

Nationellt vårdprogram för alfa-1-antitrypsinbrist, SLMF 2022.

Alfa-1-antitrypsinbrist

Bakgrund

Alfa-1-antitrypsin (AAT) är ett glykoprotein som syntetiseras huvudsakligen i levern, varefter det utsöndras till blodet och når kroppens alla organ [1]. AAT är ett akutfasprotein, varför halten ökar vid inflammation, till exempel i samband med infektioner. Det är ett skyddsprotein (proteashämmare) som ingår i gruppen serpiner (**serin-proteasinhibitorer**), vilka inaktiverar serinproteaser, framför allt neutrofilt elastas (NE). NE bryter bland annat ned elastin i lungvävnad vilket kan leda till emfysem.

Syntesen av AAT påverkas av genetiska faktorer. Den systematiska indelningen av de olika genetiska varianterna av AAT-molekylen kallas *Proteas inhibitor (Pi) system*. Över 100 olika genetiska varianter av AAT-molekylen har hittills identifierats. De flesta varianter har ingen betydelse för hälsan, men några medför nedsatt plasmahalt av AAT, vilket leder till försämrat skydd mot NE i lungvävnad och ökad risk för utveckling av lungemfysem. Tabell 1 visar de viktigaste varianterna av AAT, risken för emfysem och prevalensen i Sverige. Vid **svår**, homozygot AAT-brist (PiZZ) är plasmahalten av AAT endast 10 - 30 % av normal nivå, vilket innebär kraftigt ökad risk för lungemfysem, särskilt hos rökare. Risken är också ökad hos aldrig-rökare, men det är oklart hur stor den risken är [2–3]. Studier från det svenska AAT-registret har visat att svenska PiZZ aldrig-rökare, som är identifierade vid screening, har jämförbar överlevnad med aldrig-rökare i befolkningen [3–4]. Risken för lungsjukdom korrelerar till halten av AAT hos de olika varianterna.

Tabell 1. De viktigaste fenotyperna av AAT, plasmahalten, risken för emfysem och prevalens i Sverige.

Fenotyp	AAT-halt (% av normal nivå)	Risk för emfysem	Prevalens i Sverige
PiMM	100	Ej ökad	95 % (95/100)
PiMZ	70-90	Osäker	4,5 % (1/22)
PiSZ	40-60	Lätt ökad	0,0006 % (1/1600)
PiZZ	10-30	Kraftigt ökad	0,0006 % (1/1600)
Pi00	<5	Kraftigt ökad	1/1 000 000

Pi=Proteas inhibitor, Normal halt = 0,86–1,75 g/l.

AAT-brist orsakas av ackumulering av AAT-protein i levercellerna, vilket leder till minskad utsöndring i blodet. Hos PiZZ-individerna utsöndras endast 10 - 20 % av det syntetiserade AAT till blodbanan. Vid den sällsynta fenotypen Pi00 bildas inget AAT i levern. Hos PiZZ-individerna bildar

AAT-molekylerna karakteristiska polymerer i levercellerna. Därför har dessa patienter också ökad risk för leversjukdom. Någon ökad risk för leversjukdom har inte påvisats vid de andra fenotyperna med AAT-brist.

Diagnos av AAT-brist

Blodprov

I. AAT-halt i serum. Analysen är tillgänglig vid alla sjukhuslaboratorier i Sverige.

AAT ingår i analysen av plasmaproteiner (elektrofores) men kan också analyseras separat.

II: S-Pi-typning (fenotypning av alfa-1-antitrypsin). Med isoelektrisk fokusering visualiseras de vanligaste fenotyperna av AAT (PiM, PiS, PiZ) och deras kombinationer. Med fenotypning kan dock inte heterozygoti med 0-allel identifieras (PiM0, PiS0 eller PiZ0), eftersom metoden inte kan detektera om det finns en eller två likadana alleler.

Klinisk kemi, Labmedicin, Skånes universitetssjukhus (SUS) i Malmö är det enda laboratoriet i Sverige som utför Pi-typning. Provet (SST-rör; 5 ml) skickas tillsammans med en konsultremiss.

