

# È POSSIBILE MIGLIORARE LA GESTIONE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA DEL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA IN AMBITO EXTRA-OSPEDALIERO?

Filippo Biagini, Giulia Palmiotto, Sara Menandro, Alessandra Rossoni, Dardan Drugzani, Sabrina Rocca, Nicoletta Bertinelli, Rossana Figini, Luciana Fedi, Cocchi Roberto, Iuliano Antonio  
Ospedale di Circolo di Busto Arsizio - ASST Valle Olona (Busto Arsizio)

## INTRODUZIONE

Nel caso in esame viene descritta la gestione attuale della terapia sostitutiva di alfa-1 antitripsina (DAAT) all'interno della UOC di Pneumologia della ASST-Valle Olona ed i possibili sviluppi futuri con un maggior coinvolgimento del territorio.

## LA GESTIONE DELLA SOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

Il deficit severo di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una patologia a carattere ereditario con una prevalenza in Europa e negli Stati Uniti di circa un individuo ogni 5.000 persone (1). L'alfa-1 antitripsina (AAT) è un inibitore delle serin proteasi sieriche ed è secreta dagli epatociti. È codificata dal gene SERPINA 1 che, appunto, può essere sede di mutazione. Il danno avviene soprattutto a livello polmonare, dove l'AAT ha un ruolo fondamentale nel proteggere il parenchima dal danno causato dalle serin proteasi, in particolare, dall'elastasi dei neutrofili. Il DAAT può anche essere causa di epatopatia cronica (cirrosi), oltre che di vasculite e panniculite in casi più rari. È una patologia genetica autosomica recessiva con espressione co-dominante, poiché ciascun allele contribuisce al 50% della proteina in circolo.

La principale terapia specifica per il trattamento della malattia polmonare legata al deficit di alfa-1 antitripsina è la terapia sostitutiva, anche detta terapia di sostituzione enzimatica (ERT). Diversi clinical trials, tra cui RAPID e RAPID-OLE, hanno dimostrato che la terapia sostitutiva è in grado di ridurre significativamente il declino della densità polmonare e della capacità polmonare totale, ovvero di ridurre la progressione dell'enfisema polmonare (2). È stato calcolato che la terapia sostitutiva possa portare ad un aumento dell'aspettativa di vita di circa 5,6 anni. Inoltre, un recente studio osservazionale, pubblicato a Novembre da Fraughen e colleghi, ha valutato coorti più ampie di individui con DAAT per un periodo medio di 58 mesi, evidenziando anche una riduzione del rischio di mortalità del 36% per i pazienti che hanno ricevuto la terapia sostitutiva con AAT rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta (3). L'ideale sarebbe un trattamento il più precoce possibile in modo da ridurre lo sviluppo di danno polmonare. Si comprende, quindi, la necessità di ottimizzare il più possibile

la gestione di una terapia che è fondamentale per il paziente, ma che purtroppo, al momento, è disponibile solo per via endovenosa.

La terapia sostitutiva consiste nella somministrazione per via endovenosa di alfa-1 antitripsina (IV-AAT), proveniente da donatori sani. Il trattamento prevede un'infusione settimanale con dosaggio raccomandato di 60 mg/Kg (120 mg/Kg ogni due settimane nel caso in cui non sia possibile mantenere una somministrazione settimanale). Attualmente, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato l'utilizzo di due diversi farmaci il cui principio attivo è proprio la molecola di alfa-1 antitripsina. I farmaci disponibili sono entrambi prescritti con modalità File F e pertanto il loro costo risulta direttamente a carico del Servizio Sanitario Regionale.

La somministrazione del farmaco può essere effettuata presso l'ospedale in regime ambulatoriale e, da qualche anno, presso il domicilio del paziente a carico della casa farmaceutica fornitrice.

La terapia sostitutiva si è dimostrata ben tollerata e sicura. Gli effetti avversi sono in genere lievi ed includono febbre, orticaria, dispnea, sintomi simil influenzali e, raramente, è stato descritto qualche caso di shock anafilattico. In genere gli eventi avversi avvengono durante la prima somministrazione. Non sono stati riportati decessi a causa della terapia sostitutiva (4).

