

Alfa-1-antitrypsinbrist

Hanan Tanash

Docent, överläkare

Lungsektionen

Skånes universitetssjukhus, Malmö

Hanan.tanash@med.lu.se

AAT-molekyl

Aktiv del



AAT är ett "akutfasprotein"

Halten i blodet stiger snabbt vid akuta tillstånd som infektioner (bakterier, virus)

Alfa-1-antitrypsin (AAT) är ett skyddsprotein som skyddar vävnader - framför allt lungvävnad mot nedbrytande enzymer.

Den viktigaste nedbrytande enzymen som bryter ned lungvävnad är neutrofilelastas (NE).

NE utsöndras från vita blodkroppar (neutrofiler)

Inaktivering av neutrofilelastas (NE)

NE

AAT "fångar"
enzym-molekylen
i sin aktiva del och
inaktiverar NE

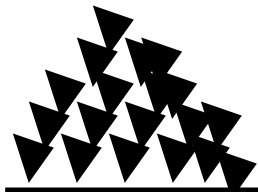
AAT

Aktiv del

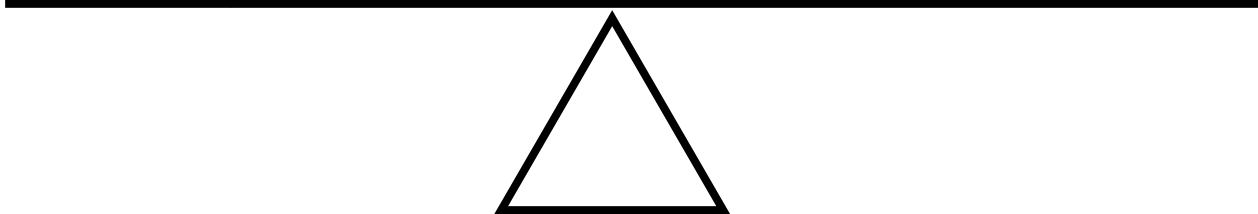
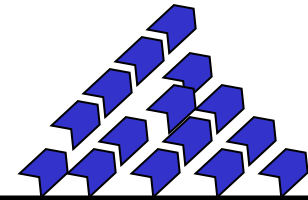


AAT och nedbrytande enzymer i lungvävnad

AAT och andra
skyddsproteiner



Nedbrytande
enzymer



AAT-halt och ärftlighet

- AAT-halten i blodet styrs av 2 gen (anlag)
- De olika fenotyperna av AAT-molekyl kallas med stora bokstäver, efter hur snabbt molekylen rör sig i elektriskt fält (elektrofores)
 - F = Fast
 - M = Medium
 - S = Slow
 - Z = Very slow
- Det finns totalt >130 varianter av AAT-molekylen

AAT-halt och ärftlighet

- MM Normal AAT-halt
- MZ Lätt AAT-brist (70-90%)
- SZ Måttlig AAT-brist (40-60%)
- ZZ Svår AAT-brist (10-30%)

AAT-halt och risk för emfysem vid de viktigaste AAT-fenotyperna

Fenotyp	AAT-halt (% av normal nivå)	Risk för KOL/emfysem
PiMM	100%	Normal
PiMZ	70 – 90%	Osäker
PiSZ	40 – 60%	Lätt ökad
PiZZ	10 – 30%	Kraftigt ökad

Pi = Protease inhibitor

Hur vanligt är AAT-brist i Sverige?

- MM (normal) $\approx 95 \% (95/100)$
- MZ (lätt AAT-brist) $\approx 4,5 \% (1/22)$
- ZZ (svår AAT-brist) $\approx 0,06 \% (1/1600)$
- SZ måttlig AAT-brist $\approx 0,06 \% (1/1600)$

