

Il paziente con asma grave: ruolo di endotipo e fenotipo nella scelta terapeutica

Patient with severe asthma: role of endotype and phenotype in the therapeutic management

Cristiano Caruso¹, David Longhino², Ilaria Baglivo¹

¹ UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma;

² Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Riassunto

Il progresso più importante nel campo dell'asma negli ultimi anni è stato la diffusione del concetto che l'asma è una malattia eterogenea guidata da molteplici processi molecolari. L'asma grave è una condizione clinica complessa che richiede un approccio terapeutico personalizzato nell'ambito della medicina di precisione. Grazie alle recenti scoperte sui meccanismi patogenetici sottostanti l'eziopatogenesi della malattia, è possibile identificare diversi fenotipi ed endotipi di asma grave, caratterizzati da profili infiammatori e *biomarker* specifici. Questa conoscenza ha portato allo sviluppo di terapie biologiche mirate a inibire le molecole target coinvolte nell'infiammazione. La personalizzazione della terapia in base alle caratteristiche del paziente permette di ottenere un migliore controllo della malattia, ridurre le esacerbazioni e migliorare la qualità di vita. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per identificare nuovi biomarcatori e nuove molecole sempre più efficaci sono in via di sviluppo.

Parole chiave: asma grave, endotipo, fenotipo, farmaci biologici

Summary

The most important advance in the field of asthma in recent years has been the spread of the concept that asthma is a heterogeneous disease driven by multiple molecular processes. Severe asthma is a complex clinical condition that requires a personalised therapeutic approach in the context of precision medicine. Recent insights into the pathogenetic mechanisms underlying the aetiopathogenesis of the disease allow the identification of different phenotypes and endotypes of severe asthma, characterised by profiles and specific biomarkers. This knowledge has led to the development of biological therapies aimed at inhibiting target molecules involved in inflammation. By tailoring treatment to individual patient characteristics, it is possible to achieve better disease control, reduce exacerbations and improve quality of life. However, more researches are needed to identify new biomarkers and new increasingly effective molecules are being developed.

Key words: severe asthma, endotyping, phenotyping, biologics

Inquadramento

L'asma grave rappresenta una sfida quotidiana significativa per il clinico che se ne occupa. Negli ultimi anni la comprensione dei meccanismi patogenetici sottostanti l'asma ha subito una profonda evoluzione, grazie all'identificazione di specifici endotipi e fenotipi¹. Questa nuova conoscenza ha radicalmente trasformato l'approccio terapeutico, consentendo una personalizzazione sempre più precisa del trattamento. La scelta di focalizzare l'attenzione sull'asma grave e sul ruolo di endotipo e fenotipo nella scelta terapeutica in questa pneumopillola è giustificata da diversi motivi:

Ricevuto/Received: 18/11/2024
Accettato/Accepted: 16/12/2024

Corrispondenza

Cristiano Caruso
UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma
servizioallergologia@policlinicogemelli.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Caruso C, Longhino D, Baglivo B. Il paziente con asma grave: ruolo di endotipo e fenotipo nella scelta terapeutica. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2024;39:207-209. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-785>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO-ITS/ETS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

- Elevato impatto sulla qualità di vita: l'asma grave incide significativamente sulla qualità di vita dei pazienti, limitando le attività quotidiane e aumentando il rischio di riacutizzazioni severe.
- Costi elevati per il sistema sanitario: la gestione dell'asma grave comporta costi elevati per il sistema sanitario, legati sia alle terapie farmacologiche che alle ospedalizzazioni.
- Possibilità di migliorare gli *outcome* clinici: l'identificazione dell'endotipo e del fenotipo permette di selezionare le terapie più efficaci per ciascun paziente, migliorando così il controllo della malattia e riducendo le esacerbazioni.

Contenuto

L'asma è una patologia infiammatoria cronica eterogenea delle basse vie respiratorie che colpisce circa 400 milioni di persone in tutto il mondo ². Le linee guida GINA del 2024 ³ definiscono asma grave quel sottotipo di asma non controllata (definita da uno scarso controllo dei sintomi e/o almeno 2 esacerbazioni/anno che richiedono l'utilizzo di OCS o almeno 1 ospedalizzazione/anno) nonostante la corretta aderenza terapeutica ad alte dosi di ICS-LABA o che peggiora quando si interrompe la terapia inalatoria massimale. Sebbene possa essere considerata una rara entità, in un recente studio olandese ⁴ è stato mostrato che il 3,7% dei pazienti asmatici ha un'asma grave e quest'ultimo ha un elevato impatto sociale, fisico, psicologico ed economico sul paziente ed è associato tipicamente a comorbidità, rendendo fondamentale una gestione multidisciplinare tra le varie specialità mediche. Negli ultimi anni sono emersi i concetti di fenotipo e di endotipo asmatico: il fenotipo rappresenta l'insieme di tutte quelle caratteristiche risultanti dall'interazione di uno specifico genotipo con fattori ambientali e di rischio

