GLI EFFETTI BIOLOGICI DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA CON ALFA-1 ANTITRIPSINA A DOPPIO DOSAGGIO

a cura della Redazione

Rispetto alla broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) associata all'esposizione al fumo, gli individui affetti da deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) sembrano avere livelli più elevati di marcatori infiammatori sia nel fluido di lavaggio broncoalveolare (BALF) che nell'espettorato, e una maggiore prevalenza di iperreattività delle vie aeree oltre che di bronchiectasie. Per contenere queste manifestazioni patologiche in soggetti affetti da DAAT, la terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina (AAT) per via endovenosa è l'unica a mostrare una reale efficacia: la dose standard raccomandata (SD; 60 mg/kg/settimana) mira ad aumentare i livelli plasmatici di AAT al di sopra della soglia presunta di protezione (>11 μM), portando a un incremento dei livelli sierici di AAT fino a circa il 50% del normale.
I risultati dello studio clinico *RAPID* hanno confermato i benefici della terapia con SD di AAT nel rallentare la progressione dell'enfisema in termini radiologici, fornendo l'evidenza che si tratta di un trattamento farmacologico in grado di modificare la malattia associata al DAAT [1]. Tuttavia, i suoi effetti non sono stati rigorosamente dimostrati in caso di altri esiti clinici e nessuno studio randomizzato ha mai messo in evidenza alcun tipo di condizionamento esercitato dalla terapia con SD su una BPCO convenzionale (frequenza e gravità dell'esacerbazione; qualità della vita; declino della funzione polmonare o mortalità). Del resto, l'obiettivo di raggiungere il valore soglia di 11 μM si rivela essere ben al di sotto del range di normalità (20–53 μM). Inoltre, la variabilità clinica delle manifestazioni e della progressione della malattia nei soggetti in terapia suggerisce che la SD potrebbe non essere sufficiente per tutti i pazienti e che dosi più elevate potrebbero rivelarsi più benefiche. L'ipotesi proposta dallo studio di Campos et al. afferma che i pazienti con DAAT in terapia SD di AAT (60 mg/kg/settimana) potrebbero essere affetti da un'infiammazione sistemica e polmonare residua, una condizione che potrebbe essere ulteriormente migliorata con una dose più alta volta a riportare l'AAT a livelli fisiologici. In questo studio pilota prospettico e in aperto, sono stati valutati gli effetti biologici esercitati attraverso un mese di terapia con AAT a doppia dose (DD; 120 mg/kg/settimana) in soggetti con DAAT precedentemente sottoposti a terapia con SD: si è trattato di uno studio esplorativo utile a valutare la fattibilità e la legittimità nel condurre ulteriori sperimentazioni terapeutiche con AAT a dosi più elevate di quelle standard.

METODI:

Pazienti e farmaci

Nel trial clinico sono stati inclusi pazienti di età compresa tra i 18 e i 75 anni, con una diagnosi clinicamente sintomatica di BPCO e DAAT, sottoposti a terapia SD di AAT (60 mg/kg/settimana) per almeno un mese prima dell'ingresso nello studio.
È importante notare che tutti i pazienti hanno assunto farmaci standard per la BPCO – tra cui almeno un broncodilatatore a lunga durata d'azione e un corticosteroide per via inalatoria – per almeno un mese prima di entrare nello studio in oggetto. I pazienti che hanno subito un'esacerbazione durante la Fase 1 (cioè nel corso della terapia SD) sono stati sottoposti a terapia SD fino ad almeno un mese dopo la risoluzione dell'episodio, prima di iniziare il protocollo di studio.

Outcomes

L'outcome primario è stato identificato nel cambiamento dei marker infiammatori polmonari rilevati nel BALF; gli esiti secondari sono stati invece definiti attraverso il miglioramento dei marker infiammatori sierici/plasmatici oltre che di quelli di degradazione dell'elastina nel siero e nel BALF.

Sicurezza

Tutti i soggetti sono stati attentamente monitorati per gli eventi avversi (AEs) e gli eventi severi (SAEs) caratterizzati sulla base della loro gravità, severità e alla correlazione con la somministrazione della terapia di AAT a 120 mg/kg/settimana.

