

Nuove prospettive per l'asma resistente: anticorpi monoclonali e terapia personalizzata

New perspectives for resistant asthma: monoclonal antibodies and personalised therapy

Donato Lacedonia*, Laura Bergantino, Giovanna Elisiana Carpagnano, Maria Pia Foschino Barbaro

S.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Foggia

*Corresponding author: donatolacedonia@gmail.com

Riassunto

Anche se la maggior parte dei pazienti con asma può essere trattata efficacemente con i farmaci attualmente disponibili in commercio, esiste un gruppo di pazienti che resta non controllato, nonostante il miglior trattamento possibile. Il nostro caso clinico riguarda una giovane donna affetta da asma grave dipendente dall'uso di corticosteroidi sistemici. Abbiamo seguito la paziente da novembre 2012 ad oggi, sottoponendola a terapia con due nuovi farmaci biologici antiasmatici attualmente in sperimentazione. I benefici ottenuti rendono indispensabile la precisa caratterizzazione dei pazienti per poter individualizzare la terapia.

Abstract

Although the majority of patients with asthma can be effectively treated with the drugs currently available on the market, there exists a group of patients who remain uncontrolled despite the best possible treatment. Our clinical case involves a young woman suffering from severe asthma dependent on the use of systemic corticosteroids. We've followed the patient from November 2012 to date, subjecting her to treatment with new biologic drugs currently in clinical asthma. The positive outcomes make it essential to the accurate characterization of patients to individualize therapy.

Parole chiave: asma resistente, asma grave, anticorpi monoclonali

Keywords: *resistant asthma, severe asthma, monoclonal antibodies*

Introduzione

Anche se la maggior parte dei pazienti con asma può essere trattata efficacemente con i farmaci attualmente disponibili, esiste un gruppo di pazienti che resta non controllato, nonostante il miglior trattamento possibile. Questi pazienti affetti da asma severo non controllato costituiscono una fonte relativamente grande di spesa e di consumo di risorse. Attualmente è largamente accettata l'idea che l'asma severo sia in realtà una malattia eterogenea, costituita da più fenotipi. La fenotipizzazione integra caratteristiche biologiche e cliniche, con l'obiettivo di orientare la terapia in maniera sempre più specifica per il singolo paziente. Numerosi studi sono in corso per individuare biomarkers fenotipici, e molti sono ormai i risultati che dimostrano l'efficacia delle terapie biologiche mirate al fenotipo. Il primo anticorpo monoclonale che ha dimostrato efficacia nell'asma 1-2 ed ora è raccomandato nelle linee-guida sull'asma come opzione di trattamento per i pazienti con asma severo è l'omalizumab che blocca il legame tra le IgE e il loro recettore. Sono in corso molti studi su altri

anticorpi monoclonali verso specifiche citochine conosciute esser importanti nell'avvio o nel mantenimento dell'infiammazione asmatica.

Ciò nonostante, resta ancora molto da chiarire riguardo quale possa essere l'approccio migliore nella gestione dei pazienti con asma severo non controllato, e riguardo i meccanismi alla base di questa patologia.

Caso clinico

Il nostro caso clinico riguarda una giovane donna, mai stata fumatrice, non allergica, con storia clinica silente fino all'età di 34 anni, quando comincia ad accusare dispnea, tosse secca e respiro sibilante. Dopo vari esami di routine, viene posta diagnosi di asma e iniziata terapia con corticosteroidi inalatori (CSI), broncodilatatori beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e antileucotrieno. Nonostante ciò per il persistere della sintomatologia la paziente è costretta a frequenti accessi al PS e a cicli pressoché continui di terapia corticosteroidica per os. A novembre 2012, dopo circa un anno e mezzo dall'inizio della problematica, giunge per la prima volta alla nostra osservazione per approfondimenti diagnostici atti ad escludere possibili altre cause di malattia. Gli accertamenti (videocapillaroscopia, elettromiografia, autoanticorpi, TC torace) risultano tutti nella norma, per cui viene confermata la diagnosi di asma grave.

