

# Medicina personalizzata ed asma

## Personalized medicine and asthma

### Riassunto

Le sempre più approfondite conoscenze sulla biologia molecolare ed i meccanismi eziopatogenetici dell'asma hanno permesso di identificare in maniera esauriente e completa i suoi numerosi fenotipi ed endotipi, in particolare per quanto riguarda l'asma grave refrattario. Nell'ambito delle terapie innovative, per molti anni abbiamo avuto a disposizione solo omalizumab per venire incontro alle esigenze non soddisfatte di uno specifico gruppo di pazienti con asma grave allergico non controllato; più di recente è stata introdotta la termoplastica bronchiale, procedura endoscopica promettente, ma con ancora molti punti da chiarire in maniera più approfondita. A breve saranno disponibili altri anticorpi monoclonali, in particolare quelli rivolti verso il blocco della IL-5 ed altri ancora arriveranno nel prossimo futuro, ma questa improvvisa abbondanza di opzioni terapeutiche, a volte parzialmente sovrapponibili fra loro, rende fondamentale identificare nuovi biomarker economici e validati, utili per guidare il clinico nella selezione dei pazienti e dei trattamenti a loro più adatti, cercando auspicabilmente di definirne quando possibile la durata. Tutto questo senza dimenticare gli aspetti farmaco-economici visto l'elevato costo diretto delle nuove terapie, onde evitare sprechi di preziose risorse soprattutto in un contesto socio-economico come quello attuale.

### Summary

*The increasing knowledge about molecular biology and pathogenetic mechanisms of asthma have led to a thorough definition of different phenotypes and endotypes, particularly in severe refractory asthma. For several years we have had only omalizumab as innovative therapy to meet the needs of a specific group of patients with severe uncontrolled allergic asthma. Most recently, bronchial thermoplasty has been introduced, a promising endoscopic procedure, but with still many points to be clarified on its mechanism of action. New monoclonal antibodies are being launched for the clinical setting, particularly those targeting the IL-5 block and still others will come in the near future. This recent abundance of treatment options, sometimes partially overlapping in their effects, makes it essential to validate new biomarkers to guide the clinician in selecting the most appropriate therapy for the individual patient and possibly to define the correct duration of treatments. All this without forgetting the high direct cost of these new therapies, in order to avoid waste of valuable resources especially in the present context of socio-economic restriction.*

### Introduzione

Negli ultimi anni stiamo assistendo ad un grande sviluppo delle conoscenze sui meccanismi eziopatogenetici e sui fenotipi dell'asma nell'ambito della biologia molecolare e dell'immunogenetica, grazie alle quali è stato possibile sviluppare nuovi approcci terapeutici, farmacologici e non, per il trattamento dei diversi fenotipi asmatici. Tutto questo permette di venire sempre più incontro alle esigenze non soddisfatte di pazienti spesso con scadente qualità di vita e controllo dell'asma, e afflitti dagli effetti collaterali degli steroidi

sistemici, senza dimenticare l'elevato impatto in termini di assorbimento di risorse economiche come conseguenza del frequente ricorso alle strutture sanitarie.

Nell'ambito dei nuovi approcci terapeutici, per circa un decennio abbiamo avuto a disposizione solo omalizumab come terapia biologica, rivolta oltretutto verso uno specifico sottogruppo di pazienti con asma grave allergico IgE-mediato non controllato. In questo ambito, l'anticorpo monoclonale anti-IgE è risultato molto efficace ed ha permesso di cambiare realmente la storia clinica di pazienti prima condannati ad una vita spesso estremamente limitata e



Francesco Menzella<sup>1</sup> (foto)  
Mirco Lusuardi<sup>2</sup>  
Carla Galeone<sup>1</sup>  
Nicola Facciolongo<sup>1</sup>  
Luigi Zucchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa di Pneumologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare e di Area Critica, Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia; <sup>2</sup> Riabilitazione Respiratoria, Ospedale S. Sebastiano di Correggio (RE)

### Parole chiave

Asma grave • Fenotipi • Anticorpi monoclonali • IL-5 • Termoplastica bronchiale • Biomarkers

### Key words

Severe asthma • Phenotypes • Monoclonal antibodies • IL-5 • Bronchial thermoplasty • Biomarkers

Ricevuto il 8-8-2016.

Accettato il 6-9-2016.



Francesco Menzella  
Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS  
viale Risorgimento, 80  
42123 Reggio Emilia  
francesco.menzella@asmn.re.it

gravosa a causa delle proprie condizioni respiratorie <sup>1</sup>, ma per molto tempo tutti i pazienti non idonei a questo trattamento o quelli ad esso non responsivi hanno dovuto attendere qualcosa di diverso. Le acque hanno iniziato a smuoversi solo di recente grazie ad una nuova opzione terapeutica, peraltro non farmacologica, come la termoplastica bronchiale (*Bronchial Thermoplasty*, BT). Si tratta di una terapia ancora controversa, ma con aspetti estremamente interessanti ed in gran parte da definire ed approfondire, che potrà essere applicata su più larga scala solo dopo un miglior chiarimento dei dubbi che ancora la accompagnano. Trattandosi di una metodica strumentale invasiva rimarrà comunque limitata a centri con adeguata esperienza e competenza <sup>2</sup>.