Adress:

Klinisk kemi

Labmedicin

Skånes universitetssjukhus

SE-205 02 Malmö

Telefon: 040-33 14 20

E-post: Labmedicin@skane.se

III: B-DNA alfa-1-antitrypsin (genotypning med DNA-sekvens). Med DNA-sekvensering kan alla, även de ovanliga genotyperna identifieras. Med DNA-sekvenseringen kan också heterozygoti avseende 0-allelen identifieras. Helblod (EDTA-rör; 5 ml) med en konsultremiss skickas till Klinisk kemi i Malmö (se adress ovan).

När skall AAT kontrolleras?

Som screening räcker analys av AAT-halten i serum. För att utesluta förhöjd AAT-halt i samband med infektion/inflammation, vilket kan kamouflera AAT-brist, bör C-reaktivt protein (CRP) analyseras samtidigt [1]. Normal AAT-halt utesluter svår brist, varför ingen ytterligare analys behövs. Halten kan dock ibland vara normal vid fenotyp PiMZ, men medför inga kliniska konsekvenser. Vi rekommenderar Pi-typning vid nedsatt AAT-halt (<0,86 g/liter) för att identifiera fenotyperna PiMZ, PiSZ och PiZZ. DNA-sekvensering behövs endast om Pi-typningen inte kan

identifiera vilka varianter det rör sig om, eller om det är viktigt att veta om det rör sig om heterozygoti med 0-variant.

I Sverige finns inga officiella rekommendationer för analys av AAT. Vi rekommenderar därför följande indikationer från ERS/ATS:

- emfysem eller KOL före 45 års ålder
- emfysem eller KOL utan kända riskfaktorer (rökning eller annan exponering)
- övervägande basalt emfysem oavsett ålder
- spontan pneumothorax hos patient utan annan riskfaktor
- astma som inte är fullt reversibel
- bronkiektasier utan annan känd orsak
- oklar leversjukdom
- nekrotiserande pannikulit
- C-ANCA-positiv vaskulit
- hereditet för emfysem, bronkiektasier, leversjukdom eller pannikulit
- PiZZ fenotyp hos syskon, barn eller föräldrar

Kliniska manifestationer vid AAT-brist

Fenotyp PiZZ (svår, homozygot AAT-brist)

Lungsjukdom

PiZZ-individerna har ökad risk för lungemfysem, och rökning ökar risken ytterligare. Basalt emfysem är karakteristiskt hos PiZZ-individerna. Spirometri visar kronisk luftvägsobstruktion som vid KOL eller icke fullt reversibel astma. Kohortstudier har visat att tecken på KOL finns redan före 40 års ålder hos PiZZ rökare [5], medan aldrig-rökare kan utveckla luftvägsobstruktion senare, oftast efter 50-års ålder [3]. Det är oklart hur stor andel av PiZZ aldrig-rökare som utvecklar KOL.

Exponering för andra yttre riskfaktorer än rökning, t.ex. yrkesexponering för luftvägsirriterande ämnen, kan öka risken för utveckling av kronisk luftvägsobstruktion.

Det finns inga publicerade kliniska studier om behandling av luftvägsobstruktion vid KOL orsakad av AAT-brist. Därför skiljer sig behandlingen hos bristindividerna inte från behandlingen av KOL-patienter med normal AAT-halt. Behandling och uppföljning vid KOL, oavsett genes, sker därför enligt nationella och internationella riktlinjer. Registerstudier har visat att patienter med PiZZ fenotyp har bättre överlevnad än KOL-patienter med normal AAT-halt både under behandling med långtidsoxygen (LTOT) och efter lungtransplantation [6–7].

Vi rekommenderar att alla individer med PiZZ, även de med normal lungfunktion och utan symtom också kontrolleras vartannat år med spirometri.