Inoltre vengono effettuati Spirometria basale e post-broncodilatatore, dosaggio della frazione di ossido nitrico esalato (FENO), DLCO, PRIST e RAST, emocromo, cellularità dell'espettorato indotto (Tabella 1).

A inizio 2013 si decide di includere la paziente in un trial multicentrico per valutare l'efficacia di Mepolizumab nell'asma grave eosinofilo. Mepolizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL5 e la paziente aveva tutte le caratteristiche per essere arruolata, in particolare FEV1 basale < 80% del predetto, test di broncoreversibilità positivo, eosinofili nel sangue > 150 cell/mm³).

A febbraio 2013 la paziente viene randomizzata, per l'assunzione dell'anticorpo monoclonale anti-IL5. Il farmaco viene somministrato sottocute una volta al mese in quantità pari a 100 mg. Dopo 6 somministrazioni il trattamento viene interrotto per mancanza di efficacia. Al termine dello studio viene accertato che la paziente era inclusa nel braccio di trattamento e non nel placebo. Durante il periodo di trattamento comunque le riacutizzazioni sono state frequenti, circa una al mese, trattate con antibiotico terapia e corticosteroidi sistemici. Dopo circa 8 mesi dalla sospensione di mepolizumab, con la situazione clinica invariata, in accordo con la paziente si decide di insistere sulla strada dei farmaci biologici. In particolare a marzo 2014 la paziente inizia il trattamento sperimentale con dupilumab, un anticorpo monoclonale che si lega alla subunità α del recettore per l'interleuchina 4 (IL-4R α), bloccando sia il segnale dell'IL-4 che dell'IL-13, entrambe coinvolte nella fisiopatologia dell'asma bronchiale e dell'infiammazione eosinofila. Fin dalla prima somministrazione di dupilumab (somministrato sottocute ogni 2 settimane) i benefici sono evidenti: netto miglioramento dei sintomi e incremento degli indici di funzionalità respiratoria. Durante tutto il periodo di trattamento non si sono verificate riacutizzazioni, la paziente non ha assunto corticosteroidi sistemici e ha ripreso a praticare un'attività fisica non agonistica con netto miglioramento della sua qualità di vita. Come previsto dal disegno dello studio sperimentale, a settembre 2014, dopo 6 mesi di trattamento, il farmaco sperimentale viene sospeso ed inizia un periodo di follow-up, durante il quale si osserva un graduale peggioramento degli indici di funzionalità respiratoria della paziente fino a rendere necessario nuovamente il ricorso a steroidi sistemici. Anche in questo caso la paziente era

stata inclusa nel trattamento e non nel braccio placebo vista variabilità dei sintomi in concomitanza con l'assunzione e la sospensione del farmaco, oltre alla successiva conferma avuta dal board scientifico.

Ad aprile 2015 viene comunicata la possibilità di proseguire lo studio in open label con il dupilumab, quindi la paziente ha ripreso l'assunzione di dupilumab con una dose carico di 600 mg attraverso due iniezioni sottocutanee e già al successivo controllo dopo due settimane il FEV1 è aumentato significativamente. Il trattamento è tuttora in corso, gli indici di funzionalità respiratoria si mantengono elevati e non si sono verificate crisi asmatiche. Inoltre il miglioramento dopo trattamento con dupilumab è coinciso con una scomparsa dell'ipereosinofilia nell'espettorato della paziente, presente prima del trattamento e durante la terapia con mepolizumab.

