

Hanan Tanash
Docent, Överläkare
Lung- och allergisektionen
SUS, Malmö
hanan.tanash@med.lu.se

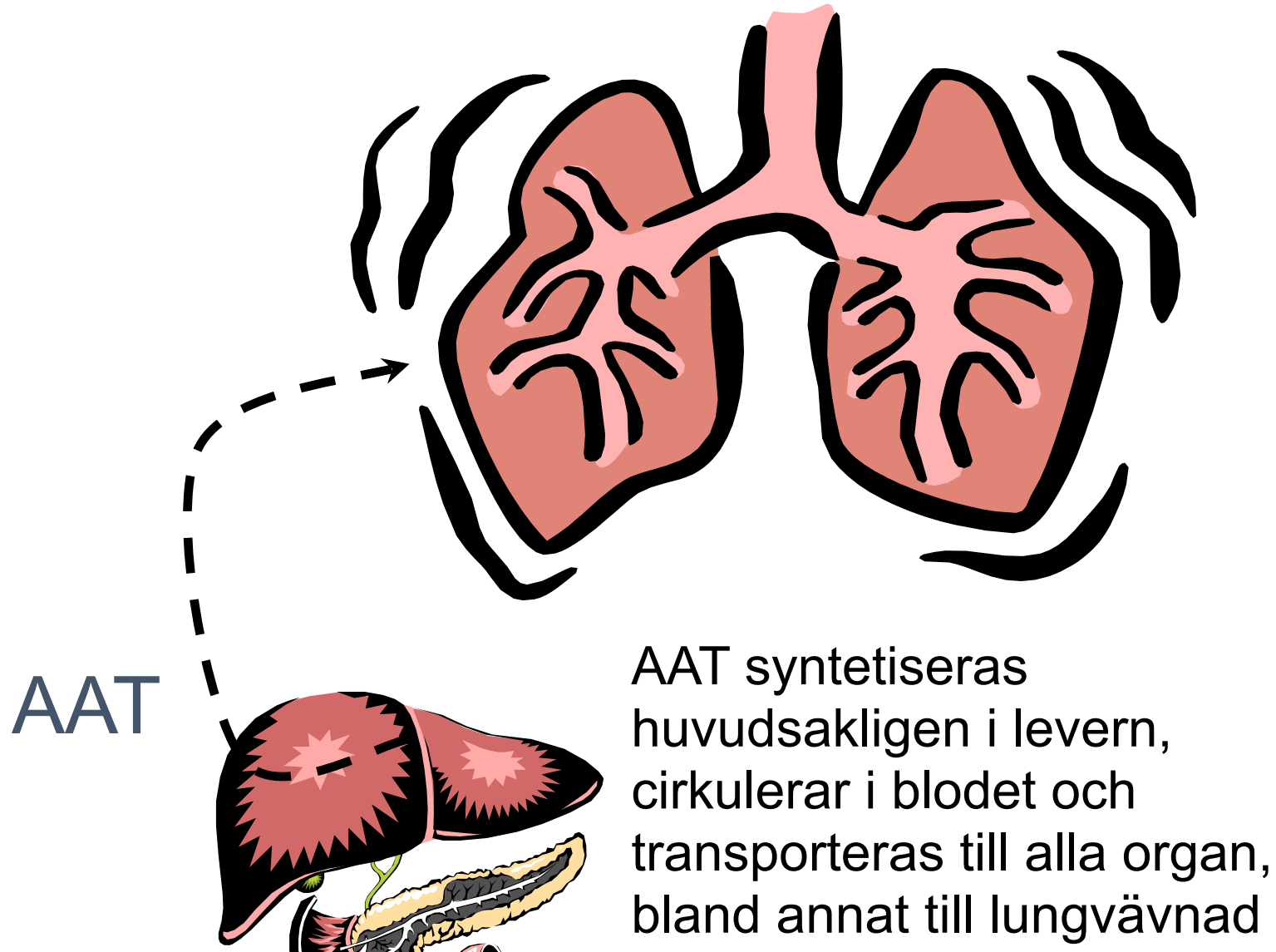
AAT-register

040-33 7574

Vad är alfa-1-antitrypsin?

- Akutfasprotein
- Ökar vid inflammation, infektion, cancer och graviditet.
- Den viktigaste antiproteasen i lungvävnad
- Inaktiverar proteaser, framför allt neutrofilelastas (NE) Skyddar lungvävnad mot nedbrytning (dvs. emfysemutveckling)

Syntes av alfa₁-antitrypsin



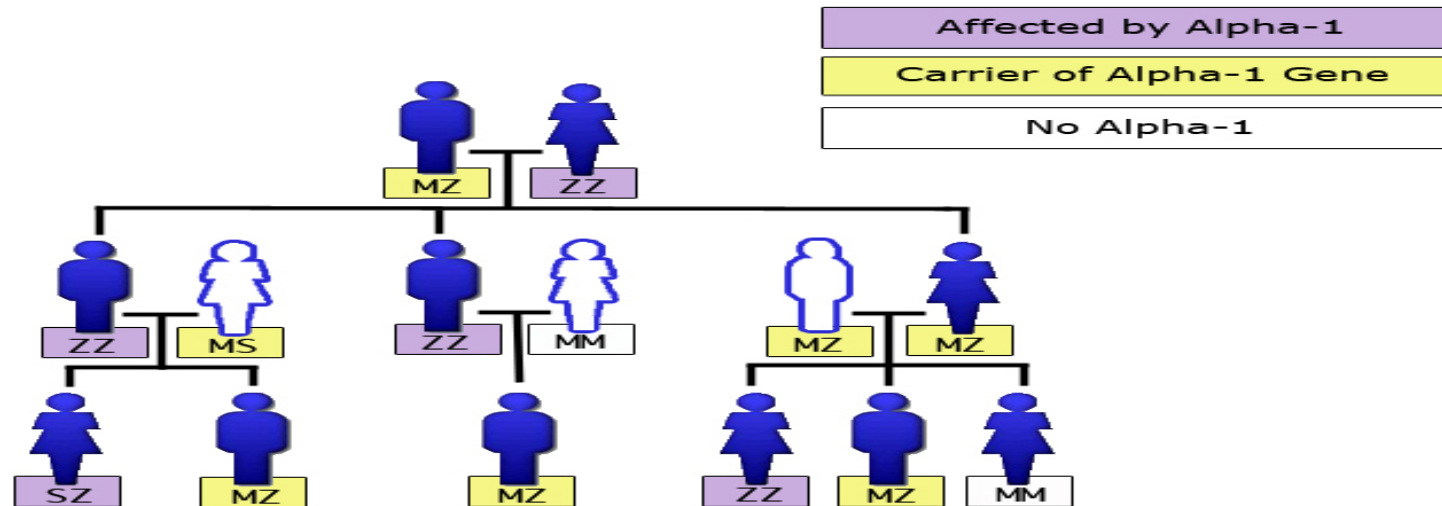
AAT-halt och risk för emfysem vid de viktigaste AAT fenotyperna

