

# Sicurezza ed efficacia delle terapie biologiche nell'asma grave dell'anziano

**Gabriele Seminara**  
**Stefania Principe**  
**Nicola A. Scichilone**

---

## L'asma nell'anziano

L'asma è una malattia infiammatoria cronica che colpisce più di 300 milioni di persone in tutto il mondo, con un 10% di forme gravi, e spesso incontrollate, di malattia. È stato stimato che la prevalenza dell'asma nella popolazione più anziana non differisce da quella delle popolazioni più giovani. L'importanza di riconoscere l'asma come una malattia che si presenta anche nella popolazione anziana è giustificata dal fatto che il tasso di mortalità è più alto in questa fascia di età.

L'asma in età avanzata sembra rappresentare un fenotipo specifico caratterizzato da una più grave e persistente ostruzione delle vie aeree, spesso meno percepita, un'infiammazione delle vie aeree di tipo misto e frequenti comorbidità. La gestione ottimale dell'asma nella popolazione anziana ha storicamente ricevuto scarsa attenzione, proba-

bilmente a causa della complessità di questa patologia. Questa condizione è caratterizzata da un peggioramento generale della qualità della vita e la mortalità legata all'asma, nei soggetti di età superiore ai 65 anni, è in aumento. Le linee guida Global Initiative for Asthma (GINA) sottolineano chiaramente che il trattamento dell'asma nelle popolazioni anziane è complicato da diversi fattori, come l'aumento del numero di comorbidità e dei loro sintomi, nonché dei trattamenti associati, insieme a una ridotta coordinazione nell'uso dell'inalatore causata soprattutto dal calo della percezione sensoriale. Per queste ragioni, il trattamento farmacologico dell'asma nelle persone anziane deve essere scelto con attenzione e correttamente. La popolazione anziana è suscettibile agli effetti collaterali dei farmaci ed è anche maggiormente predisposta alle interazioni tra i farmaci.

L'asma necessita di corticosteroidi inalatori ad alte dosi (ICS) e di  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e, nonostante questo trattamento, può rimanere sintomatico. Ciò aumenta il rischio di esacerbazioni

gravi e frequenti, di ricoveri in ospedale e comporta costi sanitari elevati. L'asma grave comprende diversi fenotipi che possono avere differenti risposte al trattamento. Tra questi, il fenotipo eosinofilo descrive una condizione di propensione alle esacerbazioni e predisposizione all'instabilità dei sintomi con riduzione della funzione polmonare; per questo motivo, la maggior parte dei nuovi trattamenti biologici ha come *target* l'infiammazione eosinofila.

L'interleuchina-5 (IL-5) è il principale mediatore della cascata infiammatoria nell'asma eosinofilo. La IL-5 esercita i suoi effetti legandosi in modo specifico alla catena alfa del recettore della IL-5 (IL-5R) e agisce controllando lo sviluppo, la maturazione e l'attivazione degli eosinofili nel midollo osseo, così come la successiva mobilitazione e sopravvivenza. È stato ampiamente dimostrato che i trattamenti anti-IL-5, che causano una riduzione dell'eosinofilia, sono efficaci nei pazienti con asma grave e sintomi non controllati. Inibendo le vie infiammatorie coinvolte nell'attivazione degli eosinofili, che hanno un ruolo prominente nella risposta infiammatoria di tipo 2, questi farmaci offrono nuove terapie aggiuntive verso una più ampia popolazione di pazienti con asma grave che non rispondono o non sono completamente controllati dal trattamento tradizionale. È quindi fondamentale stabilire chi può beneficiare di questi approcci.

### **I trattamenti biologici per asma grave negli anziani**

Gli studi più recenti sull'efficacia dei farmaci biologici hanno gradualmente considerato come eleggibile una popolazione composta da partecipanti di età superiore ai 65 anni. Tuttavia, è impossibile accertare nei singoli studi se, e in che misura, la risposta al trattamento biologico sia influenzata

dall'invecchiamento. Infatti, la proporzione di anziani negli studi randomizzati controllati (RCT) non è sufficiente per consentire la valutazione dell'efficacia e della sicurezza delle terapie anti-IL-5/IL-5R in partecipanti anziani. I dati sull'efficacia e sicurezza dei farmaci per l'asma nelle età più avanzate sono limitati perché questi pazienti sono spesso esclusi dagli studi clinici.