Discussione

L'uso degli anticorpi monoclonali umanizzati per trattare l'asma è stato supportato dalla evidenza dell'efficacia di omalizumab nei pazienti con asma allergico e la sua conseguente approvazione dalle agenzie regolatorie per i farmaci nel mondo. Da allora numerosissimi studi si sono susseguiti su vari anticorpi monoclonali, molti dei quali si basano sul tentativo di ridurre i livelli di eosinofili nelle vie aeree, dato che approssimativamente il 50% delle riacutizzazioni di asma severo sono di natura eosinofilia, e gli studi hanno dimostrato che le decisioni terapeutiche basate sul diminuire i livelli di eosinofili nelle vie aeree (misurati nell'espettorato indotto) possono ridurre il rischio di riacutizzazioni severe (3). Sono stati sviluppati due anticorpi monoclonali che legano l'IL-5 e prevengono l'interazione con il suo recettore (mepolizumab e reslizumab). Sono stati da poco pubblicati i risultati di uno studio con mepolizumab (4) su pazienti con asma severo non controllato con livelli di eosinofili nel sangue relativamente alti (>150 cellule/mcl), che ha mostrato una riduzione significativa delle riacutizzazioni asmatiche e un miglioramento negli indici di funzionalità respiratoria, del controllo dell'asma e della qualità di vita. Comunque un sottogruppo con eosinofili >500 cellule/mcl ha mostrato la risposta maggiore.

Successivamente il trattamento con reslizumab ha mostrato benefici nel miglioramento del FEV1 e del controllo dell'asma, sempre in pazienti con asma refrattario ed eosinofilia persistente delle vie aeree (5).

Sono in corso studi clinici su un terzo anticorpo monoclonale anti-IL-5 (benralizumab), che si lega al recettore per l'IL-5 e che ha già mostrato di ridurre le riacutizzazioni in pazienti con asma severo non controllato ed eosinofili nel sangue >300 cellule/mcl (6).

Anche l'IL-4 e l'IL-13 sono importanti citochine nell'avvio e nel mantenimento dell'infiammazione allergica delle vie aeree. È stato dimostrato che sono necessarie per la produzione delle IgE, per l'iperplasia delle ghiandole mucose, per l'infiammazione eosinofilia delle vie aeree e per l'iperreattività delle vie aeree. Queste citochine agiscono attraverso recettori che condividono una catena alpha in comune (IL-4R α), che possono legare sia l'IL-4 che l'IL-13. Sono stati usati diversi approcci per bloccare l'attivazione di questi recettori. Uno studio, su pazienti con asma severo refrattario (7), ha riportato che un anticorpo che si lega all'IL-13 e impedisce che questa si leghi al recettore per IL4/IL13 (lebrikizumab) non ha migliorato significativamente i valori di FEV1 nella popolazione considerata per intero, ma ha mostrato un significativo miglioramento nei pazienti con alti livelli sierici di periostina, una proteina che fa parte del tessuto fibroso sub-epiteliale, rilasciata dalle cellule

epiteliali in seguito alla stimolazione da parte dell'IL-13 (8). E' stato dimostrato che il gene per la periostina è up-regolato o sovra-espresso nelle cellule epiteliali dei pazienti asmatici (9).

Molto promettenti sono i risultati di un altro approccio terapeutico con l'anticorpo monoclonale diretto contro IL-4R α (dupilumab), che blocca il segnale sia dell'IL-4 che dell'IL-13. In pazienti con asma moderato-severo ed elevati livelli di eosinofili, dupilumab ha mostrato rispetto al placebo, meno riacutizzazioni dopo la sospensione della terapia inalatoria con glucocorticosteroidi e LABA, con migliorata funzione polmonare e riduzione dei livelli di markers infiammatori associati alla risposta Th210.

I risultati preliminari dello studio su dupilumab a cui ha partecipato anche la nostra paziente, mostrano un miglioramento significativo del FEV1, in particolare nel sottogruppo con elevati livelli di eosinofili nel sangue (>300 cellule/mcl), e una riduzione delle riacutizzazioni severe.

