

LA TERAPIA SOSTITUTIVA PER IL DEFICIT GRAVE DI ALFA-1 ANTITRIPSINA MIGLIORA LA SOPRAVVIVENZA E NON È ASSOCIATA AL DECLINO SPIROMETRICO: ANALISI DI UN REGISTRO MULTINAZIONALE

a cura della Redazione

Commento a: Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD, Funk GC, Meischl T, Clarenbach CF, Sievi NA, Schmid-Scherzer K, McElvaney OJ, Murphy MP, Roche AD, Clarke L, Strand M, Vafai-Tabrizi F, Kelly G, Gunaratnam C, Carroll TP, McElvaney NG. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Aug 25. doi: 10.1164/rccm.202305-0863OC.

INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) rappresenta una rara malattia genetica, responsabile dell'insorgenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), che colpisce circa 250.000 individui in Europa e Nord America (1). La terapia attualmente utilizzata consiste nella somministrazione endovenosa di alfa-1 antitripsina (IV-AAT) purificata dal plasma umano. La terapia sostitutiva si era dimostrata biochimicamente efficace già nel 1981 (2), aumentando i livelli di AAT nel sangue e nel fluido di rivestimento epiteliale polmonare dei pazienti; nel 1987, questa terapia è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA).

Dati in letteratura hanno evidenziato l'efficacia clinica della IV-AAT, valutando il declino del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) (3), la densitometria polmonare (4), le esacerbazioni polmonari (5), la qualità della vita e la sopravvivenza (3). I risultati ottenuti hanno indicato che il deficit di AAT, di per sé, non è predittivo degli esiti clinici, e che la progressione della malattia e della risposta al trattamento sono significativamente eterogenee. Di conseguenza, la valutazione degli effetti della terapia è risultata fino a oggi difficoltosa. Attualmente, l'unico parametro che si è dimostrato correlare in modo significativo alla terapia sostitutiva è la densitometria polmonare misurata mediante TAC (4,6).

In questo studio osservazionale retrospettivo, Fraughen e colleghi hanno valutato una delle coorti numericamente più ampie di individui con DAAT grave per un periodo medio di 58 mesi; i pazienti reclutati erano residenti in Austria, Svizzera e Irlanda, paesi con una simile tipologia di accesso alle cure mediche e ai trattamenti per la BPCO, ma con accesso diseguale alla terapia sostitutiva con AAT. Lo scopo dello studio era di valutare gli effetti longitudinali "real-world" del trattamento sostitutivo con IV-AAT.

RISULTATI

Il primo dato importante emerso durante l'arruolamento dei partecipanti allo studio, riguardava le differenze tra i soggetti, i quali rientravano in

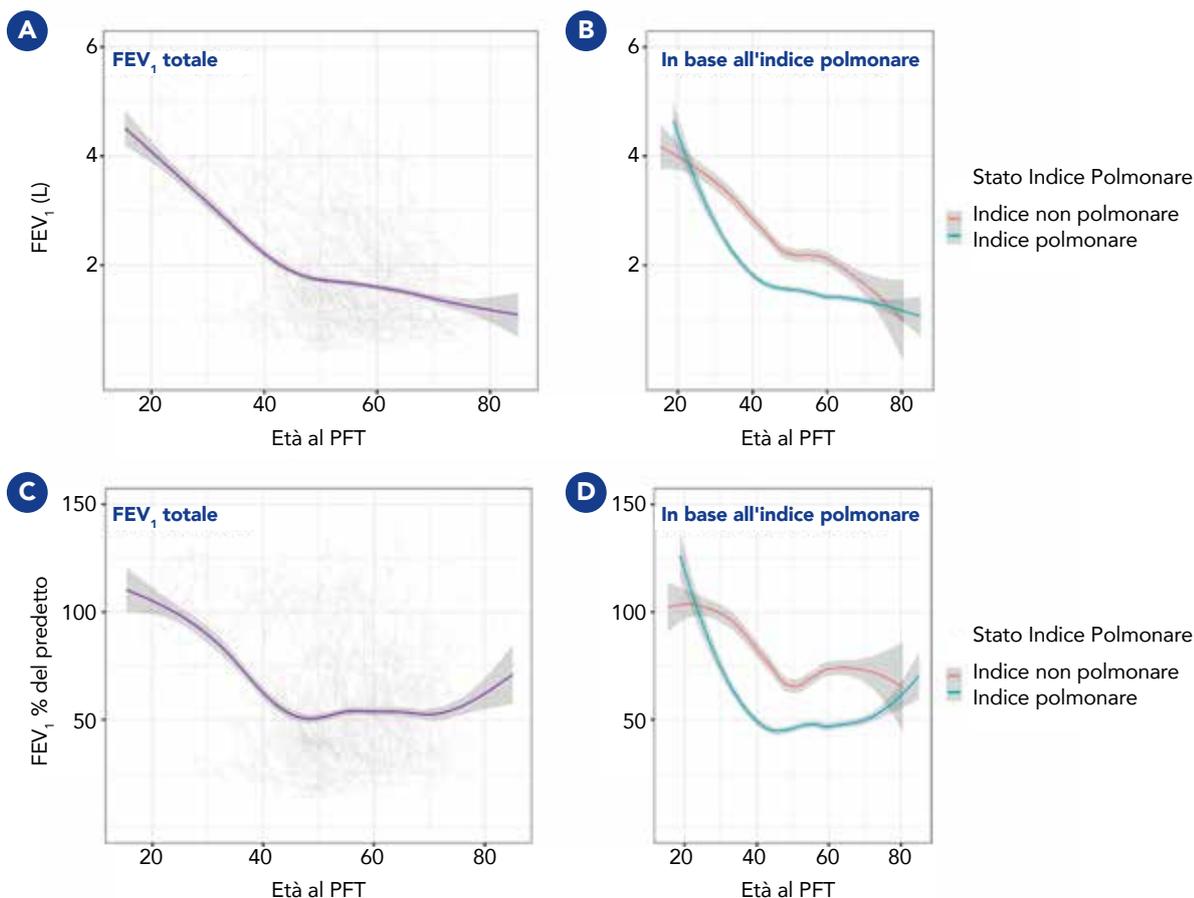
due grandi gruppi: quelli identificati come affetti da DAAT in base a sintomi respiratori e quelli identificati da studi familiari che non presentavano alcun sintomo. I due gruppi sono stati definiti come gruppo con indice polmonare (lung index) e gruppo senza indice polmonare (non-lung index), rispettivamente. Dei 615 partecipanti, 365 non avevano mai assunto la terapia con IV-AAT, 250 l'avevano ricevuta prima dell'avvio dello studio e 213 la stavano ricevendo. Di questi ultimi, il 93,4% apparteneva al gruppo con indice polmonare.

