

Nedärvd alfa-1-antitrypsinbrist kan orsaka KOL

Substitutionsbehandling tycks ge färre infektioner och förlängd överlevnad



SABINA JANCIAUSKIENE, docent, forskare/forskargrupperchef, enheten för kroniska inflammatoriska och degenerativa sjukdomar, Wallenberglaboratoriet,

Universitetssjukhuset MAS, Malmö
sabina.janciauskiene@med.lu.se

Alfa-1-antitrypsinbrist upptäcktes 1963 av Carl-Bertil Laurell (1919–2001) vid Lunds universitet. När Laurell tillsammans med Sten Eriksson, då läkare under specialistutbildning, gick igenom alla proteinelektroforesgeler för serumprov som inkommit till hans laboratorium under en 6-månadersperiod noterades frånvaro av alfa-1-proteinbandet i 5 av cirka 1 500 geler (Figur 1). Erikssons vidare undersökningar visade att 3 av de 5 patienterna hade utvecklat emfysem vid 35, 38 respektive 44 års ålder, och i 1 av fallen förekom även emfysem hos andra familjemedlemmar.

Dessa fynd fastställde de huvudsakliga kliniska egenskaper vid alfa-1-antitrypsinbrist: frånvaro av ett protein i alfa-1-regionen och förekomst av tidig debut av emfysem [1, 2]. Sambandet alfa-1-antitrypsinbrist och leversjukdom konstaterades sex år senare (1969) av Sharp och medarbetare [3].

Sedan detta genombrott för knappt 50 år sedan har omfattande kunskap tillkommit om alfa-1-antitrypsin och följderna av alfa-1-antitrypsinbrist. Detta inkluderar beskrivning av proteinets struktur, mekanismerna för bindning till de viktigaste substraten (neutrofilelastas och proteinas 3), mekanismen för ackumulation i levern och de huvudsakliga manifestationer som uppträder vid alfa-1-antitrypsinbrist.

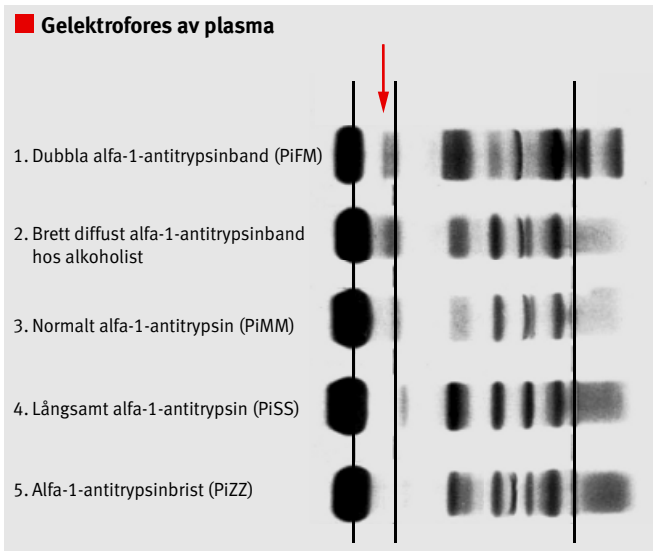
Samtidigt kvarstår stora kunskapsluckor om sjukdomen, bl a den exakta mekanismen för utveckling av leverpåverkan, klarläggande av riskfaktorer för emfysem (förutom cigarettökning och arbetsplatsexponering) och den roll genetiska faktorer spelar för sjukdomsuttrycket.

Alfa-1-antitrypsin produceras främst i leverns parenkymceller

Alfa-1-antitrypsin, även kallat alfa-1-proteinashämmare, är den rikligast förekommande serinproteinashämmaren i human plasma. Proteinets produceras huvudsakligen i leverns parenkymceller. I mindre utsträckning produceras alfa-1-antitrypsin av monocytter i blodet, makrofager, lungornas alveolceller, epitelceller i tarmen och i hornhinnan.

Identifiering av alfa-1-antitrypsinuttryck i en mängd olika vävnader, t ex i njurarna, magsäcken, tunntarmen, pankreas, mjälten, tymus, binjurarna, äggstockar och testiklar, och påvisande av alfa-1-antitrypsinsyntes de novo av cancercellinjer tyder på att transkriptionen av alfa-1-antitrypsingenen inte är begränsad till en enda vävnadstyp [4].

Den mängd som normalt syntetiseras per 24 timmar är cirka



Figur 1. Plasmaproteinseparation med agaroselektrofores ad modum Laurell. Pilen visar alfa-1-antitrypsinbandet.

34 mg/kg kroppsvikt, vilken ger normala plasmakoncentrationer mellan 0,9 och 1,75 g/l och halveringstid på 3 till 5 dagar.

