

## **Retningslinjer for erstatningsbehandling til patienter med alfa-1-antitrypsinmangel**

### **Dansk Lungemedicinsk Selskab**

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Lungemedicinsk Selskab. Medlemmerne består af:

Ronald Dahl, Overlæge, med.dr. Lungemedicinsk afdeling, Århus Sygehus,

Ole Hilberg. Overlæge, dr.med. Lungemedicinsk afdeling, Århus Sygehus,

Anders Løkke Ottesen reservelæge, Lungemedicinsk afdeling, Århus Sygehus,

Lars Pedersen reservelæge, Lungemedicinsk afdeling, Bispebjerg Hospital

Thomas Ringbæk Overlæge, dr.med. hjerte-lungemedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital

Ingrid Titlestad Overlæge, PhD, Lungemedicinsk afdeling, Odense Universitets Hospital

### Interessekonflikter:

Ronald Dahl er medforfatter af en kommenteret udenlandsk medicinsk teknologivurdering vedrørende erstatningsbehandling med alfa-1-antitrypsin udgivet af Sundhedsstyrelsen 2008.

### Taksigelse:

Forfatterne ønsker at takke professor Asger Dirksen, overlæge Niels Seersholm og afdelingslæge Saher Shaker for gennemlæsning af manuskriptet og værdifulde kommentarer.

## Indholdsfortegnelse

Sammenfatning.....	3
Indledning og definitioner.....	4
Forekomst .....	4
Lungemanifestationer .....	4
Leverpåvirkning .....	5
Andre sygdomme associeret med alfa-1-antitrypsinmangel (A1AT).....	5
Hvem skal testes for alfa-1-antitrypsinmangel?.....	5
Dansk alfa-1-antitrypsin register.....	6
Erstatningsbehandling med alfa-1-antitrypsin – historik og ukontrollerede opgørelser .....	6
Erstatningsbehandling med alfa-1-antitrypsin i dobbeltblindede, randomiserede undersøgelser	7
Bivirkninger .....	8
Godkendelse af erstatningsbehandling med alfa-1-antitrypsin i Danmark.....	9
Den lægevidenskabelige vurdering af evidensen for A1AT erstatningsbehandling i Danmark ...	9
Internationale retningslinjer.....	9
Konklusion.....	10
Referencer.....	11

## Sammenfatning

Fra epidemiologiske undersøgelser anses det, at en alfa-1-antitrypsin (A1AT) serumkoncentration på 11 mmol/l er nødvendig for en normal fungerende beskyttelse af A1AT. Hos patienter med A1AT-mangel og lavere koncentration, har man forsøgt at tilføre A1AT som erstatningsbehandling. A1AT er fremstillet fra humant plasma, og er i Danmark et registreret lægemiddel under navnet Prolastina®. I udlandet findes stoffet desuden med handelsnavnene Aralast, Zemaira eller Trypsone. Stoffet skal indgives som infusion og anbefales i en dosering af 60 mg/kg/uge, hvorved der mellem indgifterne skulle opnås en serumkoncentration, som er over den minimum anbefalede for beskyttelse. Der er også anvendt doseringer af 120 mg/kg/2 uger og 250 mg/kg/4 uger, men disse doseringer har vist sig ikke at give den anbefalede koncentration i hele intervallet mellem infusionerne.

Der er angivet anbefalinger for indikationen for brugen af A1AT-erstatningsbehandling fra det amerikanske, det europæiske og det canadiske lungeselskab, men anbefalingerne følges sjældent i praksis. De lungemedicinske specialeselskaber i Danmark og i de øvrige nordiske lande anbefaler ikke behandlingen.

Den uafhængige britiske organisation 'The National Institute for Health and Clinical Excellence' (NICE) anbefaler ikke anvendelsen af erstatningsbehandlingen til patienter med emfysem og A1AT-mangel, da man ikke anser, at der er tilstrækkelig evidens for behandlingens effektivitet (5).

En Cochrane oversigtsartikel konkluderede i 2009, at A1AT-erstatningsbehandling ikke kan anbefales.

Baggrunden for denne konklusion og den udbredte afventende holdning over for erstatningsbehandling med A1AT vil blive uddybet i det følgende.

## Indledning og definitioner

Alfa-1-antitrypsinmangel er en arvelig prote indefekt, som disponerer til leversygdom hos nyfødte og voksne og til udvikling af kronisk obstruktiv lungesygdom hos voksne rygere.

