

# SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DELLA VACCINAZIONE ANTI COVID-19 NEI PAZIENTI AFFETTI DA DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

a cura della Redazione

Commento a: McElvaney OJ, Cleary B, Fraughen DD, Kelly G, McElvaney OF, Murphy MP, Branagan P, Gunaratnam C, Carroll TP, Goss CH, McElvaney NG. Safety and Reactogenicity of Coronavirus Disease 2019 Vaccination in Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2023 Sep 6. doi: 10.15326/jcopdf.2023.0432. Epub ahead of print. PMID: 37676644.

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una malattia genetica causata da mutazioni nel gene SERPINA1 (1). L'allele patogeno più comune è Pi\*Z, che provoca un ripiegamento errato della glicoproteina alfa-1 antitripsina (AAT), con successiva polimerizzazione e accumulo nel reticolo endoplasmatico (ER) (2,3). Le persone omozigoti per Pi\*Z mostrano una grave carenza di AAT, una potente molecola anti-infiammatoria e immunomodulatoria (4, 5). Questa carenza li predispone a risposte infiammatorie non regolate, autoimmunità e ad un maggior rischio di sviluppare enfisema (6).

A causa della loro vulnerabilità, le persone con DAAT sono considerate candidati prioritari per la vaccinazione contro i virus respiratori, tra cui l'influenza e il SARS-CoV-2 responsabile del COVID-19. Nonostante siano stati condotti diversi studi sugli eventi avversi dei vaccini per il SARS-CoV-2 in pazienti con condizioni croniche infiammatorie, mancano ancora dati sulla sicurezza e tollerabilità di questi vaccini in individui con DAAT, specialmente in pazienti con genotipo Pi\*ZZ.

Il lavoro di McElvaney e colleghi si è focalizzato sull'analisi degli eventi avversi legati al vaccino per SARS-CoV-2 in individui Pi\*ZZ rispetto agli individui

con genotipo normale Pi\*MM affetti da malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) e alle persone Pi\*MM sane. Lo studio ha anche valutato la sicurezza e la tollerabilità delle vaccinazioni di richiamo sequenziali con vaccino monovalente e bivalente, e la somministrazione concomitante del vaccino anti-influenzale nei pazienti Pi\*ZZ.

I risultati dello studio indicano che pazienti Pi\*ZZ non mostrano un aumento degli eventi avversi o della durata dei sintomi rispetto agli individui Pi\*MM affetti da BPCO e alle persone sane (Tabella 1). Dallo studio emerge che le donne giovani hanno un rischio più elevato di sviluppare eventi avversi sistemici (Figura 1A) e prolungati (Figura 1B), tra i pazienti Pi\*ZZ, mentre non è stata osservata alcuna associazione tra eventi avversi e terapia sostitutiva per via endovenosa con AAT, ostruzione delle vie aeree o preoccupazioni sulla sicurezza pre-vaccino. Inoltre, è stata dimostrata una buona tollerabilità delle vaccinazioni di richiamo sequenziali con vaccino monovalente e bivalente, e della somministrazione concomitante del vaccino anti-influenzale nei pazienti Pi\*ZZ.

Lo studio ha alcune limitazioni: i gruppi di pazienti ricevuti il vaccino a vettore adenovirale ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) non sono stati confrontati

