

# ASMA GRAVE e INFIAMMAZIONE DI TIPO 2



A cura di:

Fulvio BRAIDO  
Marco CAMINATI  
Giovanna E. CARPAGNANO  
Cristiano CARUSO  
Marco CONTOLI  
Mariella D'AMATO

Carlo LOMBARDI  
Fabio L.M. RICCIARDOLO  
Oliviero ROSSI  
Pierachille SANTUS  
Nicola SCICHLONE

*Realizzato grazie al  
contributo non condizionante di*

**SANOFI GENZYME** 

---

# INDICE

<b>Asma grave: definizione, burden e costi sociali</b> · <i>F. BRAIDO</i>	<b>4</b>
<b>Riacutizzazione e qualità di vita nell'asma grave</b> · <i>N. SCICHLONE</i>	<b>11</b>
<b>Funzione polmonare nell'asma grave</b> · <i>P. SANTUS</i>	<b>18</b>
<b>Utilizzo dei corticosteroidi orali nell'asma grave</b> · <i>M. D'AMATO</i>	<b>25</b>
<b>Evoluzione della scienza dell'asma grave</b> · <i>G.E. CARPAGNANO</i>	<b>32</b>
<b>Meccanismi molecolari dell'infiammazione di tipo 2 nell'asma grave</b> · <i>O. ROSSI</i>	<b>41</b>
<b>Principali marker dell'infiammazione di tipo 2: IgE, FeNO, eosinofili</b> · <i>M. CAMINATI</i>	<b>51</b>
<b>Focus su FeNO nel paziente con asma grave</b> · <i>F.L.M. RICCIARDOLO</i>	<b>60</b>
<b>Comorbidità di tipo 2</b> · <i>C. CARUSO</i>	<b>73</b>
<b>Terapie biologiche per l'infiammazione di tipo 2 nell'asma grave e nelle comorbidità di tipo 2</b> · <i>C. LOMBARDI</i>	<b>79</b>
<b>Linee guida GINA sull'asma grave: key points</b> · <i>M. CONTOLI</i>	<b>100</b>

# CONTRIBUTORS

## Fulvio Braido

---

*Ospedale Policlinico IRCCS San Martino  
Genova  
Università degli Studi di Genova*

## Marco Caminati

---

*Dipartimento di Medicina, Sezione  
Allergologia e Immunologia Clinica  
Università di Verona  
Unità di Allergologia e Asma Center  
Policlinico Universitario di Verona*

## Giovanna Elisiana Carpagnano

---

*Dipartimento di Scienze Mediche e  
Chirurgiche  
Università di Foggia*

## Cristiano Caruso

---

*UO Allergologia  
Fondazione Policlinico Universitario  
Agostino Gemelli, IRCCS, Roma*

## Marco Contoli

---

*Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e  
Medicina Sperimentale  
Università di Ferrara*

## Mariella D'Amato

---

*UOC Pneumo-fisiologia, Università di  
Napoli Federico II  
AORN Ospedali dei Colli-Monaldi, Napoli*

## Carlo Lombardi

---

*Unità Dipartimentale di Allergologia,  
Immunologia Clinica & Malattie  
dell'Apparato Respiratorio  
Istituto Ospedaliero Fondazione  
Poliambulanza, Brescia*

## Fabio L.M. Ricciardolo

---

*Dipartimento di Scienze Cliniche e  
Biologiche  
Università degli Studi di Torino*

## Oliviero Rossi

---

*SOD Immunoallergologia, Dipartimento  
Medico-Geriatrico  
AOU Careggi, Firenze*

## Pierachille Santus

---

*Università degli Studi di Milano  
UOC Pneumologia, Ospedale L. Sacco  
Polo Universitario, Milano*

## Nicola Scichilone

---

*Dipartimento Biomedico di Medicina  
Interna e Specialistica DIBIMIS  
AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo*



# Introduzione

---

**L'**asma è una delle patologie croniche infiammatorie più diffuse al mondo (circa 300 milioni di persone ne sono affette) e può presentarsi con diversi livelli di gravità: nella maggior parte dei casi si presenta in forma lieve/moderata, controllata con terapie inalatorie. Solo il 3.5%-10% dei pazienti presenta la forma grave, caratterizzata da sintomi che rimangono incontrollati nonostante i trattamenti attualmente disponibili.

Questa porzione di pazienti ha un elevato carico di malattia, con aumento delle riacutizzazioni e dei ricoveri ospedalieri, utilizzo cronico di trattamenti a base di corticosteroidi orali/sistemici che causano numerosi effetti collaterali, comorbidità infiammatorie, riduzione della funzionalità polmonare e una qualità della vita compromessa.

L'evoluzione scientifica sui processi patogenetici che causano l'asma ha portato all'identificazione, nel 50-82% dei pazienti con asma grave, di un'inflammatione cronica definita di tipo 2, guidata e promossa da linfociti T-helper 2 (Th2) CD4+ e dalle cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2). Queste cellule infatti portano alla produzione di citochine pro-infiammatorie tra cui IL-4, IL-5 e IL-13, che rivestono un ruolo centrale nella cascata infiammatoria di tipo 2. IL-4, IL-5 e IL-13, con un contributo diverso per ciascuna citochina, svolgono ruoli chiave negli effetti fisiopatologici dell'asma di tipo 2, effetti che si ripercuotono sui segni e sintomi clinici dell'asma.

La pratica clinica nell'asma grave è passata dall'uso esclusivo di farmaci per via inalatoria (cortisonici e broncodilatatori), all'identificazione di specifici target in questa cascata infiammatoria. I medici ora riconoscono l'importanza di identificare il tipo di asma grave (di tipo 2 o non di tipo 2), in quanto diverse terapie biologiche mirate sono entrate nel mercato, consentendo un approccio di precisione alla terapia e permettendo di agire a diversi livelli di questa cascata infiammatoria di tipo 2.

L'inflammatione di tipo 2 è causa di patologie spesso presenti nei pazienti con asma quali la poliposi nasale, la dermatite atopica, la rinite allergica e l'esofagite eosinofila che aumentano ulteriormente il carico dell'asma in termini di esiti clinici (maggior rischio di riacutizzazioni) e maggiore utilizzo di risorse sanitarie.

Viste le recenti evidenze e il crescente interesse per i meccanismi e le conseguenze cliniche dell'inflammatione di tipo 2 nell'asma, obiettivo di questo libro è creare un'overview sugli obiettivi per i pazienti con asma grave e sulle ultime evidenze sui meccanismi fisiopatologici che hanno portato allo sviluppo di terapie mirate.



# Asma grave: definizione, burden e costi sociali

**FULVIO BRAIDO**

Ospedale Policlinico IRCCS San Martino di Genova  
Università degli Studi di Genova

**L'**asma è una malattia essenzialmente associata a infiammazione cronica delle vie aeree con espressioni cliniche eterogenee, ed è caratterizzata da variabilità dei sintomi e della funzionalità respiratoria. È una malattia cronica potenzialmente grave che può essere controllata ma non curata, e per questo richiede un trattamento cronico.

La gravità dell'asma, al momento della diagnosi, viene definita dall'entità dei sintomi diurni e notturni. Nei pazienti in trattamento la gravità dell'asma è valutata retrospettivamente dal livello del trattamento richiesto per controllare i sintomi e le riacutizzazioni.<sup>1</sup>

Si è sviluppata un'attenzione crescente alla corretta identificazione del livello di gravità della malattia al fine di adeguare l'intensità del trattamento necessario a mantenerla sotto controllo secondo il modello "step up-step down" (incremento-decremento di intensità di trattamento) indicato dai principali documenti internazionali.

Le società scientifiche internazionali come la European Respiratory Society (ERS) e l'American Thoracic Society (ATS), l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e consorzi di ricerca quali lo US Severe Asthma Research Programme (SARP) hanno prodotto documenti in merito.

*L'asma grave è incluso in tutte le principali linee guida internazionali*

## **Definizione**

Il documento **ERS/ATS** definisce asma grave la forma che necessita del trattamento con steroide inalatorio (ICS) ad alte dosi associato a un altro farmaco controller per prevenire che diventi non controllata, oppure che rimane non controllata nonostante questa terapia.<sup>2</sup>

Il **SARP** definisce asma grave il caso che presenti uno dei due criteri maggiori: alta dose di ICS oppure corticosteroide orale (OCS) per almeno il 50% dei giorni dell'anno precedente; e almeno due dei sette criteri minori: uso concomitante di un altro controller, sintomi quotidiana-

ni richiedenti il trattamento con beta-agonisti a breve durata d'azione (SABA), FEV<sub>1</sub> <80% del predetto, necessità di almeno tre cicli di OCS durante l'anno precedente, una o più visite urgenti nell'anno precedente, deterioramento delle condizioni in caso di riduzione del 25% della dose di ICS o OCS, anamnesi di crisi asmatiche causa di rischio di vita.<sup>3</sup>

A partire dal 2017 il documento **GINA** definisce asmatici gravi i pazienti in trattamento step 4 o 5 ma solo quelli con alta dose di ICS o quelli in trattamento con OCS.<sup>1</sup>

Uno studio di coorte su 1006 asmatici ha evidenziato che le tre definizioni non sono del tutto sovrapponibili; in questa popolazione, infatti, la prevalenza di asma grave era del 3.6% usando la definizione SARP, del 4.8% secondo ERS/ATS e del 6.1% secondo GINA.<sup>4</sup>

In tutte le definizioni, però, sono considerate gravi le forme di asma che non raggiungono il controllo nonostante una terapia con ICS a dosi alte in aggiunta a un altro farmaco di controllo o che raggiungono il controllo solo utilizzando dosaggi di farmaci antiasmatici, con potenziali effetti avversi.

## **Controllo**

Poiché i sintomi rappresentano solo un aspetto della malattia, le linee guida internazionali hanno da tempo recepito l'importanza, nella gestione dell'asma, non tanto della sua gravità, quanto piuttosto del controllo, essendo questo un indice multidimensionale, suggerendo adeguamenti della terapia dell'asma in base a esso.<sup>1</sup>

La letteratura scientifica degli ultimi anni, gli studi di farmacologia clinica, le survey internazionali, i lavori in *real life* hanno ampiamente esplorato il controllo dell'asma, la sua relazione con gli outcome clinici e funzionali, le ricadute assistenziali, il significato che assume in rapporto alla qualità di vita del paziente.<sup>5</sup>

Parlando di controllo dell'asma, si fa riferimento a una componente attuale e a una componente a lungo termine (Tab. 1): con l'espressione "**controllo attuale**" si indicano i sintomi e lo stato funzionale del paziente nel periodo corrente; parlando di "**lungo termine**" ci si riferisce al rischio di esacerbazioni, all'instabilità clinica (ripetuti episodi di mancato controllo dell'asma), al permanere di una riduzione della funzionalità polmonare, agli effetti collaterali del trattamento correlati

*L'approccio alla gestione dell'asma è basato sul controllo della malattia*

**Tabella 1. Fattori che influenzano il controllo dell'asma**

<b>Fattori correlati alla malattia</b>	Comorbidità	Rinite, rinosinusite, poliposi nasale, reflusso gastro-esofageo, OSAS, obesità
	Fattori esacerbanti	Esposizione ad allergeni ambientali e occupazionali
<b>Fattori relativi al paziente</b>	Fattori socio-demografici	Sesso femminile, basso livello culturale, età avanzata
	Aderenza	Modifiche del regime terapeutico, irregolarità nelle visite di follow-up, inadeguato monitoraggio dei sintomi, mancate modificazioni dello stile di vita (fumo, obesità, scarsa attività fisica)
	Comorbidità psichiatrica	Ansia, disturbi depressivi
	Caratteristiche psicologiche	Alessitimia (tratto di personalità caratterizzato dalla difficoltà a identificare ed esprimere le emozioni)
	Percezioni e adattamento	Tendenza a tollerare i sintomi e ad adattarsi ai limiti imposti dalla malattia
	Aspettative	Basse aspettative personali rispetto alla possibilità di raggiungere il controllo
	Comportamenti	Fumo Tecnica inalatoria inadeguata
	Conoscenze	Informazioni inadeguate su malattia e trattamento
<b>Fattori assistenziali</b>	Mancata diagnosi di asma	Inadeguata consapevolezza della prevalenza di asma – relazione medico/paziente
	Conoscenza delle linee guida	Scarsa familiarità con le linee guida
	Atteggiamento rispetto alle linee guida	Difficoltà ad accettare un particolare documento, o il concetto stesso di linee guida Scarsa fiducia nelle proprie possibilità di applicare le linee guida alla pratica clinica Aspettative di difficoltà e fallimento nel seguire le linee guida
	Implementazione delle linee guida	Difficoltà a modificare procedure e routine ormai consolidate
<b>Fattori legati al rapporto medico-paziente</b>	Comunicazione medico-paziente	Comunicazione inefficace Cattiva intesa Inadeguatezza nel comportamento o nell'atteggiamento da parte del medico e/o del paziente Incapacità del medico a cogliere il punto di vista del paziente rispetto alla malattia e al trattamento Insoddisfazione da parte del medico e del paziente

OSAS: sindrome delle apnee ostruttive nel sonno

in particolare all'uso cronico di OCS. Questi argomenti saranno approfonditi nei capitoli successivi del volume (N.d.R.).

Vengono definiti **non controllati**:

- i pazienti sintomatici (cioè che presentano frequenti sintomi diurni, che ricorrono a farmaci broncodilatatori al bisogno, che presentano limitazioni dell'attività quotidiana, che vengono svegliati di notte dall'asma)
- i pazienti con buon controllo dei sintomi, ma con due o più riacutizzazioni nell'anno precedente che abbiano richiesto l'utilizzo di OCS
- i pazienti con buon controllo dei sintomi, ma con una o più riacutizzazioni nell'anno precedente che abbiano comportato il ricovero ospedaliero
- i pazienti che presentano sia sintomi di non controllo sia riacutizzazioni.

Il documento ERS/ATS definisce più dettagliatamente come non controllato un paziente che presenti almeno uno di questi parametri: ACQ >1.5; ACT <20; due o più cicli con corticosteroidi per almeno 3 giorni nell'anno precedente; almeno un'ospedalizzazione o ricovero in terapia intensiva o ventilazione meccanica nell'anno precedente; FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore <80% del predetto.<sup>2</sup>

Sulla base di quanto sopra, si definisce **asma lieve** la forma ben controllata con farmaci dello step 1 o 2, mentre l'asma è definito **moderato** in presenza di quadri ben controllati con farmaci dello step 3.

Si parla di **asma difficile da trattare** nei casi che non risultano controllati nonostante il trattamento degli step 4 e 5 GINA (per esempio, dose medio-alta di ICS più un secondo controller; terapia di mantenimento con OCS), oppure che necessitano di questo trattamento per raggiungere e mantenere un buon controllo dei sintomi e ridurre il rischio di riacutizzazioni.<sup>6</sup>

In molti casi l'apparente asma di difficile trattamento trova la sua ragione d'essere in fattori modificabili dipendenti dal paziente e dal medico. Tra i primi, la scarsa aderenza al trattamento o la scarsa tecnica inalatoria, il fumo di sigaretta, la presenza di comorbidità (per esempio, rinite, sinusite, poliposi nasale, bronchiectasie, obesità); tra i secondi, un'errata diagnosi di asma o una terapia errata.

L'**asma grave** rappresenta un sottogruppo dell'asma difficile da trattare

*Esiste una popolazione scarsamente responsiva ai trattamenti ai quali rispondono invece la maggior parte dei pazienti asmatici*



(Fig. 1). È caratterizzato dal rimanere non controllato nonostante un trattamento inalatorio ottimale e il controllo delle comorbidità, oppure dalla perdita del controllo quando si prova a ridurre il trattamento con alte dosi di ICS e beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e/o che richiedono l'uso di steroidi sistemici (SCS).

**Figura 1. Percentuale di pazienti con asma difficile da trattare affetti da asma grave refrattario**

(Elaboraz. dati testuali Ref. 9)



## **Burden**

Peggior è il livello di controllo dell'asma raggiunto, maggiore è la probabilità di incorrere in riacutizzazioni della patologia; questo fenomeno, che va ad alterare la qualità della vita, viene definito come impatto (burden) della malattia e del suo trattamento dal punto di vista del paziente.<sup>7</sup> Il termine "misura dello stato di salute" è generalmente usato per descrivere il processo di quantificazione dell'impatto della malattia sulla salute e sul benessere dei pazienti in modo standardizzato.

In sintesi, l'asma viene a interessare tre aspetti:

- la qualità della vita correlata alla salute (benessere, stigmatizzazioni, aspettative, aspirazioni)
- lo stato di salute (funzionalità fisica, psicologica, cognitiva, emozionale)
- l'impatto sociale (influenza dell'asma sulla famiglia, sugli amici, sul lavoro e sulla scuola, sulla comunità).

Le conseguenze sociali dell'asma si traducono nel disturbare la qualità della vita o indurre un handicap; con quest'ultimo termine si indica uno svantaggio che risulta da un danno o disabilità che limita o impe-

*L'asma ha un impatto importante sullo stato di salute, sui costi sociali e sulla qualità di vita*

disce il raggiungimento di un ruolo che altrimenti sarebbe raggiungibile da parte dell'individuo.

## **Costo sociale**

Gli aspetti assistenziali correlati all'asma non impattano solo sulla qualità della vita, ma rappresentano un costo per l'intera società;<sup>8</sup> infatti, i pazienti affetti da asma grave sono responsabili di circa il 50% dei costi assistenziali per patologia.<sup>9-12</sup>

Nell'**analisi dei costi** dell'asma dobbiamo distinguere:

- i costi diretti, legati a prevenzione, diagnosi, trattamento e assistenza a lungo termine dei pazienti affetti da una malattia cronica
- i costi indiretti, ovvero la perdita di produttività (in termini di lavoro, scuola ecc.) che la patologia induce quando viene a intaccare lo stile di vita del paziente
- i costi intangibili, correlati all'alterazione della qualità della vita del paziente e del suo stato di benessere; infatti, per le persone con asma grave le paure e l'ansia correlate alla morbilità della malattia possono influenzare sia le scelte a breve termine sia i progetti ad ampio raggio.

Alcuni esempi rendono ragione di quanto sopra.

Il trattamento dei pazienti con asma grave include l'uso di SCS, essi stessi causa di morbilità. Uno studio condotto su 808 pazienti con asma grave in trattamento step 5 secondo GINA ha dimostrato un costo paziente/anno di 2603-4533 sterline, decisamente più alto di quello dei pazienti con asma lieve o moderato (978-2072 sterline). I pazienti in trattamento con SCS costavano approssimativamente 800 sterline/anno in più rispetto ai pazienti non trattati con questa classe di farmaci, e i costi erano essenzialmente dovuti all'importo dei farmaci per trattare le comorbidità indotte dallo steroide.<sup>13</sup>

Interessanti sono anche i dati della coorte francese COBRA nel descrivere il burden clinico ed economico dell'asma grave. In un anno di osservazione, l'83% dei pazienti considerati ha presentato almeno una riacutizzazione, il 14% di essi è stato ospedalizzato, l'86% ha avuto sintomi continui al di fuori del periodo di riacutizzazione e il 55% dei pazienti ha presentato limitazioni della vita quotidiana. Il costo diretto medio stimato di questi asmatici è stato di 8222 euro.<sup>14</sup>

*Gli effetti collaterali dei farmaci impattano sui costi sociali*

## KEY POINTS

- Sono considerate gravi le forme di asma che non raggiungono il controllo nonostante una terapia con alte dosi di steroidi inalatori più un secondo controller e/o l'uso di steroidi sistemici.
- La definizione di asma grave non si basa su un'analisi estemporanea, ma prevede l'analisi del trattamento in atto e pregresso e del livello di controllo raggiunto con esso; non è, inoltre, un tratto stabile, in quanto può cambiare nel tempo.<sup>2</sup>
- L'effetto primario dell'asma grave è rappresentato dai sintomi, che inducono come effetto secondario o globale un'alterazione dello stato di salute, e come effetto terziario un impatto sociale e un'alterazione della qualità della vita.
- Il concetto di impatto sociale racchiude in sé una serie di fattori quali il ruolo dell'individuo nella società, l'integrazione sociale, l'impatto sul nucleo familiare, sulla produttività lavorativa e scolastica.

## Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Disponibile sul sito web: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
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. Wenzel SE, Fahy JV, Irvin CG, et al. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: Current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.
4. Backman H, Jansson SA, Stridsman C, et al. Severe asthma - A population study perspective. *Clin Exp Allergy* 2019;49(6):819-28.
5. Oppenheimer JJ, Li J. Attaining asthma control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(2):119-23.
6. GINA Pocket Guide for Health Professionals. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. V2.0; April 2019.
7. Schipper H, Clinch J, Olweny CLM. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. In: Spilker B Editors. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven Press, 1990:11-23.
8. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract* 2017;3:1.
9. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):896-902.
10. Lang DM. Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(6):418-24.
11. McDonald VM, Hiles SA, Jones KA, et al. Health-related quality of life burden in severe asthma. *Med J Aust* 2018;209(S2):S28-S33.
12. European Lung White Book. Brussels, Belgium: European Respiratory Society and the European Lung Foundation; 2003.
13. Costa E, Caetano R, Werneck GL, et al. Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. *Rev Saude Publica* 2018;52:27.
14. Nordon C, Grimaldi-Bensouda L, Pribil C, et al. Clinical and economic burden of severe asthma: A French cohort study. *Respir Med* 2018;144:42-9.



# Riacutizzazione e qualità di vita nell'asma grave

**NICOLA SCICHILONE**

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e  
Specialistica DIBIMIS  
AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo

**N**ell'immaginario comune, l'asma bronchiale rappresenta una patologia di facile gestione e, non raramente, di "autogestione". Tuttavia, la malattia può complicarsi o evolvere verso forme più gravi e di difficile controllo che, benché numericamente meno frequenti, pongono il paziente a rischio di riacutizzazioni che possono anche condurre all'ospedalizzazione e perfino alla morte, compromettendone comunque la salute e la vita di relazione.

Nelle malattie croniche, l'approccio terapeutico mira a mantenere sotto controllo i sintomi, a prevenire le riacutizzazioni e a migliorare la qualità di vita (*quality of life*, QoL): nel diabete mellito, per esempio, la terapia farmacologica si propone di mantenere i livelli glicemici entro i limiti di norma ed evitare così le complicanze sistemiche a breve e lungo termine; nell'ipertensione arteriosa, la terapia è volta a stabilizzare i valori pressori e prevenire i picchi ipertensivi che potrebbero avere conseguenze drammatiche.

Allo stesso modo, la terapia dell'asma bronchiale è specificamente volta al controllo della malattia: le linee guida internazionali GINA enfatizzano la necessità di mantenere sotto controllo i sintomi respiratori, prevenire le riacutizzazioni e mantenere la funzione respiratoria entro i limiti di norma.

Le più recenti raccomandazioni internazionali suggeriscono l'utilizzo di farmaci biologici per migliorare il controllo dei sintomi nei pazienti con asma grave non controllato. Tale controllo si realizza attraverso, in primo luogo, la riduzione (o la prevenzione) delle riacutizzazioni e induce un miglioramento della QoL del paziente affetto dalle forme gravi di asma. Non stupisce, pertanto, come le riacutizzazioni e la QoL costituiscano i principali outcome nei trial clinici e gli obiettivi della gestione farmacologica e non farmacologica dell'asma grave.

*Il controllo dell'asma si realizza in primis attraverso la prevenzione delle riacutizzazioni per evitare il peggioramento della funzione respiratoria*

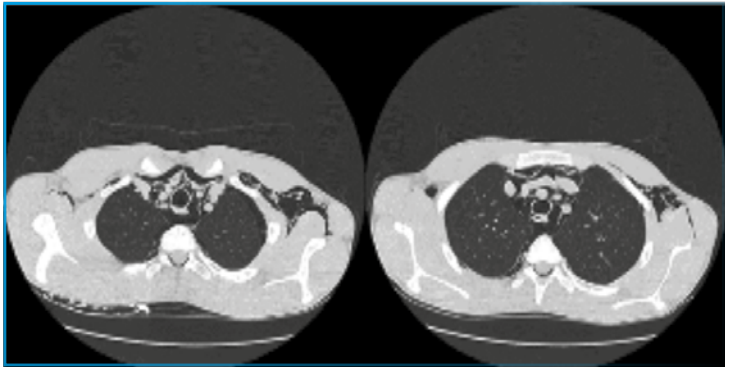


Nonostante la diffusione dei documenti di indirizzo per il controllo delle forme gravi di asma, la gestione di questa patologia è tuttavia spesso complicata, e molti dei pazienti che ne sono affetti continuano a richiedere alti livelli di assistenza sanitaria in termini di consumo di farmaci e richiesta di prestazioni sanitarie (visite mediche, accessi al pronto soccorso, ricoveri ospedalieri).

## **Asma grave e riacutizzazioni**

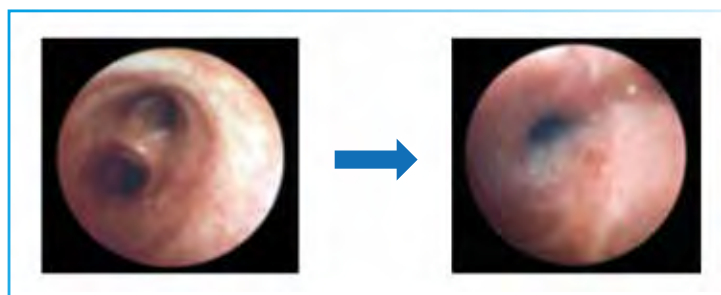
Le riacutizzazioni sono spesso la più comune manifestazione clinica dei pazienti con asma grave, aumentando il rischio di morte e, sicuramente, influenzando il decorso naturale della malattia (Fig. 1).

**Figura 1. Enfisema mediastinico, peribronchiale e nello speco vertebrale, esteso al collo ed ai tessuti molli della parete toracica, con modesta falda di pneumotorace prevalente in sede apicale sinistra, quali complicanze di una riacutizzazione asmatica severa**



Per tali motivi, le riacutizzazioni asmatiche sono diventate parte della valutazione del controllo di malattia e della valutazione del rischio futuro nella pratica clinica, e la prevenzione delle riacutizzazioni asmatiche è stata inserita in tutte le raccomandazioni per il trattamento dell'asma come importante componente per il raggiungimento del controllo di malattia.

Le riacutizzazioni asmatiche sono definite da un marcato, spesso progressivo, deterioramento dei sintomi di asma e dell'ostruzione bronchiale (Fig. 2), che compaiono nello spazio di ore o giorni e possono durare fino a settimane, e che in genere richiedono un cambiamento dell'attuale terapia. Spesso definite con i sinonimi di "attacco d'asma" o "esacerbazione asmatica", vanno distinte dal graduale peggioramento della condizione clinica e/o funzionale; la **diagnosi** è esclusivamente clinica, in assenza di un marcatore biologico o funzionale in grado di consentire l'identificazione dell'episodio acuto.



**Figura 2.**  
Comportamento delle  
vie aeree in corso di  
riacutizzazione

La **gravità** della riacutizzazione è in funzione del livello di terapia o di provvedimento utilizzato (broncodilatatore short-acting vs steroide per via sistemica vs ospedalizzazione). Una definizione pratica di gravità della riacutizzazione asmatica, così come proposta dall'American Family Physician, prevede la valutazione della capacità di eloquio: l'impossibilità di esprimersi per frasi compiute a causa della dispnea è un segno di gravità di riacutizzazione che richiede il ricorso all'assistenza medica immediata.

### **Fattori predittivi**

In diversi studi è stato rilevato che il più importante fattore predittivo di riacutizzazioni è la storia di frequenti **riacutizzazioni**, che identifica un paziente altamente instabile e suscettibile di peggioramenti acuti; altri fattori predittivi sono lo scarso controllo dei sintomi e l'ampia variabilità della funzione respiratoria nel tempo.

Un dato interessante emerge da uno studio condotto su pazienti ambulatoriali: in una non trascurabile quota di asmatici, le riacutizzazioni erano precedute da un'aumentata frequenza di **visite** presso i medici di medicina generale per motivi non inerenti alla patologia asmatica.

Le **comorbidità** (rinosinusite, malattia da reflusso gastro-esofageo, infezioni respiratorie ricorrenti, poliposi nasale, apnee ostruttive nel sonno), così come l'effetto di allergeni e inquinanti atmosferici, possono contribuire a un aumento delle riacutizzazioni.

*Le comorbidità  
possono indurre  
una maggior  
comparsa di  
riacutizzazioni*

### **Il vissuto del paziente asmatico**

Il modo in cui i problemi vengono vissuti dal paziente dipende non soltanto dalla gravità della malattia e dei sintomi, ma anche dalle stra-



*La percezione di malattia è influenzata da variabili fisiologiche e psicologiche*

ategie che il paziente utilizza per affrontarli (strategie di *coping*) e dall'umore (esperienze precedenti, caratteristiche della personalità, ansia).

Quando descrivono l'impatto che la malattia ha sulla loro vita, i pazienti asmatici individuano i problemi e le preoccupazioni relative a tre diversi aspetti che caratterizzano la loro storia di malattia:

- le riacutizzazioni asmatiche
- la gestione dei sintomi
- la gestione della fase intercritica.

Nella vita reale, tali soggetti tendono ad isolarsi, riducono le relazioni sociali, sono costretti ad assentarsi spesso dal lavoro o da scuola, interrompono le attività sportive e innescano un circolo vizioso che esita in un peggioramento complessivo della QoL e dello stato generale di salute. Alcuni esempi pratici frequentemente riportati dai pazienti sono l'abbandono dell'abitudine di andare al cinema o a teatro per i disturbi arrecati agli altri spettatori per la tosse continua, o la rinuncia a gravidanze successive a causa del ricordo delle sofferenze patite durante la prima gestazione.

## **Misurare la qualità di vita**

Una definizione pratica e attuale della QoL è la "qualificazione dell'impatto della malattia sulla vita quotidiana e sullo stato di benessere, in modo formale e standardizzato"; questa definizione evidenzia che è possibile misurare correttamente come la malattia influenzi lo stato di salute del paziente, verificando anche come e quanto la malattia interferisca con la vita quotidiana e con le aspettative del paziente stesso.

Occorre ricordare che, nella pratica attuale, il termine "qualità di vita" viene utilizzato quale sinonimo di misurazione dello "stato di salute", e pertanto i due termini vengono a volte utilizzati indifferentemente. La presenza di una malattia cronica come l'asma è considerata un evento stressante, che richiede al paziente un processo di adattamento continuo che prevede cambiamenti a diversi livelli: cognitivo, emotivo, comportamentale, funzionale e sociale.

Per tali motivi, i *patient reported outcomes*, ovvero le variabili più intrinsecamente associate alla condizione clinica percepita dal paziente e all'impatto sulle attività quotidiane, stanno sempre più assurgendo al ruolo di *primary outcomes* nella valutazione di efficacia dei trattamenti per l'asma, come richiesto dalle agenzie regolatorie.

La QoL viene spesso indagata mediante questionari somministrati al paziente o autosomministrabili (Tab. 1). Tra questi, uno dei principali è rappresentato dall'**Asthma Quality of Life Questionnaire** (AQLQ), riferimento imprescindibile nei protocolli di studio di interventi farmacologici nei pazienti affetti da asma.

L'AQLQ descrive l'impatto dell'asma sulle attività del paziente delle ultime due settimane; in particolare, vengono esplorate le attività fisiche, lavorative, sociali, ricreative, e vengono indagati il livello di disagio fisico o psicologico indotto dai sintomi respiratori e le limitazioni complessive determinate dalla malattia.

*La QoL ha un ruolo primario nella valutazione dell'efficacia della terapia*

Questionario	No. di item	Domini
Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)	20	4
St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	76	3
Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	32	4
Living With Asthma Questionnaire (LWAQ)	68	11
Asthma Quality of Life	20	4

**Tabella 1. Esempi di questionari sulla qualità della vita correlati alla malattia asmatica**

## **L'avvento dei farmaci biologici**

Gli studi di fase III che hanno testato l'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie biologiche per l'asma grave (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab) hanno dimostrato complessivamente un pressoché dimezzamento delle riacutizzazioni asmatiche nell'anno in studio, con una parallela riduzione dell'utilizzo degli steroidi per via sistemica, peraltro confermato in studi specificamente disegnati.

