

Hanan Tanash
Docent, Överläkare
Lung- och allergisektionen
SUS, Malmö
hanan.tanash@med.lu.se

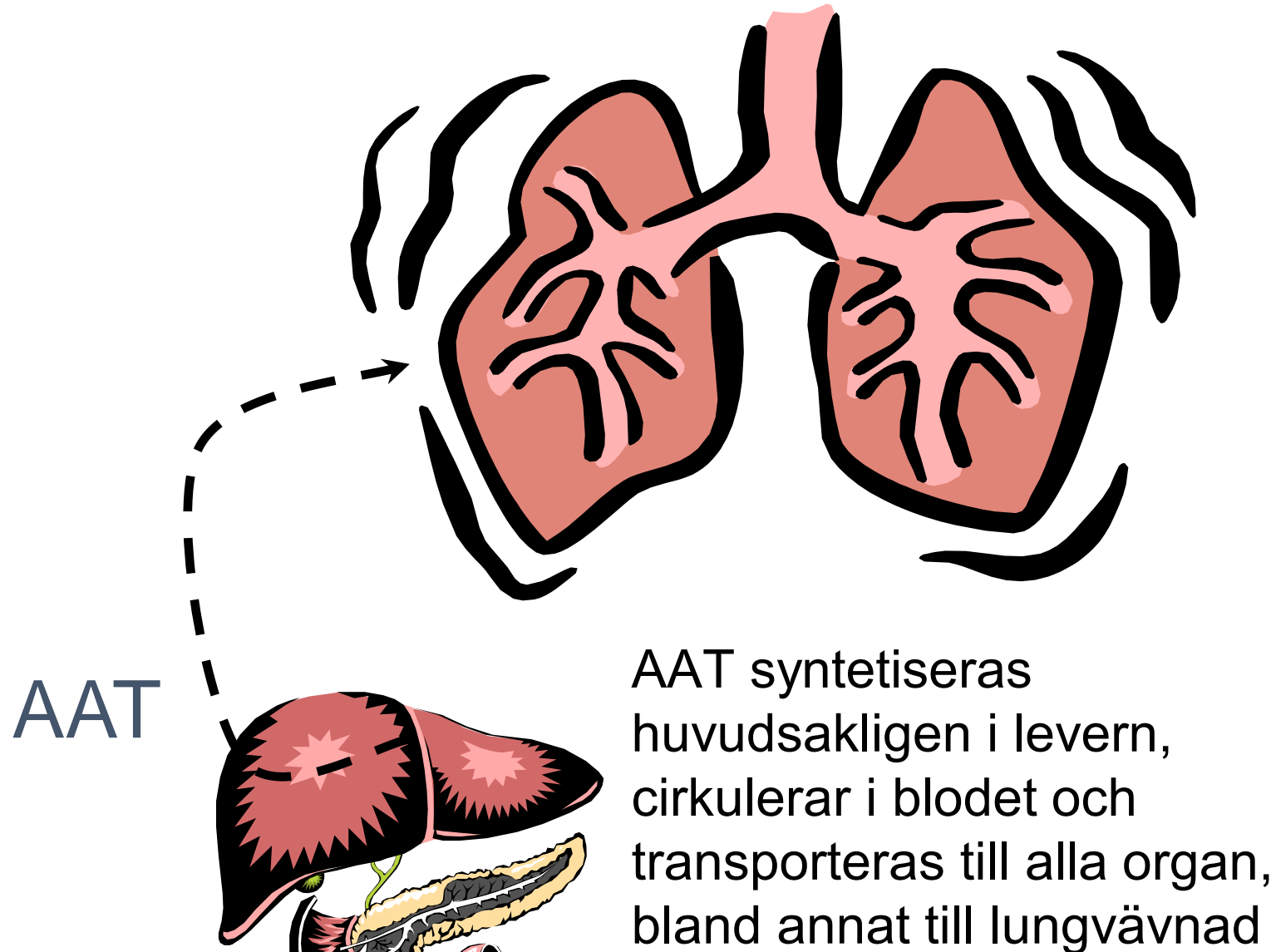
AAT-register

040-33 7574

Vad är alfa-1-antitrypsin?

