

# Om substitutionsbehandling vid homozygot alfa 1 antitrypsinbrist

I februari 2011 anordnades en workshop i Malmö där substitutionsbehandling vid homozygot alfa-1-antitrypsinbrist diskuterades. Efter genomgång av befintlig litteratur sammanställdes nedanstående rekommendationer. Dokumentet är granskat och godkänt både av Svensk Lungmedicinsk Förenings (SLMF) styrelse och dess vetenskapliga kommitte.

## Deltagare i workshopen var

Magnus Sköld, professor, överläkare, Lung- Allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm; Eeva Piitulainen, docent, överläkare, Lung-Allergikliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö; Claes-Göran Löfdahl, professor, överläkare, Lung-Allergikliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund; Sven Larsson, professor, överläkare, Lung-Allergikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

## BAKGRUND

Alfa-1-antitrypsin (AAT) syntetiseras i levern och cirkulerar till alla kroppens organ. Det är den viktigaste antielastasen i lungvävnad. Vid svår, homozygot, AAT-brist (PiZZ) är plasmahalten av AAT endast 10-20 % av normal nivå vilket innebär ökad risk för lungemfysem/KOL särskilt hos rökare. Även icke rökare har ökad risk för att utveckla emfysem [1] [2].

Sedan 1988 finns humant AAT, tillverkat från blodgivareblod, tillgängligt för substitution vid svår AAT-brist [3]. Preparatet Prolastina® är ett registrerat läkemedel i Sverige sedan 2007 men ingår inte i läkemedelsförmånen. Behandlingen ges som intravenös infusion med dosering 60 mg/kg kroppsvikt en gång i veckan (eller dubbel dos varannan vecka). Den godkända indikationen är "långtidssubstitutionsterapi hos individer med alfa1-proteinashämningarbrist (fenotyp PiZZ, PiZ(0), Pi(0,0) och PiSZ) vid moderat luftobstruktion (FEV<sub>1</sub> 35-60%) och efter utvärdering av patientens kliniska tillstånd (funktionssnedsättning)."

## LITTERATURGENOMGÅNG

Två dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier om substitution med humant alfa-1-antitrypsin hos aldrig- eller ex-rökande homozygota patienter finns publicerade. En studie pågår och beräknas avslutas under 2012. I alla studier är den primära effektvariabeln förändring i lungvävnadens densitet som mäts med CT densitometri.

I den första studien som publicerades 1999 [4], behandlades 56 patienter var fjärde vecka antingen med 250 mg/kg kroppsvikt AAT eller placebo (albumin) under tre år. Studien visade något mindre vävnadsförlust hos patienterna som behandlades med AAT jämfört med placebo men skillnaden var inte signifikant

( $p=0.07$ ).

I den andra studien [5] behandlades totalt 77 patienter en gång i veckan antingen med 60 mg/kg humant AAT eller placebo under 2-2,5 år. Hos patienterna med aktiv behandling minskade lungdensitet signifikant mindre än i placebo-gruppen ( $p=0.049$ ). Ingen skillnad fanns mellan grupperna vad gäller lungfunktion (FEV1 eller diffusionskapacitet), exacerbationsfrekvens eller livskvalitet.

Analys av sammanslagna resultat från båda studierna har visat tydlig effekt av behandling på lungdensitet ( $p<0.01$ ) [6]. I båda studierna var vävnadsförlusten cirka 1 gram/liter per år mindre hos patienterna med aktiv behandling än i placebogruppen.

## REKOMMENDATIONER

Den nuvarande samlade kunskapen tillåter inte generell rekommendation av substitutionsbehandling vid homozygot AAT-brist. Publicerade studier har dock visat viss minskad reduktion av lungdensitet vid substitutionsbehandling jämfört med placebo. Den kliniska betydelsen av detta fynd kan inte säkert bedömas. Uttalad densitetsförlust är dock karakteristiskt för avancerat emfysem. Stora kontrollerade studier är också svåra att genomföra på en liten patientgrupp som denna. Preparatet finns tillgängligt och ställningstagande till behandling kan därför i enskilda fall bli aktuell trots att generella rekommendationer om terapi inte kan ges.

Vid ett sådant ställningstagande bör man beakta följande:

- \* det saknas möjligheter att utvärdera om behandlingen haft någon effekt hos en enskild patient. Startas behandling kan det därför röra sig om livslång terapi.

- \* patienter där substitutionsbehandling i första hand kan aktualiseras bör ha en snabbt progressiv sjukdom och vara aldrigrökare eller exrökare med rökstopp för flera år sedan.

- \* FEV1 skall vara mellan 35 och 60 % av beräknat normalt.

Hos den enskilda patienten kan följande tjäna som indikator på snabbt progressiv sjukdom:

- \* snabb nedgång av FEV<sub>1</sub> och/eller DLCO utan annan förklaring än emfysemutveckling relaterad till AAT-brist. För att kunna bedöma försämringstakten krävs upprepade mätningar under flera år.

- \* otvetydig progress av emfysemförändringar på HRCT.

Hög ålder och väl bevarad lungfunktion talar emot behandling, medan sämre lungfunktion och yngre ålder talar för. Måttligt nedsatt lungfunktion eller säkra belägg för progredierande sjukdom hos en ung patient kan därför väga tyngre än dålig lungfunktion hos en äldre patient. Vid ställningstagande till behandling i ett enskilt fall måste verksamhetschef delta med tanke på de höga behandlingskostnaderna (enbart läkemedelskostnaden är cirka 700 000 - 1 200 000 SEK/år beroende på patientens vikt SEK/år).

## **SAMMANFATTNING**

Homozygot AAT-brist är ett genetisk tillstånd med risk att utveckla lungemfysem jämfört med normalbefolkningen. Risken ökar markant vid samtidig rökning. Substitutionsbehandling med humant framrenat AAT har i några studier visat viss minskad reduktion av lungvävnad, mätt på datortomografi, jämfört med placebo. Någon effekt på FEV<sub>1</sub>, DLCO, exacerbationsfrekvens eller livskvalitet har emellertid inte kunnat visas. Den kliniska betydelsen av reduktion av lungdensitet är oklar. Någon generell behandlingsrekommendation med substitutionsbehandling kan därför inte ges.

## **REFERENSER**

1. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency - a model for conformational diseases. *N Engl J Med*. 2002;346:45-53.
2. Eriksson S. Pulmonary emphysema and alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1964;175:197-205.
3. 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.
4. 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; 160:1468-1472.
5. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33:1345-53.
6. Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Res* 2009. 13;10:75.