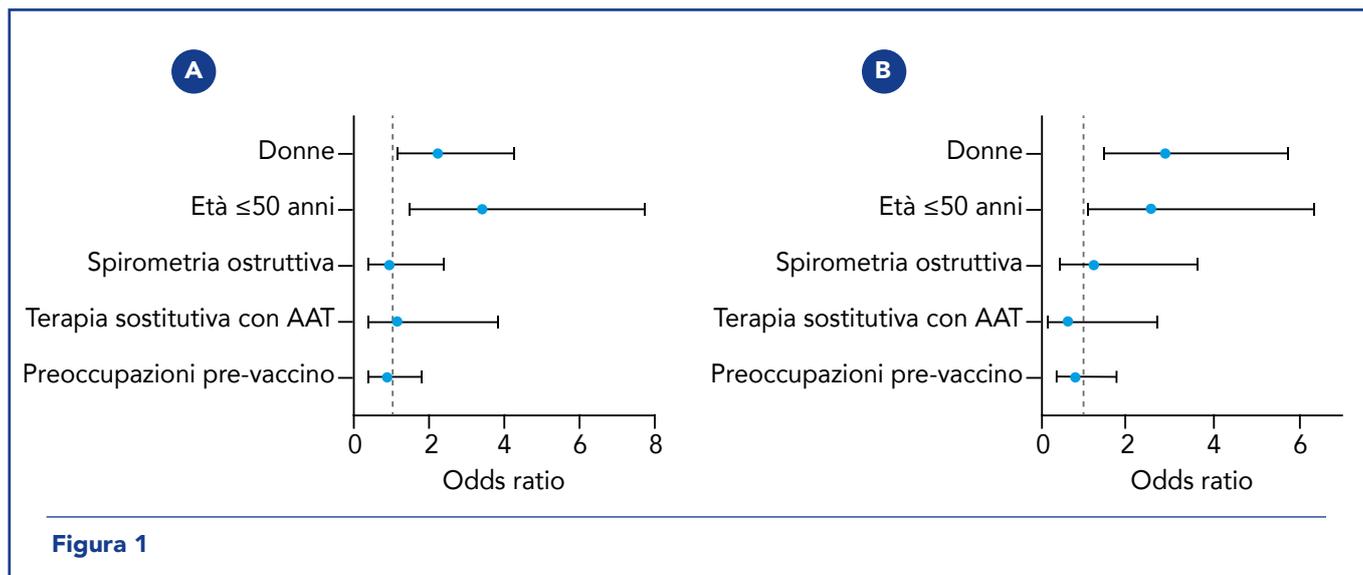
	GC		Pi*MM (BPCO)		Pi*ZZ (DAAT)	
	1ª dose (n = 140)	2ª dose (n = 136)	1ª dose (n = 150)	2ª dose (n = 147)	1ª dose (n = 170)	2ª dose (n = 169)
Eventi avversi locali	116 (83)	109 (80)	120 (80)	112 (76)	138 (81)	130 (77)
Eventi avversi sistemici	89 (64)	75 (55)	88 (57)	74 (50)	103 (61)	90 (53)
Sintomi >3d	42 (30)	15 (11)	41 (27)	15 (10)	55 (32)	17 (10)
Sintomi >5d	11 (8)	1 (1)	9 (6)	3 (2)	12 (7)	3 (2)

Dati presentati come numero di pazienti (%)

GC - Gruppo di controllo senza malattia polmonare

**Tabella 1** - Riepilogo degli eventi avversi associati al vaccino dopo la somministrazione di ChAdOx1 nCoV-19





direttamente con quelli ricevuti il vaccino a base di RNA messaggero (mRNA) BNT162b2 (Comirnaty, BioNTech/Pfizer), poiché al momento dello studio, i vaccini a base di mRNA erano riservati solo a persone di età superiore a 80 anni, immunodepresse o residenti in strutture di assistenza. Inoltre, lo studio è più piccolo rispetto a studi simili su altre condizioni croniche come il diabete mellito o l'artrite reumatoide. Tuttavia, è notevolmente più ampio rispetto alla maggior parte degli studi osservazionali sull'allele Pi\*ZZ pubblicati finora, coinvolgendo un follow-up

intensivo dei sintomi e rappresentando la prima relazione sulla sicurezza e la tollerabilità dei vaccini per il COVID-19 e per l'influenza.

Dai risultati si evince perciò che la vaccinazione contro il COVID-19 nei pazienti con DAAT non comporta un aumento del rischio di sviluppare eventi avversi rispetto alla popolazione generale. Pertanto, i vaccini COVID-19 dovrebbero continuare ad essere offerti ai soggetti con genotipo Pi\*ZZ, compresi coloro con malattie polmonari avanzate.

#### Bibliografia

1. Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD. The alpha 1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. *Chest* 1989; 95: 196-208.
2. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency--a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002; 346: 45-53.
3. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992; 357: 605-607.
4. Bergin DA, Reeves EP, Hurley K, Wolfe R, Jameel R, Fitzgerald S, McElvaney NG. The circulating proteinase inhibitor alpha-1 antitrypsin regulates neutrophil degranulation and autoimmunity. *Sci Transl Med* 2014; 6: 217ra211
5. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 643-654.
6. Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2749-2757.