Sono poi in fase di studio nuove e promettenti terapie biologiche con meccanismi di azione e target molto differenti fra loro, alcune recentemente approvate per la commercializzazione o attualmente in via di registrazione come mepolizumab, anticorpo monoclonale anti IL-5 approvato da FDA ed EMA e che presto sarà disponibile nella pratica clinica <sup>3</sup>.

**La disponibilità di nuove terapie renderà sempre più importante la corretta selezione dei pazienti, che potrà essere agevolata dalla identificazione di nuovi biomarker.**

La disponibilità di nuove terapie renderà quindi sempre più importante la corretta selezione dei pazien-

ti, che potrà essere agevolata dalla identificazione di nuovi biomarker, anche allo scopo di ridurre i *drop-out* terapeutici indirizzando i pazienti verso il trattamento più adatto.

In questa review approfondiremo gli aspetti che abbiamo accennato precedentemente, soffermandoci sui trattamenti in fase più avanzata di sviluppo o maggiormente interessanti dal punto di vista concettuale o pratico, discutendo anche gli aspetti di *overlap* fra alcuni di essi e la loro applicazione nella pratica clinica (Tabella I).

## Dalla fenotipizzazione dell'asma alla medicina personalizzata

È noto come i pazienti con asma presentino diversi livelli di gravità della loro patologia, ma soprattutto diversi e numerosi fenotipi ed endotipi <sup>4</sup>.

**I pazienti con asma presentano diversi livelli di gravità della loro patologia, ma soprattutto diversi e numerosi fenotipi ed endotipi.**

Questa suddivisione si basa principalmente sulle diverse caratteristiche cliniche ed immunologiche, partendo dalla principale differenziazione in asma allergico e non allergico. Da qui si passa alla tipizzazione della flogosi delle vie aeree, di tipo eosinofilo e non eosinofi-

**Tabella I.** Nuovi approcci terapeutici nell'asma grave.

Farmaco/trattamento	Molecola/dispositivo	Modalità di somministrazione	Popolazione di trattamento
• Omalizumab	Anticorpo monoclonale anti-IgE. Lega dominio Ce3 delle IgE libere	Iniezione sottocute	Asma allergico, livelli IgE totali al basale > 30 e < 1500 IU/ml, sensibilizzazione ad allergeni perenni
• Quilizumab	Anticorpo monoclonale anti-IgE. Lega segmento M1 delle IgE di membrana	Iniezione sottocute	Asma allergico - rinite, sensibilizzazione ad allergeni perenni
• Mepolizumab	Anticorpo monoclonale anti-IL-5 non glicosilato di tipo IgG1	Iniezione sottocute	Asma eosinofilo con eosinofilia periferica > 300 cell/mL, sindrome ipereosinofila idiopatica, Churg-Strauss o EGPA, asma eosinofila
• Benralizumab	Anticorpo monoclonale anti-IL-5 afucosilato di tipo IgA1	Iniezione sottocute	Asma eosinofilo con eosinofilia periferica > 300 cell/mL
• Reslizumab	Anticorpo monoclonale anti-IL-5 di tipo IgG4/k	Somministrazione endovenosa	Asma non controllato ed eosinofilo
• Dupilumab	Anticorpo monoclonale anti-IL-4 R (recettore)	Iniezione sottocute	Dermatite atopica, asma e poliposi nasale
• Lebrikizumab	Anticorpo monoclonale anti-IL13	Iniezione sottocute	Asma severo/asma severo allergico
• Fevipirant	Antagonista selettivo del CRTH2, recettore delle PGD2	Somministrazione orale	Asma eosinofilo severo con eosinofilia periferica > 250 cell/mL
• Termoplastica bronchiale	Procedura endoscopica con emissione di radiofrequenze a 65° mediante un catetere monouso di 2,0 mm di diametro	Tre procedure eseguite ad intervalli di 21 giorni, trattati lobo polmonare inferiore sinistro, lobo polmonare inferiore destro, lobi superiori	Asma grave refrattario

lo (in quest'ultimo caso suddivisa in neutrofila o pauci-granulocitica)<sup>5</sup>.

**Con il termine “endotipo” si intende un sottotipo di patologia definito da un unico e distinto meccanismo funzionale e fisiopatologico.**

È storia recente la definizione e descrizione degli endotipi<sup>6</sup>, termine con il quale si intende un sottotipo di patologia definito da un unico e distinto meccanismo funzionale e fisiopatologico che potrebbe permettere un migliore utilizzo dei farmaci esistenti grazie ad una migliore identificazione dei gruppi di pazienti eventualmente idonei ad essi e che potrà implementare lo sviluppo di nuove molecole<sup>6</sup>. Ogni singolo endotipo comprende diversi fenotipi asmatici, veri e propri “cluster fenotipici”, che necessitano però di ulteriori studi per una completa definizione<sup>7,8</sup>. La terapia guidata dai fenotipi potrà avere ulteriore impulso dalla futura applicazione della genomica, proteomica e trascrittomica, sottodiscipline della biologia dei sistemi grazie alle quali la strada verso la personalizzazione dei trattamenti sulla base dei dati biologici del singolo individuo è sempre più prossima<sup>9</sup>.

