



## BANDO DI RICERCA AIPO-ITS 2022

### FORM PRESENTAZIONE PROGETTO ORIGINALE

Si prega di voler restituire il presente modulo compilato in ogni sua parte,  
al seguente indirizzo e-mail [bando2022@pneumologi.it](mailto:bando2022@pneumologi.it)  
entro il 12 Marzo 2023

<b>AUTORE</b>	<i>Giuliana Grimaudo, Petra Meneghin, Ylenia Padrin, Antonella Zuccarotto</i>
<b>CONTATTI CORRISPONDENZA</b>	<i>Autore principale e-mail telefono</i>
<b>CENTRO DI APPARTENENZA A CUI VERRÀ' EROGATO IL PREMIO</b>	<i>Ospedale di Cittadella – ULSS 6 Euganea U.O. Pneumologia Via Pilastroni, 1 - 35013 Cittadella</i>
<b>TITOLO IT</b>	<i>Nuovi marker funzionali di risposta alla terapia biologica nell'asma grave: IOS, CPTE, LCI</i>
<b>TITOLO EN</b>	<i>New markers of response to biological treatment in severe asthma: IOS, CPTE and LCI</i>
<b>PAROLE CHIAVE</b>	<i>Asma severa, anticorpi monoclonali, CPTE, IOS, LCI</i>
<b>KEYWORD</b>	<i>Severe asthma, monoclonal antibodies, CPTE, IOS, LCI</i>
<b>ABSTRACT IT</b>	<i>La disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) sembra rivestire un ruolo chiave nell'asma bronchiale. Il nostro progetto mira ad individuare markers clinico-funzionali con valore predittivo per la risposta clinica alla terapia biologica. Pertanto, accanto ai classici parametri come FEV1 e spirometria globale, si prenderanno in esame nuovi indici rappresentativi della SAD. Ciò consentirà, inoltre, di stratificare il fenotipo funzionale per ottimizzare il percorso di cura. In particolare, si andrà a studiare l'LCI tramite spirometria con washout dell'azoto con respiro multiplo (MBNW), la pervietà delle piccole vie aeree tramite IOS e FEF 25-75, la disomogeneità ventilatoria tramite CPET e questionari clinici.</i>
<b>ABSTRACT EN</b>	<i>Small airway disease (SAD) seems to play a key role in bronchial asthma. Our project aims to identify clinical-functional markers with predictive value for clinical response to biological therapy. Therefore, beside classic parameters such as FEV1 and global spirometry, new representative indices of SAD will</i>



be examined. This will also allow to stratify the functional phenotype in order to optimize the treatment path. In particular, we will study LCI by spirometry with multiple breath nitrogen washout, small airway patency by IOS and FEF 25-75, ventilatory inhomogeneity by CPET and clinical questionnaires.

**PROGETTO ORIGINALE**

**- Introduzione**

*L'asma è una patologia eterogenea caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree e da una storia di sintomi respiratori variabili nel tempo e nell'intensità [1]. Recenti studi hanno dimostrato il coinvolgimento delle piccole vie aeree nella patogenesi dell'asma [2].*

*La disfunzione delle piccole vie aeree (Small airway disease - SAD) potrebbe essere infatti correlata alla gravità dell'asma ed allo scarso controllo dei sintomi; tuttavia, non è completamente noto il meccanismo che vi sta alla base [3, 4].*

*Per valutare il coinvolgimento delle piccole vie aeree nell'asma sono stati identificati parametri ematochimici, quali l'eosinofilia ematica, e test funzionali, come l'oscillometria ad impulsi (Impulse oscillometry- IOS), la valutazione della flogosi eosinofila tramite FeNO, washout di gas inerte, assessment ventilatorio durante test da sforzo massimale (cardiopulmonary exercise testing- CPET). È stato dimostrato che i parametri CPET sono associati alla disomogeneità della ventilazione e nei pazienti con asma grave riflettono una maggiore ventilazione dello spazio morto.*

*Nell'asma grave i parametri del CPET, della FOT (tecnica dell'oscillometria forzata) e l'indice di clearance polmonare (LCI) sono misure sensibili per rilevare l'eterogeneità della ventilazione a riposo e durante lo sforzo e per prevedere la risposta clinica alla terapia biologica, le riacutizzazioni e il decondizionamento da esercizio.*

*Infatti, i pazienti con asma grave tendono ad essere più sedentari per l'instaurarsi di un quadro di decondizionamento fisico; questo è causato da una parte dal timore dell'insorgenza dei sintomi, dall'altra dalla miopatia associata all'uso prolungato e ad alte dosi di corticosteroidi orali [5].*

