

## TERAPIA SOSTITUTIVA NEL DAAT: EFFICACIA BIOCHIMICA E/O EFFICACIA CLINICA?

a cura della Redazione

Il deficit di alfa1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica rara che determina la comparsa di enfisema polmonare e danni al fegato nelle sue forme più gravi.

La terapia sostitutiva con alfa1 antitripsina (AAT) esogena fu approvata inizialmente valutando la sicurezza e il dosaggio utile a ripristinare lo squilibrio proteasi/antiproteasi dovuto al DAAT. Oggi, grazie ai risultati dei nuovi trial clinici che hanno dimostrato un rallentamento significativo della progressione dell'enfisema, si è aperto un dibattito per valutare se sia corretto passare da una 79<sup>o</sup> efficacia biochimica ad una efficacia clinica. La seguente review si è proposta di affrontare questo paradigma ponendo come obiettivo principale della terapia proprio la riduzione del deterioramento del tessuto polmonare,

utilizzando le attuali conoscenze per aiutare i clinici ad affrontare processi decisionali nella gestione del paziente con DAAT e promuovere la ricerca in questo ambito.

### EFFICACIA BIOCHIMICA: LIVELLO SIERICO COME SOGLIA "PROTETTIVA"

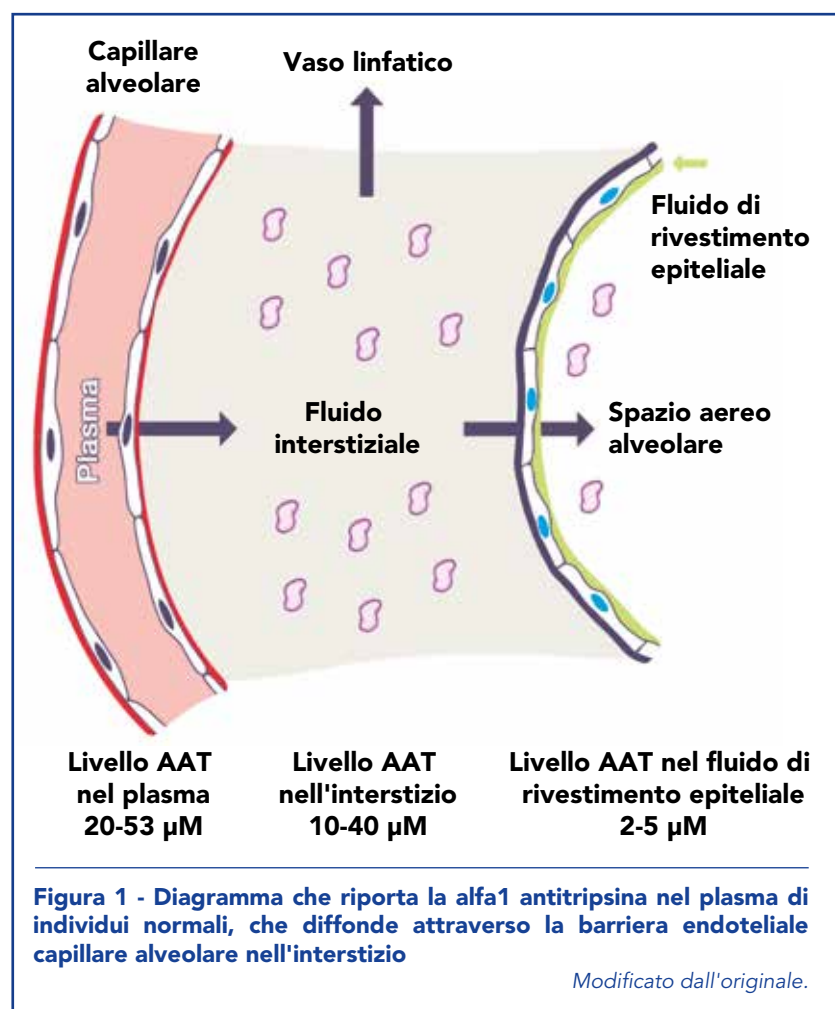
Nel 1987 la terapia sostitutiva endovenosa per pazienti con DAAT fu approvata basandosi molto semplicemente sull'efficacia biochimica, ripristinando i livelli di AAT circolante. Si notò che la quantità di AAT sierica era proporzionale alla quantità che passava attraverso il fluido di rivestimento epiteliale alveolare e che inibiva l'elastasi neutrofila (Figura 1). Si definì come livello sierico "protettivo" minimo quello di 11  $\mu\text{mol}$  (corrispondenti a 80 mg/dl con immunodiffusione radiale o 50 mg/dl con tecnica nefelometrica).

