

# FOCUS SU EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA NEL DAAT

a cura della Redazione

L'Alfa-1 Antitripsina (AAT) è una proteina che svolge un ruolo chiave nell'inibire processi infiammatori e di degradazione proteica e il suo deficit si traduce in un'azione distruttiva sulla matrice extracellulare, in particolare sul tessuto polmonare. Nei pazienti con deficit di AAT qualità e aspettativa di vita risultano fortemente condizionate con enfisema a esordio precoce, invalidanti esacerbazioni patologiche e incremento nel tasso di mortalità. Intervenire sui fattori ambientali e sullo stile di vita (in primis l'abitudine al fumo) dei pazienti con deficit di Alfa-1 Antitripsina (DAAT) è importante ma sempre maggior rilievo sta assumendo il ruolo svolto dalla terapia sostitutiva con AAT.

## EFFICACIA CLINICA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA NEL DAAT

Siamo partiti identificando il ruolo cruciale della AAT a livello tissutale e, più nello specifico, in sede polmonare dove svolge un'azione protettiva, respingendo l'attacco di enzimi proteolitici rilasciati dai neutrofili nel corso dei processi infiammatori. Venendo meno il suo scudo difensivo si instaura un progressivo e irreversibile danno del tessuto polmonare con conseguente ostruzione delle vie respiratorie fino al manifestarsi di un enfisema dall'esordio precoce (perlopiù in sede basale). Una condizione patologica, quella del DAAT, che purtroppo risulta essere sotto diagnosticata e le conseguenze di una diagnosi tardiva possono essere veramente gravi, anche perché l'unico trattamento attualmente disponibile è la terapia sostitutiva con AAT che permette di affrontare in modo diretto l'eziologia della patologia. Tra gli strumenti utili a identificare, monitorare e contenere la degradazione del parenchima polmonare ritroviamo il FEV<sub>1</sub> quale "gold standard" endpoint e marker di riferimento nella progressione dell'enfisema.

Eppure, questo parametro della funzionalità polmonare difetta di sensibilità nel tracciare rapidamente ed efficacemente la progressione della malattia. A questo punto subentra un esame di particolare efficacia, la tomografia computerizzata che non solo fornisce informazioni sul danno subito dai polmoni ma stabilisce dove effettivamente si è localizzata la degradazione enfisematosa e la sua progressione nel tempo. La superiorità del CT scan rispetto

al FEV<sub>1</sub> si esprime in primis nel predire la mortalità dei pazienti affetti da DAAT, suggerendo in parallelo come per loro una variazione nella densità polmonare a livello basale rappresenti un migliore indicatore di mortalità a lungo termine. Sia i dati ricavati da una survey clinica sia le valutazioni derivanti da uno studio epidemiologico retrospettivo dimostrano che la terapia sostitutiva con AAT andrebbe a ridurre il grado di incidenza e la gravità delle esacerbazioni. Proprio nell'intento di mostrare l'efficacia terapeutica mediante endpoint tradizionali (in particolare FEV<sub>1</sub> e mortalità) si renderebbe necessario condurre una più ampia campionatura e trial più estesi nel tempo. A limitare la realizzazione di questi studi clinici vi è però un dato di fatto inconfutabile: il DAAT è una patologia rara e che può richiedere decenni prima di manifestare la propria sintomatologia, pertanto risulta difficoltoso reclutare un numero adeguato di pazienti nell'ambito di un lungo trial con controllo placebo.

A dispetto delle premesse il trial randomizzato e con controllo placebo sulla terapia sostitutiva nel DAAT (studio RAPID) e il RAPID Extension hanno sfruttato la tomografia computerizzata quantitativa del torace come misurazione sensibile e specifica dell'estensione dell'enfisema [1]. I risultati raggiunti attraverso gli studi RAPID/RAPID Extension program hanno confermato i benefici forniti dalla terapia sostitutiva con AAT nel rallentare e modificare la progressione del DAAT, mettendo in evidenza come quanto prima si introduce il trattamento con terapia sostitutiva tanto più si allontana il rischio di incorrere in un decesso, un trapianto polmonare o invalidanti disturbi respiratori.

