

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa- 1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	Taotlus nr.1343
Kuupäev	06.05.2019

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud tervishoiuteenus „ Emfüseemi progresseerumise vastase asendusravi alfa- 1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral“ ei ole praegu tervishoiuteenuste nimekirjas. Arvestades alfa- 1 proteinaasi inhibiitori (A1PI) puudulikkusega haigete kaasaegset käsitlust, praegust haigete ravi korraldust- ja ravivõimalusi Eestis, hindan esitatud tervishoiuteenuse taotluse näidustusi ravis õigeaks, meditsiiniliselt põhjendatuks. Meditsiiniline võimekus, mida toetab A1PI asendusravi läbiviimise kogemus platseebokontrolliga RAPID-RCT uuringust (osales 28 keskust: Austraalia (11.1%), Kanada (16.1%), Tšehhi vabariik(1.1%), Taani (20.6%), Eesti (1.1%), Soome (2.2%),Saksamaa (10.6%), Iirimaa (12.2%), Poola (3.9%), Rumeenia (0.6%), Venemaa (0.6%),Rootsi (10.6%), Ameerika Ühendriigid (9.4%) (1) ja jätku-uuringust RAPID OLE (osales 21 keskust sh Eesti) taotletava tervishoiuteenuse osutamiseks Eestis, on olemas (1,2).

Täiendused ja kommentaarid:

Taotlus on suunatud konkreetsele asendusravimile Respreeza, mida ei ole taotluse pealkirjas mainitud. Üle maailma erinevais paigus on saadaval ja kasutuses mitmed inimplasmast toodetud puhastatud A1PId (nimetatud ka kui plasmapõhine alfa-1 antitrüpsiin pAAT), nt Alfalastin, Prolastin/Prolastina/ProlastinC/ Pulmolast, Trypsone , Aralast NP, Glassia, Alfalastin, Zemaira/ Respreeza). Rekombinantne inimese alfa- 1 antitrüpsiin (rhAAT) ei ole veel ravimiturule jõudnud.

Kompanii	Toode	Litsentseeritud
Baxter	Aralast & Aralast NP	
CSL Behring	Zemaira/Respreeza	Ameerika ühendriigid, Brasiilia, Uus-Meremaa
Grifols	Trypsone (1)	Hispaania, Mehhiko, Brasiilia

Grifols	Prolastin (Prolastina, Prolastin C & Pulmolast)	Ameerika Ühendriigid jt (2)
Baxter	Glassia	
LFB	Alfalastin	France

- (1) Lõpetatud 2014a
- (2) Euroopas on Prolastin litsentseeritud Austrias, Iirimaal, Saksamaal, Kreekas, Poolas ja Portugalis. Prolastina nime all müüakse Taanis, Soomes, Norras , Hispaanias ja Rootsis. Belgias on saadaval Pulmolast. <https://www.alpha1.uk/treatment/replacement-therapy/>

Alfa-1 antitrüpsiini (AAT) e $\alpha 1$ proteinaasi inhibiitori intravenoosne asendusravi on näidustatud säilitusraviks AT puudusest tingitud emfüseemi progresseerumise aeglustamiseks ning nekrotiseeriva pannikuliidi raviks täiskasvanutele, kes täidavad järgnevad kriteeriumid (1-17):

- mittesuitsetajad (sh > 6 kuud mittesuitsetavad endised suitsetajad);
- hea ravisoostumuse – ja järgimisega optimaalsel medikamentoosel (pika- ja lühitoimelised bronhilõõgastid, inhaleeritav glükokortikosteroid, vaktsiinid) ja mittemedikamentoosel (pulmonaalne rehabilitatsioon, kodune hapnikravi) ravil;
- on sümptomaatilised (esinevad AAT- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse e AAT-KOK haiguse tunnused- rögaeritus, köha, koormushingeldus, füüsilise suutlikkuse langus, ägenemistega haiguskulg);
- vähemalt 18-aastased (9)
Vanuse ülempiiri ei ole taotluses ega ka ravijuhistes otseselt määratud, kuid:
-kliinilistes ravimiuuringutes on kaasatud 18-65 aastased AAT puudulikkusega (AATD) haiged (1-2),
-neile, kellel kopsukahjustus on sedavõrd väljendunud, et ainsaks elupäästvaks võtteks on jäänud kopsusiirdamine, on Eestis seatud siirdamise vanusepiiriks 65a (3);
- esineb AAT puudust määrav riski genotüüp (PiZ/Z, PiZ/null, Pinull/null, PiS/Z, PiS/null jt. variandid);
- AT plasmakontsentratsioon on efüsioloogiliselt madal (madalam kui kaitsev AAT kontsentratsioon, <11 $\mu\text{mol/L}$ nefelomeetriliselt või $\leq 50 \text{ mg/dL}$ immuunodifusioonil määratuna) (13, 16) või on tegemist AAT puuduliku funktsiooniga (14-16);
- on dokumenteeritud progresseeruv AAT-KOK: radioloogiliselt (kompuutertoomograafilisel uuringul) kopsukoe vähenemine ; kopsude gaasivahetusvõime langus, kuni raske püsiobstruktsioon e forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorne maht $\text{FEV}_1 >30 \%$ eeldatavast normist; FEV_1 vähenemine > 50 ml/aastas;
- puuduvad vastunäidustustena (ei ole mainitud taotluses):
-AAT tekkene maksakahjustus, ei ole maksasiirikut (5, 10),
-pole dokumenteeritud immunoglobuliin A puudulikkust (9,17).

Kuigi ei ole mainitud (ilmselt on peetud iseenesestmõistetavaks), ei tohiks pAAT asendusravi kandidaadil olla ühegi teise organi haigust, mis võiks piirata patsiendi eluiga (neeru-, südamepuudlikkus, pahaloomuline kasvaja) .