Tale efficacia si è dimostrata anche nei confronti della QoL percepita e riferita dal paziente. Sia le variabili fisiologiche sia quelle psicologiche concorrono nel determinare, per ogni paziente, il modo in cui la malattia viene vissuta nella vita di tutti i giorni. Entrambe le variabili hanno un effetto sui sintomi dell'asma, sui problemi causati dall'asma (risvegli notturni, evitare determinati ambienti, seguire una specifica terapia farmacologica, assenze lavorative, limitazioni nell'attività sportiva), su come il paziente vive la malattia e sulla QoL.

Le nuove opzioni terapeutiche, rappresentate da farmaci biologici in grado di avere come target uno specifico mediatore della cascata in-



*I farmaci biologici hanno contribuito a personalizzare il trattamento dell'asma*

fiammatoria e agire sui meccanismi che sottendono la comparsa e la persistenza dei sintomi respiratori, hanno contribuito a migliorare la gestione del paziente asmatico non controllato.

Sin dall'introduzione del primo anticorpo monoclonale è emersa la consapevolezza che una nuova fase nel trattamento dell'asma era iniziata, e che nuovi criteri di scelta per una terapia personalizzata dovevano essere identificati, al fine di rendere tali terapie efficaci ed economicamente sostenibili.

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di tali farmaci. Per la valutazione di efficacia delle terapie biologiche nell'asma grave non controllato, l'outcome primario degli studi clinici sperimentali è spesso rappresentato dalla riduzione delle riacutizzazioni asmatiche, evento sempre drammatico nella storia del paziente asmatico grave. I risultati degli studi confermano il raggiungimento dell'obiettivo primario, consentendo così l'immissione in commercio di tali farmaci.

In ultima istanza e al fallimento dei trattamenti farmacologici vi è la possibilità di considerare approcci non farmacologici, quali la termoplastica bronchiale. Le prove dell'efficacia e della sicurezza della termoplastica bronchiale nell'asma grave si basano sui risultati di studi randomizzati controllati quali l'Asthma Intervention Research (AIR), il Research in Severe Asthma (RISA) e l'Asthma Intervention Research-2 (AIR-2).

## **KEY POINTS**

- Pur ribadendo il valore fondamentale del controllo dei sintomi e del miglioramento della funzione respiratoria nella valutazione dell'efficacia dei farmaci per l'asma grave, emerge il ruolo delle riacutizzazioni e della QoL quali determinanti del decorso e della prognosi dei pazienti con asma grave, e del conseguente utilizzo di tali variabili nella gestione complessiva del paziente e della malattia.
- Per la valutazione di efficacia delle terapie biologiche nell'asma grave non controllato, l'outcome primario degli studi clinici sperimentali è spesso rappresentato proprio dalla riduzione delle riacutizzazioni asmatiche.

### Bibliografia essenziale

- Adams RJ, Smith BJ, Ruffin RE. Factors associated with hospital admissions and repeat emergency department visits for adults with asthma. *Thorax* 2000;55(7):566-73.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting ( $\beta_2$ )-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
- Braido F, Baiardini I, Menoni S, et al. Asthma management failure: a flaw in physicians' behavior or in patients' knowledge? *J Asthma* 2011;48(3):266-74.
- Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: A multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(2):116-24.
- Chupp G, Laviolette M, Cohn L, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017;50(2). pii:1700017.
- GINA Pocket Guide for Health Professionals. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. V2.0; April 2019.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019.
- Hyland ME, Whalley B, Halpin DM, et al. Frequency of non-asthma GP visits predicts asthma exacerbations: an observational study in general practice. *Prim Care Respir J* 2012;21(4):405-11.
- Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81-7.
- Moy ML, Israel E, Weiss ST, et al. Clinical predictors of health-related quality of life depend on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):924-9.
- The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003;22(3):470-7.



---

# Funzione polmonare nell'asma grave

---

**PIERACHILLE SANTUS**

*Università degli Studi di Milano  
UOC Pneumologia, Ospedale L. Sacco  
Polo Universitario, Milano*

**L'**asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessionale, solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia; si associa ad ampia variabilità nel tempo della funzione polmonare, di solito concordante con l'andamento dei sintomi; provoca iperreattività bronchiale e un accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere, in alcuni casi, in un'ostruzione irreversibile delle vie aeree.

Nella **patogenesi** di queste alterazioni partecipano numerosi meccanismi, in particolare: infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori, rimodellamento delle vie aeree.

Clinicamente, l'asma si manifesta con dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica, la cui intensità varia in rapporto all'entità dell'ostruzione bronchiale e al grado della sua percezione da parte del paziente. Ottenere il controllo della malattia è essenziale essendo questo aspetto, oggi, il fulcro attorno al quale è impernato tutto il sistema di gestione dell'asma bronchiale. Il controllo dell'asma comprende due ambiti: controllo dei sintomi, che possiamo definire come controllo clinico attuale, e prevenzione del rischio futuro di decadimento della funzione polmonare, peggioramento della malattia, riacutizzazioni, comparsa di effetti avversi della terapia. Nell'ambito del controllo non va poi dimenticata la valutazione funzionale ventilatoria, che è di fondamentale utilità nella valutazione globale del paziente.

È importante sottolineare come anche la prevenzione delle alterazioni irreversibili a carico delle vie aeree e degli effetti collaterali dovuti all'assunzione dei farmaci antiastmatici sia da considerarsi un importante obiettivo clinico nel trattamento dell'asma.

*Il controllo  
dell'asma è  
il fulcro della  
sua gestione  
terapeutica*



## **Valutazione della funzione polmonare**

La funzione polmonare del paziente asmatico dipende dallo stato clinico della malattia; da uno stato di piena normalità funzionale si può arrivare, durante le fasi intercritiche, a quadri di gravi sindromi disventilatorie nei periodi di malessere, oppure alla costante presenza di ostruzione bronchiale, come accade nell'asma grave; situazione, questa, che può presentarsi anche con quadri di ostruzione bronchiale fissa, difficilmente o non reversibile.

Generalmente, nel paziente affetto da asma grave tutti gli indici di flusso espiratorio ( $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ,  $FEF_{25-75\%}$ ) sono significativamente ridotti. Anche la capacità vitale forzata (FVC) è usualmente ridotta, perché le vie aeree si chiudono prematuramente verso la fine di un'espiazione piena. Qualche alterazione della capacità ventilatoria può essere dimostrata, anche se il paziente può non riportare sintomi e avere un esame obiettivo normale.

La risposta di questi indici ai farmaci broncodilatatori è di grande importanza nell'asma. Tipicamente, vi è un miglioramento sostanziale di tutti gli indici se un broncodilatatore viene somministrato a un paziente asmatico, e tale cambiamento rappresenta una valida misura della responsività delle vie aeree. Il grado di risposta al broncodilatatore varia a seconda della gravità di malattia. Vi sono evidenze che mostrano come il miglioramento relativo di  $FEV_1$  e della FVC dopo terapia broncodilatatrice indichi se il broncospasmo sia completamente risolto: quando il tono della muscolatura delle vie aeree è prossimo alla normalità, il  $FEV_1$  risponde più dell'FVC, e il rapporto  $FEV_1/FVC$  si avvicina al valore normale approssimativamente del 75%.

La curva flusso-volume nell'asma ha la tipica conformazione ostruttiva, sebbene possa non mostrare la concavità che si può avere nella BPCO. Dopo broncodilatatore i flussi sono più alti ad ogni valore di volume polmonare, e tutta la curva può traslare nel momento in cui la capacità polmonare totale (TLC) e il volume residuo (RV) si riducono.

## **Asma e volumi polmonari**

Durante gli attacchi asmatici i volumi polmonari statici sono aumentati, e sono stati riportati valori considerevolmente alti di capacità funzionale residua (FRC) e TLC. L'incremento di RV è dovuto a una precoce chiusura delle vie aeree durante un'espiazione completa come risultato di un

*Nell'asma grave gli indici di flusso espiratorio sono ridotti*

*La risposta ai broncodilatatori è funzione della gravità dell'asma*



incremento del tono muscolare liscio, dell'edema e dell'infiammazione delle pareti bronchiali e delle secrezioni. Vi sono evidenze che suggeriscono che un cambiamento della tensione di superficie del rivestimento alveolare possa essere responsabile delle alterate proprietà elastiche.

L'incremento dei volumi polmonari tende a ridurre le resistenze delle vie aeree, aumentando la loro trazione radiale. Le resistenze delle vie aeree misurate con il plethsmografo sono aumentate, e generalmente migliorano dopo terapia broncodilatatrice. È probabile che l'effetto broncospastico interessi vie aeree di ogni grandezza, e la relazione fra conduttanza delle vie aeree e pressione di ritorno elastico è significativamente alterata.

### **Asma, sistema polmonare e sistema bronchiale**

È noto come le alterazioni anatomopatologiche che interessano le patologie ostruttive croniche, e tra queste possiamo tranquillamente annoverare l'asma grave, siano caratterizzate da una serie di danni condizionanti una destrutturazione del parenchima polmonare che conduce, in ultima analisi, a un'alterata interdipendenza tra sistema polmonare e bronchiale. È quindi evidente che l'inefficienza di questi sistemi porta ad alterazioni fisiopatologiche di rilevanza assoluta, atte a giustificare la sintomatologia che accompagna i pazienti affetti da asma grave. La perdita della retrazione elastica polmonare determina anche la perdita di trazione radiale sulle pareti dei bronchioli; questo comporta un loro collabimento all'atto di un'espiazione che sia un poco più rapida e forzata che di norma; si verifica in questo caso un'ostruzione al flusso aereo da cause estrinseche.

### **Riduzione del flusso aereo**

Nel caso di malattie nelle quali il lume bronchiale è ridotto di calibro (per esempio, asma bronchiale e/o asma bronchiale grave), il flusso aereo è ridotto a causa dell'aumentata resistenza, anche se la pressione fornita dalla forza di retrazione elastica del polmone è conservata. Si parla, in questo caso, di ostruzione al flusso aereo da cause intrinseche.

Nella realtà clinica, in molti casi di asma grave l'ostruzione al flusso aereo è simile a ciò che succede nella BPCO, e deriva dal risultato della combinazione di cause intrinseche ed estrinseche, il cui contributo relativo dipende dalla prevalente natura della malattia.

Nei soggetti affetti da asma grave, nella maggior parte dei casi, la connotazione funzionale più importante è l'ostruzione al flusso delle

*Un danno strutturale è alla base del danno funzionale*

vie aeree, la quale comporta una diminuzione dei flussi massimali, in particolare espiratori, relativamente al rispettivo volume polmonare. L'ostruzione riduce dunque la riserva di flusso, specialmente espiratorio, ma ne consente ancora un incremento.

La limitazione del flusso definisce, invece, quella particolare condizione funzionale in cui i flussi utilizzati sono già massimali e non modificabili dall'attività muscolare, in particolare durante la respirazione a riposo. Questi fenomeni, anche se in modo più limitato, possono verificarsi anche nei soggetti sani con conseguente comparsa di alterazioni funzionali non clinicamente manifeste.

*Ostruzione e limitazione del flusso hanno conseguenze diverse*

## Test di valutazione funzionale

Esistono diversi modi per valutare la limitazione persistente del flusso d'aria. Le misure di spirometria più comunemente usate sono: volume espiratorio forzato pre- o post-broncodilatatore (BD) in 1 secondo ( $FEV_1$ ),  $FEV_1$  pre-BD/capacità vitale forzata (FVC) e flusso espiratorio forzato pre-BD al 25-75% dell'FVC ( $FEV_{25-75\%}$ ). Miglioramenti di 100-200 ml nel  $FEV_1$  sono ritenuti clinicamente importanti per i pazienti. La radiologia con TC o raggi X può essere utilizzata per valutare il parenchima e la dilatazione dei polmoni, ma un uso eccessivo dovrebbe essere evitato. Il FeNO è un importante test respiratorio che verrà approfondito in un apposito capitolo, a cui si rimanda (N.d.R.). Tra i test di valutazione funzionale ventilatoria (Tab. 1) dobbiamo ricordare la *single breath test* (SBT), attraverso il quale, nei soggetti sia sani sia malati, è possibile identificare una serie di 4 fasi relative alla curva disegnata dalla concentrazione di  $N_2$  emesso durante un'espirazione lenta e prolungata. La fase 3 dovrebbe essere determinata dall'incremento della non omogeneità della meccanica polmonare. In particolare, la pendenza della fase 3, nel soggetto con alterazioni ostruttive, aumenta con l'aumentare dell'ostruzione, e nello stesso tempo risulta essere il miglior fattore predittivo di gravità, in relazione anche al valore di  $FEV_1$ . L'insorgenza della fase 4 risulta

PRIMO LIVELLO	Spirometria semplice + FeNO
SECONDO LIVELLO	Spirometria globale o pletismografia + DLCO
TERZO LIVELLO	<i>Single breath test</i>

DLCO: diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio; FeNO: frazione di ossido nitrico esalata

**Tabella 1. Test funzionali ventilatori suggeriti per la valutazione del paziente affetto da asma e asma grave**

*L'air trapping  
evidenzia  
precocemente  
un danno delle  
vie aeree distali*

invece associata al verificarsi di un'occlusione delle vie aeree periferiche, e causa degli alti volumi respiratori che limitano i soggetti nello sforzo e si correlano strettamente con la dispnea.

Bisogna altresì tener presente che nella dinamica del funzionamento a livello delle vie aeree distali interviene un importante meccanismo fisiologico rappresentato dal *closing volume*, o volume di chiusura, che appare in grado di condizionare, soprattutto nei soggetti malati, il ruolo delle piccole vie nel determinismo dell'*air trapping*. Questo test risulta quindi estremamente importante nell'identificazione di un danno precoce a carico delle vie aeree distali, o piccole vie aeree, e della presenza del volume di chiusura precoce. I meccanismi sopra descritti si verificano anche nel soggetto sano, anche se in letteratura viene riportato come possano variare in relazione alla posizione e, naturalmente, appaiano meno evidenti rispetto al soggetto ostruito.

## **KEY POINTS**

- La valutazione funzionale ventilatoria consente l'identificazione del paziente con asma grave, il quale per definizione non è controllato e relativamente al quale l'esecuzione di questa valutazione funzionale appare d'obbligo.
- In modo particolare, nell'asma grave è essenziale eseguire una spirometria globale che possa favorire un'approfondita valutazione dei volumi dinamici e statici.

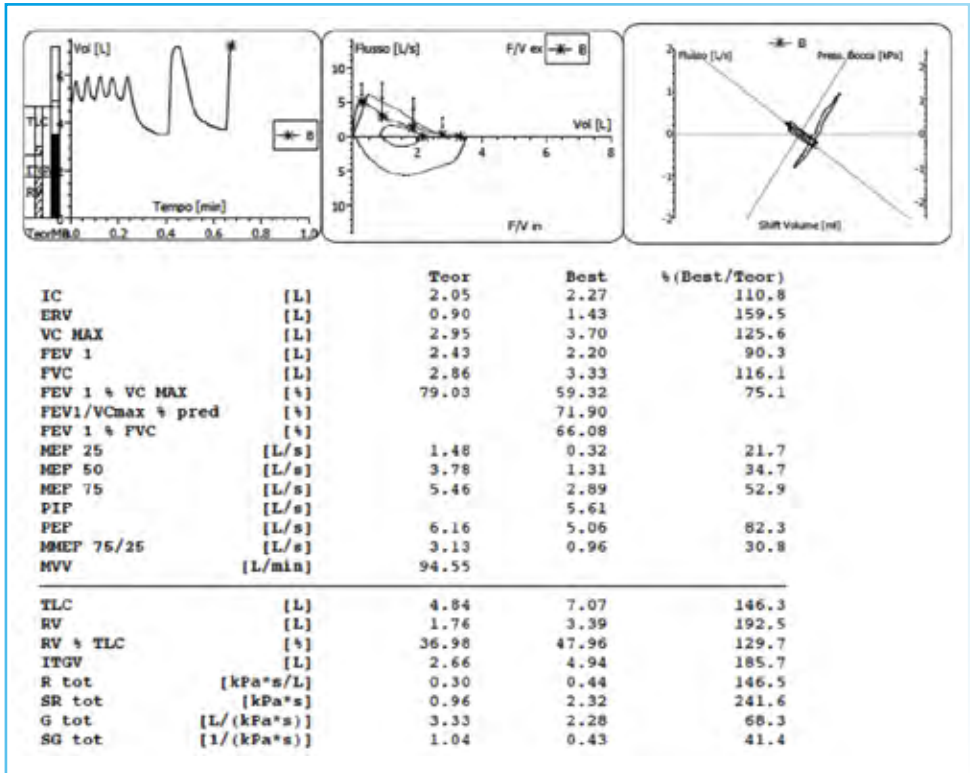
## **Bibliografia essenziale**

- GINA Pocket Guide for Health Professionals. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. V2.0; April 2019.
- Global Initiative for Asthma – GINA 2019 Report. [www.ginasma.org](http://www.ginasma.org).
- Heijkenskjöld Rentzhog C, Janson C, Berglund L, et al. Overall and peripheral lung function assessment by spirometry and forced oscillation technique in relation to asthma diagnosis and control. *Clin Exp Allergy* 2017;47(12):1546-54.
- Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small airway obstruction in COPD. New insights based on micro\_CT imaging and MRI imaging. *Chest* 2013;143(5):1436-43.
- Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med* 2014;2(6):497-506.
- Santus P, Radovanovic D, Henchi S, et al. Assessment of acute bronchodilator effects from specific airway resistance changes in stable COPD patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2014;197:36-45.
- Sood N, Turcotte SE, Wasilewski NV, et al. Small-airway obstruction, dynamic hyperinflation, and gas trapping despite normal airway sensitivity to methacholine in adults with chronic cough. *J Appl Physiol* (1985) 2019;126(2):294-304.
- van den Berge M, ten Hacken NH, van der Wiel E, Postma DS. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy* 2013;68(1):16-26.
- Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest* 1969;48(6):1097-106.

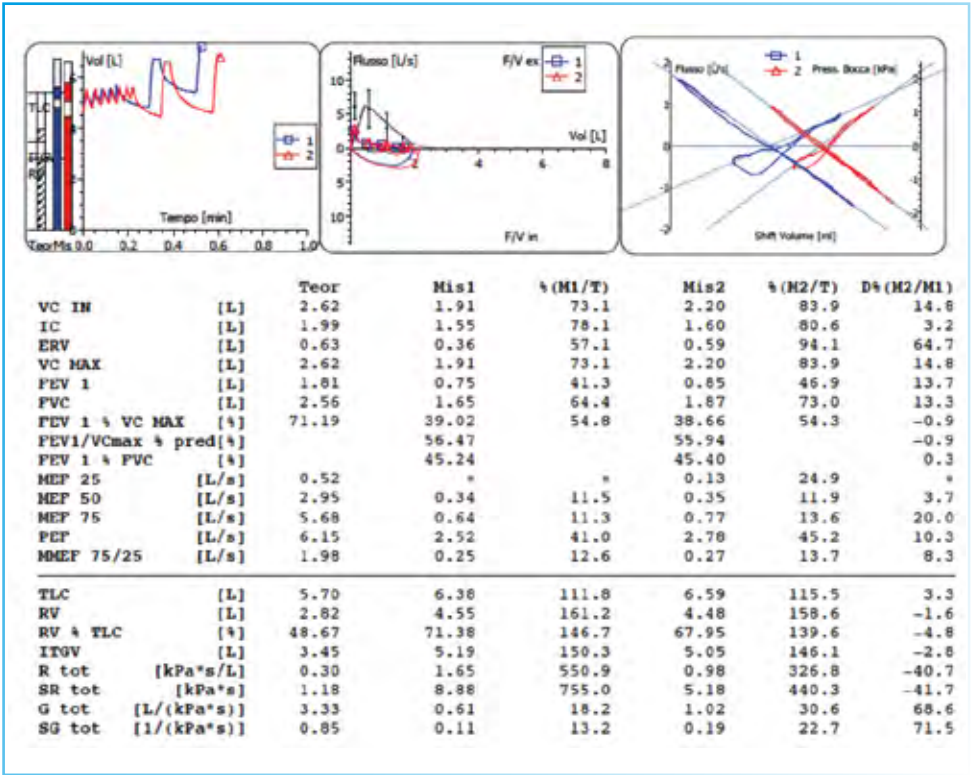
## APPENDICE

### Esempi di quadri funzionali disventilatori in pazienti affetti da asma grave

**Esempio 1.** Quadro funzionale disventilatorio di tipo ostruttivo di grado lieve con presenza di iperinsufflazione polmonare come da *air trapping* e consensuale incremento delle resistenze polmonari specifiche.



**Esempio 2.** Quadro funzionale disventilatorio di tipo ostruttivo di grado grave con presenza di iperinsufflazione polmonare come da *air trapping* e consensuale incremento delle resistenze polmonari specifiche. Negativo il test di broncodilatazione in acuto con SABA (FEV<sub>1</sub> +100 ml e 13.7%). Si segnala marcata riduzione delle resistenze polmonari specifiche dopo broncodilatatore in acuto.



# Utilizzo dei corticosteroidi orali nell'asma grave

**MARIELLA D'AMATO**

UOC di Pneumo-fisiologia, Università di Napoli Federico II  
AORN Ospedali dei Colli-Monaldi, Napoli

I pazienti con asma grave rappresentano meno del 10% di tutti gli individui con asma.<sup>1,2</sup> Essi, come è noto, sono ad alto rischio di riacutizzazioni gravi, associate a compromissione della funzione polmonare. Per molti anni, l'unico trattamento in aggiunta alla terapia inalatoria è stato l'utilizzo dei corticosteroidi orali (OCS) a cicli, o per lunghi periodi, esponendo però i pazienti a numerosi, potenziali, effetti collaterali sistemici. Lo sviluppo di nuove terapie ha portato miglioramenti della morbilità e della mortalità correlate all'asma per la maggior parte dei pazienti, ma in quelli con malattia grave solo negli ultimi anni, con l'introduzione di farmaci biologici mirati, si è riusciti a fornire nuove opportunità terapeutiche.<sup>3,4</sup>

Nonostante queste opportunità, i corticosteroidi orali (OCS) nel trattamento dell'asma grave vengono ancora largamente utilizzati.

## **Storia dell'uso di corticosteroidi orali nell'asma**

Prima degli anni '50, il trattamento dell'asma era limitato a composti derivati da piante o dall'adrenalina.<sup>4</sup> Con lo sviluppo degli studi e della produzione di estratti di ormoni steroidei e adrenocorticotropi, McCombs nel 1952 notò un marcato miglioramento dei sintomi dell'asma usando corticosteroidi o l'ormone adrenocorticotropo.<sup>5</sup> Da allora, gli OCS costituiscono di gran lunga la formulazione più comune di corticosteroidi sistemici utilizzati nel trattamento dell'asma.

Fu solo nel 1958 che si notò l'associazione tra il successo del trattamento con OCS e una riduzione degli eosinofili nell'espettorato.<sup>6</sup> Questa importante osservazione clinica aprì la porta a un trattamento diffuso con OCS, su base sia protratta (cronica) sia di breve durata (acuta); ma con l'inizio di questa terapia emerse anche l'evidenza degli effetti collaterali dei corticosteroidi sistemici.

*La diffusione del trattamento con corticosteroidi sistemici ha esposto i pazienti a potenziali numerosi effetti collaterali*



Il successivo sviluppo nella produzione e nell'uso dei corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e il riconoscimento che questi possono essere ugualmente efficaci nella maggior parte dei pazienti con asma, hanno indotto una progressiva riduzione dell'uso di OCS, tranne che nella popolazione con asma grave.<sup>7</sup>

## **Fisiopatologia e meccanismi d'azione dei corticosteroidi orali nell'asma**

L'attività antinfiammatoria degli OCS è la chiave della loro efficacia nell'asma. L'infiammazione bronchiale nei pazienti asmatici è caratterizzata, nella maggior parte dei casi, da un aumento di alcuni marker come gli eosinofili ematici o nell'espettorato, da un aumento dell'ossido nitrico (FeNO) oppure da un aumento delle IgE.

In questi individui, lo sviluppo dell'asma, talvolta anche grave, è il risultato di una complessa interazione tra genetica, danno delle vie aeree e alterata risposta immunitaria all'interno dell'apparato respiratorio.<sup>8</sup> Nel corso del tempo, la riesposizione ad allergeni nei soggetti con asma IgE mediata, a infezioni o ad altre sostanze irritanti negli asmatici allergici, ma anche nei non-allergici, induce un'infiammazione mediata principalmente da interleuchina (IL)-4, 5 e 13.

Il termine "infiammazione di tipo 2" è utilizzato per descrivere la flogosi nel paziente con asma mediata prevalentemente da queste tre interleuchine, che si differenzia dall'infiammazione "non di tipo 2", principalmente associata a espettorato neutrofilo o paucigranulocitico e con meccanismi patobiologici potenzialmente diversi.<sup>9,10</sup>

Le sostanze proinfiammatorie e la successiva cascata flogistica di tipo 2 portano al reclutamento di mastociti, eosinofili e linfociti T CD4+ e all'ulteriore rilascio delle loro citochine associate.<sup>8</sup> Questa infiammazione è caratterizzata da un aumento dello spessore dello strato muscolare liscio, un restringimento delle vie aeree eccessivo e variabile (iper-reattività delle vie aeree) e una maggior secrezione di muco.<sup>11</sup>

I corticosteroidi sono efficaci nel colpire numerosi elementi di questa cascata infiammatoria: gli eosinofili, in particolare, rispondono abbastanza rapidamente ai corticosteroidi, perché soggetti ad apoptosi dovuta all'inibizione della trascrizione di IL-5 e del fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF), inibendo in tal modo

*Nei soggetti con asma IgE mediata la riesposizione ad allergeni induce un'infiammazione mediata principalmente da IL-4, IL-5 e IL-13*



questo elemento della cascata infiammatoria di tipo 2 responsabile di maturazione, chemiotassi e sopravvivenza degli eosinofili.<sup>12,13</sup> Si ritiene, inoltre, che i corticosteroidi abbiano degli effetti diretti sulle ghiandole sottomucose, inducendo una riduzione nella secrezione di muco e dello stesso microambiente infiammatorio della parete delle vie aeree e riducendo, così, anche l'iper-reattività delle vie bronchiali.

Nonostante la loro efficacia, spesso i pazienti con asma grave in trattamento continuativo con OCS continuano a sperimentare riacutizzazioni gravi e la loro funzionalità respiratoria rimane compromessa. Inoltre, il grande limite degli OCS, e risvolto negativo sulla salute e qualità di vita dei pazienti, è la loro tossicità, che si manifesta in numerosi, frequenti ed importanti effetti collaterali e/o insorgenza di altre patologie croniche.

Proprio per questi motivi la riduzione dell'utilizzo cronico degli OCS, mantenendo al contempo il controllo dell'asma, è diventato un obiettivo terapeutico con gli attuali biologici indicati per l'asma grave. Le linee guida GINA, infatti, raccomandano di prendere in considerazione l'aggiunta di farmaci biologici per i pazienti allo step 5 prima di ricorrere all'OCS, e sottolineano la necessità di eliminare l'uso della terapia di mantenimento con corticosteroidi orali.

La patogenesi dell'asma grave è di natura simile, ma più marcata, in termini di infiltrazione di cellule infiammatorie e di rimodellamento delle vie aeree rispetto a quella dei casi di asma più lievi; tuttavia, un'ulteriore caratteristica intrinseca dell'asma grave sembra essere una resistenza, o almeno un'insensibilità, all'effetto dei corticosteroidi stessi.<sup>14</sup> La resistenza "vera" ai cortisonici è rara e, ancora oggi, non si conoscono completamente i meccanismi genetici e fisiopatologici responsabili; mentre l'insensibilità è una condizione in cui i pazienti possono essere controllati solo con dosi elevate di corticosteroidi.<sup>15,16</sup>

Il programma di ricerca sull'asma grave (SARP) – in cui è stata analizzata una coorte di pazienti con asma grave – ha evidenziato che circa la metà dei pazienti presentava un'infiammazione persistente di tipo 2 nonostante l'uso regolare di OCS, e che i pazienti con asma non eosinofilo sono più refrattari agli effetti dei corticosteroidi, con una conseguente efficacia ridotta degli ICS.<sup>17,18</sup>

*La riduzione dell'utilizzo cronico degli OCS è un obiettivo terapeutico nei pazienti con asma grave*



## **Uso a lungo termine di corticosteroidi orali per l'asma**

Le attuali linee guida per l'asma raccomandano un aumento graduale della terapia per raggiungere il controllo della malattia, sia per il miglioramento dei sintomi sia per la prevenzione delle esacerbazioni.<sup>19</sup> Questa progressione graduale inizia con ICS a basso dosaggio; quindi, se necessario, si passa all'inalazione di corticosteroidi associati con  $\beta$ -agonisti a lunga durata d'azione, che portano al controllo della maggior parte dei casi di asma.

Fino a poco tempo fa, l'uso regolare di OCS era spesso l'unica opzione efficace per i pazienti con asma grave non controllato con la terapia inalatoria, nonostante l'incremento del dosaggio degli ICS in associazione con broncodilatatori, nell'ottica dello step up secondo GINA.<sup>19</sup> A tale proposito, una revisione di Cochrane ha confermato che il trattamento con OCS, titolato in base al conteggio degli eosinofili dell'espettorato, comporta riduzioni dei tassi di esacerbazione rispetto al dosaggio basato solo sui marcatori clinici.<sup>20</sup>

Le opzioni si sono recentemente ampliate, e ora includono terapie anticolinergiche ad azione prolungata per inalazione e agenti biologici che antagonizzano direttamente o indirettamente IgE, IL-5, IL-4 e IL-13. Attualmente, questi farmaci biologici (omalizumab, mepolizumab, benralizumab e dupilumab) hanno indicazioni in pazienti con asma grave refrattario al trattamento con ICS e  $\beta$ -agonisti a lunga durata d'azione, e possono essere prescritti solo da specialisti. Se usati in modo appropriato, questi agenti biologici sono efficaci nel ridurre le esacerbazioni e nel migliorare i sintomi e il controllo dell'asma grave.<sup>21</sup> In considerazione dei loro profili di effetti collaterali più accettabili, dovrebbero essere scelti preferenzialmente, quando disponibili, rispetto all'inizio o all'aumento della dose di OCS a lungo termine.<sup>22</sup>

A oggi, però, nonostante l'introduzione dei nuovi agenti biologici, gli OCS purtroppo trovano ancora un largo utilizzo nella pratica clinica. Nonostante la lunga storia di uso di OCS nell'asma grave, non ci sono studi che hanno determinato la durata o la dose ottimali per controllare la malattia.<sup>1</sup>

La popolazione con asma grave è l'ultima grande coorte di pazienti con asma che continuano a essere trattati con OCS di mantenimento a lungo termine; nessuna discussione sul ruolo dell'OCS sarebbe com-

*I farmaci biologici dovrebbero essere preferiti rispetto a iniziare la terapia con OCS a lungo termine*

pleta senza riconoscere i significativi effetti collaterali a lungo termine del trattamento, che sono stati riconosciuti sin dal loro primo utilizzo negli anni '50.

Le **complicanze** gravi più comuni includono: perdita di densità ossea e rischio di frattura, aumento di peso e sindrome metabolica, soppressione surrenalica e immunosoppressione relativa. Inoltre, i pazienti presentano variabilmente sintomi neuropsichiatrici come insonnia, manie e ansia, ulcera peptica, ipertensione, dislipidemia, cataratta, glaucoma, ecchimosi, ridistribuzione del grasso corporeo, strie cutanee, modifiche dell'appetito e peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia o ritenzione di liquidi.<sup>23</sup> Questi effetti indesiderati sono più comunemente descritti con dosi superiori a 10 mg al giorno di corticosteroidi sistemici, ma vi sono prove di una relazione dose-dipendente con un aumento degli effetti collaterali da 6 mg per giorno a salire.<sup>24</sup>


Per mitigare alcuni di questi effetti a lungo termine, è consigliabile effettuare il monitoraggio della densitometria ossea, della pressione sanguigna, dei livelli di lipidi e glucosio nel sangue e la valutazione dell'insufficienza surrenalica. In particolare, si raccomanda l'uso di bifosfonati per prevenire l'osteoporosi, e la profilassi dell'ulcera gastrica dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti a rischio.<sup>25</sup>

Mentre molti di questi effetti collaterali dipendono dal dosaggio cumulativo, si spera che, in futuro, l'ulteriore sviluppo di terapie mirate ridurrà o eviterà del tutto la necessità di OCS a lungo termine, e quindi lo sviluppo di questi effetti collaterali.