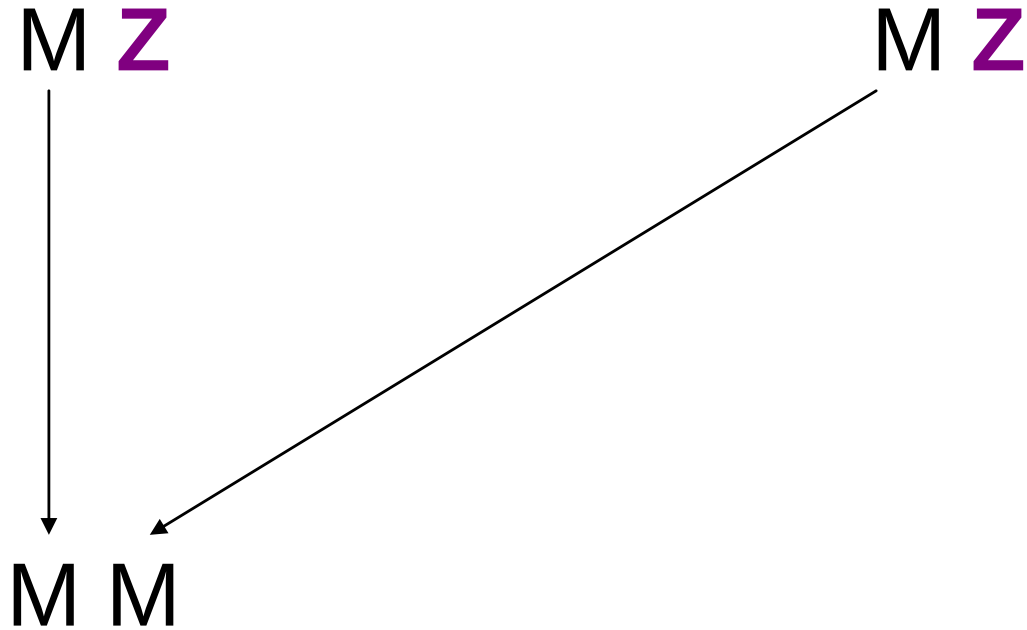
Hur ärver man AAT-brist?

M Z

M Z

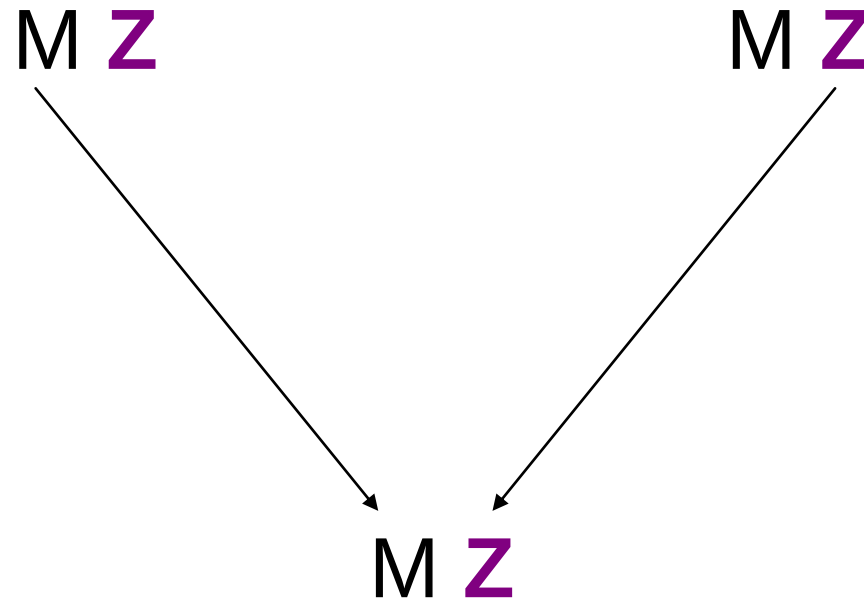
Båda föräldrarna har lätt AAT-brist

Hur ärver man AAT-brist?



Normal AAT-halt

Hur ärver man AAT-brist?



Lätt AAT-brist

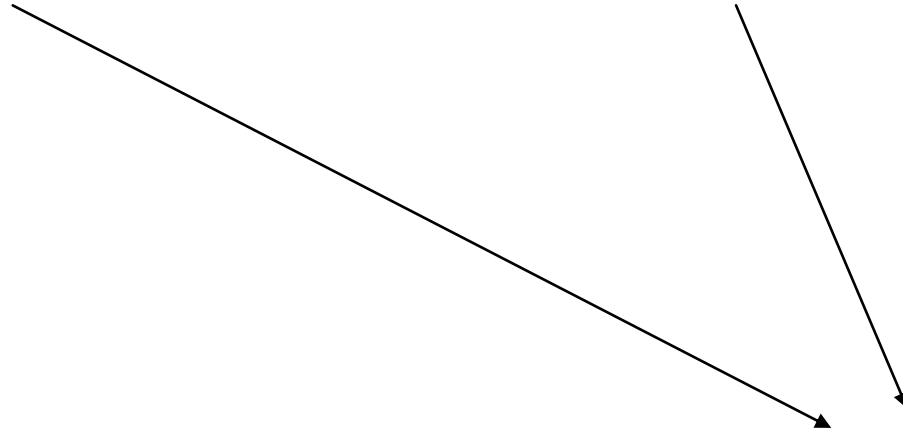
Hur ärver man AAT-brist?

M Z

M Z

ZZ

Svår AAT-brist



Hur ärver man AAT-brist?