Alfa-1-antitrypsin förekommer i flera olika kroppsvätskor, bl a i saliv, tårar, bröstmjölk, sperma och galla. Proteinets distribution i olika vävnader varierar, och i t ex vätskan i de nedre luftvägarna är proteinkoncentrationen reducerad till cirka 10 procent av den i plasma.

Alfa-1-antitrypsin spelar en central roll för inaktivering av neutrofilelastas och andra serinproteaser. Förekomsten av molärt överskott av alfa-1-antitrypsin i förhållande till proteaserna gynnar snabb proteashämning och skyddar vävnaden mot destruktiv proteolytisk aktivitet.

Alfa-1-antitrypsins antiinflammatoriska egenskaper

Det framstår idag att alfa-1-antitrypsin inte blott är en enkel

SAMMANFATTAT

Alfa-1-antitrypsin är ett akut-fasprotein som bildas i levern och cirkulerar med blodet till kroppens alla organ. Alfa-1-antitrypsin skyddar vävnader mot nedbrytande enzymer, s k proteaser; dess viktigaste uppgift är att skydda speciellt lungvävnad mot nedbrytning förorsakad av neutrofilelastas. **Idag är över 100** genetiska alfa-1-antitrypsinvarianter identifierade. Hos ett fåtal av dem förorsakar mutationen reducerad proteinsyntes och/eller -frisättning, vilket leder till alfa-1-antitrypsinbrist. **Det är väl känt** att rökare med svår alfa-1-antitrypsinbrist utvecklar emfysem betydligt tidigare än rökare med normal halt. Alfa-1-antitrypsin har visats kunna förekomma i flera posttranslacionellt modifiera-

de former, som mer eller mindre saknar antiproteasaktivitet. Inhalerade och endogent producerade antitrypsinmodifierande faktorer antas därför kunna leda till funktionell alfa-1-antitrypsinbrist resulterande i utveckling av KOL/emfysem. **Förutom sedvanlig KOL-/emfysembehandling** kan infusion av alfa-1-antitrypsin från humanplasma ges för att höja alfa-1-antitrypsinnivåerna. **Resultat från** substitutionsstudier tyder på att detta är en säker behandling som kan sänka infektionsfrekvensen och förlänga överlevnaden. Fortfarande råder dock osäkerhet om huruvida denna dyra behandling även är kostnadseffektiv.

proteashämmare, utan dess biologiska funktion har visats vara betydligt mer komplex än man tidigare kunnat föreställa sig. Förutom proteashämning deltar alfa-1-antitrypsin i många andra viktiga biologiska processer, t ex apoptos, oxidativ stress, cellmedierad immunitet/tolerans, neutrofilmedierad inflammation och antiviral aktivitet [5].

Det är också känt att alfa-1-antitrypsin minskar bakteriell endotoxin- och TNF-alfainducerad dödlighet in vivo. Det är allmänt accepterat att TNF-alfa, som huvudsakligen produceras av monocyter och makrofager, spelar en nyckelroll för patofysiologin för många sjukdomar, bl a septisk chock, ischemi med reperfusionsskada och ett antal autoimmuna sjukdomar.

Nyligen har visats [6, 7] att alfa-1-antitrypsin in vitro har starkt hämmande effekt på lipopolysackaridinducerad aktivering av humana monocyter, speciellt på frisättning och uttryck av TNF-alfa. Denna egenskap hos alfa-1-antitrypsin kan vara extremt viktig för patogenesen vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). En studie på sk knockutmöss som saknade TNF-alfareceptorer har visat att TNF-alfa är av central betydelse vid akut, rökinducerad inflammation och påföljande nedbrytning av bindväv [8]. Den genom kronisk exponering för cigarettök oavbrutna produktionen av TNF-alfa anses ha ett starkt samband med utveckling av KOL. Specifikt har alfa-1-antitrypsin visats lindra rökinducerad inflammation och mat- rixnedbrytning hos möss.

Hypotesen har framförts att dessa effekter av alfa-1-antitrypsin eventuellt betingas av TNF-alfasuppression och att de delvis kan skydda mot emfysemutveckling [9]. Nyligen har påvisats att alfa-1-antitrypsin hämmar självinducerat TNF-alfa-uttryck i mikrovaskulära endotelceller i lungan, vilket stödjer tidigare teorier om att den mekanism genom vilken alfa-1-antitrypsin kan förhindra utveckling av emfysem betingas av dess förmåga att hämma TNF-alfainducerad lunginflammation.