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

Pi = Protease inhibitor Normal halt 0,86-1,75 g/L

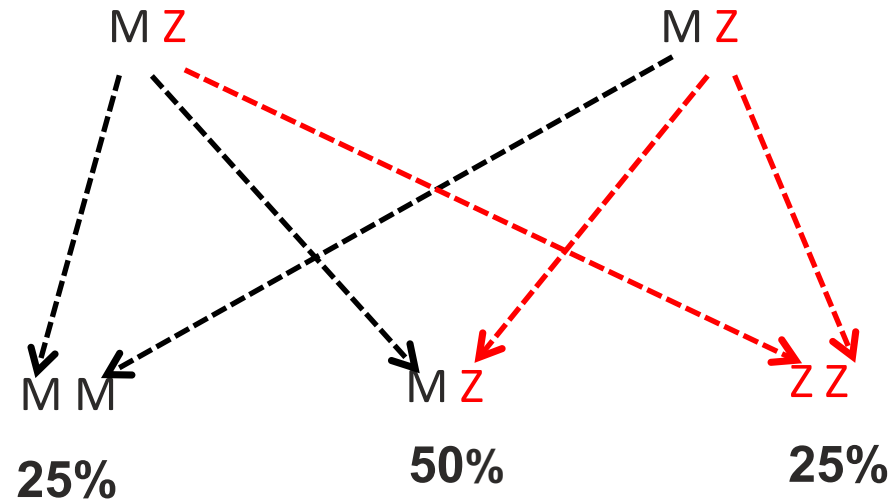
AAT och ärftlighet

- Syntesen av AAT protein är kodad av SERPINA 1 gen (protease inhibitor (PI)).
- Genen finns i kromosom 14



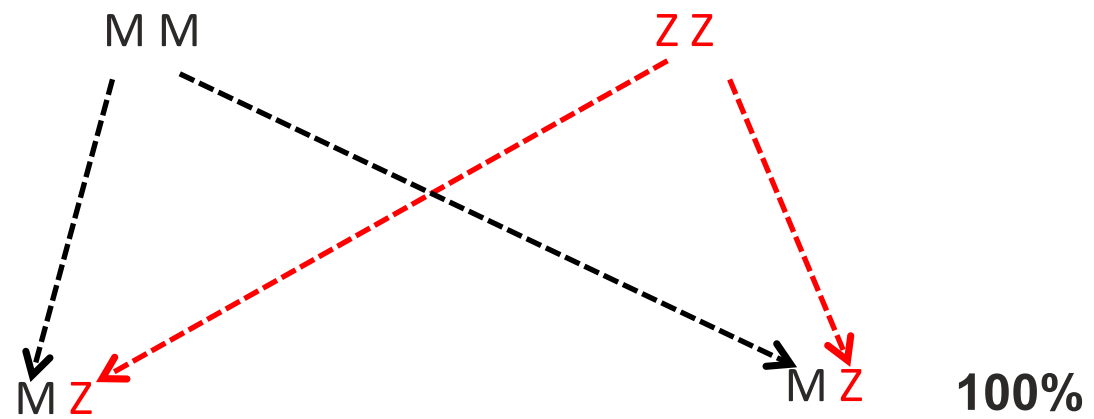
* Spouses are indicated by a blue outline

Hur ärver man AAT-brist?

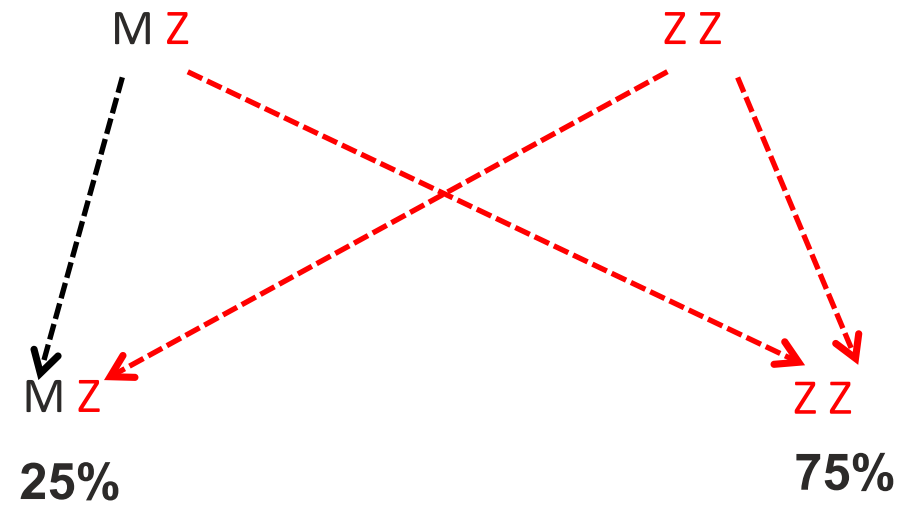


Autosomal, kodominant nedärvning

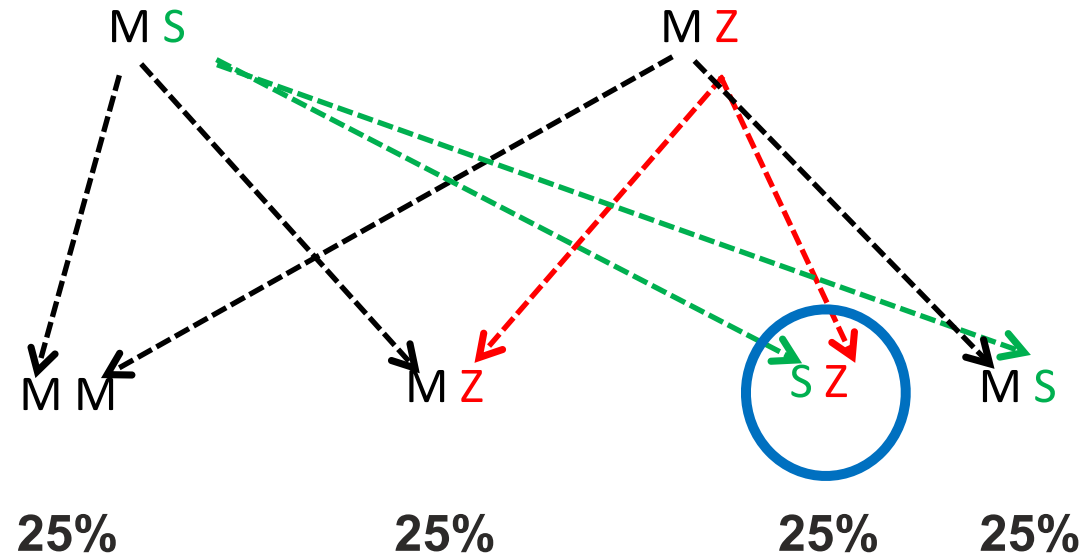
Hur ärver man AAT-brist?