M Z

M Z

M M

M Z

ZZ

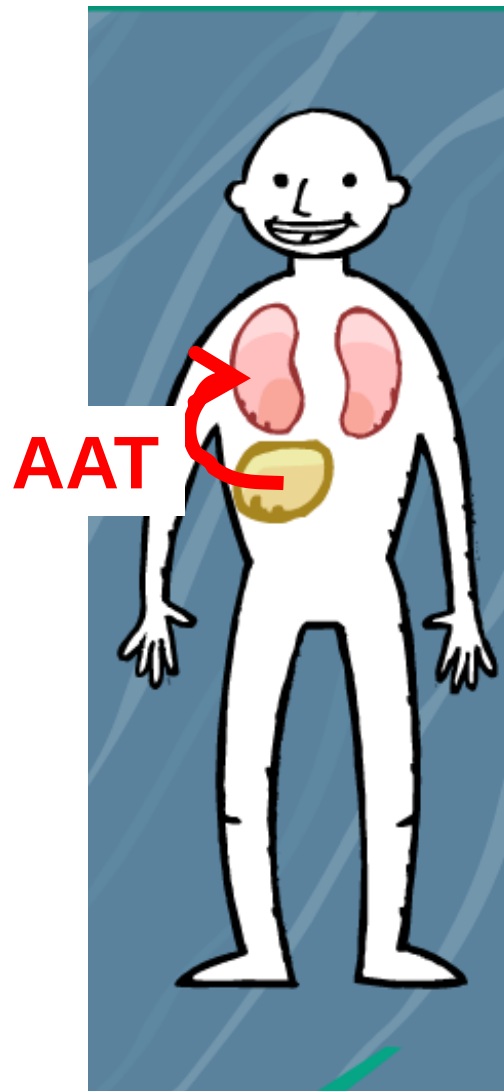
25% av barnen
Normal AAT-halt

50% av barnen
Lätt AAT-brist

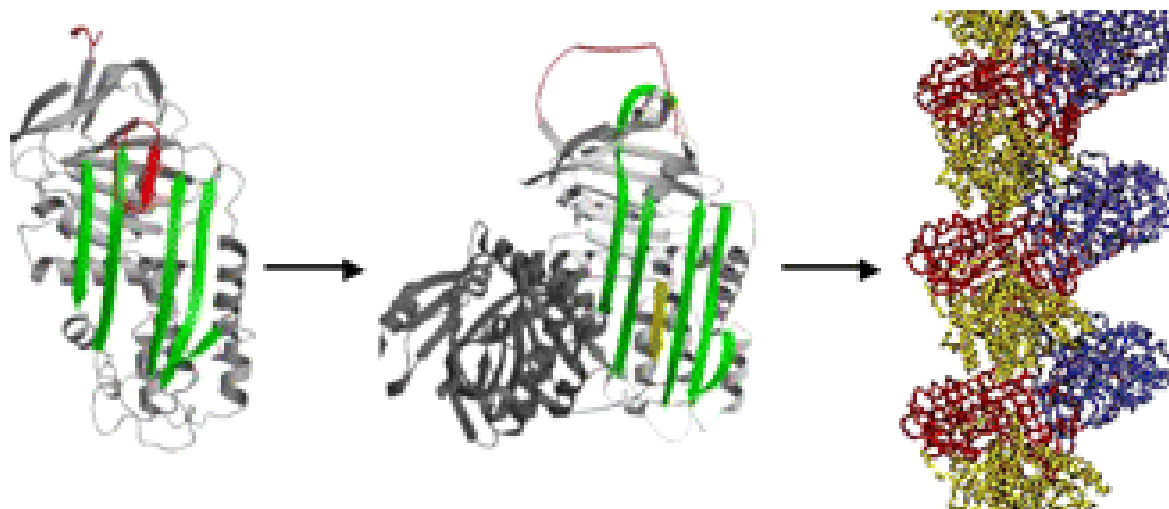
25% av barnen
Svår AAT-brist

Hur bildas AAT?

**AAT bildas huvudsakligen
i levern och cirkulerar
med blodet till alla organ,
bland annat till lungvävnad**



Varför uppstår AAT-brist?



Vid AAT-brist binder sig AAT-molekylerna till varandra och lagras som "kedjor" i levern (polymerisering).

Vid svår brist (ZZ) utsöndras bara 15% i cirkulationen
Vilket ger sämre skydd mot nedbrytande enzymer.

Kedja av AAT-molekyler i levern



Hur ställer man diagnos av AAT-brist?