Det finns också bevis för att alfa-1-antitrypsin kan hämma bakteriella effekter. Knapstein och medarbetare har visat att alfa-1-antitrypsin binder till utsöndrade enteropatogena Escherichia coli-proteiner (EspB, EspD) och därmed minskar deras hemolytiska effekt på röda blodkroppar [10]. Dessutom har man funnit att interaktion mellan alfa-1-antitrypsin och Cryptosporidium parvum, en protozoisk parasit, hämmar C parvum-infektion, vilket antyder en potentiell roll för alfa-1-antitrypsin för kontroll av kryptosporidios [11].

Nyligen genomförda studier visar att monoterapi med humant alfa-1-antitrypsin i avsaknad av immunsuppressiva agens förlänger överlevnad av allogena ö-cellstransplantat och normoglykemi hos diabetiska möss och hämmar strukturell a-veolär apoptos [12].

Hereditär alfa-1-antitrypsinbrist

Genen som kodar för alfa-1-antitrypsin kallas SERPINA1 och är belägen på kromosom 14:s arm (14q31–32.3) [13]. Idag är

»Analys av alfa-1-antitrypsinbrist inleds vanligtvis genom bestämning av proteinets serumkoncentration med t ex nefelometri, raketimmuno-elektrofores eller radial immundiffusion.«

över 100 alfa-1-antitrypsinvarianter (fenotyper) identifierade, men hos endast ett fåtal av dem har man kunnat påvisa samband med sjukdom.

Plasmakoncentrationen och funktionen av alfa-1-antitrypsin varierar för de olika fenotyperna (Tabell I). De klassificeras efter ett kodningssystem där allelerna anges med bokstäver som betecknar molekylens migration i en isoelektrisk pH-gradient från A (för anodala varianter) till Z (för varianter med långsammare migration). MM-fenotypen betecknar individer som är homozygota för den normala M-allelen och ZZ de som är homozygota för Z-allelen, en mutation som orsakar svår alfa-1-antitrypsinbrist [15]. Heterozygota individer med en defekt och en frisk gen (t ex MZ, MS) eller två defekta gener (t ex SZ) har reducerad alfa-1-antitrypsinhalt och varierande risk att utveckla sjukdom, speciellt om de är rökare.

Analys av alfa-1-antitrypsinbrist inleds vanligtvis genom bestämning av proteinets serumkoncentration med t ex nefelometri, raketimmuno-elektrofores eller radial immundiffusion. Vid låga koncentrationer (<1 g/l) eller vid släktinganalys används oftast fenotypbestämning med isoelektrisk fokusering. Molekylär genetisk testning är också möjlig [16], vid vilken genomiskt DNA från cirkulerande mononukleära celler eller munprov extraheras och sekvenseras antingen direkt eller genom alllespecifik amplifiering. Kommerciella test kan upptäcka S- och Z-alleler men inte null-alleler eller andra mer sällsynta bristvarianter.

Funktionell alfa-1-antitrypsinbrist förklarar KOL/emfysem?

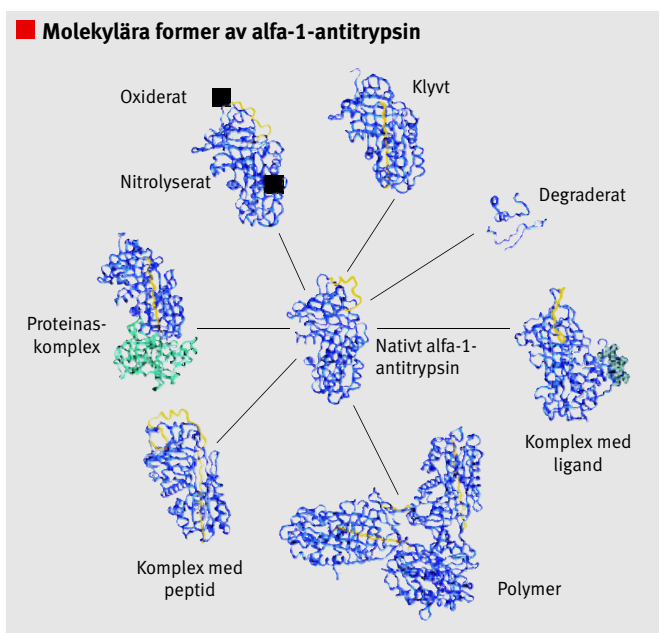
Även om ärftlig alfa-1-antitrypsinbrist endast förekommer hos en liten del av KOL-patienterna (1–2 procent) kan kartläggning av dessa patienter ha stor betydelse för förståelsen av de patogenetiska mekanismerna bakom utvecklingen av KOL/emfysem.

