

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V02210150

Alfa-1-antitrypsinmangel

Jesper Dichmann de Vos¹, Ole Hilberg^{1, 2}, Michael Perch^{3, 4}, Jens-Ulrik Jensen⁵, Jon Torgny Wilcke⁵ & Anders Løkke^{1, 2}

1) Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle, 2) Institut for Regional Sundhedsforskning, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 3) Sektion for Lungetransplantation, Hjertecentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 5) Lungemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev-Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V02210150

HOVEDBUDSKABER

- Alfa-1-antitrypsinmangel er en arvelig sygdom, der hos rygere udvikler sig til lungeemfysem.
- Udred for alfa-1-antitrypsinmangel hos patienter, der er < 50 år og har kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller hos aldrigrygere, der har KOL.
- Behandlingen omfatter rygestop og anden KOL-behandling efter gældende retningslinjer. Substitutionsbehandling blev godkendt af Medicinrådet i januar 2020.

Alfa-1-antitrypsinmangel (A1AD) er en sjælden, arvelig proteindefekt, der typisk er karakteriseret ved nedsat serumniveau af alfa-1-antitrypsin (A1AT)-protein, som er en proteaseinhibitor, der hovedsageligt dannes og udskilles fra hepatocytter. A1AT beskytter lungevæv fra proteolytiske enzymer som f.eks. elastase, og mangel på proteinet disponerer derfor til udvikling af emfysem i lungerne hos voksne – helt overvejende rygere. A1AD disponerer også til leversygdom, der typisk opdages hos nyfødte.

Den normale genotype for A1AT er M, og de hyppigst forekommende varianter er S og Z, hvor ZZ (dvs. homozygot) er den eneste, der med sikkerhed er forbundet med risiko for hastig udvikling af emfysem hos rygere. Tilstedeværelse af Z-allelen medfører en fejlfoldning af proteinet, der derfor tilbageholdes i hepatocytterne. Dette resulterer i lavt serumniveau af A1AT og derved nedsat hæmning af proteolytiske enzymer i lungerne samt over tid risiko for kronisk leverskade. I Danmark forekommer genotypen PiZZ hos ca. 1/1.600 nyfødte, dvs. omkring 40 nyfødte børn årligt, og der er en estimeret prævalens på 2.500 [1]. S-varianten ses hos 4% af befolkningen [2].

A1AD anslås at være en underdiagnosticeret tilstand, både pga. den sjældne forekomst og fordi konsekvenserne af A1AD kan forveksles med flere tilstande – herunder kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og astma. Der er især hos rygere risiko for tidlig symptomdebut med invaliderende dyspnø allerede i 30-40-årsalderen og tidlig død. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på tidligt indsættende præventive tiltag som rygestop, medicinsk behandling og eventuelt A1AT-substitutionsbehandling. Særligt i primærsektoren er det vigtigt at være bevidste om denne tilstand, og hvilke elementer der bør udløse en tidlig opsporing og henvisning til yderligere diagnostik, præventive tiltag, familieudredning og specifik behandling. Behandlingen kan med fordel indledes allerede i primærsektoren som beskrevet herunder. I artiklen gennemgås patienternes videre forløb i sekundærsektoren og behandlingsmulighederne – inklusive status på substitutionsbehandling.

SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Emfysem

A1AD er et eksempel på, at arvelige faktorer og miljøpåvirkning interagerer, og i fællesskab har betydning for sygdomsmanifestation. Rygere med genotypen PiZZ har en meget høj risiko for at udvikle emfysem og får som oftest symptomer herpå allerede i 30-40-årsalderen [3] (Tabel 1). I det danske A1AD-register har man fundet, at medianoverlevelsen for rygere er 49 år, mens aldrigrygeres overlevelse ikke er signifikant forskellig fra overlevelsen i den øvrige danske befolkning [3]. Rygere med en af de to heterozygote former, PiSZ og PiMZ, har ikke sikkert øget risiko for udvikling af emfysem, og nyere undersøgelser viser, at mere manifest udvikling af emfysem kræver samtidig tilstedeværelse af andre genetiske faktorer [6, 7].

TABEL 1 Genotyperne og risiko for at udvikle emfysem.

Genotype	Serum-A1AT-niveau	Øget risiko?
PiMM	Normalt	Nej
PiMZ, PiSZ	Lavt	Ikke sikkert [4, 5]
PiZZ	Meget lavt	Meget

A1AT = alfa-1-antitrypsin.