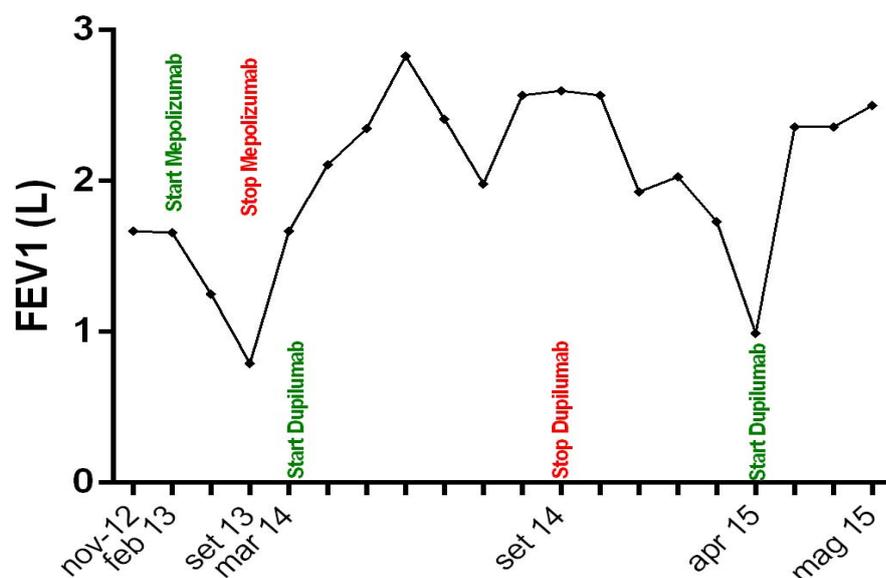
Complessivamente, questi studi hanno enfatizzato l'importanza di porre attenzione al fenotipo di pazienti con asma severo refrattario prima di iniziare un trattamento con anticorpi monoclonali.

Sottoliniamo che le caratteristiche della nostra paziente, sostanzialmente quelle di un asma grave eosinofilo, la rendevano perfettamente arruolabile sia per lo studio con anti-IL5, sia per quello con anti-IL4R α , disegnati infatti per la stessa tipologia di pazienti. Ciò nonostante uno solo dei due anticorpi monoclonali è risultato efficace nel cambiare la storia naturale dell'asma nella nostra paziente. E' importante anche precisare che l'anticorpo che non ha dato alcun beneficio a questa paziente, ha invece mostrato ottimi risultati in un'altra paziente affetta da asma grave eosinofilo trattata dal nostro gruppo.

In che cosa si distinguono queste pazienti apparentemente appartenenti allo stesso fenotipo? Non è ancora possibile saperlo, ma è probabile che dall'analisi dei dati raccolti dagli studi in corso si possa definire qualche biomarker capace di predire la risposta al trattamento con i diversi anticorpi monoclonali, come ad esempio la periostina ed il FENO.

In conclusione riteniamo che questo caso clinico sia importante perché dimostra che i nuovi farmaci biologici cambieranno la storia naturale dell'asma severo refrattario ma starà al clinico, oltre che alla ricerca, individuare il giusto farmaco per il giusto paziente.





Età (anni)	35
BMI (kg/m ²)	20,5
Storia di fumo	no
ACT	14
Atopia	no
IgE (IU mL ⁻¹)	11
Eosinofili (%)	703/mm ³ (6,6%)
FeNO ₅₀ (ppb)	23
FEV1 (L)	1,67
FEV1 (% del predetto)	56
FVC (L)	3,02
FVC (% del predetto)	88
FEV1/FVC	55
ΔFEV1post-broncodil.	+24%
DLCO	72%
Espettorato indotto	
Eosinofili (%)	31
Neutrofilo (%)	64

Bibliografia

1. 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.
2. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364:1005–15.
3. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: Effect on exacerbations. *Eur Respir J.* 2006;27:483–94.)
4. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207)
5. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1125–32.)
6. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med.* 2014)
7. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365:1088–98.),
8. Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: A novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:98–104.).
9. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:15858–63).
10. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013 Jun 27;368(26):2455-66).