Dobbiamo però ricordare che questo livello fu ricavato da dati epidemiologici e non attraverso lo studio di pazienti con DAAT.

Infatti, quello che questa presunta soglia protettiva rappresenta davvero è un livello in cui è più probabile sviluppare l'enfisema. In realtà quindi i livelli di AAT rilevati ed associati ai diversi genotipi rappresentano più delle "soglie di rischio" piuttosto che livelli di protezione.

Ad oggi infatti non conosciamo ancora la soglia che identifica la risposta terapeutica ottimale in termini di progressione dell'enfisema; sappiamo soltanto, come dimostrato nello studio Rapid, che maggiore è il livello di AAT raggiunto dalla terapia sostitutiva e maggiore è il rallentamento della patologia polmonare.

Sulla base del valore di 11  $\mu\text{mol}$  fu stabilito che la terapia sostitutiva dovesse essere su base settimanale con una dose pari a 60 mg/kg perché in grado di mantenere i livelli sierici al di sopra di questa soglia, oggi definita di "alto rischio". Interessante notare come questi studi riportarono che erano necessari ben 3-4 litri di plasma umano per ottenere 4 gr di AAT per infusione.



## **EFFICACIA CLINICA: UN CAMBIAMENTO DI PROSPETTIVA**

Gli studi clinici, che si sono succeduti dopo il 1990, hanno portato risultati significativi a favore della terapia sostitutiva non solo in termini di riduzione delle esacerbazioni, di un miglioramento della funzionalità polmonare e della sopravvivenza ma anche in termini di rallentamento della perdita di densità polmonare misurata tramite densitometria TC. Oggi, somministrando AAT esogena non solo siamo in grado di ripristinare l'efficacia biochimica della proteina ma è dimostrato che questo trattamento determina un cambiamento della progressione naturale dell'enfisema associato al DAAT con un impatto positivo nella prognosi a lungo termine.

Di conseguenza, l'obiettivo della somministrazione esogena di AAT dovrebbe essere modificato, passando dalla ricerca di una più semplice efficacia biochimica alla ricerca di un concreto impatto clinico in termini di prevenzione del deterioramento polmonare e rallentamento della progressione dell'enfisema. Questo cambiamento di obiettivo pone per gli autori una serie di domande legate non solo al dosaggio corretto e al livello sierico da raggiungere ma anche alle sue indicazioni, alla somministrazione e alla frequenza. Di seguito ne riportiamo alcune:

### **ETÀ**

Ad oggi sono pochi i dati relativi all'utilizzo della terapia sostitutiva su pazienti molto giovani (<18 anni) e su pazienti molto anziani (>70-80 anni). Le controversie e i dubbi nascono soprattutto per quest'ultimi perché a questa età, seppure la terapia sostitutiva ripristini efficacemente l'attività antielastasica di AAT, non siamo in grado di stabilire quanto l'enfisema possa progredire e quale sia la finestra di tempo disponibile per il paziente.

Molte comorbidità e circostanze sociali presenti in questi pazienti possono influenzare la decisione di iniziare il trattamento, pertanto è necessario che la decisione venga concordata fra paziente e clinico. In ogni caso, lo screening nella ricerca del DAAT dovrebbe essere effettuato anche nei pazienti molto anziani per avere la possibilità di diagnosticare la condizione genetica nei parenti più giovani.