Andre sygdomme i relation til alfa-1-antitrypsin-mangel

Ved A1AD kan der også være andre manifestationer – herunder længerevarende gulsot og leverpåvirkning, som især ses hos nyfødte og i sjældne tilfælde kan føre til egentlig transplantationskrævende leversvigt [8, 9]. Desuden formodes A1AD at kunne føre til levercirrose i voksenalderen, men dette er endnu ikke velundersøgt [10]. Kronisk pannikulitis [11, 12], vaskulitis, der er associeret med antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer, og kronisk nyresygdom synes at være overrepræsenteret ved A1AD [13].

DIAGNOSTICERING

A1AD bør særligt overvejes hos patienter, der har symptomgivende KOL og/eller emfysem og samtidig er under 50 år og/eller har sparsom rygehistorik (uagtet alder). Øvrige forhold, som kan give mistanke om A1AD, er oplistet i Tabel 2 [14]. Ved begrundet mistanke anbefales det at foretage gentest inden henvisning til lungemedicinsk regi, da det vil kunne accelerere udredningsforløbet. På et specialiseret afsnit omfatter udredningen genotypebestemmelse, hvis den ikke foreligger fra primærsektoren, måling af antitrypsinkoncentration, væske- infektions- og levertal, hæmatologi og hepatitisprøver, udvidet lungefunktion, urincotininniveau (afslører rygning), arterieblodgasniveau og CT af lungerne mhp. vurdering af emfysem.

TABEL 2 Hvem bør testes/henvises videre til udredning for alfa-1-antitrypsin (A1AD)?

Symptomgivende KOL og/eller emfysem < 50 år
Aldrig rygere med symptomgivende KOL eller emfysem
Patienter med panlobulært emfysem især med underlapsprædominans
Søskende til og børn af personer med konstateret A1AD samt ved familiær ophobning af KOL
Levercirrose af ukendt ætiologi

A1AT = alfa-1-antitrypsin.

Ved måling af antitrypsinniveauet i serum er værdier < 11 mikromol/l eller < 50 g/l en stærk indikator for svær A1AD [15]. Diagnosen kan bekræftes, hvis der samtidig er en relevant genotype.

BEHANDLING

Rygeophør

Rygeophør er helt centralt i behandlingen af patienter med A1AD, de bør derfor tilbydes hjælp til rygestop. Det er også anbefalet at undgå passiv rygning, men gevinsten ved dette er ikke undersøgt tilstrækkeligt. Det skal på det kraftigste understreges, at rygeophør er den vigtigste faktor til at standse progression af sygdommen, og at fortsat rygning kraftigt reducerer behandlingsmulighederne.

Behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom og emfysem

Selvom A1AD fænotypisk adskiller sig fra almindelig tobaksinduceret KOL, er behandlingen for alle praktiske formål den samme. Da A1AD forekommer sjældent, er der ikke foretaget kontrollerede studier af den gængse KOL-behandling inklusive inhalationsbehandling hos denne patientgruppe [16]. Patienterne bør gennemgå lungerehabilitering for at optimere deres fysiske formåen.

Ovenstående elementer kan med fordel indledes i primærsektoren, også inden henvisning. I det følgende afsnit vil den mere specialiserede behandling blive gennemgået.

Substitutionsbehandling

A1AT-substitutionspræparater er fremstillet af humant plasma fra bloddonorer. Præparaterne er godkendt i flere lande som erstatningsbehandling til patienter med emfysem og svær A1AD. Behandlingen gives som intravenøs infusion med en dosis på 60 mg/kg én gang om ugen.

I de første studier med A1AT-substitutionsbehandling kunne man dokumentere stigende serumværdier over den kritiske grænse på 11 mikromol/l, som er en teoretisk grænse for beskyttelse i forhold til udvikling af emfysem [17]. Fald i lungefunktion over tid ved A1AD blev sammenlignet hos en gruppe ubehandlede patienter og en gruppe patienter, som fik intravenøs infusion en gang ugentligt i et år. Det årlige fald i forceret eksspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) var signifikant lavere i den behandlede gruppe end i den ubehandlede gruppe

med respektive 53 ml/år (95% konfidens-interval (KI): 48-58 ml/år) og 75 ml (95% KI: 63-87 ml/år) blandt patienter med en lungefunktion (FEV1) på 30-60% ($p = 0,02$). Alle patienterne var tidligere rygere og sammenlignelige mht. alder og køn, men undersøgelsen var ikke randomiseret [18].