Blodprov 1: AAT-halt

Blodprov 2: Pi-typning

- Bestämning av fenotyp
- Klinisk kemisk avdelning, SUS Malmö
- Pris: 180 SEK (Region Skåne)
- Konsultremiss/allmän remiss
- Pi-typning endast om AAT-halten är sänkt

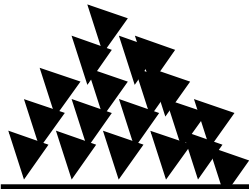
Pi = Protease inhibitor

Svår AAT brist (PiZZ)

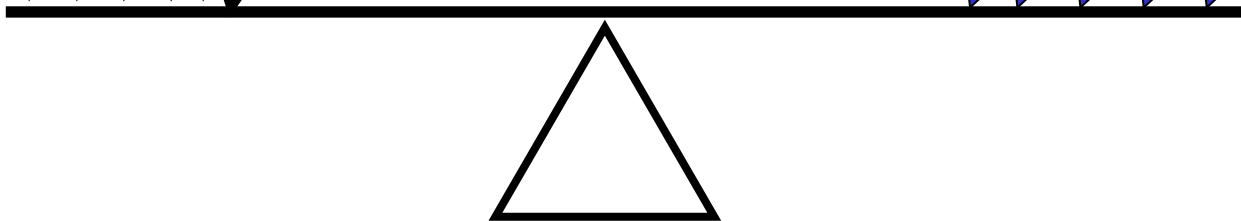
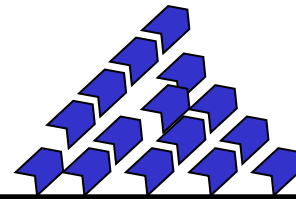
Ökad risk för KOL/emfysem

Proteas-antiproteas-balans i lungvävnad

**Antiproteaser
(AAT)**



**Proteaser
(NE)**



KOL/emfysem

Emfysem på grund av svår AAT-brist är likt emfysemet på grund av rökning.

Andnöd vid ansträngning är den vanligaste symtomen.

Rökning ökar risken för emfysem som startar före 40 års ålder hos rökare.

Aldrig-rökare kan utveckla KOL/emfysem

Emfysem vid AAT-brist kännetecknas av

Tidig debut

Basala delar av lungparenkymet (underlberna)

**Frisk lunga
elastisk som en luftballong**



Emfysemlunga slapp som en plastpåse



Emfysemlunga förlorar sin elasticitet



Emfysemlunga svårt att tömma luften



Skillnader mellan "vanlig" KOL och KOL vid svår AAT-brist

Normal AAT-halt

25-30% av rökare utvecklar KOL

Symtom vid 50-60 års ålder

Typiska symtom för KOL med andnöd vid ansträngning

PiZZ

Alla rökare utvecklar KOL

Symtom vid 30-40 års ålder

Symtomen kan tolkas som astma hos unga rökare och äldre icke rökare

Leversjukdom hos PiZZ

Gulsot 10% vanligare hos PiZZ barn än
hos PiMM barn

Hos vuxna

- Förhöjda leverprover

- Leversteatos (fettlever)

- Levercirros (skrumplever)

- Levercancer

Risk för leversjukdom hos PiZZ individer

- **Många PiZZ-individer har alltid förhöjda leverprover**
- **Rekommendation: Ultraljud av levern vart fjärde år före och vart annat år efter 50 års ålder!**

När skall AAT kontrolleras?

- Hos alla nya patienter med
 - KOL
 - Astma
 - Pneumothorax
 - Bronkektasier
 - Upprepade luftvägsinfektioner/lunginflammationer
- AAT skall kontrolleras EN gång

Behandling av AAT-brist

Den viktigaste behandlingen av AAT-brist är att aldrig (börja) röka!