Inizialmente lo studio aveva rilevato una differenza significativa nel declino della funzionalità polmonare nei soggetti arruolati con indice polmonare, rispetto a quelli senza. Di conseguenza, questi due gruppi sono stati separati per l'analisi del declino della funzione polmonare. La maggior parte (70%) dei partecipanti allo studio apparteneva al gruppo lung index; questi non mostravano differenze significative fra i tre Paesi riguardo età alla diagnosi, sesso e FEV₁% del predetto, ma, rispetto al gruppo non-lung index, mostravano valori di FEV₁ (assoluto e % del predetto) inferiori per ogni fascia di età, oltre che a un declino della funzionalità respiratoria più rapido nella fase iniziale, prima di raggiungere una fase di plateau (Figura 1).

I dati raccolti hanno dimostrato che il tasso assoluto di declino del FEV₁, nel gruppo di pazienti con indice polmonare, era maggiore rispetto al gruppo senza indice polmonare tra i 20 e i 50 anni (41 ml vs 31 ml/anno, [p<0,001]); il tasso di declino del gruppo senza indice polmonare è risultato invece maggiore tra i 50 e gli 80 anni (47 ml vs 36 ml/anno, [p=0,001]). Inoltre, in entrambi i gruppi di età, è stata riscontrata una differenza significativa nel declino annuale del FEV₁ tra il gruppo con indice polmonare (p>0,001) e il gruppo dei partecipanti senza (p=0,003), con un declino del FEV₁ più rapido nei pazienti del primo gruppo.

Proseguendo, si è osservato una riduzione statisticamente significativa del declino di FEV₁, tra chi riceveva attivamente la terapia sostitutiva e chi non





FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second; PFT = Pulmonary function test.

Figura 1 - Osservazione del FEV₁ nei partecipanti allo studio. (A) Classificazione per età e (B) in base all'indice polmonare; (C) FEV₁ % del predetto per età e (D) FEV₁ % del predetto in base all'indice polmonare.

Stadio GOLD	Stato indice polmonare									
	Indice non polmonare					Indice polmonare				
	Senza trattamento		In trattamento		p-value	Senza trattamento		In trattamento		p-value
n	Δ mL	n	Δ mL	n		Δ mL	n	Δ mL		
1	12	-43,53 (17,48)	0	---	---	14	-33,16 (13,84)	6	-22,78 (24,29)	0,36
2	21	-41,47 (36,49)	7	-29,73 (44,48)	0,54	46	-45,21 (22,32)	54	-32,77 (22,19)	0,007
3	11	-43,32 (21,91)	5	-53,52 (6,38)	0,18	45	-43,69 (19,01)	80	-41,22 (15,62)	0,46
4	4	-59,23 (12,34)	1	-36,41 (NA)	---	37	-47,04 (15,03)	21	-49,45 (11,66)	0,5
Normale	101	-34,88 (20,15)	1	88,06 (NA)	---	34	-43,51 (22,51)	7	2,87 (78,29)	0,17
PRISm	6	-61,34 (43,79)	0	---	---	7	-15,65 (76,77)	5	-40,94 (19,24)	0,43

GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease; PRISm: Preserved Ratio Impaired Spirometry.

