

Emne: Alfa-1-antitrypsinmangel og substitutionsbehandling	Dato: 02-01-2026 Dato for revision: 02-01-2028	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Helene Møller Frost, Jens Bak, Jens Ulrik Stæhr Jensen, Pradeesh Sivapalan, Sofie Johansson, Emil Vilstrup Moen, Torgny Wilcke.		Sider: 4

1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Alfa-1-antitrypsinmangel er en arvelig proteindefekt, som skyldes mutationer i SERPINA1-genet på kromosom 14, hvilket medfører nedsat plasmaniveau af Alfa-1-antitrypsin (A1AT). I Danmark findes A1AT-genotypen PiZZ hos ca. 1/1600 af nyfødte, svarende til en incidens af PiZZ på 40 tilfælde årligt. Det anslås, at der er ca. 2500 individer med PiZZ-genotypen i Danmark (1).

1.2. ÆTIOLOGI OG PATOGENESE

A1AT-mangel disponerer til udvikling af lungeemfysem hos særligt voksne rygere samt leversygdom hos nyfødte og voksne. Den normale SERPINA1-allel kaldes M, og de vigtigste mutationer kaldes Z og S. Alfa-1-antitrypsin (A1AT) inaktiverer elastase fra neutrofile leukocytter i lungerne, og A1AT-mangel medfører således øget elastaseaktivitet i lungevævet, som fører til nedbrydning af dette og deraf følgende udvikling af lungeemfysem.

1.2.2 Andre sygdomme associeret med A1AT-mangel

Kronisk panniculitis ses ved PiZZ og der er beskrevet kasuistiske tilfælde, hvor sygdommen forsvandt efter intravenøs indgift af alfa-1-antitrypsin (16). ANCA-associeret vaskulit og kronisk nyresygdom er overrepræsenteret ved svær A1AT-mangel (17).

1.3. UDREDNING

A1AT-mangel bør overvejes i følgende situationer:

- KOL under 50 år
- Aldrig rygere med symptomgivende KOL
- Patienter med meget udtalt emfysem især med underlapsprædominans

Diagnosen A1AT-mangel mistænkes ved måling af P-antitrypsin. Værdier under 0,5 g/l er i praksis diagnostisk for svær A1AT-mangel (koncentrationen af P-antitrypsin stiger dog ved svangerskab, østrogenbehandling og som akutfasereaktant) (18). Diagnosen bekræftes med genetisk

Genotype	P-antitrypsin	Emfysem
PiMM	Normal	Som normalbefolkning
PiMZ, PiSZ, PiSS	Under normal	Ikke sikkert øget risiko (4)
PiZZ	Meget lav	Meget øget risiko

1.2.1 Leversygdom

Ved A1AT-mangel (PiZZ) ophobes det defekte A1AT-molekyle i levercellerne og kan medføre længerevarende gulsot og leverpåvirkning hos nyfødte, og hos enkelte med svært leversvigt, som kræver levertransplantation (15). Risikoen for betydende leversygdom/-cirrose er 6-10 % ved PiZZ, men det præcise risikoestimat er usikkert.

Den tilgængelige evidens bygger på få studier med betydelig variation i studiedesign, populationer og metoder til vurdering af leverfibrose.

analyse af SERPINA1, som bl.a. foretages på landets klinisk genetiske afdelinger.

Initialt vurderes det, om patienten er egnet til A1AT-substitution. Løbende vurderes behovet for udredning til volumenreducerende indgreb eller lungetransplantation, som kan foregå sideløbende med substitutionsbehandlingen. Såfremt det besluttes at opstarte A1AT-substitution, udleveres patientpjece og patienten informeres grundigt om behandlingen, bivirkninger, kriterier for seponering, inkl. at det er et ufravigeligt krav at være totalt tobaksfri under behandlingen.

Der henvises i øvrigt til gældende regional visitationsvejledning for A1AT.

