) ανέφεραν ≥ 1 παροξύνσεις κατά τη διάρκεια της μελέτης που διήρκεσε 20 εβδομάδες. Τα επίπεδα ιντερλευκίνης-5 (IL-5) ήταν σε πολύ χαμηλά επίπεδα (7,81 ng/l) για το 78% των παιδιών (28/36). Επίσης, σημειώθηκε μείωση στον αριθμό των ηωσινοφίλων περίπου κατά 85%. Συνολικά, το 72% των παιδιών (26/36) αντιμετώπισαν ΑΕ, με το 67% (24/36) να βιώνουν ΑΕ κατά τη διάρκεια της

θεραπείας. Οι πιο συχνές ήταν η κεφαλαλγία και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο όπου χορηγήθηκε το φάρμακο (και οι δύο σε 5/36 ασθενείς, 14%). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρθηκαν σοβαρές ΑΕ στο 17% των παιδιών (6/36) ανάμεσα στα οποία σε 2 παιδιά οι παρενέργειες φαίνεται ότι σχετιζόνταν με τη χορήγηση του φαρμάκου, όπως σοβαρή παρόξυνση και πόνος στο στήθος, αλλά αντιμετωπίστηκαν. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιάστηκαν λοιμώξεις στο 50% (18/36) των παιδιών. Οι λοιμώξεις που αναφέρθηκαν σε περισσότερα από ένα παιδιά ήταν ρινοφαρυγγίτιδα (n=4), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (n=3), λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (n=2), ιγμορίτιδα (n=2) και ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (n=2).⁶

Στη μελέτη των Da Veiga et al. το 2018 εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς με επίπεδα IgE υψηλότερα από αυτά που ενδείκνυνται για τη συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση. Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 49 παιδιατρικοί ασθενείς, 11 από τους οποίους είχαν επίπεδα IgE πάνω από τα εγκεκριμένα όρια για θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της 12μηνιας περιόδου πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη, η ομάδα μελέτης παρουσίασε εξάρσεις άσθματος που απαιτούσαν 56 κύκλους χρήσης κορτικοστεροειδών, 25 επισκέψεις στο ΤΕΠ και 18 νοσηλείες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ομάδα μελέτης στο σύνολό της παρουσίασε λιγότερες εξάρσεις, οδηγώντας σε μείωση των κύκλων κορτικοστεροειδών (55%) σε 31, 15 επισκέψεις στο ΤΕΠ (60%), και 13 νοσηλείες (72%). Στην έναρξη η μέση βαθμολογία ACT (Asthma Control Test) ήταν 13, η οποία αυξήθηκε σε 19 (46%) μετά από ένα χρόνο θεραπείας. Όλοι εκτός από έναν ασθενή είχαν μείωση σε τουλάχιστον ένα συμβάν που σχετίζεται με το άσθμα, και όλοι εκτός από δύο ασθενείς είχαν βελτίωση στις βαθμολογίες ACT. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν υπήρξαν αναφορές σοβαρών αντιδράσεων.²³

Οι Folqué et al. το 2018 μελέτησαν τις επιπτώσεις εξαιτούς θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Ένα χρόνο πριν την έναρξη της θεραπείας 11 ασθενείς (23%) χρειάστηκαν εισαγωγή λόγω ασθματικής παρόξυνσης, συνολικά 22 εισαγωγές με ρυθμό εισαγωγής 45,8 για 100 ασθενείς/χρόνο. Δύο ασθενείς χρειάστηκαν εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων. Έξι μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας αυτός ο ρυθμός μειώθηκε σε 8,5 ανά 100 ασθενείς/χρόνο

($p=0,02$), τον 2ο χρόνο ο ρυθμός εισαγωγής μειώθηκε σε 3,9 ανά 100 ασθενείς/χρόνο ($p=0,017$). Αναφορικά με τις επισκέψεις σε ΤΕΠ λόγω των ασθματικών κρίσεων, κατά τη διάρκεια του χρόνου πριν την έναρξη της θεραπείας 24 ασθενείς (50%) επισκέφθηκαν το ΤΕΠ, με ένα σύνολο 53 επισκέψεων (ρυθμός επισκέψεων στα επείγοντα 110,41 ανά 100 ασθενείς/χρόνο). Μετά από τους πρώτους έξι μήνες της θεραπείας ο ρυθμός έπεσε στο 29,8 ανά 100 ασθενείς/χρόνο ($p=0,007$) και συνέχισε να μειώνεται με το πέρασμα του χρόνου. Σχετικά με τους μακράς δράσης β_2 -αγωνιστές, στην αρχή της θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη 98% των ασθενών χρειάστηκαν έναν μακράς δράσης β_2 -αγωνιστή για βρογχοδιαστολή. Στο εξάμηνο το ποσοστό αυτό έπεσε στο 86,96% ($p=0,074$) και μετά από ένα έτος στο 75% ($p=0,008$). Οι μέση τιμή των FEV_1 και των $FEF_{25-75\%}$ κατά την έναρξη της χορήγησης Ομαλιζουμάμπης ήταν 79,88 και 62,94, αντίστοιχα. Μετά από έξι μήνες θεραπείας σημειώθηκε αύξηση του FEV_1 , σε 92,29 και $FEF_{25-75\%}$ σε 76,31 ($p=0,001$).¹⁹

Στη μελέτη των Humbert et al., επίσης στο 2018, εξετάστηκε η χορήγηση Ομαλιζουμάμπης σε μεγάλο δείγμα ασθενών με σοβαρό αλλεργικό άσθμα που περιλάμβανε παιδιά και ενήλικες. Η αποτελεσματικότητα της Ομαλιζουμάμπης αξιολογήθηκε για πρώτη φορά σε χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών μετά την έναρξη (T4-6) χρησιμοποιώντας την κλίμακα GETE. Μετά από 154 ημέρες θεραπείας τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 77,2% ανήλικοι ($n=115$) και 67,2% ενήλικες ($n=486$) αναφέρθηκαν ως ανταποκρινόμενοι (δηλαδή εξαιρετικός/πλήρης έλεγχος) ή καλοί (σημαντική βελτίωση του άσθματος). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία σύμφωνα με τη μείωση του ετήσιου ποσοστού παροξυσμών (μείωση $\geq 40\%$): 78,5% (95%CI: 71,1–84,8%) των ανηλίκων και 71,1% (95%CI: 67,6–74,4%) των ενηλίκων. Μεταξύ των 723 ενηλίκων, 377 είχαν τιμές ηωσινοφίλων ≥ 300 κύτταρα/ μL και 346 είχαν τιμές <300 κύτταρα/ μL . Σε ενήλικες, σημειώθηκε μείωση των παροξυσμών τουλάχιστον κατά 40%, ανεξάρτητα από τις τιμές των ηωσινοφίλων. Τα ποσοστά παροξυσμών μειώθηκαν κατά 70,4 $\pm$ 50% στους ανηλίκους και 58,6 $\pm$ 67,8% στους ενήλικες. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση των ποσοστών νοσηλείας κατά 73,2% στους ανηλίκους και 72,6% στους ενήλικες. Συνολικά 243 ενήλικες λάμβαναν OCS (μέση ημερήσια δόση 20,4 mg/ημέρα) τη στιγμή T0. Στο T12, 96 από αυτούς τους ασθενείς (49,2%) είχε διακόψει εντελώς τη θεραπεία με OCS, ενώ μεταξύ εκείνων που εξακο-