Tabella 1 - Declino medio annuo del FEV₁ classificato in base allo stadio GOLD dal momento del primo test di funzionalità polmonare.



l'aveva mai ricevuta, e solo tra i casi lung index con $50\% \leq FEV_1$ del predetto $< 80\%$, corrispondente allo stadio GOLD 2, è stata osservata una riduzione significativa del declino di FEV_1 ($p=0,007$) (Tabella 1).

Di notevole rilevanza è la significativa incidenza ($p<0,001$) della terapia sostitutiva sulla riduzione della mortalità (Hazard ratio, $HR=0,64$), che si traduce in una riduzione del 36% del rischio di mortalità per gli

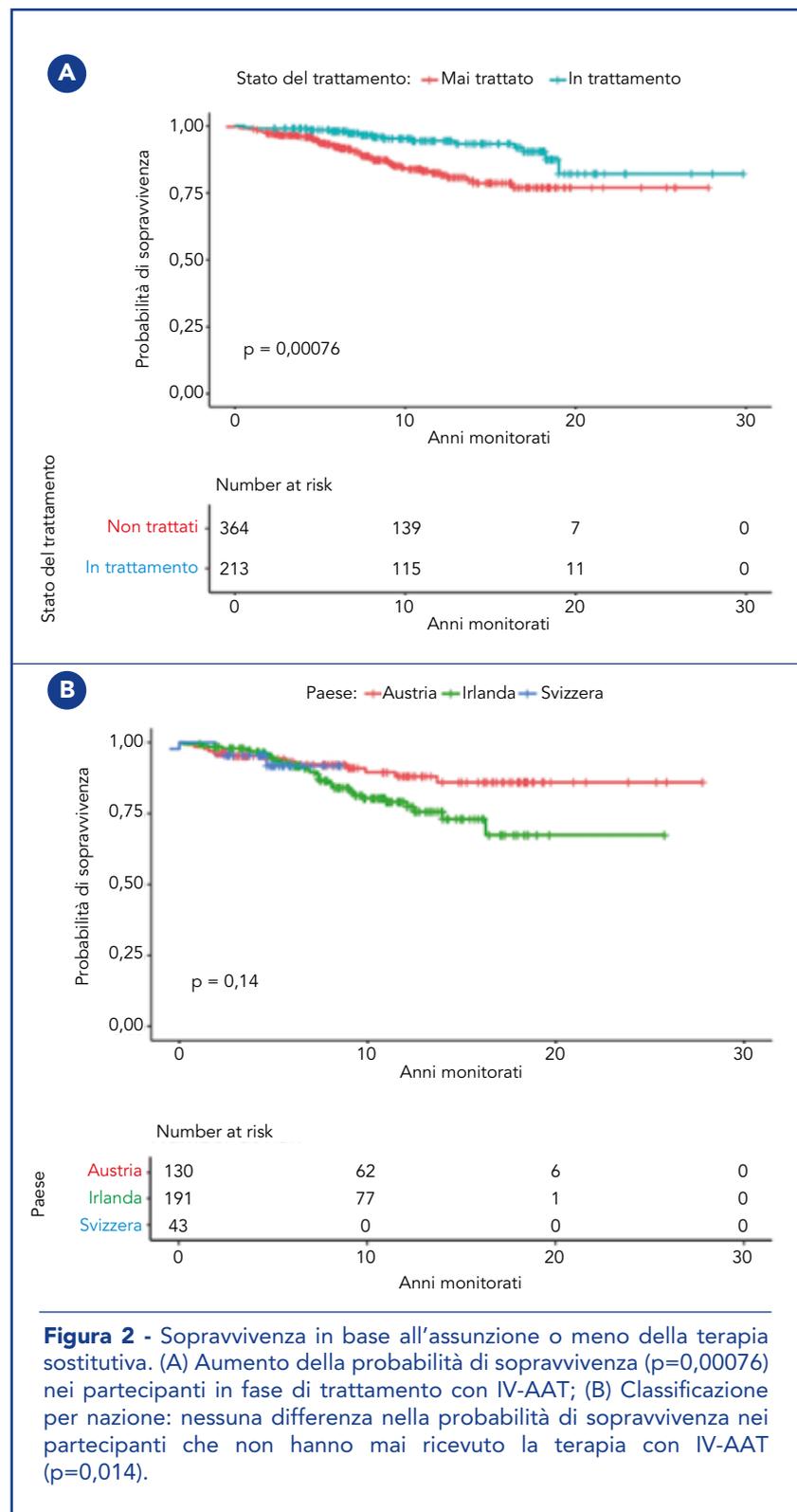
individui che hanno ricevuto la terapia con IV-AAT, rispetto agli individui che non l'hanno mai ricevuta ($p=0,00076$) (Figura 2A). In Austria e in Svizzera, i partecipanti allo studio con DAAT che dimostravano deterioramento polmonare, avevano iniziato la terapia con IV-AAT; in Irlanda, invece, i pazienti che mostravano un peggioramento delle loro condizioni non avevano accesso al trattamento, al di fuori degli studi clinici. Perciò, i dati raccolti indicavano che gli irlandesi che non avevano mai assunto la terapia sostitutiva peggioravano di più rispetto alla controparte svizzera e austriaca, anche se non in modo significativo (Figura 2B).

