

# L'asma grave nell'era dei biologici

**Marcello Cottini<sup>1</sup>**

**Alvise Berti<sup>2</sup>**

**Carlo Lombardi<sup>3</sup>**

## Inquadramento dell'asma grave

### *Definizione ed epidemiologia*

L'asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree che colpisce circa 339 milioni di persone in tutto il mondo. Si stima che dal 3 al 10% circa della popolazione con asma sia affetto da asma grave. Nel 2014 la Task Force ATS/ERS (European Respiratory Society/American Thoracic Society) ha definito come asma grave, in pazienti con età  $\geq 6$  anni, l'asma che nell'anno precedente ha richiesto alti dosaggi di steroidi inalatori più almeno un secondo farmaco *controller* (*step 4-5* della Global Initiative for Asthma - GINA)<sup>1</sup> e/o, per la metà o più del tempo nell'anno precedente, ha richiesto terapia con corticosteroidi orali (OCS), per evitare che l'asma diventi non controllato o risul-

ti non controllato nonostante la terapia.<sup>2</sup> Il termine asma grave esclude un numero non ristretto di pazienti con asma di difficile controllo, nei quali la malattia è però decisamente migliorata dall'ottimizzazione dell'aderenza alla terapia, dalla corretta esecuzione dei farmaci, dall'identificazione dei fattori scatenanti e dei fattori di rischio modificabili, che aumentano il rischio di esacerbazioni, e dal trattamento delle frequenti comorbilità.<sup>3</sup> Nei pazienti con asma grave risulta più frequente uno scarso controllo della patologia (nell'asma di tipo moderato, il livello di asma non controllato è stimato intorno al 35%, ma nell'asma grave il non controllo supera il 60% dei pazienti) e questo può portare a una dipendenza da OCS. L'utilizzo di cortisone orale nella cura dell'asma grave comporta pertanto gravi conseguenze per la salute dei pazienti ed enormi costi di gestione sanitaria. Ogni anno in Italia si spendono infatti oltre 41 milioni di euro per curare gli effetti collaterali derivanti dalla terapia con corticosteroidi orali, solo per i pazienti con asma grave. Le strategie per ridurre al minimo il bisogno di OCS rappresentano, pertanto, una priorità elevata.

<sup>1</sup> Specialista in Allergologia, Immunologia Clinica e Malattie Apparato Respiratorio, Bergamo [cottinimarcello@gmail.com](mailto:cottinimarcello@gmail.com)

<sup>2</sup> U.O.C. Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento; Dipartimento Scienze Biomolecolari, Università degli Studi di Trento, [alvise.berti@aps.n.it](mailto:alvise.berti@aps.n.it)

<sup>3</sup> Unità di Allergologia, Immunologia e Malattie Respiratorie, Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Brescia, [carlo.lombardi@poliambulanza.it](mailto:carlo.lombardi@poliambulanza.it)

### Definizione dei fenotipi-endotipi nei pazienti con asma grave e ruolo essenziale dello pneumologo

L'asma bronchiale si presenta come una patologia infiammatoria cronica eterogenea proprio in virtù della presenza di multipli meccanismi patogenetici (endotipi) che sono alla base delle diverse manifestazioni cliniche del paziente (fenotipi)<sup>4</sup>: un asma di tipo 2 (T2-high) e un asma non di tipo 2 (T2-low). Gli asmatici con elevata espressione di geni di tipo 2 sono fenotipicamente caratterizzati dalla presenza di eosinofilia e/o atopia (IgE totali elevate e presenza di IgE specifiche), elevata reattività bronchiale e ottima risposta alla terapia steroidea. Il fenotipo molecolare non-T2 presenta invece una flogosi neutrofila o paucigranulocitica, senza atopia, e presenza di rimodellamento delle vie aeree piuttosto che reattività bronchiale, con scarsa risposta agli steroidi (Figura 1). Questi risultati sono stati confermati da numerosi lavori che hanno ampliato l'analisi anche ai pazienti con asma grave, dove sono talora presenti anche quadri infiammatori

“misti” (contemporanea presenza di flogosi eosinofila e neutrofila, con concomitante attivazione dei linfociti Th2 e Th17), soprattutto in pazienti non controllati.