Alfa-1-antitrypsin (A1AT) dannes i leveren. Stoffet hæmmer elastase og andre proteolytiske enzymer, som dannes i øget mængde i forbindelse med betændelsesreaktioner. Mangel på A1AT er en medfødt og arvelig tilstand. Tobaksrygning medfører en kronisk betændelse med bl.a. neutrofile granulocytter i lunger og luftveje. De neutrofile granulocytter frisætter elastase og andre vævsnedbrydende enzymer. Ved A1AT-mangel mener man, at elastasens nedbrydning af lungevævet ikke hæmmes tilstrækkeligt, og at der derfor sker et øget tab af lungevæv. Dette viser sig som emfysem og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). A1AT er renfremstillet og kan indgives regelmæssigt (erstatningsbehandling) for at genskabe normale vævskoncentrationer hos patienter med A1AT-mangel. Erstatningsbehandlingen er flere steder i verden givet til patienter med A1AT-mangel og KOL, forudsat at de er ophørt med tobaksrygning. Der er påvist mere end 100 A1AT-varianter, og de fleste er uden klinisk betydning. Varianterne benævnes med bogstaver efter deres bevægelse ved isoelektrisk fokusering. Den normale genotype kaldes M. De to hyppigste varianter forbundet med nedsat serum-A1AT kaldes S og Z, hvor Z er den eneste, der med sikkerhed er forbundet med øget risiko for emfysem hos rygere. Da A1AT er en del af proteinase-inhibitor-systemet, bruges initialerne Pi til at benævne de enkelte genotyper. En person med normal serum-A1AT har genotypen PiMM. En person med en enkelt mutation og moderat nedsat serum-A1AT har PiMZ, og en person med svær A1AT-mangel har PiZZ. Kombinationen PiSZ er interessant, fordi denne genotype har et serumniveau på omkring en tredjedel af det normale. Dette niveau er kun i beskeden grad forbundet med øget risiko for sygdom, og denne serumkoncentration anses som virksom ved erstatningsbehandling.

Diagnosen A1AT-mangel stilles ved måling af A1AT-niveauet i serum. Værdier under 20% er tegn på en svær mangel. Yderligere typebestemmelse foretages i speciallaboratorier som fænotypeundersøgelse af proteinet eller genotypebestemmelse. Fænotypebestemmelse er billig og bestemmer tilstedeværelsen af et Z-gen men ikke typen af begge alleler. Svaret fra laboratoriet vil derfor være PiZ, PiMZ, PiM

## Forekomst

Forekomsten af Z-genet varierer betydeligt i forskellige dele af verden. Danmark, Sydsverige og England har den højeste forekomst, idet bærere med genotypen MZ findes hos ca. 2 % af befolkningen i området (4). Betydelig A1AT-mangel med PiZZ er således en af de hyppigste arvelige tilstande, og der fødes 30 - 40 PiZZ-børn årligt i Danmark. Man regner derfor med at prævalensen i den danske befolkning er 2.500 - 3.000 (5).

I Sydeuropa er S-allelet mere udbredt, specielt i Spanien hvor 20 % af befolkningen er heterozygot som PiMS, men det er formentlig uden klinisk betydning. I Danmark findes S-allelet hos ca. 4 % af befolkningen(6).

Der er per oktober 2006 registreret ca. 500 levende personer med svær A1AT-mangel (type PiZZ) i Danmark. Der er kun registreret lungefunktion på en tredjedel af patienterne.

## Lungemanifestationer

A1AT-mangel er et eksempel på, at arvelige faktorer og miljøpåvirkning interagerer og i fællesskab har en betydning for sygdomsmanifestationer. Rygere med genotypen PiZZ har en meget høj risiko for at udvikle emfysem og debuterer som oftest med emfysem allerede i 30-

40 års alderen. Der er ingen holdepunkter for, at aldrig-rygere med ZZ udvikler emfysem og KOL hyppigere end mennesker uden A1AT-mangel. (7). Der er ikke holdepunkter for, at hyppige infektioner i barnealderen eller erhvervsmæssig kraftig støvudsættelse øger risikoen for emfysemudvikling hos PiZZ-personer (8). Rygere med en af de to heterozygote former, PiSZ og PiMZ, har kun en ganske lille øget risiko for udvikling af lungeemfysem, og en nyere undersøgelse tyder på, at det kræver samtidig tilstedeværelse af andre genetiske faktorer i hvert fald for PiMZ's vedkommende (9;10).