DISCUSSIONE

Lo studio di Fraughen e colleghi ha evidenziato come la terapia sostitutiva con IV-AAT determini un vantaggio di sopravvivenza significativo e dimostrabile negli individui con un DAAT severo (di cui la maggior parte era composta da casi lung index); come la terapia sostitutiva risulti associata ad un HR di 0,64 a favore di una riduzione della mortalità e abbia un effetto significativo sul declino del FEV_1 nei pazienti dello stadio GOLD 2 ($50\% \leq FEV_1$ del predetto $< 80\%$), più precoce rispetto a quanto precedentemente osservato in altri studi. È importante notare, tuttavia, che i soggetti arruolati negli studi clinici sono tipicamente anziani con sintomi ed un declino del FEV_1 in fase di plateau, risulta quindi più complicato dimostrare un effetto del trattamento sostitutivo sul FEV_1 . Pertanto, sarebbe vantaggioso per il paziente iniziare la terapia prima di quanto suggerito dalle attuali linee guida, al fine di preservare la funzionalità polmonare (7).

CONCLUSIONE

I risultati emersi dallo studio hanno sottolineato l'importanza di ricevere la diagnosi di DAAT prima che insorga la BPCO e la necessità di iniziare la terapia nel momento in cui si verifica un



rapido declino del FEV₁. Il programma di diagnosi, mediante screening genetico per la rilevazione della DAAT, è attualmente rivolto a persone affette da enfisema, BPCO, asma scarsamente responsiva, malattie epatiche inspiegabili, pannicolite e familiari di primo grado di persone con diagnosi di DAAT (8,9). Con l'eccezione dei bambini che ricevono la diagnosi di DAAT subito dopo la nascita, a causa dell'ittero, la maggior parte degli individui con DAAT grave, così come i loro familiari di primo grado, ricevono la diagnosi relativamente in tarda età.

Pertanto, gli autori suggeriscono di rivedere la modalità di screening neonatale come mezzo di diagnosi precoce. È importante individuare i soggetti con DAAT il prima possibile, perché questo permetterebbe ai non-lung index di evitare ulteriori fattori di rischio e ai lung index di ricevere i trattamenti più appropriati in base alla severità del quadro clinico, incluso l'utilizzo tempestivo della terapia sostitutiva con IV-AAT, la cui efficacia, soprattutto in uno stadio più precoce di BPCO, è stata dimostrata dai risultati ottenuti da Fraughen e colleghi.

Bibliografia

1. Blanco I, Diego I, Castañón C, Bueno P, Miravittles M. Estimated Worldwide Prevalence of the PI*ZZ Alpha-1 Antitrypsin Genotype in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. luglio 2023;59(7):427–34.
2. Gadek JE, Klein HG, Holland PV, Crystal RG. Replacement therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency. Reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J Clin Invest*. novembre 1981;68(5):1158–65.
3. Rahaghi FF, Monk R, Ramakrishnan V, Beiko T, Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Improves Survival in Severely Deficient Patients with Predicted FEV1 Between 10% and 60%: A Retrospective Analysis of the NHLBI Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:3193–9.
4. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 25 luglio 2015;386(9991):360–8.
5. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT, Investigators of the rEXA study group. 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*. aprile 2012;6(2):67–78.
6. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PAB, Thompson PJ, et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. gennaio 2017;5(1):51–60.
7. Schouten IGM, Kasteleyn MJ, Tsonaka R, Bals R, Turner AC, Ferrarotti I, et al. Long-term effect of α 1-antitrypsin augmentation therapy on the decline of FEV1 in deficient patients: an analysis of the AIR database. *ERJ Open Res*. luglio 2021;7(3):00194–2021.
8. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. novembre 2017;50(5):1700610.
9. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 ottobre 2003;168(7):818–900.