### **I corticosteroidi orali nella gestione dell'esacerbazione acuta dell'asma**

Il trattamento con OCS costituisce, ancora oggi, il cardine della gestione di tutte le esacerbazioni gravi di asma. Le attuali linee guida dell'Iniziativa globale per l'asma (GINA) suggeriscono che un'esacerbazione dell'asma è un aumento progressivo dei sintomi sufficiente per richiedere un cambiamento di trattamento.<sup>19</sup> Nel contesto delle riacutizzazioni moderate-gravi, questo cambiamento nel trattamento di solito comporta l'aggiunta di un breve ciclo di OCS, che ha dimostrato essere utile per prevenire la necessità di visite al pronto soccorso, di ospedalizzazioni e prevenire il ripetersi di esacerbazioni nelle settimane successive.<sup>26</sup>

*Il monitoraggio di densitometria ossea, pressione sanguigna, livelli di lipidi e glucosio nel sangue consente di monitorare gli effetti a lungo termine degli OCS*



*Un'esacerbazione dell'asma è un aumento progressivo dei sintomi sufficiente per richiedere un cambiamento di trattamento*

Per i pazienti in grado di autogestire la propria asma, spesso l'utilizzo senza indicazione medica di un breve ciclo di OCS (circa 1 mg/kg al giorno fino a un massimo di 50 mg) è chiaramente efficace nel ridurre le ricadute, la necessità di cure aggiuntive e il sovradosaggio di  $\beta$ -agonisti, così come nei pazienti trattati in cure primarie o in ospedale.

Finché i pazienti sono in grado di tollerare la terapia orale, non è dimostrato il beneficio aggiuntivo di terapia endovenosa. La durata standard della terapia con OCS efficace è di 5-10 giorni. In caso di utilizzo in acuto, si suggerisce che l'OCS debba essere iniziato entro la prima ora dall'ingresso in pronto soccorso.<sup>27,28</sup>

Non è chiaro se gli OCS siano altrettanto efficaci nei soggetti con asma non eosinofilo. In uno studio su pazienti con asma da moderato a grave, la frequenza delle esacerbazioni eosinofile è stata ridotta dall'uso di OCS, mentre le esacerbazioni non eosinofile, che erano il tipo più comune, non sono state ridotte. Sono necessari ulteriori studi, ma non esiste, attualmente, alcun trattamento alternativo.<sup>29</sup>

## **KEY POINTS**

- Gli OCS continuano a svolgere un ruolo importante nella gestione dell'asma grave, limitatamente alla gestione delle riacutizzazioni; rimangono a oggi l'unico trattamento efficace per ridurre la gravità.
- Nonostante i loro noti e significativi effetti collaterali, i limiti e le controindicazioni al loro utilizzo sottolineati dalle attuali linee guida e la disponibilità delle nuove terapie biologiche mirate contro IgE, IL-4, IL-5 e IL-13, rimangono purtroppo largamente utilizzati nella pratica clinica nella gestione di questa malattia.
- Si prevede che il loro ruolo diminuirà con la crescente esperienza con gli agenti biologici, che consentono una terapia più mirata.

## Bibliografia

1. 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.
2. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5:691-706.
3. D'Amato G, Vitale C, Lanza M, et al. Near fatal asthma: treatment and prevention. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016;48(4):116-22.
4. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350-400.
5. McCombs RP. Serial courses of corticotrophin or cortisone in chronic bronchial asthma. *N Engl J Med* 1952;247:1-6.
6. Brown HM. Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum. *Lancet* 1958;2:1245-7.
7. Diamant Z, Boot JD, Virchow JC. Summing up 100 years of asthma. *Respir Med* 2007;101:378-88.
8. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:660-8.
9. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15(1):57-65.
10. Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017;47(2):161-75.
11. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017;377:965-76.
12. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
13. Barnes PJ. Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S21-S27.
14. King GG, James A, Harkness L, Wark PAB. Pathophysiology of severe asthma: we've only just started. *Respirology* 2018;23:262-71.
15. Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma. Definitions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S45-S48.
16. Hew M, Chung KF. Corticosteroid insensitivity in severe asthma: significance, mechanisms and aetiology. *Intern Med J* 2010;40:323-34.
17. Wu W, Bleecker E, Moore W, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1280-8.
18. Lex C, Jenkins G, Wilson NM, et al. Does sputum eosinophilia predict the response to systemic corticosteroids in children with difficult asthma? *Pediatr Pulmonol* 2007;42:298-303.
19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2019. GINA; 2019. <http://ginasthma.org/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> (viewed Jan 2019).
20. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD005603.
21. Grainge CL, Maltby S, Gibson PG, et al. Targeted therapeutics for severe refractory asthma: monoclonal antibodies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:927-41.
22. Upham J, Chung LP. Optimising treatment for severe asthma. *Med J Aust* 2018;209(2 Suppl):S22-S27.
23. Choo XN, Pavord ID. Morbidity associated with oral corticosteroids in patients with severe asthma. *Thorax* 2016;71:302-4.
24. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1488-95.
25. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
26. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000195.
27. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo- controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002;96:950-4.
28. Hodder R, Lougheed MD, Rowe BH, et al. Management of acute asthma in adults in the emergency department: nonventilatory management. *CMAJ* 2010;182:E55-E67.
29. FitzGerald JM, Lemiere C, Lougheed MD, et al. Recognition and management of severe asthma: a Canadian Thoracic Society position statement. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2017;1:199-221.



# Evoluzione della scienza dell'asma grave

**GIOVANNA ELISIANA CARPAGNANO**

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Università di Foggia*

*Asma:  
da malattia  
atopica a  
malattia  
eterogenea*

**F**ino a un decennio fa l'asma era considerata una **malattia atopica** a insorgenza prevalentemente infantile e la sua eziopatogenesi era imputabile a una sensibilizzazione IgE-mediata verso vari stimoli allergenici presenti nell'ambiente esterno (per esempio, pollini, muffe, acari della polvere o peli di animali domestici) e all'attivazione di una risposta immunitaria T-helper di tipo 2 (Th2) con conseguente infiammazione delle vie aeree, ostruzione reversibile del flusso aereo e sintomi clinici variabili quali respiro sibilante, senso di costrizione toracica e tosse.<sup>1</sup>

Negli anni, l'analisi fattoriale su ampie casistiche di pazienti asmatici ha individuato numerosi nuovi quadri clinici di asma distinti sulla base di età di insorgenza, manifestazioni cliniche, fattori costituzionali e genetici e livello di funzionalità polmonare; così, la precedente definizione patologica dell'asma è stata progressivamente superata.

In particolare, è emersa l'esistenza di forme di asma non allergico (o intrinseco) con caratteristiche di maggior severità, più frequentemente a esordio in età adulta e specialmente nel sesso femminile, spesso associate a comorbidità quali obesità, poliposi nasale e sensibilità all'acido acetilsalicilico (ASA).

Queste evidenze hanno contribuito a far nascere l'idea che forse l'asma, soprattutto nelle sue forme più "gravi", non andava considerato come un'unica malattia, ma come una sindrome complessa che sottintende diversi meccanismi eziopatogenetici. Sono stati, quindi, introdotti il concetto di **fenotipo**, che costituisce la manifestazione clinica di un carattere derivante dall'interazione tra corredo genetico e background ambientale, e di **endotipo**, che esprime il pattern biologico sottostante.

## Fenotipizzazione clinica dell'asma

I primi sforzi diretti ad approfondire il concetto di eterogeneità dell'asma si sono basati principalmente sull'identificazione e il raggruppamento dei pazienti sulla base di parametri clinici, fisiologici, funzionali e biologici, successivamente definiti fenotipi. Il razionale di questo approccio si basava empiricamente sul principio che il riscontro di somiglianze, nell'ambito di un certo numero di caratteristiche eterogenee, potesse predire rapporti di significato biologico. Così, applicando un modello matematico, la cluster analysis, si sono identificati numerosi fenotipi dell'asma.

Fra gli studi più importanti in tal senso, che hanno fatto la storia della fenotipizzazione di questa malattia, ci sono quelli di Haldar, della Moore, di Siroux e di Shaw. Per primo, lo studio di Haldar *et al* suddivideva i pazienti asmatici in base alla prevalenza dei sintomi o dell'infiammazione, oltre che al contesto clinico nel quale il paziente era valutato (medicina di base o specialistica).<sup>2</sup> Haldar identificava dunque:

- due fenotipi comuni ai due setting con concordanza di sintomi e infiammazione
- due fenotipi, provenienti dalla medicina specialistica, con marcata discordanza fra sintomi e infiammazione (asma con predominanza di sintomi a esordio precoce e asma con predominanza di infiammazione a insorgenza tardiva).

Successivamente lo studio **SARP** (Severe Asthma Research Program),<sup>3</sup> sulla base di variabili quali sesso, età di insorgenza, BMI, presenza o meno di atopia, gravità dei sintomi e alterazione della funzionalità respiratoria, necessità di impiego di farmaci e delle risorse sanitarie, suddivideva i pazienti asmatici in cinque fenotipi, detti anche cluster, forse tra i più riconosciuti e utilizzati negli ultimi anni:

- **cluster 1:** soggetti con asma atopico di precoce insorgenza, grado lieve, normale funzionalità respiratoria, trattati con due o meno farmaci di fondo e richiedenti un impiego minimo di risorse sanitarie;
- **cluster 2:** soggetti con asma atopico a insorgenza precoce, grado lieve-moderato, funzionalità respiratoria conservata ma aumentato fabbisogno di farmaci e utilizzo dei servizi sanitari;

*Il fenotipo asmatico è l'insieme di tutte le caratteristiche osservabili in un individuo, risultato dell'interazione di uno specifico genotipo con fattori ambientali e di rischio*



- **cluster 3:** donne, obese, con asma severo, non atopico, a esordio tardivo (peri-menopausale), riduzione moderata del FEV<sub>1</sub> e frequente uso di corticosteroidi per via orale per gestire le riacutizzazioni;
- **cluster 4:** soggetti con asma severo, atopico, caratterizzato da ostruzione grave, ma buona risposta al broncodilatatore con normalizzazione della funzione respiratoria;
- **cluster 5:** soggetti con asma severo, non atopico, esordio in età >12 anni, presenza di ostruzione grave e non reversibile.

Lo studio **UBIOPREAD** di Shaw *et al* successivamente raggruppava i pazienti asmatici anche sulla base dell'abitudine tabagica, individuando tre differenti fenotipi:<sup>4</sup>

- asma allergico lieve-moderato in soggetti non fumatori, ben controllato dalla terapia
- asma severo in soggetti non fumatori di sesso prevalentemente femminile, alto BMI e maggiore prevalenza di comorbidità (quali poliposi nasale e malattia da reflusso gastroesofageo [GERD])
- asma severo late-onset in soggetti fumatori con alto BMI e prevalenza di comorbidità.

Lo studio di Siroux *et al*, infine, suddivideva l'asma in due fenotipi, uno allergico a precoce insorgenza, l'altro a tardiva insorgenza, a loro volta classificabili in "attivamente trattato" e in "non trattato o lieve".<sup>5</sup>

Nel 2013 Chung *et al* proponevano una nuova fenotipizzazione basata su caratteristiche cliniche e risposta alla terapia, su fattori scatenanti e comorbidità o sul tipo di infiammazione.<sup>6</sup> Venivano pertanto identificati fenotipi di asma definiti da: severità, tendenza alla riacutizzazione, età di insorgenza; un fenotipo indotto da esercizio fisico o legato ad ASA-sensibilità, uno occupazionale, uno associato a obesità, uno a tabagismo e uno sulla base della presenza di un'infiammazione eosinofilica o neutrofilica. Negli anni sono stati proposti numerosi altri modelli di fenotipizzazione. Tra i più pratici, va ricordato quello di Hedking, che invitava semplicemente a suddividere i pazienti in base all'età di insorgenza dell'asma e alla tipologia di cellule infiammatorie presenti.<sup>7</sup> Anche le linee guida **GINA** invitano oggi a una maggiore semplificazione del complesso concetto di fenotipo proponendo cinque semplici cluster facilmente identificabili nella pratica clinica:<sup>8</sup>

*Le linee guida  
GINA hanno  
proposto cinque  
cluster facilmente  
identificabili*



- asma allergico
- asma non allergico
- asma late-onset
- asma con ostruzione fissa
- asma in soggetti obesi.

## **Dal fenotipo all'endotipo**

Nel tempo, per meglio caratterizzare il paziente asmatico, alla fenotipizzazione clinica si è affiancata quella biologica, detta endotipo, volta al riconoscimento dei meccanismi infiammatori cellulari e molecolari sottostanti i vari fenotipi dell'asma.<sup>9</sup> Lo studio dell'endotipo ci ha permesso di identificare meglio il paziente responder ai farmaci biologici, superando l'approccio precedente "one size fit all" con il quale molti pazienti asmatici, trattati con la terapia standard, non riuscivano a ottenere un buon controllo della patologia.<sup>10</sup>

Come per il fenotipo, numerosi sono stati gli studi di endotipizzazione, che all'inizio si sono basati esclusivamente sul riconoscimento delle cellule infiammatorie presenti.

Fra i primi, Simpson identificava quattro **sottotipi infiammatori**:<sup>11</sup>

- asma eosinofilo (EA)
- asma neutrofilo
- asma granulocitico misto
- asma paucigranulocitico.

Haldar ha successivamente correlato fra loro i fenotipi clinici dell'asma grave descritti dalla Moore (cluster 3, 4 e 5) con i fenotipi biologici o endotipi identificati (eosinofilo e neutrofilico).<sup>2</sup> Così, Haldar descriveva 3 cluster:

- **cluster 1**: donne obese con asma a esordio tardivo, non atopico (cluster 3 di Moore) con infiammazione neutrofila;
- **cluster 2**: pazienti con asma severo e ostruzione grave, ma reversibile (cluster 4 di Moore) con infiammazione eosinofila;
- **cluster 3**: pazienti con asma severo e ostruzione grave, irreversibile (cluster 5 di Moore) con infiammazione neutrofilica.

*Gli endotipi sono definiti sulla base di marcatori molecolari e cellulari specifici*



*L'endotipo di tipo 2 è caratterizzato dalla produzione di IL-4, IL-5 e IL-13 da parte dei linfociti Th2 o delle ILC2*

Lo studio osservazionale multicentrico ENFUMOSA descrive oggi la presenza di un endotipo neutrofilico prevalente nei pazienti con asma grave, refrattari alla terapia steroidea.<sup>12</sup>

Oltre alle cellule che orchestrano il processo infiammatorio, alla base della patogenesi dell'asma ne esistono altre che agiscono a monte, come i linfociti T helper che per molti anni sono stati considerati le cellule chiave dell'infiammazione nell'asma. In base all'importante ruolo di queste cellule, particolarmente nei fenotipi allergici, l'asma è stato classificato per anni in asma a bassa caratterizzazione Th2 ("Th2-low") e asma ad alto profilo Th2 ("Th2-high").

Più recentemente, è stato dimostrato che nell'asma non allergico, spesso a esordio tardivo ("late-onset asthma"), citochine Th2-like possono essere prodotte anche da cellule linfoidi innate (ILC2) senza che vi sia una vera e propria attivazione Th2; oggi, l'etichetta Th2-high e Th2-low è stata sostituita dalla definizione endotipica **"tipo 2"** e **"non tipo 2"**.<sup>13</sup>

L'endotipo di tipo 2 è quello che meglio risponde alle terapie biologiche e per il quale si sono ricercati marcatori semplici e applicabili nella pratica clinica che aiutassero i clinici a selezionare i pazienti con feno-endotipo trattabile.<sup>14,15</sup> L'eosinofilia ematica è stata in passato l'unico biomarcatore preso in considerazione nei piani terapeutici per i biologici in commercio,<sup>16-18</sup> in quanto unico marker che ha dimostrato di predire una buona risposta ai precedenti biologici. Esistono però altri marker facili da dosare, come l'ossido nitrico esalato (FeNO) a cui verrà sicuramente a breve riconosciuto un ruolo chiave.<sup>19</sup> Anticorpi più recenti, infatti, come gli anti-IL-4R, hanno dimostrato di avere una buona risposta nei pazienti con asma grave caratterizzati da un ampio spettro di marker di infiammazione di tipo 2 (eosinofili ematici e/o FeNO e/o in trattamento con corticosteroidi orali [OCS]).

L'asma non tipo 2 è considerato oggi la cenerentola dell'asma grave, perché non esistono farmaci biologici approvati per questo endotipo e i pazienti devono dunque accontentarsi di massimizzare la terapia, come previsto dallo step 5, o ricorrere a una procedura molto discussa quale la termoplastica bronchiale.<sup>20</sup>

Gli stimoli responsabili dell'infiammazione non tipo 2 appaiono

diversi (per esempio, endotossine, ozono, particolato e infezioni virali), così come i meccanismi implicati che sembrano derivare dall'attivazione del sistema immunitario innato (che coinvolge recettori Toll-like, CD14) e delle cellule Th17, piuttosto che (o in aggiunta) da un'attivazione dell'immunità acquisita e dei linfociti Th1-IL-12-dipendenti.<sup>21,22</sup> In particolare, in presenza di un'infezione della mucosa, le cellule dendritiche, tramite lo stimolo dei Toll-like receptor, secernono IL-6 e IL-23 in abbondanza: la prima inibisce le cellule Treg e, insieme a TGF- $\beta$ , promuove la differenziazione delle Th17. Queste ultime rappresentano un'altra linea di cellule T CD4+ che, stimolate a loro volta dall'IL-23, promuovono una risposta infiammatoria iniziale contro i patogeni. Esiste anche la possibilità che vi sia un'attivazione combinata di entrambi i meccanismi infiammatori, innati e specifici, per gli allergeni. Questo può essere il caso dell'asma granulocitico misto, sebbene i meccanismi fisiopatologici alla base non siano ancora chiari.<sup>22</sup>


## Caratterizzazione omica dell'asma

Con l'avanzare dell'era -omica (genomica, trascrittomica e proteomica) diversi studi hanno tentato di caratterizzare i diversi fenotipi di asma anche da un punto visto genetico. Lo studio di Siroux *et al* ha identificato in ALCAM (molecola di adesione delle cellule dei leucociti attivata) un gene di potenziale interesse per l'asma non allergico "attivo" a insorgenza nell'età adulta.<sup>23</sup>

Il gruppo di Kuo *et al* ha invece condotto uno studio di trascrittomica identificando tre cluster:<sup>24</sup>

- **TAC 1** (elevata eosinofilia dell'espettorato, alti livelli di FeNO, dipendenza da OCS, frequenti esacerbazioni e grave ostruzione al flusso aereo);
- **TAC 2** (elevata neutrofilia dell'espettorato, alti livelli sierici di proteina C reattiva ed eczema)
- **TAC 3** (eosinofilia dell'espettorato da normale a moderatamente alta e un FEV<sub>1</sub> meglio conservato).

Lo studio di Woodruff *et al* ha identificato geni fondamentali nell'infiammazione Th-2 up-regolati dall'IL-13, quali il gene della periostina (**POSTN**), il gene del regolatore dei canali del cloro 1 (**CLCA1**) e il gene dell'inibitore della serpina (**SERPINB2**), che



*La medicina di  
precisione è un  
nuovo approccio  
alle malattie  
infiammatorie  
respiratorie  
croniche*

risultano maggiormente espressi nei pazienti con forme d'asma più gravi, ma solo nel 50% degli asmatici lievi e non espressi nei soggetti non atopici e nei controlli sani.<sup>25</sup>

L'endotipizzazione omica è sicuramente di grande interesse scientifico ma ancora lontana da un'applicabilità clinica.

Sulla base di queste osservazioni, oggi è stato proposto un nuovo approccio, noto come "**precision medicine**", per la gestione di pazienti con malattie infiammatorie croniche delle vie respiratorie come l'asma. La medicina di precisione si basa sull'identificazione di "treatable traits", cioè tratti trattabili, e su approcci terapeutici rivolti a genetica, fattori immunologici e fattori ambientali e/o stile di vita dei singoli pazienti. Il principale "obiettivo" di questo approccio personalizzato consiste nel consentire la scelta di un trattamento che avrà maggiori probabilità di produrre una risposta positiva nel singolo paziente con una minimizzazione degli eventi avversi.

Mentre per l'asma non tipo 2 non esistono ancora terapie biologiche target, per l'asma di tipo 2 ne abbiamo già diverse.


L'infiammazione di tipo 2 è un termine generico usato per classificare alcuni tipi di infiammazione. Esistono numerosi biomarcatori clinici dell'infiammazione di tipo 2; i criteri GINA per l'infiammazione di tipo 2 sono eosinofili nel sangue  $\geq 150$  cellule/ $\mu$ l e/o FeNO  $\geq 20$  ppb e/o eosinofili nell'espettorato  $\geq 2\%$  e/o asma indotto da allergeni e necessità di trattamento continuativo con OCS.<sup>26</sup> FeNO, eosinofili e IgE elevati sono guidati in modo diverso dall'attività delle citochine IL-4/13 e IL-5, che possono essere prodotte dal sistema immunitario innato o adattivo in base al riconoscimento di stimoli esterni/allergeni. Inoltre, l'infiammazione di tipo 2 può essere accompagnata da atopia.

## KEY POINTS

- Nel corso degli anni il concetto di fenotipo si è evoluto nella ricerca dell'“endotipo”, cioè un meccanismo eziologico o patogenetico alla base dell'espressione clinica (fenotipo) dell'asma grave.
- L'evoluzione della scienza nell'asma grave ha portato all'identificazione, nel 50-70% dei pazienti, di un endotipo di tipo 2, caratterizzato da processi che comprendono sia l'immunità innata (ILC2) sia l'immunità adattativa (Th2).
- IL-4, IL-5 e IL-13 svolgono un ruolo chiave e contribuiscono, in misura diversa, agli effetti fisiopatologici dell'infiammazione di tipo 2, che si ripercuotono sui segni e sintomi clinici dell'asma.

## Bibliografia

1. Warner JO. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, airway inflammation, and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(2):56-60.
2. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Europe PMC Funders Group cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;178(3):218-24.
3. 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(4):315-23.
4. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2015;46(5):1308-21.
5. Siroux V, Basagan X, Boudier A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011;38(2):310-7.
6. Chung KF, Adcock IM. How variability in clinical phenotypes should guide research into disease mechanisms in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10 Suppl:S109-17.
7. Hekking PPW, Bel EH. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):671-80.
8. 2016-GINA - Global Initiative for Asthma - GINA. <https://ginasthma.org/2016-gina/>. Accessed January 19, 2020.
9. Pavord I. Asthma Phenotypes. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33(06):645-52.
10. Pavord ID, Beasley R, Agustí A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391(10118):350-400.
11. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, et al. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11(1):54-61.
12. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma - Ghent University Library. <https://lib.ugent.be/en/catalog/pug01:287137>. Accessed December 22, 2019.
13. Baraldi E, Dario C, Ongaro R, et al. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 1):1284-8.
14. Silkoff PE, Strambu I, Laviolette M, et al. Asthma characteristics and biomarkers from the Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) longitudinal profiling study. *Respir Res* 2015;16(1):142.

- 
15. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res* 2016;17(1):165.
  16. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018;73(2):490-7.
  17. 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(5):390-400.
  18. FitzGerald J, Bleecker E, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6(1):51-64.
  19. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2486-96.
  20. Castro M, Musani AI, Mayse ML, et al. Bronchial thermoplasty: a novel technique in the treatment of severe asthma. *Thorax* 2010;4(2):101-6.
  21. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. Non-eosinophilic asthma: Importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57(7):643-8.
  22. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18(5):716-25.
  23. Siroux V, González JR, Bouzigon E, et al. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. *Eur Respir J* 2014;43(2):439-52.
  24. Kuo CHS, Pavlidis S, Loza M, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J* 2017;49(2).pii:1602135.
  25. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(5):388-95.
  26. Global initiative for asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in Adolescent and Adult Patients - Diagnosis and Management A GINA Pocket Guide For Health Professionals. 2019. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed December 25, 2019.

# Meccanismi molecolari dell'inflammatione di tipo 2 nell'asma grave

**OLIVIERO ROSSI, MARGHERITA PERLATO**

*SOD Immunoallergologia, Dipartimento Medico-Geriatrico  
AOU Careggi, Firenze*

**L'**asma bronchiale è una patologia infiammatoria cronica complessa, che presenta una marcata eterogeneità eziologica, fisiopatologica e clinica (Fig. 1).

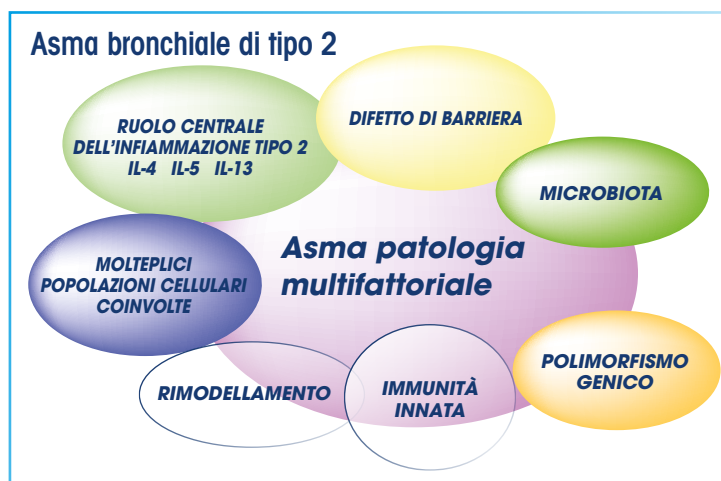


Figura 1. Asma bronchiale con infiammatione di tipo 2: complessità delle interazioni cellulari e molecolari

Nel corso degli anni, la progressiva evidenza di diversi meccanismi immunologici alla base della patologia ha permesso una sua migliore caratterizzazione, con importanti implicazioni cliniche e terapeutiche.

## **Classificazione storica dell'asma bronchiale**

Storicamente, l'asma bronchiale è stata divisa in estrinseca o intrinseca, in funzione della presenza di atopia. Successivamente, invece, è stata posta particolare importanza ai tipi cellulari coinvolti nella patogenesi della malattia. A seguito dell'identificazione di diversi cloni di



linfociti T CD4+, in grado di secernere citochine specifiche, l'infiammazione di tipo T helper 2 (Th2) ha assunto un ruolo centrale nella patogenesi in una porzione importante di pazienti, con conseguente distinzione di asma bronchiale di tipo "Th2-high" o "Th2-low" (Fig. 2).

CITOCHINE	CELLULE	FENOTIPI		
IL-25	Cellule epiteliali	Asma atopico		
IL-33				
TLSP				
	ILC2	Asma eosinofilo		
	Linfociti Th2			
	Linfociti B	Asma esercizio indotto	Asma associato all'obesità	Asma neutrofilico
IL-4	Eosinofili			
IL-5	Basofili			
IL-9	Mastociti	Asma correlato all'aspirina		Asma associato alle infezioni virali
IL-13				
<b>T 2 - high</b>			<b>T 2 - low</b>	

Figura 2. Fenotipi di asma bronchiale

La scoperta di cellule linfoidi dell'immunità innata di tipo 2 (ILC2), in grado di secernere citochine classicamente associate a linfociti Th2, ci ha permesso di parlare oggi di asma bronchiale associata a una infiammazione di tipo 2. Le citochine che guidano questo tipo di infiammazione sono l'interleuchina (IL)-4, IL-13 e IL-5, la cui secrezione avviene da parte di cellule del sistema immunitario sia innato (ILC2) sia adattativo (Th2) (Tabb. 1 e 2).<sup>1</sup>

### Asma grave: ruolo delle allarmine

L'infiammazione di tipo 2 è il meccanismo maggiormente implicato nella patogenesi dell'asma bronchiale ed è particolarmente importante nell'asma grave. Il rilascio delle cosiddette allarmine, come IL-25, IL-33 e la linfopoietina timica stromale (*thymic stromal lymphopoietin*, TLSP), da parte delle cellule dell'epitelio bronchiale a seguito del contatto con stimoli irritanti di varia natura (per esempio, virus, allergeni o sostanze chimiche) porta all'attivazione del sistema immunitario sia innato sia adattativo. Le allarmine, infatti, promuovono la migrazione delle cellule presentanti l'antigene (APC) dalla periferia alle stazioni linfonodali secondarie, dove entrano in contatto con i linfociti T helper naïve (Th0) e, principalmente attraverso la secrezione



Citochina/ cellula	Funzione
<b>Allarmine (TLSP, IL-33, IL-25)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Promuovono la migrazione delle APC con fenotipo di tipo 2</li> <li>- Attivano le ILC2 e ne promuovono la sopravvivenza</li> <li>- Stimolazione diretta dei mastociti</li> <li>- Favoriscono la produzione di IL-4, IL-5 e IL-13</li> </ul>
<b>IL-4, IL-13</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Differenziazione dei linfociti T in senso Th2</li> <li>- Sviluppo dei linfociti B, produzione di IgE</li> <li>- Produzione e secrezione di muco da parte delle cellule mucipare</li> <li>- Attivazione dei fibroblasti e rimodellamento bronchiale</li> <li>- Reclutamento degli eosinofili a livello dei tessuti</li> </ul>
<b>IL-5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crescita, differenziazione, mobilitazione e sopravvivenza degli eosinofili</li> </ul>
<b>IL-9</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Differenziazione dei linfociti T in senso Th2</li> <li>- Modula la funzione di mastociti e basofili</li> <li>- Aumento della produzione delle IgE</li> </ul>

**Tabella 1. Ruolo delle principali citochine coinvolte nell'infiammazione di tipo 2**

APC: cellule presentanti l'antigene; ILC2: cellule linfoidi innate di tipo 2

Cellula	Funzione
<b>Epitelio bronchiale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Barriera contro insulti esterni (allergeni, virus, sostanze chimiche)</li> <li>- Produzione di allarmine (TLSP, IL-33, IL-25)</li> </ul>
<b>ILC2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produzione di IL-4, IL-13, IL-5 e amfipregulina</li> <li>- Rimodellamento delle vie aeree</li> <li>- Stimolazione della produzione di IgE</li> <li>- Attivazione diretta dei linfociti T in senso Th2</li> <li>- Possibile resistenza agli steroidi</li> </ul>
<b>Linfociti Th2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produzione di IL-4, IL-13, IL-5, IL-9</li> <li>- Rimodellamento delle vie aeree</li> <li>- Favoriscono lo switch isotipico con produzione di IgE</li> <li>- Contribuiscono al reclutamento delle cellule effettrici e al danno epiteliale</li> </ul>
<b>Linfociti B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produzione di IgE</li> </ul>
<b>Eosinofili</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interferenza con i recettori muscarinici</li> <li>- Danno a carico delle cellule endoteliali</li> <li>- Iper-reattività bronchiale</li> <li>- Rimodellamento bronchiale</li> </ul>
<b>Basofili</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Differenziazione dei linfociti T in senso Th2</li> <li>- Secrezione di IL-4 e IL-13</li> <li>- Secrezione di istamina</li> <li>- Secrezione di leucotrieni e prostaglandine</li> </ul>
<b>Mastociti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Secrezione di IL-4, IL-5, IL-13, IL-6</li> <li>- Secrezione di istamina</li> <li>- Secrezione di leucotrieni e prostaglandine</li> <li>- Contrazione delle cellule muscolari lisce</li> <li>- Reclutamento degli eosinofili</li> </ul>

**Tabella 2. Ruolo delle principali cellule coinvolte nell'infiammazione di tipo 2**

TLSP: linfopoietina timica stromale



*I linfociti Th2 inducono i linfociti B a produrre IgE*

di IL-4, ne promuovono la differenziazione verso il fenotipo Th2.