Leversjukdom

Fenotyp PiZZ innebär ökad risk för leversjukdom både i barndomen och i vuxen ålder; neonatal kolestas i tidig barndom samt levercirros och hepatocellulär cancer hos vuxna. Neonatal kolestas är 10% vanligare hos PiZZ barn än hos barn med normal AAT-halt [8]. Det är oklart hur stor risken är för leversjukdom i vuxen ålder. Studier från det svenska AAT-registret har visat att leversjukdom är den andra vanligaste dödsorsaken efter lungsjukdom hos vuxna PiZZ-individer [4,9] och att cirka 10 % av vuxna PiZZ-individer utvecklar leversjukdom: 7% levercirros och cirka 2% hepatocellulär cancer [10]. Prognosen vid cirros och hepatocellulär cancer är ofta dålig, medianöverlevnad kring 2 - 3 år [10]. Enligt registerstudier ökar risken för leversjukdom efter 50 års ålder och män har högre risk än kvinnor [3]. Hittills har man inte funnit något samband mellan leversjukdom och alkoholöverkonsumtion, hepatitvirus eller leversjukdom i barndomen. Enligt ATS- och ERS-rekommendationerna skall PiZZ-individerna följas upp regelbundet med leverprover (Bilirubin, ASAT, ALAT, ALP), förslagsvis vartannat år. Dock detekterar leverproverna inte leversjukdom i tidigt skede. Med stöd av resultat från våra och andra studier **rekommenderar vi** att PiZZ-individerna följs upp regelbundet med **ultraljud av levern, vartannat år efter 50 års ålder och varje år efter 60 års ålder**. Syftet med denna rekommendation är att diagnostisera leversjukdom tidigt för att kunna inleda terapeutiska åtgärder.

Andra organmanifestationer

Ett samband mellan PiZZ fenotyp och ANCA-positiv vaskulit och pannikulit är väl känt. Båda tillstånden är mycket sällsynta [2]. En nyligen publicerad studie från det svenska AAT-registret har visat att PiZZ-individerna har ökad risk för venös tromboembolism [11]. Flera fallbeskrivningar om ökad risk för sjukdomar i andra organ har publicerats men har inte kunnat påvisas i större material.

Fenotyp PiSZ (måttlig AAT-brist)

Lungsjukdom

PiSZ rökare har ökad risk för utveckling av emfysem, men hos PiSZ aldrig-rökare har man inte visat någon ökad risk för lungsjukdom. Samma rekommendationer för behandling av KOL gäller som vid rökassocierad KOL. Vi rekommenderar att PiSZ-individer med normal lungfunktion och utan symtom kontrolleras vartannat år. Vid nedsatt lungfunktion krävs ibland tätare kontroller.

Leversjukdom och andra organmanifestationer

PiSZ barn har ingen ökad risk för neonatal kolestas. Hittills har man inte heller påvisat någon ökad risk för leversjukdom eller andra organmanifestationer i vuxen ålder.

Fenotyp PiMZ (lätt AAT-brist)

PiMZ storrökare har sannolikt ökad risk för KOL/emfysem jämfört med storrökare med normal AAT-halt, men aldrig-rökare har ingen ökad risk. Vissa studier har visat en ökad frekvens av fenotyp PiMZ hos KOL-patienter, medan andra studier inte har visat någon ökad frekvens. Det är viktigt att PiMZ-individerna avstår från rökning. Hittills publicerade studier har inte visat någon ökad risk för leversjukdom hos PiMZ-individerna [12-13].

I Malmö pågår en studie för att jämföra lung- och leverfunktion hos PiMZ-individer som har identifierats genom screening gentemot slumpvist utvalda kontrollpersoner från befolkningsregistret. PiMZ-individerna med normal lungfunktion och utan symtom behöver inga regelbundna kontroller. Många bristindivider är intresserade av familjescreening, vilket vi bör vara generösa med.

PiMZ-individerna kan bli informerade enligt följande:

Fenotyp PiMZ är ett ärftligt tillstånd utan risk för lungsjukdom hos icke-rökare, enligt dagens kunskap. PiMZ rökare har ökad risk för KOL/lungemfysem jämfört med rökare med normal AAT-halt. Därför är det ytterst viktigt att avstå från rökning.

PiMZ-individerna inkluderas inte i AAT-registret.

Behandling av AAT-brist

Den absolut viktigaste åtgärden vid AAT-brist är att helt avstå från rökning!

Bristindividerna, som utvecklar KOL, behandlas enligt de rekommendationer som gäller för KOL hos patienter med normal AAT-halt, eftersom inga specifika studier finns gällande behandling av luftvägsobstruktion vid AAT-brist.

Register över alfa-1-antitrypsinbrist (AAT-register)

Det svenska nationella AAT-registret startades 1991 och administreras på Avdelningen för lungmedicin, SUS, Malmö. Syftet är att studera AAT-bristens naturalhistoria och riskfaktorer för lung- och leversjukdom, öka kunskapen om AAT-brist, stimulera till familjeundersökningar och samla patienter till behandlingsstudier. Initialt inkluderades endast PiZZ-individer i registret.