- Akutfasprotein
- Ökar vid inflammation, infektion, cancer och graviditet.
- Den viktigaste antiproteasen i lungvävnad
- Inaktiverar proteaser, framför allt neutrofilelastas (NESkyddar lungvävnad mot nedbrytning (dvs. emfysemutveckling)

Syntes av alfa₁-antitrypsin



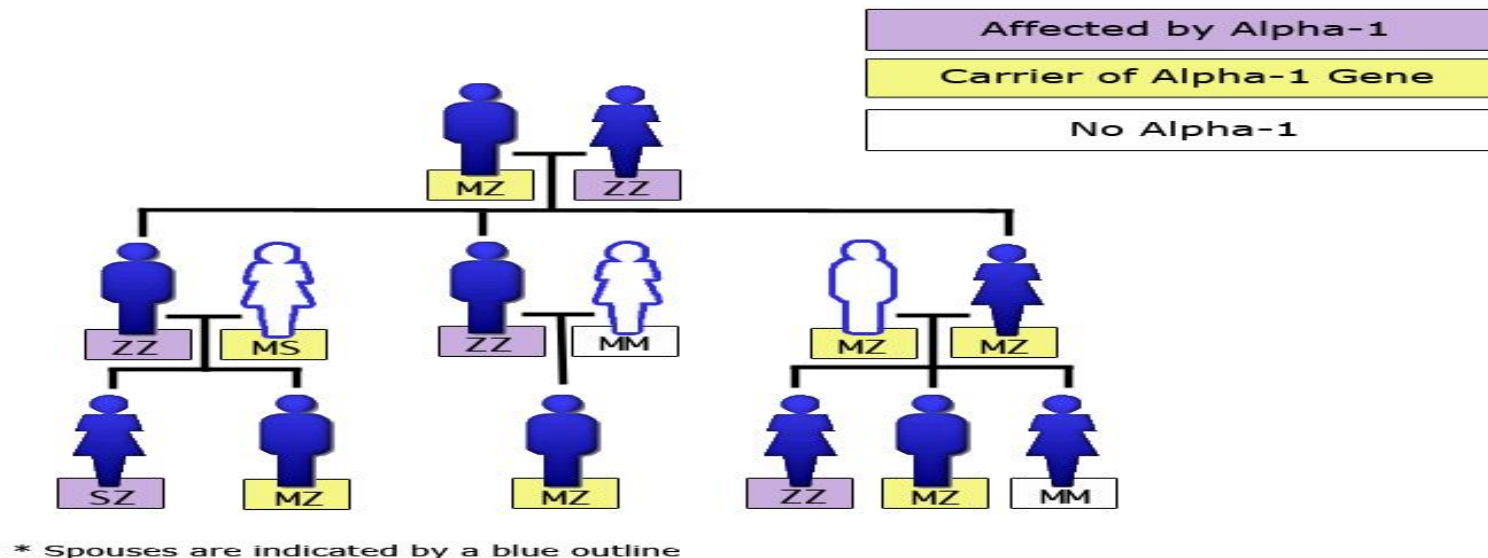
AAT-halt och risk för emfysem vid de viktigaste AAT fenotyperna

Fenotyp	AAT-halt (% av normal nivå)	Risk för KOL/emfysem	Risk för leversjukdom
PiMM	100 %	Normal	Normal
PiMZ	70 - 90 %	Osäker	Normal
PiSZ	40 – 60%	Lätt ökad	Normal
PiZZ	10 – 30%	Kraftigt ökad	Ökad

Pi = Protease inhibitor Normal halt 0,86-1,75 g/L

AAT och ärftlighet

- Syntesen av AAT protein är kodad av SERPINA 1 gen (protease inhibitor (PI)).
- Genen finns i kromosom 14



Diagnos av AAT-brist

- Blodprov I: AAT-halt i plasma
Alla laboratorier i Sverige
- Blodprov II: Pi-typning
Avd för klinisk kemi SUS Malmö
(hittills 123 olika Pi typer har identifierats)