I et andet studie har man fulgt 1.000 patienter med A1AD i flere år og sammenlignet overlevelse og fald i FEV1 mellem patienter, som var i substitutionsbehandling, og patienter, som ikke fik substitutionsbehandling. De behandlede patienter med A1AD fik infusion en gang ugentligt. Man fandt, at patienter, der havde en nedsat lungefunktion og fik behandling, også havde en bedre overlevelse med en relativ risiko (RR) på 0,64 (95% KI: 0,43-0,94, $p = 0,02$). Ligeledes var der hos de patienter, der som udgangspunkt havde en FEV1 på 30-49% og fik behandling, en mindsket reduktion i lungefunktion som svarede til en forskel på 27 ml/år (95% KI: 3-51 ml/år, $p = 0,03$). Heller ikke i denne undersøgelse var patienterne randomiseret, og den behandlede gruppe var bedre stillet socioøkonomisk end kontrolgruppen [19].

I et åbent, retrospektivt multicenterstudie med 96 patienter blev tabet af lungefunktion et år før substitutionsbehandling sammenlignet med tabet efter et års gennemført behandling. Resultatet viste et signifikant mindre tab i FEV1 under substitutionsbehandling fra gennemsnitligt 49 ml/år til 34 ml/år ($p = 0,019$) [20].

De til dato tre eneste randomiserede, placebokontrollerede studier af A1AT-substitutionsbehandling har alle vist et mindsket tab af lungevæv målt ved CT (g/l) [4, 8, 9]. Studierne viste ikke signifikant effekt på overlevelse, lungefunktion eller livskvalitet [4, 21, 22].

Medicinerådet besluttede i januar 2020, at substitutionsbehandling i Danmark skal tilbydes visse patienter med A1AD (inklusionskriterierne fremgår af Tabel 3) på baggrund af en vurderet samlet merværdi af ukendt størrelse ved sammenligning med placebo. Vurderingen baseres på en dokumenteret reduktion i tab af lungedensitet ud fra beregninger af CT'er.

TABEL 3 Indikationskriterier for substitutionsbehandling med alfa-1-antitrypsin, alle fire skal være opfyldt.

Betydende emfysem påvist ved CT: vurderet ved lungespecialist

Genotype: PiZZ

FEV1 35-70% af forventet

Rygeophør ≥ 6 mdr. før behandlingsstart: anamnestisk og urincotininnegativ

FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i 1. s.

Behandlingseffekten vurderes årligt. Årsager til ophør med behandling er anført i Tabel 4.

TABEL 4 Årsager til ophør med alfa-1-antitrypsinsubstitutionsbehandling.

Hvis patienten får en lungetransplantation

Hvis det vurderes at fortsat behandling skønnes udsigtsløs eller for krævende for patienten

Hvis patienten ønsker afslutning

Hvis patienten genoptager rygning

Urincotinin måles ved årskontrol

Hvis patienten ikke vurderes at have tilstrækkelig effekt af behandlingen

Behandlingen kan naturligvis også ophøre, hvis læge og patient sammen bliver enige om, at effekten er for lille i forhold til anstrengelserne med ugentlig infusion.

Ugentlig infusion gives intravenøst på en lungemedicinsk afdeling iht. regional instruks. Udvalgte patienter oplæres i hjemmeadministration. Substitutionsbehandlingen pauseres normalt ikke ved sygdom som f.eks. feber, influenza og forkølelse, medmindre patienten ikke kan give fremmøde.

Anden behandling

I takt med at patienterne indrulleres i sekundærsektoren og gennemgår udredning, identificeres kandidater til anden behandling end regelret KOL-behandling eller substitutionsbehandling. Nogle patienter med udtalt emfysem vil (også) være kandidater til lungevolumenreducerende behandling og/eller lungetransplantation.

Kontrolforløb

Patienter med genotypen PiZZ bør som hovedregel kontrolleres i et lungemedicinsk ambulatorium. Yngre patienter med normal lungefunktion bør kontrolleres årligt med spirometri for at afdække tidligt fald i lungefunktion og sikre fortsat rygeophør. Patienter med betydende emfysem og/eller KOL bør kontrolleres hver 6.-12. måned mhp. fortsat rygeophør, rehabilitering/træning og optimering af den øvrige KOL-behandling – herunder behandling af komorbiditeter. Hvis det er relevant, udredes og henvises der som nævnt til volumenreduktion eller lungetransplantation. For patienter, der er i A1AT-substitutionsbehandling, tages der på baggrund af patientpræferencer og de kliniske målinger og observationer løbende og mindst én gang om året stilling til, hvorvidt det er meningsfyldt at fortsætte behandlingen.