Sedan december 2020 inkluderas också personer med fenotyp PiSZ och andra (sällsynta) fenotyper med låg AAT-halt.

Inklusionskriterierna är ålder >18 år, fenotyp PiZZ, PiSZ eller annan fenotyp med låg AAT-halt och skriftligt samtycke.

Klinisk kemi, Labmedicin, Malmö skickar kopia av Pi-typningen till AAT-registret på alla patienter hos vilka analysen har visat fenotyp PiZZ, PiSZ eller annan fenotyp med låg AAT-halt. Registret skickar ett anmälningsformulär till patientens behandlande läkare, som inhämtar ett samtycke från patienten, ordinerar spirometri och blodprover för leverfunktion (ASAT, ALAT, ALP, GT) och trombocyter och rapporterar resultat till registret. AAT-registret kan också skicka samtycket tillsammans med information och frågeformulär om symtom, rökvanor samt livskvalitet direkt till patienten.

Efter inklusion följs patienten upp vartannat år. AAT-registret skickar frågeformulär till patienten och uppföljningsformulär till den behandlande läkaren, som kallar bristindividen för kontroll med spirometri och samma blodprover som vid anmälan [14].

Målsättningen är att alla PiZZ- och PiSZ-individer samt de som har en annan (sällsynt) fenotyp med låg AAT-halt skall inkluderas i AAT-registret!

Följande dokument om AAT-registret kan inhämtas från SLMF:s hemsida under fliken

[Kvalitetsregister inom lungmedicin:](#)

Allmän information till läkare vid anmälan

Frågeformulär till läkare vid anmälan

Frågeformulär till läkare vid uppföljning

Samtycke och information om AAT-registret till personer med AAT-brist

Substitutionsbehandling med humant AAT

Sedan 1988 finns humant AAT, utvunnet ur blodgivareblod, tillgängligt för substitution vid svår AAT-brist [15]. Syftet med behandlingen är att bromsa emfysemutvecklingen hos patienter, som har utvecklat emfysem och har nedsatt lungfunktion. Två preparat (Prolastina[®] och Respeeza[®]) är registrerade i Sverige, men dessa ingår inte i läkemedelsförmånen. Behandlingen ges som intravenös infusion med dosering 60 mg/kg kroppsvikt en gång i veckan.

Den godkända indikationen för Prolastina[®] i FASS lyder: ”Prolastina används vid långtidssubstitutionsterapi hos individer med alfa1-proteinashämningarbrist (fenotyp PiZZ, PiZ(0), Pi(00) och PiSZ) vid moderat luftvägsobstruktion (FEV₁ 35-60%) och efter utvärdering av patientens

kliniska tillstånd (funktionsnedsättning)”

Indikationen för Respreeza[®] lyder: ”Respreeza är indicerat som underhållsbehandling för att bromsa utvecklingen av emfysem hos vuxna med allvarlig alfa-1-proteinashämmarbrist (t.ex. genotyperna PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ).

Patienterna ska stå på optimal farmakologisk och icke-farmakologisk behandling och visa tecken på progressiv lungsjukdom (t.ex. lägre FEV₁ än förväntat, nedsatt gångförmåga eller ökat antal exacerbationer) som utvärderats av sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av alfa-1-proteinashämmarbrist.”

Placebo-kontrollerade studier

Tre dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier avseende effekten av substitution med humant AAT hos aldrig-rökande eller ex-rökande PiZZ-individer har publicerats [16-19]. I samtliga studier har den primära effektvariabeln varit förändring i lungvävnadens densitet vid undersökning med datortomografi (CT densitometri).

Första studien

Studien publicerades 1999, 56 patienter behandlades var fjärde vecka antingen med 250 mg/kg kroppsvikt humant AAT eller placebo (albumin) i tre års tid [16]. Studien visade något mindre vävnadsförlust hos patienterna som behandlades med AAT jämfört med placebo, men skillnaden var inte statistiskt signifikant ($P=0,07$).