## L'asma IgE-mediato ed i farmaci anti-IgE

Nell'asma IgE-mediato, l'esposizione agli allergeni determina incremento dell'infiammazione con conseguente peggioramento della funzionalità respiratoria, ed il ruolo cardine in questo processo viene svolto dalle IgE stesse, il cui legame sui recettori ad alta (FcεRI) e bassa affinità (FcεRII o CD23), sulla superficie delle mastocellule e dei basofili determina degranolazione e conseguente liberazione di mediatori<sup>10</sup>.

Introdotta sin dal 2005 nella pratica clinica, omalizumab è un anticorpo monoclonale di origine murina (MAE11) costruito tramite il metodo di ibridazione di cellule somatiche che ha come caratteristica principale quella di presentare un paratopo in grado di legarsi ai recettori ad alta (FcεRI) e bassa affinità (FcεRII) di basofili e mastociti, inibendo la successiva degranolazione e attivazione dei mediatori cellulari<sup>11</sup>.

**Molti studi clinici con omalizumab hanno dimostrato la sua sicurezza ed efficacia, con riduzione fino al 50% delle esacerbazioni asmatiche, miglioramento della qualità della vita e riduzione nell'uso degli steroidi sistemici.**

Negli ultimi anni sono stati eseguiti molti studi clinici con lo scopo di valutarne l'efficacia in pazienti affetti da asma grave allergico e non controllato. Tali studi hanno dimostrato la sua efficacia e sicurezza con una riduzione significativa della frequenza delle esacerbazioni

asmatiche (fino al 50%) e miglioramento della qualità della vita<sup>12</sup>, oltre alla riduzione nell'uso degli steroidi sistemici<sup>12</sup>. La misurazione delle IgE totali combinate con il peso corporeo per determinare dosaggio e posologia ha reso tale trattamento come il primo a definire un nuovo approccio biologico per l'asma basato sull'uso di un biomarker, sia pur ampiamente noto<sup>13</sup>.

Alcuni autori hanno poi dimostrato una certa efficacia anche in pazienti con asma non allergico, per di più trattati per lunghi periodi<sup>14</sup>, dando credito all'ipotesi che esista una produzione locale di IgE anche senza una sensibilizzazione sistemica<sup>15</sup>. Altri autori ne hanno confermato l'efficacia in bambini con asma resistente residenti in centri urbani degli Stati Uniti<sup>16</sup> con significativa efficacia anche nella prevenzione delle riacutizzazioni autunnali, grazie ad una migliore risposta dell'IFN-α ai rinovirus<sup>17</sup>. Recentemente è stata approvata l'indicazione anche per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea<sup>18</sup>.

Sulla base dei dati attuali, è indicato per continuare il trattamento a tempo indeterminato, in quanto i livelli di IgE ed il numero dei recettori FcεRI tendono ad aumentare dopo 3-4 settimane dopo la sospensione di omalizumab; a tale riguardo, però, uno studio effettuato su un piccolo gruppo di pazienti trattati per 6 anni mostra una sostanziale stabilità dei benefici ottenuti dopo 3 anni dalla sospensione<sup>19</sup>. Recenti lavori italiani mostrano, inoltre, un certo incremento dei benefici clinici nel lungo periodo<sup>20</sup>, con un buon profilo costo-efficacia anche in termini di risparmio di risorse sanitarie<sup>20</sup>.

Considerati i limiti intrinseci di omalizumab, una logica evoluzione potrebbe essere quella di realizzare anticorpi monoclonali con maggiore avidità per le IgE, come ad esempio il quilizumab (RG7449), un nuovo monoclonale umanizzato che si lega al segmento M1 della IgE di membrana ed ha come target i linfociti B prima che essi si attivino per produrre le IgE. Il COSTA trial è uno studio di Fase II, randomizzato, *placebo-controlled*, in doppio cieco [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01582503] della durata di 36 settimane i cui risultati sono stati recentemente pubblicati e da cui è emerso come quilizumab presenti un buon profilo di sicurezza e determini una riduzione delle IgE specifiche sieriche del 40% senza però avere un impatto significativo su riacutizzazioni, funzionalità respiratoria e sintomi<sup>21</sup>.

Altri due trial hanno cercato di determinare sicurezza, farmacocinetica e attività sempre di quilizumab in pazienti affetti da rinite allergica (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01160861) e asma moderato (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01196039). In entrambi gli studi il trattamento è risultato tollerato ed ha comportato una riduzione significativa delle IgE sieriche specifiche persistente fino a 6 mesi dopo la sospensione delle somministrazioni, bloccando anche la generazione di nuove IgE dopo *challenge* allergenico e riducendo gli eosinofili nello sputo indotto di oltre il 50% rispetto al placebo<sup>22</sup>.

## Gli eosinofili e la IL-5

La maturazione dei granulociti eosinofili, il loro reclutamento e la sopravvivenza nelle vie respiratorie sono determinate da IL-3, GM-CSF, ma soprattutto dalla IL-5, che è la più importante interleuchina per la determinazione della flogosi eosinofila nelle vie aeree degli asmatici<sup>23</sup>. Essa induce la differenziazione finale delle cellule B attivate in cellule formanti anticorpi e potenza proliferazione e differenziazione dei precursori degli eosinofili in eosinofili maturi<sup>23</sup>. Da alcuni modelli sperimentali murini sembrerebbe coinvolta anche nel rimodellamento delle vie aeree, tanto che la somministrazione di anticorpi anti-IL-5 blocca quasi del tutto la fibrosi peribronchiale e sub-epiteliale indotta dall'inalazione di allergeni<sup>24</sup>.

