

## Substitutionsbehandling vid homozygot alfa 1-antitrypsinbrist

I maj 2016 anordnades en telefon-workshop där substitutionsbehandling vid homozygot alfa-1-antitrypsinbrist diskuterades. Efter genomgång av befintlig litteratur sammanställdes nedanstående rekommendationer, som är en uppdatering av de riktlinjer som publicerades 2011. Dokumentet är granskat och godkänt både av Svensk Lungmedicinsk Förenings (SLMF) styrelse och dess vetenskapliga kommitté.

Sammanställande till workshopen var Hanan Tanash, med. dr, överläkare, Lung- och allergikliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö. Gruppen bestod i övrigt av Magnus Sköld, professor, överläkare, Lung- och Allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm; Anders Blomberg, professor, överläkare, Medicincentrum, Lung- och Allergisektionen, Umeå universitet, Umeå; Arne Egesten, professor, överläkare, Lung- och allergikliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund; Eeva Piitulainen, adj. professor, överläkare, Lung- och allergikliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö.

### BAKGRUND

Alfa-1-antitrypsin (AAT) syntetiseras huvudsakligen i levern och distribueras via blodcirkulationen till alla kroppens organ. Det är den viktigaste inhibitorn av serinproteaset elastas i lungvävnad och har därmed en viktig roll för att förhindra vävnadsskada. Vid svår homozygot AAT-brist (PiZZ) är plasmahalten av AAT endast 10-20 % av normal nivå vilket innebär ökad risk för lungemfysem och KOL, särskilt hos rökare. Även aldrig-rökare har ökad risk att utveckla emfysem vid AAT-brist [1-2].

Sedan 1988 finns humant AAT, utvunnet ur blodgivareblod, tillgängligt för substitution vid svår AAT-brist [3]. Två preparat (Prolastina® och Respreeza®) är registrerade i Sverige men ingår inte i läkemedelsförmånen. Behandlingen ges som intravenös infusion med en dosering om 60 mg/kg kroppsvikt en gång i veckan (alternativt dubbel dos varannan vecka). Den godkända indikationen är ”långtidssubstitutionsterapi hos individer med alfa1-proteinashämmarbrist (fenotyp PiZZ, PiZ(0), Pi(0,0) och PiSZ) vid moderat luftvägsobstruktion (FEV<sub>1</sub> 35- 60 %) och efter utvärdering av patientens kliniska tillstånd (funktionsnedsättning).”

### LITTERATURGENOMGÅNG

Tre dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier där man studerat effekten av substitution med humant AAT hos aldrig-rökande eller ex-rökande PiZZ patienter finns publicerade [4-7]. I alla studier har den primära effektvariabeln varit förändring i lungvävnadens densitet, vilken mätts med datortomografi-densitometri.

I den första studien, som publicerades 1999, behandlades 56 patienter var fjärde vecka antingen med 250 mg/kg kroppsvikt humant AAT eller placebo (albumin) under tre år [4]. Studien visade något mindre vävnadsförlust hos patienterna som behandlades med AAT jämfört med placebo, men skillnaden var inte statistiskt signifikant ( $P=0,07$ ).

I den andra studien, "EXACTLE", var syftet att studera om CT densitometri kan användas som primär effektvariabel i behandlingsstudier [5]. Totalt 77 patienter behandlades en gång i veckan antingen med 60 mg/kg humant AAT eller placebo under 2-2,5 år. Fyra olika statistiska metoder användes för att analysera resultaten. Patienterna med aktiv behandling hade en minskad förlust av lungdensitet jämfört med placebo med *P*-värden mellan 0,049 och 0,084. Ingen skillnad fanns mellan grupperna vad gäller lungfunktion (mätt som FEV<sub>1</sub> eller diffusionskapacitet), exacerbationsfrekvens eller livskvalitet. I en kombinerad analys av dessa bägge studier fann man en signifikant (*P*<0,006) minskad förlust av lungdensitet hos de patienter som behandlats med AAT jämfört med placebo [6].

I den tredje studien, ("RAPID"), behandlades totalt 180 patienter: 93 med humant AAT 60 mg/kg en gång i veckan och 87 med placebo under 2 år [7]. Hos patienter som erhöll aktiv behandling noterades en signifikant minskad förlust av lungdensitet över tid jämfört med de patienter som erhöll placebo, då den mättes vid total lungkapacitet (TLC) (-1.45 g/L/år vs. -2.19 g/L/år; genomsnittlig skillnad 0.74g/L/år; *P*=0,03). Den årliga förlusten av lungdensitet kvantifierades också vid funktionell residualkapacitet (FRC) och vid en kombination av TLC och FRC utan att man fann någon skillnad mellan grupperna. Ingen skillnad noterades vid jämförelse mellan den aktivt behandlade gruppen och placebogruppen gällande FEV<sub>1</sub>, diffusionskapacitet eller livskvalitet.