(es. esacerbazioni, comorbidità, età di insorgenza, etc.); il genotipo si riferisce invece al *pattern* patogenetico sottostante la malattia. Ciò ha permesso di inquadrare l'asma non più come singola entità, ma come un modello di un complesso *network* immunologico continuamente modificato da fattori esogeni ed endogeni. Wenzel et al. ⁵ hanno definito due distinti endotipi di asma severo basandosi sulla presenza degli eosinofili nelle vie aeree e, da quel momento, gli endotipi T-helper type 2 (T2)-high e T2-low sono i più descritti in letteratura. L'endotipo T2-high è caratterizzato da un'inflammation eosinofila nelle vie aeree, mentre l'endotipo T2-low da un'inflammation neutrofila, paucigranulocitica o mista. In particolare, l'endotipo T2-high è quello predominante nell'asma grave presente nel 50-70% dei pazienti asmatici. Quest'ultimo, inoltre, può essere suddiviso in asma eosinofilo allergico (tipicamente associato ad esordio precoce, atopia, sensibilizzazione ad aeroallergeni, forte familiarità, comorbidità come dermatite atopica e rinite allergica, eosinofilia ematica e nell'espettorato, elevate IgE e a FeNO normale o elevato) e asma eosinofilo non allergico (tipicamente associato ad esordio in età adulta, FeNO elevato, eosinofilia ematica e nell'espettorato e comorbidità come la rinosinusite cronica con poliposi nasale) ⁶.

La corretta identificazione di endotipo e fenotipo per la scelta della terapia biologica più appropriata ha notevoli implicazioni cliniche:

- personalizzazione della terapia: permette di selezionare le terapie più efficaci per ciascun paziente, migliorando il controllo della malattia e riducendo le esacerbazioni;
- miglioramento della qualità di vita: un migliore controllo dell'asma si traduce in una migliore qualità di vita per i pazienti;

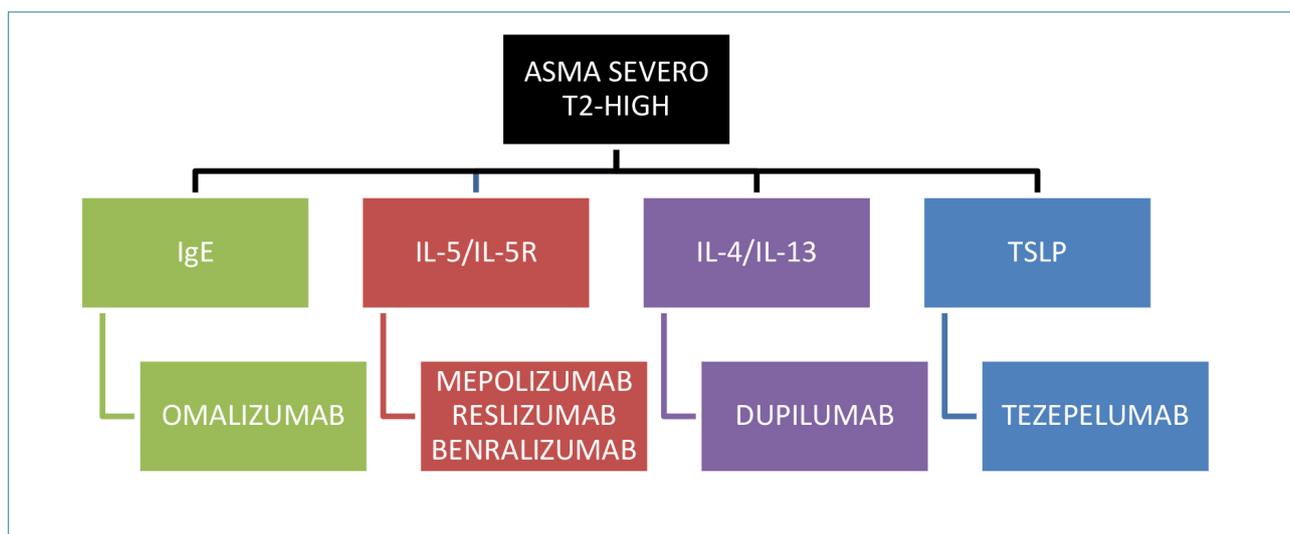


Figura 1. Biologici attualmente prescrivibili per asma in Italia e loro bersagli.

- riduzione dell'uso di corticosteroidi: le terapie biologiche possono consentire di ridurre l'uso di corticosteroidi, minimizzando gli effetti collaterali di quest'ultimi.