**L'eosinofilia è presente in circa il 40-60% dei casi, con una correlazione diretta fra il livello di gravità dell'asma e la presenza di eosinofili.**

Gli eosinofili hanno un ruolo fondamentale in diverse patologie respiratorie croniche e possono influenzare la loro gravità<sup>23</sup>. Nell'asma l'eosinofilia è presente in circa il 40-60% dei casi, con una correlazione diretta fra il livello di gravità della patologia e la presenza di eosinofili ematici e nello sputo<sup>25</sup>.

L'eosinofilia è associata ad un'ampia varietà di condizioni, quali asma, malattie atopiche, infezioni da elminti, ipersensibilità da farmaci e neoplasie; per tali motivi sono in fase di studio numerosi anticorpi monoclonali anti-IL-5 come mepolizumab, benralizumab e reslizumab. Il primo è un anticorpo umanizzato IgG1 kappa non glicosilato che lega la IL-5 prevenendo il suo legame al recettore ed i cui primi studi hanno riguardato il trattamento della sindrome ipereosinofila idiopatica<sup>26</sup> e della sindrome di Churg-Strauss o granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA), nella quale si è verificata una significativa riduzione dell'uso dei corticosteroidi sistemici ed un buon controllo della malattia<sup>26</sup>.

**Mepolizumab riduce significativamente l'uso di steroidi sistemici ed il numero delle riacutizzazioni in pazienti affetti da asma grave con eosinofilia > 300 cellule/ $\mu$ L.**

Importanti trial hanno mostrato in maniera evidente come mepolizumab somministrato sia per via endovenosa che (soprattutto) sottocutanea riduca significativamente la necessità dell'uso di steroidi ed il numero delle riacutizzazioni in pazienti affetti da asma grave con eosinofilia > 300 cellule/ $\mu$ L con effetti positivi, anche se meno evidenti, sui parametri di funzionalità respiratoria<sup>27,28</sup>. In novembre e dicembre 2015 rispettivamente la U.S. Food and Drug Administration (FDA) e la European Medicines Agency (EMA) hanno approva-

to mepolizumab per il trattamento dell'asma grave eosinofilo alla dose di 100 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane.

**Benralizumab ha evidenziato buoni risultati soprattutto in termini di riduzione delle riacutizzazioni e dei mediatori infiammatori EDN ed ECP, oltre ad un calo significativo degli eosinofili ematici.**

Benralizumab (MEDI-563) è un anticorpo monoclonale afucosilato di tipo IgA1 che lega l'epitopo sulla subunità del recettore della IL-5. Benralizumab ha dimostrato di ridurre gli eosinofili ematici ed i loro precursori midollari tramite induzione di citotossicità cellulare mediata da anticorpi (ADCC)<sup>29</sup>, quindi con un meccanismo molecolare profondamente diverso da quello di mepolizumab. In trial clinici di fase 1 e 2 in pazienti con asma grave eosinofilo e valore degli eosinofili periferici > 300 cellule/ $\mu$ L, benralizumab per via sottocutanea ha evidenziato buoni risultati soprattutto in termini di riduzione delle riacutizzazioni e dei mediatori infiammatori EDN ed ECP, oltre ad un calo significativo degli eosinofili nel sangue periferico<sup>30,31</sup>.

L'altro mAb anti-IL-5 è reslizumab, studiato in pazienti con asma eosinofilo scarsamente controllato con evidenze di importante riduzione degli eosinofili nello sputo, significativo miglioramento della qualità della vita, del FEV<sub>1</sub> e del controllo della malattia in termini di riduzione delle riacutizzazioni<sup>32</sup>. Il miglioramento sintomatologico e della qualità di vita (*Quality of Life*, QoL) era apprezzabile peraltro anche in caso di concomitante poliposi nasale<sup>32</sup>. Il vero limite di quest'ultimo farmaco potrebbe essere la somministrazione endovenosa, poiché al momento esso è approvato solo con questa indicazione.

## Il blocco della IL-4/IL-13 e del recettore delle PGD2

Le funzioni principali della IL-4 ed IL-13 consistono nell'attivazione dello *switch* isotipico delle IgE da parte delle plasmacellule, nella proliferazione dei linfociti T, in particolare Th2, nella stimolazione dell'espressione di alcune molecole di adesione sulle cellule endoteliali (soprattutto VCAM-1) e nella stimolazione della contrattilità della muscolatura liscia bronchiale. Livelli elevati di IL-13 sono riscontrabili nello sputo e biopsie bronchiali di pazienti con asma grave, spesso non responsivi all'uso di steroidi sistemici ed inalatori a conferma del ruolo di questa citochina nella resistenza ai corticosteroidi<sup>33</sup>. Alcuni interessanti biologici in fase di sviluppo hanno come target proprio queste fondamentali citochine, e sono in particolare il dupilumab ed il lebrikizumab (Figura 1).