AAT asendusravimid (Prolastin, Respreeza/ Zemira, Glassia, Aralast jne) on mõnevõrra erineva AAT sisalduse ning tootmisprotsessiga, väikeste erinevustega säilitamistingimuste, ravimilahuse valmistamise, infusioonikiiruse ja hinna osas. *Edgar et al 2017* metaanalüüsis on kajastatud lisaks taotlevale asendusravimile Respreeza ka eelpoolnimetatud teisi asendusravimid (Respreeza ja Prolastin suuremas mahus kui teised). Käesolevaks ajaks ei ole piisavalt võrdlusuuringuid, mille alusel saaks välja tuua olulisid erinevusi annustamisskeemides ja ravimi tõhusust kajastavates parameetrites (14, 18,19).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Inimese alfa-1-antitrüpsiin (AAT), tuntud ka kui inimese alfa-1- proteinaasi inhibiitor (A1PI) on 52-kDa inimese perifeerses veres ja hingamisteede epiteeli katvas sekreedis (*epithelial lining fluid, ELF*) leiduv glükoproteiin, mida sünteesitakse peamiselt maksarakkude poolt ja mille üheks ülesandeks on inhibeerida seriiniproteaasi inhibiitoreid, sh neutrofiilset elastaasi. Terves kopsus on AAT-l oluline roll proteaasi-antiproteaasi homöostaasi säilitamisel, mitmetes regeneratiivsetes ja paranduslikes protsessides. Kroonilise põletikulise kopsuhaiguse korral on proteaaside hulk normaalsest kõrgem. Funktsionaalselt peaks see omama positiivset mõju põletikule ja infektsioonile (remodelleerumine, mutsiini ekspressioon, neutrofiilide kemotaksis, bakterite hävitamine) (20). AAT puuduse korral käivitab proteaasi-antiproteaasi düsbalanss iseeneslikult jätkuva põletikulise ja koekahjustusliku protsessi, mis võib viia lõppstaadiumis kopsuhaiguse, emfüseemi tekke ja haigestunud isiku surmani (15). Käesolevaks ajaks on teada ka AAT mitmeid teisi antiinflammatoorseid ja immunomoduleerivaid toimeid nagu tolli-sarnaste retseptorite ekspressioon, neutrofiilide endoteeli adhesiooni vähendamine, mitmete proinflammatoorsete tsütokiinide hulga reguleerimine (21, 22).

Hiljutised uuringud on näidanud, et sigaretisuits, isegi AAT kompetentsetel isikutel, vähendab AAT endoteeli kaitsvat efekti ja võib tundlikel isikutel viia kroonilise kopsukahjustuse tekkeni. Sigaretisuitsu komponentide poolt põhjustatud AAT oksüdatiivne modifitseerumine ei vii mitte ainult anti-elastaasi kopsu kaitsva toime vähenemiseni, vaid võib konvertida AAT proinflammatoorseks mediaatoriks. AAT puudus otseselt ei ole seega ainus, millega proteiinid viivad kopsukahjustuseni. AAT Z-tüübi polümeersed vormid (sigaretisuits kiirendab polümerisatsiooni) võivad samuti käituda proinflammatoorsete mediaatoritena. Rakuvälised polümeerid on kemotaktilise ja inimese neutrofiile stimuleeriva toimega ning põhjustavad neutrofiilset põletikku kopsudes (22-25).

AAT-puudulikkus (AATD) on pärilik autosoomdominantne haigus, mis seondub kopsude emfüseemi (AAT-KOK), maksahaiguse (hepatiit, tsirroos, kolangiotsellulaarne ja hepatotsellulaarne kartsinoom), rasvkoe kahjustuse (nekrotiseeriv pannikuliit) ning väikeste ja keskmise suurusega veresoonte kahjustusega (granulomatoosne polüangiit) (9,10,14-15). Mitmed uuringud on näidanud madala AAT seost ka inimese immuunpuudulikkuse , teise tüübi diabeedi, iseeneslike raseduse katkemiste ja pre-eklampsia kõrge riskiga (26-29).

AAT kliinilised avaldused hingamiselundite osas võivad olla väga varieeruvad, sageli eristamatud teise tekkepõhjusega kroonilistest haigustest nagu mitte- AAT KOK, püsiobstruktsiooniga astma. Sarnased tunnused ja sümptomid on põhjuseks, miks AAT puudulikkus, sellega seonduv kopsuhaigus on sageli aladiagnoositud ning haiguse diagnoos ja vastav ravi hilinevad. ~ 40% AAT puudusega haigetest, kes kannavad haiguslikke allele, on sümptomiteta(6, 14). Ilmselt on ka see üks põhjuseid, miks harvaesinevate haigusele õigeaegselt ei mõeldaks. AAT-KOK-l on siiski mõned üsna omased tunnused, mille esinemisel võiks ja peaks mõtlema AATDle- haiguse esinemine lähisugulastel, varane KOK haiguse avaldus (kolmandal- neljandal eludekaadil), väljendunud emfüseemaatiline kopsukahjustus, oluline haiguse tekke ja raskuse seos (kiire kopsufunktsiooni langus, sagedased ägenemised) suitsetamisega. Kuigi nn klassikaline AAT-KOK fenotüüp on esindatud alagarate panatsinaarse emfüseemi, väljendunud välishingamise funktsiooni

halvenemisega KOK haigustunnustega haigetel, võib AAT-KOK emfüseem olla ka tsentrilobulaarne ning võivad esineda bronhiehtaasid (4-6,7,10,14,16). AAT geenimutatsiooni ja bronhiehtaaside vahelist otsest seost ei ole tuvastatud, kuid PI*Z alleeliga indiviididest ~ 27% esineb bronhiehtaase. Bronhiehtaaside esinemine võib viia hingamisteede bakteriaalse koloniseerimiseni ja on seostatav sagedasemate AAT-KOK bakteriaalsete ägenemistega (14,15, 30).

