

# QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO CON LA TERAPIA SOSTITUTIVA? UNA SURVEY EUROPEA PER FARE LUCE SUI CRITERI DA ADOTTARE

a cura della Redazione

Commento a: Greulich T, Albert A, Cassel W, Boeselt T, Peychev E, Klemmer A, Ferreira F, Clarenbach C, Torres-Duran ML, Turner AM, Miravittles M. *Opinions and Attitudes of Pulmonologists About Augmentation Therapy in Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. A Survey of the EARCO Group. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022 Jan 5;17:53-64. doi: 10.2147/COPD.S346051.*

Si stima che in Europa 1 caso di BPCO su 850 è associato al deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) (1). L'unico trattamento specifico per il DAAT è la somministrazione endovenosa della terapia sostitutiva (TS) di alfa-1 antitripsina (AAT) ottenuta da un pool di donatori di sangue (2). Il trattamento è stato approvato in Europa alla fine degli anni 80 e ha dimostrato la sua efficacia nel ridurre il declino della densità polmonare in pazienti con DAAT associato ad enfisema. Linee guida nazionali e internazionali hanno stabilito dei criteri per avviare i pazienti affetti da patologia polmonare da DAAT alla TS (3,4,5): criteri ampi e imprecisi a causa delle molteplici manifestazioni cliniche legate a tale condizione genetica, nonché alla variabilità nella severità della patologia. La decisione da parte del clinico su quando iniziare la terapia deve essere presa facendo una valutazione del rapporto rischio-beneficio in base alla storia anamnestica del paziente, considerando anche che l'infusione è su base settimanale in regime ospedaliero (6).

Il Gruppo EARCO (European Alpha-1 antitrypsin Research Collaboration) ha condotto da aprile a dicembre 2018 un'indagine finalizzata ad identificare i criteri di valutazione per indirizzare i pazienti alla TS. L'indagine è stata condotta su 63 esperti in DAAT provenienti da 13 paesi europei (gli stati più rappresentativi erano Germania -18-, Spagna -14-, Portogallo -9-, Gran Bretagna -7-) e sulle loro opinioni verso i criteri di scelta nei confronti di TS. Il 46% di loro ha trattato più di 20 pazienti con DAAT e il 40% tra 5 e 20 pazienti. Precedentemente alla survey è stata condotta una revisione della letteratura (studi clinici e osservazionale) e delle linee guida internazionali per stendere un questionario che tenesse conto di tutte le variabili di scelta maggiormente rilevate. La versione finale includeva 11 fattori: età, livello sierico AAT, genotipo (PiZZ, PiMZ, PiSZ), FEV1 (%) e il suo declino annuale, DLCO (%) e il suo declino annuale, la gravità dell'enfisema valutato tramite tomografia computerizzata (TC), fumo, frequenza di esacerbazioni, e il grado di dispnea. L'indagine è stata focalizzata su due aspetti:

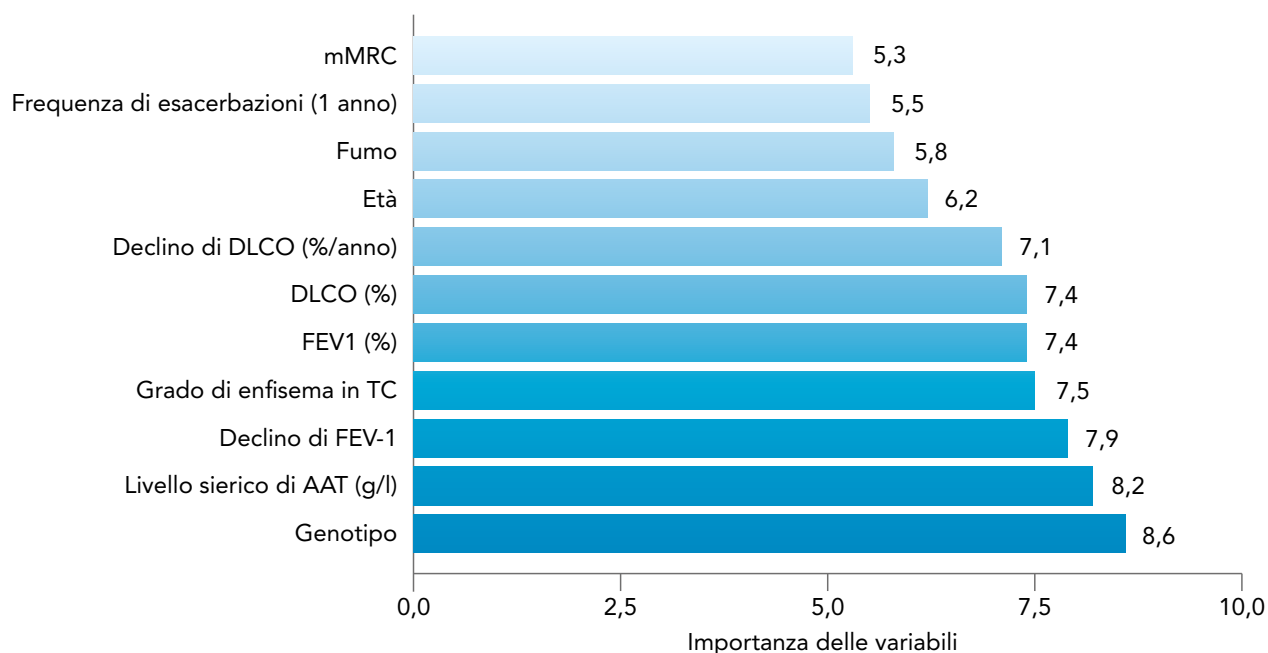
- 1) gli esperti dovevano valutare il grado di importanza delle 11 differenti variabili per attivare la terapia assegnando un punteggio da 0 (non importante) a 10 (molto importante) della scala Likert.
- 2) Decidere se avviare o meno la terapia per 30 casi su 500 ipotetici costruiti in base alla combinazione delle 11 variabili selezionate.