*La ridotta attività fisica può contribuire infatti a diversi cambiamenti nei muscoli periferici: atrofia delle fibre di tipo II con ridotta percentuale di fibre aerobiche, riduzione della densità capillare, ridotta attività degli enzimi ossidativi e presenza di stress ossidativo con produzione precoce di lattato durante l'esercizio.*

*Di conseguenza i pazienti affetti da asma grave presentano una riduzione della capacità lavorativa e del consumo massimo di ossigeno.*

*Inoltre l'iperinflazione dinamica (DH) costituisce un meccanismo importante sia per la dispnea che per l'intolleranza all'esercizio, soprattutto nei pazienti con asma grave, determinando un vincolo meccanico dinamico critico [6]. Essa è caratterizzata dall'aumento transitorio del volume polmonare di fine espirazione (EELV) al di sopra del suo valore di riposo, accompagnato dalla riduzione critica del volume di riserva inspiratoria (IRV) [7, 8, 9].*

*I farmaci biologici rappresentano un promettente approccio terapeutico personalizzato per l'asma grave eosinofilo, con un elevato potenziale di remissione della malattia in almeno un sottogruppo di pazienti. Il miglioramento del quadro clinico ottenuto con l'aggiunta dei farmaci biologici al trattamento precedente può soddisfare i criteri di remissione. Viene ampiamente dibattuta la definizione di risposta clinica al trattamento*

con gli anticorpi monoclonali. Tuttavia, è difficile valutare l'efficacia dei biologici nell'indurre la remissione sulla base delle evidenze attuali, poiché la maggior parte degli studi mira al controllo della malattia piuttosto che alla remissione. MENZIES-GOW et al. [10] hanno concluso che i biologici sono altamente efficaci nel ridurre esacerbazioni, sintomi e nel migliorare la funzionalità utilizzando pertanto la definizione di "remissione clinica al trattamento" [11].

**- Presentazione**

*Il nostro studio verrà condotto su un gruppo di pazienti affetti da asma grave in trattamento con terapia biologica. L'obiettivo sarà quello di andare ad individuare dei markers clinico-funzionali con valore predittivo per la risposta clinica alla terapia biologica.*

*Essi affiancheranno gli indicatori attualmente utilizzati nei principali trials clinici randomizzati controllati, real life, e nei principali documenti di consenso nazionali ed internazionali. Inoltre, ulteriori obiettivi del nostro studio saranno da una parte correlare la presenza di disfunzione bronchiolare periferica al rischio di riesacerbazioni in presenza di comorbidità come sindrome bronchiectasica, EGPA, obesità; dall'altra stratificare il fenotipo funzionale nei pazienti con asma grave, in particolare andando ad individuare il fenotipo con flusso limitazione a volume corrente (EFL > 2.5 cmH20) che presenta un assetto ventilatorio sotto sforzo caratterizzato da facile esauribilità della risposta ventilatoria (BR < 30%) e iperinflazione dinamica (DH), che necessitano di terapia riabilitativa oltre che farmacologica.*

*I markers che verranno presi in esame comprendono:*

- *Analisi della disomogeneità della ventilazione globale (VE) mediante la tecnica spirometrica del washout dell'azoto con respiro multiplo (MBNW) con determinazione dell'LCI;*
- *Analisi della pervietà delle piccole vie aeree mediante tecnica IOS ed in particolare valorizzando il ruolo dell'EFL: flusso limitazione basale a volume corrente desunta dall'analisi della reattanza e resistenza alle frequenza di oscillazione di 5-9-11 Hz e del drive ventilatorio;*
- *Analisi della disomogeneità ventilatoria sotto sforzo mediante CPET valutata attraverso analisi del rapporto VD/VT (di lavaggio dello spazio morto funzionale), gradiente alveolo arterioso dell'O<sub>2</sub>, indice di efficienza ventilatoria (VECO<sub>2</sub>) e analisi della curve flusso/volume agli steps incrementali progressivi del test;*
- *Analisi pletismografica delle resistenze parenchimali, della conduttanza e degli indici di FEV<sub>1</sub> e FEF 25-75;*
- *Questionario SF36, Borg dispnea e Borg muscolare;*
- *Analisi dei fattori di rischio per la gravità dell'asma (età avanzata, obesità e fumo), presenza di infiammazione di tipo 2 (eosinofili nel sangue, ossido nitrico esalato frazionato) e analisi delle comorbidità: MRGE, pansinusopatia polipoide, pansinusopatia fungina, EGPA.*

**-Metodi**

*Il nostro studio prospettico longitudinale verrà condotto su 110 pazienti in trattamento con terapia biologica con Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab o Dupilumab. Analizzeremo al tempo T0-T1-T2-T3, con periodicità quadrimestrale, i markers clinico-funzionali sopra citati, in particolare verranno eseguite:*

- *IOS: per valutare la resistenza effettiva specifica delle vie aeree come*

indice indiretto di funzionalità, analizzando la frequenza della resistenza (FDR) (R5Hz-20 Hz) e la reattanza polmonare a 5 Hz (XHz). Infatti l'FDR è considerato una valida misura diretta del restringimento anatomico delle piccole vie aeree nei pazienti con asma. La risposta con cui i polmoni reagiscono allo stimolo di pressione esterno consente di misurare l'impedenza (Zrs) che rappresenta la risultante della somma di resistenza (Rrs) e reattanza (Xrs). Le misurazioni delle IOS vengono rilevate alla frequenza di stimolo di 5-11-19 Hz. Una leggera onda pressoria generata da una sorgente esterna (un cono di un altoparlante), viene applicata all'apertura delle vie aeree durante il respiro a volume corrente, a diverse frequenze del ciclo respiratorio. Le conseguenti oscillazioni misurate nel flusso contengono informazioni in merito al sistema respiratorio ed alle sue proprietà meccaniche. Il sistema RESMON PRO FULL versione V3 campiona ed analizza il segnale respiro per respiro in modalità "within-breath" o "intra- respiro" ad una frequenza di campionamento di 200 Hz [12].

- *pletismografia corporea: eseguita secondo le linee guida ERS/ATS, analizza il volume residuo (RV) e il rapporto tra RV e capacità polmonare totale (RV/TLC), come misura diretta del restringimento anatomico delle piccole vie aeree nei pazienti con asma. Tramite spirometria forzata si rileva, inoltre, il flusso espiratorio forzato medio al 50% e tra il 25% e il 75% della capacità vitale forzata (FVC) (FEF 50 e FEF 25-75), per valutare l'eventuale ostruzione delle piccole vie aeree [13].*
- *washout multiplo del respiro con gas inerte (MBNW): stima l'indice di clearance polmonare (LCI) come misura della distribuzione della ventilazione, essendo quindi un indicatore sensibile del danno polmonare precoce. I valori dell'LCI rappresentano il numero di "cicli" del volume polmonare necessari affinché venga raggiunta la concentrazione di N<sub>2</sub> di 1/40 rispetto alla concentrazione iniziale. Il test viene ripetuto almeno tre volte, con un tempo sufficiente tra le prove per consentire ai soggetti di riequilibrarsi con aria ambiente. Vengono escluse le prove in cui l'FRC differisce più del 25% rispetto alla media generale. I test sono reputati accettabili in presenza di variabilità non superiore al 10% in caso di esecuzione di 3 prove o al 5% di 2 prove. L'LCI viene considerato nella norma se inferiore a 7,91. Le misurazioni della MBNW verranno effettuate utilizzando l'EXHALYZER D con il pacchetto software SPIROWARE 3.1.6 (Eco Medics, Svizzera) utilizzando l'azoto come gas, seguendo i criteri ERS/ATS relativi alla procedura e al controllo di qualità dei test. L'apparecchiatura verrà regolarmente calibrata per garantire una misurazione accurata [14].*
- *Il test da sforzo cardiopolmonare, effettuato con protocollo a rampa di 10-15 watts/min, analizza i principali parametri ventilatori (quali ventilazione globale, VE, quota di ventilazione efficiente, VE/VC2v VE/VO<sub>2</sub>, analisi delle curve flusso/volume durante esame spirometrico agli steps incrementali, quota di reclutamento*

alveolare,  $VD/VT$ , riserva ventilatoria o %BR, gradiente alveolo arterioso dell'O<sub>2</sub>) e cardiometabolici (polso di ossigeno, doppio prodotto, rilievo del VO<sub>2</sub>max in soglia AT ed al picco di esercizio) [12, 13]. Al termine del test verranno somministrati i questionari di dispnea e di affaticamento muscolare respiratorio secondo le scale Borg [15].

- questionari SF36 e ACQ: le misurazioni della funzionalità ventilatoria verranno rilevate insieme alla somministrazione dei suddetti questionari che vengono somministrati ai pazienti affetti da asma severa per definire la risposta clinica alla terapia biologica.