λουθούσαν να υποβάλλονται σε θεραπεία με OCS, η πλειονότητα (62,1%) είχε μειώσει τη μέση ημερήσια δόση τους κατά 10 (5–15) mg/ ημέρα. Το μέσο ετήσιο ποσοστό παροξυσμών άσθματος μειώθηκε από 5,7 $\pm$ 3,3 πριν από τη θεραπεία με Ομαλιζουμάμπη σε 1,4 $\pm$ 3,3 στο T4-6. 64 ασθενείς συνέχιζαν να είναι καπνιστές και 180 ήταν πρώην καπνιστές (μέση $\pm$ SD: 18,0 $\pm$ 13,4 πακέτα/χρόνο). Υπήρξε μια τάση για μειωμένη αποτελεσματικότητα στους νυν και πρώην καπνιστές έναντι των μη καπνιστών. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη επιτεύχθηκε στο 48,4% (95%CI: 36,2–60,7%) των νυν καπνιστών, στο 55,6% (95%CI: 48,3–62,81%) των πρώην καπνιστών και στο 61,2% (95%CI: 56,7–65,8%) των μη καπνιστών. Όταν ο αριθμός ηωσινοφίλων του αίματος ήταν <300 κύτταρα/ μL , η ανταπόκριση επιτεύχθηκε στο 42,5% (95%CI: 27,2–57,8%) των νυν καπνιστών, στο 56,8% (95%CI: 46,5–67,2%) των πρώην καπνιστών και στο 62,0% (95%CI: 55,3–68,7%) των μη καπνιστών. 68 παιδιά ήταν στην ομάδα των 6 έως 12 ετών (8,6 $\pm$ 1,7 έτη) και η μέση τιμή ηωσινοφίλων ήταν 776 κύτταρα/ μL . Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αξιολογήθηκε τη χρονική στιγμή T4-6 με την κλίμακα GETE και χαρακτηρίστηκε εξαιρετική ή καλή στο 80,9% των περιπτώσεων (95%CI: 69,5–89,4%). Το ποσοστό ήταν 73,7% (95%CI: 48,8–90,9%) για ηωσινόφιλα <300 κύτταρα/ μL και 83,7% (95%CI: 70,3–92,7%) για τιμές ≥ 300 κύτταρα/ μL . 68 παιδιά ήταν στην ομάδα των 6 έως 12 ετών (8,6 $\pm$ 1,7 έτη) και η μέση τιμή ηωσινοφίλων ήταν 776 κύτταρα/ μL . Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αξιολογήθηκε τη χρονική στιγμή T4-6 με την κλίμακα GETE και χαρακτηρίστηκε εξαιρετική ή καλή στο 80,9% των περιπτώσεων (95%CI: 69,5–89,4%). Το ποσοστό ήταν 73,7% (95%CI: 48,8–90,9%) για ηωσινόφιλα <300 κύτταρα/ μL και 83,7% (95%CI: 70,3–92,7%) για τιμές ≥ 300 κύτταρα/ μL .¹⁶

Στόχος της μελέτης των Odajima et al. το 2017 ήταν η αξιολόγηση της θεραπείας για μεγάλο χρονικό διάστημα και της ασφάλειας της Ομαλιζουμάμπης σε παιδιά με σοβαρή μορφή άσθματος. Η αξιολόγηση από το σύστημα JPAC (Japanese Pediatric Asthma Control) έδειξε ότι υπήρξε σημαντική βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος. Στο τέλος της θεραπείας 29 ασθενείς (76,3%) είχαν πλήρως ελεγχόμενο ή αρκετά καλά ελεγχόμενο άσθμα σε σύγκριση με τους 9 ασθενείς που ήταν σε αντίστοιχη κατάσταση κατά την έναρξη της β' φάσης (23,7%). Επίσης, ο ρυθμός νοσηλείας λόγω άσθματος ανά ασθενή το χρόνο ήταν 0,16 σε όλη τη διάρκεια της β' φάσης σε σύγκριση με 1,33 που ήταν στην α' φάση, παρουσιάζοντας

μείωση της τάξης του 88% ($p<0,001$). Τα ποσοστά των επισκέψεων στα επείγοντα ανά ασθενή κατά την περίοδο της θεραπείας ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με τα αρχικά ποσοστά (0,68 έναντι 0,15 $p=0,002$). Στο τέλος της θεραπείας της β' φάσης ο αριθμός των ατόμων που χρησιμοποιούσε θεοφυλλίνη ήταν σχεδόν ο μισός σε σύγκριση με τον αρχικό αριθμό, 23 ασθενείς (60,5%) έναντι 12 ασθενών (31,6%). Παρόλο που όλοι οι ασθενείς χρησιμοποίησαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) σε όλη τη διάρκεια και των δύο μελετών, σε 14 ασθενείς (36,8%) σημειώθηκε μείωση της χορηγούμενης δόσης. Και οι 38 ασθενείς είχαν τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι πιο συνηθισμένες ($\geq 30\%$) ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και άσθμα. Δέκα ασθενείς παρουσίασαν μια τουλάχιστον σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ παροξυσμός άσθματος εμφανίστηκε σε 7 ασθενείς (3 παροξυσμοί σε 1 ασθενή, 2 σε έναν άλλο, και 1 στους υπόλοιπους 5).²⁴

Η μελέτη των Pitrez et al. το 2017 είχε ως στόχο την παρατήρηση των επιπτώσεων της θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη σε παιδιά σε μια χώρα με μέτρια οικονομική κατάσταση. Τα περισσότερα παιδιά (10/14, 72%) είχαν νοσηλευτεί με σοβαρή κρίση άσθματος ένα χρόνο πριν τη χορήγηση Ομαλιζουμάμπης. Οι εισαγωγές στο νοσοκομείο μειώθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία (μείωση κατά 70% $p=0,016$). Επίσης, βελτιώθηκε η ικανότητα ελέγχου του άσθματος κατά 90% ($p<0,001$), ενώ διακόπηκε η χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα (OCS) σε 8 από τους 9 ασθενείς (89% $p=0,008$). Ωστόσο, δεν μειώθηκε η μέση ημερήσια δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) μετά τη θεραπεία (πριν: 492,8 $\mu\text{g}/\text{μέρα}$ μετά: 407.1 $\mu\text{g}/\text{μέρα}$). Τέλος, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στη λειτουργία των πνευμόνων σύμφωνα με τις παραμέτρους της σπιρομέτρησης που μελετήθηκαν (FEV_1 , FEV_1/FVC , FVC , $\text{FEF}_{25-75\%}$).²⁰

Η μελέτη των Licari et al. το 2017 εξέτασε τις επιπτώσεις από τη χορήγηση Ομαλιζουμάμπης σε παιδιά και ενήλικες για πρώτη φορά στην Ιταλία. Διεξήχθη σε δείγμα 47 ασθενών ηλικίας 6 έως 21 ετών που έπασχαν από σοβαρό άσθμα. Τα επίπεδα της IgE που ανιχνεύθηκαν στους συμμετέχοντες πριν την έναρξη της θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη κυμαίνονταν μεταξύ 46-1360 UI/ml, ενώ αναφέρεται ότι ποσοστό 42% των ασθενών προσήλθε το προηγούμενο έτος στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών εξαιτίας ασθματικών κρίσεων, χωρίς όμως να

απαιτηθεί εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των παροξυσμών και συγκεκριμένα ο μέσος όρος κλινικά σημαντικών επεισοδίων ελαττώθηκε από 7,2 ανά ασθενή σε 1,03 και 0,8 ύστερα από 6 και 12 μήνες αντίστοιχα ($p<0,001$) που συνοψίζεται σε μείωση κατά 91% κατά τη διάρκεια του χρόνου. Επίσης, το ποσοστό των παιδιών που χρειάστηκε να μεταφερθούν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή να νοσηλευτούν μειώθηκε από 42% το προηγούμενο έτος σε 4,2% μετά την έναρξη χορήγησης Ομαλιζουμάμπης και από 36% σε 2,1 αντίστοιχα, δίχως να χρειαστεί νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Κατά συνέπεια, οι εισαγωγές στο Νοσοκομείο ελαττώθηκαν κατά 96%. Παράλληλα, η χορηγούμενη δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών διαμορφώθηκε από 428 μg σε 317 μg στους 6 μήνες και σε 275 μg στους 12 μήνες ($p<0,001$), ενώ η πνευμονική λειτουργία βελτιώθηκε κατά τους 12 μήνες θεραπείας, όπως αποδεικνύεται και από τις τιμές του FEV_1 που αυξήθηκαν από 79% της προβλεπόμενης τιμής σε 90% και 91% έπειτα από 6 και 12 μήνες αντίστοιχα. Επιπλέον, δεν περιεγράφηκαν πάρα μόνο ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, που δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας κι αφορούσαν κυρίως 3 ασθενείς εκ των οποίων: ένας ασθενής εμφάνισε αδυναμία έπειτα από την πρώτη χορήγηση, ένας παρουσίασε υπεραιμία και κνησμό στο στήθος και στα χέρια μετά την τρίτη δόση κι ένας παρουσίασε ήπια τοπική αντίδραση στο σημείο που έγινε η ένεση έπειτα από την έκτη χορήγηση.¹⁷

