

“MIND THE GAP”: EVIDENZE SUL TRATTAMENTO DEL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E OBIETTIVI DA SODDISFARE

Roberta Rosso

Divisione di Pneumologia a Direzione Universitaria, Ospedale Sant'Andrea ASL Vercelli

In occasione del congresso internazionale della European Respiratory Society (ERS) tenutosi dal 07 al 09 Settembre 2020 online, il giorno 08 Settembre 2020 si è svolto il “Grifols Industry Evening Symposium”.

Il simposio è stato aperto dall'introduzione del Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier (*University Medical Center di Giessen e Marburg, Germania*) sul tema principale: efficacia della terapia sostitutiva nei pazienti con patologia polmonare correlata al Deficit di Alfa-1 Antitripsina (DAAT) e obiettivi ancora da soddisfare.

Nella prima relazione il Prof. Robert A. Sandhaus (*National Jewish Health Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine di Dever, US*) ha illustrato le ultime evidenze scientifiche riguardo alla terapia sostitutiva con Alfa-1 Antitripsina da donatori sani.

È stato presentato lo studio RAPID, multicentrico e in doppio cieco, che ha dimostrato l'efficacia della terapia sostitutiva nel ridurre la perdita di densità polmonare con conseguente miglioramento dell'outcome di tali pazienti in termini di sopravvivenza.

È stata quindi fatta un'analisi sugli studi finora fatti proprio per valutare la sopravvivenza, passando da una media di 49.4 anni per i soggetti con DAAT prima che venisse approvata la terapia sostitutiva nel 2003, fino ad arrivare nel 2016 ad una media addirittura di 80.4 anni grazie anche all'introduzione di programmi specifici di gestione della terapia domiciliare per i pazienti in USA. Lo studio Transatlantic, condotto nel 2018, invece, ha confrontato la mortalità di una larga popolazione di pazienti affetti da DAAT, tra cui un gruppo di 655 pazienti USA, in terapia sostitutiva, e un gruppo di 655 pazienti UK, che non l'hanno ricevuta, per un periodo di osservazione di almeno 15 anni o fino al decesso o al trapianto polmonare. I risultati di tale studio hanno confermato l'efficacia della terapia in termini di miglioramento della sopravvivenza, aumentata dell'11% a 10 anni e del 30% a 15 anni, della qualità di vita e del rinvio del trapianto polmonare del 40% a 5 anni.

Nella seconda relazione Dr. Marc Miravittles (*University Hospital Vall d'Hebron, Department of Pneumology di Barcellona, Spagna*) ha esposto l'importanza della raccolta dei dati relativi alle caratteristiche cliniche ed al decorso naturale della malattia in specifici registri nazionali ed internazionali per poterne migliorare la conoscenza.

A tal proposito è stato illustrato il progetto EARCO

(www.earco.eu), un network europeo che coinvolge più di 20 paesi e che è stato creato per promuovere la ricerca clinica ed educativa sul DAAT. Tale progetto è stato avviato nel febbraio 2020 con l'obiettivo di reclutare 3.000 pazienti nei primi tre anni. Causa lock down da covid19, il progetto bloccato a marzo è poi ripreso a luglio e allo stato attuale ci sono attivi 8 centri con 90 pazienti reclutati. 70 nuovi centri da 24 paesi hanno dimostrato interesse a partecipare e 18 di questi sono pronti a reclutare pazienti.

Nella terza relazione Oliver J McElvaney (*Irish Centre for Genetic Lung Disease, Department of Medicine, Royal College of Surgeons di Dublino, Irlanda*) ha trattato gli effetti della sospensione della terapia sostitutiva nei pazienti con DAAT. Nella prima parte sono stati esposti i risultati di uno studio condotto dopo la decisione dello stato irlandese di interrompere improvvisamente la dispensazione della terapia sostitutiva per il DAAT. Sono stati osservati 19 pazienti con deficit severo che fino al settembre 2017 avevano ricevuto l'infusione di A1AT umana al dosaggio di 60 mg/kg alla settimana per un periodo medio di $9,2 \pm 1,2$ anni con stabilizzazione della malattia. La sospensione della terapia ha determinato un aumento significativo del numero di esacerbazioni, di ospedalizzazioni, dei livelli di citochine pro-infiammatorie, come IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10, di sTNFR1 e degli indici standard di infiammazione, come PCR e lattati, a cui si associa una caduta dei livelli circolanti di AAT. Dopo un periodo medio di sospensione di 77 ± 2 giorni, 2 dei 19 pazienti sono morti per insufficienza respiratoria durante una ri-acuteizzazione. Nella seconda parte è stato considerato il ruolo della proteina AAT come fattore immunomodulante e anti-infiammatorio in altre patologie, come il COVID-19. La carenza di tale proteina determina un'alterazione del normale stato immunitario favorendo l'innesco della cascata citochinica che esalta e amplifica lo stato infiammatorio.

In conclusione è stato presentato il caso di una giovane donna non affetta da DAAT ma da fibrosi cistica, patologia polmonare avanzata, in lista trapianto polmonare, e COVID-19. Sfruttando su base teorica le proprietà di AAT si è osservato come l'uso off-label della terapia sostitutiva con AAT sia riuscito a ridurre i livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie, come IL-10, IL-6 e IL-8.