Negli ultimi anni sono stati individuati alcuni cluster di soggetti con asma grave:

- ▶ asma allergico a esordio precoce moderato-grave (coordinato dai linfociti Th2);
- ▶ asma eosinofilo allergico o non allergico grave a esordio nell'età adulta (coordinato dal gruppo 2 delle innate lymphoid cell, ILC2);
- ▶ asma grave non allergico non eosinofilo (paucigranulocitico o, prevalentemente, neutrofilo) a esordio in età adulta.

È attualmente ritenuto che l'asma grave si associ preferenzialmente a un fenotipo T2-high<sup>5</sup>, associato a eosinofili del sangue  $\geq 150/\mu\text{l}$  e/o FeNO  $\geq 20$  ppb e/o eosinofili nell'espettorato  $\geq 2\%$  e/o asma clinicamente indotto da allergeni.

Da quanto detto, appare pertanto di importanza cruciale il ruolo dello pneumologo nel processo di feno/endotipizzazione del paziente con asma grave.

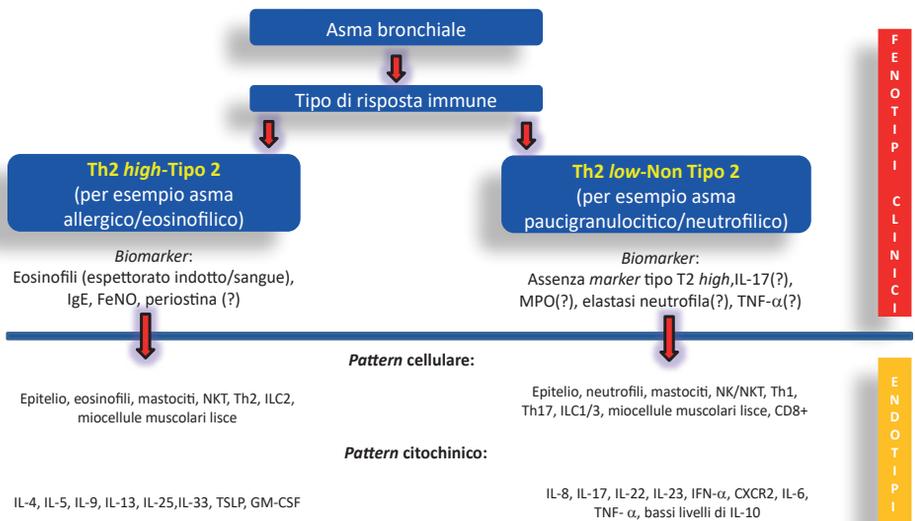


Figura 1. Fenotipi clinici, endotipi e substrato fisiopatologico/citochinico.

## Terapia biologica dell'asma tipo 2

In base alle recenti raccomandazioni GINA sull'approccio terapeutico all'asma, gli agenti biologici devono attualmente trovare indicazione per i pazienti che continuano ad avere sintomi nonostante l'uso di farmaci standard di controllo giornaliero inseribili nello *step 5* di gravità.<sup>1</sup>

I benefici principali determinati dagli agenti biologici sono: una diminuzione della frequenza delle esacerbazioni asmatiche, delle visite al Pronto Soccorso e dei ricoveri ospedalieri, nonché della necessità di utilizzo degli steroidi per via orale. Altri benefici includono la riduzione dei sintomi dell'asma, il miglioramento dei parametri di funzionalità respiratoria, la riduzione del dosaggio di altri farmaci utilizzati, come i *controller* e i *reliever*, e il loro favorevole impatto sull'assenteismo/presenteismo scolastico e lavorativo. Infine, dato molto rilevante nell'ottica della medicina *patient-centred*, i farmaci biologici hanno dimostrato di migliorare la qualità della vita dei pazienti con asma grave.<sup>6</sup>

Attualmente sono disponibili a livello internazionale cinque agenti biologici approvati per l'asma: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e dupilumab, con molti altri attualmente in fase di sviluppo. Eccetto reslizumab, che è somministrabile per via endovenosa e non è attualmente disponibile in Italia, tutti gli altri agenti biologici sono somministrabili per via sottocutanea. La frequenza di somministrazione è diversa e varia da due a otto settimane, secondo l'agente biologico utilizzato. La somministrazione avviene solitamente in clinica in Centri specialistici, come gli *Asthma Center*, ma sono già stati prodotti vari studi che hanno dimostrato la fattibilità dell'auto-somministrazione *home setting*, utilizzando le siringhe *prefilled* o l'*auto-injector* da parte dei pazienti.