Η μελέτη των Odajima et al. το 2015 είχε ως στόχο να εξετάσει αν η θεραπεία με Ομαλιζουμάμπη ήταν δυνατόν να μειώσει τα επίπεδα IgE σε λιγότερο από 25 ng/ml σε ασθενείς 6-15 ετών με σοβαρό άσθμα. Οι ασθενείς είχαν παρουσιάσει κατά μέσο όρο 3,1 παροξυσμούς άσθματος και 22 ασθενείς (57,9%) είχαν νοσηλευτεί τουλάχιστον μία φορά για κρίσεις άσθματος τη χρονιά της έρευνας. Η μέση τιμή IgE που ήταν 778,7 ng/ml στην αρχή της θεραπείας έφτασε στην τιμή 15,6 ng/ml κατά την ολοκλήρωση της. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση των παροξυσμών ανά ασθενή/έτος (0,92 έναντι 2,99 $p<0,001$, μείωση 69,2%). Το ποσοστό νοσηλείας για άσθμα ανά ασθενή/έτος ήταν 0,29 κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 24 εβδομάδων, σε σύγκριση με 1.33 κατά την έναρξη, αντιπροσωπεύοντας μείωση 78,2% σε ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία ($p<0,001$). Επίσης, βελτιώθηκε σε μικρό βαθμό η λειτουργία των πνευμόνων. Συνολικά, 36 από 38 (94,7%) ασθενείς εμ-

φάνισαν τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όλες οι ΑΕ ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης. Οι πιο συχνές ΑΕ (20%) ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, άσθμα και γαστρεντερίτιδα.²¹

Στόχος της μελέτης των Deschildre et al. το 2013 ήταν η μελέτη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη σε μεγάλες ομάδες παιδιών ηλικίας κάτω των 18 για 1 χρόνο. Ο έλεγχος του άσθματος βελτιώθηκε αισθητά κατά τη διάρκεια του έτους της θεραπείας. Τα επίπεδα ελέγχου του άσθματος ήταν καλά σε 0%, μέτρια σε 18% και φτωχά σε 82% του πληθυσμού κατά την έναρξη της θεραπείας και βελτιώθηκε σε 53%, 30% και 17% την 20η εβδομάδα και σε 67%, 25% και 8% την 52η εβδομάδα αντίστοιχα ($p < 0,001$). Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του αριθμού των παροξυσμών, ο μέσος ρυθμός σοβαρών παροξυσμών μειώθηκε από 4,4 (3,7-5,2) ανά ασθενή κατά το προηγούμενο έτος σε 1,25 (0,55-1,95) κατά τη διάρκεια του έτους θεραπείας ($p < 0,001$), που αντιπροσώπευε μείωση των παροξυσμών κατά 72% κατά τη διάρκεια του έτους. Επιπλέον, το ποσοστό των παιδιών που χρειάστηκαν νοσηλεία μειώθηκε από 44% το προηγούμενο έτος σε 6,7% (για 7 παιδιά απαιτήθηκαν 10 εισαγωγές συνολικά), χωρίς κανένα να χρήζει παραμονής στη ΜΕΘ ($p = 0,001$). Το 46,7% των ασθενών πέτυχε μείωση κατά 50% στη χορηγούμενη δόση και μόνο το 5,4% διατήρησαν αμετάβλητες δόσεις ICS. Αναφέρθηκε τουλάχιστον μία ΑΕ σε 47 παιδιά. Η πιο συχνή ΑΕ ήταν ο πόνος στο σημείο της ένεσης ($n = 23$). Αναφέρθηκαν ακόμη, συμπτώματα όπως η εξασθένιση μετά από τις ενέσεις ($n = 56$), κεφαλαλγία ($n = 3$) και κοιλιακός πόνος ($n = 3$). Κάποιες σοβαρές ΑΕ λόγω του φαρμάκου σύμφωνα με την εκτίμηση του ιατρού, είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας σε 6 ασθενείς, όπως παρατεταμένη κνίδωση ($n = 1$), αναφυλαξία ($n = 1$) και συστηματικές αντιδράσεις που σχετίζονταν με κόπωση και κεφαλαλγία ($n = 4$).²²

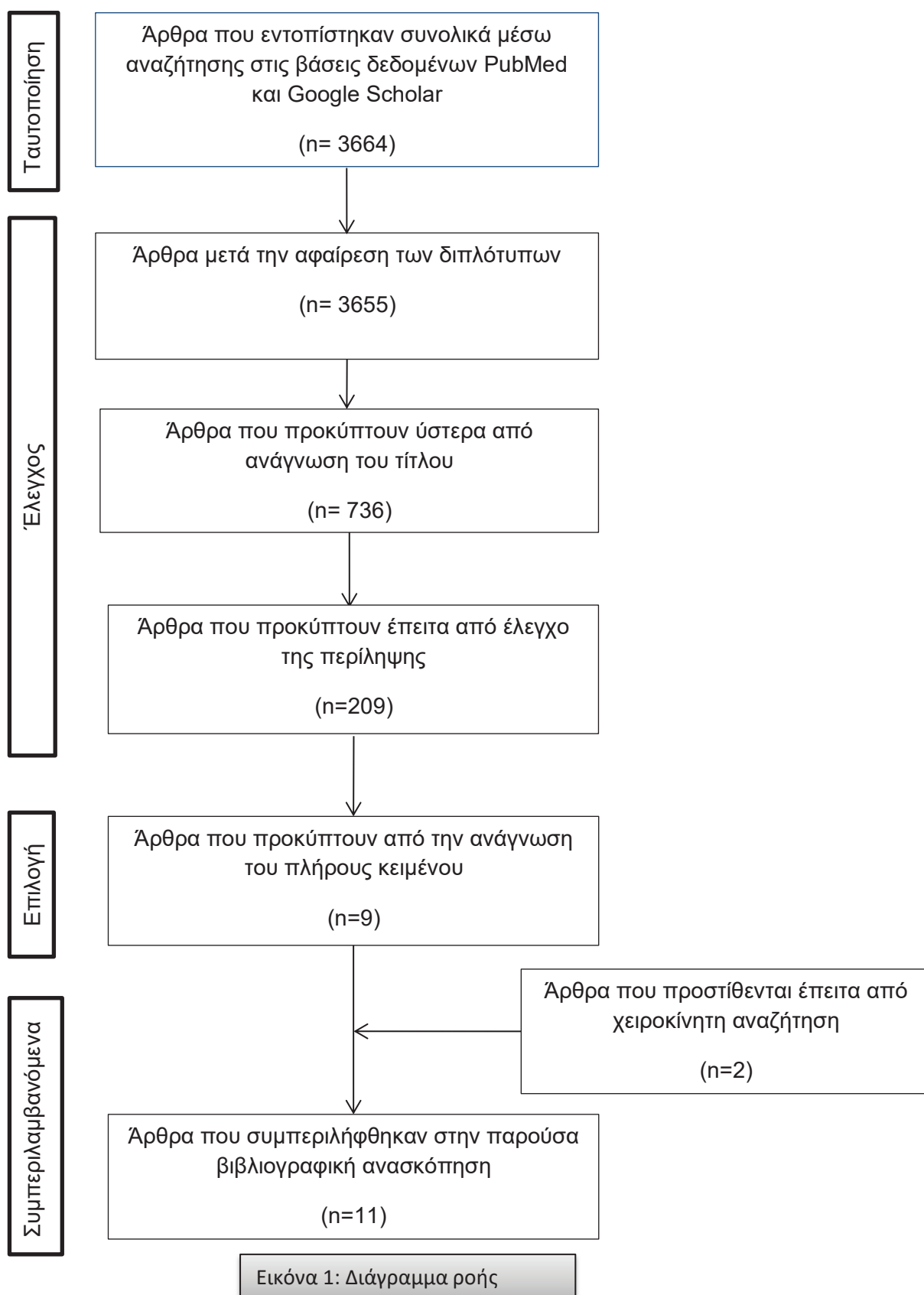
Η μελέτη των Busse et al. το 2011 ασχολήθηκε με την επίδραση της Ομαλιζουμάμπης σε παιδιά, έφηβους και νεαρούς ενήλικες στα αστικά κέντρα. Οι 419 συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: στη μια χορηγήθηκε Ομαλιζουμάμπη και στην άλλη εικονικό φάρμακο (placebo). Οι συμμετέχοντες είχαν βαθμολογία στα ερωτηματολόγια ACT και C-ACT 19 ή λιγότερο, τιμή που υποδηλώνει μη έλεγχο του άσθματος, ενώ είχαν νοσηλευτεί τουλάχιστον μια φορά. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με Ομαλιζουμάμπη μείωσε