Hur ärver man AAT-brist?



Hur ärver man AAT-brist?



Diagnos av AAT-brist

- Blodprov I: AAT-halt i plasma
Alla laboratorier i Sverige
- Blodprov II: Pi-typning
Avd för klinisk kemi SUS Malmö
(hittills 123 olika Pi typer har identifierats)

Pi = Proteas inhibitor

Demographic data of the PiZZ individuals at inclusion in the Swedish AAT deficiency register

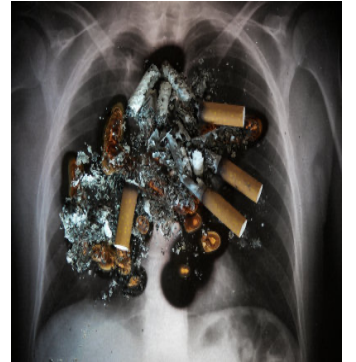
	n= 1745
Never-smoker	46 %
Mean (SD) age at diagnosis	41 (21)
Mean (SD) age at inclusion	47 (17)
Mode of identification	
Respiratory	43 %
Liver diseases	7 %
Screening	24 %
Other	26
Mean (range) number of pack years	14 (0.1-116)

Kliniska manifestationer vid svår, homozygot AAT-brist (PiZZ)

Ökad risk för KOL/emfysem

- Symtom på emfysem på grund av svår AAT-brist är de samma som vid emfysem på grund av rökning.
- Dyspné vid ansträngning är det vanligaste symtomet.
- Rökning ökar risken för emfysem som kan starta före 40 års ålder hos rökare.
- Aldrig-rökare kan också utveckla KOL/emfysem (oklart hur vanligt)

AAT-brist är ett **ärftligt tillstånd** (inte sjukdom)



Lungsjukdom

Spirometri

		After bronkdilaterare	
	Normal	Värde	% av N
FVC (L)	2,82	2,19	78
FEV ₁ (L)	2,39	0,87	36
FEV ₁ /FVC		0,40	-



Svårighetsgrad baserad på spirometri efter bronkdilatation
GOLD stadierna

FEV₁ (% av förväntat)	Stadium
FEV ₁ ≥80% av förv.	Stadium 1
50% ≤ FEV ₁ <80 %	Stadium 2
30% ≤ FEV ₁ <50 %	Stadium 3
FEV ₁ <30%	Stadium 4

*Indelningen baseras på spirometrivärden efter bronkdilatation.
Kvotkriteriet FEV₁/FVC <0,70*

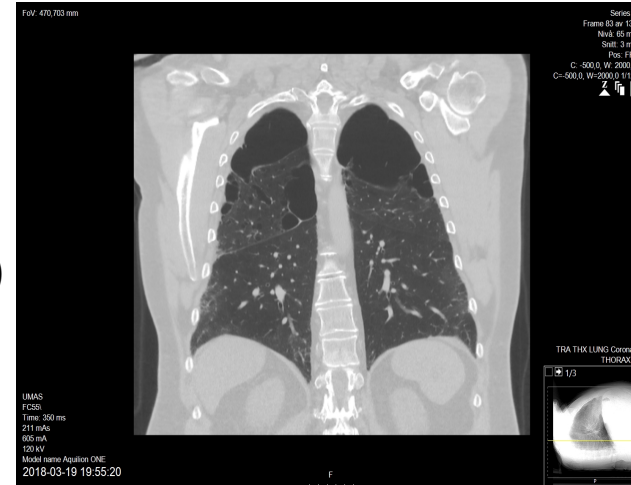
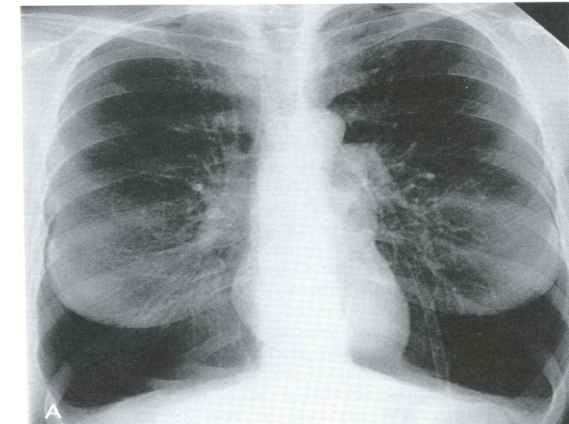
Vidare utredning

Lungröntgen

Ska ingår i utredning vid misstanke om KOL

HRCT (Datortomografi med högupplösande teknik)

Emfysem? bronhektasier? Obstruktion?



Spirometri



Behandling av KOL

- Inhalationer
- Bromsa försämringsperioder/exacerbationer



Bronkiektasier

- Små luftvägar (bronker) längst ut i lungan vidgas
- Slem bildas i de vidgade små bronkerna
- Symtom:
 - ständig slemproduktion
 - upprepade (kroniska) infektioner med bakterieväxt i slemmet



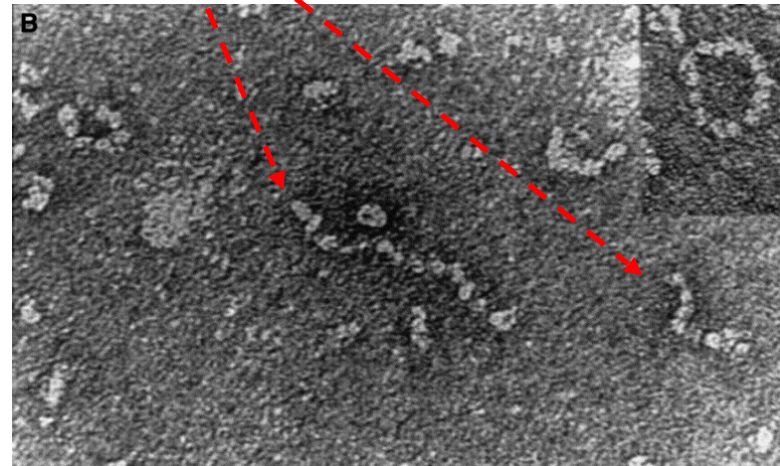
Varför AAT-brist hos PiZZ-individerna?