La misurazione della funzionalità delle piccole vie aeree, insieme ai valori di FEV<sub>1</sub>, delle resistenze pletismografiche, delle principali componenti della risposta ventilatoria allo sforzo ( $VD/VT_m$ , VECO<sub>2</sub>, BR, analisi della DH) verrà correlata ai principali indicatori di risposta clinico-biologica e radiologica. La risposta clinico-biologica verrà valutata sulla base del risparmio dello steroide sistemico e del numero di riacacerbazioni e loro severità, mentre la risposta radiologica sulla base della presenza all'imaging di aree di oligoemia periferica da air trapping ventilatorio ed dell'evoluzione dei quadri di pansinusopatia rinopolipoide primitiva e/o secondaria.

#### - Conclusioni

Il presente studio vuole individuare parametri funzionali che, in aggiunta al FEV<sub>1</sub>, permettano di caratterizzare anomalie della distribuzione della ventilazione polmonare periferica correlate alla disfunzione delle piccole vie aeree, ponendo anche l'accento sulle principali caratteristiche dell'assetto ventilatorio sotto sforzo nei pazienti con asma grave in terapia biologica.

Un altro obiettivo dello studio è quello di correlare il dato funzionale e la sua variabilità alla percezione del discomfort respiratorio, mediante i questionari SF36 ed ACQ.

Tutto ciò ha come scopo quello di implementare l'algoritmo usualmente utilizzato per classificare i pazienti come responders, non responders o super responders al trattamento con anticorpi monoclonali, mediante individuazione di nuovi criteri funzionali oltre ai criteri biologici, clinici e radiologici già in uso.



## BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update 2022. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Trinkmann F, Watz H, Herth FJF. Why do we still cling to spirometry for assessing small airway function? *Eur Respir J.* 2020 Jul 2;56(1):2001071. doi: 10.1183/13993003.01071-2020. PMID: 32616553.
3. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, Papi A, Van der Molen T, Rabe KF, Siddiqui S, Singh D, Nicolini G, Kraft M; ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2019 May;7(5):402-416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9. Epub 2019 Mar 12. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2019 Sep;7(9):e28. PMID: 30876830.
4. Usmani OS, Dhand R, Lavorini F, Price D. Why We Should Target Small Airways Disease in Our Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Mayo Clin Proc.* 2021 Sep;96(9):2448-2463. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.03.016. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34183115.
5. Burge S. Should inhaled corticosteroids be used in the long term treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Drugs.* 2001;61(11):1535-44. doi: 10.2165/00003495-200161110-00001. PMID: 11577791.
6. R. Casaburi, F. Maltais, J. Porszasz, et al., Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease, *Ann. Am. Thorac. Soc.* 11 (9) (2014) 1351–1361, <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-174OC>.
7. D.E. O'Donnell, J.A. Guenette, F. Maltais, K.A. Webb, Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise, *Chest* 141 (3) (2012) 753–762, <https://doi.org/10.1378/chest.11-0787>.
8. J.A. Guenette, R.C. Chin, J.M. Cory, K.A. Webb, D.E. O'Donnell, Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation, *Pulm. Med.* 2013 (2013) 956081, <https://doi.org/10.1155/2013/956081>.
9. D.E. O'Donnell, A.F. Elbehairy, A. Faisal, K.A. Webb, J.A. Neder, D.A.

- Mahler, Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing, *Eur. Respir. Rev.* 25 (141) (2016) 333–347, <https://doi.org/10.1183/16000617.0054-2016>.
10. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 757–765.
11. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J.* 2022 Nov 3;60(5):2102583. doi: 10.1183/13993003.02583-2021. PMID: 35361633; PMCID: PMC9630609.
12. Chan R, Misirovs R, Lipworth B. Repeatability of impulse oscillometry in patients with severe asthma. *Eur Respir J.* 2021 Dec 31;59(1):2101679. doi: 10.1183/13993003.01679-2021. PMID: 34625483.
13. Abdo M, Trinkmann F, Kirsten AM, Pedersen F, Herzmann C, von Mutius E, Kopp MV, Hansen G, Waschki B, Rabe KF, Watz H, Bahmer T; Study Group. Small Airway Dysfunction Links Asthma Severity with Physical Activity and Symptom Control. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep;9(9):3359-3368.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.035. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33930619.
14. Avramidou V, Hatziagorou E, Kampouras A, Hebestreit H, Kourouki E, Kirvassilis F, Tsanakas J. Lung clearance index (LCI) as a predictor of exercise limitation among CF patients. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Jan;53(1):81-87. doi: 10.1002/ppul.23833. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28950435.
15. Boutou AK, Daniil Z, Pitsiou G, Papakosta D, Kioumis I, Stanopoulos I. Cardiopulmonary exercise testing in patients with asthma: What is its clinical value? *Respir Med.* 2020 Jun;167:105953. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105953. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32280032.