τον αριθμό ημερών κατά τις οποίες οι συμμετέχοντες είχαν συμπτώματα στο διάστημα 2 εβδομάδων ανά δόση από 1,96 σε 1,48, διαφορά 24,5% ($p < 0,001$). Ομοίως, το ποσοστό των συμμετεχόντων με παροξυσμούς κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 48,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με 30,3% στην ομάδα Ομαλιζουμάμπης ($p < 0,001$) και το ποσοστό νοσηλείας λόγω άσθματος ήταν 6,3% σε σύγκριση με 1,5% αντίστοιχα ($p = 0,02$). Ο βελτιωμένος έλεγχος του άσθματος επιτεύχθηκε με σημαντικά χαμηλότερες δόσεις εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών ($p < 0,001$) και LABA ($p = 0,003$). Οι επιδράσεις του φαρμάκου σε αυτά τα αποτελέσματα ήταν παρόμοιες σε ασθενείς όλων των ηλικιών. Η λειτουργία των πνευμόνων δεν επηρεάστηκε. Μία ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 47,4% των συμμετεχόντων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στο 39,4% στην ομάδα Ομαλιζουμάμπης ($p = 0,06$). Η ομάδα της Ομαλιζουμάμπης εμφάνισε σημαντικά περισσότερες γαστρεντερικές διαταραχές. Επτά συμμετέχοντες είχαν αναφυλαξία: έξι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και ένας στην άλλη ομάδα της Ομαλιζουμάμπης.¹⁸

Συζήτηση

Από τα αποτελέσματα των πρωτογενών ερευνητικών μελετών που συνοψίζονται ανωτέρω, προκύπτει ότι τόσο η Ομαλιζουμάμπη όσο και η Μεπολιζουμάμπη συνιστούν σημαντικότερες συμπληρωματικές στη συντηρητική αγωγή του σοβαρού άσθματος θεραπείες, σημειώνοντας υψηλά ποσοστά ικανοποιητικής ανταπόκρισης στον παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό.^{6,14,17-24} Αμφότερες οι δύο φαρμακευτικές ουσίες, βασισμένες στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του άσθματος, στοχεύουν στη δραστική μείωση των επιπέδων της ανοσοσφαιρίνης E (IgE) και των ηωσινοφίλων αντίστοιχα, γεγονός που επιβεβαιώνεται και στατιστικά από τα αποτελέσματα όλων των ερευνών που μελετήθηκαν.^{2,8,11,25}

Στη συντριπτική πλειοψηφία των δειγμάτων που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες των δύο βιολογικών παραγόντων παρατηρήθηκε βελτίωση του ελέγχου του άσθματος, επιτυγχάνοντας υψηλότερες βαθμολογίες σε ειδικά ερωτηματολόγια αξιολόγησης του άσθματος και της ποιότητας ζωής.^{14,21-24} Παράλληλα, παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας των παροξυσμών του άσθματος, των επισκέψεων στα Τμήματα Επειγόντων περιστατικών και της ανάγκης παραμονής στο Νοσοκομείο για νοσηλεία εξαιτίας ασθματικών κρίσεων.^{14,16,17,19-24} Αξίζει να ση-



Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά και κύρια ευρήματα των μελετών

Συγγραφείς	Κύρια Χαρακτηριστικά	Μέγεθος Δείγματος	Χαρακτηριστικά Ασθενών	Θεραπεία	Στόχος	Μέθοδος (εργαλεία)	Συμπεράσματα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Gupta et al, 2019	Αγγλία Αμερική	1 ^η φάση: 36 2 ^η φάση: 30	Ηλικία 6-11 (Μ.Ο.: 8,6±1,9) 67% Άρρενες Σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα ≥ 150 κύτταρα/μl	1 ^η φάση: Υποδόρια χορήγηση Μεπολιζουμάμπης 12 εβδομάδες, 40mg (βάρους <40kg), 100mg (βάρους >40kg) 2 ^η φάση: 13 δόσεις/ 4 εβδομάδες για 52 εβδομάδες	Μελέτη ασφαλείας και αποτελεσματικότητας Μεπολιζουμάμπης σε παιδιά 6-11 ετών με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα	ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire, 5-item) ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire, 7-item) C-ACT (Childhood Asthma Control Test)	Βελτίωση ελέγχου άσθματος και μείωση παροξυσμών όπως αυτή που παρατηρείται σε εφήβους και ενήλικες. Η Μεπολιζουμάμπη είναι καλά ανεκτή ακόμη και μετά από 52 εβδομάδες.	1 ^η φάση ασθματικοί παροξυσμοί, βρογχίτιδα, κεφαλαλγία, άσθμα 2 ^η φάση κεφαλαλγία, πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα, πυρετός
Gupta et al, 2019	Ιαπωνία, Πολωνία, Αγγλία, Αμερική Αύγουστος 2015- Δεκέμβριος 2016	36	Ηλικία 6-11 ετών με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα και παροξυσμούς το προηγούμενο έτος 69% Άρρενες	Υποδόρια χορήγηση Μεπολιζουμάμπης 40mg (βάρους <40kg) σε 26 παιδιά και 100mg (βάρους >40kg) σε 10 παιδιά για 12 εβδομάδες	Αξιολόγηση της επίδρασης Μεπολιζουμάμπης σε παιδιά με ηωσινοφιλικό άσθμα και σύγκριση με τα αποτελέσματα στους ενήλικες	ACQ-7 C-ACT	Βελτίωση ελέγχου του άσθματος Μείωση των ηωσινοφίλων. Καμία επίπτωση στη λειτουργία των πνευμόνων. Παρόμοιο ποσοστό παροξυσμών μεταξύ παιδιών και ενηλίκων.	Κεφαλαλγία, τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης
Wang et al, 2018	Αμερική Ιανουάριος 2008- Δεκέμβριος 2015	49	5 Ασθενείς ηλικίας <12 ετών και 6 ηλικίας ≥ 12 ετών Ηλικία 6-11: IgE= 2356 IU/ml Ηλικία ≥ 12 ετών: IgE= 1569 IU/ml	Χορήγηση Ομαλιζουμάμπης 375mg/ 2 εβδομάδες για 12 μήνες	Μελέτη ασφαλείας και επίδρασης της Ομαλιζουμάμπης σε ασθενείς <12 ετών με υψηλότερες τιμές IgE από τις ενδεδειγμένες	ACT (Asthma Control Test)	Μείωση κορτικοστεροειδών. Μείωση παροξυσμών. Μείωση νοσηλείας. Μείωση επισκέψεων στο ΤΕΠ	Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες
Folqué et al, 2018	Ισπανία	48	Μέση ηλικία: 11,52±3,09 έτη 1 Ασθενής <6 ετών 13 Ασθενείς IgE> 1500 KIU/L	Υποδόρια χορήγηση Ομαλιζουμάμπης 150-1200 mg/ μήνα κάθε 2 εβδομάδες σε 34 παιδιά και κάθε 4 εβδομάδες σε 14 παιδιά. Χρόνος παρακολούθησης: 2,9 έτη (0,5-6 έτη)	Αξιολόγηση των επιπτώσεων της μακροχρόνιας θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη σε παιδιά με αλλεργικό άσθμα σε συνθήκες 'πραγματικής ζωής'	Σπироμέτρηση	Μείωση νοσηλείας. Μείωση επισκέψεων του ΤΕΠ Μείωση χρήσης β, αδρενεργικών αγωνιστών. Βελτίωση πνευμονικής λειτουργίας	Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες

Humbert et al, 2018	Γαλλία Δεκέμβριος 2015- Σεπτέμβριος 2016	872	728 ενήλικες (34,4% θεραπεία με OCS, IgE= 285 IU/mL) 149 Ηλικίας 6-17 ετών (IgE=850 IU/ mL) Ηωσινόφιλα ≥ 300 κύτταρα/ μ L	Χορήγηση Ομαλίζουμάμπης	Η διερεύνηση της τιμής των ηωσινοφίλων ως κριτήριο για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας της Ομαλίζουμάμπης	Αξιολόγηση με την Κλίμακα GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness)	Μείωση παροξυσμών, νοσηλείας σε παιδιά και ενήλικες. Μείωση των OCS είτε πλήρης διακοπή στους ενήλικες. Αποτελεσματική θεραπεία ανεξάρτητα από την τιμή των ηωσινοφίλων. Μειωμένη αποτελεσματικότητα σε καπνιστές και πρώην καπνιστές	Δεν αναφέρθηκαν
Odajima et al, 2017	Ιαπωνία Αύγουστος 2013	38	Ηλικία 6-15 ετών με σοβαρό αλλεργικό άσθμα (ICS=459,2 μ g/ τη μέρα) και λήψη LTRA, LABA, θεοφυλλίνης, από του στόματος κορτικοστεροειδή,	Υποδόρια χορήγηση Ομαλίζουμάμπης 75-375 mg κάθε 2 ή 4 εβδομάδες για 92,4 εβδομάδες, ενώ σε 13 ασθενείς (34,2%) χορηγή- θηκε για διάστημα ≥ 104 εβδομάδων,	Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας χορήγησης Ομαλίζουμάμπης για μεγάλο διάστημα σε παιδιά με σοβαρή μορφή άσθματος	Ερωτηματολόγιο JPAC (Japanese pedi- atric control program) ELISA Ερωτηματολόγιο QOL Wilcoxon test Σπιρομέτρηση	Βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος. Μείωση νοσηλείας και επισκέψεων στα ΤΕΠ. Βελτίωση ποιότητας ζωής. Μείωση αγωγής για τον έλεγχο του άσθματος	Ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και άσθμα. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: Παροξυσμοί άσθματος
Pitrete et al, 2017	Βραζιλία	14	Ηλικία 6-12 ετών (μέση ηλικία $9,2 \pm 1,8$ έτη), 72% Θηλυκά Σοβαρό αλλεργικό άσθμα με ευαισθησία σε τουλάχιστον ένα αλλεργιογόνο, IgE: 30-1500 UI/mL,	Χορήγηση Ομαλίζουμάμπης: 27 ± 16 μήνες	Μελέτη των επιπτώσεων της θεραπείας με Ομαλίζουμάμπη για πρώτη φορά σε παιδιά, σε χώρα μετριας οικονομικής κατάστασης	Ερωτηματολόγιο four asthma symptom control questions σύμφωνα με τα κριτήρια GINA. Σπιρομέτρηση	Αύξηση ελέγχου του άσθματος. Μείωση νοσηλείας. Μείωση ασθενών που λάμβαναν OCS. Καμία μεταβολή στη λήψη ICS	Δεν αναφέρονται

Licari et al, 2017	Ιταλία 2007- 2015	47	Ηλικία 6-21 ετών (μέση ηλικία: 11,7 έτη) 4 Άτομα >18 ετών Σοβαρό αλλεργικό άσθμα IgE: 30-1500 IU/ml	Υποδόρια χορήγηση Ομαλιζουμάμπης κάθε 2 ή 4 εβδομάδες, ανάλογα με τα επίπεδα της IgE στο αίμα και το βάρος των παιδιών,	Μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας χορήγησης Ομαλιζουμάμπης σε ασθενείς 6-21 ετών με σοβαρό άσθμα και IgE 30-1500IU/ml	Τεστ αλλεργίας. Σπироμέτρηση	Μείωση παροξυσμών. Μείωση των περιστατικών στο T, E, P, και των νοσηλείων. Μείωση των ICS. Βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας	Δεν εκδηλώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ήπιες ΑΕ σε 3 παιδιά: Αδυναμία Υπεραιμία και κνησμός στο στήθος και στα χέρια Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης,
Odajima et al, 2015	Ιαπωνία	38	Ηλικία 6-15 ετών Σοβαρό αλλεργικό άσθμα IgE: 30-1300 IU/ml	Υποδόρια χορήγηση 75-375 mg Ομαλιζουμάμπης κάθε 2 ή 4 εβδομάδες για 24 εβδομάδες και παρακολούθηση για άλλες 16	Έλεγχος της υπόθεσης αν η Ομαλιζουμάμπη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα IgE κάτω από 25 ng/ml	ELISA Ερωτηματολόγιο QoL Ερωτηματολόγιο Mean total asthma symptom score. Ερωτηματολόγιο Mean daily activity score	Μείωση νοσηλείας Βελτίωση λειτουργίας πνευμόνων	Ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, άσθμα, γαστροεντερίτιδα
Deschildre et al, 2013	Γαλλία Ιανουάριος 2006- Ιούνιος 2009	104	Ηλικία < 18 ετών Ευαισθησία σε περισσότερα από 3 αλλεργιογόνα Υψηλά επίπεδα IgE Υψηλή δόση ICS	Υποδόρια χορήγηση Ομαλιζουμάμπης 375mg/ 2 εβδομάδες (IgE> 700 kU/L) και 375 mg/ 4 εβδομάδες (IgE≤ 700 kU/L) για 12 μήνες	Αξιολόγηση της θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη για 1 χρόνο σε παιδιά ηλικίας <18 ετών	Asthma control test Σπироμέτρηση	Βελτίωση ελέγχου άσθματος. Μείωση παροξυσμών και νοσηλείας. Βελτίωση αναπνευστικής λειτουργίας	Πόνος στο σημείο ένεσης, κόπωση, κεφαλαλγία, κοιλιακός πόνος Σοβαρές ΑΕ: Κνίδωση, αναφυλαξία, κεφαλαλγία
Busse et al, 2011	Αμερική Νοέμβριος 2006- Απρίλιος 2008	419	Ηλικία 6-20 ετών (μέση ηλικία: 10,8 ετών) 58% Άρρενες 60% 6-11 ετών 60% Μαύροι 37% Ισπανοί	Υποδόρια χορήγηση Ομαλιζουμάμπης 75-375 mg/ 2 ή 4 εβδομάδες για 60 εβδομάδες	Αξιολόγηση της θεραπείας με Ομαλιζουμάμπη σε παιδιά και εφήβους στα αστικά κέντρα	ACT C-ACT Τεστ αλλεργίας RT-PCR Σπироμέτρηση	Μείωση συμπτωμάτων άσθματος. Μείωση παροξυσμών. Μείωση εποχικών παροξυσμών	Γαστροεντερικές διαταραχές. Αναφυλαξία

μειωθεί ότι κατά τη διάρκεια των θεραπειών ο αριθμός των ασθενών που εισήχθησαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων περιορίστηκε σημαντικά και ειδικά στην περίπτωση των παιδιών στα οποία χορηγήθηκε Μεπολιζουμάμπη δεν απαιτήθηκε εντατική νοσηλεία σε κανένα από αυτά.^{6,14,17,19,22}

Κατά την αξιολόγηση της πνευμονικής λειτουργίας, βάσει των παραμέτρων σπироμετρήσεων και ιδίως του δυναμικά εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁), δεν έχει διευκρινιστεί ξεκάθαρη επίδραση της Μεπολιζουμάμπης στη διαμόρφωση των τιμών τους,^{6,14} ενώ έχει βρεθεί ότι η Ομαλιζουμάμπη δύναται να επηρεάσει θετικά τις τιμές τους, χωρίς όμως στατιστική σημασία.^{17,19-22,24} Η ελάχιστη αυτή βελτίωση πιθανόν εξηγείται αν ληφθεί υπόψη ότι και οι δύο βιολογικοί παράγοντες δεν έχουν άμεση βρογχοδιασταλτική δράση, αλλά με διαφορετικό μηχανισμό ο καθένας συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής των αεραγωγών που αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του άσθματος και συνδέεται με αναδιαμόρφωση των βρόγχων και προδιάθεση εκδήλωσης συμπτωμάτων επί έκθεσης σε ερεθιστικούς παράγοντες.^{2,21}