Andra studien "EXACTLE",

Syftet med studien var att studera om CT densitometri kan användas som primär effektvariabel i behandlingsstudier [17]. Totalt 77 patienter behandlades en gång i veckan antingen med 60 mg/kg humant AAT eller placebo i 2 - 2,5 års tid. 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 FEV₁ eller diffusionskapacitet), antalet exacerbationer eller livskvalitet. I en kombinerad analys av de två ovannämnda studierna fann man en signifikant ($P<0,006$) lägre förlust av lungdensitet hos de patienter som behandlats med AAT jämfört med placebo [18].

Tredje studien ("RAPID")

Totalt 180 patienter behandlades; 93 med humant AAT 60 mg/kg en gång i veckan och 87 med placebo i 2 års tid [19]. Hos patienterna som erhöll aktiv substans noterades en signifikant lägre förlust av lungdensitet jämfört med placebo-gruppen, när densitet mättes vid total lungkapacitet (TLC) (-1.45 g/l/år vs. -2.19 g/l/år; genomsnittlig skillnad 0.74 g/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 signifikant skillnad fanns mellan grupperna avseende FEV₁, diffusionskapacitet eller livskvalitet.

Sammantaget har resultaten från dessa tre studier visat en effekt av AAT-behandling på lungdensitet mätt med CT densitometri. Total vävnadsförlust var i medel ett gram/liter lägre per år hos patienter med aktiv behandling jämfört med placebo. **Svagheter** i studierna var ett litet antal patienter och kort observationstid.

Efter avslutad RAPID-studie fortsatte patienterna behandlingen med aktivt läkemedel i två års tid i en öppen studie. På Irland fortsatte behandlingen ytterligare i upp till nio år hos de 19 patienter som hade deltagit i studien. Efter avslutad behandling fann man hos dessa patienter en kraftig ökning av antalet KOL-exacerbationer, jämfört med året innan då behandling med substitution gavs ($1,5 \pm 0,2$ per patient vs. $0,5 \pm 0,1$ per patient; $P = 0,002$). Två patienter som hade respiratorisk insufficiens dog i samband med exacerbationen [20]. Antalet exacerbationer under hela behandlingstiden med substitution rapporterades inte, ej heller antalet exacerbationer under en längre period efter avslutad behandling. Uppenbarligen dog ingen av de 19 patienterna under behandlingen.

I en annan nyligen publicerad studie har överlevnad jämförts mellan behandlade och icke-behandlade patienter som var inkluderade i USA:s AAT-register. Man fann bättre överlevnad hos patienter som någon gång hade behandlats med humant AAT, och sambandet var oberoende av lungfunktion [21].

För närvarande pågår en dubbelblind, placebo-kontrollerad studie för att studera effekt och säkerhet av två olika doseringar av humant AAT (Prolastin C) och placebo, SPARTA-studien. I studien avser man att inkludera cirka 350 patienter, vilka randomiseras till tre olika behandlingsarmar: aktivt läkemedel med ordinarie dos (60 mg/kg/vecka), med dubbel dos (120 mg/kg/vecka) eller placebo. Behandlingen ges en gång i veckan i tre års tid. Det finns två studiecentra i Sverige: Malmö och Stockholm. Malmö har för närvarande två satellitenheter där de veckovisa infusionerna ges, i Göteborg och Uppsala. Nya patienter inkluderas åtminstone till och med oktober 2022.

De placebo-kontrollerade studierna som har publicerats visar minskad reduktion av lungvävnad, mätt med CT densitometri jämfört med placebo. Effekt på funktionsstatus, symtom, livskvalitet och överlevnad har inte visats. Därför är den kliniska betydelsen av minskad förlust av lungvävnad, mätt med datortomografi, oklar. Till skillnad från rökassocierad KOL är det dock svårt att genomföra studier på patientgruppen med lungfunktion som effektvariabel, eftersom mycket stora patientmaterial krävs för statistisk ”power”. Dock har flera studier visat att kvantifiering av

lungdensitet kan utgöra ett alternativ till spirometri för sjukdomsprogress och föreslås kunna användas som alternativ i kliniska provningar [22-23].

Indikationer för behandling

Två preparat (Prolastina[®] och Respeeza[®]) finns tillgängliga i Sverige för kliniskt bruk, men de ingår inte i läkemedelsförmånen. Ställningstagande till behandling kan därför bli aktuell i enskilda fall. Vid ett sådant ställningstagande bör man beakta att det är svårt att utvärdera om behandlingen har effekt hos en enskild patient. Startas behandling kan det därför röra sig om livslång terapi.