Come detto, non esistono in letteratura studi specificamente volti a esplorare il ruolo degli anticorpi monoclonali nell'asma grave dell'anziano, se non osservazioni indirette o *case report*. La conseguenza più importante della scarsa numerosità di studi clinici sull'asma in età geriatrica risiede nel fatto che si applicano su individui anziani, spesso con polipatologie e problematiche di interazione farmacologica e di aderenza alla terapia, strategie e modalità terapeutiche testate esclusivamente su popolazioni giovani. Recentemente, è stato pubblicato uno studio che si proponeva di valutare se l'efficacia degli anticorpi monoclonali (mAB) anti-IL-5/IL-5R potesse essere influenzata dall'età dei soggetti arruolati negli RCT; l'approccio della metanalisi è stato scelto per aumentare la precisione dell'effetto stimato dell'intervento e testare il ruolo dei fattori potenzialmente modificanti. In questa analisi, è stato esplorato se negli RCT che includono anche soggetti più anziani (di età superiore o uguale ai 65 anni) l'età potesse rappresentare un fattore indipendente in grado di influenzare l'impatto dei mAB anti-IL-5/mAB anti IL-5R sul rischio di esacerbazioni dell'asma e sulle variazioni della funzione respiratoria, espressa in termini di FEV<sub>1</sub>.

Nello studio in questione, la rivisitazione della letteratura è stata eseguita sui principali database (Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov e EU

Clinical Trials Register) e il metodo *Patient, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO) è stato utilizzato per sviluppare la strategia di ricerca. Su un totale di 34 studi sono stati ottenuti dati riferibili a 5.763 pazienti asmatici gravi (63,9% trattato con mAB anti-IL-5/IL-5R, 36,1% trattato con placebo). I pazienti con più di 65 anni erano il 9,62% (554 soggetti) (Tabella 1).

L'analisi di meta-regressione ha mostrato che l'età non modula l'efficacia dei mAB anti-IL-5/IL-5R contro il rischio di esacerbazione né nella popolazione generale (coefficiente -0,007;  $p = 0,89$ ) né nei pazienti con alta conta di eosinofili nel sangue (coefficiente 0,075;  $p = 0,30$ ). L'età non ha modulato l'efficacia dei mAB anti-IL-5/IL-5R rispetto alle variazioni del FEV<sub>1</sub> (coefficiente -7,15;  $p = 0,190$ ), il punteggio dell'*Asthma Control Questionnaire* - ACQ (coefficiente -0,01;  $p = 0,722$ ), il pun-

teggio del *St. George's Respiratory Questionnaire* - SGRQ (coefficiente -1,22;  $p = 0,697$ ), il punteggio dell'*Asthma Quality-of-Life Questionnaire* - AQLQ (coefficiente -0,01;  $p = 0,834$ ), il *Total Asthma Symptom Score* - TASS (coefficiente 0,05;  $p = 0,354$ ), l'uso di glucocorticoidi orali (coefficiente -0,03,  $p = 0,830$ ) e l'uso di  $\beta_2$ -agonisti a breve azione (SABA) al bisogno (coefficiente 0,07;  $p = 0,389$ ). Atopia, comorbilità, corticosteroidi orali e abitudine al fumo non hanno rappresentato significativi modificatori di effetto ( $p > 0,05$ ) e, quindi, non sono stati fonte di distorsione.

### Sicurezza ed efficacia

Riassumendo, l'asma nell'anziano è tutt'altro che raro e l'eterogeneità dell'espressione clinica è multidimensionale, ponendo problemi diagnostici e gestionali. Tra i fattori peculiari dell'asma nell'anziano, l'età di esor-