La somministrazione presso l'ospedale presenta un costo per il paziente (trasporto e permessi di lavoro) che deve accedere all'ambulatorio dell'ospedale con i limiti dei suoi orari di apertura (h 8:00 – 15:45 da lunedì a venerdì) ed un costo-tempo relativo all'impegno del personale infermieristico impiegato in questa attività. Nella UOC di Pneumologia della ASST Valle-Olona, PO di Busto Arsizio, abbiamo in carico otto pazienti affetti da DAAT che accedono regolarmente alla terapia sostitutiva in regime ambulatoriale.

Nello specifico, abbiamo registrato le seguenti tempistiche:

- Visita medica..... 10 min.
- riparazione farmaco da infondere.....5 min.
- Rilevazione parametri vitali paziente.....5 min.
- Reperimento accesso venoso.....5 min.
- Registrazione infusione farmaco.....30 min.
- Rimozione accesso venoso.....1 min.
- TOTALE: 56 min./somministrazione



Nel nostro centro assistiamo 8 pazienti; se tutti facessero solo due somministrazioni al mese risulterebbe un impegno di: 112 min. x 8 pz = 896 min./mese (oltre 10 ore al mese tempo IP).

La somministrazione al domicilio annullerebbe i costi sia per il paziente che per la struttura, fermo restando che l'erogazione del farmaco a personale infermieristico estraneo all'ospedale, nonostante la riclassificazione dello stesso farmaco, necessita di autorizzazione della Direzione Sanitaria. In Italia, la terapia sostitutiva domiciliare è stata autorizzata dal 2013 (Gazzetta Ufficiale, 2012), ma è stata poco implementata a causa della complessità organizzativa del sistema sanitario e dalla scarsa integrazione tra Ospedale e territorio.

Occorre cercare di comporre le esigenze di tutte le parti coinvolte: del paziente, che deve poter accedere al trattamento in modo da influenzare il meno possibile le proprie esigenze private (lavoro, famiglia, attività ricreative); dell'ambulatorio ospedaliero, che ha come scopo quello di assistere i pazienti acuti; e della Farmacia, che vuole mantenere un maggior controllo sull'erogazione del farmaco.

Le Case di Comunità (CdC), nuove strutture socio-sanitarie che entreranno a far parte del Servizio Sanitario Regionale, rappresentano una interessante opportunità in quanto, a regime, avranno un orario di apertura al pubblico più ampio dell'ambulatorio ospedaliero (h 8:00 – 20:00 da lunedì a sabato) e la disponibilità di infermieri (Infermiere di Famiglia e Comunità – IFeC) che hanno anche la possibilità di recarsi al domicilio dei pazienti.

Le Case di Comunità inoltre dovrebbero essere il luogo deputato all'assistenza dei pazienti cronici e del territorio, liberando gli ambulatori ospedalieri di parte delle loro attività in modo da potersi dedicare maggiormente all'acuzie e alla gestione di ambulatori di II livello.

Uno studio italiano del 2021 dell'ospedale Monaldi di Napoli ha esplorato la possibilità della somministrazione della terapia sostitutiva al domicilio durante la pandemia da SARS-CoV-2 (5). In tale studio la terapia domiciliare è stata attivata per 16 pazienti. È stato somministrato al tempo 0 e a 3 mesi una versione modificata del questionario *Saint George*, per valutare la qualità di vita dei pazienti. La qualità di vita a tre mesi era migliorata per tutti i pazienti in maniera statisticamente significativa. In particolare, si registrava un netto miglioramento riguardo all'interferenza della terapia sostitutiva nella vita quotidiana e nella percezione soggettiva di impattare negativamente nel *ménage* quotidiano dei familiari.

Uno recente studio di Charlie Strange (6) ha fornito una panoramica sull'esperienza americana nella gestione della terapia sostitutiva di alfa-1 antitripsina ed in particolare ha raccolto l'esperienza anche