1.3.1 Blodprøver

- AATD-genotype (SERPINA1)
- P-antitrypsin
- ALAT, basisk fosfatase, ASAT, GGT, albumin, fibrinogen
- IgA (CAVE for substitutionsbehandling ved IgA-mangel)
- Hæmatologi (hæmoglobin, trombocytter, leukocytter og differentialtælling)
- CRP
- Diagnostik for kronisk hepatitis B og C
- Væsketal

1.3.2 Yderligere undersøgelser

- Kropspletysmografi og diffusionskapacitet
- 6 min gangtest (6MWT)
- Urin-cotinin
- Arteriepunktur
- Lavdosis CT, se protokol under bilag (Max 6 mdr. gammel)
- UL af lever

1.4. BEHANDLING

1.4.1 Rygeophør

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

1.4.2 Behandling af KOL og emfysem

På grund af sygdommens sjældenhed, findes der ikke kontrollerede studier af inhalationsbehandling eller anden KOL-behandling til patienter med A1AT-mangel, men for praktiske formål skal patienterne behandles som andre KOL-patienter efter gældende retningslinje inkl. rehabilitering (19). Henvisning til volumenreducerende indgreb overvejes efter gældende retningslinje. Nogle af patienterne vil være lungetransplantationskandidater, når de når terminalstadiet af deres sygdom (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.

1.4.3 Substitutionsbehandling

Flere placebokontrollerede studier har vist signifikant reduktion i årligt tab af lungevæv målt ved CT-skanning af lungerne (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.

Indikation (alle fire kriterier skal opfyldes):

- genotype PiZZ
- Betydende emfysem påvist ved CT (vurderet ved lungespecialist)

- FEV1 35-70 % af forventet (spirometri postbronkodilatation)
- Rygeophør minimum 6 måneder før behandlingsstart (anamnestisk og urin-cotinin negativ)

Farmakologisk og non-farmakologisk behandling inklusive substitutionsbehandling revurderes ved årlig kontrol.

Substitutionsbehandlingen seponeres såfremt:

- Patienten lungetransplanteres
- Det i samråd med patienten vurderes at fortsat behandling skønnes udsigtsløs eller for krævende.
- Patienten genoptager rygning. Urin-cotinin måles ved årskontrol.
- Der ikke vurderes at være tilstrækkelig effekt af behandlingen. I praksis bør tab af lungedensitet på mere end 30 g/L inden for 10 års behandling 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.

1.4.3.1 Praktiske forhold ved substitutionsbehandling

De to præparater, som er på det danske marked, vurderes at være ligeværdige, og det billigste præparat anvendes ifølge udbud.

Behandlingen opstartes i lungemedicinsk ambulatorium under 2 timers overvågning ved første og anden infusion.

Ved opstart informeres patienten om, at standardregimet indebærer oplæring i selvadministration i hjemmet, alternativt lokalt hos egen læge/daghospital. Selvbehandling er dog ikke et krav og enkelte behandles i hospitalsregi.

Dosering: 60 mg/kg én gang ugentligt.

Mindst 3 dage mellem infusionerne

Ved mere end 10 dage mellem infusioner, registreres dette som fravær.

Ved mere end 10 manglende infusioner på 1 år skal seponering af substitutionsbehandlingen overvejes grundet manglende compliance. Substitutionsbehandlingen pauseres normalt ikke ved akut sygdom (fx feber, influenza, forkølelse), medmindre patienten ikke kan/vil møde frem.

1.4.3.2 Kontraindikationer og bivirkninger

Substitutionsbehandling er kontraindiceret ved IgA-mangel grundet risiko for anafylaktisk reaktion.

Behandlingen er sjældent forbundet med bivirkninger.

1.5. ORGANISERING

Sundhedsstyrelsen har placeret substitutionsbehandling på hovedfunktionsniveau og fremhæver nødvendigheden af registrering af patientforløbene i en database. 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 i forhold til geografiske afstande og populationsstørrelse, der gør, at man af patienthensyn må give behandlingen flere steder i en region. DLS anerkender dette, men opfordrer til, at man regionalt har et vist volumen (fx 10 patienter) ved de behandlende enheder.

Herlev-Gentofte Hospital, Lungemedicinsk afsnit koordinerer og har det overordnede ansvar for:

- Vejledning for udredning, behandling og registrering
- Vejledning omkring sjældnere genotyper
- Rådgivning til øvrige dele af landet
- Registrering i database af de aftalte data
- Samlet evaluering af behandlingseffekt, bivirkninger og evt. grundlag for seponering én gang årligt i samarbejde med de behandlende afdelinger
- Vejledning af behandling og selvadministration
- Udarbejdelse af opgørelse over behandlede patienter årligt
- Opfølgning i Lægemeddelkomitéen

1.6. EFTERKONTROL

1.6.1 Alle patienter med PiZZ-genotype

Følges ambulant med årlig kontrol som beskrevet nedenfor. Dette gælder uafhængigt eventuel af substitutionsbehandling. Kontrollerne foretages med henblik på at opnå ensartet overvågning af eventuel udvikling af KOL og emfysem, samt monitorering af behandlingseffekt og korrekt seponering af eventuel substitutionsbehandling.