Snabb progress av sjukdomen talar för start av behandling. Snabb progress av sjukdomen innebär snabb nedgång av FEV₁ och/eller av DL_{CO} och otvetydig progress av emfysemet på HRCT. Någon exakt definition för en snabb nedgång i FEV₁ eller DL_{CO} finns dock inte.

Måttligt nedsatt lungfunktion och/eller säkra belägg för progredierande sjukdom hos en ung patient kan väga tyngre än dålig lungfunktion hos en äldre patient.

I ett enskilt fall bör behandlingen föregås av en gemensam bedömning av flera kollegor, t ex på en gemensam rond/konferens. Verksamhetschef måste delta i beslutet med tanke på de höga behandlingsskostnaderna.

Indikationer för substitutionsbehandling

- 1) Fenotyp PiZZ och PiZ0 med låg serumkoncentration av AAT ($\leq 0,6$ g/L med samtidigt normalt CRP).
- 2) Aldrig-rökare eller ex-rökare med rökstopp för minst 2 år sedan.
- 3) Lungemfysem verifierat med CT-thorax
- 4) Utöver diagnosen KOL (FEV₁/FVC kvot $<0,70$) FEV₁ mellan 35 och 60 % av förväntat värde och nedsatt (<70 % av förväntat) DL_{CO}.

Patienterna som startar behandlingen skall följas upp strukturerat. För att samla kunskap om behandlingseffekten skall varje patient som startar behandlingen rapporteras till AAT-registret, var god se separat PDF-dokument för AAT-substitutionsbehandling.

Behandlingseffekten skall utvärderas och indikationen skall omprövas vart tredje år.

Viktigt att informera patienten vid behandlingsstarten att effekten utvärderas regelbundet och att behandlingen kan avbrytas vid utebliven effekt!

Utvärdering av behandlingseffekten och uppföljning av patienterna under behandlingen

- 1) CT-thorax vart tredje år helst med mätning av lungdensitet initialt och vid varje uppföljning
- 2) Utökad spirometri med diffusionskapacitet en gång/år
- 3) 6-minuters gångtest en gång/år
- 4) Sjukdomsrelaterad livskvalitet och symtom med SGRQ och CAT en gång/år
- 5) Läkarbesök en gång/år
- 6) Registrering av antalet exacerbationer/år

Kriterierna för att avbyta behandlingen

Behandlingseffekten utvärderas vart tredje år. Man kan överväga att avbryta behandlingen vid utebliven behandlingseffekt baserat på nedanstående kriterier. Vid en sådan bedömning bör helst sjukdomsprogressen under behandling jämföras med sjukdomsprogressen före behandling. En oförändrad eller ökad progress av sjukdomen under behandling kan tala för ett avbrytande.

Följande kriterier talar för tydlig progress av sjukdomen:

- 1) Oförändrad eller ökad progress av emfysemet på HRCT (minskad lungdensitet i genomsnitt 3g/L/år)
- 2) Sänkning av FEV₁ i genomsnitt ≥ 100 ml/år.

Behandlingen avbryts efter lungtransplantation. Om patienter återupptar rökningen skall behandlingen avbrytas omedelbart.

Vid oklarhet kontakta oss per telefon eller e-post (v.g. se nedan).

Riktlinjerna är granskade av SLMF:s vetenskapliga kommitté: prof. Anders Blomberg, prof. Magnus Sköld, prof. Arne Egesten, docent Magnus Ekström och docent Eeva Piitulainen.

Hanan Tanash

Docent, Överläkare

Tel 0790 989853

Hanan.tanash@med.lu.se

Lung-och Allergisektionen, Skånes Universitetssjukhus, Malmö, i juni 2022.