### **Leverpåvirkning**

Risikoen for at udvikle leversygdom hos børn er bedst belyst i en undersøgelse fra Sverige, hvor alle nyfødte blev screenet i 1970-72 (11). Man fandt 122 PiZZ-børn, hvoraf 14 (11%) udviklede længerevarende gulsot og serologiske tegn på leverpåvirkning. To børn døde af levercirrhose, og ét barn, som døde af aplastisk anæmi, viste sig ved obduktion at have levercirrhose. De resterende 11 børn havde ved to-års alderen ingen kliniske tegn på leversygdom (12).

Risikoen for at udvikle levercirrhose hos voksne er vurderet i en svensk undersøgelse af 94 PiZZ. Ved obduktion påvistes cirrhose hos 35, og 14 af disse havde primær levercancer (13). Patienterne med levercirrhose havde betydelig højere alder (66 år) sammenlignet med de øvrige (54 år).

Mekanismen bag udviklingen af levercirrhose hos PiZZ-patienter er, at der sker en ophobning af det defekte A1AT-molekyle i levercellerne.

### **Andre sygdomme associeret med A1AT-mangel**

Der har været talrige kasuistiske rapporter om forskellige sygdomsmanifestationer associeret med A1AT-mangel, men det er kun de færreste, som er bekræftet i større systematiske undersøgelser. Den kroniske hudsygdom 'panniculitis' ses hyppigere hos PiZZ-personer, og der er beskrevet ét tilfælde hvor sygdommen forsvandt efter intravenøs indgift af alfa-1-antitrypsin (14). Wegener's granulomatose (WG) er formentlig associeret med tilstedeværelsen af et Z-allel. En Dansk undersøgelse af 44 patienter med WG fandt, at 18% havde ét Z-allel (15).

### **Hvem skal testes for alfa-1-antitrypsinmangel?**

Bestemmelse af serum A1AT-koncentrationen er særlig vigtig hos:

1. Patienter med tidlig udviklet emfysem og KOL (alder < 50 år) med eller uden en rygeanamnese.
2. Søskende til og børn af personer med konstateret A1AT-mangel, og i de tilfælde, hvor der er en familiær ophobning af symptomer af åndenød og kronisk hoste.
3. Patienter med bronkiektasier uden kendt ætiologi, og patienter med astma karakteriseret ved at have en ikke fuldstændig reversibel luftvejsobstruktion.
4. Patienter med levercirrhose af ukendt ætiologi.
5. Patienter med Wegeners granulomatose (antiproteinase-3 vasculitis).

## Dansk alfa-1-antitrypsin register

Det Danske Alfa-1-antitrypsin register varetages af overlæge Niels Seersholm Lungemedicinsk afdeling, Gentofte Hospital, 2900 Hellerup.

Patienter med genotype ZZ eller SS tilmeldes Dansk Alfa-1-antitrypsin Register. Dette forudsætter patientens accept. Der registreres patienter med lungesygdomme og børn med leverpåvirkning og personer fundet ved familiescreening. Per december 2010 er der registreret 1061 personer hvoraf 610 stadig er i live (Seersholm, personlig meddelelse).

## Erstatningsbehandling med A1AT – historik og ukontrollerede opgørelser

Alfa-1-antitrypsin præparater er fremstillet fra normal humant plasma fra bloddonorer. Præparatet er tilgængeligt i flere lande som erstatningsbehandling til patienter med emfysem/KOL og svær A1AT-mangel. Behandlingen anbefales som intravenøs infusion med en dosis på 60 mg/kg en gang om ugen. Effekten af behandlingen er dårligt dokumenteret.

I 1987 publicerede Wewers et al. et studie af intravenøs infusion af A1AT udvundet fra humant plasma (16). Patienterne fik 60 mg/kg en gang ugentlig i op til et halvt år. Dalværdierne kunne holdes over 11  $\mu\text{mol/l}$ , som er en teoretisk grænse for beskyttelse for emfysemudvikling. Der blev konstateret en stigning i koncentrationen af A1AT i bronkievæske (epithelial lining fluid), og behandlingen var uden væsentlige bivirkninger. På baggrund af dette studie blev erstatningsterapi indført i flere lande i slutningen af 1980'erne, selvom der manglede randomiserede kliniske studier og beviser for en effekt.