## Omalizumab

Omalizumab è stato il primo agente biologico utilizzabile nel trattamento dell'asma. In Italia, l'omalizumab è approvato per il trattamento dell'asma allergico grave non controllato negli adulti e nei bambini dai 6 anni in su. Viene somministrato per via sottocutanea in base al peso corporeo e al livello di IgE totali. Omalizumab inibisce il legame delle IgE ai recettori ad alta e bassa affinità, interferendo efficacemente con la risposta immunitaria nei pazienti asmatici atopici, migliorando significativamente il controllo dei sintomi e prevenendo con successo le esacerbazioni.

## Mepolizumab

È un anticorpo monoclonale (IgG umanizzato, sottoclasse 1, catena leggera k) anti-IL-5 ed è somministrato per via sottocutanea alla dose di 100 mg ogni 4 settimane. Mepolizumab è un antagonista dell'IL-5 e ne inibisce il legame alla subunità alfa del recettore situato sulla superficie cellulare degli eosinofili. In questo modo l'attivazione degli eosinofili, la loro maturazione, il reclutamento e la sopravvivenza vengono effettivamente inibiti.

In particolare, è stata dimostrata una significativa riduzione delle esacerbazioni, dell'uso degli OCS e un miglioramento del controllo dell'asma.

Un'ulteriore analisi ha definito che un'eosinofilia ematica  $\geq 150$  cellule/ $\mu$ l all'inizio del trattamento, o  $\geq 300$  cellule/ $\mu$ l in qualsiasi momento dell'ultimo anno, potevano rappresentare un'adeguata soglia per prevedere una riduzione clinicamente rilevante delle esacerbazioni d'asma, con la riduzione del tasso di esacerbazione che appare tanto più marcata quanto più alto è il numero di eosinofili ematici.

### **Benralizumab**

Benralizumab è un anticorpo monoclonale afucosilato umanizzato (IgG1, kappa) che si lega alla subunità alfa del recettore umano per l'interleuchina 5 (IL-5R $\alpha$ ) con alta affinità e specificità. Il recettore IL-5 è espresso specificamente sulla superficie di eosinofili e basofili. L'assenza di fucosio nel dominio Fc di benralizumab determina alta affinità per recettori Fc $\gamma$ RIII su cellule effettrici immunitarie, fra cui le cellule *natural killer* (NK). Questo effetto provoca l'apoptosi di eosinofili e basofili mediante una citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC) potenziata, che riduce l'infiammazione eosinofila.

È somministrato come iniezione SC da 30 mg ogni 4 settimane per le prime 3 dosi; le successive iniezioni di mantenimento possono essere distanziate a intervalli di 8 settimane (con possibilità di autosomministrazione a domicilio). È documentata l'efficacia di benralizumab nel ridurre la frequenza delle esacerbazioni e nel migliorare i parametri di funzionalità polmonare nei pazienti con asma eosinofilo non adeguatamente controllato, dimostrando di avere un significativo effetto sulla riduzione dell'uso di steroidi orali e sulla frequenza delle esacerbazioni.

### **Reslizumab**

Reslizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-5 umanizzato che si lega all'IL-5 circolante con alta affinità e impedisce che l'IL-5 si leghi al suo recettore. Reslizumab ha ricevuto l'approvazione della FDA per il trattamento di asma grave nel 2017 e viene somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane a un dosaggio di 3,0 mg/kg. In uno studio randomizzato di fase III del 2016, reslizumab ha dimostrato di migliorare la funzione polmonare, i sintomi e controllo dell'asma, la qualità della vita in

asmatici (*range* d'età 12-75 anni) non adeguatamente controllati e con conta degli eosinofili nel sangue periferico > 400 cellule/ $\mu$ l. I pazienti in trattamento attivo hanno avuto miglioramenti significativi del FEV<sub>1</sub> e dei questionari ACQ e AQLQ.