Επιπροσθέτως, σε παιδιατρικούς ασθενείς με άσθμα που έλαβαν Ομαλιζουμάμπη ο καλύτερος έλεγχος των συμπτωμάτων της ασθένειας οδήγησε σε τροποποίηση της συντηρητικής αγωγής, περιλαμβάνοντας μείωση της συστηματικής ημερήσιας δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (όπως η φλουτικαζόνη), ενώ στις περιπτώσεις των μακράς δράσης β₂ – αδρενεργικών αγωνιστών, των από του στόματος κορτικοστεροειδών, της θεοφυλλίνης και των ανταγωνιστών των υποδοχέων των λευκοτριενίων επιτεύχθηκε ελάττωση έως και διακοπή της λήψης τους σε σημαντικό ποσοστό των παιδιών.^{17,19-22} Ανάλογη επίδραση στην αντιασθματική αγωγή δεν αναφέρθηκε στους παιδιατρικούς πληθυσμούς υπό θεραπεία με Μεπολιζουμάμπη.^{6,14} Ωστόσο, οι Nair et al. το 2009 σε έρευνα που διεξήγαγαν σε ενήλικες ασθματικούς διαπίστωσαν 83,8%±33,4% μέγιστη μείωση στις χορηγούμενες δόσεις κορτικοστεροειδών, σύμφωνα με το πρωτόκολλο και συγκεκριμένα της πρεδνιζόνης κατά τη θεραπεία με Μεπολιζουμάμπη.²⁶ Από την άλλη πλευρά, οι Folqué et al. το 2018 σε έρευνά τους υποστηρίζουν ότι ένα ποσοστό παιδιών κατάφερε χάρη στη θεραπευτική δράση της Ομαλιζουμάμπης να συνεχίσει παράλληλα την ανοσοθεραπεία για συγκεκριμένα αλλεργιογόνα, την οποία μικρό ποσοστό αυτών αναγκάστηκε να διακόψει στο παρελθόν, εξαιτίας φτωχού

ελέγχου του άσθματος. Διευκρινίζεται μάλιστα ότι στο δείγμα που συμπεριλήφθηκε δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, ακόμη και σε εκείνους που υποβλήθηκαν και στις δύο αναφερθείσες θεραπείες.¹⁹

Επίσης, αξιοσημείωτη είναι η μελέτη της ανοσογονικότητας στις δύο έρευνες των Gupta et al. το 2019 που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα. Και στις δύο περιπτώσεις δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της Μεπολιζουμάμπης παρά μόνο σε 4 από τους συνολικά 66 συμμετέχοντες στις έρευνες. Ωστόσο, κανένας ασθενής δεν βρέθηκε θετικός σε εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι της Μεπολιζουμάμπης και δεν διαπιστώθηκαν συσχετιζόμενες με το φάρμακο αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις και τα ζωτικά σημεία, ενώ σε μεταγενέστερους ανοσογονικούς ελέγχους τα αρχικά θετικά ευρήματα αντισωμάτων έπαψαν να υφίστανται.^{6,14} Ακόμη και στην περίπτωση ενός ενήλικου ασθενή στον οποίο ανιχνεύθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι της Μεπολιζουμάμπης ήδη από την υποδόρια (Sc) χορήγηση της πρώτης δόσης του φαρμάκου και παρότι οι τίτλοι των συγκεκριμένων αντισωμάτων αυξήθηκαν στην πορεία της θεραπείας, εντούτοις οι συγγραφείς της έρευνας Bel et al. δεν ανέφεραν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν διευκρίνισαν ενδεχόμενη υποβάθμιση του κλινικού αποτελέσματος ή εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας.²⁷

Σύμφωνα με τους Ortega et al., των οποίων η έρευνα πραγματοποιήθηκε το 2015 σε άτομα με άσθμα ηλικίας άνω των 12 ετών, διαπιστώθηκε ότι από το σύνολο των ασθενών στους οποίους ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της Μεπολιζουμάμπης το 5% από αυτούς έλαβε τη δόση του φαρμάκου υποδορίως, ενώ το 4% ενδοφλεβίως.²⁸ Λαμβάνοντας συγχρόνως υπόψη και τα αποτελέσματα των Bel et al., πιθανόν η υποδόρια έγχυση της Μεπολιζουμάμπης να σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα τιτλοποίησης αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου, συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση.²⁷⁻²⁹ Στην ίδια έρευνα οι Ortega et al. παρατήρησαν παρεμφερή ποσοστά μείωσης της συχνότητας των ασθματικών παροξυσμών στις δύο ομάδες ασθενών, ενώ αναφορικά με την ανάγκη επίσκεψης στο Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών (Τ.Ε.Π) ή νοσηλείας στο Νοσοκομείο αποδείχθηκε ότι ελαττώθηκε σε διπλάσιο ποσοστό στους λαμβάνοντες υποδόρια Μεπολιζουμάμπη σε σχέση με εκείνους που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση.²⁸ Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και οι δύο τρόποι χορήγησης συνδέονται με καλή ανεκτικότητα και αποτελεσματικό-

τητα του φαρμάκου και επίτευξη σημαντικού ελέγχου των συμπτωμάτων άποψη που υποστηρίζεται κι από την ομάδα των Shimoda et al.²⁸⁻³⁰ Όμως, στη βιβλιογραφία οι πληροφορίες που διατίθενται, ειδικά για τους παιδιατρικούς πληθυσμούς, είναι περιορισμένες ώστε να διεξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα για τη σημασία της οδού χορήγησης των μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Διερευνώντας την ασφάλεια χορήγησης της Μεπολιζουμάμπης σε παιδιά με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα, οι Gupta et al. στις δύο έρευνες τους παρουσίασαν υψηλά ποσοστά συμμετεχόντων που εκδήλωσαν ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά διευκρινίζεται ότι μόνο ένα μέρος αυτών θεωρήθηκε από τους επικεφαλής ότι σχετίζεται με το συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα.^{6,14} Μερικές από τις πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν ήταν: κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, αύξηση της θερμοκρασίας και λοιμώξεις του αναπνευστικού που σε καμία περίπτωση δεν αποτέλεσαν αφορμή διακοπής της θεραπείας.^{6,14} Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονταν στη Μεπολιζουμάμπη περιγράφηκαν μόνο σε δύο παιδιά. Συγκεκριμένα, πρόκειται για ένα εννιάχρονο αγόρι που παρουσίασε σοβαρή ασθματική κρίση και για ένα αγόρι 10 ετών που εμφάνισε σοβαρό πόνο στην πλάτη και στον θώρακα, κεφαλαλγία, ζάλη και ναυτία.^{6,14} Τονίζεται ότι ουδεμία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν ήταν θανατηφόρα και παράλληλα δεν αναφέρθηκαν σε κανένα ασθενή κακοήθεια ή καρδιακό επεισόδιο.^{6,14} Αντιθέτως, σε έρευνες που έλαβαν χώρα σε ενήλικες διαγνώστηκαν κατά τη θεραπεία με Μεπολιζουμάμπη κακοήθειες, όπως καρκίνωμα των βασικών κυττάρων, αδενοκαρκίνωμα και νεόπλασμα του κόλου, μελάνωμα και καρκίνος του προστάτη και του στήθους.³¹ Βέβαια, πρόκειται για εξαιρετικές περιπτώσεις ασθενών και δεν διευκρινίζεται από τις ομάδες των ερευνητών η ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων που να ενοχοποιούν τη Μεπολιζουμάμπη.^{31,32} Τέλος, έχουν αναφερθεί σε χαμηλά έως κι αμελητέα ποσοστά ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως επιδείνωση του άσθματος ή παροξυσμοί, μυοσκελετικός πόνος, αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV και καρδιαγγειακά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένου εμφράγματος του μυοκαρδίου, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και εγκεφαλικού επεισοδίου.^{14,31-33}

Η χορήγηση Ομαλιζουμάμπης κρίνεται ασφαλής και καλά ανεκτή σε γενικές γραμμές από τους παιδιατρικούς πληθυσμούς που συμπεριλήφθηκαν στις πρωτογενείς μελέτες της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης.¹⁶⁻²⁴ Αν και σημειώθηκαν ήπιες ανεπιθύμητες

