



## Editorial

## Implantación en España del nuevo registro internacional de déficit de alfa-1-antitripsina *European Alpha-1-Research Collaboration* (EARCO)



### Spanish Implementation of the New International Alpha-1 Antitrypsin Deficiency International Registry: The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO)

La función principal de la alfa-1-antitripsina (AAT) es proteger al pulmón de la acción de las proteasas, para ello se comporta como un reactante de fase aguda y está dotada también de actividad antiinflamatoria<sup>1,2</sup>. El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) es una enfermedad congénita que cursa con niveles séricos de AAT bajos y predispone al desarrollo de enfisema pulmonar<sup>3,4</sup>.

El DAAT es una enfermedad minoritaria, aunque en realidad no es tan infrecuente. En España se estima que deben existir unos 14.000 individuos deficitarios graves homocigotos (Pi\*ZZ)<sup>5</sup>, una cifra muy alejada del número de casos diagnosticados en nuestro país<sup>6</sup>. El carácter minoritario del DAAT y su baja tasa de diagnóstico implican que con frecuencia el número de casos atendidos por centro sea muy bajo, lo que dificulta reunir experiencia en la enfermedad. Por este motivo la *European Respiratory Society* (ERS), en un posicionamiento del 2017 recomienda que el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes se realice en centros de referencia<sup>7</sup>.

Otra consecuencia de la escasa prevalencia del DAAT es la dificultad de llevar a cabo ensayos clínicos o estudios observacionales con un tamaño muestral suficiente, por lo que quedan aún muchas preguntas por resolver sobre la etiopatogenia, el tratamiento y la historia natural de la enfermedad<sup>8–10</sup>. Para abordar este problema, tanto profesionales sanitarios como pacientes se han mostrado de acuerdo en que es prioritario el desarrollo de un registro internacional de pacientes con DAAT que permita obtener información prospectiva sobre la historia natural de la enfermedad<sup>7</sup>.

Para intentar responder a esta necesidad, en 2017 nace el *European Alpha-1-Research Collaboration* (EARCO, <https://www.earco.eu/registry/>), un *Clinical Research Collaboration* (CRC) de la ERS<sup>11</sup> con el objetivo de establecer una red colaborativa de expertos a nivel internacional incluyendo clínicos, investigadores y pacientes, en colaboración con la *European Lung Foundation* (ELF) y el *European Respiratory Network* (ERN)-Lung<sup>12</sup>. El objetivo principal y núcleo de esta iniciativa es el registro EARCO, que comenzará a reclutar pacientes en 2020 y será un registro internacional y observacional que incluirá datos longitudinales, prospectivos y estandarizados necesarios para: a) generar datos clínicos de alta calidad a largo plazo que cubran una población internacional de individuos con

DAAT en todos los grupos de edad y todas las etapas de gravedad de la enfermedad; b) comprender mejor la historia natural y el pronóstico del DAAT para desarrollar herramientas pronósticas que apoyen la toma de decisiones médicas; c) investigar el impacto de la terapia aumentativa en la progresión del enfisema y en la calidad de vida y la mortalidad y d) aprender más sobre el curso de la enfermedad en pacientes que con genotipos diferentes del Pi\*ZZ. Para ello se incluirán pacientes con diagnóstico de DAAT grave definido por un nivel sérico de AAT < 11  $\mu$ M (50 mg/dl) y/o combinaciones de alelos ZZ, SZ y heterocigotos u homocigotos compuestos de combinaciones de otras variantes deficitarias nulas o raras. El registro EARCO espera recopilar información detallada alrededor de 1.000 pacientes de al menos 10 países durante el primer año, expandiéndose a 3.000 pacientes procedentes de más de 20 países durante los primeros 3 años<sup>13</sup>.

