

Alfa-1 antitrypsin deficit – charakteristika, diagnostika, sledování a terapie pacientů v rámci České republiky

Libor Nevoránek, Marek Kvarda, Matyáš Wanke, Jiří Ruta, Vladimír Koblížek

Centrum pro deficit alfa-1 antitrypsinu, Plicní klinika FN a LF UK Hradec Králové

Deficit alfa-1 antitrypsinu (AATD) je jednou z nejčastějších dědičných genetických poruch dospělých na světě postihující kromě funkce plic i jaterní tkáň a zřídka kůži. Stále se jedná o diagnózu, která je výrazně poddiagnostikovaná (1, 2). Poprvé byla popsána před více než 60 lety vědci ve švédské univerzitě Lund a je způsobena poruchou genu pro inhibitory serinových proteáz skupiny A1 (SERPINA1, chromozom 14q32.13, wild type M), který kóduje vznik alfa-1 antitrypsinu (AAT), nejdůležitější antiproteázy v plicích (3). Při AATD dochází k vytváření menšího množství AAT, k vytváření neplnohodnotného AAT nebo k produkci AAT nedochází. Nedostatečná/nesprávná tvorba AAT v játrech vedoucí k nižší sérové hladině, logicky vede ke snížení jeho koncentrace v plicích, což způsobuje časnější vznik panacinarního emfyzému, bronchiektázií (BE) a následně i vznik chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN, COPD). Případné hromadění defektních proteinů v játrech vede v dětství k cholestáze, v pozdějším věku ke zvýšení rizika jaterní cirhózy či dokonce karcinomu (CA) jater. Výše uvedená plicní postižení jsou způsobena převahou proteáz nad účinkem inhibitorů serinových proteáz, jejichž tvorba je u nosičů defektních alel nedostatečná (4–6). Kouření vede k zásadnímu urychlení patologických procesů v plicích, které probíhají také u nekouřící populace s AATD, avšak výrazně pomaleji než u kuřáků. Hlavně u nositelů homozygotní varianty PiZZ a Pi00 (Pi – proteinázový inhibitor) vede kouření poměrně záhy k těžkému snížení hladiny AAT v séru. Cílem současného přístupu k pacientům s AATD je časná diagnostika onemocnění, sledování v čase a správné načasování terapie včetně augmentace (4, 7, 8).

Klíčová slova: deficit alfa-1 antitrypsinu, SERPINA1, CHOPN, kouření.

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency – Characteristics, Diagnosis, Monitoring and Therapy of Patients in the Czech Republic

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is one of the most common inherited genetic disorders in adults worldwide, affecting not only lung function but also liver tissue and, rarely, the skin. It is still a significantly underdiagnosed diagnosis (1, 2). First described more than 60 years ago by scientists at Lund University in Sweden, it is caused by a defect in the serine protease inhibitor group A1 gene (SERPINA1, chromosome 14q32.13, wild-type M), which codes for the production of alpha-1 antitrypsin (AAT), the major antiprotease in the lungs (3). In AATD, less AAT is produced, insufficient AAT is produced, or no AAT is produced. Inadequate/faulty AAT production in the liver leading to lower serum levels, logically leads to lower AAT concentrations in the lungs, causing earlier onset of panacinar emphysema, bronchiectasis (BE) and subsequently chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The eventual accumulation of defective proteins in the liver leads to cholestasis in childhood and to an increased risk of cirrhosis or even carcinoma (CA) of the liver later in life. The abovementioned lung diseases are caused by the predominance of proteases over the effect of serine protease inhibitors, the production of which is deficient in carriers of defective alleles (4–6). Smoking significantly accelerates the pathological processes in the lungs, which also occur in the non-smoking population with AATD, but at a much slower rate than in smokers. Particularly in carriers of the homozygous

PiZZ and Pi00 (Pi - proteinase inhibitor) variants, smoking leads to a relatively early and severe reduction in serum AAT levels. The current approach to patients with AATD is to diagnose the disease at an early stage, monitor the disease over time and determine the correct timing of therapy, including augmentation therapy (4, 7, 8).

Key words: alpha-1 antitrypsin deficiency, SERPINA1, COPD, smoking.

Alfa-1 antitrypsin je protein akutní fáze a inhibitor serinových proteáz s protizánětlivými účinky, který je syntetizován v hepatocytech, odkud je uvolňován do krevního oběhu a odtud se dostává do plic. Aktivita alfa-1 antitrypsinu byla popsána již v padesátých letech 20. století Jacobssonem (9). Hlavní úlohou AAT je neutralizace proteolytických enzymů tvořených nejčastěji neutrofily. AAT chrání plicní parenchym proti působení neutrofilní elastázy (NE), která je hlavním zástupcem serinových proteáz v plicích. AAT za normálního stavu zajišťuje přibližně 90 % celkové antiproteázové aktivity v plicích. Fyziologická sérová hladina AAT se pohybuje v rozmezí 0,9–2,0 g/l. Nerovnováha mezi koncentrací AAT a NE u osob s AATD vede k postupné destrukci plicního parenchymu a následně k časnějšímu rozvoji plicního emfyzému a CHOPN (10, 11).