Faldet i lungefunktion over tid blev sammenlignet hos en gruppe ubehandlede danske patienter og en gruppe tyske patienter behandlet i mindst et år med infusion af A1AT en gang om ugen (17). I den behandlede gruppe var det årlige fald i FEV1 signifikant lavere blandt patienter med FEV1 mellem 30 og 65 % af forventet. Alle patienterne var tidligere rygere og nogenlunde sammenlignelige med hensyn til alder og køn, men det var ikke en randomiseret undersøgelse, og der var forstyrrende forhold for sammenligneligheden, som det ikke var muligt at tage højde for.

I USA har National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) fulgt over 1000 A1AT-mangel-patienter i flere år. Med udgangspunkt i dette register har man sammenlignet overlevelse og fald i FEV1 mellem patienter, som har fået erstatningsterapi med A1AT og patienter, som er fulgt i registret, men ikke modtaget erstatningsbehandling (18). De behandlede fik infusionen en gang ugentlig, men ikke alle modtog behandlingen lige regelmæssigt. Opgørelsen fandt frem til, at patienter med nedsat lungefunktion havde en bedre overlevelse i behandlingsgruppen. Endvidere fandt opgørelsen frem til, at der var et lavere årligt fald i FEV1 blandt patienter med en udgangs-FEV1 mellem 30 og 49 % af forventet. Som det var tilfældet med den dansk/tyske undersøgelse, var den amerikanske undersøgelse heller ikke randomiseret. Der er derfor en række usammenlignelige forhold i begge undersøgelser, som der ikke kan tages højde for. Der var en socioøkonomisk forskel mellem grupperne, og den behandlede gruppe havde en højere social status.

I et åbent multicenter, retrospektivt studie af 96 patienter blev faldet i FEV1 før A1AT-erstatningsbehandling sammenlignet med faldet under erstatningsbehandling i mindst et år. Der var en signifikant reduktion i det årlige fald i FEV1 under erstatningsbehandling fra gennemsnitlig 49 ml til 34 ml ( $p=0,019$ ) (19).

## **Erstatningsbehandling med alfa1-antitrypsin i dobbelt blindede, randomiserede undersøgelser.**

Der er offentliggjort to placebokontrollerede, randomiserede undersøgelser. Der er aktuelt en yderligere igangværende dobbeltblind undersøgelse med omkring 180 patienter.

Undersøgelsen forventes gennemført i slutningen af 2012, og undersøgelsen fortsætter i yderligere 2 år, hvor alle får erstatningsbehandlingen ublindet.

I undersøgelserne indgår patienter med FEV1 uden for det interval, hvor behandlingen anses for virksom dvs. i intervallet med FEV1 mellem 35 og 60 % af forventet normalværdi.

Den først offentliggjorte undersøgelse var sponsoreret af offentlige midler. Der indgik 58 patienter fra Danmark og Holland (20). Patienterne var tidligere rygere med A1AT-mangel af PiZZ-typen. De havde moderat til svær luftvejsobstruktion, og FEV1 var mellem 30 og 80 % af forventet normalværdi. De blev behandlet i mindst 3 år med A1AT-infusion med 4 ugers interval dvs. med A1AT 250 mg/kg eller albumin 625 mg/kg som placebo. Den primære effektparameter var ændringen i FEV1. Forværringen i emfysem blev vurderet med FEV1 og CO transfertest.

Den anden undersøgelse kaldet EXACTLE (21) var finansieret af A1AT-producenten Talecris Biotherapeutics, Inc. Patienterne var tidligere (69) eller aldrig rygere (8) af genotypen PiZZ eller fænotypen PiZ. Der blev undersøgt 87 patienter fra København (Danmark), Birmingham (England) og Malmø (Sverige). 67 af disse patienter gennemførte 2-års undersøgelsen. Patienterne blev behandlet med infusion en gang om ugen med A1AT 60 mg/kg eller med 2% albumin som placebo. Den primære effektparameter var lungedensiteten målt med CT skanning, som betragtes som et eksplorativt mål. Andre mål inkl. lungefunktion blev vurderet som sekundære effektparametre.