- 80-85% av det syntetiserade AAT lagras i levern där molekylerna bildar polymerer
- Endast 15-20% i levern utsöndras i cirkulationen

→ risk för neonatal kolestas hos barn

→ risk för levercirros och hepatocellulär cancer hos äldre vuxna

Elektronmikroskopisk bild av polymerer av AAT-molekyler i levern



Necrotizing panniculitis

Säkerställt samband mellan PiZZ fenotyp och

- Necrotizing panniculitis



Studier

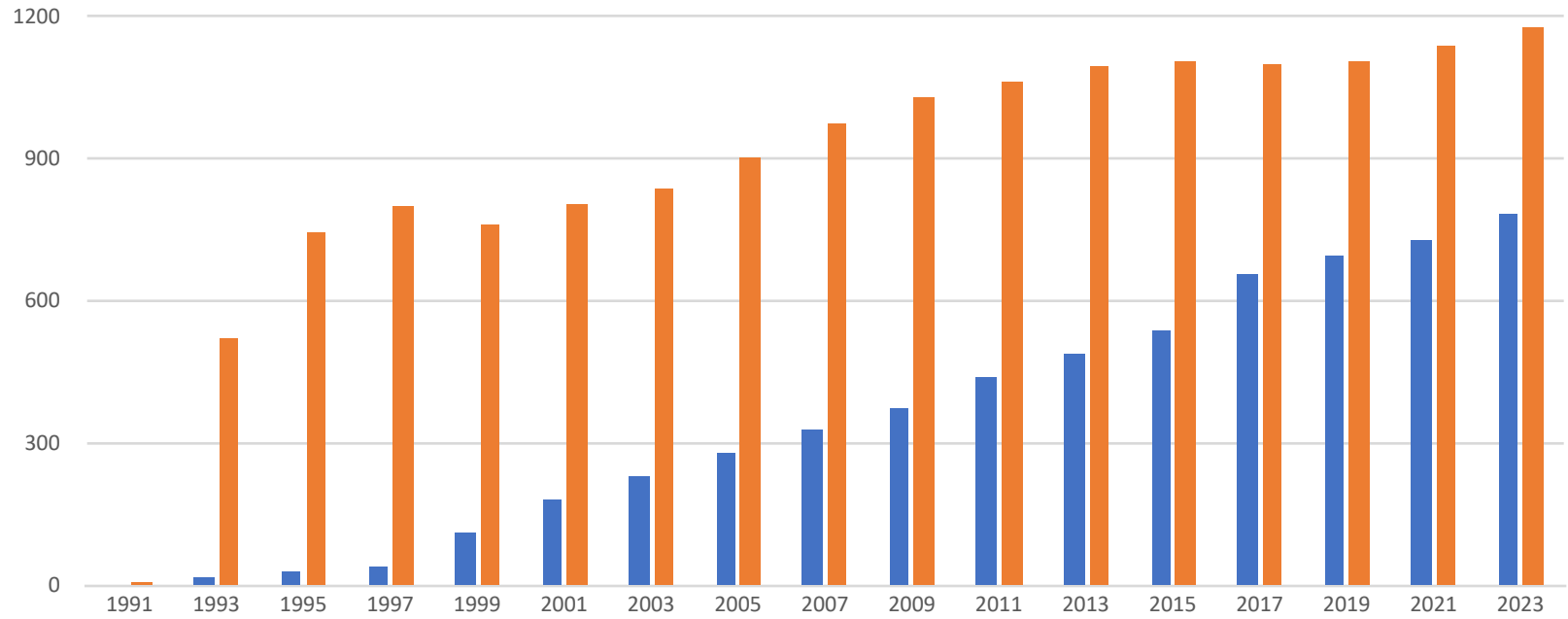
AAT-register

Startades 1991, Bara PiZZ

Ny Register

- inkludera personer med andra sällsynta fenotyper i AAT-registret, till exempel PiSZ (måttlig AAT-brist).
- komplettera frågeformulären som skickas hem till individerna (i stället för att läkaren fyller i)
- Inhämta resultat av undersökningar gjorda på hemsjukhuset/mottagningen.
- Erbjud registerdeltagarna kontakt (oftast per telefon) med registeransvarig läkare med möjligheten att ställa frågor.
- Identifiera patienter till olika studier

AAT-Register



■ Avlidna ■ Vid liv

Register-baserade studier

- Innebär AAT-brist ökad risk för
 - Leversjukdom
 - kardiovaskulära sjukdomar?
 - Cancer?
 - venös tromboembolism?
 - autoimmuna sjukdomar?
 - inflammatoriska systemsjukdomar,...?



Samkörning av AAT-register med Svenska nationella register

Liver disease in 1595 PiZZ subjects

Liver disease	At identification N=55	At inclusion N=53	At study end N=155
Liver cirrhosis	45	49	103 (7%)
Fatty liver	4	2	17 (1%)
Unspecific hepatitis	2	Recovered	6 (<1%)
Hepatocellular carcinoma	2	2	29 (2%)
Neonatal cholestasis	2	Recovered	-

- The mean age at the onset of liver disease was 61 years.
- Risk faktors for liver disease: **male gender**, **age > 50 years**, **repeated elevated LFTs**, **hepatitis virus** infection, and **diabetes**

Regelbunden kontroll med ultraljud av levern rekommenderas hos vuxna PiZZ-individer!!!

Risk of developing cardiovascular diseases in severe AAT deficiency:

Samarbete mellan AAT-Registret och OLIN-studierna

Jämförande studier mellan:

PiZZ-individer från AAT-Registret och

Kontroller från OLIN-studierna

slumpvist utvalda från befolkningsregistret

kända rökvanor

OLIN = Obstructive Lung Disease in Northern Sweden

Risk för ischemisk hjärtsjukdom

**AAT-register
OLIN studier**

Multivariate analysis of risk factors for incident ischemic heart disease (HR; 95%CI) in the study population as a whole, stratified by smoking habits, *i.e.* ever-smokers vs. never-smokers.

	PiZZ and control ever-smokers N=3,600		PiZZ and control never-smokers N=3,828	
Variables	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Controls vs. PiZZ	2.1 (1.5–2.9)	<0.001	1.5 (1.1-2.2)	<0.050
Male vs. Female	1.7 (1.4-2.1)	<0.001	1.9 (1.5-2.4)	<0.001
Age, year	1.08 (1.07-1.09)	<0.001	1.1 (1.1-1.1)	<0.001
COPD, yes vs. no	1.8 (1.4-2.5)	<0.001	1.6 (1.1-2.3)	<0.050
Hypertension, yes vs. no	3.1 (2.1-4.2)	<0.001	2.8 (1.9-4.2)	<0.000
Diabetes, yes vs. no	1.7 (1.1-2.5)	<0.010	2.6 (1.5-4.4)	<0.000
Hyperlipidemia, yes vs. no	5.4 (3.1-9.4)	<0.001	2.6 (1.3-5.3)	<0.010