### **MUTAZIONI**

È interessante notare che negli studi fatti, i criteri di inclusione erano focalizzati sul livello sierico e sulla presunta soglia protettiva, non sulla mutazione; infatti, sebbene la terapia sostitutiva abbia una efficacia biochimica in tutte le mutazioni, furono reclutati per semplicità quelli con la mutazione più frequente e con livelli sierici associati ad enfisema, la ZZ. In un recente studio clinico sono stati inclusi anche pazienti con genotipo diverso da ZZ (7%) senza però

separarli nell'analisi dei dati.

Rimane quindi importante sottolineare che il trattamento, quando si mira all'efficacia biochimica, è efficace nei pazienti con DAAT indipendentemente dalla mutazione associata.

### **FEV1**

Il ruolo del FEV1 nella valutazione della gravità della BPCO o dell'enfisema è oggi sempre più marginale mentre la DLCO rappresenta un marker più sensibile nel rilevare la patologia e nel seguirne la progressione. Purtroppo, nonostante questo, ancora oggi la terapia sostitutiva con AAT continua ad essere considerata una opzione terapeutica in base ai valori di FEV1 del paziente. Quindi, se oggi l'obiettivo del clinico è trattare l'enfisema piuttosto che raggiungere l'efficacia biochimica, sarebbe auspicabile l'utilizzo della capacità di diffusione piuttosto che il FEV1.

### **DOSE E FREQUENZA INFUSIONI**

Il dosaggio di 60 mg/kg e la frequenza settimanale delle infusioni di AAT sono basati sull'emivita di questa proteina e sull'efficacia biochimica delle prime preparazioni.

La frequenza in alcuni casi può essere portata a ogni due settimane con un doppio dosaggio che ha dimostrato di mantenere l'efficacia biochimica e di essere sicuro e più confortevole per il paziente.

Il recente studio RAPID ha però evidenziato come una maggiore concentrazione sierica raggiunta dai pazienti in seguito alla terapia sostitutiva sia correlata ad un maggiore impatto sul declino della densità polmonare, dimostrando ancora una volta come 11  $\mu\text{mol}$  non possa essere considerata una soglia protettiva.

Inoltre, la dose settimanale di 120 mg/kg (il doppio rispetto allo standard) ha dimostrato di essere sicura, ben tollerata e permette ai pazienti di avvicinarsi ad un livello sierico di AAT più fisiologico.