STUDI	N. PAZIENTI RANDOMIZZATI	FASCIA D'ETÀ	CONTA DEGLI EOSINOFILI NEL SANGUE	ESACERBAZIONE/ ANNO	FEV <sub>1</sub> % PREDETTO
<b>Mepolizumab</b>					
ORTEGA E COLL. (2014)	576	12-81	290 ± 1.050	3,8 ± 2,7	59,3 ± 7,5
BEL E COLL. (2014)	135	16-74	250 ± 1.245 cell/ $\mu$ l	3,3 ± 3,4	59,6 ± 17,0
CHUPP GL E COLL. (2017)	556	≥12	234 (≥ 150 cell/ $\mu$ l) 186 (≥ 300 cell/ $\mu$ l)	2,9 ± 1,9	55,5 ± 14,4
<b>Benralizumab</b>					
BLEECKER E COLL. (2016)	1.205	12-75	390 Q4W 360 Q8W	2,9 ± 1,8 Q4W 2,8 ± 1,5 Q8W	57,4% ± 14,1 Q4W 56,1% ± 14,6 Q8W
FITZGERALD E COLL. (2016)	1.306	12-75	370 Q4W 400 Q8W	2,7 (1,9) Q4W 2,7 (1,4) Q8W	58,9% ± 14,8 Q4W 57,9% ± 14,9 Q8W
NAIR E COLL. (2017)	220	18-75	462 Q4W 437 Q8W	2,8 ± 2,0 Q4W 3,1 ± 2,8 Q8W	57,4 ± 18,0 Q4W 59,0 ± 17,9 Q8W
FERGUSON E COLL. (2017)	351	18-75	205	0,3 ± 0,8	69,7% ± 10,9
<b>Reslizumab</b>					
CASTRO E COLL. (2015)	489	12-75	696	1,9 ± 1,6	63,6 ± 18,6
BJERMER E COLL. (2016)	315	12-75	648	57%	70,4
CORREN E COLL. (2016)	496	18-65	281	66 (%)	66,8

**Tabella 1.** Sunto delle caratteristiche di base degli studi inclusi nell'analisi (mod. da Principe et al.). Q4W = ogni 4 settimane; Q8W = ogni 8 settimane.

dio costituisce uno dei principali determinanti del fenotipo asmatico, condizionando soprattutto la risposta alla terapia. La diffusione delle conoscenze sui meccanismi fisiopatologici e biologici dell'asma in questa fascia di età è fortemente auspicata. In questo contesto, l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci biologici per l'asma grave non controllato ha portato all'esplorazione dei fattori che potrebbero influenzare la risposta al trattamento: a questo proposito, le alterazioni associate all'età potrebbero giocare un ruolo rilevante. La letteratura corrente consente di affermare che l'età non condiziona l'efficacia dei mAB anti-IL-5/IL-5R in RCT condotti in asmatici gravi eosinofili. Questo è vero quando si valuta la riduzione delle esacerbazioni e il miglioramento della funzione polmonare, così come i miglioramenti clinici e della qualità della vita. Pertanto l'uso di farmaci biologici in una popolazione caratterizzata da maggiore gravità e difficoltà al trattamento potrebbe migliorare fortemente gli esiti del trattamento dell'asma. È auspicabile che la popolazione asmatica delle fasce di età più avanzata, storicamente esclusa dall'arruolamento negli studi clinici, possa al pari delle popolazioni più giovani, beneficiare di farmaci di nuova generazione. Uno sforzo comune va infatti condotto per assicurare gli operatori sanitari di settore, il paziente e i suoi caregiver sulla sicurezza ed efficacia dei farmaci biologici.

## Bibliografia di riferimento

- BATTAGLIA S, BASILE M, SPATAFORA M, SCICILONE N. Are asthmatics enrolled in randomized trials representative of real-life outpatients? *Respiration* 2015;89:383-9.
- BEL EH, WENZEL SE, THOMPSON PJ, ET AL.; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
- BJERMER L, LEMIERE C, MASPERO J, ET AL. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016;150:789-98.
- BLEECKER ER, FITZGERALD JM, CHANEZ P, ET AL.; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
- CASTRO M, ZANGRILLI J, WECHSLER ME, ET AL. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
- CHUNG KF, WENZEL SE, BROZEK JL, ET AL. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- CHUPP GL, BRADFORD ES, ALBERS FC, ET AL. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
- CORREN J, WEINSTEIN S, JANKA L, ET AL. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016;150:799-810.
- FERGUSON GT, FITZGERALD JM, BLEECKER ER, ET AL.; BISE Study Investigators. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:568-76.
- FITZGERALD JM, BLEECKER ER, NAIR P, ET AL.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
- Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2021.* Fontana (U.S.A.): Global Initiative for Asthma, 2021.
- NAIR P, WENZEL S, RABE KF, ET AL.; ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
- ORAKA E, KIM HJ, KING ME, CALLAHAN DB. Asthma prevalence among US elderly by age groups: age still matters. *J Asthma* 2012;49:593-9.
- ORTEGA HG, LIU MC, PAVORD ID, ET AL.; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
- PRINCIPE S, BENFANTE A, CALZETTA L, ET AL. Age does not affect the efficacy of anti-IL-5/IL-5R in severe asthmatics. *World Allergy Organ J* 2019;12:100081.