

Manglende effekt af substitutionsbehandling ved alfa₁-antitrypsin-mangel

Ronald Dahl¹, Ole Hilberg¹, Anders Løkke¹, Lars Pedersen², Thomas Ringbæk³ & Ingrid Titlestad⁴

Alfa₁-antitrypsin (A1AT)-mangel er en medfødt og arvelig proteindefekt, som disponerer til leversygdom og til udvikling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) hos voksne rygere. A1AT dannes i leveren. Stoffet hæmmer elastase og andre proteolytiske enzymer, som dannes i forbindelse med betændelsesreaktioner. Tobaksrygning medfører en kronisk betændelse i lunger og luftveje med influks af bl.a. neutrofile granulocytter, som frisætter elastase o.l. Ved A1AT-mangel mener man, at elastasens nedbrydning af lungevæv ikke hæmmes tilstrækkeligt, hvilket fører til emfysem og KOL [1], som det fremgår af **Figur 1**.

Der er påvist flere end 100 A1AT-varianter; de fleste uden klinisk betydning. Den normale A1AT-type kaldes proteinaseinhibitor (Pi) M. De to hyppigste varianter, der er 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. En person med genotype PiMM har normal serum-A1AT. En person med en enkelt mutation har genotype PiMZ og moderat nedsat serum-A1AT, og en person med genotype PiZZ har svær A1AT-mangel. Diagnosen A1AT-mangel stilles ved måling af A1AT-niveaue i serum. Værdier under 20% er tegn på svær mangel. Speciallaboratorier foretager fænotypeundersøgelse af proteinet eller genotypebestemmelse [2].

FOREKOMST OG MANIFESTATIONER

Forekomsten af Z-genet varierer betydeligt i forskellige dele af verden. I Danmark ses en af de højeste forekomster, og ca. 2% af befolkningen er bærere af genotypen MZ [3]. Her i landet fødes der årligt 30-40 børn med genotypen PiZZ, og man regner med, at prævalensen er 2.500-3.000 [4]. I Danmark findes S-genet hos ca. 4% af befolkningen [5]. Pr. december 2010 er der i Det Danske Alfa₁-antitrypsin register registreret 1.061 personer med genotyperne PiZZ og PiSS. Af disse er 610 stadig i live.

Rygere med genotypen PiZZ har en meget høj risiko for at få emfysem, og symptomdebut ses ofte i 30-40-årsalderen. Rygere med en af de heterozygote former, PiSZ og PiMZ, har kun en let øget risiko for at få lungeemfysem, og i hvert fald for PiMZ's vedkommende kræver det formentlig, at andre genetiske faktorer er til stede [6].

I en undersøgelse af 122 børn med fænotypen PiZZ fik 14 (11%) længerevarende ikterus og serologiske tegn på leverpåvirkning [7]. To børn døde af levercirrose, og hos ét barn, som døde af anden årsag, blev der påvist levercirrose ved obduktion. De resterende 11 børn havde ved toårsalderen ingen kliniske tegn på leversygdom. I en undersøgelse af 94 voksne med PiZZ-genotypen påvist der ved obduktion cirrose hos 35, og 14 af disse havde primær levercancer [8].

Panniculitis ses hyppigt hos personer med PiZZ-genotypen, og der er beskrevet ét tilfælde, hvor sygdommen forsvandt efter indgift af A1AT. Wegeners granulomatose (WG) er formentlig associeret med tilstedeværelsen af et Z-gen. I en dansk undersøgelse med 44 patienter med WG fandt man, at 18% havde et Z-gen [9].

American Thoracic Society og European Respiratory Society fremhæver [10], at bestemmelse af serum-A1AT-koncentrationen er vigtig hos personer med: 1) tidligt udviklet emfysem og KOL (alder < 50 år), 2) søskende/forældre til personer med A1AT-mangel samt familiær ophobning af åndenød og kronisk hoste, 3) bronkiektasier uden kendt ætiologi og astma med ikkefuldstændig reversibel luftvejsobstruktion, 4) levercirrose af ukendt ætiologi og 5) WG.

STATUSARTIKEL

- 1) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus,
- 2) Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus,
- 3) Hjerte-lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, og
- 4) Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital

FIGUR 1



Computertomografi af en yngre ryger med svær alfa₁-antitrypsin-mangel og deraf følgende svært emfysem (blåfarvet).

ERSTATNINGSBEHANDLING MED A1AT

A1AT-præparater er renfremstillet fra humant plasma fra bloddonorer og kan indgives som erstatningsbehandling. A1AT er tilgængeligt i flere lande og er flere steder i verden anvendt som erstatningsbehandling til patienter med emfysem/KOL og svær A1AT-mangel – forudsat at de er ophørt med tobaksrygning. Behandlingen anbefales som intravenøs infusion med en dosis på 60 mg/kg en gang om ugen. Selv om det måske kan virke logisk eller intuitivt rigtigt at tilføre A1AT, hvis patienterne får emfysem/KOL, fordi de mangler A1AT i blodet, er effekten af dette erstatningsregime dårligt dokumenteret.