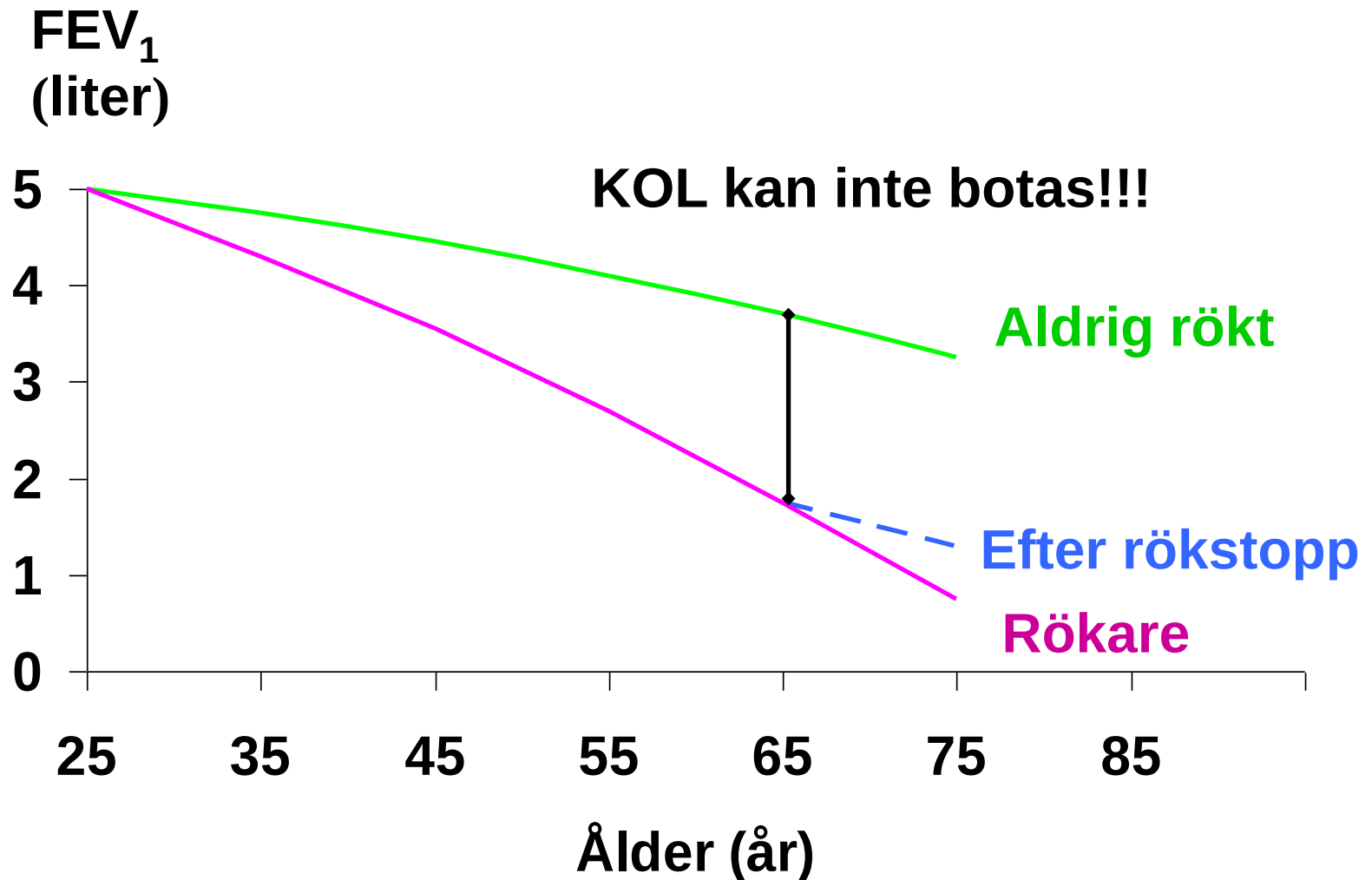


De flesta icke rökare blir aldrig sjuka

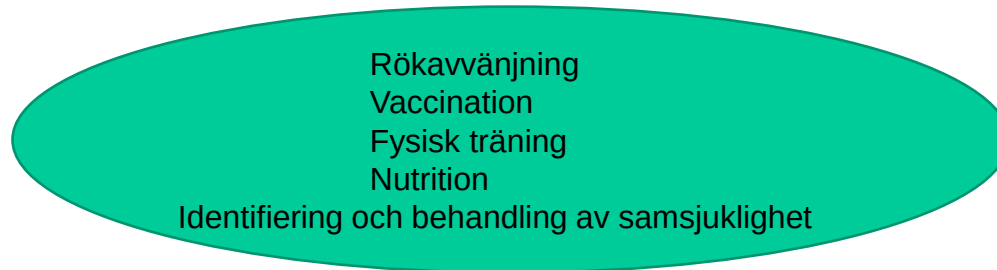
Passiv rökning kan ha viss betydelse

Vissa yrken (t.ex. lantbrukare) kan innebära ökad risk

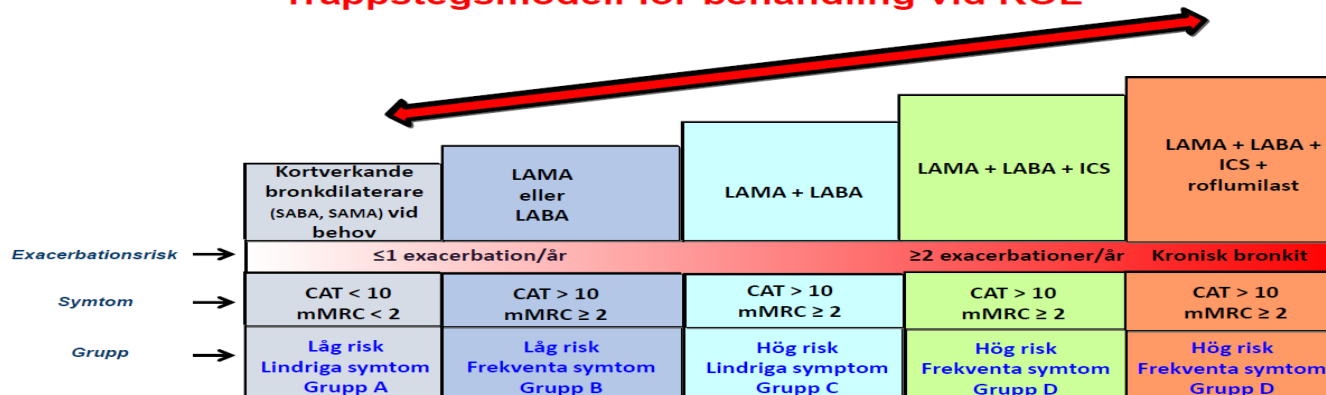
Lungfunktion efter rökstopp



Behandling



Trappstegsmodell för behandling vid KOL



SABA Kortverkande β_2 -agonister
SAMA Kortverkande antikolinergika
LAMA Långverkande antikolinergika
LABA Långverkande β_2 -agonister
ICS Inhalationssteroider