1.6.1.1 Blodprøver

- P-antitrypsin
- ALAT, basisk fosfatase, ASAT, GGT, albumin
- Hæmatologi (hæmatokrit, trombocytter, leukocytter og differentialtælling)
- Fibrinogen
- CRP
- Diagnostik for kronisk hepatitis B og C
- Væsketal

1.6.1.2 Yderligere undersøgelser

- Præ bronkodilator spirometri (kun ved baseline)
- Post bronkodilator spirometri, kropspletysmografi og diffusionskapacitet
- Arteriepunktur
- FENO
- 6 min gangtest (6MWT)
- BMI
- SPØRGESKEMAER:
 - mMRC, (MRC)

- CAT
- SGRQ
- EQ-5D
- Physical activity vital signs questionnaire (PAVS)
- HADS score
- BODEx, BODE (app med FEV1%, 6MWT, mMRC, BMI)
- Urin-cotinin
- CT ved start, derefter hvert 3 år:
 - Protokol lavdosis CT se nedenfor
 - CT beskrives af lokal radiolog
 - Grad af emfysem analyseres centralt på RH via A1AT-registeret

Graden af emfysem og tab af lungevæv kan måles kvantitativt og reproducerbart over tid vha. gentagne CT (5,6,7,8). Patienter med emfysem har ofte (men ikke altid) også KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom). 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 forandringer på CT (6,7,12,13) og graden af luftvejsobstruktion målt ved FEV1(9,10,11,14).

1.6.2 Patienter med PiZZ-genotype med normal CT-thorax og lungefunktion

I disse tilfælde kan kontrolintervallet forlænges til 2-3 år afhængigt af patientens præference.

1.6.3 Leversygdom

Grundet øget risiko for cirrose og dermed også hepatocellulært karcinom anbefales

- Årlig kontrol af levertal
- UL af lever hvert 3. år uafhængigt af levertal (samtidig med CT)
- Ved påvist levercirrose: Henvielse til lokal klinik for lever-, mave- og tarmsygdomme

1.7. ALFA-1-ANTITRYPSIN-REGISTERET

PiZZ samt evt. andre sjældne genotyper med meget lav A1AT-koncentration (< 0,3 g/l) henvises til A1AT-registeret. Der kræves ikke informeret samtykke.

Det danske Alfa-1-antitrypsinregister varetages af Lungemedicinsk afsnit på Gentofte Hospital. Patienter, som har genotypen PiZZ +/- substitutionsbehandling, registreres i A1AT-registeret ved at sende CPR-nummeret med sikker mail til Gentofte Hospital, Lungemedicinsk afsnit på lunge-sygdommeklinik2.herlev-og-gentofte-hospital@regionh.dk. Sygeplejefaglige og lægefaglige informationer indføres i registeret i REDCap-formular på behandlende afdeling. Der registreres patienter med PiZZ med lungesygdomme og leversygdomme, samt personer fundet ved familie-screening. Behandlende afdeling skal informere og vejlede personer med PiZZ om genetisk udredning af førstegradsslægtninge.

1.8. 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 α 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 α 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://lungemedicin.dk/lungetransplantation/>
- 1.9. APPENDIX**
- Lavdosis CT protokol:
 SurView: dual 120 kV / 20 mA
 Scanning: Helical, 100 kV, dose modulation 50 mAs som reference dosis (standard 32 cm fantom)
 Thickness: 1,5 increment; 0,75
 Resolution: standard
 Collimation: 64×0,625
 Rotation time: 0,75
 IR: iDose 4
 Filter: Detail (D)
 Matrix: 512
 C/W: -600/1600
- Rekonstruerede serier:
 Axial 1,5/0,75
 Axial 1/1 til A1
 Recon axial – coronal – sagittal 3/3
 Recon mediastinum 3/3
 MIP axial 10/3
- Spørgeskemaer:
- SGRQ – ST. GEORGES HOSPITALS SPØRGESKEMA OM LUFTVEJSPROBLEMER
 - HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale – Dansk
 - EQ 5D 5L – Helbredsspørgeskema – ASAC-trial

- PAVS – Physical activity vital signs questionnaire
- CAT score-skema