Antallet af eksacerbationer var 2,6 i den aktive gruppe og 2,2 i placebogruppen ( $p < 0,27$ ). Der blev ikke oplyst om antallet af hospitalsindlæggelser, lungebetændelser eller dødsfald. Livskvaliteten målt med St George's Respiratory Questionnaire var 44 ved starten af undersøgelsen og faldt med henholdsvis 1,5 og 2,4 enheder ( $p = 0,70$ ).

Lungedensiteten målt med CT-skanning blev analyseret på fire forskellige måder. Resultatet fra hver af de fire analyser var stort set overensstemmende. Ved at lægge data fra de to studier sammen var reduktionen af lungedensitet lavere i den aktivt behandlede gruppe sammenlignet med den placebobehandlede gruppe. Forskellen i løbet af hele undersøgelsesperioden (ikke den årlige forskel) var 1,14 g/l (95 % sikkerhedsinterval 0,14 – 2,14;  $p = 0,03$ ).

Ved at lægge data fra de to studier sammen, fandtes der et lidt større fald i FEV1 i gruppen behandlet med aktivt stof sammenlignet med placebo-gruppen. Forskellen var -20 ml per år (95 % sikkerhedsinterval -41 - 1;  $p = 0,06$ ).

Vedrørende CO-diffusionen var forskellen mellem den aktivt behandlede gruppe og placebo - 0,06 mmol/min/kPa per år (95 % sikkerhedsinterval -0,17 – 0,05;  $p = 0,31$ ).

Der var således et lidt større, men ikke statistisk signifikant, tab af FEV1 og af CO-diffusion hos patienter behandlet med det aktive stof.

Udover disse studier findes flere observationsstudier, som alle beskriver en vis effekt af behandlingen, men den videnskabelige kvalitet er ringe, og studierne kan ikke bruges til at vurdere effekten af behandlingen(22;23).

Samlet set er de hidtil publicerede studier af utilfredsstillende videnskabelig kvalitet, enten på grund af usammenlignelige grupper(13;14), eller fordi undersøgelsespopulationen har været for lille (20, 21).

Hvis man antager, at behandlingen bør have en effekt ud fra den betragtning, at man tilføjer det stof, som patienterne mangler - en mangeltilstand, som ved samtidig rygning kan medvirke til accelereret emfysemudvikling - er der en række forhold, som endnu er uafklarede:

Der er fastsat en teoretisk dalværdi på 11  $\mu\text{mol/l}$  som behandlingsmål. Denne grænse er muligvis for lav.

Behandlingen gives en gang om ugen. Muligvis kunne en hyppigere dosering være mere effektiv.

Inhalationsbehandling med A1AT-substitution evt. i kombination med infusioner kunne være en mulighed for yderligere lokal effekt i lungerne.

Patienterne tilbydes først behandling, når de har udviklet emfysem, typisk når FEV1 er faldet til under 65 % af forventet. Der er måske allerede på det tidspunkt en irreversibel destruktion i lungerne, og A1AT-behandlingen skal måske påbegyndes langt tidligere, hvor patienterne har en normal lungefunktion.

Det bør nærmere undersøges, om der efter ophør med tobaksrygning er baggrund for en beskyttende effekt af A1AT, og om A1AT har effekt hos ikke rygere.

Vi kender kun ca. 15-20 % af de formodede personer med svær A1AT-mangel i Danmark, og kun omkring hver tredje af disse personer har tilsyneladende udviklet emfysem. Sammenholdt med det faktum, at ca. to ud af tre af den voksne befolkning er rygere eller eksrygere, er det nærliggende at antage, at svær A1AT-mangel og samtidig rygning i sig selv langt fra altid vil medføre (tidlig) emfysemudvikling. En undersøgelse, der belyser den reelle risiko for emfysem-udvikling i forhold til tobakseksposition blandt personer med svær A1AT-mangel sammenholdt med risikoen for emfysemudvikling for personer uden A1AT-mangel, er meget ønskelig.

## **Bivirkninger**

Forekomsten af bivirkninger i den første dobbeltblinde undersøgelse blev ikke angivet (20). I EXACTLE undersøgelsen (21) var der 68 alvorlige hændelser hos 10 patienter behandlet med aktivt stof og 18 patienter behandlet med placebo. Hændelserne kunne i de fleste tilfælde ikke tilskrives behandlingen.