L'anticorpo monoclonale dupilumab inibisce l'effetto biologico sia di IL-4 sia di IL-13, prevenendo la



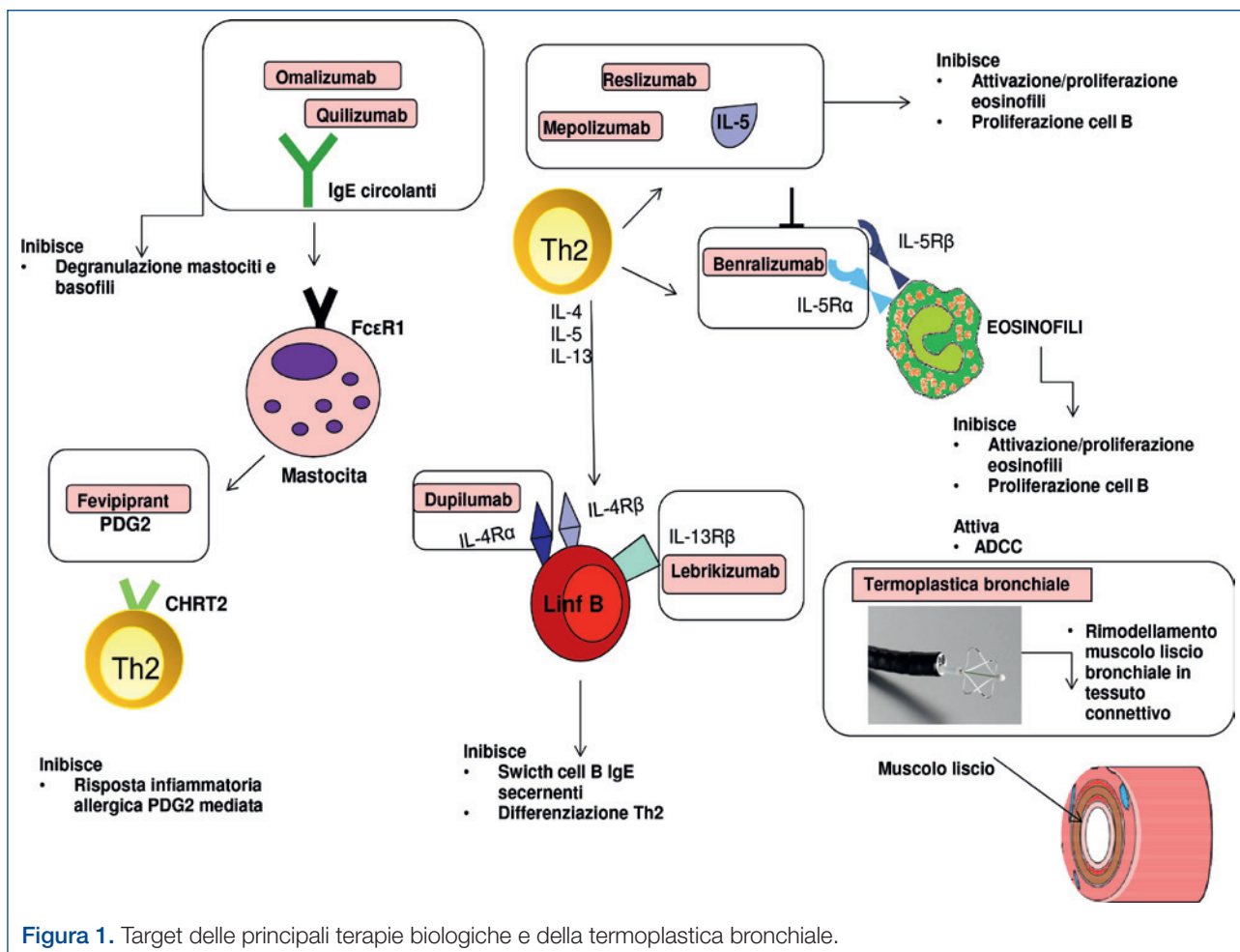


Figura 1. Target delle principali terapie biologiche e della termoplastica bronchiale.

loro interazione con la subunità  $\alpha$  del recettore della IL-4. Recenti studi hanno dimostrato come, in pazienti con asma grave refrattario, tale farmaco determini un significativo calo delle riacutizzazioni e migliori il controllo dei sintomi e la funzionalità polmonare, con concomitante riduzione dei biomarker infiammatori correlati all'attività dei linfociti Th2, ma con effetti indipendenti dal livello di eosinofilia sierica<sup>34</sup>. Sono attualmente in corso ulteriori studi con dupilumab somministrato a dosaggi variabili fra 100 e 300 mg per via sottocutanea che permetteranno di definire meglio il profilo di sicurezza ed efficacia di questa molecola<sup>34</sup>.

**Il lebrizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato avente come target specifico la IL-13.**

Il lebrizumab (MILR1444A) è un altro monoclonale umanizzato avente come target specifico la IL-13. Lebrizumab, a dosaggi variabili fra 125, 250 e 500 mg somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane, ha mostrato un miglioramento della funzionalità polmonare in ampi studi di fase 2 in pazienti con asma grave refrattario, con un miglioramento del controllo dei sintomi e riduzione delle riacutizzazioni, soprattutto nel gruppo con fenotipo allergico

con elevati livelli di periostina e ossido nitrico esalato (FeNO)<sup>35</sup>. Sono attualmente in fase di reclutamento ulteriori trial di fase 2 e 3 per chiarire meglio questi risultati.

