

Relazione della Commissione di specialisti in Allergologia e Immunologia Clinica su richiesta della Commissione del PTOTP per il principio attivo Icatibant

L'angioedema dovuto a deficit ereditario di C1 inibitore (C1-INH), o Hereditary Angioedema (HAE) nella nomenclatura anglosassone, è una malattia rara, con possibile pericolo di vita e invalidante che si manifesta con attacchi intermittenti di edema sottocutaneo e/o sottomucoso che interessano le alte vie respiratorie, la cute e il tratto gastroenterico..

E' un angioedema mediato dalla bradichinina che può presentarsi per deficit o difettoso funzionamento del C1-INH.

Sono state definite tre forme di Angioedema Ereditario (AEE) :

Tipo1 (AEE-1): caratterizzato da livelli bassi antigenici e funzionali di C1-INH.

Tipo2 (AEE-2): caratterizzato da alterazione funzionale del C1-INH con livelli normali (o elevati) di C1-INH antigenico.

Tipo 3 (AEE-3): con valori normali di C1-INH antigenico e funzionale.

L'AEE dovuto a deficit o alterazione funzionale del C1-INH è una malattia rara che colpisce approssimativamente 1:50.000 individui e ha una trasmissione genetica autosomica dominante. L'AEE di tipo 1 e 2 è provocato da una vasta varietà di mutazioni del gene SERPING1, che codifica per il C1-INH. In circa il 20-25% dei casi la mutazione de novo del SERPING1 è responsabile per la malattia.

Il C1-INH è un membro della superfamiglia degli inibitori delle proteasi seriche (serpin), il maggiore inibitore di diverse proteasi del complemento (C1r, C1s e delle proteasi seriche 1e e 2 associate alla lectina a legame con il mannosio) , del sistema proteasico di contatto (kallikreina plasmatica e fattore della coagulazione XIIa) e inibitore relativamente minore della proteasi plasmatica fibrinolitica e del fattore proteasico XIa della coagulazione.

Dati clinici e di laboratorio hanno dimostrato che la bradichinina è il principale mediatore dell'edema nell'AEE di tipo 1 e 2. La bradichinina ha il ruolo importante di mantenere la normale omeostasi, risposta immune, infiammazione, tono vasale e permeabilità vasale. L'effetto della bradichinina nell'aumentare la permeabilità vascolare tipica dell'angioedema è mediato principalmente attraverso il recettore B2 della bradichinina.

Mutazioni del fattore XII sembrerebbero responsabili dell'AEE di tipo 3. L'anomalia genetica di questi soggetti non è ancora stata ben definita e quindi la diagnosi richiede una storia familiare di angioedema. Vi sono comunque evidenze cliniche di un possibile ruolo della bradichinina nell'AEE-3.

L'AEE di tipo 1 o 2 dovrebbe essere sospettato in presenza di storia di episodi ricorrenti di angioedema soprattutto in assenza di pomfi.

A conferma si indaga per:

- una storia familiare di angioedema
- comparsa dei sintomi nell'infanzia/adolescenza

- episodi ricorrenti di coliche addominali
- episodi di edema delle alte vie respiratorie
- scarsa risposta agli antistaminici, corticosteroidi o adrenalina
- presenza di segni o sintomi prodromici prima dell'angioedema.

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

In presenza di sospetto diagnostico di AEE di tipo 1 o 2 (p.es angioedema ricorrente in assenza di causa nota) è necessario valutare:

-livelli ematici di C4 (utile quale test di screening da ripetere durante l'attacco acuto) da considerarsi a bassa sensibilità e specificità.

-C1-INH proteico. E' carente in soggetti con AEE-1 e in caso di deficit acquisito di C1-INH ma normale nei soggetti con AEE-2

-C1-INH funzionale è diminuito in soggetti con AEE-1 e AEE-2 da deficit acquisito di C1-INH.

Se tali esami risultano alterati è opportuno ripeterli per confermare la diagnosi.

In alcuni casi la valutazione dei livelli di C1q può essere utile per escludere l'angioedema acquisito (p.es. da Ace-inibitori, linfomi, gammopatie monoclonali) soprattutto in caso d'insorgenza di angioedema dopo i 40 anni.

E' possibile in casi rari sequenziare il gene SERPING1 per la diagnosi di AEE1 e 2 e sequenziare il gene per il fattore XII per la diagnosi di AEE-3.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale dell'AEE di tipo 1 e 2 include la differenziazione con l'AEE 3 (p.es. AEE con livelli normali di C1INH), il deficit acquisito di C1-INH, l'angioedema indotto dagli ACE-inibitori, l'angioedema indotto dai mediatori liberati dalle mast-cellule (p.es. orticaria cronica spontanea, angioedema allergico) solitamente associato alla presenza di pomfi e arrossamenti cutanei sensibile al trattamento con antistaminici, corticosteroidi e adrenalina.

TRATTAMENTO DELL'AEE "On-demand"

Tutti gli attacchi di angioedema che provocano debilitazione e disfunzione e che coinvolgono il viso, il collo e l'addome dovrebbero essere trattati al bisogno e quanto precocemente possibile.

Gli attacchi che coinvolgono le vie aeree superiori possono provocare asfissia (che può richiedere intubazione o tracheotomia). Gli attacchi che provocano coliche addominali sono dolorosi e debilitanti. L'angioedema che interessa le mani e i piedi provoca impedimento funzionale.

I presidi terapeutici a disposizione per gli attacchi dovuti ad AEE sono il C1-INH, l'ecallantide e l'icatibant.

Tutti i pazienti con AEE di tipo 1 e 2 dovrebbero essere educati alla somministrazione domiciliare e/o all'auto somministrazione del trattamento una volta confermata la diagnosi di deficit di C1-INH.

