

IL PROFILO DI RISPOSTA DELL'ASMA GRAVE ALLE TERAPIE ANTI-IL5/IL5R: IDENTIKIT DELLA REMISSIONE CLINICA

a cura della Redazione

Commento a: Carpagnano GE, Portacci A, Nolasco S, Detoraki A, Vatrella A, Calabrese C, Pelaia C, Montagnolo F, Scioscia G, Valenti G, D'Amato M, Caiaffa MF, Triggiani M, Scichilone N, Crimi C. Features of severe asthma response to anti-IL5/IL5r therapies: identikit of clinical remission. *Front Immunol.* 2024 Jan 23;15:1343362. doi: 10.3389/fimmu.2024.1343362. PMID: 38327518.

Negli ultimi anni, l'asma è stata trattata principalmente per controllare i sintomi con terapie inalatorie a base di corticosteroidi e, in casi gravi, corticosteroidi orali (1). Tuttavia, l'introduzione dei farmaci biologici ha permesso un approccio più mirato, portando a una riduzione delle riacutizzazioni e all'uso di corticosteroidi e migliorando la funzione polmonare e la qualità della vita. Si sta ora cercando di raggiungere la remissione della malattia. Alcuni studi hanno suggerito che gli anticorpi monoclonali potrebbero indurre la remissione in alcuni pazienti con asma grave di tipo 2 (2). Lo studio di Carpagnano e colleghi ha esaminato i fattori che potrebbero predire la remissione in pazienti trattati con anticorpi monoclonali anti-IL5/IL5r. Sono stati analizzati i dati di 266 pazienti con asma grave eosinofila trattati con Mepolizumab (n=154) o Benralizumab (n=112) per almeno 12 mesi. La popolazione dello studio era principalmente composta da donne (65%), con un'età media di 58 anni e un BMI medio di 26,3 kg/m². La maggior parte dei pazienti non aveva mai fumato (66,5%) e solo il 5,6% erano attualmente fumatori. Le comorbidità più riportate erano la sinusite cronica con poliposi nasale (50%) e il reflusso gastroesofageo (35,3%). La maggior parte dei pazienti aveva avuto almeno una riacutizzazione asmatica nell'anno precedente all'inizio del trattamento con farmaci biologici. Gli investigatori hanno esaminato sintomi, terapie, funzione polmonare e biomarcatori infiammatori, cercando di identificare quei pazienti che hanno raggiunto una remissione clinica dopo un anno di trattamento. I pazienti sono stati valutati a diversi intervalli di tempo per un anno. La remissione clinica è stata definita come assenza di riacutizzazioni, terapia con corticosteroidi sistemici, ACT \geq 20 e FEV1 \geq 80% (3). Durante il follow-up di 12 mesi, l'uso dei farmaci biologici ha migliorato tutte le caratteristiche esaminate, con una riduzione della frequenza delle riacutizzazioni asmatiche, degli accessi al pronto soccorso e dell'uso di corticosteroidi sistemici, insieme a una riduzione dei biomarcatori infiammatori e a un miglioramento dei sintomi e della funzione polmonare. Il 30,5% dei pazienti ha raggiunto la remissione clinica dopo un anno di trattamento, mentre il 64,7% ha soddisfatto almeno tre

criteri di remissione; risultati in linea con dati provenienti da altre coorti di pazienti asmatici (4,5). Non sono state riscontrate differenze sostanziali nel tasso di remissione (P = 0,59) e nelle caratteristiche basali dei pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica in base al biologico somministrato. I pazienti in remissione mostravano un migliore stato clinico basale, con un punteggio ACT più elevato, meno riacutizzazioni, un uso meno frequente di terapie anti-muscariniche per controllare i sintomi asmatici gravi e una funzione polmonare complessivamente migliore. Utilizzando la regressione logistica LASSO (un modello statistico che permette di ottenere stime più accurate dei coefficienti delle variabili più importanti, attraverso una penalizzazione di quelle meno significative) (6), gli investigatori hanno identificato alcuni fattori predittivi associati positivamente al raggiungimento della remissione clinica, come un conteggio basale più elevato degli eosinofili, una migliore funzione polmonare, la presenza di poliposi nasale cronica come comorbidità, e l'uso più frequente di corticosteroidi orali o terapie broncodilatatorie inalatorie. Al contrario, la positività al test cutaneo per allergeni, un BMI più elevato, un maggior numero di riacutizzazioni prima dell'inizio della terapia biologica, e la presenza di comorbidità (e.g. granulomatosi eosinofila con poliangioite, bronchiectasie o osteoporosi), sono stati identificati come fattori predittivi negativi. L'analisi delle curve ROC ha dimostrato la solidità dei modelli statistici sviluppati. Nonostante alcune limitazioni, come il design retrospettivo, il breve periodo di follow-up e la mancanza di informazioni su altri biomarcatori funzionali e infiammatori, la natura multicentrica dello studio, la rigorosa selezione dei pazienti e un solido modello predittivo per la remissione clinica consentono la generalizzazione dei risultati. Il lavoro di Carpagnano e colleghi identifica un possibile profilo di pazienti che raggiungono la remissione clinica dopo terapia di un anno con anti-IL5/IL5r, rafforzando l'idea di un approccio clinico personalizzato in base alla risposta del paziente ai trattamenti biologici e consentendo ai clinici di adattare le proprie scelte terapeutiche utilizzando i principi della medicina di precisione.



Bibliografia

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal* 2014;43:343–73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
2. Cohn L. Can asthma biologics change the course of disease and induce drug-free remission? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022;150:59–61. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.005>.
3. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;145:757–65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>.
4. Chan R, Lipworth BJ. Impact of Biologic Therapy on the Small Airways Asthma Phenotype. *Lung* 2022;200:691–6. <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00579-2>.
5. Pavord I, Gardiner F, Heaney LG, Domingo C, Price RG, Pullan A, et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: Analysis of the REDES study. *Front Immunol* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150162>.
6. Zou H. The Adaptive Lasso and Its Oracle Properties. *J Am Stat Assoc* 2006;101:1418–29. <https://doi.org/10.1198/016214506000000735>.