Fevipirant (QAW039), un antagonista del recettore CRTH2 delle prostaglandine D2, è una interessante e peculiare molecola in fase di sviluppo con trial di fase 2 e 3 in corso di arruolamento su pazienti con asma grave allergico step 4-5 GINA 2016 non controllato, il quale ha la particolarità della somministrazione quotidiana per via orale a dosaggi fino a 500 mg. I dati preliminari confermano un buon profilo di sicurezza e miglioramento del FEV<sub>1</sub> soprattutto nei pazienti con ostruzione severa<sup>36</sup>.

## Nuovi orizzonti: la cascata apolipoproteina A-I/ABCA

Recenti dati hanno evidenziato come elevati livelli sierici di apoA-I siano stati associati ad una minore ostruzione delle vie aeree negli asmatici, e la somministrazione di peptidi mimetici dell'apoA-I abbia determinato, nel modello murino, la riduzione dell'infiammazione neutrofila ed eosinofila, oltre alla riduzione dell'iperresponsività e della metaplasia muco-cellula-

re<sup>37</sup>. Questi risultati permettono di ipotizzare che la cascata apoA-I/ABCA possa svolgere un ruolo protettivo nell'asma, per cui lo sviluppo clinico di peptidi mimetici dell'apoA-I potrebbe essere una strada presto percorribile.

## Non solo biologici: la termoplastica bronchiale

**La termoplastica bronchiale è una procedura endoscopica per il trattamento dell'asma grave refrattario, basata sull'erogazione di radiofrequenze a 65°.**

La termoplastica bronchiale (BT) è una procedura endoscopica approvata dall'FDA nel 2010 per il trattamento dell'asma grave refrattario, basata essenzialmente sull'erogazione di radiofrequenze a 65° tramite un catetere monouso con diametro di 2,0 mm introdotto nel canale operativo del fibrobroncoscopio. La BT viene completata dopo 3 procedure effettuate a distanza di circa 20 giorni l'una dall'altra, ed i numerosi trial e studi clinici hanno dimostrato la sua sicurezza a lungo termine e l'efficacia in termini di riduzione delle riacutizzazioni, miglioramento della qualità di vita e degli aspetti farmaco-economici<sup>38-39</sup>. Rimangono però ancora aperti molti dubbi circa la comprensione del reale meccanismo di azione, la selezione dei sub-fenotipi asmatici potenzialmente responsivi e sull'inquadramento di questa procedura non farmacologica nel contesto dei trattamenti biologici per l'asma grave. Saranno pertanto necessari ulteriori studi e trial clinici comparativi per spazzare via queste incertezze.

## I biomarker nella fenotipizzazione dell'asma

Nella pratica clinica la gestione dell'asma ed il relativo follow-up sono basati principalmente sui parametri di funzionalità respiratoria che determinano iperreattività ed ostruzione bronchiale, ma purtroppo questi dati non sempre correlano con livelli e tipologia di infiam-

mazione delle vie respiratorie. Fibrobroncoscopia e lavaggio broncoalveolare sarebbero il *gold standard* per definire l'infiammazione, ma sono purtroppo invasivi e non applicabili routinariamente<sup>40</sup>.

**La definizione dei fenotipi e degli endotipi asmatici sta orientando la ricerca di biomarker validati ed utili nel guidare le scelte terapeutiche.**

L'avvento dell'omalizumab ha dato una nuova spinta alla definizione dei fenotipi e degli endotipi asmatici anche mediante la ricerca di biomarker validati ed utili nel guidare le scelte terapeutiche, ma al momento non abbiamo ancora a disposizione qualcosa di realmente nuovo ed efficace tanto che per omalizumab ci si basa ancora sul livello delle IgE sieriche totali per la selezione del paziente e la predittività di risposta al farmaco (Tabella II). A questo proposito è dimostrato come alte percentuali di pazienti con grave ostruzione bronchiale presentino valori di IgE totali > 400 IU/mL<sup>41</sup> e che, al contrario, bassi livelli di IgE predicano scarsi benefici terapeutici nei confronti di omalizumab<sup>41</sup>.

Riguardo altri possibili biomarker, il livello della eosinofilia ematica è un parametro che correla efficacemente con la risposta agli anticorpi monoclonali anti-IL-5, soprattutto con valori > 300 o, meglio ancora, 500 cellule/ $\mu$ L<sup>27</sup>, mentre i dati sulla affidabilità del FeNO nella determinazione e nel follow-up della flogosi eosinofila sono ancora parzialmente controversi<sup>42</sup>. Un promettente nuovo biomarker sembra essere invece la periostina, una proteina di matrice extracellulare associata anch'essa con la flogosi eosinofila e studiata principalmente per predire la risposta e monitorare il trattamento con lebrikizumab ed omalizumab<sup>43</sup>. Anche in questo caso però la correlazione con l'infiammazione eosinofila non è risultata sempre univoca<sup>44</sup>, per cui sarà necessario ottenere ulteriori dati a riguardo (Tabella II).