Pi = Proteas inhibitor

Demographic data of the PiZZ individuals at inclusion in the Swedish AAT deficiency register

	n= 1745
Never-smoker	46 %
Mean (SD) age at diagnosis	41 (21)
Mean (SD) age at inclusion	47 (17)
Mode of identification	
Respiratory	43 %
Liver diseases	7 %
Screening	24 %
Other	26
Mean (range) number of pack years	14 (0.1-116)

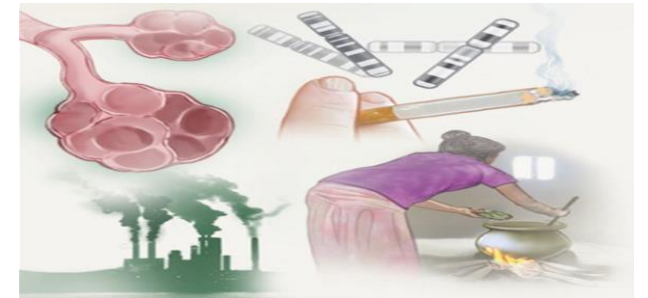
Svår AAT brist (PiZZ)

AAT-brist är ett **ärftligt tillstånd** (inte sjukdom)



AAT-brist innebär **ökad risk** för

- lungsjukdom (KOL/emfysem)
- leversjukdom
- Andra sjukdomar



Lungsjukdom

Spirometri

		After bronkdilaterare	
	Normal	Värde	% av N
FVC (L)	2,82	2,19	78
FEV ₁ (L)	2,39	0,87	36
FEV ₁ /FVC		0,40	-



Svårighetsgrad baserad på spirometri efter bronkdilatation GOLD stadierna

FEV₁ (% av förväntat)	Stadium
FEV ₁ ≥80% av förv.	Stadium 1
50% ≤ FEV ₁ <80 %	Stadium 2
30% ≤ FEV ₁ <50 %	Stadium 3
FEV ₁ <30%	Stadium 4

*Indelningen baseras på spirometrivärden efter bronkdilatation.
Kvotkriteriet FEV₁/FVC <0,70*

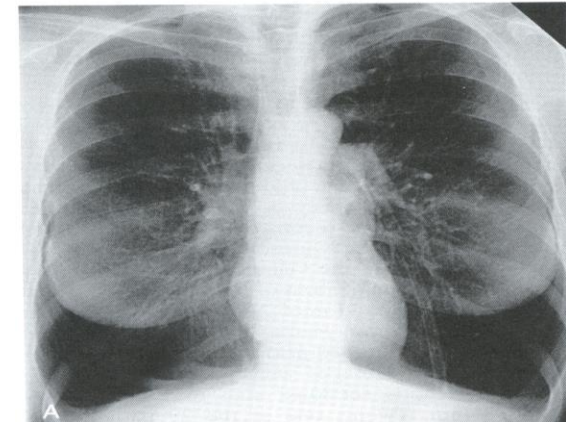
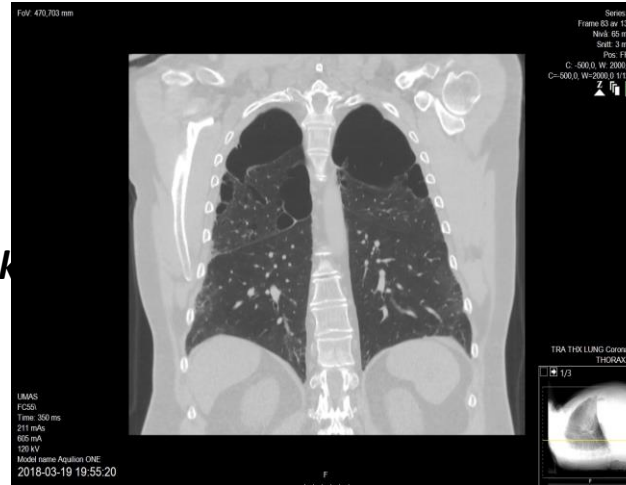
Vidare utredning

Lungröntgen

Ska ingår i utredning vid misstanke om KOL

HRCT (Datortomografi med högupplösande teknik)

Emfysem? bronkektasier? Obstruktion?