Procedure

I partecipanti già sottoposti a terapia SD sono successivamente entrati in un protocollo a tre fasi: 4 settimane di terapia SD di AAT (60 mg/kg/settimana), seguite da 4 settimane di terapia DD di AAT (120 mg/kg/settimana), e terminando con 4 settimane in cui i soggetti sono tornati al dosaggio standard (60 mg/kg/settimana).
Alla fine di ogni fase i pazienti sono stati sottoposti a una broncoscopia e al campionamento del plasma, rilevandone i livelli sierici più bassi di AAT con la terapia a dosaggio standard o a dosaggio raddoppiato.
Le procedure applicate dal protocollo clinico vengono descritte in modo dettagliato nella Figura 1.

Settimana dello studio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Giorno dello studio	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
60 mg/kg/settimana (SD)					120 mg/kg/settimana (DD)				60 mg/kg/settimana (SD)				
Dose AAT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Prelievo di sangue			X		X		X		X		X		X
					↑				↑				↑
					Broncoscopia e campionamenti sierici a valle								

AAT = alfa-1 antitripsina; DD = doppia dose; SD = dose standard.

Figura 1 - Sintesi delle procedure di studio

RISULTATI

La terapia DD ha riportato l'AAT a livelli normali

La terapia con DD AAT è in grado di condurre verso livelli sierici di AAT più vicini a quelli dei soggetti sani (ovvero con un range normale di 20-53 µM). I livelli più bassi di AAT sono aumentati da 16,7±2,3 µM con la terapia SD a 27,2±5,0 µM con la terapia DD (Figura 2), e sono tornati al basale (16,0±2,6 µM) dopo la reintegrazione della terapia SD.

La terapia DD aumenta l'attività antiproteasica e diminuisce la degradazione dell'elastina nei soggetti con DAAT che ricevono la terapia SD

Rispetto ai valori al basale durante la terapia SD, il trattamento con la terapia DD ha prodotto una significativa riduzione dell'attività delle serina-proteasi nel BALF (in particolare la elastasi neutrofila NE e la catepsina G) (Figura 2A). I livelli di NE si sono ridotti da 3,32±0,86 nM dopo la terapia SD a 1,61±0,29 nM nel corso della terapia DD (P=0,008), mentre in parallelo la catepsina G è passata da 247,00±60,37 nM a 56,32±15,28 nM (P=0,005).

L'attività di queste proteasi nel BALF ha cominciato ad aumentare (anche se non in modo significativo) a 4 settimane dalla ripresa della terapia SD con livelli di NE e catepsina G rispettivamente di 1,75±0,33 nM e 86,06±26,43 nM, il che suggerisce un possibile "effetto di trascinamento" (carryover) della terapia DD [2]. Anche i livelli plasmatici di Aα-Val^{360} (un marker specifico dell'attività in vivo della elastasi neutrofila) sono stati significativamente ridotti con la terapia DD: da 10,15±1,19 nM dopo la terapia con SD a 7,89 ±0,57 nM a seguito della terapia DD (P=0,016) (Figura 2B); questo indicatore è aumentato di nuovo un mese dopo la ripresa della terapia SD.

L'aumento dei livelli di AAT con la terapia DD ha anche prodotto una significativa riduzione dei marker locali correlati alla degradazione dell'elastina. Infatti, nel BALF i livelli di desmosina/isodesmosina (DES/IDES) sono scesi dopo la terapia con DD (0,65±0,34 pg/mg di proteina rispetto a 3,74±3,7 pg/mg di proteina con la terapia SD; P=0,050) ed è stato notato un possibile effetto carryover, perché i livelli un mese dopo la ripresa della dose standard erano bassi come dopo un mese di terapia DD. Nel plasma, tuttavia, non si sono osservati cambiamenti nel parametro DES/IDES con la terapia DD rispetto al basale (0,38±0,03 ng/ml e 0,42±0,03 ng/ml, rispettivamente; P=0,493).