A testimoniare l'enorme interesse nei confronti dei biomarker in grado di predire efficacia e guidare l'identificazione e la scelta delle terapie innovative esiste il progetto U-BIOPRED (*Unbiased BIOMarkers for the Prediction of REspiratory Disease outcomes*), finanziato dalla "European Commission Innovative Medicines Initiative of the European Union" e che ha proposto un approccio sistematico algoritmico al paziente con asma grave<sup>45</sup>.

**Tabella II.** Biomarker tradizionali e nuovi approcci nella fenotipizzazione dell'asma.

Metodica	Vantaggi	Svantaggi
• Broncoscopia con biopsie e lavaggio bronchioloalveolare (BAL)	Gold standard; efficace strumento diagnostico	Procedura invasiva non facilmente applicabile nella pratica clinica corrente
• Dosaggio eosinofili nell'espettorato	Marcatore specifico di infiammazione delle vie aeree	Campione di non facile raccolta
• Dosaggio eosinofili sierici	Campione facile da raccogliere	Utile soprattutto come valutazione combinata
• Dosaggio Ossido Nitrico esalato-FeNO	Facilmente misurabile	Risultati ancora parzialmente controversi
• Dosaggio periostina sierica	Facilmente misurabile	Risultati ancora controversi, non indicato in età pediatrica

## Conclusioni

L'incremento delle opzioni terapeutiche a disposizione per il trattamento dell'asma ha reso molto attuale il tema della fenotipizzazione e della terapia personalizzata, ma la complessità della patogenesi, dei livelli di gravità e dei *pathway* infiammatori non rende semplice scegliere il giusto target terapeutico. Dopo l'introduzione di omalizumab, della BT ed il prossimo avvento del mepolizumab l'approccio multimodale per la gestione del paziente con asma grave diventa un punto cardine, anche per il possibile overlap fra monoclonali anti-IgE ed anti IL-5 (come potrebbe avvenire nei pazienti con fenotipo allergico e concomitante ipereosinofilia) e l'attuale difficile inquadramento del paziente idoneo alla BT. Sulla base dei trattamenti attualmente a disposizione, a nostro parere, essa potrebbe essere proponibile soprattutto in pazienti non idonei ad omalizumab o mepolizumab o non responsivi a questi biologici oppure che non vogliono sottoporsi a terapie con durata indefinita visto che la BT consiste in 3 singole procedure non più ripetibili.

Lo sviluppo e l'applicazione su più larga scala di biomarker economici e validati renderà più semplice selezionare i trattamenti e potrà forse permettere anche di definirne la durata, visto che i dati in tal senso sono ancora scarsi.

**Non sono da dimenticare gli aspetti farmaco-economici stante l'elevato costo diretto delle nuove terapie.**

Non sono da dimenticare gli aspetti farmaco-economici stante l'elevato costo diretto delle nuove terapie, in parte riassorbibile grazie al miglior controllo dell'asma, ma che deve responsabilizzare il clinico nel posizionare al meglio i trattamenti attuali e quelli che arriveranno nel prossimo futuro, onde evitare sprechi di preziose risorse soprattutto in un contesto socio-economico come quello attuale.

## Bibliografia

- Abraham I, Alhossan A, Lee CS, et al. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy* 2016;71:593-610.
- Trivedi A, Pavord ID, Castro M. Bronchial thermoplasty and biological therapy as targeted treatments for severe uncontrolled asthma. *Lancet Respir Med* 2016;4:585-92.
- Menzella F, Lusuardi M, Montanari G, et al. Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:907-16.
- Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42:650-8.
- Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med* 2016;279:192-204.
- Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
- Simpson A, Tan VY, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1200-6.
- O'Neil SE, Lundbäck B, Lötvall J. Proteomics in asthma and COPD phenotypes and endotypes for biomarker discovery and improved understanding of disease entities. *J Proteomics* 2011;75:192-201.
- Samitas K, Delimpoura V, Zervas E, Gaga M. Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodelling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. *Eur Respir Rev* 2015;24:594-601.
- Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:525-36.
- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
- Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, Jimenez P. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:61-76.
- Menzella F, Piro R, Facciolongo N, et al. Long-term benefits of omalizumab in a patient with severe non-allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:9.
- Forester JP, Calabria CW. Local production of IgE in the respiratory mucosa and the concept of entropy: does allergy exist in nonallergic rhinitis? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:249-55.
- Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
- Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1476-85.
- Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30 Suppl 5:25-32.
- Nopp A, Johansson SG, Adédoyin J, et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010;65:56-60.
- Menzella F, Facciolongo N, Piro R, et al. Clinical and pharmacoeconomic aspects of omalizumab: a 4-year follow-up. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6:87-95.
- Harris JM, Maciuga R, Bradley MS, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir Res* 2016;17:29.
- Gauvreau GM, Harris JM, Boulet LP, et al. Targeting membrane-expressed IgE B cell receptor with an antibody to the M1 prime epitope reduces IgE production. *Sci Transl Med* 2014;6:243ra85.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S73-S80.
- Tanaka H, Komai M, Nagao K, et al. Role of interleukin-5 and eosinophils in allergen-induced airway remodeling in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:62-8.
- Wardlaw AJ, Brightling CE, Green R, et al. New insights into the relationship between airway inflammation and asthma. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:201-11.
- Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:167-74.
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.