Referenser

- 1- Strand P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha₁-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2020;382:1443-55.
- 2- ATS, ERS. 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;168:818–900.
- 3- Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E: Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 2008, 63:1091-5.
- 4- Tanash HA, Ekström M, Rönmark E, Lindberg A, Piitulainen E. Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison with a general population with known smoking habits. *Eur Respir J*. 2017;50 (3).
- 5- Mostafavi B, Diaz S, Piitulainen E, Stoel BC, Wollmer P, Tanash HA. Lung function and CT lung densitometry in 37- to 39-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3689-3698.
- 6- Ekström M, Tanash HA. Lung transplantation and survival outcomes in subjects with oxygen-dependent COPD with and without alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3281-3287.
- 7- Tanash HA, Riise GC, Ekström MP, Hansson L, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98:1930-5.
- 8- Sveger, T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976. 294(24): p. 1316-21.
- 9- Tanash HA, Ekström MP, Wagner P, Piitulainen E. Cause-specific mortality in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison with the general population in Sweden. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1663-9
- 10- Hanan A Tanash, Eeva Piitulainen. Liver disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Journal of Gastroenterology*. 2019; 10; 00535-019-01548.
- 11- Basil N, Ekström M, Piitulainen E, Lindberg A, Rönmark E, Jehpsson L, Tanash H. Severe alpha-1-antitrypsin deficiency increases the risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2021.
- 12- Foreman MG, Wilson C, DeMeo DL, et al. Alpha-1 antitrypsin PiMZ genotype is associated with chronic obstructive pulmonary disease in two racial groups. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1280-7.

- 13- Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:419-27.
- 14- Piitulainen E, Tanash HA. The clinical profile of subjects included in the Swedish national register on individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *COPD*. 2015; 12 Suppl 1:36-41.
- 15- 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.
- 16- 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.
- 17- 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.
- 18- Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of α -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.
- 19- 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 α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-8.
- 20- McElvaney OJ, Carroll TP, Franciosi AN, Sweeney J, Hobbs BD, Kowlessar V, Gunaratnam C, Reeves EP, McElvaney NG. Consequences of Abrupt Cessation of Alpha 1-Antitrypsin Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1478-1480. doi: 10.1056/NEJMc1915484.
- 21- Rahaghi FF, Monk R, Ramakrishnan V, Beiko T, Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Improves Survival in Severely Deficient Patients with Predicted FEV1 Between 10% and 60%: A Retrospective Analysis of the NHLBI Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:3193-3199. doi: 10.2147/COPD.S263725.

- 22- Dowson LJ, Guest PJ, Hill S, Holder RL, Stockley RA. High-resolution computed tomography scanning in a1-antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *Eur Respir J*. 2001; 17: 1097–1104
- 23- Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in a1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2003;58:1020–1026.

Årlig rapport till AAT-registret inför och under substitutionsbehandlingen

Namn _____

Personnummer _____

Behandlande läkare _____

Mottagning/klinik och sjukhuset _____

Behandlingsstart (datum) _____

Läkemedlets namn: _____

Dosering av läkemedlet (mg/kg + intervall) _____

AAT-halt (g/L) före behandlingsstart _____

AAT-halt (g/L) under behandlingen (strax före infusionen), kontrolleras efter 6 och 12 månader och därefter en gång per år _____

Kopia av följande undersökningar:

Utökad spirometri med statiska lungvolym och diffusionskapacitet före start av behandlingen och därefter en gång per år.

6 minuters gångtest före start av behandlingen och därefter en gång per år.

SGRQ före start av behandling och därefter en gång per år.

CT-thorax före start av behandlingen och därefter vart tredje år.

Uppföljning till AAT-registret enligt registerprotokollet vart annat år.

Skickas till

AAT-Register

Lung-och Allergisektionen

Jan Waldenströms gata 24, plan 4,

205 02 Malmö

Checklista för uppföljning av individer med svår (PiZZ) och måttlig (PiSZ) alfa-1-antitrypsinbrist

Svår AAT-brist (PiZZ)

- 1-Dynamisk spirometri med reversibilitetstest vartannat år.
- 2-Levernzymer (ASAT, ALAT, ALP, GT) och trombocyter vartannat år.
- 3-Ultraljud lever vart fjärde år upp till 50 års ålder, vartannat år från och med 50 års ålder och varje år från och med 60 års ålder.

Måttlig AAT-brist (PiSZ)

- 1-Dynamisk spirometri med reversibilitetstest vartannat år.
- 2-Levernzymer (ASAT, ALAT, ALP, GT) och trombocyter vartannat år.
- 3-Ultraljud lever initialt vid diagnosen av AAT-brist och därefter vart fjärde år.