Resultaten av dessa tre studier har visat en liten positiv effekt av behandlingen på lungdensitet mätt med datortomografi. Total vävnadsförlust var knappt ett gram/liter mindre per år hos patienter med aktiv behandling jämfört med placebo. Den kliniska betydelsen av detta fynd kan inte med säkerhet bedömas. Svagheter i studierna var ett litet antal patienter, kort observationstid och möjligen för låg dos av studieläkemedlet (60 mg/kg/vecka).

Ytterligare en dubbelblind, placebo-kontrollerad studie pågår och beräknas vara klar 2021. Denna studie inkluderar cirka 350 patienter i tre behandlingsgrupper: aktivt läkemedel med ordinarie dos (60 mg/kg/vecka), dubbel dos (120 mg/kg/vecka) och placebo under tre år. Efter tre år behandlas alla tre grupperna med aktivt läkemedel med ordinarie dosering under två år i en öppen studie.

### **Socialstyrelsens nya rekommendationer gällande substitutionsbehandling vid svår AAT-brist**

Socialstyrelsen rekommenderar AAT-substitution endast i samband med forskning och utveckling med motivering: "Information om AAT-substitutionsbehandlingens effekt på patientrelaterade effektmått såsom funktionsstatus, symtom och livslängd saknas. Endast i två respektive tre relativt små studier är livskvalitet och exacerbationsfrekvens studerade" [8].

## REKOMMENDATIONER

Den nuvarande samlade kunskapen är otillräckligt för att generellt rekommendera substitutionsbehandling vid homozygot AAT-brist och emfysem. Publicerade studier har dock samstämigt visat en viss minskad reduktion av lungdensitet vid substitutionsbehandling jämfört med placebo. Den kliniska betydelsen av detta fynd kan dock inte säkert bedömas.

Preparaten finns tillgängliga för kliniskt bruk och ställningstagande till behandling kan därför i enskilda fall bli aktuell trots att generella rekommendationer om terapi inte kan ges.

Vid ett sådant ställningstagande bör man beakta följande:

- 1) Det är svårt att utvärdera om behandlingen har effekt hos en enskild patient. Startas behandling kan det därför röra sig om livslång terapi.
- 2) Patienter hos vilka substitutionsbehandling i första hand kan aktualiseras bör ha en snabbt progressiv sjukdom och vara aldrig-rökare eller ex-rökare med rökstopp för flera år sedan.
- 3) FEV<sub>1</sub> skall vara mellan 35 och 60 % av förväntat värde.

Tecken på snabbt progressiv sjukdom är:

- 1) snabb nedgång av FEV<sub>1</sub> och/eller DLCO utan annan förklaring än emfysemutveckling relaterad till AAT-brist. För att kunna bedöma försämringstakten krävs upprepade mätningar under flera år.
- 2) otvetydig progress av emfysemförändringar på HRCT.

Hög ålder och välbevarad lungfunktion talar mot behandling, medan sämre lungfunktion och lägre ålder stärker indikationen. Måttligt nedsatt lungfunktion eller säkra belägg för progredierande sjukdom hos en ung patient kan därför väga tyngre än dålig lungfunktion hos en äldre patient.

Behandling i ett enskilt fall bör föregås av en gemensam bedömning av fler kollegor, t ex på någon typ av rond/konferens. Verksamhetschef måste delta i beslutet med tanke på höga behandlingskostnaderna.

## SAMMANFATTNING

Homozygot AAT-brist är ett genetiskt tillstånd med ökad risk för att utveckling av lungemfysem i jämförelse med normalbefolkningen. Risken ökar markant vid samtidig rökning. Substitutionsbehandling med humant AAT har gett viss minskad reduktion av lungvävnad, mätt med datortomografi, jämfört med placebo. Effekt på patientrelaterade effektmått såsom funktionsstatus, symtom, livskvalitet och överlevnad saknas. Den kliniska betydelsen av minskad förlust av lungvävnad, mätt med datortomografi, är oklar. Någon generell rekommendation för substitutionsbehandling kan därför inte ges i nuläget.

## REFERENSER

1. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency - a model for conformational diseases. *N Engl J Med*. 2002; 346:45-53.
2. Eriksson S. Pulmonary emphysema and alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1964;175:197-205.
3. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; 316:1055-1062.
4. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS et al. A randomized clinical trial of alpha (1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1468-1472.
5. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009; 33:1345-53.
6. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of  $\alpha$ -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomized clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res*. 2010 Oct 5; 11:136.
7. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, McElvaney NG; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-8.
8. [www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerastmaochkol](http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerastmaochkol)