

Emne: Alfa-1-antitrypsinmangel	Dato: 19.12.2023	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: <b>Torgny Wilcke</b> , Jens Ulrik Jensen, Anders Løkke, Michael Perch, Katrine Boch, Ole Hilberg, Ulla Møller Weinreich	Dato for næste revision: december 2025	Sider: 2

## 1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Alfa-1-antitrypsinmangel er en arvelig proteinde-fekt, som disponerer til leversygdom hos nyfødte og voksne og udvikling af lungeemfysem hos voksne oftest rygere.

Alfa-1-antitrypsin (A1AT) inaktiverer elastase, fra neutrofile leukocytter i lungerne dvs A1AT mang- el øger mængden af elastase, som formentlig fører til nedbrydning af lungevæv og dermed lungeemfysem.

Den normale allel kaldes M, og de vigtigste mu- tationer kaldes S og Z.

I Danmark findes A1AT-mangel genotype PiZZ hos ca. 1/1600 af nyfødte, dvs. der fødes ca. 40 PiZZ børn årligt, og prævalensen er ca. 2500 (1). S varianten ses hos ca. 4% af befolkningen (2).

## 1.2. SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Rygere med genotypen PiZZ har en høj risiko for at udvikle emfysem, med symptomdebut i 40- årsalderen, hvorimod stort set ingen aldrig-ry- gere udvikler emfysem, og oftest i en senere al- der (3). Median overlevelse for rygere er 49 år, mens aldrig rygeres overlevelse ikke er signifi- kant forskellig fra den danske befolkning (3).

Genotype	Serum-A1AT	Emfysem
PiMM	Normal	Nej
PiMZ, PiSZ	Lav	Måske let øget risiko (4)
PiZZ	Meget lav	Meget øget risiko

Emfysem er defineret patoanatomisk med per- manent udvidelse af luftrum distalt for den ter- minale bronkiol og kan i levende live kun påvi- ses ved CT (computer tomografi) af lungerne (5). Graden af emfysem og tab af lungevæv kan måles kvantitativt og reproducerbart over tid vha. gentagne CT (5,6,7,8). CT er den mest di- rekte måde at påvise emfysem og følge lunge- sygdom. A1AT mangel.

Patienter med emfysem har ofte (men ikke altid) også KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom) med fald i lungefunktion (FEV1). Diffusionskapacitet (Kco og DLCO), TLC og RV afspejler graden af emfysem, men er behæftet med stor variation og derfor mindre egnet end CT til monitorering af udvikling af emfysem (5).

Mortalitet ved emfysem er korreleret til forandrin- ger på CT (6,7,12,13) og graden af luftvejs- ob- struktion målt ved FEV1(9,10,11,14).

### 1.2.1. Leverpåvirkning

Ved A1AT-mangel, piZZ ophobes det defekte A1AT molekyle i levercellerne og kan medføre længerevarende gulsot og leverpåvirkning hos nyfødte, og hos enkelte med svær leversvigt, som kræver levertransplantation (15). Der er muligvis en øget risiko for levercirrhose hos voksne, men dette er ikke velundersøgt.

### 1.2.2. Andre sygdomme associeret med A1AT mangel

Kronisk panniculitis ses ved PiZZ og der er be- skrevet kasuistiske tilfælde hvor sygdommen forsvandt efter intravenøs indgift af alfa-1-anti- trypsin (16). ANCA associeret vasculit og kro- nisk nyresygdom er overrepræsenteret ved svær A1AT mangel (17).

## 1.3. DIAGNOSTICERING

A1AT-mangel bør overvejes hos følgende pati- enter:

- KOL under 50 år
- Aldrig rygere med symptomgivende KOL
- Patienter med panlobulært emfysem især med underlaps prædominans

Diagnosen A1AT-mangel stilles ved måling af A1AT-niveauet i serum. Værdier < 11 mikromol/l eller < 50 g/l er i praksis diagnostisk for svær mangel (serum A1AT stiger dog ved svanger- skab, østrogenbehandling og som akut fasere- aktant)(18).

Diagnosen bekræftes med genotypebestem- melse, som bl.a. foretages på landets klinisk ge- netiske afdelinger.

## 1.4. BEHANDLING

### Rygeophør.

Rygeophør er helt centralt i behandlingen af pa- tienter med A1AT-mangel. Det tilrådes også at undgå passiv rygning, men effekten af dette er ikke undersøgt i større studier.

### KOL, emfysem behandling:

På grund af sygdommens sjældenhed, findes der ikke kontrollerede studier af inhalationsbe- handling eller anden KOL-behandling, men for praktiske formål skal patienterne behandles som andre KOL-patienter efter gældende retningslin- jer (19).

Nogle af patienterne vil være lungetransplanta- tionskandidater, når de når terminalstadiet af em- fysem/KOL (20).

Desuden er der et psykosocialt aspekt, fordi nogle af patienterne er i den erhvervsaktive alder og har små børn. Der kan blive tale om omskoling til mindre fysiske belastende arbejde eller flexjob.

#### *Substitutionsbehandling:*

To mindre og et stort randomiserede placebo-kontrollerede studier har vist signifikant reduktion i årlig tab af lungevæv målt ved CT (4,8,9). Studierne har ikke kunnet påvise signifikant effekt på lungefunktion eller livskvalitet. Medicinrådet har 23. januar 2020 besluttet at substitutionsbehandling skal tilbydes som ugentlig intravenøs infusion med A1AT.