I risultati dimostrano che le variabili che influenzano maggiormente l'inizio della terapia sono il genotipo AAT (punteggio 8), il livello sierico di AAT (punteggio 8,2) e il declino di FEV1 (%) (punteggio 7,9) mentre il questionario sulla dispnea mMRC ha ottenuto il punteggio più basso (Figura 1).

I criteri di utilizzo della TS nelle Linee Guida Internazionali sono ampi e allo stesso tempo imprecisi; anche le indicazioni sulle RCP dei prodotti specifici sono approssimative soprattutto perché non indicano quali soggetti possono essere definiti con DAAT grave a causa delle numerose combinazioni dei genotipi, manifestazioni cliniche e livelli sierici di AAT. Tutto questo viene confermato nella Survey in cui gli esperti hanno mostrato grande variabilità nell'approccio alla TS soprattutto quando, messi di fronte ai 500 ipotetici casi clinici diversi, sono stati concordi sull'iniziare la TS solo nel 58% dei casi. È importante sottolineare come alcuni esperti abbiano accettato di utilizzare la TS anche in pazienti con DAAT non grave, con un livello sierico di AAT non basso ma con grave malattia polmonare; mentre erano tutti concordi nel non utilizzarla nei soggetti con minima diminuzione della funzionalità polmonare con qualsiasi genotipo.

Dal momento che il genotipo ha ottenuto il punteggio maggiore nell'influenzare la prescrizione della terapia sostitutiva, gli autori sono andati ad esplorare quali fattori determinassero l'inizio della terapia nei tre genotipi ZZ, SZ e MZ (Pi\*ZZ (n= 450), Pi\*SZ (n=600), Pi\*MZ (n=450)). È interessante notare come il livello sierico di AAT non fosse più significativo ai fini prescrittivi per nessuno dei genotipi, mentre l'età lo era per tutti. FEV1(%) e gravità dell'enfisema erano importanti con i genotipi ZZ e SZ mentre la





**AAT:** Alfa-1 antitripsina; **g:** grammi; **l:** litri; **FEV1:** volume di aria emessa in 1 secondo dopo una inspirazione massimale; **DLCO:** diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio in percentuale; **TC:** tomografia computerizzata; **mMRC:** questionario modificato del Medical Research Council

**Figura 1** - Punteggio delle variabili associate alla prescrizione della terapia di potenziamento (AT) range 0-10

DLCO (%) <50, il grado di dispnea e la sintomatologia lo erano per i pazienti MZ.

Complessivamente, la TS è stata raccomandata nell'82% dei pazienti Pi\*ZZ, nel 52% dei Pi\*SZ e nel 10% degli Pi\*MZ.

In conclusione, la decisione di iniziare la terapia so-

stitutiva deve tenere in considerazione molte variabili, non sempre presenti nelle linee guida o nelle RCP. La variabilità riscontrata fra gli esperti europei sottolinea l'urgenza nell'uniformare i criteri di prescrizione terapeutica.

#### Bibliografia

1. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of alpha-1 antitrypsin genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2020;29 (157):200014. doi:10.1183/16000617.0014-20204
2. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med.* 1987;316(17):1055–1062. doi:10.1056/NEJM1987042 331617045
3. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society Statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2017;50:1700610. doi:10.1183/13993003.00610-20179.
4. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;3(3):668–682.10
5. 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.* 2003;168:820–899.8 .
6. Horváth I, Canotilho M, Chlumský J, et al. Diagnosis and management of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey. *ERJ Open Res.* 2019;5(1):00171–2018. doi:10.1183/23120541.00171-2018