ενέργειες σε μέτρια έως και υψηλά ποσοστά συμμετεχόντων, δεν κατέστησαν τροχοπέδη στη συνέχιση της θεραπείας.^{17,18,21-24} Πρόκειται για εκδηλώσεις που δεν διαφέρουν από εκείνες που παρατηρήθηκαν και σε παιδιά που έλαβαν Μεπολιζουμάμπη, στις οποίες, όμως, προστίθενται ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως τοπικός πόνος στο σημείο της έγχυσης, γρίπη, λοιμώξεις αναπνευστικού και γαστρεντερίτιδα.^{6,14,17,18,21-24} Οι Folqué et al. δεν ανέφεραν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια σε δείγμα 48 ασθενών, ενώ οι Wang et al. παρατήρησαν ήπια κεφαλαλγία και ζάλη σε μόλις ένα από τα 49 παιδιά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ομαλιζουμάμπη.^{19,23} Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σπάνια βάση αφορούσαν κυρίως παροξυσμούς άσθματος, κνίδωση, συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με μυϊκό και κοιλιακό άλγος και σε δύο μόνο περιπτώσεις αναφέρθηκαν αναφυλαξία μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης και περιαμυγδαλικό απόστημα αντίστοιχα.^{17,18,20-22,24} Επιπλέον, έχουν περιγραφεί από τους Deschildre et al. απροσδόκητη αύξηση βάρους, κόπωση και ερύθημα, τοπικές αντιδράσεις, πυρετός, αιματοουρία, αιμόπτυση και αρθραλγία που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε 15 παιδιά που εκδήλωσαν τουλάχιστον μία από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.³⁴ Ωστόσο, σε κανένα παιδί δεν επήλθε θάνατος στα χρονικά διαστήματα που διήρκησαν οι μελέτες, καθώς επίσης δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων, θρομβοκυτοπενία, αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια, σύνδρομο Churg-Strauss και κακοήθειες, ούτε ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της Ομαλιζουμάμπης.^{16-24,34} Εξαίρεση αποτελεί ένας ενήλικας στον οποίο διαγνώστηκε γαστρεντερικός όγκος ένα χρόνο μετά την έναρξη λήψης του βιολογικού φαρμάκου, δίχως όμως να τεκμηριωθεί υπαιτιότητα του συγκεκριμένου μονοκλωνικού αντισώματος.³⁵

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η κλινική περίπτωση μιας εικοσιοκτάχρονης μη καπνίστριας, πάσχουσας από σοβαρό αλλεργικό άσθμα, με ιστορικό συχνών ασθματικών παροξυσμών και νοσηλείων εξαιτίας αυτών.³⁶ Σε ηλικία 20 ετών η νεαρή κοπέλα πληρώνοντας όλες τις απαραίτητες προϋποθέσεις υποβλήθηκε σε θεραπεία με Ομαλιζουμάμπη, την οποία και διέκοψε έπειτα από 5 χρόνια, έχοντας επιτύχει έλεγχο των συμπτωμάτων και σημαντική κλινική βελτίωση.³⁶ Έκτοτε, για τα επόμενα 3 έτη η ασθενής δεν εμφάνισε επιδείνωση, παρά μόνο το τελευταίο έτος ανέφερε ήπια συμπτώματα που υποχωρούσαν μετά τη χορήγηση αλβουτερόλης. Σε 8 μήνες μετά την

τελευταία εξέταση, η ασθενής υπέστη σοβαρή ασθματική κρίση και τελικά κατέληξε.³⁶ Ενδεχομένως, ο θάνατός της να είχε προληφθεί αν η χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος είχε παραταθεί ή επαναληφθεί εγκαίρως, από την έναρξη των πρώτων εκδηλώσεων υποτροπής. Δυστυχώς, δεν διατίθενται σαφείς, τεκμηριωμένες οδηγίες για τη συνιστώμενη διάρκεια χορήγησης της Ομαλιζουμάμπης αλλά και της Μεπολιζουμάμπης που να εγγυώνται τη διατήρηση του κλινικού αποτελέσματος και συγχρόνως την αποφυγή σοβαρών υποτροπών τόσο σε ανήλικους όσο και σε ενήλικους ασθενείς.^{34,36,37} Πρόκειται συνεπώς για ένα μείζον ζήτημα, που αποτελεί πρόκληση στον τομέα της Πνευμονολογίας και της Αλлерγιολογίας για περαιτέρω έρευνα.

Επίσης, δεδομένου ότι το ανοσοποιητικό σύστημα των παιδιών εξακολουθεί να αναπτύσσεται και ότι τα ηωσινόφιλα κατέχουν ρυθμιστικό ρόλο στην ανοσολογική ομοιοστάση, υπέρμετρη μείωση των επιπέδων ηωσινοφίλων στο αίμα κάτω από τα φυσιολογικά όρια ύστερα από θεραπεία με Μεπολιζουμάμπη, ενδεχομένως να καταστεί επιβλαβής για την υγεία των παιδιών επιφέροντας κάποιο νόσημα σε βάθος χρόνου.^{6,38} Η ανησυχία αυτή παραμένει αντίστοιχα και για την περίπτωση εξάντλησης των επιπέδων της IgE στο αίμα μετά από θεραπεία με Ομαλιζουμάμπη, καθώς η ανοσοσφαιρίνη Ε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα.³⁹ Συνεπώς, απαιτούνται επαρκή κλινικά δεδομένα ερευνών προκειμένου να τεκμηριωθούν ή να απορριφθούν οι συγκεκριμένες εικασίες.

Περιορισμοί της μελέτης

Ένας από τους περιορισμούς της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν ότι η ηλεκτρονική αναζήτηση άρθρων έγινε με τη χρήση μόνο δύο βάσεων δεδομένων, του PubMed και της Google Scholar. Επίσης, η παρούσα ανασκόπηση παρέχει ευρήματα μελετών δημοσιευμένων από το 2015 και μετά, αποκλείοντας μελέτες δημοσιευμένες πριν από αυτό το χρονικό διάστημα, που μπορεί να περιέχουν σημαντικά αποτελέσματα. Παράλληλα, οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν χαρακτηρίζονται από ετερογένεια ως προς τον σχεδιασμό τους,

τα εργαλεία συλλογής των δεδομένων και τον υπό μελέτη πληθυσμό. Ένας άλλος περιορισμός της ανασκόπησης αποτελεί η έλλειψη αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών.

Συμπεράσματα

Απευθυνόμενες σε συγκεκριμένους ασθματικούς φαινότυπους, η Ομαλιζουμάμπη και η Μεπολιζουμάμπη έχουν συνδεθεί με αξιοσημείωτα κλινικά επιτεύγματα, προσφέροντας σε πολλά παιδιά μια σαφώς βελτιωμένη ποιότητα ζωής χάρη στον έλεγχο των συμπτωμάτων και τη μείωση των χορηγούμενων φαρμάκων, κυρίως των κορτικοστεροειδών, των οποίων η παρατεταμένη χορήγηση δύναται να αναστείλει την ανάπτυξη και ενέχει τον κίνδυνο αύξησης ενδοκράνιας πίεσης και επιρρέειας σε λοιμώξεις.^{6,14,16,17,19-24} Ωστόσο, εκτός από τους δύο βιολογικούς παράγοντες, τα τελευταία χρόνια έχουν ενταχθεί στη φαρέτρα των ιατρών κι άλλα φάρμακα, όπως η Ρεσλιζουμάμπη, η Λεμπρικιζουμάμπη, η Τραλοκινουμάμπη, η Ντουπιλουμάμπη και η Μπενραλιζουμάμπη, από τα οποία τα δύο τελευταία έχουν εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (F.D.A) των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής για χορήγηση σε έφηβους ηλικίας άνω των 12 ετών, χωρίς όμως να διατίθεται επαρκής αριθμός ερευνών ώστε να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με τη φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική, αλλά και την ασφάλεια χορήγησης σε παιδιατρικούς πληθυσμούς.^{25,40-43}

Τέλος, η θερμοπλαστική βρόγχων (Bronchial Thermoplasty) συνιστά αμφιλεγόμενη μη φαρμακευτική μέθοδο για την επεμβατική αντιμετώπιση της αναδιμόρφωσης των βρόγχων που προκαλείται από σοβαρό άσθμα.^{43,44} Ενδεχομένως, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης των μονοκλωνικών αντισωμάτων στον έλεγχο του άσθματος ή και ως συμπληρωματική αυτών θεραπειών αν κριθεί απαραίτητο.⁴³⁻⁴⁵ Δεδομένου ότι αυτή η μέθοδος υπόσχεται θεαματικά αποτελέσματα αναφορικά με τον περιορισμό των παροξυσμών, ίσως στο μέλλον να αποδειχθεί ευεργετική σε εξαιρετικές περιπτώσεις παιδιών με ανεξέλεγκτο άσθμα.⁴³⁻⁴⁵