Spirometri



Behandling av KOL

- Inhalationer
- Bromsa försämringsperioder/exacerbationer



Bronkiektasier

- Små luftvägar (bronker) längst ut i lungan vidgas
- Slem bildas i de vidgade små bronkerna
- Symtom:
 - ständig slemproduktion
 - upprepade (kroniska) infektioner med bakterieväxt i slemmet



Leversjukdom hos PiZZ

Gulsot 10% vanligare hos PiZZ barn
än hos PiMM barn

Hos vuxna

Förhöjda leverprover

Leversteatos (fettlever)

Levercirros (skrumplever)

Levercancer

Studier

AAT-register

Startades 1991

Ny Register

- **inkludera** personer med andra sällsynta fenotyper i AAT-registret, till exempel PiSZ (måttlig AAT-brist).
- **komplettera** frågeformulären som skickas hem till individerna (i stället för att läkaren fyller i)
- **Inhämta** resultat av undersökningar gjorda på hemsjukhuset/mottagningen.
- **Erbjuda** registerdeltagarna kontakt (oftast per telefon) med registeransvarig läkare med möjligheten att ställa frågor.
- **Identifiera** patienter till olika studier

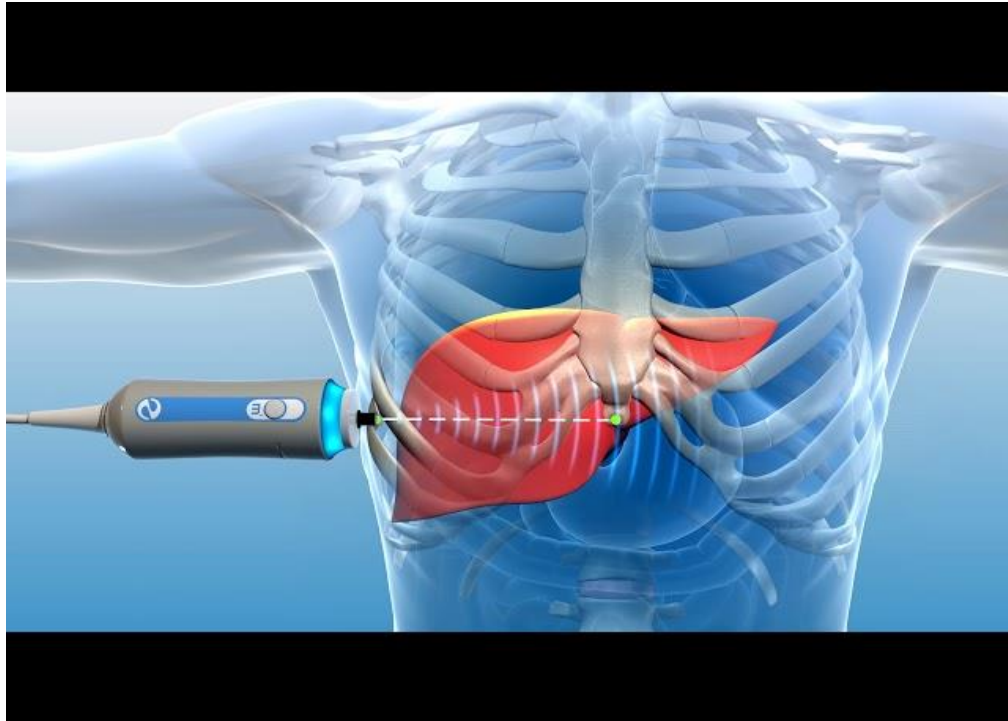
Leversjukdomar hos individer med svår alfa-1-antitrypsinbrist.