Alfa-1-antitrypsin in vivo förekommer i olika former; vanligtast är den nativa, oförändrade inhibitoriska formen, men proteinet kan även förekomma i andra modifierade (oxiderade, komplexbundna, polymeriserade, klyvda) former (Figur 2). Vår forskargrupp var bland de första att visa att posttranslationalt modifierat antitrypsin förlorar mer eller mindre all antiproteasaktivitet och även kan förvärva nya biologiska effekter oberoende av sin antiproteasaktivitet [4].

Riklig förekomst av modifierade former leder till funktionell alfa-1-antitrypsinbrist och har kunnat påvisas vid ett flertal sjukdomstillstånd, inklusive KOL [4, 5]. Det är således inte osannolikt att inhalerade ämnen i rökgaser och förorenad luft

TABELL I. Risk för emfysem vid de vanligaste fenotyperna vid alfa-1-antitrypsinbrist [14].

Fenotyp	Prevalens i Sverige	Risk för emfysem	Plasmakoncentration, g/l	Procent av normal
MM	93/100	Ingen ökad risk	0,92–1,72	70–130
MZ	4,4/100	Möjlig lätt ökad risk	0,53–0,99	40–75
SS	1/1 600	Ingen ökad risk	0,55–1,03	42–78
MS	4,7/100	Ingen ökad risk	0,70–1,36	54–101
SZ	1/850	Lätt ökad risk (20–50 procent)	0,34–0,65	26–49
ZZ	1/1 600	Hög risk (80–100 procent)	0,15–0,26	11–20
Null	1/10 ⁶ ?	Hög risk (100 procent vid 30 år)	0	0



Figur 2. Molekylära former av alfa-1-antitrypsin. Gul: aktivt enzyminhiberande centrum. Blå: proteinets 3D-struktur. Grön: andra molekyler bundna till alfa-1-antitrypsin.

kan modifiera alfa-1-antitrypsin och leda till funktionell alfa-1-antitrypsinbrist resulterande i utveckling av KOL/emfysem.

Kliniska manifestationer

Alfa-1-antitrypsinbrist kan predisponera för lungsjukdom (t ex emfysem och bronkiektasi), leversjukdom (t ex kronisk hepatit, cirros och hepatom), hudsjukdom (t ex pannikulit) och vaskulit (t ex Wegeners granulomatos). Tänkbara samband med andra sjukdomar finns också men har inte med säkerhet kunnat fastslås, t ex glomerulonefrit, celiaki, lungcancer, kolorektal- och blåscancer, intrakraniala och intraabdominala aneurysm, fibromuskulär dysplasi och pankreatit [17, 18].

Emfysem vid alfa-1-antitrypsinbrist – naturalhistoria

Svår alfa-1-antitrypsinbrist leder inte obligat till KOL/emfysem. Fynd från obduktionsstudier utförda i Sverige och dator-tomografistudier tyder på att 14–20 procent av alla Z-homozygoter aldrig utvecklar KOL [19]. Vanligaste dödsorsakerna är respiratorisk insufficiens (50–72 procent av dödsfallen) och levercirros (10–13 procent). Den årliga mortaliteten varierar mellan 1,7 procent och 3,5 procent.

Data från det amerikanska NHLBI-registret (National Heart, Lung, and Blood Institute) visar att faktorer som hög ålder, låg utbildning, lägre FEV₁ (forcerad exspiratorisk enskundsvolym) än förväntat, lungtransplantation och utebliven substitutionsbehandling leder till ökad dödlighet [20].

Förutom alfa-1-antitrypsin har man diskuterat andra kandidatgener för emfysemutveckling (t ex TNF-alfa, alfa-1-antikymotrypsin, mikrosomalt epoxidhydrolas, D-vitaminbindande protein m m), men något säkert samband med emfysem har inte kunnat påvisas.

Lungsjukdom och alfa-1-antitrypsinbrist

Särskiljande symtom hos patienter med emfysem som bör inge misstanke om alfa-1-antitrypsinbrist inkluderar tidig debut (30–50 års ålder), panacinar patologi och oproportionerligt stora emfysematösa förändringar i lungbaserna (jämfört med

den mer apikala distributionen som man ser vid traditionell KOL med normala alfa-1-antitrypsinnivåer).

Vid analys av NHLBI-register omfattande över 1 129 individer med svår alfa-1-antitrypsinbrist fann McElvaney och medarbetare [21] som mest framträdande drag vid diagnostillfället den tidiga KOL-debuten (genomsnittsålder 46 år) och det låga FEV₁-värdet (medelvärde 43 procent av förväntat).

Gishen och medarbetare [22] fann vid 165 lungröntgenundersökningar av ZZ-patienter normala bilder hos 15 procent av patienterna, medan endast 20 procent uppvisade det typiska mönstret med enbart basala emfysemförändringar.