AATD je genetická porucha s polymorfismem genu SERPINA1. V dnešní době známe již přes 400 variant SERPINA1 genu, z nichž přibližně 120 způsobuje deficit AAT. Onemocnění bylo poprvé popsáno Erikssonem a Laurellem v roce 1963 a jeho projevy jsou způsobeny sníženou hladinou AAT v séru (< 0,9 g/l) nebo strukturálním poškozením AAT, kdy záměna jedné či více aminokyselin vede ke konformačním změnám proteinu a tvorbě polymerů, které se hromadí v hepatocytech a nejsou vylučovány do oběhu. Hromadění polymerů v jaterních buňkách vede k jejich poškození. U raritní varianty Pi00 naopak nedochází k tvorbě AAT. Nejčastěji se AATD projevuje respirační symptomatologií, a to vznikem CHOPN, emfyzému (s či bez CHOPN) nebo vznikem nonCF BE (bronchiektázií bez spojení s cystickou fibrózou) (4, 5).

Epidemiologie

Celosvětová prevalence genotypu PiZZ se odhaduje bezmála na 200 tisíc případů, ale jen malá část těchto pacientů je dosud diagnostikována. Evropská prevalence PiZZ forem se odhaduje na 1/3 500 až 1/6 000 osob v běžné populaci, naopak v rizikové skupině pacientů s CHOPN je prevalence vyšší, přibližně 1/850 pacientů. Postižení je častější u mužů, průměrný věk při prvním stanovení diagnózy AATD se pohybuje kolem 48–52 let u kuřáků a 60–68 let u nekuřáků. Klinické obtíže sledujeme u 1/3 pacientů (jsou manifestní) (8, 12, 13). Formy PiMZ jsou častější, v Evropě se odhaduje prevalence 1/58 osob. Je třeba zmínit, že riziko manifestace respiračních příznaků (CHOPN, emfyzém) u heterozygotů existuje v podstatě jen u těch, kteří jsou aktivními kuřáky nebo bývalými kuřáky. S ohledem na prevalenci kouření tabáku v Evropské populaci nad 15 let dle posledních dat WHO (ČR 34,4 %, Slovensko 30,4 %) nelze v blízké budoucnosti předpokládat pokles prevalence COPD způsobené AATD (12, 14, 15). PiSZ formy se vyskytují méně často v porovnání s výše uvedenou heterozygotní variantou, variabilně s prevalencí od 1/483 v jižní Evropě a po nejnižší výskyt 1/11 818 ve východní Evropě. Z jednotlivých zemí je tato kombinace mutovaných alel nejvyšší v Portugalsku a Španělsku (1/205 a 1/278) (16).

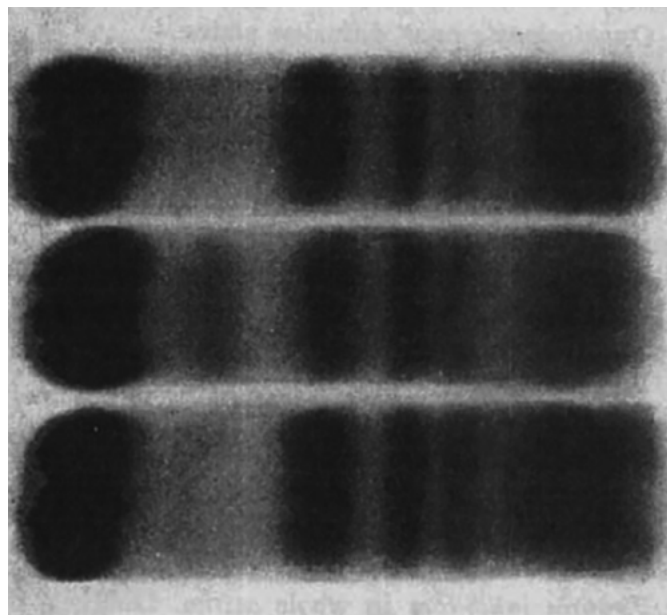
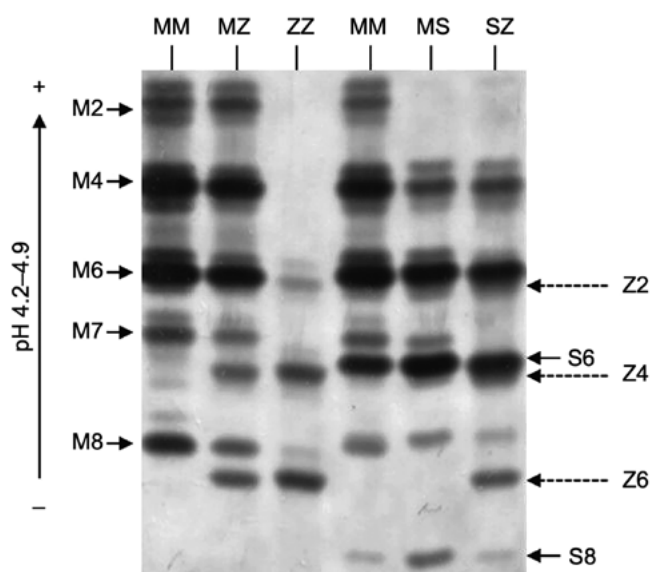
Etiopatogeneze