I 1987 blev der publiceret et studie om intravenøs infusion af A1AT, der var udvundet fra plasma. Studiet viste, at serum-dalværdien ved ugentlig infusion af 60 mg/kg kunne holdes over 11 mikromol/l, som er en teoretisk grænse for beskyttelse mod emfysemudvikling [11]. Der blev konstateret en stigning i koncentrationen af A1AT i bronkievæske, og behandlingen var uden væsentlige bivirkninger. På denne baggrund blev erstatningsbehandling indført i flere lande i slutningen af 1980'erne trods manglende randomiserede kliniske studier med beviser for effekt.

Der findes observationsstudier, hvor ubehandlede patienter er blevet sammenlignet med behandlede patienter. I det ene studie (dansk/tysk) blev patienterne fulgt i mindst et år, og i den behandlede gruppe var det årlige fald i forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) signifikant lavere hos patienter med FEV1 på 30-65% af den forventede værdi end hos de øvrige patienter i den behandlede gruppe (dvs. patienter med FEV1 over 65% eller under 31% af den forventede værdi) [12]. I det andet studie (USA – National Heart, Lung and Blood Institute) blev over 1.000 patienter med A1AT-mangel fulgt i flere år, hvor overlevelse og lungefunktion hos patienter, som havde modtaget behandling, blev

sammenlignet med overlevelse og lungefunktion hos ikkebehandlede patienter [13]. Patienterne i behandlingsgruppen med nedsat lungefunktion havde mindre lungefunktionsfald og bedre overlevelse end patienterne, som ikke fik behandling, men der blev ikke taget højde for faktorer som livsstil, socioøkonomiske forskelle og social status.

I et åbent retrospektivt multicenterstudie (96 patienter), hvor der blev givet erstatningsbehandling i mindst et år, var der en signifikant reduktion i det årlige fald i FEV1 fra 49 ml til 34 ml ($p = 0,019$) [14].

Der er offentliggjort to placebokontrollerede, randomiserede undersøgelser. Den første undersøgelse var sponsoreret af offentlige midler, og der indgik 58 patienter fra Danmark og Holland [15]. Patienterne havde luftvejsobstruktion, og deres FEV1 var på 30-80% af den forventede normalværdi. Behandlingsregimet bestod af månedlig infusion med A1AT 225 mg/kg eller placebo (albumin 625 mg/kg). Effektparameteret var ændringen i FEV1, og emfysem blev vurderet ved henholdsvis FEV1 og diffusionsmåling.

Det andet studie, EXACTLE [16], blev sponsoreret af A1AT-producenten Talecris Biotherapeutics, Inc. Patienterne var tidligere rygere eller aldrigrygere. I alt indgik der 87 patienter fra tre centre, og 67 gennemførte de to år, som studiet varede. Det primære effektparameter var lungedensitet målt ved computertomografi (CT), selvom dette mål blev betragtet som eksplorativt, og lungefunktionsmål var blandt andre sekundære effektparametre. Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel på eksacerbationer eller på livskvalitet ($p < 0,27$ hhv. $p = 0,70$) i behandlingsgruppen og i placebogruppen. Ved at lægge data fra begge studier sammen [17] fandt man, at reduktionen af lungedensitet lavere i den aktivt behandlede gruppe end i placebogruppen, og forskellen i løbet af hele undersøgelsesperioden var 1,14 g/l (95% konfidens-interval (KI): 0,14-2,14; $p = 0,03$). Der var et numerisk større fald i FEV1 i den aktivt behandlede gruppe end i placebogruppen (20 ml pr. år) (95% KI: -41-1; $p = 0,06$). Der var ingen signifikant forskel i diffusionsmåling, og der var et lidt større, men ikke statistisk signifikant tab i henholdsvis FEV1 og diffusionsmåling hos patienter, der var blevet behandlet med det aktive stof.

Ud over disse studier findes der flere observationsstudier, hvor der i alle beskrives en vis effekt af behandlingen. Samlet set er de publicerede studier af utilfredsstillende videnskabelig kvalitet enten på grund af usammenlignelige grupper, eller fordi undersøgelsespopulationen har været for lille [15, 16].

Der er flere uafklarede forhold som dosering, frekvens, administrationsform, tidspunkt for påbegyndelse af behandling (FEV1 < 65%), behandlingseffekt ved tobaksophør og effekt hos aldrigrygere.



FAKTABOKS

Alfa₁-antitrypsin (A1AT)-mangel er en arvelig proteindefekt, som disponerer for leversygdom hos nyfødte og voksne og til udvikling af kronisk obstruktiv lungesygdom hos voksne rygere. I Danmark anses prævalensen af A1AT til at være 2.500-3.000 personer, men man kender kun 20-30%.