- studera förekomsten av leversjukdom hos PiZZ-individer som ingår i det svenska AAT-registret.
- studera riskfaktorer som kan påverka utvecklingen av leversjukdom såsom alkohol, läkemedel, ärftlighet, fetma, hepatitvirus och andra sjukdomar.
- studera eventuella samband mellan leversjukdom och andra sjukdomar, som metabola sjukdomar (diabetes, fetma) och hjärt-kärlsjukdomar

Hur går studie till

- besvara frågeformulären om; nuvarande och tidigare sjukdomar, aktuella mediciner, kostvanor och alkoholkonsumtion (AUDIT).
- genomgå klinisk undersökning, kontroll av blodtryck, vikt, längd, buk- och höftomfång.
- lämna blodprover
- genomgå undersökning med ultraljud av levern
- genomgå transient elastografi (Fibroscan).

Fibroscan



Undersökningen bygger på mätning av en vävnads-elasticitet (eller stelhet). Undersökning har hög träffsäkerhet för att diagnostisera fibros (ärrbildning) och slutstadiet cirros (skrumplever). En vågrörelse av kort varaktighet alstras av en vibrator och fortplantas genom levern. Hastigheten på vågen genom leverparenkymet är proportionell mot leverns stelhet och mäts med en ultraljudstransduktor

Läkemedelsstudier

Sparta

- En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie
- Undersöka säkerhet och effekt av två olika doseringar (60 mg/kg och 120 mg/kg) av intravenös Alfa1- Proteinase hämmare (human) administrerad en gång i veckan hos patienter med lungemfysem orsakat av brist på Alfa1-Antitrypsin.

Sparta

- post-bronchodilator FEV1 \geq 30% and $<$ 80% of predicted and FEV1/forced vital capacity (FVC) $<$ 70%
- Emfysem verifierad med datortomografi lungor.
- Studietiden är 5 år.

Läkemedelsstudier

Fase II studier

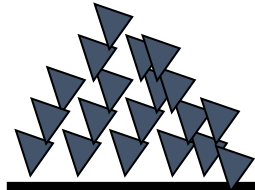
Läkemedel under utveckling. ”Under utveckling”

Betyder att läkemedlet inte är godkänt av den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten (Food and Drug Administration, FDA) eller den Europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency, EMA) inom EU, och fortfarande testas för säkerhet och effekt.

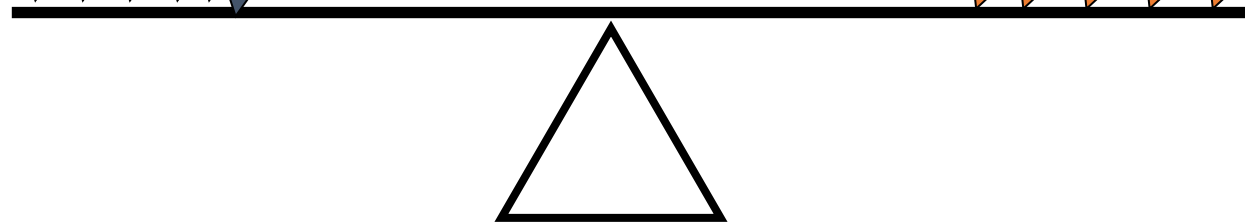
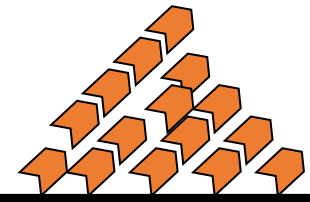
Astraeus study

En placebokontrollerad fas 2-studie för att utvärdera effekt, säkerhet och tolerabilitet vid oral administrering av alvelestat (MPH966) två gånger dagligen under 12 veckor till deltagare med alfa-1- antitrypsinbrist.

Antiproteaser
(AAT)



Proteaser
(NE)