Bivirkningerne ved erstatningsbehandling er desuden beskrevet i flere observationsstudier. I en undersøgelse af 443 patienter (24) var behandlingstiden mindst 1 år og den gennemsnitlige behandlingstid var 2 år. I observationsperioden døde 59 patienter, og 13 patienter fik en lungetransplantation. Den underliggende lungesygdom er angivet som dødsårsag i hovedparten af tilfældene. Ingen patienter blev inficeret med HIV eller hepatitis. Derudover var der rapporteret 124 bivirkninger hos 65 af patienter.

17 patienter havde haft feber/kulderystelser under infusionen, og 3 patienter var helt holdt op med behandlingen af den grund. 18 patienter fik udslæt, 21 patienter fik kvalme og opkastninger, 7 patienter oplevede øget træthed, og 17 patienter blev mere kortåndede under behandlingen. 5 patienter fik alvorlige bivirkninger, som krævede hospitalsindlæggelse; 4 på grund af anafylaktiske reaktioner og én med hjerteinsufficiens.

Patienten med hjerteinsufficiens fik firedobbelt dosis én gang om måneden.

I en undersøgelse blev frekvensen og typen af bivirkninger beskrevet hos 747 patienter behandlet med intravenøs A1AT (28). Der blev rapporteret 720 bivirkninger hos 174 patienter, hvor de hyppigste var hovedpine (47 %), svimmelhed/besvimelse (17 %) og dyspnø (8 %).



Der var ingen anafylaktiske reaktioner. To patienter havde haft hypertension. 9 % af bivirkningerne blev klassificeret som alvorlige, 72 % moderate og 19 % milde. 12 tilfælde krævede hospitalsindlæggelse, og 3 patienter måtte stoppe behandlingen.

Flere af de rapporterede bivirkninger var relativt alvorlige. Med baggrund i en ikke konstateret effekt på lungesygdom, er det betænkeligt at påføre patienterne unødvendige bivirkninger og tidsforbrug.

Da behandlingen er et blodprodukt, kan det ikke udelukkes, at i dag ukendte sygdomme kan vise sig i fremtiden. Ved hæmofilisygdommen er erstatningsbehandlingen livsnødvendig, hvilket ikke er tilfældet for erstatningsbehandlingen for A1AT-mangel.

### **Godkendelse af erstatningsbehandling i Danmark**

Erstatningsbehandling med Prolastina® er i Danmark forbeholdt sygehuse. Udgiften til behandling afholdes af et sygehus, med mindre patienten vælger selv at betale. Prisen for 1000 mg Prolastina® pulver og solvens er 3.705,90 kroner svarende til en defineret døgn dosis pris på 2.223,10 kroner (medicin.dk 18.12.2010).

### **Den lægevidenskabelige vurdering af evidensen for erstatningsbehandling i Danmark**

En canadisk MTV-rapport har været grundlag for A1AT-erstatningsbehandlingen set i et Dansk perspektiv (26).

Spørgsmål vedrørende erstatningsbehandling med A1AT, har været diskuteret ved videnskabelige møder i Dansk Lungemedicinsk Selskab. Der er enighed i vurderingen af de tilgængelige undersøgelser. Det vurderes, at der ikke er påvist en gavnlig virkning af erstatningsbehandlingen hos patienter med A1AT-mangel, og at der ikke foreligger dokumentation for en klinisk betydningsfuld virkning i form af en indflydelse på symptomer, livskvalitet, lungefunktion, brug af sædvanlig medicinsk behandling, akutte forværringer af obstruktiv lungesygdom, akutte infektioner eller overlevelse.

Der har været offentlige spørgsmål til Indenrigs- og sundhedsministeren, Sundheds- og Lægemiddel-styrelsen. Svarene har været, at man vurderede, at der for nuværende ikke foreligger tilstrækkelig god dokumentation for effekten af behandlingen med alfa-1-antitrypsin. Spørgsmålet har været diskuteret i Folketingets sundhedsudvalg, som søgte hjælp til vurderingen af Cochrane instituttet. Man fandt, at der ikke var holdepunkt for en gavnlig effekt af A1AT-erstatningsbehandlingen. Efterfølgende har Cochrane instituttet offentliggjort en rapport (27).