L'identificazione di specifici *biomarker* come gli eosinofili ematici o nell'espettorato, le IgE specifiche e il FeNO ha una rilevanza clinica sia nella scelta dell'opportuno anticorpo monoclonale (mAb), sia nel *follow-up* dei pazienti. Le ultime linee guida EAACI⁷ circa l'impiego dei farmaci biologici in asma grave pongono l'attenzione sull'importanza di una terapia personalizzata in questi pazienti; in particolare, la corretta scelta della terapia biologica risulta infatti decisiva nella cura di questi pazienti, avendo spesso un effetto *disease-modifying* e un profilo di sicurezza elevato a lungo termine, anche nei pazienti pediatrici. Attualmente i biologici impiegabili in asma sono diretti contro delle specifiche citochine (dupilumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab, tezepelumab) o contro le IgE (omalizumab) (Fig. 1).

Il dupilumab è un mAb IgG4 diretto contro la subunità α del recettore dell'IL-4 (IL-4R α) condiviso da IL-4 e IL-13, citochine fondamentali nell'orchestrare una risposta Type 2, e oltre che in asma grave può essere prescritto anche per dermatite atopica, rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP), prurigo nodulare ed esofagite eosinofila. Altra citochina fondamentale nella patogenesi di asma è l'IL-5; quest'ultima è bersaglio di mepolizumab (mAb IgG1 kappa, che ha indicazione terapeutica anche per CRSwNP, granulomatosi eosinofila con poliangioite e sindrome ipereosinofila) e di reslizumab (mAb IgG4 kappa) i quali, legando un suo specifico epitopo, impediscono che si leghi al suo specifico recettore (IL-5R α). Quest'ultimo può essere inibito anche dal benralizumab (mAb IgG1 kappa) che, legandosi alla subunità α dell'IL-5R α , inibisce l'etero-oligomerizzazione tra subunità α e β . Il tezepelumab è il primo mAb diretto contro la linfovietina timica stromale (TSLP), una citochina epiteliale che svolge un ruolo cruciale nei processi di infiammazione delle vie aeree. L'omalizumab è invece un mAb IgG1 kappa che lega le IgE libere e impedisce che si leghino ai loro recettori, sia ad alta affinità (Fc ϵ RI) che a bassa affinità (CD23) e può essere prescritto anche per CRSwNP e per orticaria cronica spontanea. Nuovi biologici⁸ diretti verso citochine target nell'infiammazione T2-high come IL-5 (depemokimab), IL-33 (tozorakimab, astegolimob, itepkimab), IL-13/TSLP (SAR443765) sono in fase di sperimentazione clinica, rendendo a disposizione del clinico e del paziente un più ampio arsenale per fronteggiare l'asma nell'ambito della medicina di precisione.

Implicazioni applicative

La comprensione dei meccanismi patogenetici sot-

tostanti l'asma grave ha portato a una rivoluzione nel trattamento di questa malattia. L'identificazione dei diversi endotipi e fenotipi permette di selezionare le terapie più efficaci per ciascun paziente, migliorando il controllo della malattia e la qualità di vita. Le terapie biologiche, infine, rappresentano un importante progresso nel trattamento dell'asma grave, riducendo il ricorso a terapia steroidea orale, ma sono ancora necessarie ulteriori ricerche per identificare nuovi biomarcatori e sviluppare nuove terapie mirate.

Key messages

- L'asma grave è una malattia eterogenea, caratterizzata da diversi endotipi e fenotipi.
- L'identificazione dell'endotipo e del fenotipo è fondamentale per personalizzare la terapia.
- Le terapie biologiche rappresentano un importante progresso nel trattamento dell'asma grave, soprattutto nei pazienti con un endotipo T2-high.
- La conoscenza dei meccanismi patogenetici sottostanti l'asma grave ha aperto nuove prospettive terapeutiche.
- È necessario continuare la ricerca per identificare nuovi biomarcatori e sviluppare nuove terapie mirate.

Bibliografia

- 1 Caruso C, Colantuono S, Toluoso B, et al. Basophil activation and serum IL-5 levels as possible monitor biomarkers in severe eosinophilic asthma patients treated with anti-IL-5 drugs. *Allergy* 2021;76:1569-1571. <https://doi.org/10.1111/all.14643>
- 2 Global Burden of Disease 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- 3 <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/11/GINA-Severe-Asthma-Guide-2024-WEB-WMS.pdf>
- 4 Hekking PW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
- 5 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;160:1001-1008. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110>
- 6 Godar M, Blanchetot C, de Haard H, et al. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MAbs* 2018;10:34-45. <https://doi.org/10.1080/19420862.2017.1392425>
- 7 Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021;76:14-44. <https://doi.org/10.1111/all.14425>
- 8 Desai B, Adrish M, Mohan A, Lugogo NL. Biologics in asthma: emerging biologics. *Immunol Allergy Clin North Am* 2024;44:751-763. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2024.07.008>