I linfociti Th2, quindi, migrano verso le vie aeree dove secernono IL-4, IL-13, IL-5 e IL-9, orchestrando e amplificando la risposta infiammatoria attraverso il reclutamento delle cellule effettrici (eosinofili, basofili e mastociti). I linfociti Th2 promuovono lo "switch isotipico" delle immunoglobuline (Ig), con successiva produzione di IgE da parte dei linfociti B specifici. Le IgE legano i recettori ad alta affinità Fc di tipo 1 (FcεR1) sulla superficie dei mastociti e dei basofili, favorendo la loro degranolazione al contatto con l'allergene specifico.

Per quanto concerne l'immunità innata, invece, le allarmine sono in grado di attivare le ILC2, con conseguente sintesi di grandi quantità di IL-5 e IL-13, con ulteriore amplificazione della risposta immunitaria.

Molteplici studi hanno dimostrato una maggiore espressione della TSLP a livello delle vie aeree dei soggetti asmatici, specialmente in quelli con asma severo, rispetto a controlli sani. Essa agisce attraverso un recettore eterodimerico composto dalle catene TSLPR e IL-7Ra espresso da diversi tipi cellulari. Nelle APC, ad esempio, la TSLP induce una maggiore espressione di OX40L con conseguente polarizzazione Th2, proliferazione dei T CD4+ e aumento della sintesi di IL-4. È inoltre in grado di indurre corticoresistenza nelle ILC2 attraverso l'attivazione della via di STAT5, che porta all'espressione del gene anti-apoptotico Bcl-xL.

L'IL-33 svolge un ruolo fondamentale nelle fasi iniziali dell'infiammazione di tipo 2, non solo agendo sulle ILC2, ma anche stimolando direttamente i mastociti che esprimono il suo recettore ST2. È stato inoltre dimostrato che l'IL-25 agisce in modo sinergico all'IL-33 per promuovere la produzione di grandi quantità di IL-5 e IL-13 da parte delle ILC2. In generale, mentre la TSLP promuove la sopravvivenza delle ILC2, l'IL-33 ne stimola la proliferazione e la secrezione di citochine di tipo 2.<sup>2,3</sup>

*Un difetto di barriera contribuisce alla genesi dell'asma*

### **Ruolo dell'epitelio bronchiale**

L'epitelio delle vie aeree non è solo la sede finale del danno prodotto dall'infiammazione, ma svolge anche un ruolo attivo nel suo inizio e mantenimento. Come in altre patologie sostenute da un processo infiammatorio di tipo 2, quali la dermatite atopica, difetti di barriera sembrano essere coinvolti anche nella genesi dell'asma. Dal punto di vista anatomico, infatti, i pazienti asmatici presentano dei difetti

dei complessi apicali giunzionali. Ciò si traduce in una minor difesa contro agenti ambientali esterni e la compromissione del processo di guarigione. L'epitelio delle vie aeree, come già segnalato, a seguito dell'esposizione allergenica e ad altre sostanze nocive è in grado di rilasciare le allarmine, che danno inizio alla risposta infiammatoria.<sup>2</sup>

### **Ruolo delle cellule linfoidi innate di tipo 2**

Le ILC2 fanno parte di una famiglia più ampia di cellule linfoidi innate, alla quale appartengono anche le NK, ILC1 e ILC3. È importante sottolineare che le ILC2, non facendo parte delle cellule del sistema adattativo, non presentano recettori che vanno incontro a riarrangiamento. Inoltre, a differenza dei linfociti Th2 che si localizzano prevalentemente a livello degli organi linfoidi secondari o nel torrente circolatorio, le ILC2 sono presenti nei siti di interfaccia con l'ambiente esterno, come la sottomucosa polmonare o il derma.

Queste cellule vengono attivate da diversi tipi di molecole, quali citochine prodotte dai linfociti T (IL-2, IL-4, IL-7 e IL-9), mediatori lipidici ma soprattutto dalle allarmine. Una volta attivate, le ILC2 producono IL-4, IL-13, grosse quantità di IL5 e una molecola simile al fattore di crescita epidermico, l'amfiregulina, che sembra essere implicata nel processo di rimodellamento delle vie aeree.<sup>4</sup>

Il ruolo centrale delle ILC2 nell'asma è stato dimostrato in topi che ne erano privi. A seguito di stimolazione con allergeni, infatti, essi mostravano una minore produzione di IL-13, ridotta migrazione degli eosinofili e infiammazione polmonare più attenuata rispetto ai topi *wild-type*. Recentemente, alcuni autori hanno riscontrato un maggior numero di ILC2 (totali e secernenti citochine di tipo 2) a livello dell'espettorato e del sangue periferico di pazienti affetti da asma grave, rispetto a pazienti con asma moderato. Inoltre, è stata dimostrata una stretta correlazione tra il numero di ILC2 attivate in periferia e il controllo dell'asma.<sup>4</sup>

È stato dimostrato che le ILC2 possono stimolare la produzione di IgE da parte dei linfociti B indipendentemente dai linfociti T helper, attraverso l'espressione del CD154. Inoltre, si ipotizza che possano attivare direttamente i linfociti T CD4+ a seguito dell'espressione dell'MHC di classe II, CD80, CD86 e OX40L.

Un aspetto ancora controverso e con interessanti risvolti terapeutici è la possibile resistenza di queste cellule ai corticosteroidi. Se esposti

*Le allarmine  
giocano un  
ruolo chiave  
nell'attivazione  
delle ILC2*



a desametasone, le ILC2 e i linfociti CD4+ di pazienti con asma moderata producono un minor quantitativo di citochine di tipo 2 quando stimolate con IL-33. Tuttavia, come descritto in precedenza, è stata dimostrata una **steroidoresistenza** da parte di ILC2 dopo attivazione da parte di TSLP.<sup>3,4</sup>

### **IL-4 e IL-13: ruolo dei recettori**

IL-4 e IL-13 sono dei potenti mediatori dell'infiammazione di tipo 2 che svolgono delle funzioni analoghe ma anche specifiche, caratteristica da ricondurre alla struttura e all'espressione dei loro recettori. Essi sono degli eterodimeri composti da una catena comune presente su cellule ematopoietiche e non ematopoietiche, IL-4R $\alpha$ , associata a una catena accessoria distinta. Il complesso recettoriale di tipo 1 è formato dalla catena IL-4R $\alpha$  accoppiata a una catena  $\gamma$ , che si trova esclusivamente sulle cellule ematopoietiche (linfociti B e T, eosinofili, monociti e fibroblasti). Il complesso recettoriale di tipo 2, invece, è composto dalle catene IL-4R $\alpha$  e IL-13R $\alpha$ 1 ed è espresso da cellule non-ematopoietiche quali cellule epiteliali, fibroblasti, fibre muscolari lisce, monociti e linfociti B attivati. Mentre l'IL-4 lega la catena IL-4R $\alpha$ , e può quindi agire su entrambi i complessi recettoriali, l'IL-13 interagisce con la catena IL-13R $\alpha$ 1 e attiva esclusivamente il segnale del complesso di tipo 2 espresso dalle cellule non-emopoietiche.

Ciò significa che l'IL-4 è il mediatore principale della differenziazione dei linfociti Th2 e dello sviluppo dei linfociti B, mentre l'IL-13 è prevalentemente responsabile della secrezione di muco, dell'iper-reattività delle vie aeree e del rimodellamento tessutale caratteristici dell'asma.

MUC5AC e MUC5B sono i principali componenti del muco delle vie aeree e la loro sintesi risulta alterata in pazienti affetti da asma. Diversi studi hanno dimostrato che l'esposizione di cellule epiteliali respiratorie all'IL-13 comporta un significativo aumento dell'espressione di MUC5AC.<sup>5</sup>

Questo è inoltre accompagnato da iperplasia e metaplasia delle cellule mucipare, che l'IL-13 è in grado di stimolare attraverso molteplici vie del segnale, quali Notch2 e SPDEF. Tutto ciò comporta un'**alterata produzione di muco**, con conseguente ostruzione delle vie aeree.

L'alterata architettura delle vie aeree è anche conseguenza dell'attivazione dei fibroblasti da parte dell'IL-13 e, in misura ridotta, dell'IL-4. È inoltre importante evidenziare che queste citochine agiscono diret-

*L'IL-4 induce  
la differenziazione  
dei linfociti Th2.  
L'IL-13 è  
responsabile  
dell'iper-reattività  
delle vie aeree*

tamente a livello della barriera epiteliale, diminuendo l'integrità delle giunzioni intercellulari. Ciò favorisce il passaggio degli allergeni negli strati più profondi della mucosa, dove entrano in contatto con le APC, e vi è dunque una continua attivazione della risposta immunitaria.

Inoltre, come è stato dimostrato dallo studio di topi *knock-out* per IL-4 e/o IL-13, entrambe queste citochine partecipano alla produzione di IgE. L'IL-4 promuove lo sviluppo dei linfociti B e il loro switch isotipico, mentre l'IL-13 interviene più tardivamente e contribuisce al mantenimento della loro produzione.

L'IL-4 e, in minor misura, l'IL-13 sono ulteriormente coinvolte nel reclutamento degli eosinofili dal torrente circolatorio ai tessuti. Queste citochine, infatti, aumentano l'espressione sia di VCAM-1, che favorisce l'adesione degli eosinofili all'endotelio, sia di chemochine quali l'eotassina-1 e l'eotassina-3, che promuovono la migrazione delle cellule dal vaso al tessuto infiammato. IL-4R $\alpha$  è anche espresso dagli eosinofili e la sua stimolazione potrebbe contribuire all'ipereosinofilia.

È quindi evidente come l'IL-4 e l'IL-13 contribuiscono in maniera sinergica al mantenimento e all'amplificazione del processo infiammatorio di tipo 2. Ciò che le differenzia maggiormente è l'impossibilità dell'IL-13 di legare i linfociti T e quindi l'IL-4 è l'unica in grado di promuovere la differenziazione e lo sviluppo dei Th2.<sup>5-7</sup>

### **IL-5 e il ruolo degli eosinofili**

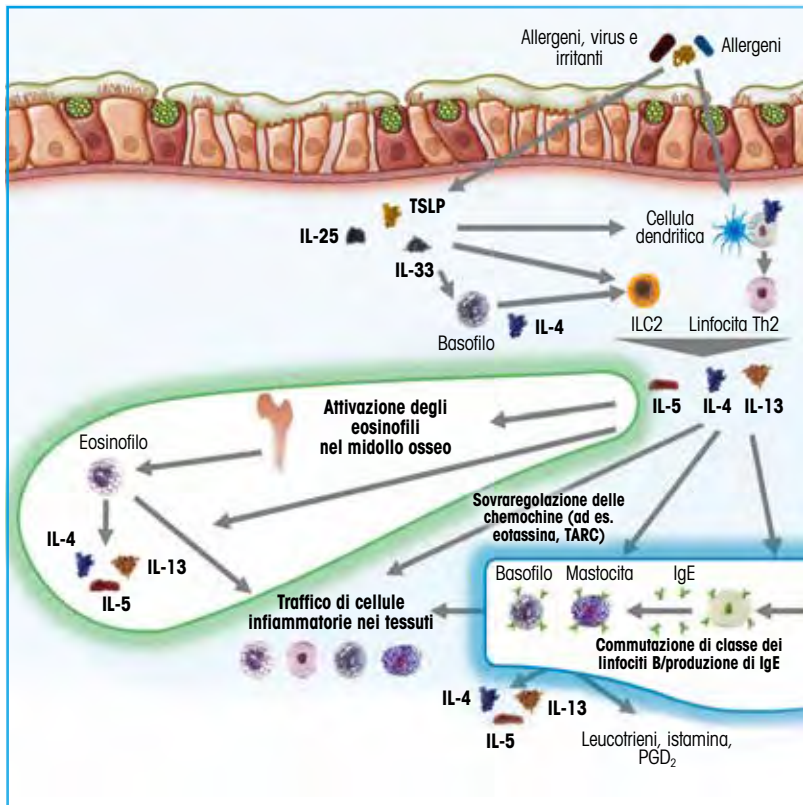
L'IL-5 è la citochina responsabile della crescita e della differenziazione degli eosinofili nel midollo osseo, ma anche della loro mobilitazione e sopravvivenza a livello del circolo ematico. La totale assenza di questa citochina, simulata attraverso l'utilizzo di topi *knock-out* o la somministrazione di anticorpi anti-IL-5 specifici, porta a una mancata risposta eosinofila in seguito a uno stimolo allergenico. Il suo recettore è formato dalla subunità IL-5R $\alpha$  e da una catena  $\beta$ ; quest'ultima è implicata anche nella via del segnale dell'IL-3 e del fattore stimolante dei macrofagi e dei granulociti. Il recettore, oltre ad essere presente sulla superficie degli eosinofili e dei loro precursori, è espresso anche dai basofili. L'IL-5 è infatti coinvolta anche nello sviluppo e nella modulazione della funzione dei basofili e dei mastociti.<sup>6</sup>

Tutte le interleuchine sopracitate (IL-4, IL-5 e IL-13) influenzano, in modo diretto o indiretto, maturazione, funzione e sopravvivenza degli eosinofili. Queste cellule effettrici dell'infiammazione di tipo 2, infatti,

*IL-4 e IL-13 contribuiscono sinergicamente all'amplificazione del processo infiammatorio di tipo 2*

*L'IL-5 modula anche la funzione di basofili e mastociti*

svolgono un ruolo centrale nel danno tessutale caratteristico dell'asma (Fig. 3). All'interno del loro citoplasma vi sono dei granuli contenenti diversi mediatori dell'infiammazione come citochine, mediatori lipidici e radicali dell'ossigeno, ma soprattutto 4 proteine specifiche con proprietà citotossiche. La proteina cationica degli eosinofili e la proteina X degli eosinofili presentano un'attività ribonucleosidica, mentre la perossidasi eosinofila è anche in grado di catalizzare le reazioni tra perossido di idrogeno e alogeni. La proteina basica maggiore, invece, si lega ai recettori muscarinici M2 a livello dei bronchi. L'attivazione degli eosinofili, quindi, porta a inibizione dei recettori muscarinici, danno a livello delle cellule endoteliali, alterazione dei meccanismi di riparazione tessutale e fibrosi. Dal punto di vista clinico, tutto ciò si traduce in iper-reattività bronchiale e rimodellamento della parete.<sup>6,7</sup>



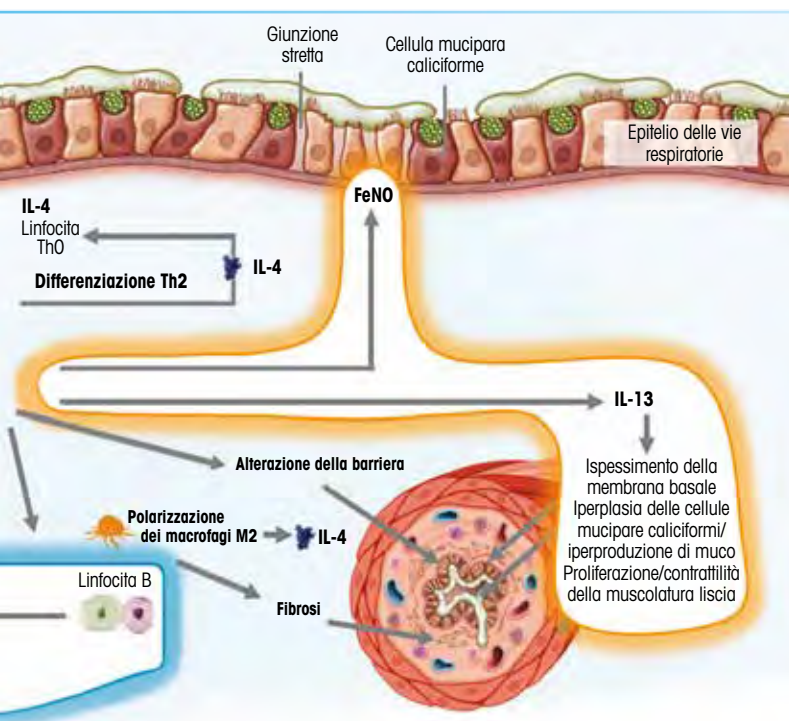
## Ruolo dell'IL-9

Un altro mediatore dell'inflammazione di tipo 2 è l'IL-9. Essa stimola la proliferazione dei linfociti T attivati e promuove la proliferazione e la differenziazione dei mastociti. È anche in grado di aumentare la produzione di IgE da parte dei linfociti B e di indurre l'espressione dei loro recettori sulla superficie dei mastociti, con conseguente aumento della risposta infiammatoria all'esposizione allergenica.<sup>1</sup>

## Ruolo di altre cellule effettrici

I **mastociti** agiscono soprattutto nella fase iniziale della risposta immunitaria di tipo 2. Presentano dei granuli citoplasmatici che contengono citochine (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13), amine come istamina, proteoglicani, proteasi neutre (triptasi o chimasì) e mediatori lipidici

*I mastociti e i basofili sono direttamente responsabili del danno a livello delle vie aeree*




**Figura 3. IL-4, IL-13 e IL-5, fattori fondamentali della fisiopatologia dell'asma**

(mod. da Gandhi NA *et al.* Nat Rev Drug Discov 2016; 15:35-50; Fahy JV. Nat Rev Immunol 2015; 15:57-65; Nonaka M *et al.* Int Arch Allergy Immunol 2010; 152:327-341; GINA. Diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. 2019)

IgE, immunoglobulina E; ILC2, cellule linfoidi innate di tipo 2; PGD<sub>2</sub>, prostaglandina E2; TARC, chemochina regolante timo e attivazione; TSLP, linfopoietina stromale timica; Th, linfocita T helper.





quali leucotrieni, prostaglandine e PAF. Il legame dell'allergene alle IgE, ancorate alla superficie cellulare tramite il FcεR1, porta alla fuoriuscita dei granuli nello spazio extracellulare. Ciò comporta la contrazione delle cellule muscolari lisce, l'aumento della permeabilità vasale e il reclutamento di altre cellule, soprattutto degli eosinofili.

I **basofili** sono dei granulociti che presentano diverse analogie strutturali e funzionali con i mastociti. A differenza di questi ultimi, essi non si trovano normalmente a livello tissutale bensì in circolo, e agiscono nella fase più tardiva della risposta infiammatoria. Inoltre, pur avendo dei granuli dal contenuto simile, i basofili sintetizzano un maggiore quantitativo di IL-4 e sono dunque coinvolti nella differenziazione dei linfociti T in senso Th2.<sup>7</sup>

## **KEY POINTS**

- L'infiammazione di tipo 2 è il meccanismo maggiormente implicato nella patogenesi dell'asma bronchiale, ed è particolarmente importante nell'asma grave.
- Le citochine che guidano questo tipo di infiammazione sono IL-4, IL-13 e IL-5, la cui secrezione avviene da parte di cellule del sistema immunitario sia innato sia adattativo.
- Gli eosinofili, i mastociti e i basofili, attraverso la produzione di mediatori, inducono la contrazione delle cellule muscolari lisce, l'aumento della permeabilità vasale e la differenziazione dei linfociti T in senso Th2.

## **Bibliografia**

1. Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017;47:161-75.
2. Gandhi N, Bennett B, Graham N, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:35-50.
3. Nakajima S, Kabata S, Kabashima K, et al. Anti-TSLP antibodies: Targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergology International* 2020. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.001.
4. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Role of Type 2 innate lymphoid cells in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:66.
5. Bonser L, Erle D. Airway mucus and asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B. *J Clin Med* 2017;6:112.
6. Caminati M, Pham D, Bagnasco D, et al. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organization Journal* 2018;11:13.
7. Peters M, Wenzel S. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet* 2020;395:371-83.



# Principali marker dell'infiammazione di tipo 2: IgE, FeNO, eosinofili

**MARCO CAMINATI**

*Dipartimento di Medicina, Sezione Allergologia e  
Immunologia Clinica, Università di Verona  
Unità di Allergologia e Asma Center,  
Policlinico Universitario di Verona*

**S**ecundo le linee guida GINA, un'infiammazione di tipo 2 è presente in circa il 50% dei pazienti con asma grave, evidenza confermata da numerosi studi. Nel registro belga relativo a questa patologia (Belgian Severe Asthma Registry, BSAR), il 57% dei pazienti (n=350) presentavano un'infiammazione di tipo 2, confermata da una conta elevata degli eosinofili in sangue/sputo o dal FeNO (frazione di ossido nitrico esalata) [Schleich 2014].

Anche nello studio di fase II su lebrikizumab [Corren 2011], che ha considerato 219 soggetti, il 51% dei pazienti con asma grave presentava infiammazione di tipo 2 (livelli sierici elevati di IgE o eosinofili).

Uno studio retrospettivo su 200 pazienti con asma difficile nonostante il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria ad alte dosi ha evidenziato un'infiammazione di tipo 2 nel 71% dei casi [Jackson 2018]; la percentuale di soggetti con infiammazione di tipo 2 arrivava all'80% (n=1902) in uno studio di fase III su dupilumab [Castro 2018].

In ogni caso, livelli elevati di biomarker infiammatori si associavano a un impatto maggiore della patologia.

Vari biomarker sono stati associati all'infiammazione di tipo 2; le linee guida GINA identificano alcuni marcatori e relativi cut-off come suggestivi di patologia severa: eosinofili ematici  $\geq 150$  cellule/ $\mu$ l e/o un FeNO  $\geq 20$  ppb e/o eosinofili nello sputo  $\geq 2\%$ . Inoltre, una forma di asma sensibile ad allergeni, insieme alla necessità di una terapia cortisonica di mantenimento sono caratteristiche cliniche ritenute indicatori di asma grave.

*FeNO,  
eosinofili e IgE  
sono marcatori  
suggestivi  
dell'infiammazione  
di tipo 2*



*IL-4 guida la conversione della classe Ig isotipica degli anticorpi IgM o IgG verso IgE a livello dei linfociti B*

*La titolazione delle IgE totali e specifiche è fondamentale nell'approccio iniziale al paziente asmatico*

L'innalzamento dei valori di FeNO, eosinofili e IgE si correla all'attività delle citochine IL-4, IL-13 e IL-5, che possono essere prodotte a seguito di una reazione immunitaria adattativa a seguito del riscontro di allergeni; l'infiammazione di tipo 2 può accompagnarsi o meno a forme di atopia clinicamente manifesta [GINA 2019].

## **IgE**

Le immunoglobuline di classe E sono note dagli anni '70 per due principali funzioni: una fisiologica, connessa con la difesa contro i parassiti, e una patologica, legata alle reazioni di ipersensibilità di tipo I, ovvero le allergie.

Lo studio della flogosi caratteristica del fenotipo Th2-high dell'asma grave ha tuttavia portato a conoscere una valenza infiammatoria delle IgE indipendente dal contesto di una reazione allergica. Infatti, molte cellule effettrici dell'infiammazione Th2, tra cui mastociti, basofili, cellule dendritiche, esprimono il recettore di superficie **FcεR1a** che lega selettivamente le IgE, le quali possono dunque modularne l'attività.

Sulle cellule dendritiche, così come sui linfociti B, i complessi FcεR1a-IgE amplificano la funzione di presentazione antigenica, orientando la risposta immunitaria verso un'infiammazione Th2. L'interazione tra IgE e FcεR1a sugli eosinofili favorisce invece lesioni a livello di barriera epiteliale, l'ispessimento della membrana basale e, in ultima analisi, il remodeling bronchiale. A questo aspetto contribuisce anche il cross-talking tra IgE e cellule del muscolo liscio bronchiale, che pure esprimono FcεR1a.

Il ruolo patogenetico di assoluta rilevanza delle IgE totali nell'asma grave le sostanzia come target terapeutico ben oltre l'aspetto allergico; infatti, circa il 30% dei pazienti asmatici non allergici presenta elevati livelli sierici di IgE totali. Secondo alcuni studi, i soggetti affetti da asma bronchiale con un maggior numero di IgE totali presentano una funzione bronchiale peggiore, così come maggior reattività alla metacolina; tuttavia, il dato non è univoco, e il livello di IgE totali non sembra avere valenza nel monitoraggio del controllo dell'asma.

Il **dosaggio delle IgE** totali e specifiche deve comunque rientrare nell'inquadramento iniziale di un paziente asmatico, anche grave; la presenza di IgE totali elevate, indipendentemente dalla concomitanza di IgE specifiche, orienta verso una connotazione Th2-high dell'infiam-

mazione sottostante e verso un esordio di tipo allergico della storia asmatica del paziente. Peraltro, nell'ambito della popolazione pediatrica elevati livelli di IgE totali sono considerati un fattore predittivo di sviluppo di asma. La presenza di IgE specifiche configura un fenotipo propriamente allergico, non così frequente nell'asma grave. Tutte queste informazioni sono utili al fine di una scelta terapeutica e gestionale mirata.

Un caso particolare è rappresentato dall'asma grave come epifenomeno dell'**aspergillosi broncopolmonare allergica** (ABPA). In tale condizione le IgE totali, così come gli eosinofili, sono diretta espressione dell'attività di malattia; oltre a rientrare tra i criteri diagnostici costituiscono dunque un biomarker utile per il monitoraggio.

### FeNO

L'ossido nitrico (NO) è un gas prodotto da un enzima inducibile, la NO sintasi (NOS), presente nelle cellule dell'epitelio bronchiale e nei macrofagi. Sotto lo stimolo di molteplici citochine pro-infiammatorie, in particolare implicate nella genesi e amplificazione dell'infiammazione T2-high, può esserne indotta la produzione. All'interno dell'infiammazione asmatica, IL-4 e IL-13 causano una sovraregolazione di iNOS (sintetasi inducibile dell'ossido nitrico) e un conseguente aumento di produzione e rilascio di NO dalle cellule epiteliali. NO partecipa a molti processi dell'immunità innata e adattativa, contribuisce al danno tissutale, alla disreattività di membrana e al remodeling della mucosa bronchiale.

Pertanto, la frazione esalata dell'ossido nitrico bronchiale (FeNO) è utilizzata come marcatore dell'infiammazione Th2-high. La valutazione del FeNO bronchiale, tramite apposito misuratore a chemiluminescenza o dotato di sensori elettrochimici, richiede un'espirazione in un boccaglio, lenta e a flusso costante ( $50 \text{ ml s}^{-1}$ ), successiva a una profonda inspirazione, sempre dalla bocca.

La rilevanza e l'interpretazione dei valori di FeNO nella pratica clinica non possono prescindere dalla consapevolezza dei molteplici fattori che possono influire sulla sua produzione: fumo, sensibilizzazione ad allergeni inalanti, infezioni virali, fenomeni di broncocostrizione in atto o broncodilatazione farmacologica, nonché l'assunzione di cibi ricchi in nitrati.

*Il FeNO esprime la disreattività immunitaria dell'epitelio bronchiale correlata al fenotipo infiammatorio T2-high*



*Valori di FeNO  
elevati sono indice  
di scarso controllo  
dell'asma*

In particolare, le più recenti evidenze hanno dimostrato come il FeNO non vada considerato come marcatore diretto ed esclusivo di flogosi eosinofila, ma piuttosto espressione della ben più complessa disreattività immunitaria dell'epitelio bronchiale caratteristica del fenotipo infiammatorio T2-high, che riguarda l'immunità sia innata sia adattativa. Tale variabilità giustifica da un lato l'assenza di un parallelismo sistematico tra FeNO, eosinofilia ematica e nell'espettorato indotto, dall'altro l'ampio range dei valori di riferimento. Infatti, se valori di FeNO <25 ppb sono da considerarsi sicuramente normali e >50 ppb sicuramente patologici, nell'ambito dell'intervallo 25-50 ppb il significato del risultato è passibile di diverse interpretazioni in base al contesto clinico. Pur in considerazione della variabilità e delle limitazioni sopra descritte, il FeNO rappresenta un utile strumento nella gestione pratica dell'asma grave (Tab. 1). Oltre che un marcatore di infiammazione T2 funzionale alla fenotipizzazione del paziente, può predire una buona risposta alla terapia antinfiammatoria steroidea, e fornire informazioni sull'efficacia della stessa, nonché sul grado di aderenza del paziente. Secondo quanto proposto dalle linee guida NICE, elevati valori di FeNO si associano a maggior probabilità di riacutizzazione e di scarso controllo dell'asma (Tab. 2).

Nell'ambito delle terapie biologiche, attualmente disponibili o in fase avanzata di iter sperimentale, alti livelli di FeNO sono considerati fattori predittivi di buona risposta a omalizumab e tezepelumab. Più controversi i dati relativi a FeNO e mepolizumab, mentre non sono disponibili consistenti evidenze su FeNO e benralizumab. Al contrario, nel caso di dupilumab elevati livelli di FeNO rientrano in scheda tecnica tra i criteri di scelta del farmaco.

## **Eosinofili**

La funzione fisiologica dei granulociti eosinofili è essenzialmente legata alla risposta antiparassitaria del sistema immunitario. Centrale è la loro rilevanza nella patogenesi di molteplici malattie allergiche e immuno-mediate, caratterizzate da flogosi T2-high. Sotto stimolazione di varie citochine, in particolare le interleuchine (IL)-3, 4, 5, 13 e il GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*) proprie di quel pattern infiammatorio, e in grado di attivare non solo le cellule adulte ma anche l'eosinofiloipoesi midollare, contribuiscono in modo sostanziale al mantenimento e

Livelli di FeNO	Principali quadri clinici
Elevati	asma con infiammazione Th2-high
	bronchite eosinofila
	sindrome delle apnee notturne
	atopia
	rinite allergica
	BPCO con fenotipo eosinofilo
	infezione virale
Normali/ridotti	asma neutrofilico / Th2-low
	fibrosi cistica
	fase iniziale di risposta allergica
	infezione virale
	tabagismo

**Tabella 1. Principali quadri clinici associati a valori elevati o normali/ridotti di FeNO**

	Infiammazione eosinofila delle vie aeree	Risposta a steroide inalatorio	In paziente con sintomi asmatici	In paziente senza sintomi asmatici
<b>FeNO &lt;25 ppb</b>	Poco probabile	Poco probabile	Valutare diagnosi alternative	Aderenza ottimale a steroide inalatorio Valutare <i>step down</i>
<b>FeNO 25-50 ppb</b>	Possibile (da valutare nel contesto clinico)	Possibile (da valutare nel contesto clinico)	Aderenza non ottimale o dosaggio terapeutico inadeguato Possibile steroido-resistenza Esposizione allergenica	Aderenza ottimale e adeguato dosaggio terapeutico Proseguire monitoraggio del FeNO
<b>FeNO &gt;50 ppb</b>	Probabile	Probabile	Aderenza non ottimale o dosaggio terapeutico inadeguato Rivedere tecnica inalatoria Possibile steroido-resistenza Esposizione allergenica Aumentato rischio di riacutizzazioni	Aderenza non ottimale o dosaggio terapeutico inadeguato Rivedere tecnica inalatoria

**Tabella 2. Sintesi dei principali criteri interpretativi del FeNO**



*L'eosinofilia nel sangue periferico è il principale marcatore di infiammazione Th2-high e di asma difficile da trattare*

all'amplificazione della flogosi, nonché al danno tissutale. I grandi granuli citoplasmatici degli eosinofili contengono infatti molteplici mediatori pro-infiammatori, citotossici e lesivi per i tessuti, tra cui la proteina basica maggiore 1 e 2 (MBP1 e MBP2), la proteina cationica eosinofila (ECP), la perossidasi eosinofila (EPO), le neurotossine.

Gli eosinofili attivati sono in grado di interagire con la matrice extracellulare, in particolare la fibronectina, e di promuovere la loro stessa sopravvivenza tramite la secrezione autocrina di IL-3, IL-5, GM-CSF. Possono inoltre produrre TGF- $\beta$ , fattore chiave nel processo di remodeling bronchiale attraverso l'induzione dell'ispessimento della membrana basale.

In considerazione della loro rilevanza patogenetica, gli eosinofili sono attualmente il marcatore più accurato dell'infiammazione Th2-high, in particolare nel contesto dell'asma bronchiale.

Il range di normalità degli eosinofili è tuttora controverso. Nel contesto dell'asma severo, valori di eosinofili ematici  $>300$ /microlitro sono considerati elevati. Per quanto riguarda l'espettorato indotto, una eosinofilia  $>2$  o  $>3\%$ , a seconda del riferimento, è considerata suggestiva di infiammazione eosinofila. Sebbene sia stata descritta una certa correlazione tra livello degli eosinofili nel sangue e nell'espettorato indotto, l'eosinofilia ematica non sembra essere sistematicamente in parallelo con quella tissutale. Tale osservazione potrebbe fornire una spiegazione a quei casi in cui l'abbassamento degli eosinofili ematici non coincide con un effettivo miglioramento clinico.