Raske AATD (AAT plasmakontsentratsioon <11 µmol/L.) on haigus, mis mõjutab patsientide elukvaliteeti, vähendab oluliselt haigete eluiga (Rootsi sünnikohordis keskmine eluiga 67 a (31) ning on seotud suure haiguskoormusega (5, 10, 32).

Ko ajaks on identifitseeritud üle 120 AAT genotüübi alleelivariandi *Sarres ja Blanco, (2012)* määrasid AAT alleelide levimuse 10 geograafilise regiooni, 97 riigi ja 5.26 miljardi elaniku alusel. PI*ZZ levimuseks maailmas on 0.1% (181894 isikut), kusjuures 41% juhtudest pärinevad Põhja- ja Kesk-Euroopast. PI*SZ levimuseks on 0.7% (1 269054 isikut), neist 48% pärinevad järjekordselt Põhja- ja Kesk Euroopast. Ligikaudu 75% puudulikest genotüüpidest on PI*MS ja 24% on PI*MZ ning PI*SS genotüübid (33). Raske AATD korral on enam kui 95% põhjuseks Z alleeli homotsüootne ekspressioon (34). Suurem osa raske AATD geneetikast, patoloogiliste alleelide kliinilisest tähendusest, naturaalsest haiguskulust pärinevad Rootsi sünnikohordist, mitmetest teistest rahvuslikest AATD registritest Euroopas ja mujal maailmas ning läbiviidud kliinilistest uuringutest (31, 35,36).

Palju keerulisem on olukord vahelmise AATD (heterogeensed Z, S, M alleelid) isikutega, kelle kopsukahjustuse progressiooni on olnud raske hinnata haigestunute vähesuse tõttu. Taani kohort (*Copenhagen City Heart Study*) ja SAPALDIA (*Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Disease in Adults*) on selle tühimiku vähemalt osaliselt täitnud.

Dahl jt leidsid , et FEV₁ aastane langus oli 19% PI*MZ ja 169% PI*SZ genotüübiga isikutel kiirem võrdluses PI*MM isikutega (terved), kellel aastane FEV₁ langus oli vaid 21 ml. SAPALDIA kohordi alusel on teada, et saasteainetele eksponeeritud, suitsetavatel ja ülekaalulistel PI*MZ isikutel on võrreldes üldise populatsiooniga kiirem aastane kopsufunktsiooni langus (37,38). Hiljuti publitseeritud *ERS Statement (2017)* AATD dokumendi kohaselt puudub mittesuitsetajatest PI*MZ isikutel risk haigestuda KOKi. Samas on kinnitatud, et suitsetavatel PI*MZ ja PISZ isikutel võrreldes suitsetavate PI*MM (normis AAT terved) isikutega on suurenenud risk KOK haiguse tekkeks. PI*ZS ja PI*MZ genotüübiga ja suitsetavatel mistahes genotüübiga AATD korral ei ole ERS dokumendis tehtud otsuse alusel AAT asendusravi loetud piisavalt tõendatuks (39).

AATD kopsukahjustuse raskuse ning kulu hindamiseks kasutatakse mitmeid surrogaatmarkereid. Neist enim on kasutatud leidnud forsseeritud hingamise esimese sekundi maht, FEV₁. Kopsude välishingamise funktsiooni iseloomustav FEV₁, on isikuti väga varieeruv ning elu vältel muutuv. FEV₁ on kasvava väärtusega väiklapse ja teismeeas , saavutab siis platoo ning juba kolmandast eludekaadist alates algab füsioloogiline FEV₁ langus (40,41). Iga-aastane FEV₁ muutus on PI*MM - 30 ml ja ligikaudu 50-80 ml AATD isikutel, kusjuures suitsetavatel AATD isikutel isegi kuni 110-320 ml aastas. (16). Vaatamata sellele, et FEV₁ muutus võib olla kiirem või aeglasem mistahes välishingamise baasmuutuse juures, on kiireim FEV₁ langus mõõduka kuni raske püsiobstruktsiooniga isikutel, ning aeglaseim raskelt piiratud kopsufunktsiooni korral. Suhteliselt hästi säilinud FEV₁ korral on langus samuti aeglasem- siin on põhjuseks asjaolu, et enne, kui tekib FEV₁ kiirem langus, peab olema hävinud teatud hulk elastset kopsukude (10, 39,42)

Mitmed uuringud on veenvalt näidanud suitsetamisest loobumise positiivset mõju FEV₁le (paranemine lähenemisega mitte kunagi suitsetanud isikute väärtustele). Palju vähem on aga teada suitsetamisest loobumise mõjust AATD korral. Andmed, mis pärinevad Saksamaa AATD andmebaasist (raske AATD isikud) näitavad, et sagedasemad ägenemised ja lühem suitsuvaba periood on seotud kiirema FEV₁ langusega. Ka näidati antud kohordi (876 raske AATD isikut) alusel 25-39-aastaste isikute FEV₁ kiiremat langust võrreldes vanemate isikutega (> 60 aastat) ja

keskealiste AATD isikute (40-59a) 3 korda kiiremat FEV₁ langust võrreldes samaealiste tervete isikutega (43). Mitte AATD-KOK haigete kohort ECLIPSE uuringust (40-75 a endised ja praegused suitsetajad) näitas iga-aastast keskmist FEV₁ langust -33 ml samal ajal kui AATD-KOK haigetel samast vanuserühmast Saksamaa registri isikutel oli FEV₁ langus 54 ml aastas (43,44).

Ka kopsude gaasivahetusvõime, mida kasutatakse kopsuemfüseemi hindamisel, on eluea vältel füsioloogiliselt muutuv suurus. Saksamaa AATD haigete süsinikmonooksiidi transferfaktori (TLCO) muutust iseloomustas trend- mida vanem on isik, seda suurem on TLCO langus (43). AAT-KOK haigete näitel on viiteid, et FEV₁ ja TLCO muutused on teineteisest sõltumatu nähtused (45).