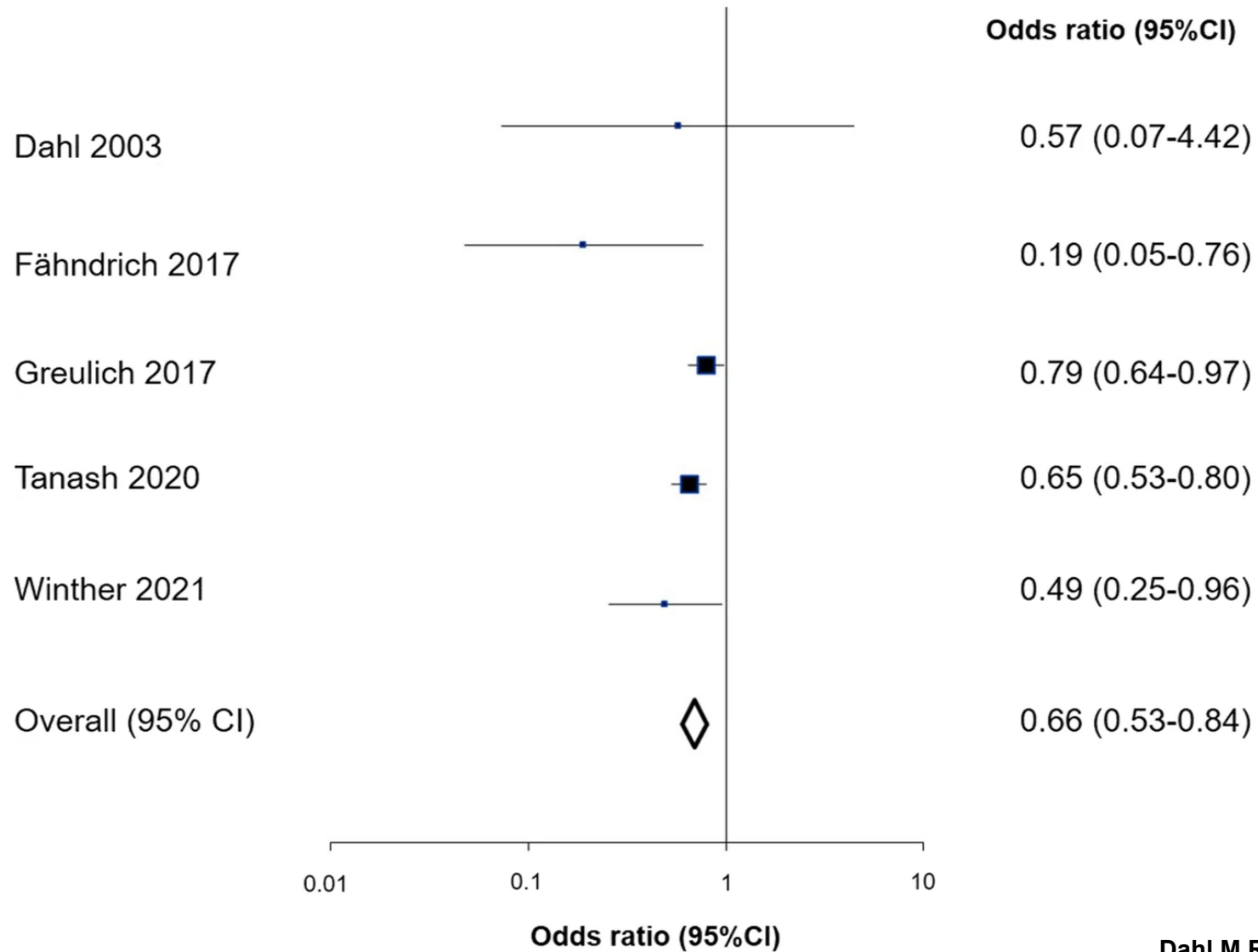
Risk för ischemisk hjärtsjukdom

*AAT-register
OLIN studier*

Conclusion:

PiZZ individuals have a lower risk of developing incident ischemic heart disease than the control subjects with known smoking habits, who had been randomly selected from population-based cohorts.

Review on risk of ischemic heart disease in severe AAT deficiency



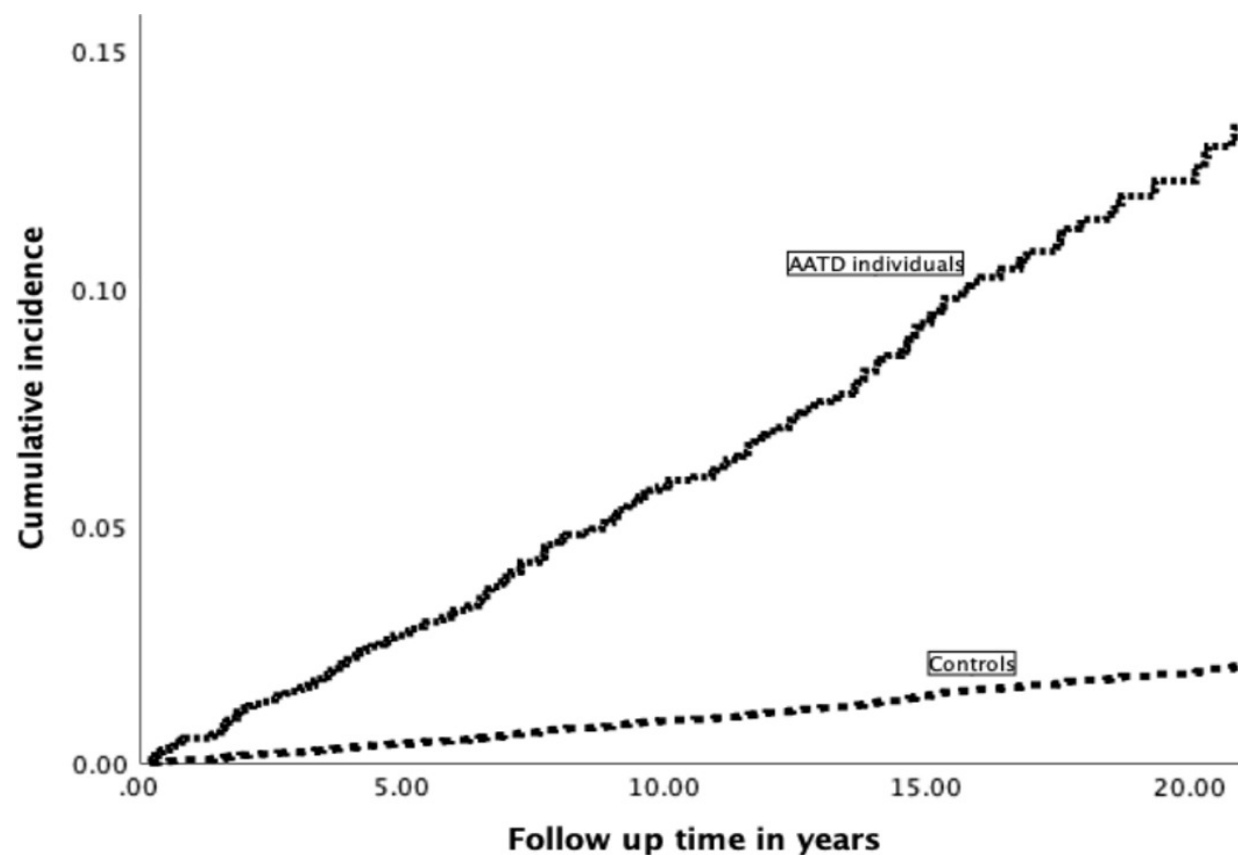
Severe AAT deficiency increases the risk of venous thromboembolism

**AAT-register
OLIN studier**

	PiZZ N=1577 (%)	Controls N=5969 (%)	P value
COPD	195 (12%)	167 (3%)	<0.001
Cancer	183 (12%)	582 (10%)	<0.05
Liver disease	98 (6%)	31 (0.5%)	<0.001
Major surgery	263 (17%)	1002 (17%)	NS
Venous thromboembolism	116 (7%)	89 (1.4%)	<0.001
Pulmonary embolism	87 (5)	54 (0.9)	
Deep venous thrombosis	29 (2)	35 (0.5)	
Deaths, n (%)	525 (33)	745 (12)	<0.001

Risk of incident VTE in the PiZZ and control subjects

**AAT-register
OLIN studier**



Risk factors for incident VTE were male gender, age, COPD, cancer, and liver disease.