CAT COPD Assessment Test
mMRC Modifierad dyspnéskala (Medical Research Council)

K Larsson

Tillförsel av AAT (substitution)

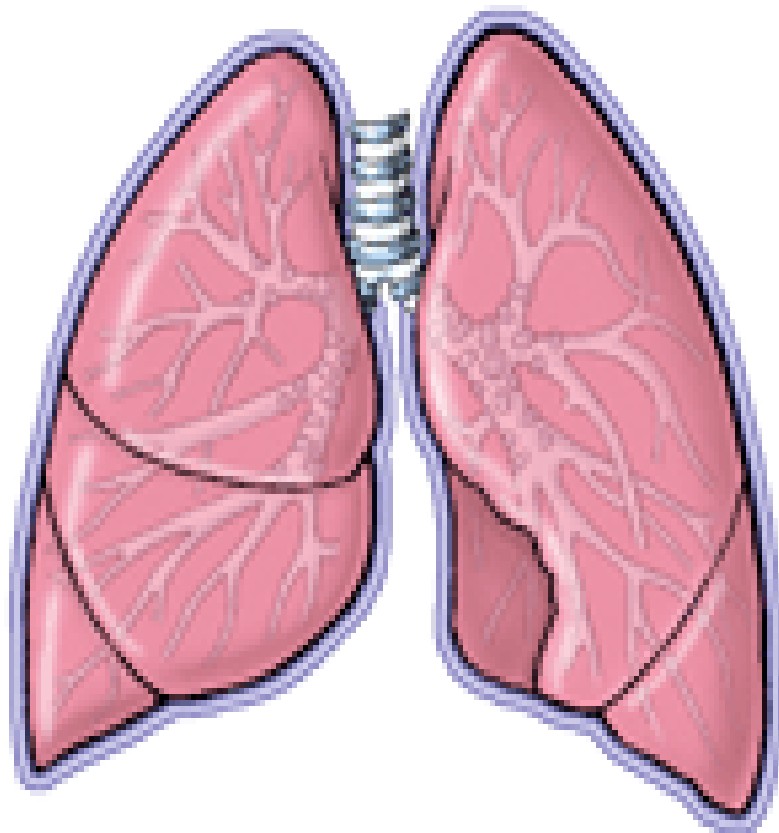
- Tillverkat från blodgivarblod
- Ges regelbundet som dropp för att hindra fortsatt emfysemutveckling
- Klinisk effekt inte påvisad

Substitutionsbehandling med humant AAT

- **Tre dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier finns publicerade om effekten av substitution med humant AAT hos aldrig-rökande eller ex-rökande PiZZ patienter**