Raviteenuse taotluses esitatud AATD haigete iseloomustus vastab kirjanduses välja tooduga. AATD ravis kasutatakse täna KOK haiguse ravimeid ja teisi mittemedikamentoosseid ravivõtteid (sh suitsetamisest loobumine, hapnikravi, kopsu mahtu vähendav kirurgia ja kopsusiirdamine). Paraku on neist vaid lühiajaline kasu ning toime haiguse algpõhjusele puudub. AAT asendusravi on ainus haigust modifitseeriv, haiguse progresseerumist aeglustav kestva mõjuga võtte. Varane ravi alustamine, eriti kiire kopsufunktsiooni langusega isikutel, võimaldab paremini säilitada funktsioneerivat kopsukude ning hoida ära AATD tingitud haigestumist ja surma (1,2) .

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

AAT asendusravi Respreezaga kajastavad 2 uuringut RAPID-RCT ja jätku-uuring RAPID-OLE. Uuringute üldised andmed on taotluses esitatud tabelkujul. Lisaks on taotluses esitatud metaanalüüs AAT-puudulikkuse ravi käsitlevatest uuringutest (Edgar RG, *et al.* (2017), kus lisaks Respreezale on läbi viidud uuringud ravimitega Prolastin, Prolastin-C, Aralast, Trypsone, Respitin ja Glassia: Metaanalüüsis on kaasatud randomiseeritud kontrollitud uuringud, kontrollitud jälgimisuuringud ja kontrollimata jälgimisuuringud. Uuringutes ilmnis, et asendusraviga aeglustus kopsuemfüseemi progressioon hinnatuna kompuutertomograafiliselt kopsutiheduse muutusena (RAPID uuringus oli kopsukoe tiheduse muutus ainsana esmaseks tulemusnäitajaks) ja kopsukoe kadu iseloomustava surrogaatmarkeri, FEV₁ languse kiiruse muutusena (kusjuures neil, kellel FEV₁ oli <30% eeldatavast, ei kaasnud asendusraviga olulist FEV₁ paranemist, kuid leiti, et FEV₁ >60% patsientidel kaasnud asendusraviga oluline FEV₁ languse aeglustumine). Kontrollimata jälgimisuuringute kohaselt saadi lisainformatsiooni AAT asendusravi ohutuse kohta ehk siis 12 hinnatud uuringu alusel on AAT asendusravi ohutu ja hästi talutav.

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>RAPID (Chapman, <i>et al.</i>, 2015) Kaasati patsiendid, kes randomiseeriti kahte rühma (Respreeza (n=93), Platseebo (n=87):</p> <ul style="list-style-type: none"> • emfüseemiga mitesuitsetajad vanuses 18–65 aastat, • raske A1-PI puudulikkusega (seerum kontsentratsioon <1 lµM) • forsseeritud väljahingatava õhu maht esimese sekundi jooksul (FEV₁) 35–70% eeldatavast. <p>Ei kaasatud patsiente, kes olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • läbinud kopsusiirdamise, lobektoomia või kopsumahu vähendamise või olid nimetatute ootejärjekorras • olid suitsetanud viimase 6 kuu jooksul
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Patsientide iseloomustus</p> <ul style="list-style-type: none"> • 93% patsientidest olid ZZ genotüübiga • 16 (9%) patsienti olid varasemalt saanud asendusravi, kuid mitte viimase 3 kuu jooksul enne randomisatsiooni • keskmine eeldatav FEV1 % oli 48% eeldatavast olulise kposufunktsiooni langusega isikud) <p>RAPID jätku-uuring (McElvaney, et al., 2017) Avatud uuringusse kaasati 140 patsienti, kes olid läbinud RAPID uuringu (2 aastat ravi kas Respreeza või platseeboga). Patsiendid jaotati kahte rühma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varajase alustusega rühm (eelnevalt Respreeza't saanud patsiendid; n=76) • Hilise alustusega rühm (eelnevalt platseebot saanud patsiendid; n=64) <p>Hindan uuritavate sihtgruppe asjakohaseks, patsientide jaotust ravirühmade vahel tasakaalustatuks ning uuritavate arvu piisavaks</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Respreezat manustati intravenoosselt annusega 60 mg/kg üks kord nädalas 24 kuu jooksul.</p> <p>Kuna AAT poolväärtusaeg on 4-5 päeva, võimaldab nimetatud annustamisskeem saavutada ja hoida AAT plasmakontsentratsiooni üle 11µmol/L , mis on nn kospuemfüseemi eest kaitsev AAT tase. RAPID uuringus kasutati ka 120 mg üle nädala annustamist juhul, kui, patsient ei saanud nt puhkuse tõttu igal nädalal süstimas käia. Ka sellise annustamise juures oli vajalik AAT tase saavutatud ning ravimi suurem annus hästi talutav (sarnane SPARTA) uuringu tulemusele) (46)</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Võrdlusravimiks oli intravenoosselt manustatav platseebo RAPID-RCT uuringus. Avatud uuringus RAPID-OLE said mõlemad grupid Respreezat intravenoosselt annusega 60 mg/kg üks kord nädalas 24 kuu jooksul</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>24 kuud</p> <p>Emfüseemi teke ja progressioon on aeglased protsessid vaatamata sellele, et räägime nn kiirest või aeglasest kopsufunktsiooni muutusest (silmas peetakse aasta jooksul tekkivat kopsukoe kadu). Selleks, et saavutada AAT asendusraviga emfüseemi progressioonis statistiliselt oluline muutus, peaks olema hinnatud 300 patsienti 3 aasta vältel (<i>Brantly 2019 (5)</i>)</p> <p>Uuringu kogupikkus (RAPID RCT ja RAPID OLE) on hindamiseks piisav</p>