In ogni caso, al momento, l'eosinofilia nel sangue periferico è considerato il principale marcatore di infiammazione Th2-high nonché di gravità e di difficile controllo dell'asma. Pazienti con eosinofili  $\geq 400$  cell/ $\mu$ l hanno un rischio più elevato di riacutizzazioni e accessi ospedalieri non programmati, così come in generale una funzione polmonare più compromessa.

Nell'ambito della terapia biologica dell'asma grave, le evidenze emerse dai trial clinici e da *post-hoc analysis* suggeriscono l'eosinofilia come requisito di prescrizione dei farmaci anti-IL-5, mepolizumab, e anti-recettore dell'IL-5, benralizumab, e come fattore predittivo di buona risposta clinica. Anche se non direttamente indirizzato agli eosinofili come target terapeutico, analoghe osser-

vazioni sono state riportate per omalizumab (anti-IgE). Alcuni dati emersi da studi di *real-life* ridimensionano il ruolo degli eosinofili, evidenziando una scarsa correlazione tra livello basale di eosinofilia ematica e l'entità della risposta clinica a mepolizumab; inoltre, la riduzione degli eosinofili periferici non sempre corre in parallelo con un maggior controllo dell'asma sotto terapia con mepolizumab. Analogamente, sempre secondo dati di *real-life*, la risposta a omalizumab sembra essere indipendente dall'eosinofilia ematica pre-inizio terapia. Una possibile spiegazione può risiedere nella complessità e molteplicità delle vie di attivazione dell'infiammazione eosinofila che possono sfuggire al blocco di una singola interleuchina, o attivarsi in risposta al blocco stesso; inoltre, foci di eosinofiloipoesi possono trovarsi anche a livello tissutale ed essere solo parzialmente modulati dalla terapia biologica.

L'efficacia di dupilumab (anti-recettore per IL-4 e IL-13) nell'asma a fenotipo T2-high, in presenza di una eosinofilia basale modesta ( $\geq 150$  cells/ $\mu$ L), suggerisce come l'eosinofilo non sia il solo attore e potenzialmente bersaglio nel contesto di quel pattern infiammatorio (Tab. 3).

Nome	Bersaglio	Criteri prescrittivi	Fattori prognostici di risposta alla terapia	Indicazioni per il trattamento anche di altre patologie
Omalizumab	IgE circolanti	Sensibilizzazione ad allergeni perenni IgE sieriche 30-1500 UI/ml	Asma a insorgenza precoce Asma indotta da allergeni	Orticaria cronica spontanea
Mepolizumab	IL-5 circolante	Eosinofili ematici $>150$ cell/ $\mu$ l e nell'ultimo anno $>300$ cell/ $\mu$ l	Asma a insorgenza tardiva Poliposi nasale	
Benralizumab	Recettore cellulare di IL-5	Eosinofili ematici $>300$ cell/ $\mu$ l	Asma a insorgenza tardiva Poliposi nasale	
Dupilumab	Recettore cellulare di IL-4/13	Eosinofili ematici $\geq 150$ cell/ $\mu$ l e/o FeNO $>25$ ppb e/o se necessita della terapia di mantenimento con OCS (indicazione EMA, in valutazione criteri di rimborsabilità da parte di AIFA)	Asma di tipo 2 a insorgenza precoce o tardiva Poliposi nasale	Poliposi nasale Dermatite atopica

Tabella 3. Eosinofili e altri marcatori utili nella scelta dei farmaci biologici




## **KEY POINTS**

- La complessità dei meccanismi sottostanti all'infiammazione T2-high, in particolare nel contesto dell'asma grave, richiede un approccio multidimensionale che non può esaurirsi nella valutazione di un solo marcatore, benché di per sé espressione diretta di quel pattern infiammatorio. Lo studio di tale complessità, e di tutte le sue implicazioni cliniche, deve essere parte del percorso di identificazione del paziente candidabile a terapia biologica, e di selezione del trattamento biologico più adeguato.
- Al momento non esistono marcatori univocamente predittivi di risposta a un determinato biologico; dunque, un'attenta valutazione dell'intero quadro clinico del paziente, comprese le sue comorbidità e le modalità di esordio della patologia, continuano a rivestire un ruolo di primaria rilevanza.
- Secondo le attuali evidenze, non un singolo biomarcatore, ma piuttosto un pannello di più parametri, intersecati con le caratteristiche cliniche del paziente, implementeranno nella pratica clinica la cosiddetta medicina di precisione.



### Bibliografia essenziale

- American Thoracic Society & European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
- Arnold RJ, Massanari M, Lee T, et al. A review of the utility and cost effectiveness of monitoring fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management. *Manag Care* 2018;27:34-41.
- Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int* 2019;68:158-66.
- Caminati M, Bagnasco D, Rosenwasser L, et al. Biologics for the treatments of allergic conditions: Severe asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*, in press.
- Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, et al. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J* 2018;11(1):13.
- Caminati M, Polk B, Rosenwasser LJ. What have recent advances in therapy taught us about severe asthma disease mechanisms? *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(11):1145-53.
- Caminati M, Vianello A, Chieco Bianchi F, et al; NEONET Study Group. Relevance of Th2 markers in the assessment and therapeutic management of severe allergic asthma: a real life perspective. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30(1):35-41.
- Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2486-96.
- Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
- de Abreu FC, da Silva Júnior JLR, Rabahi MF. The fraction exhaled nitric oxide as a biomarker of asthma control. *Biomark Insights* 2019;14:1177271919826550.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
- Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, et al. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016;47:304-19.
- Global Initiative for Asthma (GINA). 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. <https://ginasthma.org/gina-reports/>. (Ultimo accesso: 25 novembre 2019).
- Jackson DJ, Aljamil N, Roxas C, et al. The 'T2-low' asthma phenotype: could it just be T2-high asthma treated with corticosteroids? *Thorax* 2018;73(Suppl 4):A124-5. P48.
- Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(1):1-12.
- Medrek SK, Parulekar AD, Hanania NA. Predictive biomarkers for asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17(10):69.
- Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J* 2019;53(1):1800938.
- Rath N, Raje N, Rosenwasser L. Immunoglobulin E as a biomarker in asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2018;38:587-97.
- Riaz N, Wolden SL, Gelblum DY, et al. Eosinophils in mucosal immune responses. *Mucosal Immunol* 2016;118(24):6072-8.
- Ricciardolo, FLM, Sorbello V, Ciprandi G. FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(1):e1-8.
- Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med* 2014;108(12):1723-32.



# Focus su FeNO nel paziente con asma grave

FABIO L.M. RICCIARDOLO,  
VITINA CARRIERO, FRANCESCA BERTOLINI

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche  
Università degli Studi di Torino

Il monossido d'azoto, NO, anche noto come ossido nitrico è un radicale libero biatomico gassoso dalla breve emivita. Fino agli anni '80 è stato considerato unicamente un inquinante ambientale presente nel fumo di sigaretta e nello smog, responsabile del danneggiamento dello strato di ozono.<sup>1</sup> Nel 1987 è stata dimostrata l'analogia funzionale tra NO e il fattore di rilascio endotelio-derivato (EDFR)<sup>2</sup> responsabile della vasodilatazione da rilassamento della muscolatura liscia attraverso la formazione di guanosin-monofosfato ciclico (cGMP). Nel 1998 l'elevata rilevanza scientifica di tali studi ha determinato l'assegnazione del premio Nobel agli autori pionieri (Ignarro, Furchgott e Murad) di questa linea di ricerca.

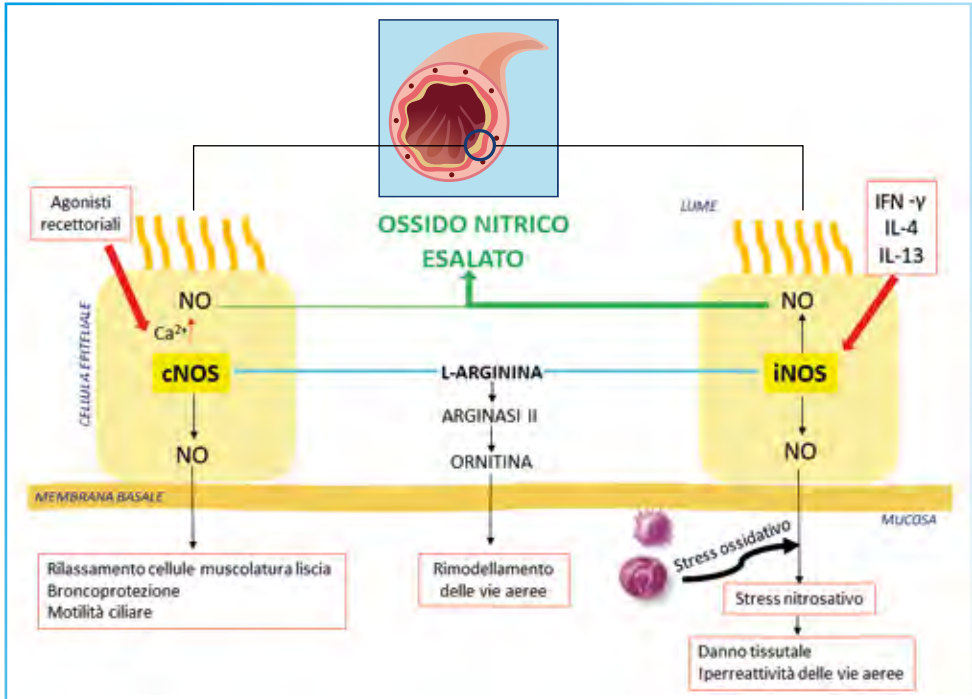
*L'ossido nitrico  
modula il tono  
broncomotore  
ed è presente in  
misura maggiore  
nell'esalato degli  
asmatici*

In ambito pneumologico un sempre crescente interesse si è generato negli anni '90, favorendo lo sviluppo di due grandi linee di ricerca: la prima ha evidenziato la presenza di ossido nitrico nell'esalato di soggetti normali e, in misura maggiore, negli asmatici;<sup>3,4</sup> la seconda ha dimostrato l'attività di NO come neurotrasmettitore e modulatore del tono broncomotore.<sup>5-7</sup> Successivamente si è compreso che alla base di queste due risposte, tra loro separate, risiedono differenti attività di due isoforme dell'enzima NO sintetasi.<sup>8</sup>

## **Sintesi dell'ossido nitrico**

Nel polmone l'ossido nitrico è prodotto da diversi tipi cellulari come cellule epiteliali, vascolari endoteliali, infiammatorie e nervose. L'enzima responsabile della sintesi è l'ossido nitrico sintetasi (NOS) che catalizza l'ossidazione dell'aminoacido L-arginina (Fig. 1).

Esistono due isoforme funzionali di tale enzima: una forma inducibi-



**Figura 1. Rappresentazione dei meccanismi di sintesi dell'ossido nitrico (NO) nelle vie aeree.**

L'attività dell'isoforma costitutiva della NOS (cNOS) è indotta da un'aumentata concentrazione di calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) intracellulare che segue a un processo di agonismo recettoriale (recettore bradichinina e muscarinico). L'espressione dell'isoforma inducibile (iNOS) è indotta da citochine pro-infiammatorie, quali IL-4, IL-13 e IFN- $\gamma$ . Quest'ultimo può favorire un'espressione costitutiva dell'iNOS che è responsabile della produzione del 90% circa di NO esalato. Parte dell'ossido nitrico prodotto dall'iNOS, reagendo con le specie reattive dell'ossigeno prodotte da cellule immunitarie (macrofagi e neutrofili) presenti nelle vie aeree, causa stress nitrosativo che si traduce con danno cellulare, alterata funzionalità proteica e iper-reattività delle vie aeree. L'amminoacido L-arginina è trasportato all'interno della cellula epiteliale, dove viene utilizzato come substrato dagli enzimi NOS.

le (iNOS) ed una costitutivamente espressa (cNOS) della quale si possono ulteriormente distinguere la NOS-neuronale (nNOS o NOS-1) e la NOS-endoteliale (eNOS o NOS-3).<sup>9</sup> Queste ultime, attraverso un meccanismo  $\text{Ca}^{2+}$  dipendente, producono bassi livelli di NO (range di femto- o pico-moli) che prende parte a importanti processi fisiologici quali sviluppo polmonare, rilassamento delle cellule della muscolatura liscia, motilità ciliare e protezione dei bronchi da stimoli broncoconstrictori.



La forma **iNOS** è sintetizzata dalle cellule in risposta a rilascio di citochine (IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) indotto da stimoli infiammatori o infettivi e, attraverso un processo Ca<sup>2+</sup> indipendente, produce quantità nanomolari (10<sup>-9</sup>) di NO, che media meccanismi di difesa tipici delle malattie caratterizzate da uno stato infiammatorio cronico.

Recentemente è stato dimostrato *in vitro* che l'espressione di iNOS può essere indotta dall'interleuchina 13 (IL-13), una delle citochine pro-infiammatorie maggiormente responsabili della risposta immunitaria mediata dai linfociti T helper di tipo 2 (Th2).<sup>10</sup> Inoltre, iNOS è il maggior responsabile della concentrazione frazionale di NO misurabile nell'aria esalata dai pazienti (**FeNO**),<sup>11,12</sup> e la sua attività è ridotta dai corticosteroidi.

Un altro fattore che può influenzare la sintesi di NO da parte delle NOS è rappresentato dall'enzima **arginasi 2**, che catalizza la conversione della L-arginina in ornitina e urea, passaggi necessari per la sintesi delle poliammine, riducendo quindi la disponibilità di substrato alle NOS.

### **FeNO in asma con fenotipo T2 high**

La concentrazione frazionale di ossido nitrico nell'aria esalata (FeNO) è un indicatore di infiammazione delle vie aeree.<sup>13</sup>

Diversi studi hanno dimostrato la correlazione esistente tra elevati livelli di FeNO e alte concentrazioni di eosinofili nel sangue, nell'espettorato, nelle biopsie bronchiali e nel liquido di lavaggio broncoalveolare di pazienti asmatici.<sup>14,15</sup> Nel 2016 Malinovschi *et al* hanno inoltre dimostrato che i pazienti asmatici con alti livelli di FeNO ( $\geq 20$ -25 ppb) e alte conte di eosinofili nel sangue ( $\geq 300$  cell/ $\mu$ L) potevano essere maggiormente soggetti a iper-reattività bronchiale e avere forme di asma non controllato.<sup>16</sup>

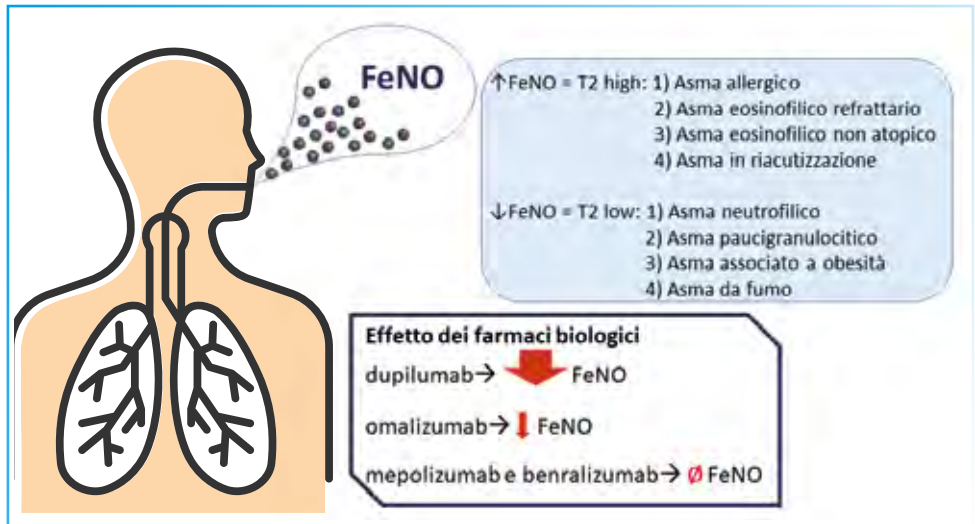
Inizialmente, il FeNO era stato associato all'asma allergica nell'adulto,<sup>17</sup> evidenza supportata da successivi studi che avevano mostrato una positiva correlazione tra livelli di FeNO, eosinofilia sistemica e livelli di IgE sieriche in bambini con asma allergica.<sup>18</sup>

Studi recenti hanno riportato che in soggetti asmatici elevati livelli di FeNO ed alte concentrazioni sistemiche di eosinofili o di un marker di infiammazione eosinofilica erano tra loro associati, e favorivano una diminuita funzionalità polmonare e un maggior rischio di avere esacerbazioni.<sup>19,20</sup>

*Gli asmatici con FeNO ed eosinofili ematici elevati sono più soggetti ad asma non controllato*

Attualmente i due principali gruppi di fenotipi di asma sono identificati sulla base del profilo infiammatorio e sono indicati come "T2 high" e "T2 low".<sup>21</sup> Il primo è caratterizzato da una infiammazione di tipo eosinofilo, il secondo da un infiltrato cellulare neutrofilico o paucigranulocitico (assenza della componente neutrofilica ed eosinofila).<sup>22</sup>

Unitamente alle evidenze riportate in letteratura, la dimostrazione che il FeNO misurato nei pazienti asmatici deriva quasi totalmente dall'attività dell'isoforma iNOS nell'epitelio bronchiale e che l'espressione della stessa è fortemente modulata da IL-13 hanno portato a considerare il FeNO come un importante marcatore della risposta immunitaria di tipo 2, classicamente associata a eosinofilia bronchiale.<sup>10,23</sup> Ad oggi il FeNO (>30 ppb) è incluso, insieme ad alti livelli di eosinofili nel sangue (>300 cell/μl), alti livelli di IgE (>100 KU/l) e atopia nei criteri per la definizione di asma T2 high (Fig. 2).



**Figura 2. Livelli di FeNO associati a diversi fenotipi asmatici.**

↑FeNO: concentrazioni di FeNO >30 ppb (caratteristiche di fenotipo T2 high); ↓FeNO: concentrazioni di FeNO <20 ppb (caratteristiche di fenotipo T2 low). Effetto dei farmaci biologici. Dupilumab è in grado di ridurre marcatamente i livelli di FeNO; omalizumab riduce i valori di FeNO, ma non in maniera marcata; mepolizumab e benralizumab non hanno effetti sul FeNO.

Per quanto riguarda la risposta ai corticosteroidi inalatori (ICS), questa è altamente variabile e dipende dal fenotipo asmatico preso in considerazione. In generale, gli asmatici caratterizzati da un fenotipo T2



high risultano essere più sensibili alla terapia steroidea, a differenza dei T2 low. Di conseguenza, l'uso del FeNO come bio-marcatore di infiammazione di tipo T2, insieme ad altri biomarcatori, potrebbe rivelarsi utile per identificare pazienti asmatici steroide-sensibili.<sup>24</sup>

### **FeNO nella diagnosi dell'asma**

*La valutazione del FeNO ha un forte potenziale diagnostico e una bassa invasività*

L'utilizzo del FeNO come fattore utile nella diagnosi di asma è stato argomento di dibattito negli ultimi anni. Infatti, sebbene fattori antropometrici quali età, genere o altezza possano influenzare le concentrazioni di FeNO,<sup>25</sup> le quantità esalate dai pazienti asmatici sono più alte rispetto a quelle riscontrabili nella popolazione non asmatica.<sup>4,26</sup> Aumentate concentrazioni di FeNO in pazienti con sintomi simil-asmatici favorirebbero la diagnosi di asma<sup>27</sup> ed attualmente le linee guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ne sottolineano il forte potenziale diagnostico.<sup>28</sup> A maggior ragione, una recente meta-analisi ha evidenziato come la valutazione del FeNO abbia una capacità predittiva (valori predittivi positivi - PPV) paragonabile a quella fornita dai test di provocazione bronchiale, pur essendo poco invasiva.<sup>26</sup>

Tuttavia, la valutazione del FeNO integrata con la valutazione cellulare dell'espettorato indotto consente di identificare pazienti con diagnosi di asma associati a flogosi bronchiale eosinofila.<sup>29</sup> Il FeNO, infatti, è prodotto soprattutto in seguito ad infiammazione di tipo 2 della mucosa bronchiale,<sup>30</sup> quindi basse concentrazioni non escludono la presenza di altri tipi di asma, quali quella neutrofila.

Un altro fattore limitante è rappresentato dalla bassa specificità del test, in quanto alti valori di FeNO possono essere riscontrabili in soggetti affetti da altre patologie respiratorie come rinite cronica,<sup>31</sup> rigetto di polmone e disturbi non strettamente legati al tratto respiratorio (dermatite atopica).<sup>13</sup> Al contrario, è stato dimostrato che si possono raggiungere buoni livelli di specificità e sensibilità nell'identificazione di pazienti asmatici quando il FeNO è associato ad altri test, quali spirometria e test di provocazione bronchiale.<sup>28</sup>

Le linee guida inglesi **NICE** raccomandano l'utilizzo del FeNO, unitamente ai test di funzionalità respiratoria, per la diagnosi di asma (Fig. 3).<sup>28</sup>

Secondo tali linee guida, è considerato positivo un test che fornisca un risultato con valori di FeNO >40 ppb per gli adulti e superiore

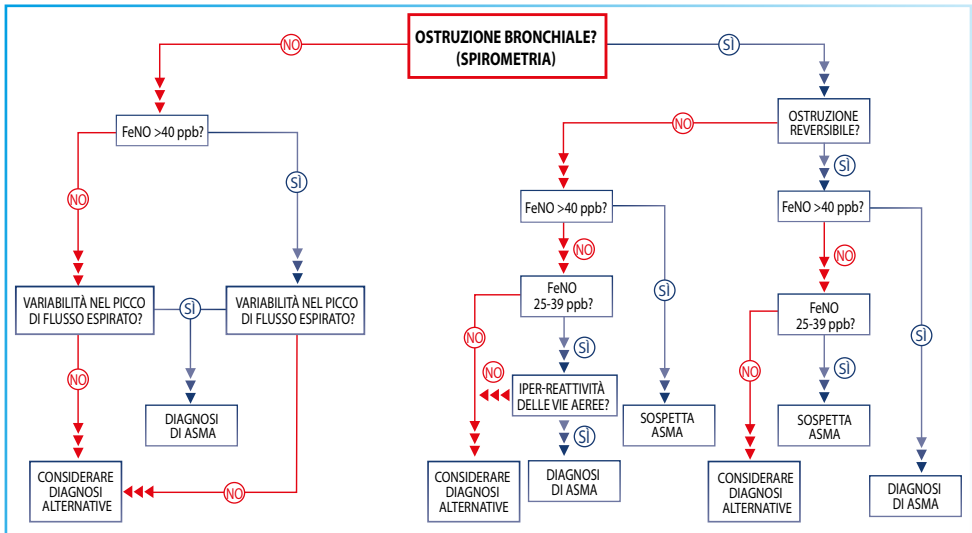


Figura 3. Flow chart relativa all'applicazione delle misurazioni di FeNO nella diagnosi dell'asma (mod. da Ref. 28)

a 35 ppb per i bambini. In alternativa, alcuni autori suggeriscono la valutazione del FeNO in prima istanza, individuando i test di provocazione bronchiale come secondo passaggio per discriminare tra i pazienti asmatici con bassi valori di FeNO ed individui non asmatici.<sup>26</sup>

Le linee guida **ATS** consigliano l'utilizzo del FeNO, non come singolo test, per la diagnosi iniziale dell'asma e per valutare l'infiammazione delle vie aeree. I cut-off indicati permettono di riconoscere, per quanto riguarda i pazienti adulti, valori di FeNO alti (>50 ppb), intermedi (25-50 ppb) e bassi (>25 ppb).<sup>32</sup>

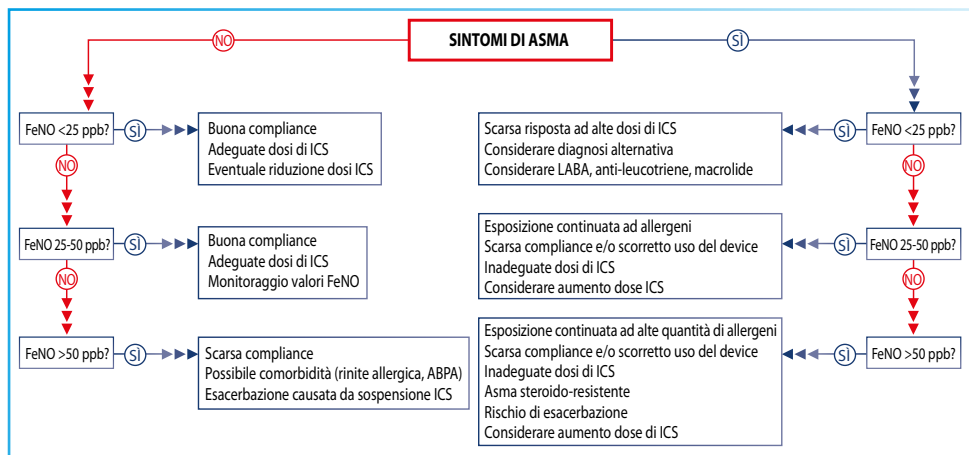
## FeNO nella gestione clinica e controllo dell'asma

L'attuale standard di riferimento nella gestione del paziente asmatico concentra l'attenzione sul controllo dell'asma. A tale scopo monitorare lo stato infiammatorio delle vie aeree può rivelarsi fondamentale, in quanto i sintomi non sempre rispecchiano i processi infiammatori che si verificano nell'asma.

I risultati di diversi studi hanno suggerito che le concentrazioni di FeNO possano essere utili nel determinare la responsività al trattamento con

*Il FeNO predice la risposta ai corticosteroidi*

corticosteroidi. Smith *et al* hanno identificato un cut-off di FeNO di 47 ppb tramite il quale è possibile predire miglioramenti nei valori di FEV<sub>1</sub> e riduzione nelle dosi di ICS.<sup>33</sup> Le linee guida ATS associano valori <25 ppb a una probabile resistenza alla terapia corticosteroidica negli adulti. Contrariamente, misure di FeNO >50 ppb sono sinonimo di responsiveness (Fig. 4).<sup>26,34,35</sup>



**Figura 4.** Flow chart relativa all'applicazione delle misurazioni di FeNO nella gestione clinica dell'asma (mod. da Ref. 15)

La letteratura, inoltre, suggerisce che il FeNO possa essere considerato un utile strumento per la gestione clinica dell'asma in specifiche popolazioni di asmatici. Uno studio eseguito dal gruppo di ricerca di Gibson su una coorte di pazienti asmatiche in gravidanza ha dimostrato che una terapia impostata sulla base di misurazione del FeNO e valutazione dei sintomi riduceva le esacerbazioni e le dosi di ICS somministrate.<sup>36</sup>

In uno studio della durata di 12 mesi, una strategia di aggiustamento terapeutico delle dosi di ICS sulla base dei valori di FeNO e di conta degli eosinofili nell'espettorato portava a una progressiva riduzione della dose di ICS somministrata ad asmatici (lievi e moderati) associata a una riduzione dei sintomi e dei livelli di FeNO ed eosinofili dell'espettorato.<sup>37</sup> Inoltre, una recente meta-analisi ha messo in evidenza che una strategia terapeutica facente riferimento ai valori di FeNO o a eosinofili dell'espettorato determinava una diminuzione della frequenza di esacerbazioni in adulti asmatici.<sup>38</sup>



Infine, in un recente studio di *real-life* abbiamo dimostrato che alti valori di FeNO si associano a uno scarso controllo di asma e a un incremento dei sintomi, suggerendo che questo esame è un utile strumento di complemento alla valutazione clinica dell'asma.<sup>39</sup>

In conclusione, il FeNO può risultare efficace nella gestione clinica dell'asma, principalmente per quanto riguarda la riduzione delle esacerbazioni e l'impostazione della terapia inalatoria. Restano tuttavia necessarie ulteriori indagini per confermare i risultati fino ad ora ottenuti.

*Valori elevati di FeNO si associano a uno scarso controllo dell'asma*

## **FeNO in asma grave**

La definizione di asma grave attualmente accettata è quella proposta in un documento congiunto ERS/ATS 2014 secondo cui la gravità dell'asma si giudica sulla base del livello di trattamento necessario per cercare di ottenere il controllo dello stato patologico.<sup>40</sup> In tal senso, definiamo grave un'asma che abbia richiesto, nel corso dell'anno precedente, trattamento con alte dosi di ICS unitamente a un farmaco sintomatico (LABA, anti-leucotrieni o teofillina) oppure corticosteroidi orali (OCS) per un periodo superiore a 6 mesi/anno.

Diversi studi hanno evidenziato un'associazione tra il grado di infiammazione eosinofila e la gravità dell'asma.<sup>41</sup>

Forme più gravi di asma sono anche state associate a una maggior espressione dell'enzima iNOS e a un più alto rapporto tra le concentrazioni di mRNA di iNOS e arginasi 2 nel tessuto epiteliale bronchiale.<sup>42</sup> Nello stesso studio è stato anche messo in evidenza che nell'epitelio bronchiale di pazienti asmatici gravi esisteva una correlazione tra i livelli proteici e dei trascritti di iNOS con i valori di FeNO.

Tuttavia, l'associazione tra livelli di FeNO e gravità dell'asma, e di conseguenza l'utilizzo del FeNO nella gestione clinica dell'asma grave, è tuttora argomento di dibattito, anche alla luce dell'azione inibitoria esercitata dai farmaci steroidei sull'attività di iNOS.

Esistono però osservazioni che mettono in evidenza una relazione tra la concentrazione di NO nell'esalato e forme di asma più severe. Silkoff *et al* hanno infatti dimostrato che il 50% dei pazienti con un'asma grave steroide-dipendente avevano elevati valori di FeNO.<sup>12,43</sup> È stato anche riportato che pazienti con asma "late-onset", prevalentemente non atopici, avevano alte concentrazioni di FeNO e di eosinofili nel sangue



*Il FeNO consente di identificare pazienti con fenotipo asmatico aggressivo*

e nell'espettorato. L'aumentata espressione di marcatori infiammatori di tipo 2 riscontrata in questa popolazione di asmatici poteva essere in relazione con la gravità dell'asma.

Un'ulteriore ricerca eseguita su pazienti asmatici gravi (SARP) aveva rilevato una corrispondenza tra più elevati valori di FeNO e una maggiore reattività delle vie aeree, aumentata eosinofilia nell'espettorato, atopia, iperventilazione e anche una ridotta percezione dei sintomi.<sup>34</sup> Inoltre, sempre nello stesso studio, le misure di FeNO più elevate caratterizzavano gli asmatici gravi maggiormente ostruiti in associazione con un elevato intrappolamento aereo e con un più alto numero di accessi al pronto soccorso.

Tutte queste evidenze sembrano suggerire che il FeNO possa rappresentare un bio-marcatore attendibile per identificare pazienti asmatici con un fenotipo più aggressivo. D'altra parte, l'elevato grado di eterogeneità dell'asma, anche nelle sue forme più severe, rende necessario l'utilizzo di altri biomarcatori, unitamente al FeNO, per la caratterizzazione di determinati fenotipi asmatici.

Recentemente è stata pubblicata una Consensus italiana a firma delle società nazionali italiane SIAAIC e SIP per supportare l'utilizzo del FeNO nella diagnosi e gestione dell'asma e dell'asma grave, e nel guidare la scelta dei trattamenti a base di corticosteroidi o biologici.<sup>44</sup>

## **FeNO e asma grave in trattamento con farmaci biologici**

*L'ossido nitrico è un gas prodotto dalle cellule epiteliali bronchiali, associato a un'inflammatione di tipo 2*

Sebbene i complessi meccanismi fisiopatologici alla base dell'asma grave non siano tuttora completamente compresi, è unanimemente riconosciuto il ruolo centrale ricoperto da una persistente infiammazione eosinofila associata a una risposta immunitaria di tipo 2.

Oltre agli eosinofili, gli altri marcatori di infiammazione di tipo 2 che sono strettamente associati all'asma includono le IgE sieriche, le interleuchine 4 e 13 e il FeNO.

Sono stati sviluppati diversi farmaci biologici, rappresentati da anticorpi monoclonali diretti verso i principali effettori dell'infiammazione di tipo 2.