KONKLUSION

A1AD er en sjælden, arvelig og underdiagnosticeret sygdom med betydning for voksnes, især rygeres, livskvalitet og livslængde. Tidlig opsporing og diagnostik er afgørende for behandlingsresultat, hvorfor man i primærsektoren skal være bevidst om denne tilstand, initiere tidlig udredning og behandling og henvise til en lungemedicinsk afdeling efter anviste kriterier. Vigtigst er rygeophør, lungerehabilitering og inhalationsmedicin efter gældende retningslinjer. Ved udrednings- og kontrolforløb på en lungemedicinsk afdeling sikrer man diagnose og fortsat rygeophør samt identificerer kandidater til specialiseret behandling – herunder

substitutionsbehandling, volumenreducerende behandling eller lungetransplantation.

Korrespondance Ole Hilberg. E-mail: ole.hilberg@rsyd.dk

Antaget 18. maj 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 26. juli 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V02210150

SUMMARY

Alpha-1-antitrypsin deficiency

Jesper Dichmann de Vos, Ole Hilberg, Michael Perch, Jens-Ulrik Jensen, Jon Torgny Wilcke & Anders Løkke

Ugeskr Læger 2021;183:V02210150

The subject of this review is alpha-1-antitrypsin deficiency (A1AD), which is a rare hereditary disease with great impact in adults, especially smokers, quality of life and longevity. Early diagnosis is crucial for treatment outcome. The primary care physician should refer patients younger than 50-years-old with COPD or emphysema, familiar accumulation of A1AD or liver cirrhosis of unknown cause. Most important treatment is smoking cessation, pulmonary rehabilitation and inhaled medication according to current guidelines. Substitution treatment with alpha-1-antitrypsin is now an option after its approval by the Danish medical council in January 2020.

REFERENCER

1. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002;136:270-9.
2. Blanco I, Fernández E, Bustillo EF. Alpha-1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet* 2001;60:31-41.
3. Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 1998;53:265-8.
4. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ et al. Clarifying the risk of lung disease in SZ alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:73-82.
5. Franciosi AN, Carroll TP, McElvaney NG. SZ alpha-1 antitrypsin deficiency and pulmonary disease: more like MZ, not like ZZ. *Thorax* 2021;76:298-301.
6. Seersholm N, Kok-Jensen A. Intermediate alpha 1-antitrypsin deficiency PiSZ: a risk factor for pulmonary emphysema? *Respir Med* 1998;92:241-5.
7. Seersholm N, Wilcke JT, Kok-Jensen A et al. Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:81-4.
8. Shah RS, Alsuleiman B, Bena J et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency is under-recognized in individuals with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020 (online 30. nov).
9. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *New Engl J Med* 1976;294:1316-21.
10. Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver cirrhosis in adults. *Acta Med Scand* 1987;221:461-7.
11. O'Riordan K, Blei A, Rao MS et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: resolution with intravenous alpha 1-

- antitrypsin administration and liver transplantation. *Transplantation* 1997;63:480-2.
12. Franciosi AN, Ralph J, O'Farrell NJ et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency associated panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2021 (online 29. jan).
 13. Greulich T, Nell C, Hohmann D et al. The prevalence of diagnosed α 1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *Eur Respir J* 2017;49:1600154.
 14. Veith M, Tüffers J, Peychev E et al. The distribution of alpha-1 antitrypsin genotypes between patients with COPD/emphysema, asthma and bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2827-36.
 15. Lyngbye JK, Ladefoged SA. *Lyngbyes laboratoriemedicin*. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busk, 2010.
 16. Løkke AT, Marså KIL. KOL behandling: Dansk Lungemedicinsk Selskab, 2017. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/299-kol-behandling> (6. jan 2021).
 17. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *New Engl J Med* 1987;316:1055-62.
 18. Seersholm N, Wencker M, Banik N et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997;10:2260-3.
 19. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49-59.
 20. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N et al. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest* 2001;119:737-44.
 21. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1468-72.
 22. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E et al. 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.