Vid dator-tomografiundersökning av 102 ZZ-patienter med emfysem fann Parr och medarbetare att 64 procent hade emfysem i framför allt lungbaserna, medan huvudsakligen apikalt emfysem sågs hos 36 procent av patienterna [23].

Mekanismen bakom emfysem

Polymeriseringen och retentionen av Z-muterat alfa-1-antitrypsin i levercellerna leder till minskad plasmakoncentration (10–15 procent av normal plasmakoncentration), störd proteas-antiproteasbalans och minskat skydd mot proteolytisk neutrofilelastasaktivitet (Figur 3).

Plasmakoncentrationen och emfysemrisken för de viktigaste alfa-1-antitrypsinfenotyperna sammanfattas i Tabell I. Minskat skydd mot elastolytisk skada i lungorna anses idag vara den väsentligaste mekanismen bakom upkomsten av emfysem vid alfa-1-antitrypsinbrist [17, 18]. Såväl relativ ökning av elastasaktiviteten (till följd av cigarettökning eller lunginfektion) som försämrat antielastasförsvar (till följd av alfa-1-antitrypsinbrist) kan leda till att elastas-antielastasbalansen tipsar över åt »fel håll«, vilket påskyndar nedbrytningen av lungvävnaden.

Till den kvantitativa antitrypsinbristen hos ZZ-fenotypen adderas även en kvalitativ brist, eftersom det visats att Z-mutationen hämmar neutrofilelastas cirka fem gånger mindre effektivt än normalt antitrypsin [18].

Cigarettökning innehåller också oxidanter som reagerar med alfa-1-antitrypsinmolekylen och nedsätter dess antielastasaktivitet ytterligare. Hos ZZ-rökare finns således ett stort överskott av proteaser i nedre luftvägarna i förhållande till alfa-1-antitrypsin, vilket leder till accelererad destruktions av alveolerna och tidig emfysemutveckling.

Mekanismen bakom leversjukdom

Utbyte av glutaminsyra mot lysin vid position 342 i alfa-1-antitrypsin medför konformationsförändring av proteinet, vilket resulterar i att molekylerna binder till varandra i en irreversibel process och bildar en globulär polymer. Hepatocyter kan inte secernera polymeriserat Z-protein, varför det ackumuleras intracellulärt i aggregerad form [24] (Figur 3). Polymerer av Z-muterat alfa-1-antitrypsin har identifierats vid elektronmikroskopi som diastasresistenta inneslutningar i levercellers endoplasmatiska retikel, och dessa reagerar positivt på PAS-färgning (perjodsyra-Schiffreagens). Intracellulära leverinklusioner har också observerats vid andra fenotyper som ger alfa-1-antitrypsinbrist och som kännetecknas av polymerbildning (S_{iiyama} och M_{malton}) [25].

Epidemiologi

Uppskattningar av frekvensen av alfa-1-antitrypsinbrist har gjorts med två metoder: indirekta epidemiologiska studier och direkt populationsbaserad screening.

Med hjälp av data från National Health Information Survey uppskattas 3,1 miljoner amerikaner ha emfysem. Resultatet av en studie av 965 KOL-patienter visade att 1,9 procent hade svår

alfa-1-antitrypsinbrist [26], vilket innebär att cirka 59 000 personer i USA har symtomatisk KOL orsakad av svår alfa-1-antitrypsinbrist. En annan indirekt metod utnyttjar resultaten från genetiska epidemiologiska kartläggningar. Förekomsten av Z-allelen i riskpopulationen har frekvensbestämts, och omräknat uppskattas 59 000 amerikaner ha ZZ-fenotypen [27].

Efter en genomgång av 373 kohorter med alfa-1-antitrypsinbrist i 58 länder har man uppskattat att det finns 3,4 miljoner individer i hela världen som har ZZ-, SZ-, eller SS-fenotypen [28]. Luisetti och Seersholm uppskattar, på grundval av resultat från Alpha-1 International Registry, att det i åtta länder (Kanada, Italien, Nederländerna, Nya Zeeland, Australien, Spanien, Sverige och England) finns sammanlagt 305 000 personer med ZZ- och SZ-fenotypen [17]. Blanco och medarbetare har beräknat heterozygotfrekvenser och skattat att det förekommer 560 515 SZ- och 16 323 226 MZ-individer i Europa [14].

Bland de två största direkt populationsbaserade studierna för att uppskatta prevalensen av svår alfa-1-antitrypsinbrist finns en svensk studie med screening av 200 000 nyfödda i Sverige [29] och en amerikansk [30] med screening av 107 000 nyfödda i Oregon, USA. I den svenska studien konstaterades 122 nyfödda ha Z-varianten, eller 1 på 1 639 individer. I Oregonstudien var frekvensen av ZZ-fenotypen cirka 3 gånger lägre, med 1 på 5 097 individer. Denna studie sammanvägd med andra amerikanska studier ger en uppskattad frekvens på 1/4 455 individer, och omräknat beräknas antalet personer med ZZ-fenotypen i USA (295 miljoner invånare 2004) uppgå till 66 000 individer, av vilka många kan förväntas utveckla emfysem.