ABSTRACT

Treatment of severe paediatric asthma with the use of biological factors

Aikaterin Giannelou¹, Konstantina Gourni¹, Pantelis Perdikaris²

Student, Department of Nursing, University of Peloponnese

Assistant Professor, Department of Nursing, University of Peloponnese

Introduction: Children with asthma in most cases are able to control their symptoms, although a small percentage of them suffer from severe type of the disease, which cannot be responsive in the maintain medication. The recent years, novel therapies have been developed in order to treat severe asthma, with pharmaceutical substances Omalizumab and Mepolizumab to be the only biologic agents accepted for children aged over 6 years old. **Aim:** The purpose of the literature review is to inform the importance and action of immunotherapy for the treatment of severe allergic asthma in pediatric patients. **Material and Methods:** During the research in the databases PubMed and Google Scholar a total of 3664 articles were retrieved. The review included 11 primary studies that met the inclusion criteria set. The research questions asked were the safety and tolerable administration of Omalizumab and Mepolizumab and the degree to which symptoms and paroxysmal episodes were controlled. A format was used to index the research data concerning the main features of the study, according to the PRISMA method / proposal (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). **Results:** All studies have shown positive results from treatment with both monoclonal antibodies, such as improved asthma control, reduction of paroxysmal episodes, decreased Emergency Department visits and hospital admissions, and reduction of inhaled corticosteroid doses too. Furthermore, both two biologics were well tolerated by the pediatric population and the side effects observed were basically mild. **Conclusions:** Thanks to these biological agents, many children have been able to control their asthma symptoms and have an improved quality of life. However, other biologics that are already being administered to adults are expected to be approved, while bronchial thermoplasty is a controversial but promising treatment for severe asthma that may benefit certain groups of children.

Keywords: asthma, children, pediatric patients, teenagers, adolescents, Omalizumab, Mepolizumab

✉ **Corresponding Author:** Panteleimon Perdikaris

Tel: (+30) 6945156702, e-mail: pantelisperdikaris@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet 2018, 391(10122):783-800. Epub 2017 Dec 19.
2. Marschall S, Runge M, Greganti A. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ Βασικές Αρχές. 2η Έκδοση. Π.Χ. Πασχαλίδης, Nicosia, Cyprus 2016; 103-107.
3. Haktanir Abul M, Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management. Allergology International 2019, 68(2): 150-157.
4. Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, Zein J, Phillips BR, Mauger DT et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2020, 145(1): 140-146.
5. Delimpoura V, Bostantzoglou C, Liu N, Nenna R. Novel therapies for severe asthma in children and adults. Breathe 2018, 14: 59-62.
6. Gupta A, Pouliquen I, Austin D, Price RG, Kempford R, Steinfeld J. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. Pediatric Pulmonology 2019, 54(12): 1957-1967.
7. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2019, 199 (4): 433-445.
8. Maglione M, Poeta M, Santamaria F. New Drugs for Pediatric Asthma. Frontiers in Pediatrics 2019 <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00432>
9. Tenero L, Rossignoli S, Piacentini G. Severe asthma: When to resort to biological agents. Pediatric Allergy and Immunology 2020, 31(S24): 37-39.
10. Licari A, Manti S, Castagnoli R, Marseglia A, Foiadelli T, Brambilla I et al. Immunomodulation in Pediatric Asthma. Frontiers in Pediatrics 2019, 7: 289.
11. Giovannini M, Mori F, Barni S, Martino M, Novembre E. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose. Italian Journal of Pediatrics 2019, 45:151.
12. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Rosén K, Trzaskoma B, Busse WW et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2017, 139(5): 1431-1444.
13. Llanos JP, Bell CF, Packnett E, Thiel E, Irwin DE, Hahn B, et al. Real-world characteristics and disease burden of patients with asthma prior to treatment initiation with

- mepolizumab or omalizumab: a retrospective cohort database study. *Journal of Asthma and Allergy* 2019, 12: 43–58.
14. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Bradfeld E, Yancey SW, Steinfeld J et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019, 144(5): 1336-1342.
 15. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergology International* 2019, 68(2): 158-166.
 16. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *European Respiratory journal* 2018, 51: 1702523.
 17. Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, Rossini L, Seminara M, Sacchi L et al. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real- Life Experience. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2017, 13: 36-42.
 18. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *The New England Journal of Medicine* 2011, 364: 1005-1015.
 19. Folqué MM, Lozano J, Riggioni C, Piquer M, Álvaro M, Machinena A et al. 'Real-life' experience in asthmatic children treated with omalizumab up to six-years follow up. *Allergologia et immunopathologia* 2018, 47(4): 336-341.
 20. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, Santos G, Pinto LA et al. Impact of Omalizumab in Children From a Middle-Income Country With Severe Therapy Resistant Asthma: A Real Life Study. *Pediatr Pulmonol.* 2017, 52(11): 1408–1413.
 21. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Akasawa A, Ito K et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. *Allergology International* 2015, 64: 364-370.
 22. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *European Respiratory Journal* 2013, 42: 1224-1233.
 23. Wang KY, Sindher SB, Stinson R, DaVeiga SP. Efficacy and safety of omalizumab in pediatric patients with high immunoglobulin E levels: A case series. *Allergy and Asthma Proceedings* 2018, 39(4): 289-291.
 24. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Akasawa A, Ito K. et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergology International* 2017, 66(1): 106-115.
 25. Just J, Deschildre A, Lejeune S, Amat F. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatric Allergy and Immunology* 2019, 30(2): 159-171.
 26. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Imman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E et al. Mepolizumab for Prednisone- Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. *The New England Journal of Medicine* 2009, 360(10): 985-993.
 27. Bel EH, Wenzel SE, Thomson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW et al. Oral Glucocorticoid- Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *The New England Journal of Medicine* 2014, 371(13): 1189-1197.
 28. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald J, Chetta A et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *The New England Journal of Medicine* 2015, 371(13): 1198-1207.
 29. Matucci A, Vultaggio A, Danesi R. The use of intravenous versus subcutaneous monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma: a review. *Respiratory Research* 2018, 19: 154.
 30. Shimoda T, Odajima H, Okasama A, Kawase M, Komatsubara M, Mayer B et al. Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma. *Allergology International* 2017, 66: 445-451.
 31. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald MJ, Masoli M, Korn S et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clinical Therapeutics* 2019, 41(10): 2041-2056.
 32. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019, 143(5): 1742-1751.
 33. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clinical Therapeutics* 2019, 38(9): 2058-2070.
 34. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, Pin I, Rittié JL, Derelle J et al. Real-life long-term omalizumab in children with severe allergic asthma. *European Respiratory Journal* 2015, 46: 856-859.
 35. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Friseda F, Minenna E, Pasculli C et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respiratory Medicine* 2017, 130: 55-60.
 36. Lombardi C, Cottini M, Passalacqua G. Fatal asthma after omalizumab and controller therapy discontinuation. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 2018, 50(5): 235-236.
 37. Menzella F, Lusuardi M, Montanari G, Galeone C, Facciolo N, Zucchi L. Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016, 12: 907-916.
 38. Saglani S, Bush A, Carroll W, Cunningham S, Fleming L, Gailard E et al. Biologics for paediatric severe asthma: trick or TREAT? *European Medicines Agency paediatric*

- regulations 2019, 7: 294-296.
39. Greenwood D, Slack R, Peautherer J, Barer M. ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ. Αρχές Ανοσολογίας: Αντιγόνα και Αναγνώρισή τους. Broken Hill Publishers Ltd. Νικοσία 2011, 8(2): 118-125.
40. Giovannini M, Mori F, Barni S, De Martino M, Novembre E. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? Italian Journal of Pediatrics 2019, 45: 151.
41. Porcaro F, Cutrera R, Pajno GB. Options of immunotherapeutic treatments for children with asthma. Expert Review of Respiratory Medicine 2019, 13(10): 937-949.
42. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL et al. New approaches for identifying and testing potential new anti-asthma agents. Expert Opinion on Drug Discovery 2017, 13(1): 51-63.
43. Menzella F, Galeone C, Bertolini F, Castagnetti C, Facciolongo N. Innovative treatments for severe refractory asthma: how to choose the right option for the right patient? Journal of Asthma and Allergy 2017, 10: 237-247.
44. Kirby M, Ohtani K, Lopez Lisbona RM, Lee AMD, Zhang W, Lane P et al. Bronchial Thermoplasty in asthma: 2-year follow-up using optical coherence tomography. European Respiratory Journal 2015, 46: 859-862.
45. Katsaounou P, Buhl R, Brusselle G, Pfister P, Martínez R, Ulrich W et al. Omalizumab as alternative to chronic use of oral corticosteroids in severe asthma. Respiratory Medicine 2019, 150: 51-62.