Adjusted hazard ratio 4.2 (95% CI 2.9–6.2) as compared with the controls.

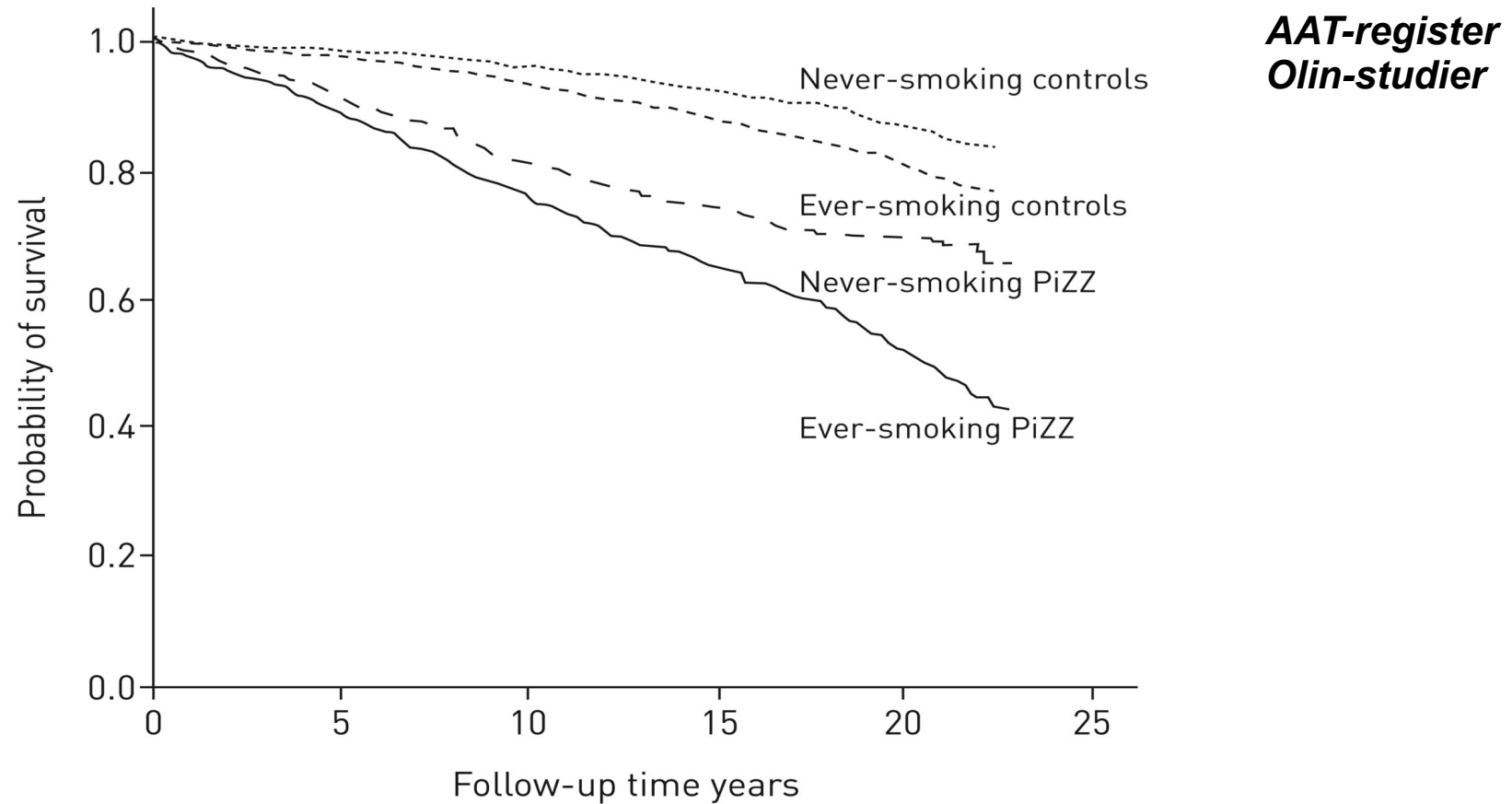
Basil N J Thromb Haemost. 2021

Severe AAT deficiency increases the risk of venous thromboembolism

Conclusions:

- α -1-antitrypsin ZZ homozygosity was associated with a 2.2-fold risk of VTE
- Genetic screening of VTE should include α -1-antitrypsin Z allele genotyping
- Those with α -1-antitrypsin deficiency caused by the ZZ genotype should be monitored for VTE

Survival in individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison to a general population with known smoking habits



Conclusions:

- The never-smoking PiZZ individuals identified by screening have a similar life expectancy as the never-smokers in the Swedish general population.
- Early diagnosis of AAT deficiency is of utmost importance.

Historik

1972-74

Tomas Sveger ansvarade för



Nationell AAT-screening av alla nyfödda barn i Sverige

Sverige är det enda landet i världen som har undersökt alla nyfödda barn avseende AAT-brist!

Syften:

- Att studera prevalensen av AAT-gen i Sverige
- Att studera risken för lung- och leversjukdom tidigt i livet
- Att hindra rökning hos bristindividerna

Nationell AAT-screening av alla nyfödda barn i Sverige

Hur genomfördes screeningen?

- Blodprov för AAT-analys på alla nyfödda barn i Sverige
Start: november 1972
Stop: september 1974
- PKU-provet 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)



Kohorten följs upp regelbundet

(46-års kontroll pågår fortfarande, försenad pga pandemin)

Kohorten

Har du någon gång rökt?