### **Internationale retningslinjer**

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) er en anerkendt uafhængig Britisk organisation, som udgiver en række kliniske guidelines heriblandt en om KOL (28). Heri anbefales erstatningsbehandling til patienter med alfa-1-antitrypsinmangel ikke, fordi evidensen er for ringe. Det er en af grundene til, at behandlingen ikke er godkendt i Storbritannien.

En arbejdsgruppe nedsat af ATS og ERS har analyseret den eksisterende evidens for erstatningsbehandling. Deres anbefaling er, at patienter med luftvejsobstruktion forårsaget af alfa-1-antitrypsinmangel kan tilbydes erstatningsbehandling, men behandlingen skal begrænses til patienter med en FEV1 mellem 35 og 60 % af forventet (29). De fleste lande, hvor erstatningsbehandling er godkendt og tilbydes patienter, læner sig op ad disse

rekommendationer, men pga. den manglende dokumentation for de påståede effekter, følges disse retningslinier ikke i praksis.

## **Konklusion**

Dansk Lungemedicinsk Selskab vurderer, at der ikke er påvist en gavnlig virkning af erstatningsbehandlingen med A1AT hos patienter med A1AT-mangel. Der er fundet en statistisk signifikant reduktion i faldet i CT bestemt lungetæthed. Der foreligger ikke dokumentation for en klinisk betydningsfuld virkning i form af en indflydelse på symptomer, livskvalitet, lungefunktion, brug af sædvanlig medicinsk behandling, akutte forværringer af obstruktiv lungesygdom, akutte infektioner eller overlevelse.

Resultatet af en igangværende undersøgelse afventes. Når resultaterne foreligger, må spørgsmålet om eventuel erstatningsbehandling igen diskuteres.

## Referencer

- (1) Brantly, M. L., L. D. Paul, B. H. Miller, R. T. Falk, M. Wu, and R. G. Crystal. 1988. Clinical features of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138:327–336.
- (2) Gadek, J. E., G. A. Fells, R. L. Zimmerman, S. I. Rennard, and R. G. Crystal. 1981. Antielastases of the human alveolar structures: implications for the protease–antiprotease theory of emphysema. *J. Clin. Invest.* 68:889–898.
- (3) Chapman k, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1antitrypsin deficiency: a meta analysis. *COPD* 2009; 6: 177 – 84
- (4) Hutchison, D. C. S. 1998. a1-Antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir. Med.* 92:367–377.
- (5) Dahl M, Tybjaerg-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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) Piitulainen E, Sveger T. Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1998; 87(11):1120-1124.
- (9) Seersholm N, Kok-Jensen A. Intermediate alpha-1-antitrypsin deficiency PiSZ; a riskfactor for pulmonary emphysema? *Respiratory Medicine* 1998; 92(2):241-245.
- (10) Seersholm N, Wilcke JT, Kok-Jensen A, Dirksen A. Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ [In Process Citation]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1):81-84.
- (11) Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294:1316-1321.
- (12) Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1995; 22(2):514-517.
- (13) Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver cirrhosis in adults. An analysis of 35 Swedish autopsied cases. *Acta Med Scand* 1987; 221:461-467.
- (14) 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.
- (15) Baslund B, Szpirt W, Eriksson S, Elzouki AN, Wiik A, Wieslander J et al. Complexes between proteinase 3, alpha 1-antitrypsin and proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies: a comparison between alpha 1-antitrypsin PiZ allele carriers and non-carriers with Wegener's granulomatosis. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(9):786-92.
- (16) 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.
- (17) Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A et al. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J* 1997; 10:2260-2263.

- (18) NIH-Registry. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1):49-59.
- (19) Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest* 2001; 119(3):737-744.
- (20) 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(5 Pt 1):1468-1472.
- (21) Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal* 2009;33(6):1345-53.
- (22) Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118(5):1480-1485.
- (23) Gottlieb DJ, Luisetti M, Stone PJ, Allegra L, Cantey-Kiser JM, Grassi C et al. Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe alpha(1)-antitrypsin deficiency. The American-Italian A1ATD Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2069-2072.
- (24) Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)- alpha1-AT-study group. Eur Respir J* 1998; 11(2):428-433.
- (25) Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest* 2003; 123(5):1425-1434.
- (26) Dahl R & Rasmussen SR Alfa-1 antitrypsin-mangel – en Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, 2008  
Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering 2008; 1(1)
- (27) Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007851.
- (28) National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Guideline 12*. 2004.
- (29) American Thoracic Society/European Respiratory Society. 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(7):818-900.