È importante anche mettere in evidenza alcune conclusioni raggiunte dal precedente studio condotto grazie al *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Registry* su pazienti con DAAT (n=1129):

- l'aver dimostrato che la terapia con AAT si associava a un ridotto tasso di mortalità (rischio relativo=0,64, 95% CI: da 0,43 a 0,94, p=0,02), con benefici ancor più tangibili in chi al basale presentava un FEV<sub>1</sub> % del predetto al di sotto del 50%;
- l'aver messo in correlazione la terapia sostitutiva a base di AAT con una migliore sopravvivenza per i pazienti che al basale presentavano un FEV<sub>1</sub>



% del predetto <20% (n=161), <30% (n=424) e del 30–65% (n=444;  $p < 0,0001$  per tutti); un beneficio che mancava nei pazienti che al basale registravano un FEV<sub>1</sub> % del predetto >65% (n=258;  $p=0,38$ ).

Comunque, attraverso uno studio clinico per cui valeva la mortalità come endpoint primario, si è stimato che 684 soggetti con DAAT e un FEV<sub>1</sub> al basale tra il 35 e il 49% del predetto richiedevano un follow-up di 5 anni per registrare una riduzione di mortalità del 40%. Un endpoint di particolare rilievo – che nel 2009 ha ricevuto l’avallo della FDA per l’appropriatezza clinica nel valutare l’impatto della terapia sostitutiva con AAT endovenoso sulla progressione patologica di un enfisema – è la tomografia computerizzata. La FDA lo ha individuato quale endpoint primario negli studi di Fase IV partendo da indagini che stabiliscono un nesso tra la densità polmonare (rilevata dalla CT ad alta risoluzione) e anatomia patologica, test di funzionalità polmonare e mortalità. I risultati suggeriscono che nel caso dei pazienti con DAAT una variazione nella densità polmonare in sede basale rappresenti un outcome migliore nel calcolo della mortalità a lungo termine, rispetto alle alterazioni nella porzione apicale o del polmone in toto. In tali pazienti tende a manifestarsi in età giovanile una forma di enfisema fortemente condizionante la loro qualità di vita, ancor prima che possa degenerare in una BPCO. Di fronte a un tale quadro clinico la terapia con AAT si propone quale baluardo terapeutico riducendo l’incidenza e la severità dell’esacerbazione patologica, rallentando la progressione dell’enfisema e migliorando il tasso di sopravvivenza dei soggetti. Si è anche potuto osservare nel corso dello studio RAPID/RAPID Extension program che i benefici di un recupero di funzionalità polmonare non interessavano il gruppo con trattamento ritardato dopo placebo: ciò avvalorava l’importanza della tempestività nell’applicare la terapia sostitutiva con AAT, al fine di minimizzare e/o ritardare l’esordio di conseguenze realmente deleterie per la salute dei pazienti con DAAT. La terapia sostitutiva con AAT a lungo termine offre reali benefici: riduzione delle debilitanti complicazioni respiratorie e molti più anni di vita, rispetto a chi deve sottoporsi a un trapianto polmonare. Dati clinici raccolti attraverso svariati studi mostrano senza ombra di dubbio che la terapia sostitutiva è in grado di mantenere i livelli di AAT richiesti per avere un effetto protettivo, in particolare un recente studio comparativo condotto da Ellis et al. [2] ne mostra la superiorità rispetto alla terapia standard sintomatica (la terapia sostitutiva con AAT è ormai in uso nel Nord America e in Europa Occidentale ma ancora non risulta essere disponibile in Gran Bretagna). Gli studi controllati randomizzati (RCTs) hanno ampiamente dimostrato,

grazie a misurazioni di tomografia computerizzata, i suoi benefici nel preservare la densità polmonare ma non si sono mostrati di sufficiente efficacia nell’individuare le differenze in mortalità o in progressione verso il trapianto polmonare, informazioni che si potrebbero invece ricavare ricorrendo a un’analisi retrospettiva. Nello specifico, lo studio di coorte qui proposto mette a confronto pazienti a cui era fornita la terapia standard e sostitutiva (gruppo in trattamento) con pazienti solo in terapia standard (gruppo di controllo), ponendosi specifici obiettivi:

- stabilire se la terapia sostitutiva con AAT migliori in tasso di mortalità i risultati riferiti ai pazienti affetti da un DAAT correlato a patologie polmonari;
- individuare se la terapia sostitutiva con AAT ritardi l’intervento di trapianto polmonare.