- <sup>29</sup> Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. *MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1344-53.
- <sup>30</sup> Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. *Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R $\alpha$  with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma*. Expert Opin Biol Ther 2012;12:113-8.
- <sup>31</sup> Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. *Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study*. Lancet Respir Med 2014;2:879-90.
- <sup>32</sup> Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. *Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study*. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1125-32.
- <sup>33</sup> Agrawal S, Townley RG. *Role of periostin, FENO, IL-13, lebrikzumab, other IL-13 antagonist and dual IL-4/IL-13 antagonist in asthma*. Expert Opin Biol Ther 2014;14:165-81.
- <sup>34</sup> Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, et al. *Dupilumab: a novel treatment for asthma*. J Asthma Allergy 2014;7:123-30.
- <sup>35</sup> Maselli DJ, Keyt H, Rogers L. *Profile of lebrikzumab and its potential in the treatment of asthma*. J Asthma Allergy 2015;8:87-92.
- <sup>36</sup> Erpenbeck VJ, Popov TA, Miller D, et al. *The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipiprant): a phase II study in uncontrolled allergic asthma*. Pulm Pharmacol Ther 2016;39:54-63.
- <sup>37</sup> Yao X, Gordon EM, Barochia AV, et al. *The A's have it: developing apolipoprotein A-I mimetic peptides into a novel treatment for asthma*. Chest 2016;150:283-8.
- <sup>38</sup> Trivedi A, Pavord ID, Castro M. *Bronchial thermoplasty and biological therapy as targeted treatments for severe uncontrolled asthma*. Lancet Respir Med 2016;4:585-92.
- <sup>39</sup> Menzella F, Zucchi L, Piro R, et al. *A budget impact analysis of bronchial thermoplasty for severe asthma in clinical practice*. Adv Ther 2014;31:751-61.
- <sup>40</sup> Lommatzsch SE, Martin RJ, Good JT Jr. *Importance of fiberoptic bronchoscopy in identifying asthma phenotypes to direct personalized therapy*. Curr Opin Pulm Med 2013;19:42-8.
- <sup>41</sup> Davila I, Valero A, Entrenas LM, et al. *Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain*. J Investig Allergol Clin Immunol 2015;25:120-7.
- <sup>42</sup> Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al. *Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma*. Respir Med 2007;101:1483-92.
- <sup>43</sup> Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. *External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma*. Thorax 2015;70:115-20.
- <sup>44</sup> Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, et al. *Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes*. Eur Respir J 2015;46:688-96.
- <sup>45</sup> Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. *Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI)*. Thorax 2011;66:910-7.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



**A I P P O**  
ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
PNEUMOLOGI  
OSPEDALIERI

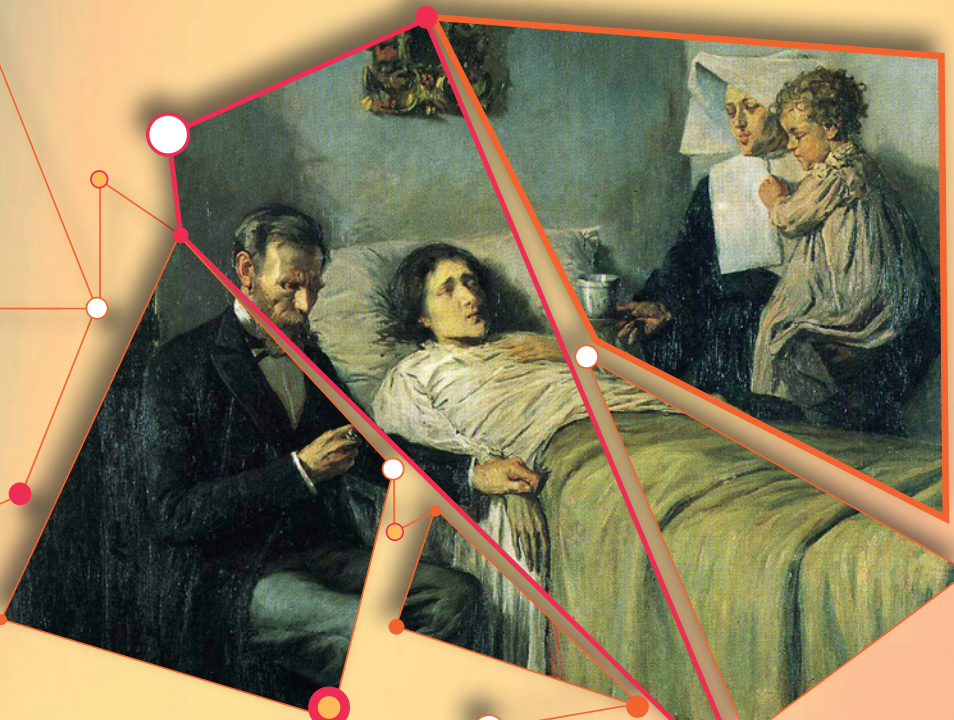
**2<sup>o</sup> Congresso  
Nazionale**

# Il Malato Critico in Pneumologia 2017

**Parma**  
**16-17 Febbraio**  
**2017**

**Aula Congressi**  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

**RESPONSABILE SCIENTIFICO**  
Angelo Gianni Casalini



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590350 – Fax +39 02 67382337  
segreteria@aiporicerche.it – www.aiporicerche.it



Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana  
aiposegreteria@aiporicerche.it  
www.aiponet.it

seguici su