Individer med svår alfa-1-antitrypsinbrist förblir ofta odiaagnostiserade. I en av British Thoracic Association 1980 genomförd kartläggning vid två laboratorier i England av alla blodprov som innehöll Z-allelen visades att endast 4,5 procent av alla briter med Z-allelen hade diagnostiserats. Uppskattningar från England och sju andra länder (Kanada, Italien, Nederländerna, Nya Zeeland, Australien, Spanien och Sverige) tyder på att endast 0,41 procent respektive 0,35 procent av alla individer med ZZ- och SZ-fenotyperna har identifierats.

Underdiagnostisering av alfa-1-antitrypsinbrist är vanlig och ger upphov till negativa psykologiska effekter hos ZZ-individer. I en studie omfattande 300 patienter rapporterades en genomsnittlig tid mellan första symtom och diagnos av sjukdomen om 7,2 år. Fynd från senare studier bekräftar denna långa fördröjning till diagnos och fortsatt underdiagnostisering [31]. I två separata studier, omfattande 1 020 respektive 1 953 individer, var den genomsnittliga tiden mellan första symtom och diagnos 8,3 år respektive 5,6 år. Ytterligare åtgärder för att utbildade läkaren att känna igen och diagnostisera denna bristsjukdom är därför motiverade och pågår över hela världen.

Intressant nog har det, enligt en italiensk studie [32], visat sig att heterozygota anlagsbärare kan ha längre överlevnad än förväntat på grund av minskad kardiovaskulär sjukdom, vilket bör studeras närmare avseende möjliga mekanismer.

Behandling av KOL vid alfa-1-antitrypsinbrist

Behandlingen av alfa-1-antitrypsinbrist i Skandinavien följer i stort internationella riktlinjer och är bara i viss mån evidensbaserad; behandlingen grundar sig väsentligen på resultat från andra patienter med obstruktiv lungsjukdom och emfysem [33].

De viktigaste parametrarna för att följa patientens tillstånd är mätning av ventilationsförmåga, spirometri med bestämning av FEV₁ och mätning av flöde/volym, total lungkapacitet, residualvolym, mätning av diffusionskapacitet, syremättnad i blodet, antal exacerbationer, funktionsnivå, hälsorelaterad

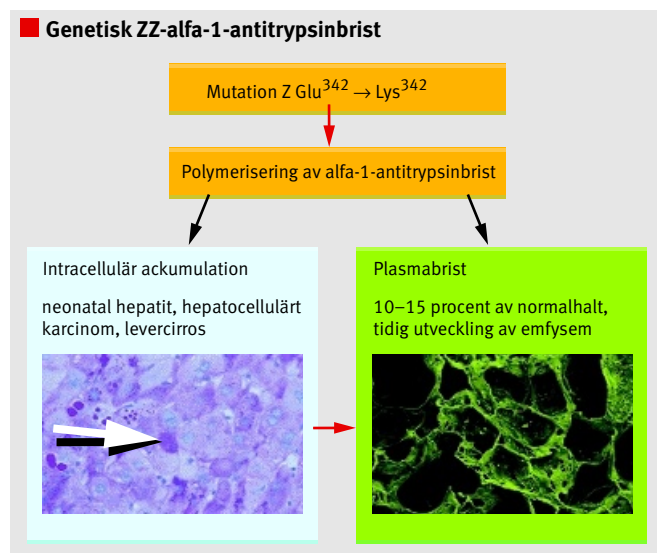
»Även om ärftlig alfa-1-antitrypsinbrist endast förekommer hos en liten del av KOL-patienterna (1–2 procent) kan kartläggning av dessa patienter ha stor betydelse för förståelsen av de patogenetiska mekanismerna bakom utvecklingen av KOL/emfysem.«

livskvalitet och kardiologiskt status med avseende på utveckling av pulmonell hypertension. Förlust av vävnad i lungparenkymet är positivt korrelerad med progression av emfysem och kan kvantifieras med hjälp av lungdensitetshistogram baserat på datortomografiscanning för detta ändamål.