<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Aastane kopsukoe tiheduse vähenemine, mõõdetuna kompuuter-tomograafia (KT) abil 2 aasta jooksul</p> <p>Kuna kopsukoe tiheduse muutus korreleerub patoloogiliste kopsukoe muutuste ning suremusega, on tegemist emfüseemi progressiooni hindamiseks sobiva markeriga.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Respreeza'ga ravitud uuringus osalejatel täheldati kopsukoe tiheduse vähenemise püsivat aeglustumist võrreldes platseebot kasutanutega:</p> <p>Kopsude totaalkapatsiteedi (TLC) juures Statistiliselt oluline erinevus Funktsionaalse reservkapatsiteedi (FRC) juures Erinevus ei saavutanud statistilist olulisust</p> <p>FRC ja TLC juures kombineeritult Erinevus ei saavutanud statistilist olulisust</p> <p>RAPID uuringus ilmnenud Respreeza kasulik mõju võrrelduna platseeboga leidis kinnitust ka jätku-uuringus.</p> <p>Kokku 4 aastat väldanud AAT asendusravi uuring näitas, et AAT asendusravi aeglustab emfüseemi progressiooni ja on seega haigust modifitseeriv sõltumata sellest, millal raviga alustatakse.</p> <p>Siiski, vaatamata sellele, et hilinevad ravialgusega haigete grupi isikud demonstreerisid statistiliselt olulist ravivastust, kopsukoe kadu, mis oli tekkinud platseebo perioodis, ei olnud võimalik enam tagasi pöörata. Viimane fakt kinnitab veelkord varase ravi alustamise vajadust.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teiseste eesmärkidena hinnati RAPID RCT ja RAPID OLE mitmeid funktsionaalseid ja sümptomaatilisi tulemusnäitajaid (nt ägenemiste arv, ägenemiste kestus ja raskusaste, FEV1, AAT kontsentratsioon, elukvaliteet ja ohutus).</p> <p>Ägenemiste sagedus ja raskus, kopsufunktsioon, hinnang elukvaliteedile, emfüseemi progressiooni vältimiseks vajalik AAT plasmakontsentratsioon objektiviseerivad AAT-KOK haiguse kulgu käesolevalt kasutatava ravi foonil</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>RAPID-RCT uuringus leiti statistiliselt oluline erinevus AAT kontsentratsioonis, kus Respreeza tõstis oluliselt AAT kontsentratsiooni võrreldes platseeboga.</p> <p>Kontsentratsioon püsis uuringu vältel stabiilne. Post-hoc analüüs leidis pöördvõrdelise seose kopsukoe tiheduse aastase vähenemise ja seerumi AAT kontsentratsiooni taseme vahel</p>

	<p>AAT asendusravi 60 mg AAT nädalas tagab seega ühtlase kaitsva AAT plasmakontnsteratsiooni taseme.</p> <p>Teised tulemusnäitajad vastavad uuringutes kirjeldatuga.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses ära märgitud kõrvaltoimed ühtivad artiklites väljatoodud kõrvaltoimetega ning on vastavuses ravimiameti ravimomaduste kokkuvõtetes esinevate loenditega.

Juhin tähelepanu järgmistele asjaoludele, mida peaks täiendavalt arvesse võtma ja millele ei ole taotluse nimetatud osas viidatud:

Selektiivse või raske IgA puudulikkusega patsientidel, kellel on IgA-vastased antikehad, on suurenenud risk ülitundlikkusreaktsioonideks-, sh anafülaktiliste reaktsioonide tekkimiseks. Respreeza võib sisaldada jälgedena mikrokogustes IgA-d. (5,9,17). Enne AAT asendusravi peaks ravi vajavaid isikuid uurima immunoglobuliin A puudulikkuse suhtes, mille kinnitumisel on AAT asendusravi vastunäidustatud, juhul, kui esinevad immunoglobuliin A vastased antikehad.

Kuni ko ajani on AAT asendusravim saadud inimese vereplasmast. Vaatamata sellele, et ei ole raporteeritud ühtegi hepatiidi ega ka HIV infektsiooni juhtu, on soovitatav AAT asendusravi vajavad isikud kontrollida hepatiitide suhtes ning viia läbi immuniseerimine A ja B hepatiidi suhtes (16, 17)

Respreeza sisaldab ligikaudu 1,9 mg (< 1 mmol) naatriumit 1 ml valmislahuse kohta. Sellega tuleb arvestada piiratud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (17).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses on olemas tõenduspõhised andmed, mis pärinevad randomiseeritud kontrollitud uuringust ning metanalüüsist (1,2,19).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

AAT asendus on ainus AAT-KOK haigust modifitseeriv, st kopsukoe hävimist pidurdav ravimeetod, millele alternatiiv puudub. AAT asendusravi aeglustab elukvaliteedi halvenemist säilitab pikemalt töövõime ja ning parandab elulemust. AAT-KOK haiguse ravis tarvitatakse kõiki mitte AAT-KOK haiguse ravis ettenähtud ravimeid (GOLD 2019, (4), kuid nende mõju haiguse progresseerumise aeglustamisel on lühiajaline ning tagasihoidlik. Sõltuvalt haiguse raskusest on rakendatavad lisaks veel kodune hapnikravi, ning väga valitudel kopsuhaiguste vähendamise kirurgia ja kopsusiirdamine- viimati nimetatute vajadust AAT asendusravi korral ei pruugi tekkida.

Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotletav teenus põhineb AAT-KOK haigust ja mitte AAT-KOK haigust käsitleva mitme ravijuhise konsensuslikel otsustel: GOLD COPD ravijuhis 2019, Alpha-1 Foundation ravijuhis (2016), Saksamaa COPD ravijuhis (2018), Hispaania COPD ravijuhis (2017), Tšehhi COPD ravijuhis (2013) (4,8, 10, 11, 12).

7. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Esitatud andmed ja tegevused on kohased ja teostatavad. Esitatud kuluandmed on adekvaatsed

8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

- 8.1. Tervishoiuteenuse osutaja- nõustun taotluses kirjeldatuga
- 8.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp nõustun taotluses kirjeldatuga
- 8.3. Raviarve eriala nõustun taotluses kirjeldatuga
- 8.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks nõustun taotluses kirjeldatuga
- 8.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus nõustun taotluses kirjeldatuga
- 8.6. Teenuseosutaja valmisolek nõustun taotluses kirjeldatuga

9. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed on piisavad, nõustun taotluses kirjeldatuga

10. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed. Parandusettepanek taotlusele nr 1343, mille alusel 1 ravijuht = 4 teenust on korrektne. Teenuse prognoos on õige ja asjakohane

11. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

- 11.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule- nõustun taotluses esitatuga, lisaks tulevad infektsioonhaiguste analüüsid ja vajadusel immuniseerimine
- 11.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule- nõustun taotluses esitatuga
- 11.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?- nõustun taotluses esitatuga, alternatiiv puudub
- 11.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?- nõustun taotluses esitatuga, kõik on esmajuhud
- 11.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.- nõustun taotluses esitatuga
- 11.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.- nõustun taotluses esitatuga
- 11.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele- nõustun taotluses esitatuga, töövõime paraneb, töövõimetus lüheneb

12. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Nõustun taotluses esitatuga, patsiendi omaosalus ei ole raviteenus maksumusest tulenevalt tõenäone

13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.

Nõustun taotluses esitatuga

14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Nõustun taotluses esitatuga- raviteenuse saaja peab olema loobunud suitsetamisest vähemalt kuus kuud ning jääma suitsuvabaks ka edaspidi

15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nõustun taotluses esitatud ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumitega.

16. Kokkuvõte

AAT asendusravi on kasutuses kogu maailmas AATD haigetel, kellel on sümptomaatiline progresseeruv kopsuemfüseem (AAT-KOK) ning raske või vahelmise riskiga AATD genotüüp tsirkuleeriva alfa-1 proteaasi madala (emfüseemi eest mittekaitsva) hulga, < 11µmol/l. *ATS/ERS (2003)* näeb asendusravi ette mittesuitsetavatele ja mitte PI*MZ genotüübiga sümptomaatilistele haigetele, kellel FEV₁ on 35-65% eeldatavast. Märksa hilisem *Alpha-1 Foundation* ravijuhis (2016) seab asendusravi määramisel vaid FEV₁ ülempiiri, mis on ≤ 65% eeldatavast ja jätab võimaluse langetada raviotsusi mittesuitsetavate ja mitte PI*MZ genotüübiga isikute osas ka väljaspool etteantud FEV₁ piirmäära (ehk siis ravida mõõduka raskusega või kergeid AAT-KOK haiged, kellel FEV₁ > 65%.eeldatavast). Veelgi hilisem, 2017a avaldatud *ERS Statement*, ei piira sümptomaatilistel mittesuitsetavatel AAT-KOK haigetel FEV₁ üldse, kuid välistab ravisaajate seas lisaks PI*MZ ka PI*SZ genotüübiga isikud.

FEV₁ püsib suhteliselt kaua heal tasemel, langusega muutus toimub alles kopsukoe olulise vähenemise korral. Seega on nii, et FEV₁, mida kasutame obstruktsiooni esinemise ja selle raskuse hindamisel, ei kajasta haiguse tegelikku ja pidevat süvenemist ning pole seetõttu emfüseemi korral sobivaim marker. Mõnevõrra paremini sobituvad haiguse süvenemist, elukvaliteedi langust ja suremuse riski kajastama teised markerid nagu kopsukoe difusioonivõime langus ja kopsutiheduse muutus kompuutertomograafilisel uuringul. Paraku on ka siin omad tehnilised (standartiseeritus), ohutuslikud (kiirguskoormus) ning majanduslikud (maksumus) piirangud.

On esitatud arvamusi, et AAT asendusravi läbi viimisel ei peaks olema piiranguid FEV₁ näol (seda on viimane ERS juhise ka silmas pidanud). Teame, et > 65% FEV₁ väärtustega AATD isikute seas on neid, kelle kopsuhaigus võib kiiresti progresseeruda ja kelle puhul just varasel asendusravil võiks olla määrav tähtsus. Samamoodi ei saa tähelepanuta jätta AATD isikuid, kelle FEV₁< 30% ja kelle FEV₁ jätkuv langus on märkimisväärsest kopsukoe kahjustusest tingituna aeglane (st ei täida kiire languse kriteeriumeid), kuid kelle kopsude difusioonivõime langus ning sümptomite rohkenemine jätkuvad. On kindel, et mingi osa väga raske püsiobstruktsiooniga haiged võiksid kasu saada AAT asendusravist, lükates nimetatud ravi abil edasi enne pensioniiga töölt kõrvalejäämise, kopsumahu vähendamise ja kopsusiirdamise vajaduse. Kopsumahu kirurgiline vähendamine ning endobronhiaalsed tehnikad ei ole AAT-KOK korral KOK haigetega samaväärse tõhususega. AAT puuduse korral on koilide, klappide paigaldamisel suurem infektsioonirisk võrreldes mitte AAT-KOK emfüseemi haigetega. Juhul, kui tänu AAT asendusravile elavad AAT-KOK haiged kopsusiirdamise ülemisele vanusepiirile vastava eani, saame potentsiaalselt alles jäävate doonororganitega abistada teisi, sh ka nooremaid lõppstaadiumis kopsuhaiguse faasi jõudnud, kellele siirdamine oleks ainus elupäästev meetod.