En España existe el Registro español de DAAT (REDAAT) desde el año 1992, que en la actualidad incluye datos de cerca de 800 individuos y ha permitido conocer la distribución geográfica y las características clínicas de los pacientes<sup>6</sup>. Sin embargo, el seguimiento de los individuos registrados ha sido irregular con visitas de seguimiento únicamente en el 44% de los pacientes y con una mediana de solamente 2 controles<sup>6</sup>, por lo que la información obtenida sobre la historia natural de la enfermedad ha sido muy limitada<sup>14</sup>.

Por este motivo, el registro EARCO supone una oportunidad para que el REDAAT se incorpore a esta iniciativa internacional y utilice esta plataforma para mejorar la cantidad y calidad de los datos recogidos, y se asegure un seguimiento prospectivo a largo plazo de los individuos incluidos. Un reto importante es asegurar que los datos obtenidos durante los años de existencia del REDAAT no se pierdan en esta nueva etapa de fusión con EARCO, para ello se ha diseñado una estrategia que será común para otros países que disponen de registro propio. A partir de la puesta en marcha de EARCO, todos los individuos diagnosticados en España que cumplan los criterios de inclusión se registrarán directa y únicamente en EARCO, tanto los individuos de nuevo diagnóstico como aquellos que estaban ya registrados en el REDAAT. EARCO no se va a nutrir de datos históricos de ningún registro existente, sino que es un nuevo proyecto que empieza de cero.

El seguimiento anual es una parte fundamental para conseguir los objetivos de EARCO, por este motivo se realizarán recordatorios automáticos a todos los investigadores participantes y existe un gestor de EARCO que tendrá entre sus tareas el asegurar al máximo el cumplimiento de las visitas de seguimiento y la revisión de la calidad de los datos introducidos.

Los pacientes incluidos desde centros españoles van a tener un código seudoanonimizado que permitirá identificarlos como pertenecientes a España y el coordinador del REDAAT va a poder acceder a ellos para su revisión y análisis. De esta manera estos datos van a poder integrarse con toda la información histórica recogida por el REDAAT, y asegurar que los datos tan valiosos obtenidos durante la historia del REDAAT seguirán siendo útiles para la investigación.

La nueva directiva europea sobre protección de datos ha supuesto un gran reto para el desarrollo de registros de enfermedades y ha complicado sobremanera toda la logística, además de obligar a establecer contratos de colaboración y de transferencia de información<sup>15</sup>. Por este motivo, aunque no existe un mínimo de casos para participar, es lógico que estos se concentren en centros de referencia o centros que reúnan un número significativo de casos que compense las gestiones necesarias para participar en EARCO. Estamos convencidos de que el esfuerzo valdrá la pena y EARCO se convertirá en el registro internacional de referencia en DAAT y será la fuente de futuros proyectos de investigación en esta «no tan rara» enfermedad.

#### Conflicto de intereses

Marc Miravittles ha recibido honorarios por actuar como ponente de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Menarini, Rovi, Bial, Sandoz, Zambon, CSL Behring, Grifols y Novartis; honorarios por actuar como asesor de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Bial, Gebro Pharma, Kamada, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Ferrer, Mereo Biopharma, Verona Pharma, TEVA, pH Pharma, Novartis, Sanofi y Grifols, y fondos para investigación de GlaxoSmithKline y Grifols.

Miriam Barrecheguren ha recibido honorarios como ponente de Grifols, CSL Behring, Menarini y GlaxoSmithKline, y como asesor de GlaxoSmithKline, Novartis y Gebro Pharma.

Francisco Casas ha recibido honorarios por actuar como ponente de AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Ferrer, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, Novartis, Rovi, Sandoz, TEVA, Zambon, CSL Behring y Grifols.

María Torres-Durán ha recibido honorarios como ponente de Grifols, CSL Behring, Esteve, Ferrer y GlaxoSmithKline, y como asesora de Grifols y CSL Behring.