Man har kunnat visa att alvelestat (MPH966) kan hämma elastasets aktivitet

Astræus

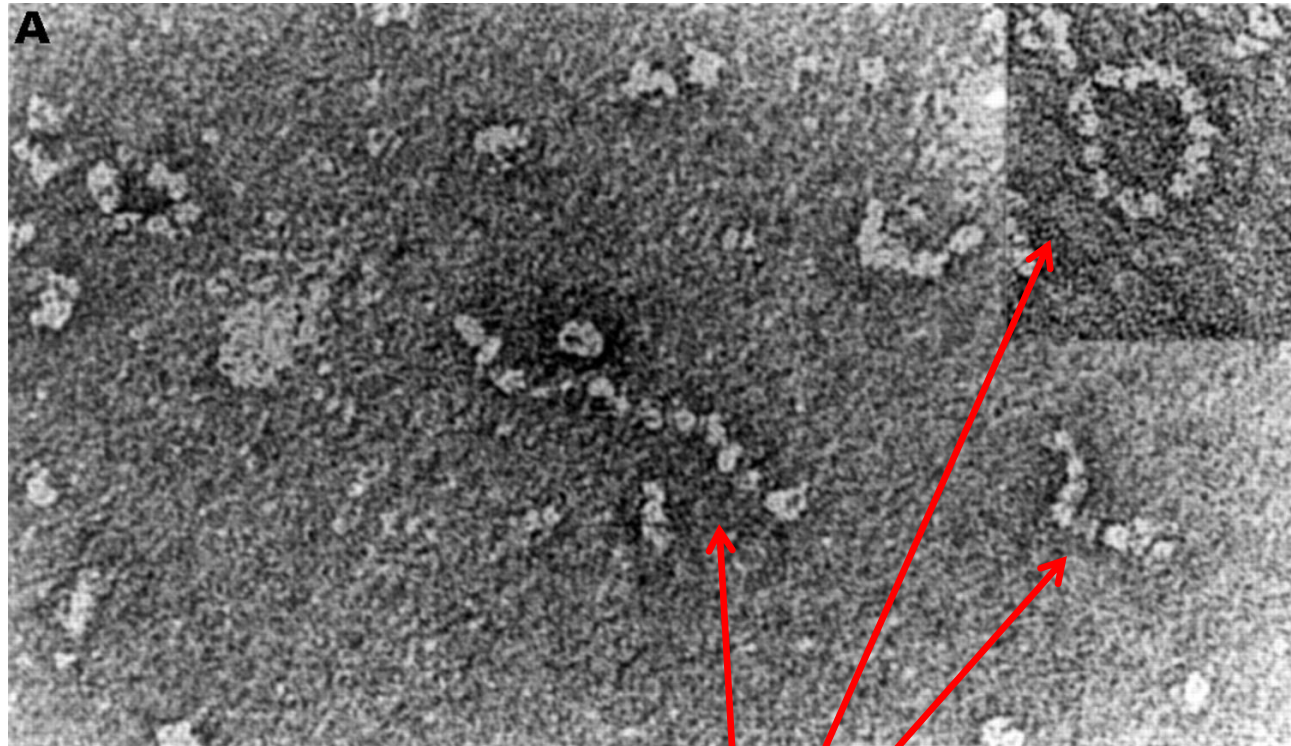
- Emfysem verifierat med datortomografi.
- Svår AAT-brist
- Andra sjukdomar?

- Behandling med studieläkemedel i 12 veckor
- Totala studietiden är 20 veckor.
- Antal besöken till forskningsmottaning är ca 8 gånger
- och 3 telefonsamtal under studien.
- slumpmässigt tilldelas antingen alvelestat (66 % chans, dvs. 2 av 3), eller placebo (33 % chans, dvs. 1 av 3).
- Malmö Site och Göteborg
- Nya sites nästa år.

Vertex

VX-864

Hämning av polymerer



AAT polymerer

Vertex

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie i fas 2 av effektiviteten och säkerheten hos VX-864 hos *PiZZ*-personer

Deltagare har 80 % chans att få aktivt läkemedel och 20 % chans att få placebo

- Screeningperiod, som varar i upp till 5 veckor
- Behandlingsperiod, som varar i upp till 4 veckor
- Uppföljningsperiod, som varar i ca 4 veckor

KAMADA

fas III

- En forskningsstudie för att utvärdera effektiviteten och säkerheten hos Kamada-AAT för inhalation hos vuxna patienter med medfödd alfa-1 antitrypsinbrist och andningssvårigheter
- Studien förväntas pågå i cirka 134 veckor (cirka två och ett halvt år)
- Ålder; 18-65 år
- Lungfunktionstest: FEV1 50-80%

Covid-19

Frågor