Ålder	Kohorten	Kontroller	p
18 år	10 %	-	
22 år	15 %	-	
26 år	17 %	-	
30 år	22 %	34 %	<0,05
34 år	24 %	37 %	<0,05
38 år	20 %	34 %	<0,01
42 år	23 %	33 %	NS
46 år*	20 %	30%	<0,05

*Preliminära resultat

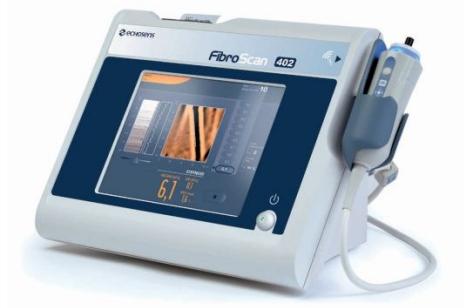
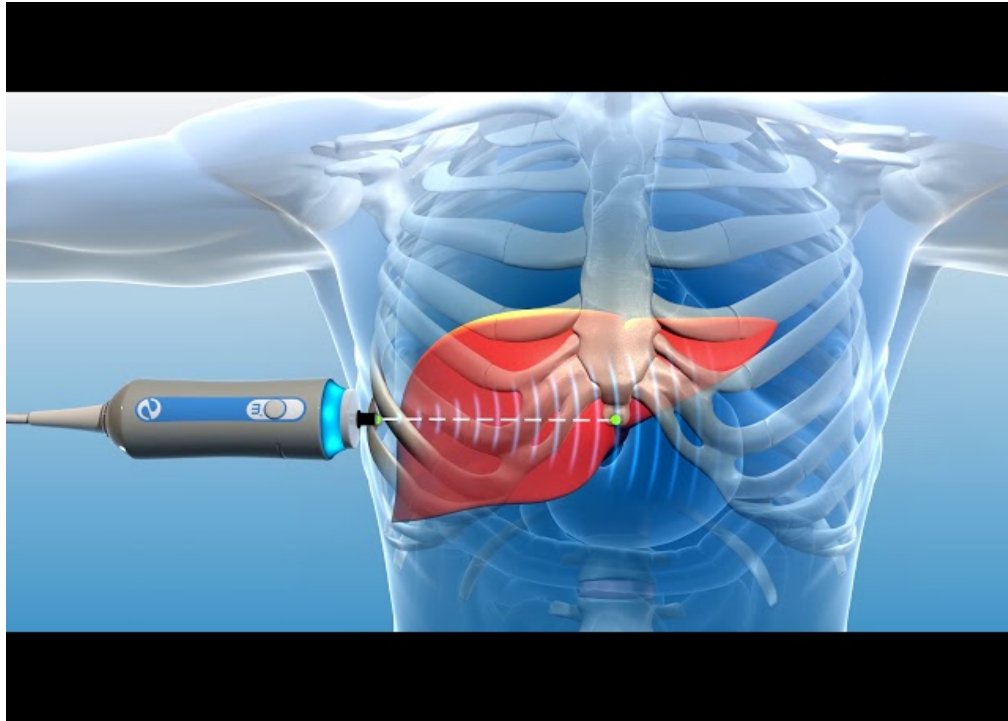
Kartläggning av risken att utveckla lung- och leversjukdom hos individer med alfa-1-antitrypsinbrist i jämförelse med friska kontrollpersoner

- **Huvudsyftet av projektet är att studera risken för** utveckling av lung- och leversjukdom hos personer med AAT-brist.
- För att kunna dra rättvisande slutsatser behöver vi jämföra bristindividerna med en kontrollgrupp som har normal AAT-halt och normala anlag.
- studera förekomsten av lungsjukdom och leversjukdom hos PiZZ-individer som ingår i det svenska AAT-registret.
- studera riskfaktorer som kan påverka utvecklingen av leversjukdom såsom alkohol, läkemedel, ärftlighet, fetma, hepatitvirus och andra sjukdomar.
- studera eventuella samband mellan leversjukdom och andra sjukdomar, som metabola sjukdomar (diabetes, fetma) och hjärt-kärlsjukdomar

Hur går studie till

- besvara frågeformulären om; nuvarande och tidigare sjukdomar, aktuella mediciner, kostvanor och alkoholkonsumtion (AUDIT).
- genomgå klinisk undersökning, kontroll av blodtryck, vikt, längd, buk- och höftomfång.
- lämna blodprover
- genomgå undersökning med fullständig spirometri.
- genomgå transient elastografi (Fibroscan).

Fibroscan



Undersökningen bygger på mätning av en vävnads-elasticitet (eller stelhet). Undersökning har hög träffsäkerhet för att diagnostisera fibros (ärrbildning) och slutstadiet cirros (skrumplever). En vågrörelse av kort varaktighet alstras av en vibrator och fortplantas genom levern. Hastigheten på vågen genom leverparenkymet är proportionell mot leverns stelhet och mäts med en ultraljudstransduktor

Läkemedelsstudier

Sparta

- En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie
- Undersöka säkerhet och effekt av två olika doseringar (60 mg/kg och 120 mg/kg) av intravenös Alfa1- Proteinase hämmare (human) administrerad en gång i veckan hos patienter med lungemfysem orsakat av brist på Alfa1-Antitrypsin.

Sparta

- post-bronchodilator FEV1 $\geq 30\%$ and $< 80\%$ of predicted and FEV1/forced vital capacity (FVC) $< 70\%$
- Emfysem verifierad med datortomografi lungor.
- Studietiden är 5 år.

Läkemedelsstudier

Fase II studier

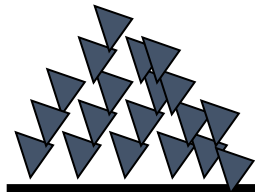
Läkemedel under utveckling. ”Under utveckling”

Betyder att läkemedlet inte är godkänt av den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten (Food and Drug Administration, FDA) eller den Europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency, EMA) inom EU, och fortfarande testas för säkerhet och effekt.

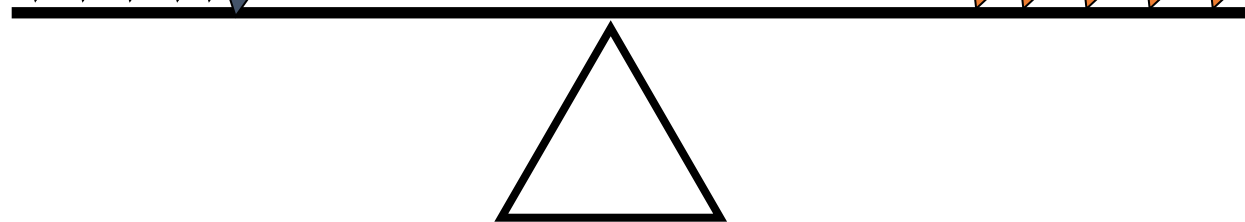
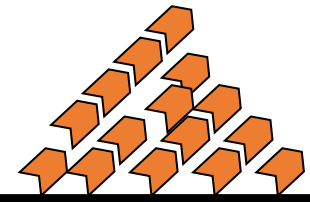
Astraeus study

En placebokontrollerad fas 2-studie för att utvärdera effekt, säkerhet och tolerabilitet vid oral administrering av alvelestat (MPH966) två gånger dagligen under 12 veckor till deltagare med alfa-1- antitrypsinbrist.