Il primo farmaco biologico ad essere approvato in aggiunta alla terapia di mantenimento è stato omalizumab, un anticorpo monoclonale diretto verso le IgE. Diversi studi hanno dimostrato l'azione inibitoria


di omalizumab sul FeNO in pazienti con asma grave allergica e in pazienti con asma e aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA),<sup>45-47</sup> suggerendo un effetto antinfiammatorio correlato al FeNO (Fig. 2). La possibile relazione tra l'efficacia di questo farmaco con il FeNO è stata esaminata in diversi studi, condotti su pazienti asmatici allergici. Nello studio EXTRA, su una coorte di pazienti con asma grave e scarsamente controllato, livelli di FeNO >19.5 ppb, eosinofili >260 cell/μl e di periosina ≥50 ng/ml erano in associazione con una maggiore efficacia di omalizumab nel ridurre la frequenza di esacerbazioni.<sup>48</sup> Il progetto PROSPERO, condotto su pazienti con asma moderata e severa, dimostra che la risposta positiva a omalizumab era indipendente dai livelli di FeNO ed eosinofili del sangue.<sup>49</sup> I risultati contrastanti qui riportati non permettono a oggi di stabilire una oggettiva utilità del FeNO come bio-marcatore predittivo della risposta al trattamento.

Mepolizumab, un anticorpo specifico per l'interleuchina 5, riduce le riacutizzazioni in pazienti con asma grave, ma non è stato dimostrato alcun effetto sulle concentrazioni di FeNO. La sua efficacia nel diminuire la frequenza di esacerbazioni nei pazienti asmatici è molto probabilmente legata all'effetto altamente riducente nei confronti degli eosinofili.<sup>50</sup> D'altro canto, in una successiva fase dello stesso studio è stato rivelato che mepolizumab era in grado di abbassare il numero di esacerbazioni in pazienti asmatici che presentavano, in condizioni basali, elevati livelli di FeNO congiuntamente ad alta eosinofilia sistemica.<sup>51</sup>

Dupilumab, farmaco di più recente sintesi, è un anticorpo monoclonale totalmente umano diretto contro la subunità IL-4Rα del recettore di tipo 2 legante le interleuchine 4 e 13. Nel lavoro di Wenzel *et al*, pazienti con asma eosinofilo riportavano un miglioramento della funzionalità polmonare e una riduzione delle esacerbazioni e dei sintomi asmatici dopo il trattamento con dupilumab. Inoltre, negli stessi pazienti, gli alti valori di FeNO misurati prima della terapia venivano marcatamente diminuiti dal trattamento, senza alcun effetto sulle conte eosinofili nel sangue (Fig. 2).<sup>52</sup> Recentemente è stato riportato che pazienti con asma moderata-grave non controllata beneficiavano del trattamento con dupilumab (aumentato FEV<sub>1</sub> e diminuito numero di esacerbazioni) se presentavano FeNO >25 ppb o eosinofili sistemici >150 cell/μl, indicando la funzione predittiva di entrambi i marcatori

*Il FeNO è un biomarcatore oggettivo dell'infiammazione delle vie aeree*

*L'inibizione dell'IL-4Rα permette di ridurre marcatamente i livelli di FeNO*




di risposta al trattamento biologico.<sup>53,54</sup> Infine, lo studio VENTURE, ha dimostrato che dupilumab è in grado di sopprimere i livelli di FeNO in pazienti con asma grave corticosteroido-resistente durante il periodo di intervento (24 settimane) caratterizzato dalla riduzione delle dosi di corticosteroidi orali e dalla riduzione della frequenza di riacutizzazioni.<sup>55</sup>

## **KEY POINTS**

- L'asma è una patologia respiratoria complessa e multifattoriale, la cui eterogeneità determina l'esistenza di diversi fenotipi clinici ed infiammatori, ciascuno dei quali caratterizzato da un insieme di meccanismi molecolari (endotipi).
- L'elevata complessità dell'asma rende difficile prevedere la risposta individuale ai farmaci comunemente utilizzati per la gestione della stessa, determinando di conseguenza la necessità dell'individuazione di marcatori che possano contribuire all'impostazione di terapie mirate e personalizzate.
- Il FeNO è un marcatore di asma a impronta infiammatoria di tipo 2, non invasivo e di facile misurazione.
- Pur tenendo conto che fattori non legati al tipo di infiammazione delle vie aeree (età, genere, altezza, tabagismo, obesità) possano influenzare i valori di FeNO, esso resta un marcatore altamente attendibile per prevedere la risposta alla terapia corticosteroidica in pazienti asmatici con un processo infiammatorio a componente eosinofilica.
- Utilizzato insieme ad altri test diagnostici (spirometria, broncoprovocazione, valutazione della cellularità nell'espettorato) il FeNO può fornire un utile apporto nell'individuazione di fenotipi asmatici (asma grave e non controllato) e di pazienti responsivi ai corticosteroidi.
- Il FeNO può inoltre agevolare l'impostazione di una terapia personalizzata con farmaci biologici e il monitoraggio clinico, con conseguente aggiustamento delle dosi di ICS somministrate.

## Bibliografia

1. Culotta E, Koshland DE Jr. NO news is good news. *Science* 1992;258:1862-5.
2. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
3. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;18:852-7.
4. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-5.
5. Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub M, et al. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. *Eur J Pharmacol* 1992;210:221-2.
6. Ellis JL, Udem BJ. Antigen-induced enhancement of noncholinergic contractile responses to vagus nerve and electrical field stimulation in guinea pig isolated trachea. *J Pharmacol* 1992;262:646-53.
7. Ricciardolo FLM, Nadel JA, Yoshihara S, et al. Evidence for reduction of bradykinin-induced bronchoconstriction in guinea-pigs by release of nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1994;113:1147-52.
8. Ricciardolo FLM. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax* 2003;8:175-82.
9. Ricciardolo FLM, Sterk PJ, Gaston B, et al. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84:731-65.
10. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2008;38:936-46.
11. Hansel TT, Kharitonov SA, Donnelly LE, et al. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase inhibits exhaled breath nitric oxide in healthy volunteers and asthmatics. *FASEB J* 2003;17:1298-300.
12. Spahn JD, Malka J, Szefer SJ. Current application of exhaled nitric oxide in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1296-8.
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). 2019.
14. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, et al. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:821-7.
15. Ricciardolo FLM, Sorbello V, Ciprandi G. FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:e1-e8.
16. Malinovschi A, Janson C, Borres M, et al. Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1301-8.e2.
17. Gratziau C, Lignos M, Dassiou M, et al. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:897-901.
18. Silvestri M, Pistorio A, Baffistini E, et al. IgE in childhood asthma: Relevance of demographic characteristics and polysensitisation. *Arch Dis Child* 2010;95:979-84.
19. Mogensen I, Alving K, Bjerg A, et al. Simultaneously elevated exhaled nitric oxide and serum-eosinophil cationic protein relate to recent asthma events in asthmatics in a cross-sectional population-based study. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1540-8.
20. Mogensen I, Alving K, Jacinto T, et al. Simultaneously elevated FeNO and blood eosinophils relate to asthma morbidity in asthmatics from NHANES 2007-12. *Clin Exp Allergy* 2018;48:935-43.
21. Zervas E, Samitas K, Papaioannouet AI, et al. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ Open Res* 2018;4(1). pii: 00125-2017.
22. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int* 2019;68:158-66.
23. Alving K, Malinovschi A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir Mon* 2010;49:1-31.
24. Ricciardolo FLM and Silkoff PE. Perspectives on exhaled nitric oxide. *J Breath Res* 2017;11:047104.
25. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, et al. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006;130:1319-25.
26. Karasch S, Linde K, Rucker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: A systematic review. *Thorax* 2017;72:109-16.
27. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:473-8.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (NICE Guidelines 80), 2017.

- 
29. Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, et al. FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice. *Respir Med* 2013;107:209-16.
  30. Bjermer L, Alving K, Diamant Z, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med* 2014;108:830-41.
  31. Kalpaklioglu AF, Kalkan IK. Comparison of orally exhaled nitric oxide in allergic versus nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(2):50-4.
  32. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. American Thoracic Society Committee on interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
  33. Smith AD, Cowan JO, Brasseff KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:453-9.
  34. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1033-41.
  35. Ricciardolo FLM. Revisiting the role of exhaled nitric oxide in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:53-9.
  36. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983-90.
  37. Malerba M, Ragnoli B, Radaeli A, et al. Long-term adjustment of stable asthma treatment with fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophils. *Eur J Inflamm* 2012;10:383-92.
  38. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, et al. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2018;73:1110-9.
  39. Ricciardolo FLM, Sorbello V, Bellezza Fontana R, et al. Exhaled nitric oxide in relation to asthma control: A real-life survey. *Allergol Immunopathol* 2016;44:197-205.
  40. 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.
  41. Carr TF, Zeki AA, Kraff M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:22-37.
  42. Yamamoto M, Tochino Y, Chibana K, et al. Nitric oxide and related enzymes in asthma: relation to severity, enzyme function and inflammation. *Clin Exp Allergy* 2012;42:760-8.
  43. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1249-55.
  44. Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Multidiscip Respir Med* 2020;15.
  45. Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, et al. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics* 2004;113:e308-12.
  46. Mansour AH, Srivastava S, Mitchell V, et al. Long term clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: study of efficacy and safety. *Respir Med* 2017;124:36-43.
  47. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al. Clinical efficacy and immunological effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:192-9.
  48. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
  49. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:156-64.
  50. 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.
  51. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, et al. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide and their combination in severe asthma: a post-hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1308-12.
  52. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
  53. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
  54. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: A randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388:31-44.
  55. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.

# Comorbidità di tipo 2

**CRISTIANO CARUSO**

UO Allergologia - Fondazione Policlinico Universitario  
Agostino Gemelli, IRCCS, Roma

Il sistema immunitario è formato da un complesso network che protegge l'ospite dagli agenti patogeni, mantenendo la tolleranza verso sé stessi e verso auto-antigeni innocui.<sup>1</sup> Molti pazienti con asma grave hanno mostrato comorbidità dovute all'uso di corticosteroidi orali (OCS), tra le quali figura un aumentato rischio di mortalità correlato a un utilizzo regolare rispetto a un uso al bisogno.<sup>2</sup>

Tra le comorbidità riscontrate nei pazienti con asma grave, una parte importante è rivestita dalle malattie che sono comunemente definite di tipo 2 come, per esempio, la rinosinusite cronica con poliposi nasale, l'allergia alimentare, l'esofagite eosinofila e la dermatite atopica.

Molti fattori sottendono allo sviluppo delle comorbidità di tipo 2; tra questi:

- un danno dell'epitelio di barriera nelle mucose, in cui si evidenzia una disfunzione epiteliale causata, per esempio, dal contatto con l'allergene o da una risposta autoimmune abnorme che è alla base del danno;
- la predisposizione a infezioni causate dal danno di barriera o da fattori genetici, insieme alla modulazione del microbiota in senso infiammatorio.<sup>3</sup>

## **Rinosinusite cronica**

La rinosinusite cronica (CRS) colpisce oltre il 10% della popolazione nei Paesi occidentali, il 12% negli Stati Uniti; l'11% in Europa e l'8-11% in Asia.

Esiste una disputa in letteratura sull'origine della CRS senza polipi nasali (**CRSsNP**) e di quella con polipi (**CRSwNP**) volta a stabilire se la loro patogenesi debba essere ricollegata a un'infiammazione guidata dalle cellule T-helper 1 (Th1) e/o T-helper 2 (Th2). Tuttavia, alcuni studi hanno determinato che il profilo immunologico in queste forme è molto più complesso, e che esistono diversi endotipi di CRS

*Fattori genetici associati a un danno all'epitelio di barriera predispongono allo sviluppo di comorbidità di tipo 2*



*Dupilumab  
è il primo e,  
a oggi, unico  
biologico indicato  
nel trattamento  
della rinosinusite  
cronica con  
polipi nasali*

basati sul coinvolgimento di specifici mediatori infiammatori a livello molecolare o cellulare.

Sia la CRSsNP sia la CRSwNP sembra siano associate all'asma, all'allergia respiratoria e alle reazioni da ipersensibilità all'acido acetilsalicilico, con una maggiore prevalenza nel fenotipo della CRSwNP.

Per ora a livello terapeutico ci sono evidenze sull'utilizzo di terapie con farmaci biologici (come anti-interleuchine) nella CRS principalmente su pazienti con asma e allergia respiratoria come comorbidità.

L'eziologia della CRS è ancora poco chiara. Numerosi marker biologici in CRSsNP e CRSwNP sono stati identificati come parte del processo infiammatorio. Gli endotipi possono essere classificati in base al tipo di cellule coinvolte, come l'aumento di eosinofili o neutrofili, alle popolazioni di cellule T1 o T2 o ai livelli di immunoglobuline E (IgE) o citochine, tra cui interleuchina (IL)-4, IL-5 o IL-13. Questi marcatori del processo infiammatorio sono i target di un eventuale trattamento con farmaci biologici. Ad oggi l'unico approvato ed indicato nel trattamento della CRSwNP è dupilumab, anticorpo anti-IL-4R che inibisce l'attività di IL-4 e IL-13.

Altre citochine sono coinvolte nell'immunità adattativa in risposta alla sovra-infezione, e in questo senso i farmaci anti-IL-25 e IL-33 migliorano l'infiammazione di tipo 2. Questo, insieme ai superantigeni (*Staphylococcus aureus enterotoxins*), porta alla produzione di IgE locali e dimostra ancora di più una relazione tra immunità innata e adattiva.

Anche le cellule linfoidi innate (ILC) svolgono un ruolo nel processo infiammatorio e si muovono come antagoniste delle cellule T. Le ILC sono cellule che avviano la risposta immunitaria in seguito a un fattore di stress; le cellule ILC2 sono neutralizzate da IL-25 e IL-33, che portano alla produzione di IL-13. Ulteriori caratterizzazioni endotipiche di queste cellule potranno condurre a una terapia sempre più di precisione.

Inoltre, è stato descritto un endotipo aggiuntivo di CRS, in quanto i pazienti che non possiedono il recettore T2R38 hanno un aumentato rischio di fallimento del trattamento medico e possono avere una maggiore necessità di un intervento di chirurgia endoscopica dei seni paranasali (FESS).

La CRSwNP, come fenotipo della CRS, è una malattia infiammatoria



persistente dei seni paranasali, e in una percentuale che oscilla tra il 10% e il 70% (dati SANI, Severe Asthma Network in Italy) si accompagna ad asma. Colpisce più del 4% della popolazione, con circa un terzo dei pazienti non controllato con l'attuale approccio terapeutico farmacologico standard, costituito da glucocorticosteroidi topici e sistemici (GCS), antibiotici e (spesso ripetutamente) chirurgia sinusale. Entro 18 mesi da una FESS, in media il 40% dei pazienti con CRSwNP presenta una recidiva di poliposi nasali.<sup>4</sup>

Circa l'85% dei pazienti con CRSwNP presentano un'inflammatione di tipo 2. Anche se la presenza di eosinofili nel secreto nasale, l'aumento dell'eosinofilia sistemica e il valore delle IgE totali e specifiche verso allergeni perenni si sono dimostrati presenti nella maggior parte di questi pazienti, non possiamo allo stato attuale identificare un biomarker di malattia superiore ad altri.

## Allergia alimentare

L'allergia alimentare è caratterizzata da un'ipersensibilità IgE mediata a un allergene di origine alimentare con cui l'organismo viene a contatto; la sintomatologia insorge dopo un'ora dall'ingestione e si manifesta con orticaria, angioedema o sindrome orale allergica, fino allo shock anafilattico.<sup>5</sup>

Alla base dei meccanismi patologici per l'anafilassi indotta da cibo e mediata da IgE, recentemente si è scoperto come il passaggio dell'antigene delle cellule epiteliali intestinali sia indotto dall'IL-13.

Vi è consenso sul fatto che la gravità delle reazioni nell'allergia alimentare non può essere prevista; tuttavia, prevedere gli eventi di anafilassi (la maggior parte dei quali non è veramente pericolosa per la vita) e anafilassi potenzialmente letale (per esempio, reazioni refrattarie al trattamento iniziale con adrenalina) sono concetti diversi. Una precedente reazione di anafilassi sembra essere il miglior fattore predittivo di una futura anafilassi (di qualsiasi gravità) in vari studi, sebbene questo risultato sia complicato dal fatto che il verificarsi di anafilassi è, ovviamente, dipendente da una minima esposizione all'allergene.

In uno studio unico, Wainstein *et al* hanno scoperto che fino al 75% dei bambini allergici alle arachidi hanno avuto un'episodio di anafilassi con sufficiente ingestione di arachidi, ma soprattutto che si sono verificati prima i sintomi dose-dipendenti.<sup>6</sup> Pertanto, l'assenza di una

*La rinosinusite cronica con polipi nasali si accompagna ad asma nel 42% dei casi*

*L'IL-13 media il passaggio dell'antigene alimentare nelle cellule epiteliali intestinali per l'anafilassi indotta da cibo poi mediata da IgE-specifiche*



chiara storia di anafilassi nei pazienti è il primo fattore predittivo negativo, più dell'insufficiente esposizione allergenica a reazioni precedenti, rispetto a una potenziale anafilassi da alimenti.

## **Esofagite eosinofila**

L'esofagite eosinofila è una delle comorbidità dell'asma severo di tipo 2 ed è caratterizzata da un'infiltrazione predominante di eosinofili nell'esofago; si tratta di una malattia cronica immuno-mediata che si presenta con peculiari anomalie endoscopiche e istologiche.

È causata da diversi prodotti derivati da eosinofili che portano a una disfunzione della barriera mucosale e, di conseguenza, a disturbi gastrointestinali non specifici.

Le linee guida europee del 2017 indicano come trattamento di prima linea gli inibitori di pompa protonica (PPI).<sup>7</sup> Altre opzioni includono i corticosteroidi, la dieta per eliminazione o restrizione, la dilatazione esofagea, quest'ultima con grandi problemi di sicurezza a lungo termine e potenziali complicazioni.

A oggi esistono vari trial ongoing di fase II e III su potenziali target terapeutici di questa malattia, tra i quali alcuni con farmaci anti-IL-5 e IL-5R $\alpha$ , che non hanno per il momento fornito risultati soddisfacenti. L'unica molecola che al momento apre interessanti prospettive è dupilumab (anti-IL-4R $\alpha$ ), che ha sortito dati positivi in uno studio di fase II che ha coinvolto pazienti con malattia in fase attiva, nei quali ha indotto una riduzione della conta degli eosinofili e un aumento della distensibilità esofagea.<sup>8</sup>

L'impatto positivo sull'eosinofilia tissutale e sulla progressione della recidiva o della malattia documentato da endoscopia in terapia, oltre che essere caratterizzato da un ottimale profilo di sicurezza, apre la strada a studi longitudinali più ampi e più lunghi.

## **Dermatite atopica**

La dermatite atopica (DA) è una patologia cutanea infiammatoria di tipo 2, ad andamento cronico, caratterizzata da intenso prurito che spesso si associa a sensibilizzazione ad allergeni pollinici e/o alimentari; si può presentare come comorbidità nell'asma o nell'allergia alimentare, cosa che riflette la natura sistemica della malattia.

*In uno studio  
di fase II  
su pazienti con  
malattia attiva  
l'inibizione  
dell'IL-4 $\alpha$   
ha sortito  
risultati positivi*

Contrariamente alla percezione comune che parla di risoluzione spontanea nell'infanzia, la prevalenza di malattia negli adolescenti (età 13-17 anni) va da 0.2% a 24,6% in tutto il mondo, e da 7% a 8.6% negli Stati Uniti.

Si stima che circa un terzo di questi pazienti siano affetti da malattia da moderata a grave, che si associa a un rischio più elevato di comorbidità di tipo 2 e a un maggiore carico di malattia. Il prurito, che si associa alla perdita di sonno, e la natura cronica e recidivante di DA influenzano negativamente la qualità della vita (QoL) dei pazienti e della famiglia. La DA negli adolescenti è associata a un peggior rendimento scolastico, a difficoltà a intrecciare relazioni sociali e a praticare sport, e a tassi aumentati di ansia, depressione e ideazione suicidaria.<sup>9</sup>

L'infiammazione e le citochine di tipo T2, che nella DA vengono rilasciate localmente dalle cellule infiammatorie sia locali sia invasive, sono state segnalate come agenti causali di un danno a carico della funzione barriera e della produzione di peptidi antimicrobici (AMP).<sup>10</sup> In questo senso, l'infiammazione nel derma e nell'epidermide può aver significativamente alterato l'ecosistema e, più o meno, ostacolato selettivamente la crescita di batteri come lo *Staphylococcus aureus*.

*S. aureus* svolge, secondo alcuni studi, un ruolo in una fase molto precoce nella DA in età infantile. Gli studi condotti sui neonati hanno dimostrato che la colonizzazione con stafilococchi si associa a un basso rischio di sviluppare DA.<sup>11</sup> Inoltre, il microbioma complessivo è diverso nell'adulto rispetto a quello pediatrico,<sup>12</sup> quindi, si potrebbe pensare a un meccanismo fisiopatologico diverso, anche se sempre di tipo 2.

La colonizzazione da *S. aureus* è coinvolta in meccanismi di infiammazione in fase precoce, nonché in meccanismi che portano a sensibilizzazione (e produzione di IgE) verso le tossine stafilococciche attraverso il compartimento epidermico.

Ci sono diverse strategie terapeutiche che influenzano il microbioma direttamente (per esempio, mediante bagni di candeggina o microbiometria) o indirettamente (per esempio, mirando alle citochine T2 o ad altri approcci antinfiammatori) nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti. Tali strategie hanno le caratteristiche per essere *disease modifying*, considerando che secondo alcuni studi sarebbero in grado di incidere sui meccanismi coinvolti nella cosiddetta "marcia atopica".

*L'infiammazione e le citochine di tipo T2 rilasciate nella DA causano un danno a carico della funzione barriera*

## KEY POINTS

- L'infiammazione di tipo 2 è causa di patologie spesso presenti nei pazienti con asma, quali la poliposi nasale, la dermatite atopica, la rinite allergica e l'esofagite eosinofila, che aumentano ulteriormente il carico dell'asma in termini di esiti clinici (maggior rischio di riacutizzazioni) e maggior utilizzo di risorse sanitarie.
- IL-4, IL-5 e IL-13, con un contributo diverso per ciascuna citochina, svolgono ruoli chiave negli effetti fisiopatologici delle comorbidità di tipo 2, risultando target promettenti per terapie biologiche mirate.

## Bibliografia

1. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, et al. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev* 2017;278(1):219-36.
2. Ekström M, Nwaru BI, Hasvold P, et al. Oral corticosteroid use, morbidity and mortality in asthma: A nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy* 2019;74(11):2181-90.
3. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):769-79.
4. Ren L, Nan Zhang N, Luo Zhang L, et al. Biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps – state of the art. *World Allergy Organization Journal* 2019;12:100050.
5. Nishima S, Kozawa M, Milligan KL, et al. Omalizumab and unmet needs in severe asthma and allergic comorbidities in Japanese children. *Asia Pac Allergy* 2019;9(1):e7.
6. Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, et al. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:603-11.
7. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5(3):335-58.
8. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158(1):111-122.e10.
9. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2019 Dec 26. [Epub ahead of print].
10. Bieber T. Targeting T2 inflammation by dupilumab impacts on the microbiomic "ménage à trois" of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2020;140(1):15-17.
11. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(1):166-172.
12. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(4):1233-6.

# Terapie biologiche per l'infiammazione di tipo 2 nell'asma grave e nelle comorbidità di tipo 2

**CARLO LOMBARDI**

*Unità Dipartimentale di Allergologia,  
Immunologia Clinica & Malattie  
dell'Apparato Respiratorio*

*Istituto Ospedaliero Fondazione Poliambulanza, Brescia*

**È** noto e dimostrato che, per la stragrande maggioranza dei pazienti affetti da asma bronchiale, è possibile un adeguato controllo dei sintomi e un buon livello di qualità della vita identificando ed evitando i fattori scatenanti e assumendo un farmaco quotidiano per via inalatoria (solitamente un'associazione prefissata di LABA o ultra-LABA e steroide). Per una minoranza di pazienti questo approccio farmacologico può però non essere sufficiente a controllare adeguatamente l'asma.

La prevalenza dell'asma grave non adeguatamente controllata tra gli adulti asmatici è stata riportata tra il 3 e il 10%. La caratteristica peculiare dell'asma grave è di essere invariabilmente correlato a un aumento della morbilità, della mortalità e a elevati costi socio-sanitari.

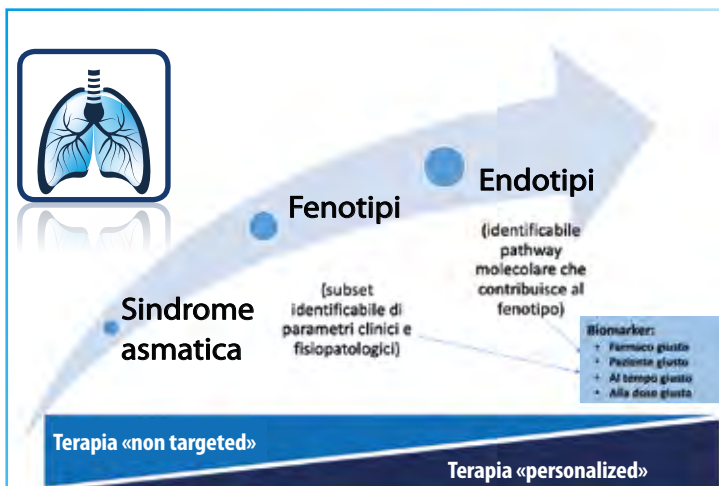
Recentemente, l'asma grave è stato classificato in diversi fenotipi clinici che differiscono per gravità e risposta alla terapia. L'asma grave non può quindi essere oggi definito come "singola malattia", ma piuttosto come una serie di diverse e complesse malattie (fenotipi), con ampie aree di overlap, ognuna definita da una particolare interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali.

L'evoluzione dello studio dell'asma grave, con l'individuazione di specifici fenotipi caratterizzati da un ben definito meccanismo patogenetico ("endotipi") è però un cammino ancora molto lungo e complesso; le tappe *in itinere* necessarie per questo processo devono prevedere:

*L'asma grave  
viene oggi  
definito come un  
insieme di diverse  
malattie che si  
sovrappongono  
nello stesso  
paziente*

- l'individuazione dei fenotipi clinici/molecolari
- la definizione degli endotipi
- la definizione dei rispettivi specifici biomarker (Fig. 1).

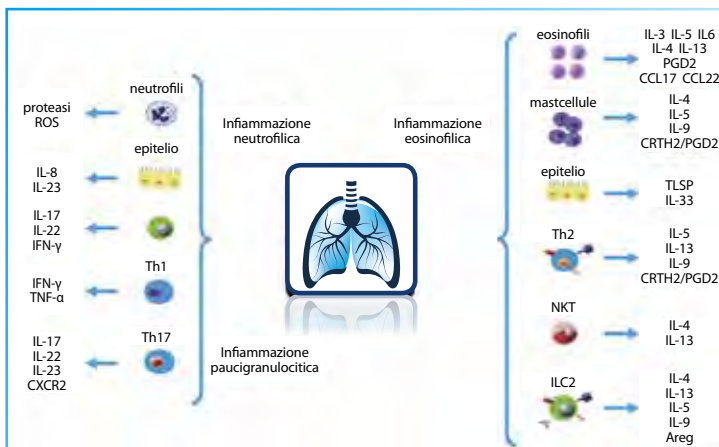
Figura 1. Dalla sindrome asmatica agli endotipi, attraverso specifici biomarker, per una terapia non generalizzata, ma personalizzata



## Asma grave T2-high

Nell'asma sono stati identificati almeno tre determinanti principali: allergia (asma allergico vs non allergico), età di insorgenza ("early onset" vs "late onset") e tipo prevalente di infiammazione delle vie aeree (asma T2-high vs T2-low, neutrofilico/paucigranulocitico/"mixed") (Fig. 2).

Figura 2. Infiammazione T2-high e T2-low: cellule e citochine coinvolte (mod. da Tabatabaian et al Immunol Allergy Clin N Am 2017;37:329-43)



L'asma grave di tipo 2 è caratterizzato da infiammazione Th2 e dall'attivazione delle *innate lymphoid cells-2* (ILC-2).<sup>1</sup> L'identificazione dei pazienti T2-high è facilitata dall'uso di diversi biomarcatori non invasivi. La conta degli eosinofili del sangue periferico e il dosaggio delle IgE sono comunemente usati nella pratica clinica per la facile e ripetibile effettuazione.<sup>2,3</sup>

La misurazione degli eosinofili nell'espettorato indotto è stata ampiamente studiata e validata come biomarker, ma è indaginosa, non alla portata di tutti i Centri e infrastrutture ed è più costosa. È però importante ricordare che la conta degli eosinofili ematici è soggetta ad ampia variabilità nel tempo e può non sempre rappresentare o riflettere con precisione il pattern cellulare delle vie aeree negli asmatici.<sup>4</sup>

L'ossido nitrico esalato (FeNo) è anch'esso un biomarker dell'infiammazione delle vie aeree nell'asma; i soggetti asmatici producono elevate quantità di ossido nitrico (NO) nell'aria espirata e la produzione di NO è correlata con il grado di infiammazione T2-high delle vie aeree in quanto riflette l'attivazione delle cellule epiteliali da parte di IL-5 e IL-13.<sup>5</sup> Il fenotipo atopico dell'asma infantile è legato all'infiammazione allergica T2-high e all'attivazione dei rispettivi biomarcatori associati.

La patobiologia dell'infiammazione del T2-high early-onset correlata all'atopia è stata ben delineata da studi sugli animali e sull'uomo. In pazienti predisposti a una risposta immunitaria allergica in base alla loro genetica e agli stimoli ambientali, l'inalazione di un aeroallergene innesca le cellule epiteliali a rilasciare citochine (IL-25, IL-33, linfopoietina stromale timica) e ad avviare una serie di eventi *downstream* che differenziano le cellule T naïve in linfociti Th2 maturi in grado di produrre le classiche citochine Th2: IL-4, IL-5 e IL-13. Il release della citochina Th2 IL-4 stimola lo switch isotipico B cellulare portando alla sintesi di IgE, un segno distintivo di infiammazione allergica.<sup>6</sup>

In caso di riesposizione agli allergeni a cui il paziente è sensibilizzato, le IgE adese ai mastociti e ai basofili determinano il rilascio dei mediatori dell'infiammazione (istamine, prostaglandine e leucotrieni) (Fig. 3).

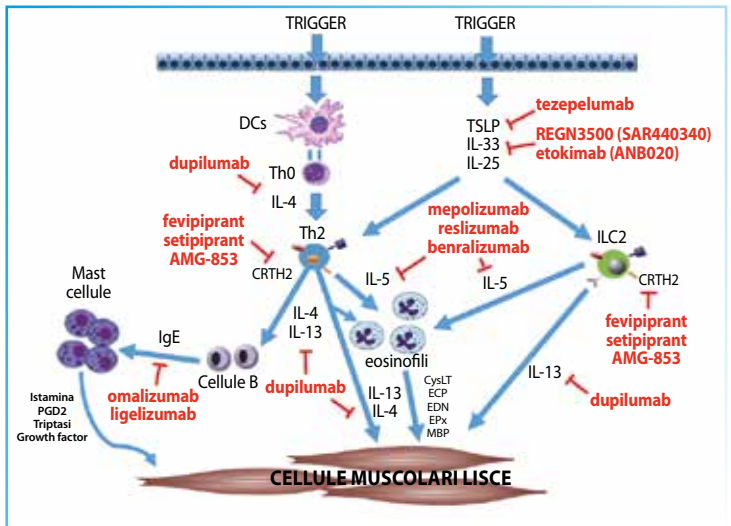
Attraverso i loro effetti sulla muscolatura liscia delle vie aeree, questi mediatori sono responsabili della sindrome asmatica clinica che caratterizza la risposta in fase iniziale all'esposizione agli allergeni. Inoltre, attraverso i loro effetti sistemici sugli altri organi e apparati,

*La disponibilità di biomarcatori non invasivi consente di identificare i soggetti con asma T2-high*

*L'insorgenza di comorbidità si correla a mediatori dell'infiammazione quali istamine, prostaglandine e leucotrieni*



**Figura 3. T2-high asma: network cellulare e citochinico e interazioni con vari agenti biologici e farmaci**



i mediatori dell'infiammazione possono determinare l'insorgenza di comorbidità, come la rinite, la poliposi e la dermatite.