Il trattamento con concentrato di C1-INH colma il deficit proteico, causa dell'AEE di tipo 1 e 2. Il concentrato di C1-INH esogeno inattiva il C1r e il C1q regolando l'attivazione dei sistemi a cascata coinvolti nella produzione della bradichinina.

-C1-INH derivato dal plasma (pdC1-INH)

è ottenuto dal sangue umano e una unità è equivalente al C1-INH contenuto in 1 ml di plasma umano (270 mg/L).

I prodotti commercializzati in Europa sono il Berinert (20 U/kg di peso corporeo) da somministrare lentamente per via endovenosa, Cetor e Cynryze (1000 U) da somministrare lentamente e.v. Talvolta si può manifestare tachifilassi evidenziata dalla necessità di somministrare dosi sempre crescenti per prevenire gli attacchi quando è somministrato a uso profilattico.

-C1-INH ricombinante

E' il Ruconest (50/U kg di peso corporeo) da somministrare lentamente e.v. E' ottenuto dal latte secreto dalla ghiandola mammaria di conigli transgenici. Prima di avviare tale trattamento è necessario verificare l'assenza di IgE specifiche per epitelio di coniglio. Questo dosaggio dovrebbe essere ripetuto annualmente o dopo 10 trattamenti.

-Inibitori della kallikreina

L'unico preparato è l'ecallantide (30 mg), da somministrare sottocute. E' prodotto dal lievito di *Pichia pastoris* e ha una emivita di 2 ore. La grandezza del peptide e la sua estraneità possono provocare la comparsa di IgG e IgE . Inoltre sono stati riportati anticorpi verso il lievito utilizzato nella sua produzione. In circa il 29% dei pazienti una seconda dose di farmaco è necessaria entro sei ore dall'attacco di angioedema.

-Antagonisti del recettore della bradichinina : ICATIBANT

L'Icatibant è un antagonista selettivo e competitivo del recettore di tipo 2 (B2) della bradichinina. Si tratta di un decapeptide sintetico con una struttura simile a quella della bradichinina, ma con 5 aminoacidi non proteino-genici. Nell'AEE le aumentate concentrazioni di bradichinina rappresentano il mediatore chiave nella patogenesi della sintomatologia clinica. E' disponibile in confezioni da 30 mg quale soluzione iniettabile sottocute in una siringa preriempita da 3 ml (10 MG /ML) da somministrare al primo manifestarsi dell'attacco di angioedema ereditario. Icatibant ha una emivita di 1-2 ore. La sicurezza e tollerabilità sono buone. Solitamente nel sito di inoculazione si verificano reazioni locali quali eritema, pomfi, prurito e bruciore. Non sono state riportate reazioni allergiche. E' stato riportato che circa il 10% dei pazienti trattati con Icatibant ha necessitato una seconda dose del farmaco 10-27 ore dopo l'insorgenza dell'attacco di angioedema per la ricomparsa dei sintomi.

TRATTAMENTO PROFILATTICO DELL'AEE

Non esiste un vero e proprio trattamento profilattico sia breve che a lungo termine per evitare l'insorgenza di AEE di tipo 1 e 2.

Profilassi "short term". Sono a rischio di insorgenza di attacchi acuti di angioedema i traumi fisici e gli stress emotivi anche prima di interventi chirurgici. Questi attacchi si verificano di solito dopo 4-30 ore dall'intervento. Gli interventi al cavo orale sono considerati altamente rischiosi per l'insorgenza di attacchi gravi poiché l'angioedema solitamente avviene nelle aree limitrofe all'intervento. In presenza di presidi terapeutici on-demand la profilassi può essere evitata poiché non vi sono evidenze di una sua utilità.

In questo caso devono essere disponibili 2 dosi o di concentrato di C1-INH, o ecallantide o Icatibant.

Profilassi "long-term".

E' possibile con:- pd-C1-INH da somministrare 2 volte a settimana per la breve emivita del C1-INH. Il dosaggio e la frequenza di somministrazione potrebbe richiedere degli aggiustamenti. Prima di avviare tale trattamento profilattico è necessario eseguire le vaccinazioni per virus epatitici A,B, ed esami ematochimici per escludere infezioni da epatite C,E, HIV, parvovirus, da ripetere annualmente.

- derivati androgeni correlati però ad un elevato rischio di epatotossicità, dislipidemie, e virilizzazione nelle donne con dismenorrea, acne e depressione.

- antifibrinolitici (quali l'acido tranexamico) non sono raccomandati per mancanza di dati di supporto riguardo la loro efficacia

Preparati per la terapia "on demand" devono però essere disponibili poiché non è possibile escludere l'occorrenza di attacchi acuti.

Dalla valutazione di quanto sopra riportato, tratto dalla letteratura aggiornata internazionale, la Commissione propone che:

-Icatibant possa essere consigliato ai soggetti con diagnosi di AEE per i vantaggi relativi alla più agevole somministrazione e/o auto-somministrazione sottocutanea, in situazioni correlate all'AEE con pericolo di vita per asfissia o notevole disabilità, e non e.v come necessitano gli altri preparati presenti in commercio.

La Commissione, inoltre, raccomanda fortemente la prescrizione di una singola fiala di Icatibant, da consegnare al paziente con diagnosi di AEE, poiché tale somministrazione, come riportato, permette una copertura prima di una eventuale riacutizzazione di almeno 10-27 ore. Dopo la somministrazione s.c. è infatti consigliabile che il paziente si rivolga al più vicino P.S.

La Commissione:

Prof.ssa Luisa Ricciardi

Dr. Nino Arena

Dr Carmelo Levanti