La normalizzazione dei livelli di AAT riduce l'infiammazione alle vie respiratorie nei soggetti DAAT in terapia SD

Le concentrazioni nel BALF di svariate citochine, chemochine e fattori di crescita si sono ridotte in modo significativo dopo la somministrazione di un dosaggio pari a 120 mg/kg/settimana di AAT.

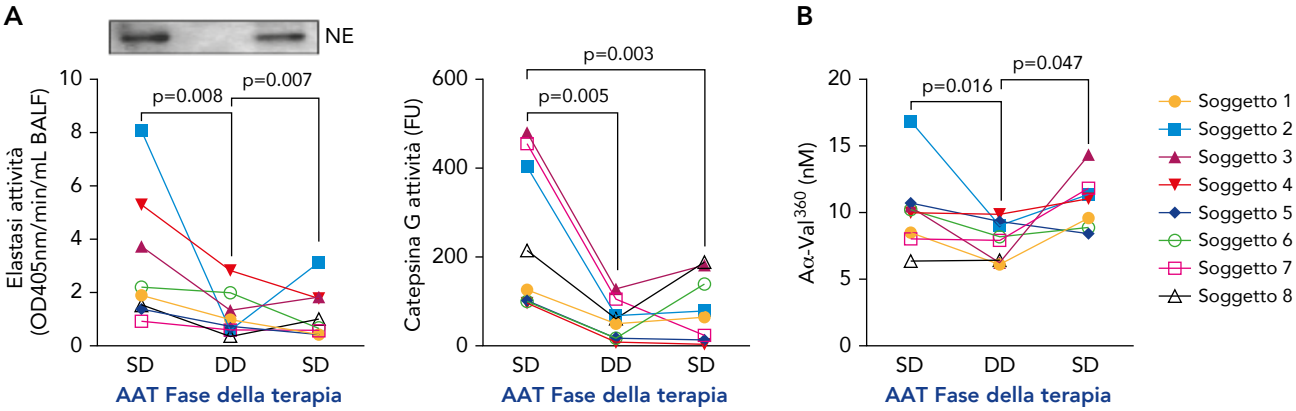
La terapia DD ha indotto una marcata downregulation di alcuni particolari marker infiammatori, tra cui interleuchine e citochine che influenzano la via di segnalazione Jak-STAT (Janus chinasi-trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione), il TNFα e la via di segnalazione T-cell receptor. Inoltre, la terapia DD ha anche fortemente condizionato le citochine coinvolte nella migrazione dei macrofagi, nel reclutamento degli eosinofili, nell'immunità umorale e acquisita, nell'attivazione dei neutrofili e nella cachessia.

Sicurezza

Durante lo studio, tre soggetti hanno sperimentato eventi severi avversi tali da richiedere una valutazione medica urgente o un ricovero ospedaliero.

Si trattava in ogni caso di esacerbazioni respiratorie acute o possibili complicazioni correlate alla broncoscopia e non alla somministrazione di una terapia a doppio dosaggio di AAT.

Sono stati segnalati sette eventi avversi minori in sei pazienti, nessuno dei quali è stato giudicato corre-



Attività delle serina-proteasi nel fluido di lavaggio broncoalveolare (BALF) (attività di elastasi e catepsina G) e nel plasma (Aα-Val360). Otto soggetti con deficit di AAT (alfa-1 antitripsina) e malattia polmonare cronica ostruttiva a dose standard (SD) (60 mg/kg/settimana; Zemaira, CSL Behring) sono stati sottoposti a campionamento BALF e plasmatico dopo 4 settimane di SD, 4 settimane di doppia dose (DD), e infine 4 settimane di terapia con SD. (A) Le attività di elastasi e catepsina G sono state misurate in BALF. (B) Aα-Val360 è stato misurato nel plasma. Immunoblot rappresentativo per l'elastasi neutrofila in campione di BALF da ogni soggetto. I grafici sono rappresentati come risposta individuale di ciascun soggetto alla terapia AAT; ogni misurazione eseguita tre volte (n = 8 per gruppo). NE = elastasi neutrofila.

Figura 2

lato alla somministrazione della terapia DD di AAT ma più probabilmente in relazione alle procedure di studio.