### **Dupilumab**

Dupilumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che ha come *target* la catena  $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ ) comune ai recettori di IL-4 (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) e di IL-13 (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ) esercitando antagonismo per la parte comune dei recettori IL-4 e IL-13 e bloccando gli effetti di entrambe le citochine, che sono coinvolte nell'infiammazione T2-*high*. Dupilumab è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per pazienti dai 12 anni in su con asma eosinofilo e asma steroide-dipendente (indipendentemente dal fenotipo/endotipo). Anche la Commissione europea ha approvato l'utilizzo di dupilumab in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento nell'asma grave con infiammazione di tipo 2, caratterizzato da livelli aumentati di eosinofili nel sangue e/o di ossido nitrico esalato (FeNO), non adeguatamente controllato con un dosaggio elevato di un corticosteroide inalatorio in aggiunta a un altro farmaco per il trattamento di mantenimento. Dupilumab viene somministrato alla dose iniziale di 400 mg SC, per poi proseguire alla dose di 200 mg ogni due settimane. Per i pazienti steroide-dipendenti, oppure che hanno comorbidità di dermatite atopica (DA) o di poliposi nasale, si utilizzano 600 mg come dose iniziale di carico, seguita da 300 mg ogni due settimane. Dupilumab, infatti, è anche indicato per il trattamento della DA moderata-grave e per il trattamento della poliposi nasale grave. È permessa l'autosomministrazione con

siringa pre-riempita a domicilio per la facilità d'uso, dopo un corretto *training* da parte di operatori sanitari.

### Conclusioni

I recenti progressi nel comprendere i meccanismi fisiopatologici e la sempre più adeguata caratterizzazione dei fenotipi/en-

dotipi alla base dell'asma grave hanno permesso di affinare la selezione dei pazienti eleggibili a trattamenti sempre più personalizzati con farmaci biologici, ovvero i pazienti T2-high. Una delle tappe fondamentali è stato l'utilizzo dei nuovi agenti biologici attivi nella modulazione dell'asma T2-high (Tabella 1).

AGENTE BIOLOGICO	RIDUZIONE ESACERBAZIONI	MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONALE POLMONARE	RIDUZIONE USO DI STEROIDI ORALI (OCS)	NOTE COMMENTI
<b>Omalizumab (IgE)</b>	25%	±	-	Approvato anche per orticaria cronica idiopatica
<b>Mepolizumab (IL-5)</b>	50%	+	++	Approvato anche per EGPA (FDA-EMA)
<b>Reslizumab (IL-5)</b>	50%	++	-	Dosaggio <i>weight-base</i> ; non disponibile in Italia
<b>Benralizumab (IL-5R)</b>	50%	++	++	Comodità uso (ogni 8 settimane)
<b>Dupilumab (IL-4/IL-13)</b>	50%	++	++	Approvato anche per poliposi nasale e dermatite atopica

**Tabella 1.** Agenti biologici disponibili per l'asma severo (mod. da Viswanathan RK et al.<sup>6</sup>). EGPA = *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*; IL = interleuchina.

Al momento non sono disponibili opzioni biologiche per l'asma grave non di tipo 2. Questi studi hanno anche portato a chiarire l'impatto delle nuove terapie biologiche su alcune comorbilità, come la rinosinusite con poliposi nasale e la DA, frequentemente associate all'asma grave T2-high. Tutti questi risultati indicano che in futuro ci sarà più di un'opzione di trattamento per ogni paziente affetto da asma grave, ma ulteriori ricerche saranno necessarie per chiarire gli attuali irrisolti *unmet need*, come stabilire i criteri per la categorizzazione di ogni paziente, cruciale la presenza o meno di comorbilità, la scelta di un agente biologico rispetto a un altro, la durata ottimale del trattamento e gli aspetti della sicurezza a lungo termine.<sup>6</sup>

### Bibliografia

- 1) Global Initiative for Asthma (GINA). 2021 *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- 2) 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.
- 3) Global Initiative for Asthma (GINA). *Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management*. 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
- 4) PETERS MC, MEKONNEN ZK, YUAN S, ET AL. *Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma*. J Allergy Clin Immunol 2014;133:388-94.
- 5) JACKSON DJ, BUSBY J, PFEFFER PE, ET AL.; on behalf of the UK Severe Asthma Registry. *Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era*. Thorax 2021;76:220-7.
- 6) VISWANATHAN RK, BUSSE WW. *How to compare the efficacy of biological agents in asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;125:137-49.