La variante di asma grave "late-onset" con infiammazione eosinofila è oggi considerata un fenotipo di asma dell'adulto ben riconosciuto ed è caratterizzata da meccanismi fisiopatologici diversi dall'asma allergico infantile. Si presenta tipicamente nel quarto o quinto decennio di vita. In questo fenotipo è dimostrabile un'infiammazione T2-high, spesso con aumento di eosinofili delle vie aeree, che tende a persistere nonostante la terapia corticosteroidica per via inalatoria. Si verificano frequenti esacerbazioni asmatiche con rilevante dipendenza dai corticosteroidi per via orale. Inoltre, possono essere presenti in questi pazienti anche rinosinusite cronica e poliposi nasale con o senza sensibilità ad acido acetilsalicilico (ASA).<sup>7,8</sup>

*Nell'asma eosinofilo si distinguono una forma allergica e una non-allergica*

Anche se l'asma eosinofilo late-onset è caratterizzato da infiammazione T2-high, come nell'early-onset, evidenze sperimentali indicano che possano essere attivati segnali "allergene-indipendenti" che vedono coinvolte le ILC che producono IL-5 e il-13.<sup>9,10</sup> Queste osservazioni hanno quindi portato a distinguere nell'asma eosinofilo dell'adulto una forma allergica da una non-allergica.

I pazienti con asma eosinofilo grave soffrono di esacerbazioni



asmatiche ricorrenti anche se trattati con alte dosi di corticosteroidi inalati (ICS) e broncodilatatori a lunga durata d'azione, antagonisti del recettore dei leucotrieni e corticosteroidi orali (OCS). Inoltre, i pazienti con asma grave e un elevato numero di eosinofili nel sangue periferico hanno uno scarso controllo dell'asma, ed è stata dimostrata una relazione tra elevati livelli di eosinofili ematici e adjusted RR per esacerbazioni asmatiche di grave entità.

Non solo, un'elevata percentuale di pazienti con asma difficile da controllare ha anche altre comorbidità, come la poliposi nasale (20-25%)<sup>11</sup> e la dermatite atopica (DA) (38%).<sup>12</sup> La concomitanza di comorbidità nell'asma grave (poliposi nasale e DA) comporta anche un più marcato, ripetuto e protratto utilizzo degli steroidi sistemici e, di conseguenza, i pazienti sono più soggetti a una varietà di effetti avversi a breve e lungo termine, che possono aumentare ulteriormente il carico clinico di questa patologia e determinare un ulteriore deterioramento della qualità della vita.<sup>13-15</sup>

Non vi è inoltre dubbio che vi sia tuttora una sottostima dell'importanza e della necessità di identificare le comorbidità presenti nei pazienti con asma grave. Dato che asma, poliposi nasale e DA condividono un'analogia fisiopatologia e sono fortemente associati tra loro, sarebbe quindi auspicabile un approccio terapeutico che agisca "globalmente", permettendo di trarre il massimo beneficio dalla modulazione di pathway immunologici comuni.

Diversi nuovi farmaci, conosciuti nel loro insieme come "agenti biologici", sono stati approvati per il trattamento dell'asma da moderata a grave in questi ultimi anni. Gli agenti biologici si discostano nettamente dai classici farmaci (Tab. 1) perché possiedono caratteristiche intrinseche e meccanismo d'azione peculiari in quanto mirano a modulare gli effetti di substrati molto selettivi, come un anticorpo (per esempio, IgE) o una citochina (per esempio, IL-4, IL-13 o IL-5) (Fig. 3). Per questo motivo, la loro introduzione va collegata e identificata con la cosiddetta medicina "di precisione" o, meglio ancora, "personalizzata".<sup>1,16</sup>

*È auspicabile un approccio terapeutico che agisca su pathway immunologici comuni di asma, poliposi nasale e DA*



Farmaci tradizionali	Agenti biologici
Piccole molecole (MW < 1 kDa) Meccanismo d'azione farmacologico	Macromolecole (MW >> 1 kDa) Meccanismo d'azione biologico
Sintetizzati chimicamente (xenobiotici)	Strutturalmente simili a proteine autologhe e prodotti con tecniche di genetica molecolare e purificate da cellule «engineered»
Solitamente stabili	Sensibili al calore
Metabolizzati in prodotti attivi o inattivi	Digeriti e processati, non metabolizzati; catabolizzati in aminoacidi endogeni
Coinvolgimento del citocromo P450	Citocromo P450 indipendenti
Interazioni farmacologiche possibili con altri farmaci	Assenti interazioni farmacologiche
Somministrazione orale possibile	Somministrazione orale non possibile
Dose-risposta lineare	Dose-risposta non lineare

**Tabella 1.**  
**Comparazione tra**  
**farmaci tradizionali e**  
**agenti biologici**

*Tra i principali  
benefici conseguiti  
con i biologici  
ci sono una  
diminuzione delle  
riacutizzazioni e  
un minor ricorso a  
steroidi orali*

## Agenti biologici

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>17</sup> Prima di prescrivere un agente biologico, il medico dovrebbe assicurarsi che la diagnosi di asma sia confermata; il paziente stia assumendo regolarmente la terapia antiastmatica assegnata in precedenza (compresa la verifica dell'adeguata erogazione senza errori dal device) e stia evitando, ove possibile e applicabile, qualsiasi potenziale trigger scatenante. Sarà inoltre mandatorio identificare e trattare qualsiasi altra comorbidità associata che potrebbe contribuire allo scarso controllo dell'asma.<sup>18</sup>

Dai numerosi studi clinici, sia *randomized controlled trials* (RCTs) sia quelli effettuati in "real life" è stato appurato che 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 la 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 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>19</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 Centers, ma sono già stati prodotti vari studi che hanno dimostrato la fattibilità dell'autosomministrazione home setting, utilizzando le siringhe prefilled o l'auto-injector da parte dei pazienti.<sup>20</sup>

**Omalizumab.** Omalizumab è stato il primo e, per lungo tempo, l'unico agente biologico utilizzabile nel trattamento dell'asma. In Italia, 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. Attualmente disponiamo di molti dati su omalizumab, in quanto è disponibile in commercio per la terapia dell'asma da quasi 20 anni.

Omalizumab interagisce selettivamente con l'immunoglobulina umana (Ig)E, formando complessi immunitari di piccole dimensioni che inibiscono 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. Questi effetti positivi di omalizumab permettono di ridurre drasticamente sia gli accessi al pronto soccorso sia i ricoveri per le esacerbazioni asmatiche.

Queste importanti azioni terapeutiche di omalizumab sono state documentate da diversi studi clinici randomizzati e, soprattutto, da oltre 10 anni di esperienza nella pratica clinica quotidiana.

*Omalizumab  
inibisce il legame  
delle IgE ai  
recettori ad alta e  
bassa affinità*



Omalizumab è caratterizzato da profilo di sicurezza e tollerabilità elevati e certamente rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento biologico dell'asma allergica grave.<sup>21</sup> Il recente perfezionamento della comprensione dei meccanismi immunologici dell'asma, in particolare del fenotipo eosinofilo, ha permesso di progredire nell'identificazione dei pazienti che dovrebbero rispondere al meglio a omalizumab.

In un'analisi *post hoc* dello studio EXTRA è stato documentato che i pazienti con eosinofilia  $>260$  cellule/ $\mu$ l presentano un minor tasso di esacerbazioni rispetto a quelli con meno di 260 eos/ml.<sup>22,23</sup> Studi clinici sia randomizzati controllati sia di tipo osservazionale hanno inoltre dimostrato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab nei pazienti affetti da rinite allergica.<sup>24</sup> I suddetti studi hanno incluso pazienti con storia di rinite allergica stagionale o perenne, così come quelli con rinite allergica stagionale e asma grave concomitanti. In questi studi, omalizumab ha determinato un significativo miglioramento dei sintomi, con riduzione dell'uso di farmaci sintomatici, nonché un miglioramento della qualità della vita e una riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

Omalizumab è stato testato anche per il trattamento della poliposi nasale. POLYP 1 e POLYP 2 sono due studi di fase III progettati per determinare l'efficacia e la sicurezza di omalizumab rispetto al placebo in pazienti adulti con rinosinusite cronica con poliposi nasale che avevano avuto una risposta inadeguata al trattamento standard. Entrambi gli studi sono randomizzati, multicentrici, in doppio cieco e controllati con placebo. Il POLYP 1 ha coinvolto 138 pazienti, il POLYP 2 ne ha coinvolti 127; i dati ottenuti sono in corso di definitiva elaborazione.<sup>25,26</sup> L'efficacia di omalizumab nel trattamento della DA, sebbene dimostrata in alcuni studi e case reports, necessita invece di ulteriori conferme da più ampi studi in doppio cieco, placebo-controllati (DBPC).<sup>27</sup>

**Mepolizumab.** È un anticorpo monoclonale (IgG umanizzato, sottoclasse 1, catena leggera k) anti-IL-5 ed è somministrato per via sottocutanea a dosi 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.<sup>28</sup> Dopo iniziali studi pio-

*Mepolizumab  
inibisce gli  
eosinofili  
impedendo il loro  
legame con l'IL-5*

neristici, nei quali mepolizumab non aveva dimostrato significativi effetti a causa di una non adeguata selezione dei fenotipi con asma moderato-grave da trattare, successivi e più recenti studi (DREAM, MENSA, MUSCA, COSMOS, COLUMBA) effettuati su pazienti con asma grave con comprovato fenotipo eosinofilo ne hanno invece documentato l'efficacia.<sup>29</sup> In particolare, è stata dimostrata una significativa riduzione delle esacerbazioni, dell'uso degli OCS e un miglioramento dei punteggi dei parametri di controllo dell'asma.<sup>30-33</sup>

Un'ulteriore analisi *post hoc* dei dati degli studi DREAM e MENSA 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.<sup>34,35</sup>

La somministrazione di mepolizumab si è dimostrata generalmente sicura, con un tasso di eventi avversi gravi simili a quello di placebo anche per protratti periodi di osservazione, come dimostrato nello studio COLUMBA.<sup>36</sup>

Considerata l'importanza fisiopatologica dell'infiammazione eosinofila nello sviluppo della poliposi nasale, mepolizumab è stato testato anche in tale patologia/comorbidità. In uno studio in doppio cieco, randomizzato contro placebo (DBRPC) Gevaert *et al* hanno trattato 30 pazienti con poliposi grave o recidivante con mepolizumab vs placebo andando a valutare lo score per poliposi nasale e la TAC paranasale fino al secondo mese: 12 pazienti in trattamento attivo hanno dimostrato un miglioramento, mentre nessuno dei pazienti del braccio placebo è migliorato.<sup>37</sup>

Un più recente studio su oltre 100 pazienti con poliposi nasale recidivante ha invece dimostrato che i soggetti trattati con mepolizumab, oltre a ottenere un miglioramento significativo degli outcome clinici e della qualità della vita, necessitavano meno frequentemente e più tardivamente di terapia chirurgica.<sup>38</sup> Nei due studi sopra citati, il regime di dosaggio di mepolizumab era identico (750 mg EV ogni 4 settimane), ma i periodi di trattamento erano diversi (8 settimane e 25 settimane). Nello studio di Bachert *et al* del 2017 tutti i partecipanti sono anche stati trattati con fluticasone spray acquoso nasale per il periodo di svolgimento.



È attualmente in corso uno studio clinico di fase III denominato SYNAPSE (NCT03085797) sugli effetti di mepolizumab sulla poliposi bilaterale massiva, del quale si attendono i risultati. In un recente *real world retrospective case series based study* è stata peraltro osservata una "disconnessione" tra gli effetti favorevoli di mepolizumab sull'asma grave eosinofilo e l'effetto sulla concomitante rinosinusite con poliposi che tendeva a persistere o a peggiorare nonostante la terapia con questo agente biologico.<sup>39</sup> Limite dello studio è però l'esigua casistica (6 casi retrospettivi) che non consente di trarre sicure conclusioni generalizzabili.

Esistono dati limitati sull'uso di mepolizumab nella DA moderata-severa. In uno studio condotto da Oldhoff *et al* con mepolizumab (750 mg EV, in 2 somministrazioni a distanza di una settimana l'una dall'altra, 18 pazienti) vs placebo (22 pazienti) non si sono osservati significativi miglioramenti nonostante la riduzione della quota degli eosinofili ematici.<sup>40</sup>

Dati un po' più incoraggianti, sia per l'efficacia sia la sicurezza, provengono invece da un recente studio multicentrico randomizzato vs placebo condotto su adulti con DA moderata-severa trattati per un periodo di 16 settimane con mepolizumab (100 mg SC ogni 4 settimane).<sup>41</sup>

*Benralizumab ha un'alta affinità per la subunità recettoriale specifica IL-5Ra*

**Benralizumab.** Benralizumab è un anticorpo monoclonale afucosilato umanizzato (IgG1, kappa) che si lega alla subunità alfa del recettore umano per l'interleuchina 5 (IL-5Ra) 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 FcγRIII 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. Benralizumab è stato recentemente approvato per l'autosomministrazione a domicilio dopo adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea e dopo adeguato training preliminare da parte del personale sanitario.

Il programma WINDWARD è costituito principalmente in 6 studi di fase III (SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA, BISE e GREGALE) che sono stati progettati per valutare l'efficacia e la sicurezza di benralizumab in ampie popolazioni di asmatici gravi. Oltre ai sopra citati studi del programma WINDWARD, altri studi di fase III sono tuttora in corso e includono SOLANA, ANDHI e MIRACLE.<sup>42</sup> In particolare, in due studi randomizzati di fase III è stata 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.<sup>43,44</sup> Nel più recente studio ZONDA, benralizumab ha dimostrato di avere un significativo effetto sulla riduzione dell'uso di steroidi orali e sulla frequenza delle esacerbazioni.<sup>45</sup>

Gli effetti di benralizumab risultano tanto più favorevoli quanto più elevati sono i livelli basali degli eosinofili ematici e la frequenza delle esacerbazioni pre-trattamento.<sup>46</sup> In particolare, una conta di eosinofili ematici  $>300$  cellule/ $\mu$ l si è correlata a una riduzione favorevole dei tassi di esacerbazione annuale. Va infine sottolineato che nei soggetti con livelli di eosinofili  $>300$  cellule/ $\mu$ l si poteva ottenere una risposta favorevole a benralizumab quando i pazienti facevano uso di OCS, avevano polipi nasali e una capacità vitale forzata pre-broncodilatatore  $<65\%$  del predetto.<sup>47</sup>

Per quanto riguarda l'uso di benralizumab per il trattamento della rinosininite cronica con poliposi, al momento non ci sono studi RDBPC pubblicati. Ci sono infatti ancora pochi dati disponibili; sono attualmente in corso 2 studi DBPC (NCT03450083 e NCT03401229) per la valutazione di benralizumab per il trattamento di questa patologia. Anche per la DA non si dispone di studi su ampie casistiche attualmente pubblicati. Sono comunque in corso DBPC trial per valutare l'efficacia di benralizumab in questa patologia (NCT03563066, ESR-16-12430).

**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 il controllo dell'asma e la qualità della vita in asmatici (range d'età: 12-75 anni)

*Reslizumab  
impedisce il  
legame di IL-5  
con il suo recettore*



non adeguatamente controllati e con conta degli eosinofili nel sangue periferico  $>400$  cellule/ $\mu$ l.<sup>48</sup> I pazienti in trattamento attivo hanno avuto miglioramenti significativi del FEV<sub>1</sub> e dei punteggi dei questionari ACQ e AQLQ. Ulteriori studi e analisi hanno confermato che pazienti con eosinofilia  $<400$  eos/ml non sembrano beneficiare significativamente della terapia con reslizumab.<sup>49</sup>

In uno studio pilota su 24 soggetti trattati con reslizumab è stata dimostrata una riduzione significativa della poliposi nasale già dopo una singola iniezione endovenosa a 1 mg/kg, ma solo in metà dei pazienti, e un'analisi *post hoc* ha inoltre documentato che elevati livelli di IL-5 nelle secrezioni nasali prevedevano se i soggetti sarebbero stati responder o non-responder.<sup>50</sup>

È stata recentemente pubblicata una *post hoc* analisi dei dati raccolti da 2 studi clinici randomizzati BREATH di fase 3 (NCT01287039 e NCT01285323) in pazienti con asma non adeguatamente controllato e rinosinusite con poliposi nasale (età compresa tra 12-75 anni con eosinofili del sangue  $\geq 400$  cellule/ $\mu$ l) e trattati con reslizumab (3 mg/kg IV) vs placebo ogni 4 settimane per 52 settimane.<sup>51</sup> Reslizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche dell'83% rispetto al placebo nei pazienti con rinosinusite e poliposi. Tra i pazienti con e senza sensibilità ad ASA sono state osservate riduzioni del 79% e dell'84%, rispettivamente. I pazienti con rinosinusite e poliposi (con e senza sensibilità ad ASA) trattati con reslizumab hanno anche avuto miglioramenti significativi della funzione polmonare e dei parametri di qualità della vita rispetto al placebo.

*Dupilumab  
blocca gli effetti  
di IL-4 e IL-13,  
entrambe centrali  
nell'infiammazione  
T2-high*

**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 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 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. L'approvazione europea si è basata sui risultati clinici ottenuti su circa 3000 pazienti adulti e adolescenti che hanno preso parte ai tre studi registrativi del programma di sviluppo clinico LIBERTY ASTHMA, inclusi gli studi di fase 3 QUEST,<sup>52</sup> VENTURE<sup>53</sup> e uno studio di fase 2b (NCT01854047).

Lo studio QUEST ha arruolato 1902 pazienti con asma da moderato a grave e ha valutato se l'aggiunta di dupilumab alla terapia standard potesse ridurre le riacutizzazioni gravi e migliorare la funzionalità polmonare. Lo studio VENTURE ha arruolato 210 pazienti con asma grave dipendente da OCS e ha valutato se l'aggiunta di dupilumab alla terapia standard potesse ridurre l'uso di OCS di mantenimento. Lo studio di fase 2b ha arruolato 776 pazienti adulti con asma da moderato a grave e ha valutato se l'aggiunta di dupilumab alla terapia standard potesse migliorare la funzionalità polmonare.

Nello studio QUEST, dupilumab ha ridotto le riacutizzazioni gravi (a 52 settimane, le riacutizzazioni sono state ridotte in modo significativo del 48% nella popolazione ITT, indipendentemente dai livelli di biomarcatori infiammatori di tipo 2). Inoltre, è stata condotta l'analisi di sottogruppi pre-specificati nei pazienti con eosinofili  $\geq 150$  cellule/ $\mu$ l, che ha evidenziato una riduzione significativa di circa il 60%; l'analisi per sottogruppi ha valutato anche le riacutizzazioni nei pazienti con FeNO  $\geq 25$  ppb, dimostrando una riduzione significativa, fino al 65%. Dupilumab ha anche migliorato significativamente a 12 settimane i livelli di FEV<sub>1</sub> rispetto al basale di circa 140 ml nella popolazione ITT, indipendentemente dai livelli di biomarcatori infiammatori di tipo 2. Nell'analisi di sottogruppi pre-specificati, ha portato a un miglioramento significativo del FEV<sub>1</sub> di circa 170 ml nei pazienti con eosinofili  $\geq 150$  cellule/ $\mu$ l, e di circa 240 ml nei pazienti



con eosinofili  $\geq 300$  cellule/ $\mu\text{l}$ . L'analisi per sottogruppi ha valutato anche il miglioramento del FEV<sub>1</sub> nei pazienti con FeNO  $\geq 25$  ppb evidenziando un miglioramento significativo, pari a circa 240 ml.

Nello studio di fase 2b le riacutizzazioni si sono ridotte in modo significativo a 24 settimane, fino all'81%, rispetto al placebo nei pazienti con eosinofili  $\geq 300$  cellule/ $\mu\text{l}$ , mentre nella popolazione totale e nel sottogruppo con eosinofili  $< 300$  cellule/ $\mu\text{l}$ , dupilumab alla settimana 24 ha indotto una riduzione significativa delle riacutizzazioni rispettivamente del 71% e del 60% rispetto al basale. Vi è stato un miglioramento significativo del FEV<sub>1</sub> fino a 430 ml, rispetto al basale, nei pazienti con eosinofili  $\geq 300$  cellule/ $\mu\text{l}$ . Nella popolazione totale e nel sottogruppo con eosinofili  $< 300$  cellule/ $\mu\text{l}$ , dupilumab ha dimostrato un aumento significativo del FEV<sub>1</sub> rispettivamente di circa 310 ml e 250 ml, rispetto al basale, alla settimana 12.

Dupilumab ha infine ridotto il consumo di OCS. Nello studio VENTURE, a 24 settimane, più della metà dei pazienti in trattamento con dupilumab ha eliminato completamente gli OCS e il loro uso complessivo è diminuito in modo significativo del 70% (rispetto al 42% con placebo). Gli effetti di dupilumab sull'utilizzo di OCS, sulle riacutizzazioni e sulla funzionalità polmonare sono stati simili indipendentemente dai livelli di infiammazione di tipo 2 al basale. Per quanto riguarda gli aspetti di safety, negli studi clinici sull'asma le reazioni avverse più comuni sono state quelle locali nel punto di iniezione (arrossamento). L'osservazione di reazioni da ipersensibilità (per esempio, eruzione cutanea, malattia da siero e anafilassi) non è stata comune negli studi clinici (incidenza  $< 1\%$ ).<sup>54</sup>

La FDA ha approvato l'utilizzo di dupilumab nel 2019, come primo trattamento biologico per la cura dei pazienti con rinosinusite con poliposi non adeguatamente controllati. In Europa, dupilumab è stato approvato da parte di EMA nell'ottobre 2019 con l'indicazione di terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con rinosinusite con poliposi grave per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia. In uno studio RDBPC di fase II, dupilumab è stato testato in pazienti con rinosinusite con poliposi refrattari a corticosteroidi intranasali.<sup>55</sup> Sessanta pazienti sono stati randomizzati al trattamento con dupilumab SC una volta la settimana vs placebo; 51 pazienti hanno completato lo studio. Per quanto riguarda l'endpoint primario, il grup-

*Dupilumab è stato il primo biologico approvato per il trattamento della rinosinusite con poliposi*

po trattato con dupilumab ha avuto una significativa riduzione della crescita dei polipi, clinicamente evidente già dal quarto trattamento settimanale.

Gli studi clinici multicentrici registrativi, uno a 24 settimane (SINUS-24, 276 pazienti) e uno a 52 settimane (SINUS-52, 448 pazienti), multinazionali, randomizzati contro placebo di fase III sono stati recentemente conclusi con risultati molto promettenti per la terapia con dupilumab nella poliposi nasale e hanno portato alla sua indicazione in questa patologia.<sup>56</sup> I due studi hanno confrontato placebo e dupilumab 300 mg SC (dosaggio indicato in poliposi nasale), valutando il *nasal polyp score* e lo score Lund-McKay. I pazienti erano 276 (143 attivi e 133 placebo) nello studio a 24 settimane e 448 (150/153 attivi con 2 protocolli di somministrazione e 153 placebo) nello studio a 52 settimane. In questi studi, condotti anche in Centri italiani, dupilumab ha migliorato significativamente gli outcome chiave della malattia, e ha raggiunto tutti gli endpoint primari e secondari in entrambi gli studi a 24 settimane e 52 settimane. A 24 settimane, i pazienti trattati con dupilumab hanno ottenuto miglioramenti statisticamente significativi in tutti gli endpoint primari e secondari.

Dupilumab ha infatti dimostrato un'efficacia consistente nel migliorare segni, sintomi e la qualità di vita dei pazienti con **poliposi nasale**:

- riduzione significativa della dimensione dei polipi nasali: -2,06 nello studio SINUS-24 e -1,80 nello studio SINUS-52 rispetto al placebo, alla settimana 24;
- riduzione significativa della congestione nasale: dupilumab vs placebo -0,89 nel SINUS-24 e -0,87 nel SINUS-52, alla settimana 24;
- riduzione significativa dell'uso dei corticosteroidi sistemici come *rescue therapy*: -74% con dupilumab vs placebo alla settimana 52;
- riduzione significativa degli interventi di chirurgia endoscopica naso-sinusale: -83% con dupilumab rispetto a placebo alla settimana 52;
- riduzione significativa dell'opacizzazione dei seni paranasali, valutata con il punteggio CT LMK - Lund-Mackay: dupilumab vs placebo -7,44 nel SINUS-24 e -5,13 nel SINUS-52, alla settimana 24;



*Dupilumab  
è approvato per  
il trattamento  
della dermatite  
atopica  
moderata-grave*

- miglioramento significativo e continuo del senso dell'olfatto (valutato secondo il punteggio di gravità quotidiana della perdita dell'olfatto): dupilumab vs placebo -1.12 nello studio SINUS-24 e -1.10 nello studio SINUS-52, alla settimana 24;
- riduzione significativa e continua dell'indice di gravità dei sintomi (valutata tramite punteggio VAS): dupilumab vs placebo -3,20 nello studio SINUS-24 alla settimana 24 e -3,81 nello studio SINUS-52 alla settimana 52;
- miglioramento significativo della qualità della vita espressa tramite il punteggio SNOT-22: dupilumab vs placebo: -21.12 nello studio SINUS-24 alla settimana 24 e -20.96 nello studio SINUS-52, alla settimana 52;
- da un'analisi pre-specificata sul 59% di pazienti che avevano anche asma, il trattamento con dupilumab ha migliorato la funzionalità polmonare di 0.21 l rispetto a placebo (FEV<sub>1</sub>);
- dupilumab è sicuro e ben tollerato; il tasso di eventi avversi gravi correlati al trattamento è risultato simile al tasso rilevato nella coorte placebo, con un numero di infezioni delle vie respiratorie superiori e inferiori minore rispetto a placebo.


Infine, si è osservata una riduzione significativa dei reinterventi e dell'uso di OCS. Nello studio SINUS-24 la sospensione del trattamento con dupilumab vs placebo alla 24<sup>a</sup> settimana ha determinato una perdita di efficacia su tutti gli endpoint osservati fino alla 48<sup>a</sup> settimana.

Nel 2017, la FDA ha approvato dupilumab per il trattamento di pazienti adulti con DA moderata-grave refrattaria.<sup>57</sup> Dupilumab è attualmente approvato nell'Unione Europea per il trattamento di pazienti adulti con DA da moderata a grave, candidati alla terapia sistemica. In Italia è stato ammesso a rimborsabilità da parte del SSN da settembre 2018. Dupilumab, in monoterapia o in terapia combinata, si è associato a un efficace controllo della malattia, con miglioramento delle lesioni cutanee e della qualità della vita, nonché a riduzione significativa del prurito.<sup>58</sup> Dupilumab ha dimostrato di ridurre i livelli dei biomarker Th2 e dei geni associati con l'attivazione delle cellule T, con un miglioramento del trascrittoma delle lesioni cutanee simile a quello della cute non lesionata.<sup>59</sup>

Inoltre, una serie di studi clinici condotti su ampie casistiche di pazienti con DA da moderata a severa hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di dupilumab.<sup>60-65</sup>

Dupilumab ha dimostrato un'efficacia consistente in tutti i parametri chiave di controllo della **dermatite atopica**.

- Negli studi SOLO 1 e SOLO 2 in monoterapia con dupilumab, alla 16<sup>a</sup> settimana rispetto al gruppo con placebo: risposta IGA 0 o 1, EASI-75 e/o un miglioramento >4 punti sulla scala del prurito NRS; riduzioni clinicamente importanti nei punteggi totali POEM e DLQI (miglioramento  $\geq 4$  punti); riduzione dei sintomi di ansia e depressione, misurati dal punteggio totale HADSC di ansietà e depressione.
- Nello studio CHRONOS (dupilumab 300 mg una volta ogni 1 e 2 settimane + corticosteroidi topici) alla 16<sup>a</sup> settimana e alla 52<sup>a</sup> settimana rispetto ai pazienti con placebo + corticosteroidi topici: risposta IGA 0 o 1, EASI-75 e/o un miglioramento >4 punti nella scala del prurito NRS; riduzioni clinicamente significative dei punteggi totali POEM e DLQI (ciascuno definito come miglioramento  $\geq 4$  punti) e HADS <8.
- La sicurezza di dupilumab in monoterapia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni nello studio AD-1526: il profilo di sicurezza di dupilumab in questi pazienti, seguiti fino alla 16<sup>a</sup> settimana, era simile al profilo di sicurezza degli studi condotti in adulti con DA. Miglioramento nella scala del prurito NRS rispetto a placebo (miglioramento  $\geq 4$ ): il miglioramento del prurito sulla scala NRS si è verificato in concomitanza con il miglioramento di segni obiettivi della DA; rapido impatto della DA sul sonno e sulla qualità della vita correlata alla salute, misurato dai punteggi totali POEM, SCORAD e CDLQI alla settimana 16 rispetto al placebo. La sicurezza a lungo termine di dupilumab, valutata in uno studio di estensione in aperto in pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con DA da moderata a grave AD-1434: il profilo di sicurezza di dupilumab nei pazienti seguiti fino alla 52<sup>a</sup> settimana era simile al profilo di sicurezza osservato alla 16<sup>a</sup> settimana. Il profilo di sicurezza a lungo termine di dupilumab osservato negli adolescenti è coerente con quello osservato negli adulti con DA da moderata a grave. Il beneficio clinico ottenuto alla 16<sup>a</sup> settimana è stato mantenuto fino alla 52<sup>a</sup> settimana.
- Negli studi clinici sulla DA, il trattamento con dupilumab è stato associato a una diminuzione, rispetto al basale, delle concentrazioni dei biomarcatori immunitari di tipo 2, quali la



*thymus and activation regulated chemokine (TARC/CCL17), le IgE totali sieriche e le IgE sieriche allergene specifiche. Durante il trattamento con dupilumab è stata osservata una riduzione della lattato deidrogenasi (LDH).*

In Italia, a oggi, oltre 2000 pazienti con dermatite atopica sono in trattamento con dupilumab.

## **KEY POINTS**

- I recenti progressi nel comprendere i meccanismi fisiopatologici e la sempre più adeguata caratterizzazione dei fenotipi/endotipi alla base dell'asma grave hanno permesso di affinare la selezione dei pazienti eliggibili a trattamenti sempre più personalizzati.
- Fondamentale è stato l'apporto dei dati ottenuti dagli studi DBPC e in *real life* con i nuovi agenti biologici attivi nella modulazione dell'asma T2-high. Questi studi hanno anche portato a chiarire l'impatto delle nuove terapie biologiche su alcune comorbidità, come la rinosinusite con poliposi nasale e la dermatite atopica, frequentemente associate all'asma grave T2-high.
- Si tratta di un passaggio storico importante per la cura dei pazienti con asma grave che ora dispongono di terapie molto efficaci e favorevolmente impattanti sulla loro qualità di vita.
- 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 needs", come stabilire i criteri per la categorizzazione di ogni paziente, cruciale la presenza o meno di comorbidità, la scelta di un agente biologico rispetto a un altro, la durata ottimale del trattamento e gli aspetti della long-term safety.