Fjärde studien (SPARTA) pågår

Lungtransplantation



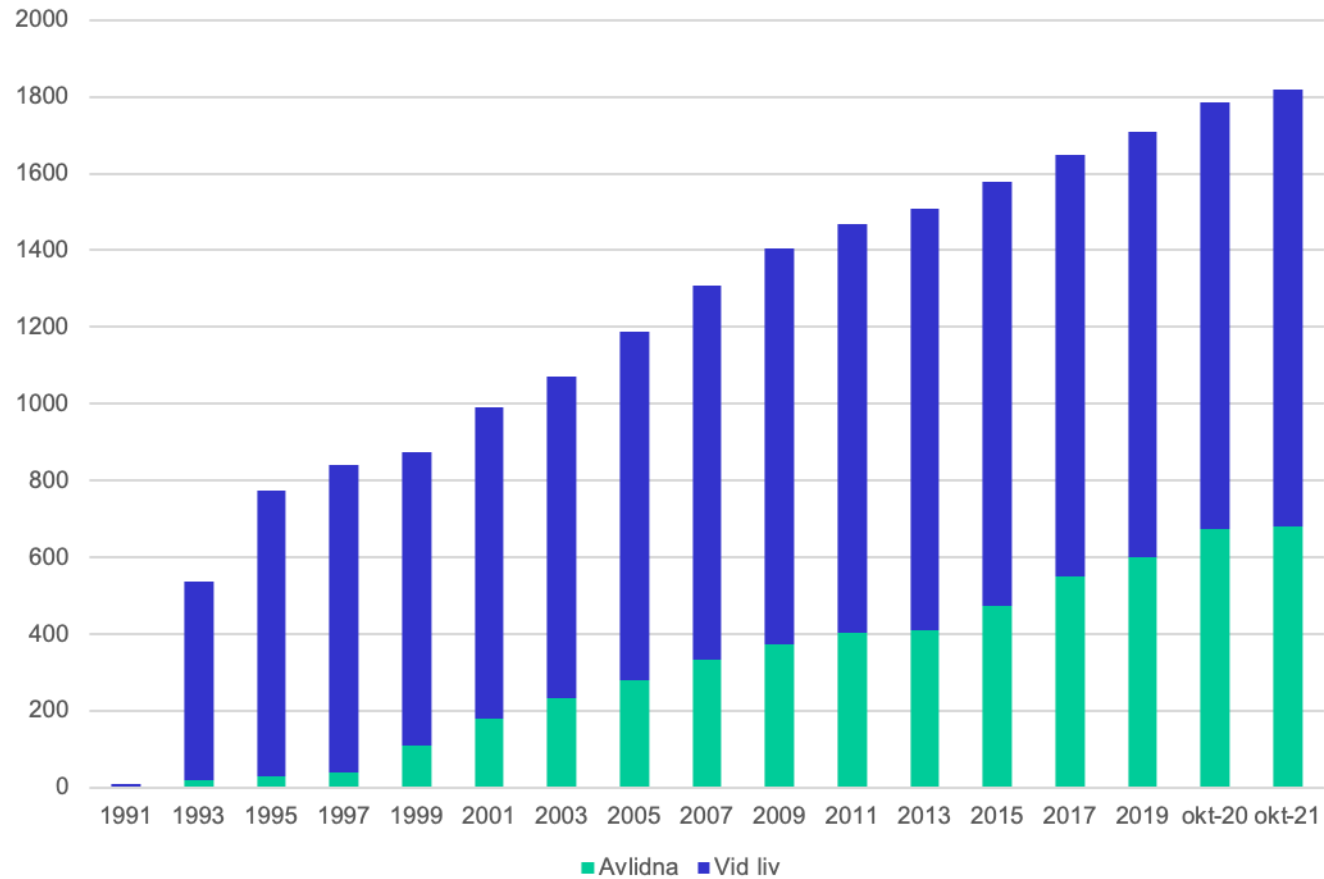
**Vid svår respiratorisk
insufficiens**

Levertransplantation



- Den nya levern utsöndrar donatorns (normala) AAT
→ normal AAT-halt
- Endast vid svår leversjukdom
- Den vanligaste orsaken till levertransplantation hos småbarn

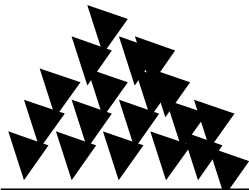
AAT-Register till växt



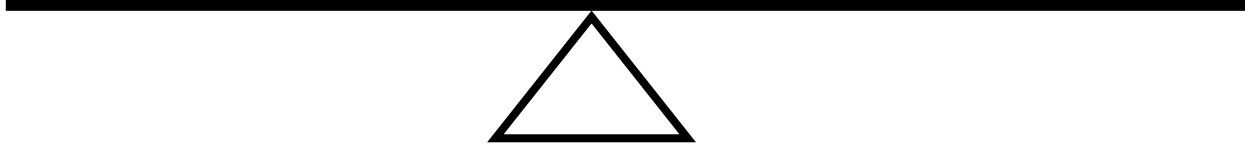
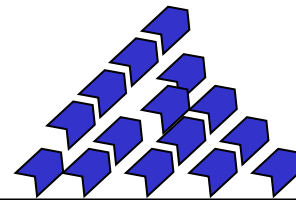
ASTRAEUS studie

A Phase II, multicentre, double-blind, randomised, dose-ascending, placebo-controlled study to evaluate the mechanistic effect, safety, and tolerability of 12 weeks twice daily oral administration of alvelestat (MPH966) in participants with alpha-1 antitrypsin deficiency and emphysema.