Substitutionsbehandling med alfa-1-antitrypsin. Huvudtanken bakom substitutionsbehandling är att förhöjd alfa-1-antitrypsinnivå i blod och vävnad hos bristpatienter skyddar lungorna från fortlöpande destruktion orsakad av proteaser, särskilt neutrofilelastas [34]. Sedan drygt 20 år har man vid substitutionsbehandling av bristpatienter använt sig av en pastöriserad, poolad alfa-1-antitrypsinprodukt framställd från human plasma, vilken administreras intravenöst. Huruvida denna biokemiska normalisering av alfa-1-antitrypsinnivåerna påverkar de patogena processerna vid lungsjukdom har ännu inte klarlagts.

Mot bakgrund av ovanstående har läkemedlet registrerats för substitutionsterapi till patienter med dokumenterad alfa-1-antitrypsinbrist med fenotyperna PiZZ, PiZ(null) och Pi(null)(null) och panacinaert emfysem i USA, Tyskland, Italien, Spanien och Österrike på följande indikationer: snabbt sjunkande ventilationskapacitet, ökande antal exacerbationer, nedsatt funktionsnivå och försämrad diffusionskapacitet. Sedan årsskiftet 2007 har behandlingen godkänts av Registreringsmyndigheten för läkemedel i EU och Sverige. I Sverige, Norge, Finland och Danmark behandlas idag ett fåtal patienter.

Dosen har varierat från 60 mg/kg kroppsvikt 1 gång i veckan till 250 mg/kg 1 gång/månad. Priset för en infusion är för närvarande 3 260 kronor, motsvarande 13 040 kronor per månad eller 156 000 kronor/år. Det har visats att en dos om 120 mg/kg



Figur 3. Svår alfa-1-antitrypsinbrist (ZZ-fenotyp) ger ökad risk för utveckling av lungemfysem och leversjukdom. Pilen i den vänstra bilden visar intrahepatisk ackumulering av polymeriserat alfa-1-antitrypsin.

TABELL II. Översikt över publicerade alfa-1-antitrypsin(AAT)-substitutionsstudier.

År	Studiedesign	Mätmetod	Huvudresultat	Referens
1997	Observationskohort, matchade kontroller	Minskning av FEV ₁	Minskad försämring av FEV ₁ med 21 ml/år hos AAT-substituerade patienter med FEV ₁ 31–65 procent	Seersholm et al [37]
1998	Observationskohort, matchade kontroller	Minskning av FEV ₁ och överlevnad	Minskad försämring av FEV ₁ med 27 ml/år hos AAT-substituerade patienter med FEV ₁ 35–49 procent. Mortaliteten hos AAT-substituerade patienter lägre (riskkvot=0,64; P=0,02) än hos obehandlade kontroller	NHLBI-register [38]
1999	Randomiserad kontrollerad studie	Minskning av FEV ₁ Minskning av lungtätthet (DT-verifierad)	Förlust av lungvävnad 2,6 g/l/år hos kontrollpatienter jämfört med 1,5 g/l/år hos AAT-substituerade patienter	Dirksen et al [39]
2000	Deskriptiv	Desmosin i urin	AAT-substitution reducerade inte nedbrytningshastigheten för elastin	Gottlieb et al [40]
2000	Observationskohort	Lunginfektionsfrekvens	Antalet lunginfektioner/år minskade från 3–5 före till 0–1 efter AAT-substitution	Lieberman [41]
2001	Observationskohort (före–efter)	Minskning av FEV ₁	Försämringshastigheten av FEV ₁ minskade från 49,2 ml/år före till 34,2 efter AAT-substitution	Wencker et al [42]
2002	Deskriptiv	Inflammatoriska markörer i sputum	AAT-substitution minskade leukotrien B ₄ i sputum	Stockley et al [43]

varannan vecka är den bekvämaste doseringsregimen för patienterna. Genom substitutionsbehandling 1 gång/vecka med infusioner av alfa-1-antitrypsin i dos om 60 mg/kg har man kunnat öka koncentrationen av alfa-1-antitrypsin i serum och därmed i lungvävnaden. Vid intravenös administrering av alfa-1-antitrypsin når 2 procent av den infunderade alfa-1-antitrypsindosen lungorna, medan resten fördelas i hela extracellulära rummet.

En nyligen utförd studie av Piitulainen och medarbetare har visat att individanpassad farmakokinetisk dosering av humant alfa-1-antitrypsin möjliggör egenadministrering och minskar den årliga totaldosen och kostnaderna för intravenös substitutionsbehandling [35].

Endast begränsade data finns tillgängliga avseende inhalation av alfa-1-antitrypsinprodukter. En studie av Vogelmeier och medarbetare har visat att inhalation av en alfa-1-antitrypsinprodukt hos friska frivilliga är en säker behandlingsform som ger skyddande koncentrationer av alfa-1-antitrypsin i cirka 50 timmar efter inhalation via nebulisator [36]. Data om effekten av inhalationsterapi hos patienter med alfa-1-antitrypsinbrist saknas.