dei pazienti che utilizzano l'auto-infusione. I dati sono stati raccolti da AlphaNet, una organizzazione no-profit che fornisce un programma di telemedicina per i pazienti affetti da DAAT, ai quali è stata prescritta la terapia sostitutiva. Hanno partecipato all'indagine 5.266 pazienti adulti in terapia sostitutiva ai quali è stato somministrato un questionario con un set di domande differenti a seconda che il soggetto usufruisse dell'auto-somministrazione o meno. La somministrazione della terapia sostitutiva avveniva per il 60,2% dei pazienti (N=3169) al domicilio da parte di un infermiere, in una clinica territoriale per il 30,6% dei pazienti (N=1609) e l'8,1% dei pazienti (N=424) utilizzava l'auto-somministrazione. Già da questi dati notiamo come l'infusione al domicilio sia molto diffusa negli Stati Uniti. Questo in parte è dovuto alla diversità del sistema sanitario americano che non prevede una copertura sanitaria universale. È la singola tipologia di polizza sanitaria a determinare le tipologie di accesso alla terapia sostitutiva. Per esempio, il programma di assicurazione federale "Medicare" non copre l'auto-infusione o l'infusione con infermiere al domicilio ma solo l'infusione presso un centro territoriale. La maggior parte delle assicurazioni non-Medicare copre l'infusione al domicilio. Rispetto a coloro che infondono in clinica, i pazienti in regime di auto-infusione erano generalmente di sesso maschile, più giovani ( $61,2 \pm 10,5$  vs  $64,1 \pm 11,0$ ) e da più tempo in terapia sostitutiva. Il regime di auto-infusione è stato associato ad un elevato grado di soddisfazione dei pazienti, con benefici evidenti in termini di libertà e flessibilità (77,9%), risparmio di tempo (35,9%) e minore assenza dal lavoro (26,6%). Seppur ben accettata nel 93,1% dei casi, l'auto-infusione tramite *Port-a-catch* è stata associata ad un tasso di infezioni più elevato rispetto a chi veniva assistito al domicilio da personale infermieristico (39,2% vs 25,7%). Questo studio mette in luce come fuori dall'Europa la pratica della somministrazione al domicilio sia molto diffusa con ottimi risultati in termini di soddisfazione del paziente. L'auto-somministrazione in Italia è già utilizzata in altre patologie (e.g. nell'emofilia), ma solo a seguito di corsi *ad hoc* organizzati dai centri trasfusionali. Inoltre, una survey del 2019 condotta su 15 medici di 13 Paesi europei ha evidenziato che l'auto-somministrazione verrebbe presa in considerazione per alcuni pazienti con DAAT, qualora disponibile (7).

## LO STUDIO

Nella UOC di Pneumologia di Busto Arsizio seguiamo 8 pazienti affetti da DAAT in terapia sostitutiva. La terapia è per tutti somministrata tramite accesso ai nostri ambulatori ogni 7-10 giorni. Con l'obiettivo di valutare una gestione extraospedaliera della terapia sostitutiva, abbiamo somministrato ai nostri



pazienti un questionario anonimo sulle preferenze di somministrazione con il seguente esito: 4 pazienti hanno scelto la somministrazione a domicilio da parte di un infermiere esterno; 3 pazienti hanno optato per proseguire la somministrazione presso l'ambulatorio ospedaliero; e 1 paziente ha preferito la somministrazione presso la casa di comunità.

Due dei pazienti che avevano scelto l'opzione della somministrazione a domicilio da parte di infermiere

esterno, hanno successivamente cambiato la loro preferenza come segue: uno ha preferito l'auto-somministrazione, mentre l'altro ha deciso di recarsi in ambulatorio ospedaliero.

Si evidenzia quindi una netta preferenza per una somministrazione esterna all'ospedale. Pur trattandosi di un piccolo campione di pazienti, questo studio potrebbe fare da apripista per la sperimentazione di una gestione alternativa della terapia sostitutiva di DAAT con ricadute virtuose su tutto il sistema.

#### Bibliografia

1. Orphanet. Alpha-1-antitrypsin deficiency [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=FAM60DP](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=FAM60DP)
2. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:419–32.
3. Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD, Funk GC, Meischl T, Clarenbach CF, et al. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline-A Multinational Registry Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Nov 1;208(9):964–74.
4. Stoller JK, Aboussouan LS. alpha1-Antitrypsin deficiency . 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax*. 2004 Aug;59(8):708–12.
5. Annunziata A, Lanza M, Coppola A, Andreozzi P, Spinelli S, Fiorentino G. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Home Therapy. *Front Pharmacol*. 2021;12:575402.
6. Strange C, Allison S, McCathern J, Sandhaus RA, Holm KE. Augmentation Therapy for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Patient Experiences With Self-Infusion, Home Providers, and Clinics. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2023;10(4):392–9.
7. Horváth I, Canotilho M, Chlumský J, Chorostowska-Wynimko J, Corda L, Derom E, et al. Diagnosis and management of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey. *ERJ Open Res*. 2019 Feb;5(1).