Il management della terapia sostitutiva con AAT prevede l’impiego di plasma umano – purificato e opportunamente trattato in modo da ridurre/inattivare i virus – in modo da fornire, somministrato settimanalmente per via endovenosa al fine di incrementare i livelli di AAT. I risultati conclusivi hanno chiaramente mostrato una migliore sopravvivenza tra i soggetti appartenenti al gruppo in trattamento rispetto al controllo corrispondente, con una differenza dell’11,5% (95% CI da 3,6 a 19,2;  $p < 0,001$ ); tra i pazienti sottoposti a un trapianto di fegato, entro 5 anni dal basale, troviamo il 58,5% del gruppo controllo contro il 13,3% del gruppo in trattamento. Ne consegue che la terapia sostitutiva si mostra di particolare efficacia nel rallentare la progressione della patologia polmonare, migliorando la qualità e la quantità degli anni di vita dei pazienti.

### **PROFILO DI EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA**

Il vantaggio della terapia sostitutiva con AAT si evince osservando il ridursi delle esacerbazioni patologiche severe e in parallelo dei costi derivanti dai ricoveri ospedalieri, come del resto emerge dallo studio multicentrico, osservazionale e retrospettivo sviluppato dal gruppo di lavoro di Barros-Tizón [3] e condotto su chi era stato in terapia con AAT per almeno 18 mesi. Nel complesso, si faceva riferimento a un totale di 127 pazienti di cui 75 avevano sperimentato almeno una esacerbazione nel periodo precedente alla terapia sostitutiva. Valutando l’incidenza delle esacerbazioni, si può osservare che nel corso del periodo di trattamento il numero medio per paziente si è ridotto sia nel totale della popolazione sia nella popolazione che ne era afflitta (media  $\pm$  SD:  $1,2 \pm 1,6$  versus  $1,0 \pm 2,2$  e  $2,0 \pm 1,6$  versus  $1,4 \pm 2,7$ , rispettivamente;  $p < 0,01$ ): in particolare, il numero medio delle esacerbazioni per paziente



sul totale dei pazienti si è ridotta dall' $1,2 \pm 1,6$  nel corso dei 18 mesi precedenti alla terapia con AAT, all' $1,0 \pm 2,2$  nei 18 mesi successivi all'avvio della terapia sostitutiva ( $p < 0,01$ ); dal  $2,0 \pm 1,6$  all' $1,4 \pm 2,7$  ( $p < 0,01$ ) nella popolazione con esacerbazioni. A fronte di questi e di svariati altri studi [4-9] non si può negare il fatto che la terapia sostitutiva con AAT sia ormai ampiamente accettata per efficacia, sicurezza e tollerabilità nei pazienti affetti da DAAT, con BPCO ed enfisema polmonare. I risultati di que-

sto studio prospettico confermano l'efficacia di una terapia cronica sostitutiva con AAT nella riduzione dell'incidenza di esacerbazioni gravi, con più bassi costi di ospedalizzazione e una concomitante ridotta somministrazione di farmaci.

Efficacia, sicurezza, risparmio nella spesa sanitaria: la terapia sostitutiva con Alfa-1 Antitripsina riassume in sé tutto questo offrendo una nuova prospettiva nei pazienti affetti da DAAT.

#### Bibliografia

1. Rahaghi FF, and Miravittles M; Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: a look at the evidence; *Respiratory Research* (2017) 18:10
2. Ellis P.R, Holm K, Choate R, Mannino D, Stockley R, Sandhaus R, Turner A.M; Comparison of outcomes in augmentation naïve and augmented patients with alpha-1 antitrypsin deficiency related lung disease; *European Respiratory Journal* 2019, 54: PA3383
3. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT; Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy; *Ther Adv Respir Dis*, 2012;6(2):67-78
4. Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist AS. Replacement therapy for hereditary alpha1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest*. 1994;105(5):1406–1410.
5. Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, Rennard SI, Crystal RG. Antielastases of the human alveolar structures. Implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest*. 1981;68(4):889–898.
6. Hubbard RC, Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*. 1988;84(6A):52–62.
7. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax*. 2006;61(12):1059–1064.
8. Tirado-Conde G, Lara B, Miravittles M. Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2(1):13–21.
9. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*. 1987;316(17):1055–1062.