#### Bibliografía

1. Ellis P, Turner A. What Do Alpha-1 Antitrypsin Levels Tell Us About Chronic Inflammation in COPD? Arch Bronconeumol. 2020;56:72–3 [Article in English, Spanish].
2. Janciauskiene S, DeLuca DS, Barrecheguren M, Welte T, Miravittles M, Scientific Committee; Participating sites and coordinators. Serum Levels of Alpha1-antitrypsin and Their Relationship With COPD in the General Spanish Population. Arch Bronconeumol. 2020;56:76–83 [Article in English, Spanish].

3. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martínez-Delgado B, Castillo S, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: Outstanding questions and future directions. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:114.
4. Perciaccante A, Charlier P, Negri C, Coralli A, Appenzeller O, Bianucci R. Lessons from the Past: Some Histories of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Before Its Discovery. COPD. 2018;15:1–3.
5. Blanco I, Bueno P, Diego I, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Esquinas C, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi\*Z gene frequency and Pi\*ZZ genotype numbers worldwide: An update. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:561–9.
6. Lara B, Blanco I, Martínez MT, Rodríguez E, Bustamante A, Casas F, et al. Spanish Registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: Database evaluation and population analysis. Arch Bronconeumol. 2017;53:13–8 [Article in English, Spanish].
7. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017;50, 1700610.
8. Hernández Pérez JM, Pérez Pérez JA. Changes in the Melting Point of Hybridization Probes Used for Genotyping in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Do Not Always Imply Errors. Arch Bronconeumol. 2019;55:339–40.
9. Tubío-Pérez RA, Blanco-Pérez M, Ramos-Hernández C, Torres-Durán M. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated with the Pi\*Q<sub>0</sub> Allele in a 2-Year-old Girl and Family Study. An Unusual Case. Arch Bronconeumol. 2018;54:228–30 [Article in English, Spanish].
10. Barrecheguren M, Miravittles M. Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1 antitrypsin deficiency: Pro. Arch Bronconeumol. 2018;54:363–4 [Article in English, Spanish].
11. Brightling C, Genton C, Bill W, Welte T, Gaga M, Heuvelin E, et al. ERS Clinical Research Collaborations: Underpinning research excellence. Eur Respir J. 2018;52:1801534.
12. Miravittles M, Chorostowska-Wynimko J, Ferrarotti I, McElvaney NG, O'Hara K, Stolk J, et al. EARCO Clinical Research Collaboration; Members of the EARCO Clinical Research Collaboration The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO): A new ERS Clinical Research Collaboration to promote research in alpha-1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2019;53, pii: 1900138.
13. Greulich T, Altraja A, Barrecheguren M, Bals R, Chlumsky J, Chorostowska-Wynimko J, et al. Protocol for the EARCO-Registry: A Pan-European Observational Study in Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. ERJ Open Res. 2020;6:00181–2019.
14. Esquinas C, Serreri S, Barrecheguren M, Rodríguez E, Nuñez A, Casas-Maldonado F, et al. Long-term evolution of lung function in individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency from the Spanish Registry. Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2018;13:1001–7.
15. Metnitz PGH, Zajic P, Rhodes A. The General Data Protection Regulation and its effect on epidemiological and observational research. Lancet Respir Med. 2020;8:23–4.

- Miriam Barrecheguren<sup>a,b</sup>, María Torres-Durán<sup>c,d</sup>, Francisco Casas-Maldonado<sup>e,f</sup> y Marc Miravittles<sup>a,g,\*</sup>
- <sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España
- <sup>b</sup> Miembro de la European Alpha-1-Research Collaboration (EARCO)
- <sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Pontevedra, España
- <sup>d</sup> Coordinadora del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina (REDAAT)
- <sup>e</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España
- <sup>f</sup> Coordinador del REDAAT entre 2016 y 2019
- <sup>g</sup> Coordinador de la European Alpha-1-Research Collaboration (EARCO)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcm@separ.es (M. Miravittles).