Antiproteaser
(AAT)



Proteaser
(NE)



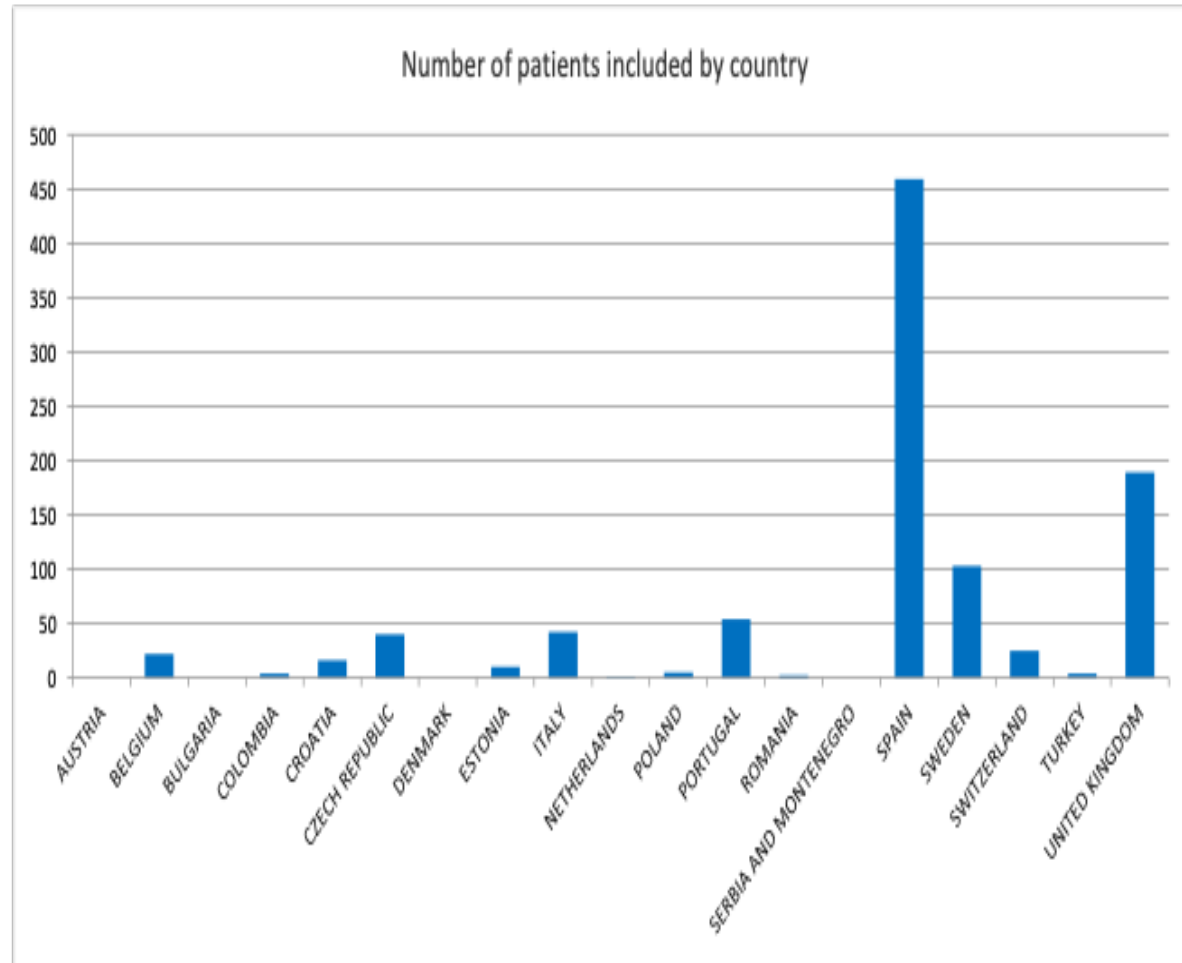
Man har kunnat visa att alvelestat (MPH966) kan hämma elastasets aktivitet

KAMADA

fas III

- En forskningsstudie för att utvärdera effektiviteten och säkerheten hos Kamada-AAT för inhalation hos vuxna patienter med medfödd alfa-1 antitrypsinbrist och andningssvårigheter
- Studien förväntas pågå i cirka 134 veckor (cirka två och ett halvt år)
- Ålder; 18-65 år
- Lungfunktionstest: FEV1 40-80%

European Alpha-1 Clinical Research Collaboration (EARCO)



- Covid-19 studie
- Telemedicin

Tack för uppmärksamheten!



Nya riktlinjer gällande Substitutionsbehandling med humant alfa-1 antitrypsin(AAT)

- Riktlinjerna är skriva av Hanan Tanash
- Granskade av docent Eeva Piitulainen och
- SLMF:s vetenskapliga kommitté:
 - docent Eeva Piitulainen.
 - prof. Anders Blomberg,
 - prof. Magnus Sköld,
 - prof. Arne Egesten,
 - docent Magnus Ekström

Indikationer för substitutionsbehandling

- Fenotyp PiZZ och PiZ0 med låg serumkoncentration av AAT ($\leq 0,6$ g/L)
- Aldrig-rökare eller ex-rökare med rökstopp för minst 2 år sedan.
- **Lungemfysem** verifierat med CT-thorax
- Diagnosen **KOL** (FEV1/FVC kvot $<0,70$) och :
 - FEV1 mellan 35 och 60 % av förväntat värde och
 - nedsatt (<70 % av förväntat) DLCO.
- Tecken på snabbt **progressiv** sjukdom, som är:
 - snabb nedgång av FEV₁ och/eller DLCO
 - progress av emfysemförändringar på HRCT.
- Ingen IgA-brist (kontroll av Immunglobiner)
- Behandling i ett enskilt fall bör föregås av en gemensam bedömning av flera kollegor, t ex på någon typ av rond/konferens.
- Verksamhetschefen måste delta i beslutet med tanke på de höga behandlingskostnaderna.

- Patienterna som startar behandlingen skall följas upp strukturerat.
- För att samla kunskap om behandlingseffekten skall varje patient som startar behandlingen rapporteras till AATregistret,
- Behandlingseffekten skall utvärderas och indikationen skall omprövas vart 3 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

CT-thorax helst med mätning av lungdensitet.

initialt och vid varje uppföljning (vart 3:år)

Utökade spirometri med DLCO 1 gång/år

6-minuters gångtest en gång/år

Sjukdomsrelaterad livskvalitet och symtom med SGRQ och CAT en gång/år

Läkarbesök en gång/år

Registrering av antalet exacerbationer/år

Kriterierna för att avbyta behandlingen

Sjukdomsprogressen under behandling jämförs med sjukdomsprogressen före behandling.

Kriterier talar för tydlig progress av sjukdomen:

- Oförändrad eller ökad progress av emfysemet på HRCT (
- Sänkning av FEV1 i genomsnitt ≥ 100 ml/år.
- Efter lungtransplantation.
- Patienter återupptar rökningen

Frågor