**Antiproteaser
(AAT)**



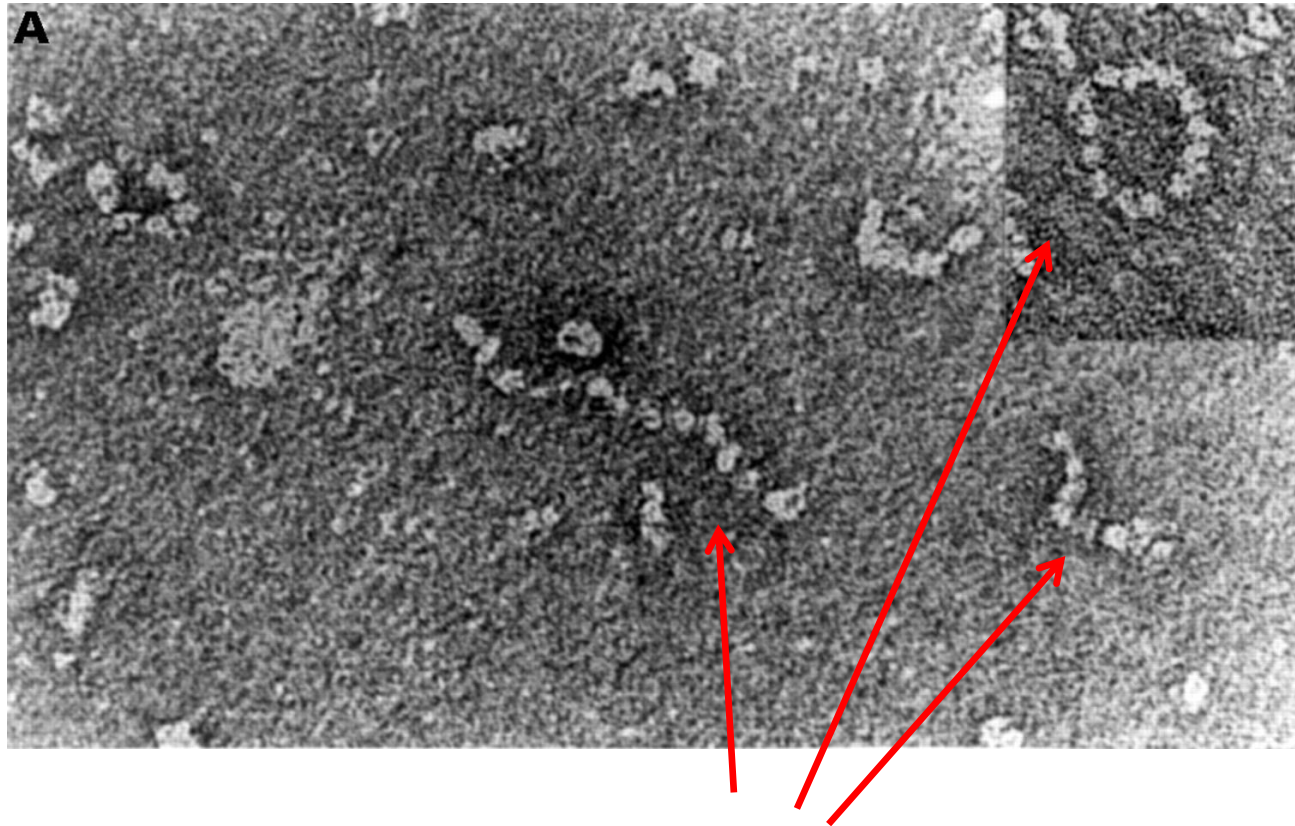
**Proteaser
(NE)**



Alvelestat (MPH966) is a potent reversible oral inhibitor of human neutrophil elastase with an association constant for human elastase similar to that of alpha-1 antitrypsin and is active against both cell-bound and soluble elastase. Inhibition of human neutrophil elastase activity with alvelestat (MPH966) is therefore an attractive option to redress the unopposed elastase activity in AATD through an orally administered therapy.

VERTEX-studien

Hämning av polymerer



AAT polymerer

KAMADA study

Kliniska studier

46-års-kontroll av personer med alfa-1-antitrypsinbrist identifierad vid neonatal screening i jämförelse med frisk kontrollgrupp

Blodprov för AAT-analys på alla nyfödda barn i Sverige mellan november 1972 och september 1974 (PKU-prov användes)

200 000 barn undersöktes med följande resultat:

- **129 barn med svår AAT-brist (PiZZ):**

Prevalens av PiZZ i Sverige: 1/1600

- **55 barn med måttlig AAT-brist (PiSZ)**

Gruppen följs upp regelbundet



Kliniska studier

- **Leverstudie**
- **MZ studie**
- **COVID studie**
- **EARCO**

Tack till

Personer med AAT-brist som
deltar/deltagit i våra studier



Hjärt 
Lungfonden



Alla Lungläkare
Internmedicinare
Allmän läkare

 **Skånes universitetssjukhus**
En del av Region Skåne