AAT asendusravi vajavad ja sobivad haiged tuleb välja valida spetsialistide poolt teatud jälgimisperioodi järgselt, kui on tõendust leidnud AAT-KOK haigusest johtuva emfüseemi progresseerumine ning pole vastunäidustusena ülitundlikkusreaktsioone ravimi koostisainetele, immuunoglobuliin A puudust, AAT- maksakahjustust ja vähem kui kuus kuud kestnud suitsuvaba seisundit. AAT asendusravi vähendab kopsukoe proteolüütilist lagunemist, aeglustab seeläbi emfüseemi süvenemist, vähendab AAT-KOK haiguse ägenemise sagedust ja raskust, elukvaliteedi langust ning suremust. Praegune KOK haiguse ravistandard, mida kasutatakse ka AAT-KOK ravis, ei paku haigetele eelpoolnimetatud võimalusi.

Kuni käesoleva ajani ei ole olemas päris täpseid reegleid, mille kohaselt AAT asendust alustada või lõpetada (need on täpselt määratletud kliinilistes uuringutes) ja milliseid surrogaatmarkereid emfüseemi ja selle progressioonil hindamisel ning millise sagedusega tuleks kasutada. Ravi vaieldamatuks läbiviimise eelduseks on AATD isiku jäämine suitsuvabaks ning nõusolek käia iganädalaselt ravimiinfusioone saamas. Vaatamata sellele, et ravijuhistes on üheselt kehtestatud annustamise standard 60 mg AAT nädalas, on kliinilistest uuringutest teada, et ka 120 mg üle nädala (vähemalt lühiajaliselt, nt puhkuse ajaks) võiks olla AAT manustamisel alternatiiviks. AAT manustamine kodus, miks ka mitte ravimi isemanustamise teel (mudel töötab trombofiilia ja päriliku ning omandatud angioödeemiga haigetel), võiks AAT asendusravi tulevikujuhistes ja reaalelus kindlama koha leida.

Kokkuvõtvalt- raviteenuse taotleja on koostanud äärmise põhjalikkusega ülevaatliku, kuid tõendusele tugineva dokumendi, mille kohaselt on ettepanek rakendada AAT asendusravi Eestis märksa rangematel alustel, kui suuremas osas teenuse taotluse ja selle hinnangu koostamiseks kasutatud ravijuhistes. Ravinäidustust on täiendatud kliiniliste uuringute eeskujul ravialustamise ja lõpetamise kriteeriumitega.

Vaatamata sellele, et tegemist on kalli raviga (aastane kulu on idiopaatilise kopsufibroosi haige ravikuludega pea võrdne), on AAT asendusega võimalik ravimatust haigusest teha ravitav ja kontrollitav haigus.

Teen ettepaneku kinnitada tervishoiuteenus taotluses esitatud kujul:

Intravenoosset asendusravi α_1 -antitrüpsiiniga (AAT-ga) alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel täiskasvanud patsientidel kõikide järgmiste tingimuste täitumise korral:

- 1) Patsiendil on raskekujuline pärilik AAT puudulikkus (määratud nii genotüübiliselt kui fenotüübiliselt [näiteks PiZ/Z fenotüüp või muud haruldased puudulikkust determineerivad variandid] ning defineeritud kui seerumi AATD tase $<11 \mu\text{mol/L}$ ($<600 \text{ mg/L}$) ja on välja kujunenud ning kopsuarsti poolt diagnoositud sellest tingitud emfüseem ja/või bronhiektiaasid või esineb nekrotiseeriv pannikuliit;
- 2) postbronhodilatoorne FEV₁ on emfüseemist tulenevalt $\geq 30\%$ eeldatavast ja 12 kuu FEV₁ langus ületab 50 mL;
- 3) patsient on ≥ 18 aastane;
- 4) patsient ei suitseta;
- 5) patsiendil on eelnevalt esinenud õhupuudust ja/või kopsuhaiguse ägenemist;
- 6) patsient on andnud nõusoleku oma andmete kaasamiseks Eesti või rahvusvahelisse AATD registrisse;

Patsiendid, kes jätkavad suitsetamist ja/või kelle 12-kuu FEV₁ langus on $<50 \text{ mL}$, ei ole asendusraviks sobilikud.

Ravi lõpetamise kriteerium: „Kui 1 aasta möödumisel ravi alustamisest inimese AAT’ga (kood ***R) ei ole vähemalt kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul patsiendil esineva kopsuemfüseemi progresseerumine ravi tulemusel kliiniliselt oluliselt pidurdunud, võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi, päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust

ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga, lõpetatakse ravi selle preparaadiga.“

17. Kasutatud kirjandus

1. Chapman KR et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015, Jul 25;386(9991):360-8.
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673615608601?token=54D82483F985D4DA547F5CD2A18B0AEEBB50868C4349A08D1D4E47BC601F94DFF05A4C1BDFED4E77887C63AB76AFC2D1>
2. McElvaney NG et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017, Jan;5(1):51-60
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916480>
3. https://www.kliinikum.ee/kopsukliinik/pildid/kolleegile/kopsusiirdamise_juhendid/Kopsutransplantatsiooni_juhend_Nidustused_ja_vastunidustused.pdf
4. Vogelmeier C et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report.
<https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
5. Brantly ML et al. Intravenous alpha-1 antitrypsin therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: the current state of the evidence. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(1):100-114.
<https://journal.copdfoundation.org/Portals/0/JCOPDF/Files/Volume6-Issue1/JCOPDF-2017-0185-Brantly.pdf>
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS). 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, Oct 1;168(7):818-900.
https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.168.7.818?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&#readcube-epdf
7. Vidal R et al. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency
Arch Bronconeumol 2006, Dec; 42 (12):645-659
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178069>
8. Miravittles M et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017 Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017, Jun;53(6):324-335.
<https://www.archbronconeumol.org/en-pdf-S1579212917301350>
9. Casas F et al Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic pulmonary obstructive disease: an update. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Nov 28];51(4):185-92
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526295/#ref14>
10. Sandhaus RA et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016, Jun 6;3(3):668-682
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556762/pdf/JCOPDF-3-668.pdf>
11. Vogelmeier C et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology. *Pneumologie*. 2018, Apr;72(4):253-308.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523017>