Ett flertal icke-randomiserade observationsstudier och en metaanalys avseende den kliniska effekten av substitutionsbehandling med alfa-1-antitrypsin har visat ett gynnsamt resultat med minskad försämring av FEV₁ hos patienter med alfa-1-antitrypsinbrist med måttligt svår lungsjukdom eller med accelererad försämring av FEV₁.

I en annan icke-randomiserad behandlingsstudie av alfa-1-antitrypsin substitution följdes patienter i 3,5–7 år med spirometri var 6:e till 12:e månad. Evaluering visade att substitutionsbehandling medförde generellt minskad mortalitet, och hos patienter med FEV₁ 35–49 procent av förväntat försämrades FEV₁ signifikant långsammare än hos obehandlade kontroller.

Vi har också funnit en minskning av försämringen av FEV₁ hos patienter som fått substitutionsbehandling i 12 år [opubl data].

Sammanfattningsvis visar studierna att substitutionsterapi minskar hastigheten av emfysemutveckling, men att redan uppkommen lungskada inte kan reverseras (Tabell II).

Flera fallrapporter ger också stöd för gynnsamma effekter av substitutionsbehandling vid andra kliniska tillstånd hos patienter med alfa-1-antitrypsinbrist. Två spanska systrar med fibromyalgi och svår alfa-1-antitrypsinbrist (ZZ-fenotyp) fick omedelbar smärtlindring under substitutionsbehandling. Efter avslutad behandling återkom muskelsmärterna [44]. En 21-årig kvinna med septal pannikulit och alfa-1-antitrypsinbrist (ZZ-fenotyp) svarade dåligt på behandling med dapsone och doxycyklin, men kunde framgångsrikt behandlas med alfa-1-antitrypsininfusion [45]. Kutan vaskulit hos en 49-årig man med alfa-1-antitrypsinbrist kvarstod trots behandling med kolchicin, prednisolon och antibiotika, men kunde effektivt kontrolleras efter behandling med alfa-1-antitrypsin [46].

Nya behandlingar och terapier under utveckling. Framtida behandlingsmöjligheter inkluderar genterapi (genom injektion av adenoassocierat virus som bärare av SERPINA1-genen), strategier för att hämma intrahepatisk polymerisering, åtgärder för att öka hepatisk sekretion, hämning av neutrofil-elastas med lågmolekylära hämmare och pegylering (bindning till polyetylen glykol) av alfa-1-antitrypsin för att förlänga dess halveringstid.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Invest.* 1963;15:132-40.
- Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, Freier EF. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J Lab Clin Med.* 1969;73:934-9.
- Janciauskiene S. Conformational properties of serine proteinase inhibitors (serpins) confer multiple pathophysiological roles. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1535:221-35.
- Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence

- lence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J*. 2006;27:77-84.
15. Stoller JK, Snider GL, Brantly ML. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Crit Care Med*. 2003;168:13-31.
 16. Costa X, Jardi R, Rodriguez F, Miravittles M, Cotrina M, Gonzalez C, et al. Simple method for α 1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J*. 2000;15:1111-5.
 17. Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency, I: epidemiology of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004;59:164-9.
 18. Stoller J, Aboussouan L. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365:2225-36.
 19. Eriksson S. A 30-year perspective on alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1996;110:237S-42S.
 20. Stoller JK, Tomaszefski J Jr, Crystal RG, Arroliga A, Strange C, Killian DN, et al. Mortality in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute registry. *Chest*. 2005;127:1196-1204.
 23. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha 1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1172-8.
 24. Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, Trapnell BC. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: a meeting review. *Hepatology*. 2007;45:1313-23.
 25. Janciauskiene S, Eriksson S, Callea F, Mallya M, Zhou A, Seyama K, et al. Differential detection of PAS-positive inclusions formed by the Z, Siiyama, and Mmalton variants of alpha1-antitrypsin. *Hepatology*. 2004;40:1203-10.
 28. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha(I)-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. 2002;122:1818-29.
 29. Sveger T. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294:1316-21.
 31. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino GM, Dickson R, Rodger K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest*. 2005;128:1989-94.
 39. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of alpha(I)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1468-72.
 41. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest*. 2000;118:1480-5.
 45. Chowdhury MM, Williams EJ, Morris JS, Ferguson BJ, McGregor AD, Hedges AR, et al. Severe panniculitis caused by homozygous ZZ alpha1-antitrypsin deficiency treated successfully with human purified enzyme (Prolastin). *Br J Dermatol*. 2002;147:1258-61.
 46. Dowd SK, Rodgers GC, Callen JP. Effective treatment with alpha 1-protease inhibitor of chronic cutaneous vasculitis associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:913-6.

halvsides liggande annons