DISCUSSIONE

Lo studio qui proposto descrive l'impatto esercitato dalla "normalizzazione" dei livelli di AAT su svariati parametri biologici implicati nello sviluppo e nella progressione della BPCO in soggetti affetti da DAAT. Anche se questi soggetti stavano già ricevendo la terapia sostitutiva secondo il dosaggio attualmente approvato di 60 mg/kg/settimana (terapia SD), è stato messo in evidenza come tali pazienti mostrassero comunque un'infiammazione residua e una degradazione dell'elastina su cui si può intervenire in modo positivo aumentando il dosaggio di AAT.

La terapia DD (120 mg/kg/settimana) porta a livelli sierici di AAT simili a quelli osservati in individui non carenti di AAT e può essere somministrata senza che si registrino eventi avversi importanti [3].

La trattazione clinica proposta da Campos et al. è riuscita a dimostrare che, anche con solo un mese di infusioni endovenose settimanali a doppio dosaggio di AAT, si possono ottenere riduzioni significative dell'attività delle serina-proteasi nel BALF e nel plasma, a testimonianza di una ridotta degradazione locale dell'elastina a livello polmonare. In combinazione con la diminuzione dei marker di infiammazione delle vie aeree, questi risultati suggeriscono che la terapia DD può avere un più pronunciato impatto sul rallentamento della progressione della malattia nei soggetti con DAAT rispetto alla classica terapia SD.

Le osservazioni tratte dal presente studio evidenziano che il presunto valore protettivo di 11 µM, proposto come obiettivo della terapia, dovrebbe essere rivisto e che i soggetti con DAAT che necessitano di terapia dovrebbero essere trattati preferibilmente con un regime volto effettivamente a normalizzare i livelli di AAT. Già di per sé la terapia sostitutiva con dosaggio standard mostra il beneficio di condurre a un rallentamento nella progressione dell'enfisema e il conseguente declino della funzione respiratoria ma - al fine di ridurre il più possibile eventuali esacerbazioni e di consentire il ripristino dei livelli ottimali di AAT – di certo una terapia sostitutiva con un dosaggio maggiore consentirebbe di meglio adeguarsi alle esigenze cliniche del singolo individuo. La terapia a doppio dosaggio si rivela in grado di ridurre significativamente una vasta gamma di questi marker infiammatori nel BALF, principalmente legati al reclutamento e all'attivazione delle cellule immunitarie, confermando così il ruolo immunomodulatorio e antinfiammatorio di rilievo esercitato dalla AAT.

CONCLUSIONI

Nel complesso, lo studio in oggetto ha confermato che la terapia a doppio dosaggio con AAT è ben tollerata dai soggetti affetti da DAAT, con il vantaggio

di ripristinare livelli sierici di AAT al di sopra di 25 μM (considerando come valori normali dei soggetti senza DAAT 20–53 μM). Ciò si traduce in una significativa riduzione dei livelli delle serina-proteasi circolanti e delle vie aeree, una rallentata degradazione dell'elastina nel polmone e una diminuzione dell'infiammazione a livello dell'apparato respiratorio, rispetto alla terapia con dosaggio standard. La classica concentrazione di soglia "protettiva" di AAT potrebbe richiedere una nuova valutazione, alla luce del fatto che un dosaggio AAT più elevato rispetto a quello attualmente raccomandato sembra portare a maggiori benefici clinici.

Bibliografia

1. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al.; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe a1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;386:360–368.
2. Carter RI, Ungurs MJ, Pillai A, Mumford RA, Stockley RA. The relationship of the fibrinogen cleavage biomarker Aa-Val360 with disease severity and activity in a1-antitrypsin deficiency. Chest 2015;148: 382–388.
3. Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, Strange C, Chen J, Griffin R, et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg we eklyintravenousinfusionsofalpha-1proteinaseinhibitorinalpha- 1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). COPD 2013;10:687–695.

Commento a: Campos M.A. et al;

- The biological effects of double-dose Alpha-1 Antitrypsin augmentation therapy: a pilot clinical trial; American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; 2019 Aug 1;200(3):318-326.