12. Koblizek V et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Jun;157(2):189-201.
<https://biomed.papers.upol.cz/pdfs/bio/2013/02/13.pdf>
13. Marciniuk DD et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2012 Mar-Apr; 19(2): 109–116.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3373286/pdf/crj19109.pdf>
14. Craig TJ, Henao MP. Advances in managing COPD related to α_1 -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder. *Allergy.* 2018 Nov;73(11):2110-2121
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6282978/pdf/ALL-73-2110.pdf>
15. Ferrarotti, I et al. Update on α_1 -antitrypsin deficiency. *Breathe* 2018;14:e17-e24;
<https://breathe.ersjournals.com/content/breathe/14/2/e17.full.pdf>
16. Tonelli AR, Brantly MR. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis.* 2010 Oct;4(5):289-312
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1753465810373911>
17. Respreeza. Summary of product characteristics
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190131143767/anx_143767_en.pdf
18. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet.* 2005; Jun 25-Jul 1;365(9478):2225-2236
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605667815?via%3Dihub>
19. Edgar RG et al. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 May 2;12:1295-1308.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5422329/pdf/copd-12-1295.pdf>
20. Green MC. Proteases and antiproteases in chronic neutrophilic lung disease – relevance to drug discovery. *Br J Pharmacol.* 2009, Oct; 158(4): 1048–1058.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2785526>
21. Jonigk D et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of α_1 -antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:15007–15012.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975926>
22. Churg A et al. α_1 -Antitrypsin suppresses TNF- α and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37:144–151.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395890>
23. Lockett AD et al. Effect of cigarette smoke exposure and structural modifications on the α_1 -antitrypsin interaction with caspases. *Mol Med.* 2012;18:445–454.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356416/>
24. Mulgrew AT et al. α_1 -antitrypsin polymerizes in the lung and acts as a neutrophil chemoattractant. *Chest* 2004;125:1952–1957.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136414>
25. Alam S et al. Oxidation of Z α_1 -antitrypsin by cigarette smoke induces polymerization: a novel mechanism of early-onset emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:261–269
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971880>
26. Ferreira TC et al. Increased prevalence of the alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency-related S gene in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Med Virol* 2014; 86:23–29
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122823>
27. Sandström CS et al. An association between type 2 diabetes and α_1 -antitrypsin deficiency. *Diabet Med* 2008;25:1370–1373
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1464-5491.2008.02584.x>

28. Madar T, et al. Low levels of circulating alpha-1 antitrypsin are associated with spontaneous abortions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1782–1787
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650930>
29. Twina G et al. Lower circulation levels and activity of α -1 antitrypsin in pregnant women with severe preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2667–2670
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22746289>
30. Hannaway MG et al. The effect of α ₁-antitrypsin deficiency combined with increased bacterial loads on chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: A prospective, parallel, controlled pilot study *J Adv Res*. 2016 Nov; 7(6): 1019–1028.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5106446/pdf/main.pdf>
31. Tanash AH et al. The Swedish α ₁-Antitrypsin Screening Study: Health Status and Lung and Liver Function at Age 34. *Ann Am Thorac Soc* Jun 2015 Vol 12, No 6, pp 807–812
<https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.201410-452OC>
32. Lara B et al. Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency; Comparison of the Characteristics of PISZ and PIZZ Individuals. *COPD*. 2015 May;12 Suppl 1:27-31
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25938288>
33. De Sarres FJ, Blanco I. Prevalence of α -1 antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ and PI*ZZ: a comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis*.2012; 6:277-295
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933512>
34. DeMeo D, et al. Alpha-1-Antitrypsin deficiency 2: Genetic aspects of α (1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004;59(3):259-64.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1746953/>
35. Sveger T. Liver disease in α ₁-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976;294:1316–1321
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1507062/>
36. Stockley RA et al. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J* 20017; 29: 582-586
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329492>
37. Dahl M et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in α ₁-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002;136:270–279
<https://annals.org/aim/article-abstract/715128/change-lung-function-morbidity-from-chronic-obstructive-pulmonary-disease-1>
38. Thun GA et al. SERPINA1 PiZ and PiS heterozygotes and lung function decline in the SAPALDIA cohort. *PLoS One* 2012;7:e42728
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0042728&type=printable>
39. Miravittles M et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α ₁-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*.2017 ,Nov 30;50(5).
<https://erj.ersjournals.com/content/erj/50/5/1700610.full.pdf>
40. Sherrill DI et al. Continuous longitudinal regression equations for pulmonary function measures. *Eur Respir J* 1992; 5(4): 452-462
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1563504>
41. Tager LB et al. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev. Respir Dis* 1988;138 (4): 837- 849
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3202458>
42. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49-59 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655706>

43. Fährdrich S et al. Exacerbation and duration of smoking abstinence are associated with the annual loss of FEV1 in individuals with PIZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir.Med* 2017; 129: 8-15
[https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(17\)30153-1/pdf](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(17)30153-1/pdf)
44. Vestbo J et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *NEJM* 2011; 365 /13): 1184-1192
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991892>
45. Stockley RA et al. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience on order to provide patient centered management? *International J of COPD*,2016;11:1745-1756.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4976906/>
46. Sorrels S et al. SPARTA clinical trial design: Exploring the efficacy and safety of two dose regimens of alpha1-proteinase inhibitor augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Resp Med* 2015; 109:490-499
[https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(15\)00043-8/pdf](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(15)00043-8/pdf)