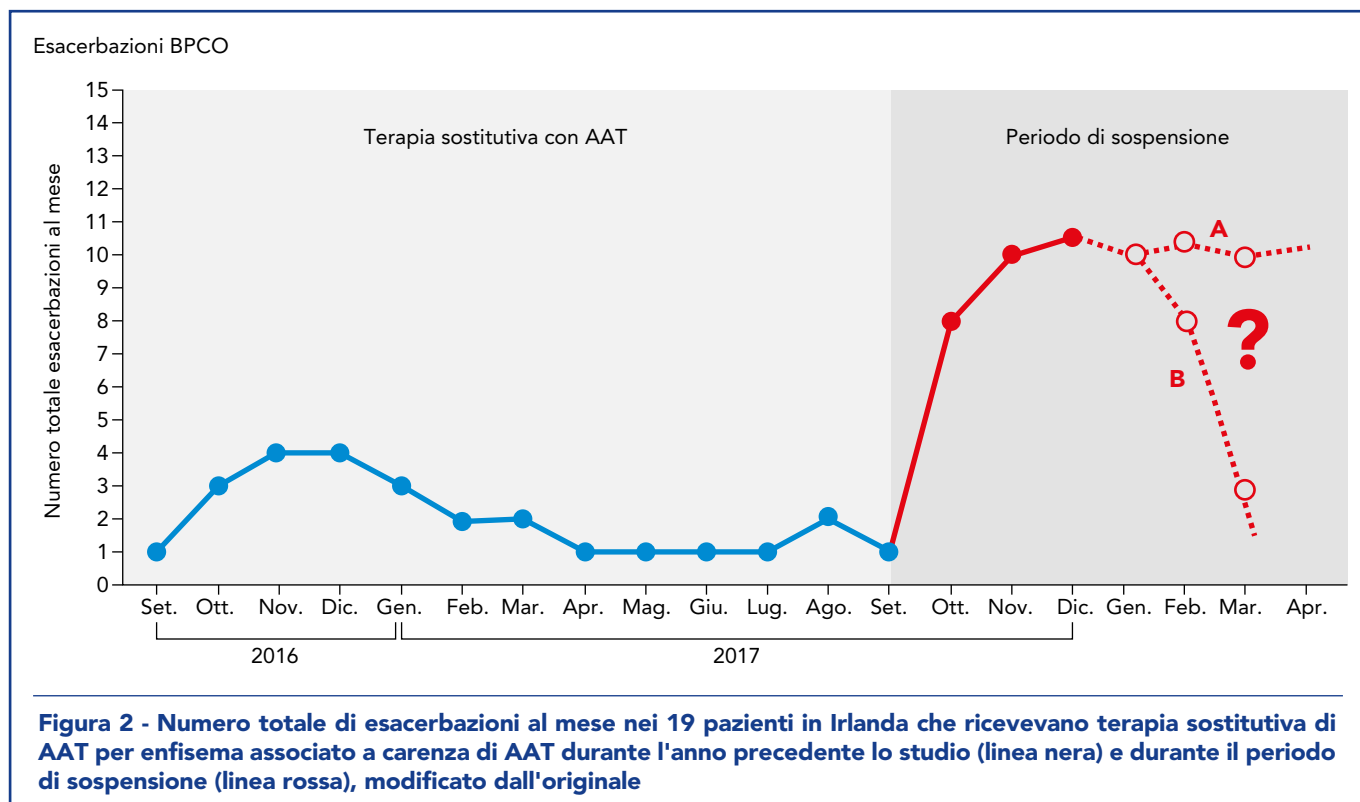
### **FOLLOW-UP**

Se lo scopo del clinico fosse quello di ottimizzare dose e frequenza in ottica di efficacia biochimica, misurare i livelli sierici di AAT durante le prime somministrazioni rimane l'unico modo per capire come i pazienti rispondono ad altri regimi terapeutici differenti da quello settimanale.

Se invece si punta ad ottenere una efficacia clinica sono necessarie altre informazioni per valutare la reale progressione dell'enfisema nel tempo.

Inoltre, per poter garantire che la concentrazione di AAT rimanga costante è necessario non interromperla, evitando così un aumento della frequenza delle esacerbazioni e dei livelli di marker infiammatori (Figura 2).





## IL FUTURO: IL CAMBIAMENTO DEL PARADIGMA

Oggi la diagnosi parte dai livelli di AAT nel sangue, un approccio che lascia alcune incognite visto che molti pazienti con le stesse mutazioni mostrano diversi quadri patologici e diversi livelli di proteina circolante.

In questo contesto, la valutazione dell'attività anti-elastica potrebbe essere di aiuto per fornire un'idea più chiara sullo sviluppo della patologia polmonare soprattutto perché sono state descritte mutazioni che comportano un livello sierico normale ma con una ridotta capacità di inibire le elastasi. In questo modo si arriverebbe ad una diagnosi più approfondita e ad ottenere maggiori informazioni

sulla gravità di casi specifici, stabilendo l'impatto sul deterioramento a lungo termine della densità polmonare.

Alla luce delle nuove evidenze potrebbe essere importante affrontare un nuovo dibattito: lo screening di DAAT dovrebbe basarsi solo sul dosaggio ematico o l'attività anti-elastica di AAT dovrebbe essere affiancata come un marker complementare nel rischio di coinvolgimento polmonare?

Le iniziative delle multinazionali farmaceutiche nella ricerca clinica apriranno la strada verso conoscenze più approfondite sul DAAT, che si tradurranno in un approccio terapeutico in questi pazienti sempre più personalizzato.

Commento a:

- Lopez-Campos J, Carrasco Hernandez L, Caballero Eraso C; Implications of a change of paradigm in alpha1 antitrypsin deficiency augmentation therapy: from biochemical to clinical efficacy; J Clin Med. 2020 Aug; 9(8): 2526.