## Bibliografia

1. Khalaf K, Paoletti G, Puggioni F, et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin Immunol* 2019;46:101294.
2. Lim HF, Nair P. Airway inflammation and inflammatory biomarkers. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:56-63.
3. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018;31:44-55.
4. Pelsky HL, Cates CJ, Kew KM, et al. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2018;73:1110-9.
5. Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, et al; on behalf of the U-BIOPRED Study Group. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J* 2019;53(1). pii: 1800938.
6. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010;140:777-83.
7. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:336-41.
8. de Groot JC, Storm H, Amelink M, et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res* 2016;2:00100-2015.
9. Yu S, Kim HY, Chang YJ, et al. Innate lymphoid cells and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:943-50.
10. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:75-86.
11. Hekking PPW, Amelink M, Wener RR, et al. Comorbidities in difficult-to-control asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;6:108-13.
12. Lee JK: Atopic dermatitis is an important comorbidity in severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:661-71.
13. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22.
14. Alhassan S, Hattab Y, Bajwa O, et al. Asthma. *Crit Care Nurs Q* 2016;39:110-23.
15. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al; SANI Network. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J* 2019;12(1):100007.
16. Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: From phenotypes to personalized medicine. *Chest* 2019. pii: S0012-3692(19)34108-X.
17. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management, Update 2019, available from [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
18. Global Initiative for Asthma. Difficult to treat and severe asthma in adolescents and adult patients. Diagnosis and management. V 2.0 april 2019, available from [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
19. Nelson RK, Bush A, Stokes J, et al. Eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(2):465-73.
20. Lombardi C, Passalacqua G, Bagnasco D. Severe asthma, biologicals, and auto-injection: Yes, no, may be! *Allergy* 2019;75(2):444-5.
21. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2018 Jan-Dec;12:1753466618810192.
22. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
23. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-82.
24. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, et al. IgE-mediated multimorbidities in allergic asthma and the potential for omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(5):1418-29.
25. NIH: ClinicalTrials.gov. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLYP 1). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280550>.
26. NIH: ClinicalTrials.gov. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLYP 2). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280537>.
27. Holm JG, Agner T, Sand C, et al. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol* 2017;56(1):18-26.
28. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, et al. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res* 2001;2:71-9.
29. Kron K, Crow MJ, Olyaei A, et al. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *JPRM* 2019;2(1):24-34.

30. 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.
31. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
32. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
33. 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.
34. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016;4:549-56.
35. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1509-18.
36. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1742-51.
37. Gevaert P, Van Bruene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.
38. Bacherf C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):1024-31.
39. Chan R, RuiWen Kuo C, Lipworth B. Disconnect between effects of mepolizumab on severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020. pii: S2213-2198(20)30048-9.
40. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60(5):693-6.
41. Kang EG, Narayana PK, Pouliquen IJ, et al. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis. *Allergy* 2019. doi: 10.1111/all.14050.
42. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug evaluation of benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13(9):1007-13.
43. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting B2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
44. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
45. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
46. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6:51-64.
47. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018;52:1800936.
48. 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.
49. 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.
50. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-433 IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):1133-41.
51. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, et al. Effects of reslizumab on asthma outcomes in a subgroup of eosinophilic asthma patients with self-reported chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):589-96.
52. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
53. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.



54. Deeks ED. Dupilumab: A review in moderate to severe asthma. *Drugs* 2019;79:1885-95.
55. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(5):469-79.
56. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP 440 SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394(10209):1638-50.
57. Shirley M. Dupilumab: First global approval. *Drugs* 2017;77:1115-21.
58. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al: Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130-9.
59. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, et al: Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1293-300.
60. Blakely K, Gooderham M, Papp K. Dupilumab, a monoclonal antibody for atopic dermatitis: A review of current literature. *Skin Therapy Lett* 2016;21:1-5.
61. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al: Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: A randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387:40-52.
62. Tsianakas A, Luger TA, Radin A: Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2018;178:406-14.
63. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al; SOLO 1 and SOLO 2 investigators: Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
64. Simpson EL. Dupilumab improves general health-related quality-of-life in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Pooled results from two randomized, controlled phase 3 clinical trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7:243-8.
65. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.



# Linee guida GINA sull'asma grave: key points

MARCO CONTOLI

Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e  
Medicina Sperimentale - Università di Ferrara

*L'asma grave  
necessita di  
strategie di  
trattamento  
in grado di  
migliorare  
gli outcome  
e ridurre  
gli effetti  
collaterali  
conseguenti  
all'uso di  
farmaci  
sistemici*

Nel 1993 fu organizzato come frutto di una collaborazione tra il National Heart, Lung e Blood Institute (istituto con sede a Bethesda, Maryland [USA] del National Institute of Health [NIH] ovvero la principale agenzia del governo degli Stati Uniti responsabile della ricerca biomedica e della salute pubblica) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità un seminario focalizzato sulle strategie di gestione e prevenzione dell'asma bronchiale (AB). La pubblicazione che ne seguì, dal titolo *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*,<sup>1</sup> pose le basi per la creazione, nel 2002, di un comitato scientifico di esperti internazionali (Global Initiative for Asthma, GINA) con lo scopo di rivedere in maniera critica le pubblicazioni scientifiche riguardanti l'AB e, conseguentemente, produrre un aggiornamento annuale del documento internazionale di indirizzo sulla Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma.<sup>2</sup>

L'AB grave rappresenta un *unmet need* sanitario<sup>2-5</sup> sia per quanto riguarda i costi socio-sanitari diretti e indiretti legati alla gestione della patologia sia per la necessità di sviluppare nuove e più efficaci strategie di trattamento in grado di migliorare in questi pazienti i successi terapeutici e di ridurre il rischio di effetti collaterali legati all'utilizzo di farmaci sistemici (prevalentemente corticosteroidi).<sup>6,7</sup> La rilevanza clinica di tali aspetti è sottolineata dal fatto che nelle stesure di aggiornamento degli ultimi anni del documento GINA, sempre maggior peso ha assunto l'approfondimento riguardo l'asma grave, tanto da portare alla pubblicazione, nel 2018 (e successivi aggiornamenti), di un documento separato dedicato al trattamento e management dell'asma grave e di difficile controllo.<sup>5</sup> I documenti integrali del GINA sono disponibili online per la consultazione sia nella versione originale in lingua inglese al sito <https://ginasthma.org> sia nella versione tradotta in lingua italiana al sito <http://ginasma.it>.

Nel presente capitolo prenderemo in rassegna alcuni degli aspetti salienti di rilevanza e utilità clinica riportati nel documento internazionale GINA riguardo:

- la diagnosi di asma grave;
- le modalità di ottimizzazione della gestione clinica e terapeutica dei pazienti con asma grave;
- le linee di indirizzo terapeutico mediante farmaci biologici per l'asma grave.

## **Diagnosi di asma grave**

L'asma è una patologia cronica dell'apparato respiratorio estremamente eterogenea.<sup>8,9</sup> È eterogenea per i meccanismi infiammatori che sottendono l'espressione clinica della patologia, per l'espressione clinica stessa, per i fattori scatenanti, per la risposta al trattamento e per l'andamento clinico in termini prognostici a breve, medio e lungo termine.

Nonostante tale eterogeneità, l'obiettivo comune del management/trattamento è rappresentato dal raggiungimento di un adeguato controllo (termine multidimensionale con il quale si include riduzione dei sintomi, riduzione di utilizzo di farmaci per il sollievo dei sintomi acuti, riduzione delle limitazioni alle attività quotidiane o risvegli notturni a causa dell'asma) nonché una riduzione del rischio futuro di progressione della patologia in termini di riduzione delle riacutizzazioni, sviluppo di ostruzione fissa al flusso aereo ed effetti collaterali legati all'utilizzo di farmaci per la cura della patologia.<sup>2</sup>

Studi clinici randomizzati controllati ci dimostrano come un adeguato controllo della patologia possa essere raggiunto in una significativa percentuale di pazienti asmatici, fino all'80% dei soggetti.<sup>10</sup> Esiste quindi una percentuale di pazienti nei quali, nonostante l'ottimizzazione delle strategie di trattamento, il controllo non viene mai raggiunto, oppure viene raggiunto solo al massimo del trattamento disponibile (incluso corticosteroidi sistemici, SCS) con conseguente rischio elevato di effetti collaterali legati all'uso dei farmaci stessi.<sup>3</sup> Queste due categorie di pazienti asmatici (pazienti nei quali il controllo non è mai raggiungibile o raggiungibile solo al massimo del trattamento disponibile) vengono definiti pazienti con asma grave.<sup>3,5</sup> Il documento GINA sottolinea infatti come il giudizio di gravità dell'asma sia un parametro

*I soggetti nei quali il controllo non è mai raggiungibile o è raggiungibile solo al massimo dei trattamenti disponibili vengono definiti pazienti con asma grave*



clinico attribuibile al paziente in base al livello di trattamento richiesto per raggiungere un adeguato livello di controllo della patologia e delle riacutizzazioni.<sup>2</sup>

Tale approccio implica e porta ad aspetti fondamentali:

- il concetto di controllo di patologia non è sinonimo di giudizio di gravità: un paziente con asma grave può essere ben controllato (al massimo del trattamento disponibile) così come un paziente lieve può essere transitoriamente non controllato, per poi tornare a esserlo in seguito a un aggiustamento della posologia o della tipologia di trattamento inalatorio;
- la necessità di presa in carico e valutazione periodica del paziente asmatico;
- il trattamento dell'asma deve essere dinamico e aggiustato a ogni controllo periodico del paziente, con uno step-up di trattamento se non controllato, ma anche uno step-down se adeguatamente controllato (in tal modo si evita di classificare gravi quei pazienti asmatici che, pur controllati, continuano ad assumere alti dosaggi di trattamento inalatorio ma senza documentazione clinica di perdita di controllo se il trattamento viene ridotto);
- il giudizio di gravità dell'asma può essere dato solo retrospettivamente alle visite di controllo successive (e non la prima volta che si valuta un paziente).

*La conferma diagnostica di asma bronchiale si deve basare innanzi tutto sull'identificazione di una reversibilità spirometrica dell'ostruzione al flusso aereo*

Nell'iter diagnostico che porta all'identificazione del paziente con asma grave risulta di fondamentale importanza la conferma diagnostica di AB. Questa si dovrebbe basare innanzi tutto sull'identificazione funzionale di una reversibilità spirometrica dell'ostruzione al flusso in presenza di sintomi o manifestazioni cliniche suggestive di AB.<sup>2</sup>

Tra gli aspetti clinici che maggiormente identificano pazienti a rischio per manifestazioni gravi di asma vi è l'utilizzo frequente di cicli di SCS.<sup>11</sup> Questi pazienti, a rischio di effetti collaterali anche gravi legati all'utilizzo di SCS, richiedono particolare attenzione e devono essere inviati a consultazione specialistica al fine di valutare se effettivamente presentino un fenotipo di difficile controllo o se, invece, risultino non adeguatamente controllati per mancanza di ottimizzazione del trattamento di fondo. Va ricordato che una quota significativa di pazienti con asma grave può presentare ostruzione spirometrica al flusso aereo fissa, non reversibile.<sup>12</sup>

Al fine di consentire una diagnosi differenziale in questi pazienti con altre patologie ostruttive croniche dell'apparato respiratorio, risulta di fondamentale importanza l'indagine anamnestica, che potrà far emergere la presenza/assenza di fattori di rischio noti (principalmente atopia, esposizione professionale, allergie a farmaci quali acetilsalicilati, fumo) e reversibilità, oppure una spiccata variabilità funzionale anamnestica basandosi su valutazioni cliniche precedenti.<sup>13,14</sup>

Porsi il problema della conferma diagnostica di AB risulta un requisito fondamentale nella presa in carico del paziente con asma grave al fine di evitare misdiagnosi e, soprattutto oggi, nell'era dei farmaci biologici ad alto costo, consentire l'ottimizzazione delle risorse sanitarie.<sup>15</sup>


Manifestazioni asmatiche o simil-asmatiche anche severe possono manifestarsi in corso di altre condizioni morbose quali, per esempio, patologie cardiovascolari, sindromi ipereosinofile sistemiche, vasculitiche o anche allergiche polmonari gravi.<sup>2,9</sup> Tutte queste condizioni dovranno essere indagate ed escluse nell'iter diagnostico dei pazienti con sospetto asma grave.

## **Ottimizzazione della gestione della clinica e terapeutica dei pazienti con asma grave**

Una volta confermata la diagnosi di asma, il documento GINA sottolinea l'importanza di identificare fattori di rischio noti, il più delle volte modificabili, che possono minare il raggiungimento di un adeguato controllo della patologia e, quindi, rendere apparentemente grave un paziente che invece è "solo" non adeguatamente controllato.<sup>2</sup> Queste valutazioni, che richiedono tempo medico nonché risorse e competenze specifiche, risultano di cruciale importanza nell'iter diagnostico-terapeutico del paziente con sospetto asma grave, e dovrebbero far parte dei protocolli di gestione clinica dei pazienti in ciascun Centro che si occupi in maniera specifica di pazienti con asma grave.

Innanzitutto, è ormai assodato come risultati di fondamentale importanza valutare la qualità della tecnica inalatoria nell'utilizzo dei device per la somministrazione dei farmaci inalatori e l'aderenza al trattamento inalatorio stesso.<sup>2</sup> Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato come l'errore nell'utilizzo dei device sia estremamente frequente nei pazienti asmatici, e come questo si associ ad outcome clinici peggiori.<sup>16</sup> Al contempo è stato dimostrato che educare il pa-

*Un errato  
utilizzo dei  
device inalatori  
si associa  
a peggiori  
outcome clinici*



*Gli asmatici  
presentano  
una scarsa  
aderenza alle  
raccomandazioni  
mediche e al  
trattamento*

ziente all'utilizzo del device si traduce in una riduzione significativa degli errori gravi di utilizzo dei dispositivi e in una maggiore aderenza al trattamento stesso.<sup>17</sup>

La bassa aderenza a trattamenti cronici rappresenta uno dei principali problemi della sanità moderna.<sup>18</sup> Anche i pazienti con AB presentano, in generale, bassa aderenza sia alle raccomandazioni mediche (per esempio, il 30% circa dei pazienti asmatici fuma, una quota non dissimile dal dato della popolazione generale)<sup>19,20</sup> sia al trattamento inalatorio (il 10% circa dei pazienti asmatici presenta una buona aderenza al trattamento prescritto, secondo dati dell'osservatorio nazionale AIFA).<sup>21</sup> L'uso scorretto dei dispositivi inalatori e la bassa aderenza al trattamento sono quindi fattori di rischio di basso controllo della patologia asmatica e posso portare a una scorretta diagnosi di asma grave. A tal proposito, uno studio recente ha dimostrato che in una coorte di pazienti con asma grave eleggibili per nuove terapie biologiche ad alto costo, circa il 50% dei pazienti non era adeguatamente aderente ai trattamenti inalatori di fondo, rendendo quindi non controllati (e quindi avviati al trattamento con biologici) pazienti potenzialmente controllabili dall'ottimizzazione del trattamento inalatorio.<sup>22</sup>

Questi dati sottolineano come la valutazione dell'aderenza al trattamento debba essere indagata e ottimizzata prima di impiegare nuove terapie per l'asma grave. Gli strumenti che abbiamo a disposizione per valutare direttamente l'aderenza al trattamento nel contesto di una valutazione clinica di un paziente asmatico sono ancora inefficaci e si basano perlopiù sul riferito da parte del paziente stesso. Sono in fase di sviluppo, ma ancora non usati nella pratica clinica routinaria, dispositivi elettronici che possono interfacciarsi con i device inalatori e che consentono, mediante registrazioni in remoto, di monitorare direttamente l'aderenza del paziente al trattamento inalatorio.<sup>23</sup> L'efficacia di tali disposizioni in termini di aumento dell'aderenza e di miglioramento degli outcome clinici, tuttavia, è ancora oggetto di valutazione in studi clinici specifici.

Un altro aspetto cruciale nella gestione clinica del paziente con asma grave è, come sottolineato dal documento GINA, l'identificazione di comorbidità o fattori di rischio modificabili che contribuiscono al peggioramento dei sintomi e ostacolano il raggiungimento di un adeguato controllo clinico.<sup>2</sup> Esula dallo scopo del presente paragrafo prendere in rassegna singolarmente gli aspetti eziopatogenetici che collegano

comorbidità cliniche e asma grave; ci limiteremo a sottolineare come particolare attenzione vada posta all'obesità, ai disturbi ansioso-depressivi e alle patologie della sfera ORL (soprattutto poliposi rinosinusale).<sup>11</sup> Queste condizioni, come già detto per il problema della bassa aderenza, richiedono un'adeguata identificazione e ottimizzazione prima di classificare come grave un paziente asmatico. È vero, infatti, che queste condizioni sono identificate frequentemente nei soggetti con asma grave, ma è vero altresì che il non corretto trattamento di tali condizioni può peggiorare il riferito sintomatologico del paziente, finendo per inquadrare come paziente con asma grave un paziente asmatico che presenta comorbidità non adeguatamente controllate.

Tra i fattori di rischio modificabili più importati da tenere presente vi è sicuramente l'abitudine tabagica. Purtroppo, l'abitudine tabagica è ancora alta anche nella popolazione asmatica, non dissimile rispetto alla popolazione generale. Il fumo di sigaretta amplifica il danno anatomico-patologico e funzionale delle vie aeree di pazienti asmatici, riduce la risposta al trattamento steroideo inalatorio e peggiora il declino funzionale a lungo termine.<sup>20,24</sup> L'avvio alla cessazione del fumo di sigaretta, anche organizzata mediante percorsi strutturati, deve essere mandatorio e prioritario in soggetti asmatici fumatori.

## **Ottimizzazione terapeutica dei pazienti con asma grave**

Una volta confermata la diagnosi di AB, controllata la qualità della tecnica inalatoria e l'adeguata aderenza al trattamento proposto, riconosciuti e allontanati fattori di rischio di basso controllo (per esempio, cessazione del fumo di sigaretta, controllo del peso) e adeguatamente inquadrate e gestite le comorbidità, si dovrà procedere all'ottimizzazione del trattamento.<sup>2</sup>

L'ottimizzazione del trattamento consente di valutare il livello di trattamento necessario per raggiungere un adeguato controllo della patologia o per documentare l'impossibilità di raggiungere un adeguato controllo della patologia nonostante il trattamento massimale (ovvero, identificare effettivamente i pazienti con asma grave). L'ottimizzazione del trattamento deve essere vista in senso bidirezionale; ovvero, ridurre il trattamento se il paziente è controllato, oppure aumentare o modificare la strategia terapeutica se non controllato.

*Ottimizzare il trattamento significa ridurre il trattamento nel paziente controllato, aumentarlo o modificarlo nel paziente non controllato*



Il documento GINA raccomanda nei pazienti giudicati asmatici gravi rivalutazioni periodiche ogni 3-6 mesi. In termini di modalità di ottimizzazione del trattamento in un paziente non adeguatamente controllato, il documento GINA consiglia di passare da dosi basse a dosi medie e poi alte di associazioni precostituite corticosteroidi inalatori/beta<sub>2</sub> agonisti a lunga durata d'azione (ICS/LABA – rispettivamente STEP 4 e 5 GINA).<sup>2</sup> In caso di ulteriore non adeguato controllo potrà essere presa in considerazione l'aggiunta alla combinazione ICS/LABA inizialmente di un broncodilatatore a lunga durata d'azione anticolinergico (LAMA), e a seguire l'introduzione di farmaci biotecnologici (verranno discussi in dettaglio nel prossimo paragrafo).

È stato infatti dimostrato che nei pazienti con asma scarsamente controllato nonostante l'uso di glucocorticoidi per via inalatoria e LABA, l'aggiunta di tiotropio bromuro, somministrato mediante inalatore soft-mist, ha aumentato significativamente il tempo alla prima riacutizzazione grave.<sup>25</sup>

Il documento GINA di indirizzo sulla gestione dell'asma grave suggerisce anche di considerare, ai fini dell'ottimizzazione, la tipologia di trattamento inalatorio utilizzato.<sup>2</sup> In particolare, è noto come le combinazioni precostituite contenenti beclometasone/formoterolo (BDP/F) o budesonide/formoterolo (BUD/F) possono essere usate mediante una strategia di utilizzo cronico più al bisogno in caso di peggioramento acuto dei sintomi respiratori in pazienti asmatici. Numerosi studi randomizzati controllati hanno infatti dimostrato una superiorità, in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'uso cronico (maintenance) e al bisogno (reliever), di queste combinazioni rispetto all'uso cronico della stessa combinazione con broncodilatatori a rapida azione al bisogno.<sup>26-28</sup> Alla luce di tali evidenze il documento GINA suggerisce, per i pazienti con asma di difficile controllo e con storia di riacutizzazioni, di passare al regime inalatorio ICS/formoterolo di mantenimento e al bisogno per ridurre il rischio di esacerbazione in questi pazienti.

Non ultimo, in ottica di ottimizzazione del trattamento nei pazienti con asma grave, il documento GINA raccomanda la prevenzione delle riacutizzazioni mediante un adeguato programma di vaccinazione, in primis antinfluenzale.<sup>29</sup>

Quando l'ottimizzazione del trattamento non garantisce il raggiungimento di un adeguato controllo o quando il controllo è raggiunto solo in seguito all'utilizzo cronico di SCS, con inevitabili ripercussioni

*Quando  
il trattamento non  
garantisce  
il controllo o  
quando questo è  
raggiunto solo  
con l'utilizzo  
cronico di SCS  
i pazienti devono  
essere candidati  
all'uso di un  
biologico*



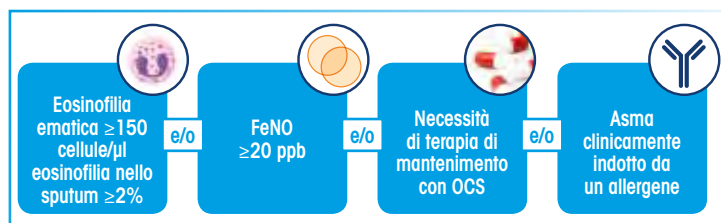
in termini di costi socio-sanitari e comparsa di effetti collaterali,<sup>7,11</sup> i pazienti devono essere candidati prioritariamente all'uso di un trattamento biologico.

## **Linee di indirizzo terapeutico mediante farmaci biologici per l'asma grave**

Negli ultimi anni notevoli progressi sono stati fatti nel trattamento dei pazienti con asma grave grazie all'introduzione di farmaci biologici in grado di bloccare selettivamente molecole coinvolte nella cascata infiammatoria asmatica di tipo 2 (T2), ovvero: anticorpi monoclonali in grado di bloccare le immunoglobuline E (IgE - omalizumab), l'interleuchina (IL)-5 (mepolizumab), la catena  $\alpha$  del recettore per IL-5 (benralizumab) oppure anticorpi monoclonali rivolti verso subunità  $\alpha$  del recettore per IL-4 (dupilumab).<sup>3,30</sup>

Tali trattamenti possono essere presi in considerazione se i pazienti con asma grave presentano biomarcatori infiammatori specifici, ovvero: aumento dei livelli circolanti ematici di IgE totali e/o aumento di eosinofili nel sangue periferico e/o aumento dei livelli di ossido nitrico nell'esalato (FeNO). I dosaggi di tali parametri biologici risultano quindi imprescindibili nella valutazione clinica di un paziente con asma grave e devono essere eseguiti in tutti i pazienti con asma grave. Il documento GINA identifica un paziente asmatico grave con un profilo clinico/infiammatorio di tipo T2 se presenta valori di eosinofilia  $\geq 150$  cellule/ $\mu$ l e/o FeNO  $\geq 20$  ppd e/o eosinofilia nell'espettorato  $>2\%$  e/o una manifestazione clinica dell'asma guidata da esposizione allergenica (Fig. 1).<sup>2</sup>

*Tutti i pazienti con asma grave devono essere sottoposti al dosaggio dei biomarcatori infiammatori, ripetendolo in caso di negatività*



**Figura 1. Criteri per l'identificazione dell'asma grave con infiammazione di tipo 2<sup>2</sup>**

Tali condizioni cliniche/infiammatorie rendono il paziente asmatico grave (con persistenza di riacutizzazioni o scarso controllo dei sintomi nonostante l'assunzione di ICS-LABA almeno ad alte dosi o che necessitano di OCS di mantenimento) candidabile, a seconda di spe-



cifiche soglie, a un potenziale trattamento con i farmaci biologici sopraelencati.<sup>2</sup> Va ricordato che i biomarcatori citati non rappresentano di per sé dei marcatori di severità della patologia, quanto piuttosto dei marcatori da ricercare che identificano potenziali pazienti che potranno rispondere a un trattamento biologico,<sup>31-33</sup> e che tali biomarcatori sono soggetti a una elevata variabilità.<sup>34,35</sup> Pertanto, al fine di poter candidare un paziente con asma grave a un trattamento con i farmaci biologici attualmente disponibili è opportuno ripetere (almeno 3 volte e possibilmente in assenza di trattamento steroideo sistemico)<sup>2</sup> i dosaggi in caso di negatività.

In caso di persistenza di esito negativo, altre strategie di trattamento dovranno essere attuate quali, per esempio: uso cronico di steroidi sistemici; basse dosi di macrolidi a lungo termine o termoplastica bronchiale (queste strategie sono da tenere in considerazione anche in caso di fallimento del trattamento con anticorpi monoclonali).<sup>36,37</sup>

L'efficacia clinica e le specifiche indicazioni dei trattamenti con anticorpi monoclonali sono state dettagliate e prese in rassegna in altri capitoli del presente volume. Gran parte del dibattito clinico e scientifico verte su quale sia la strategia migliore di partenza, ovvero su quale anticorpo monoclonale scegliere come prima opzione in pazienti eleggibili per più di un biologico (per esempio, atopici con elevati valori sia di IgE sia di eosinofili). In assenza di studi clinici randomizzati controllati di confronto, il documento GINA suggerisce di tener conto innanzi tutto della prescrivibilità/disponibilità locale (considerando anche i costi), della tipizzazione immuno-infiammatoria del paziente e della presenza di parametri che possano predire una risposta favorevole (Tab 1).<sup>2</sup>

Il paziente dovrà intraprendere uno stretto follow up presso il Centro di riferimento al fine di monitorare sicurezza ed efficacia del trattamento, gestione delle comorbidità e ottimizzazione clinica/terapeutica.

In particolare, l'efficacia dovrà essere giudicata in base a:<sup>2</sup>

- controllo dei sintomi
- miglioramento della qualità di vita
- valutazione della funzionalità respiratoria
- comparsa di riacutizzazioni già a partire da 4-6 mesi
- comorbidità di tipo 2 (poliposi nasale, dermatite atopica)
- trattamenti (intensità del trattamento, eventi avversi, costo-efficacia)
- soddisfazione del paziente.

In caso di risposta non adeguata è possibile pensare a uno switch ad altro trattamento biologico se il paziente risulta candidabile.

<p><b>ANTI-IgE</b>                  il paziente è eleggibile per un anti-IgE per l'asma allergica grave se presenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sensibilizzazione rilevata con test cutaneo o IgE specifico</li> <li>• IgE sieriche totali e peso corporeo nel range posologico</li> <li>• riacutizzazioni nell'ultimo anno</li> </ul>	<p>Quali fattori nell'asma possono predire una buona risposta a un anti-IgE?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eosinofili ematici <math>\geq 260/\mu\text{l}</math> ++</li> <li>• FeNO <math>\geq 20</math> ppb +</li> <li>• Sintomi causati da allergeni +</li> <li>• Asma a esordio pediatrico +</li> </ul>
<p>↓ NO                      NO ↑</p>	
<p><b>ANTI-IL5/ANTI-IL5R</b>                  Il paziente è eleggibile per un anti-IL5/anti-IL5R per l'asma eosinofilica grave se presenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• riacutizzazioni nell'ultimo anno</li> <li>• eosinofili sierici <math>\geq 300/\mu\text{l}</math></li> </ul>	<p>Quali fattori nell'asma possono predire una buona risposta a un anti-IL5/anti-IL5R?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livelli aumentati di eosinofili +++</li> <li>• Più riacutizzazioni nell'anno precedente +++</li> <li>• Asma a esordio in età adulta ++</li> <li>• Poliposi nasale ++</li> </ul>
<p>↓ NO                      NO ↑</p>	
<p><b>ANTI-IL4R</b>                  Il paziente è eleggibile per un anti-il4R per l'asma grave di tipo 2 se presenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• riacutizzazioni nell'anno precedente</li> <li>• EOS nel sangue <math>\geq 150/\mu\text{L}</math></li> </ul> <p><b>oppure</b>                  FeNO <math>\geq 25</math> ppb</p> <p><b>oppure</b>                  se necessita della terapia di mantenimento con OCS</p>	<p>Quali fattori nell'asma possono predire una buona risposta a un anti-IL4R?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livelli aumentati di eosinofili +++</li> <li>• Livelli elevati di FeNO +++</li> </ul> <p>Un anti-IL4R può essere anche utilizzato per il trattamento di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dermatite atopica moderata/grave</li> <li>• poliposi nasale</li> </ul>

**Tabella 1. Raccomandazioni del documento GINA 2020 relative all'aggiunta di un biologico con azione mirata sull'infiammazione di tipo 2<sup>2</sup>**

## KEY POINTS

- L'asma bronchiale grave rappresenta un problema di carattere socio-sanitario in termini sia di costi sia di morbilità.
- Il documento GINA sottolinea ed enfatizza come, ancor prima di pensare alle nuove strategie di trattamento dell'asma grave, è fondamentale porsi il problema della corretta diagnosi, del riconoscimento dei fattori confondenti e trattabili e dell'ottimizzazione delle strategie di trattamento convenzionale dei pazienti asmatici.
- La gestione del paziente con asma grave richiede quindi competenze specifiche, collaborazioni multidisciplinari e strutture dedicate in grado di gestire la complessità del paziente e di caratterizzarlo dal punto di vista non solo clinico, ma anche immuno-infiammatorio, al fine di poter candidare il paziente a strategie di trattamento sempre più personalizzate ed efficaci.

## Bibliografia

1. National Heart Lung and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop. 1995: NIH Publication no. 95-3659.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. Available from: <https://ginasthma.org>.
3. 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.
4. Ray A, Raundhal M, Oriss TB, et al. Current concepts of severe asthma. *J Clin Invest* 2016;126:2394-403.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Updated 2019. Available from: <https://ginasthma.org>.
6. van Bragt JJM, Adcock IM, Bel EHD, et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur Respir J* 2020;55. pii:1901163.
7. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al; SANI Network. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J* 2019;12:100007.
8. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:660-8.
9. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. *Lancet* 2018;391:783-800.
10. Bateman ED, Bousquet J, Keetch ML, et al, on behalf of the GOAL Investigators Group. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007;29:56-62.
11. Heffler E, Biasi F, Latorre M, et al; SANI Network. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(5):1462-8.
12. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:63-9.
13. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
14. Contoli M, Baraldo S, Marku B, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:830-7.
15. Contoli M, Papi A. When asthma diagnosis becomes a challenge. *Eur Respir J* 2010;36:231-3.

16. Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, et al. Inhaler errors in the CRITIKAL Study: Type, frequency, and association with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1071-81.e9.
17. Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration* 2008;75:18-25.
18. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization 2003. ISBN 92 4 154599 2.
19. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822-33.
20. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:39-45.
21. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016. Disponibile sul sito web [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it).
22. Lee J, Ren Tay T, Radhakrishna N, et al. Non-adherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty. *Eur Respir J* 2018;51(4). pii:1701836.
23. Bonini M, Usmani OS. Novel methods for device and adherence monitoring in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:63-9.
24. Contoli M, Bellini F, Morandi L, et al. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients. *Eur Respir J* 2016;47:1264-7.
25. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
26. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
27. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
28. Demoly P, Louis R, Soslashes-Petersen U, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Resp Med* 2009;103:1623-32.
29. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:1388-95.
30. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J* 2017;50:1701782.
31. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al; expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J* 2017;49(5). pii:1700634.
32. Lefaudeaux D, De Meulder B, Loza MJ, et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1797-807.
33. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):1001-8.
34. Mathur SK, Fichtinger PS, Evans MD, et al. Variability of blood eosinophil count as an asthma biomarker. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:551-3.
35. Mummadi SR, Hatipoğlu US, Gupta M, et al. Clinically significant variability of serum IgE concentrations in patients with severe asthma. *J Asthma* 2012;49:115-20.
36. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68.
37. Tan LD, Yoneda KY, Louie S, et al. Bronchial thermoplasty: A Decade of Experience: State of the Art. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):71-80.





Copyright © 2020 by Sintesi InfoMedica - Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)

Suppl. a On Medicine Anno XIV, N. 1 2020  
Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007  
Board Scientifico: [www.onmedicine.it](http://www.onmedicine.it)  
Direttore responsabile: Alberto De Simoni  
Marketing e vendite: Marika Calò

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.

Stampa

SINCRONIA IN PRINTING srl - Via Cesare Balbo, 30 - 20025 Legnano MI

Stampato nel mese di aprile 2020

---



*Realizzato grazie al contributo non condizionante di*

**SANOFI GENZYME** 