Bestemmelse af serum-A1AT-koncentrationen er særlig vigtig hos personer med:

1. Tidligt udviklet emfysem og KOL (alder < 50 år).
2. Søgende/forældre til personer med A1AT-mangel samt familær ophobning af åndenød og kronisk hoste.
3. Bronkiektasier uden kendt ætiologi og astma med ikkefuldstændig reversibel luftvejsobstruktion.
4. Levercirrose af ukendt ætiologi.
5. Wegeners granulomatose.

Der er ikke påvist en gavnlig virkning af erstatningsbehandling med A1AT hos patienter med A1AT-mangel.

En igangværende dobbeltblindet undersøgelse med omkring 180 patienter forventes gennemført i slutningen af 2012. Undersøgelsen fortsætter herefter i yderligere to år, hvor alle får erstatningsbehandlingen ublindat.

Bivirkninger

Forekomsten af bivirkninger i den første dobbeltblindede undersøgelse blev ikke angivet [15]. I EXACTLE-undersøgelsen [16] var der 68 alvorlige hændelser hos ti patienter, der blev behandlet med aktivt stof, og hos 18, der fik placebo. Hændelserne kunne i de fleste tilfælde ikke tilskrives behandlingen. Bivirkningerne ved erstatningsbehandling er desuden beskrevet i flere observationsstudier.

I en undersøgelse blev frekvensen og typen af bivirkninger beskrevet hos 747 patienter, der blev behandlet med intravenøs A1AT [18]. Der blev rapporteret om 720 bivirkninger hos 174 patienter. De hyppigste bivirkninger var hovedpine (47%), svimmelhed/besvimelse (17%) og dyspnø (8%). Der var ingen anafylaktiske reaktioner. To patienter fik hypertension. Bivirkningerne blev i 9% af tilfældene klassificeret som alvorlige, i 72% som moderate og i 19% som milde. Tolv tilfælde krævede hospitalsindlæggelse, og tre patienter måtte ophøre med behandlingen. Flere af de rapporterede bivirkninger var relativt alvorlige.

Godkendelse af erstatningsbehandling i Danmark

Erstatningsbehandling med alfa₁-proteinaseinhibitor er i Danmark forbeholdt sygehuse. Udgiften til behandling afholdes af et sygehus, medmindre patienten vælger selv at betale. Prisen for 1.000 mg alfa₁-proteinaseinhibitor-pulver og -solvens er 3.702,50 kr. svarende til en defineret døgndosispris på 2.221,06 kr.

KONKLUSION

Fra de lungemedicinske specialeselskaber i Danmark og i de øvrige nordiske lande, den uafhængige britiske organisation The National Institute for Health and Clinical Excellence og i en Cochraneoversigtsartikel fra 2009 konkluderes det samstemmende, at der på nuværende tidspunkt er utilstrækkelig evidens, hvorfor erstatningsbehandling med A1AT hos patienter med A1AT-mangel ikke kan anbefales [19, 20].

Sammenfattende konkluderer vi, at der ikke er påvist nogen gavnlig virkning af nogen regimer med erstatningsbehandling med A1AT hos patienter med A1AT-mangel og samtidig lungesygdom, hvorfor det er betænkeligt at påføre patienterne unødvendige bivirkninger og unødigt tidsforbrug.

Der er fundet en statistisk signifikant reduktion i faldet i CT-bestemt lungetæthed, men der er ikke på-

vist en klinisk betydningsfuld virkning på symptomer, livskvalitet, lungefunktion, brug af sædvanlig medicinsk behandling, akutte forværringer af KOL, akutte infektioner eller overlevelse. Resultatet af en igangværende undersøgelse afventes.

Selvom man i dag ikke anbefaler erstatningsbehandling, bør man fortsat screene for A1AT-mangel, idet patienter med denne mangel har en markant højere risiko for at få emfysem, hvis de ryger.

KORRESPONDANCE: Anders Løkke, Lungemedicinsk Afdeling B, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: aloekke@gmail.com

ANTAGET: 21. juni 2011

FØRST PÅ NETTET: 15. august 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Niels Seersholm, Gentofte Hospital, takkes for gennemlæsning af manuskriptet samt værdifulde kommentarer.

LITTERATUR

1. Brantly ML, Paul LD, Miller BH et al. Clinical features of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:327-36.
2. Chapman K, Stockley RA, Dawkins C et al. Augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency: a meta analysis. *COPD* 2009;6:177-84.
3. Hutchison DCS. Alpha-1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med* 1998;92:367-77.
4. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002;136:270-9.
5. 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;60:31-41.
6. 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.
7. Sveger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976;294:1316-21.
8. Eriksson S. Alpha-1-antitrypsin deficiency and liver cirrhosis in adults. *Acta Med Scand* 1987;221:461-7.
9. Baslund B, Szpirt W, Eriksson S 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;26:786-92.
10. 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;168:818-900.
11. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987;316:1055-62.
12. Seersholm N, Wencker M, Banik N 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;10:2260-3.
13. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49-59.
14. 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.
15. 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.
16. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009;33:1345-53.
17. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E et al. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 2010;11:136.
18. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000;118:1480-5.
19. Götzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2009;2:CD007851.
20. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Guideline 12. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2004.