Indikationskriterier (alle fire skal opfyldes):

- Betydende emfysem påvist ved CT (vurderet ved lungespecialist)
- genotype piZZ
- FEV1 35 %-70 % af forventet (spirometri postbronkodilatation)
- Rygeophør minimum 6 måneder før behandlingsstart (anamnestisk og urin-cotinin negativ)

På linje med KOL revurderes farmakologisk og non farmakologisk behandling inklusiv substitution ved årlig kontrol.

Substitutionsbehandlingen seponeres hvis patienten:

- Får en lungetransplantation
- Vurderes at fortsat behandling skønnes udsigtsløs eller for krævende for patienten
- Patienten ønsker afslutning
- Genoptager rygning. Urin cotinin måles ved årskontrol.
- Ikke vurderes at have tilstrækkelig effekt af behandlingen. Tab af lungedensitet på mere end 30 g/L indenfor 10 års behandling bør medføre behandlingsophør.

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.

#### **1.5. EFTERKONTROL**

*Patienter piZZ med normal lungefunktion og uden betydende emfysem* bør følges i et lungemedicinsk ambulatorium med årlig spirometri, for evt at fange et betydende fald i lungefunktionen tidligt og sikre fortsat rygestop.

*Patienter piZZ med betydende emfysem og/eller KOL* bør følges i et lungemedicinsk ambulatorium hver 6-12 måneder, mhp. 1) sikre rygestop, 2) optimal KOLbehandling og rehabilitering (se DLS vejledning), 3) henvisning til volumenreduktion og lungetransplantation ved behov, 3) stilling A1AT substitutions behandling.

#### **1.6 ORGANISERING**

SST har placeret substitutionsbehandling på enheder, der behandler/lindrer lungeemfysem, dvs. på hovedfunktionsniveau og fremhæver nødvendigheden af registrering af patientforløbene i

database. DLS har uddelegeret datafunktionen indtil videre til Gentofte Hospital. DLS forventer, at de behandlende enheder indrapporterer til databasen i forbindelse med opstart og årlig opfølgning (som er medicinrådets krav).

Der er naturligt regionale forskelle ift. geografiske afstande og populationsstørrelse, der gør at man af patienthensyn må give behandlingen flere steder i en region. DLS anerkender dette (og man organiserer det bedst muligt regionalt), men opfordrer til, at man regionalt har et vist volumen fx 10 ppt. ved de behandlende enheder.

#### **1.6. ALFA-1-ANTITRYPSIN REGISTER**

Det Danske Alfa-1-antitrypsin register varetages af Lungemedicinsk afsnit på Gentofte Hospital. Patienter med genotype PiZZ tilmeldes Dansk Alfa-1-antitrypsin Register ved at sende CPR-nummer Gentofte Hospital, Lungemedicinsk afsnit på

[lungesygdommeklinik2.herlev-og-gentofte-hospital@regionh.dk](mailto:lungesygdommeklinik2.herlev-og-gentofte-hospital@regionh.dk).

Sygeplejefaglige og lægefaglige informationer tages ind i registeret i Red-Cap formular på behandlende afdeling. Der registreres patienter med piZZ med lungesygdomme og leversygdomme, samt personer fundet ved familiescreening.

Behandlende afdeling skal informere og vejlede personer med piZZ om genundersøgelse af førstegangsslægtninge.

#### **1.7. REFERENCER**

1. Dahl M, Tybjerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. 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(4):270-279.
2. Blanco I, Fernandez E, Bustillo EF. Alpha-1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet* 2001; 60(1):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(4):265-268.
4. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, Molloy K, Hersh C, Clarke L, Gunaratnam C, Silverman EK, Carroll TP, McElvaney NG: Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ  $\alpha$ 1-antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar 20. doi: 10.1164/rccm.202002-0262OC. Online only
5. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1345–1353.
6. Dawkins PA, Wood A, Nightingale P, et al. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir Med* 2009; 103: 1540–1547.
7. Green CE, Parr DG, Edgar R, et al. Lung density decline associates with mortality in

- alpha 1 antitrypsin deficient patients. *Respir Med* 2016; 112: 81–87.
8. 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;160:1468–1472
  9. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha-1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360–368.
  10. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1922–1925.
  11. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 1998;53:939–943.
  12. Ellis et al. 2019 - Comparison of Outcomes in Augmentation Naïve and Augmented Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Related Lung Disease (Poster)
  13. McElvaney et al 2017 - Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: a look at the evidence
  14. DeMeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, et al. Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2007;62: 806–813.
  15. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294:1316-1321.
  16. O’Riordan K, Blei A, Rao MS, Abecassis M. Alpha-1-Antitrypsin deficiency-associated panniculitis. Resolution with intravenous alpha-1-antitrypsin administration and liver transplantation. *TRANSPLANTATION* 1997; 63:480-482.
  17. Greulich T, Nell C, Hohmann D et al. The prevalence of diagnosed  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *Eur Respir J* 2017;49(1):1600154.
  18. Lyngbye J, Kjær A, Ladefoged S, Nissen PH. (2010) *Lyngbyes laboratoriemedicin*, 2. udg. Nyt nordisk forlag Arnold Busck
  19. <https://lungemedicin.dk/kol-behandling-i-stabil-fase/>
  20. <https://www.lungemedicin.dk/lungetransplantation/>