Plice jsou orgánem s velkým buněčným povrchem a propracovanou obranou proti vnějším i vnitřním vlivům. AATD vede v plicích k nerovnováze mezi proteázami a jejich inhibitory. Proteázy jsou zde neustále vyplavovány přítomnými neutrofily, ve chvíli jejich převahy dochází k autolýze plicního parenchymu a potencování zánětu (5). Rychlost rozvoje změn je ovlivněna v první řadě hladinou AAT v séru a expozicí inhalačním noxám, protože ty dále přímo potencují neutrofilní zánět a vedou ke zvýšené polymeraci AAT typu Z v plicích. Tyto polymery vedou k další chemoatrakci neutrofilů do místa zánětu a jejich aktivaci, což dále vede ke zvýšené produkci N (4, 5). Pozorujeme zvýšený výskyt neutrofilního zánětu v plicním parenchymu u pacientů s AATD ve srovnání se zdravou populací (11).

Genetika

AATD je způsoben mutací genu SERPINA1, který se nachází na 14. chromozomu (14q32.13). Wild type je označována alela M, proto zdravý jedinec nese genotyp PiMM. Zastoupení wild type alel v Evropě čítá přibližně 91,1 %. Nejčastější mutovanou alelou je Z, která způsobuje těžký deficit AAT, s menší frekvencí diagnostikujeme alelu S s mírně sníženou produkcí a alelu null (0) s nulovou produkcí, jiné varianty jsou v naší populaci málo časté. Dědičnost AATD je autozomálně kodominantní a dále je výsledek ovlivněn epigenetickými vlivy (různá exprese obtíží dle zastoupení mutovaných alel ZZ > SZ > MZ > MS > MM), což znamená, že k plným projevům onemocnění je nutné nosičství dvou defektních alel. Heterozygotních forem je více a alely se i kombinují (5, 8, 17). K dnešnímu dni je popsáno více než 400 variant SERPINA1 genu s klinickou významností přibližně u 120 forem. V diagnostice je prvním krokem tzv. nefelometrické stanovení hladiny AAT v séru. Společně s AAT vždy analyzujeme hladinu CRP, abychom vyloučili falešně negativní testy provedené v období akutní fáze zánětu u pacienta. Pokud je hodnota snižena mimo referenční meze, máme v dalším kroku k dispozici stanovení genotypu, fenotypu nebo DNA sekvenace. Výhodou DNA sekvenace je přesné stanovení genotypu včetně raritních forem, avšak nevýhodou je značná finanční náročnost metody. Polymerázová řetězová reakce (PCR) je schopna stanovit i více mutací při jedné PCR reakci za menší náklady. Izoelektrickou fokusací se stanovuje fenotyp AATD, jedná se o přesnější stanovení charakteru produkované bílkoviny separací v gelu dle gradientu pH (Obr. 1 a 2). Právě dle rychlosti migrace jsou produkty pojmenovány od A do Z. Normální je alela M (medium). Limitací této metody je zobrazení pouze produktivních mutací (nezobrazí např. variantu 0) (4, 8, 18).

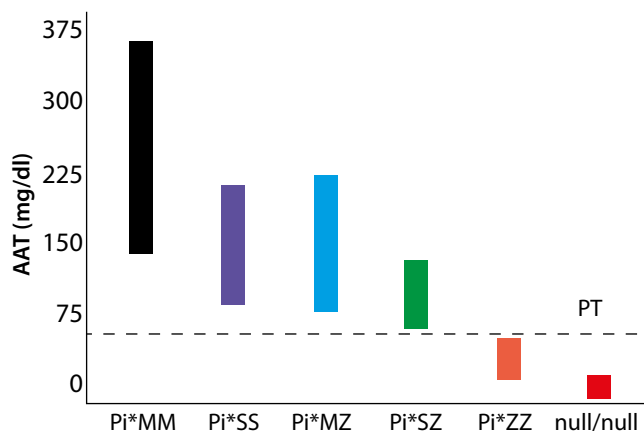
Klinický průběh a prognóza AATD je velmi variabilní. Postižení jednotlivých orgánů se projevuje v různé formě a intenzitě, je přímo závislé na typu genetického defektu (PiMZ < PiZZ/Pi00) a na sérové hladině AAT (obrázek 3 – znázorňuje závislost genotypu na hladině AAT), epi-

Obr. 1. Papírová elektroforéza sérových proteinů u dvou pacientů s AATD a zdravou kontrolou (znázorněna uprostřed) při objevu AATD; převzato z (3)**Obr. 2.** Isoelektrická fokusace s použitím gelu znázorňující AAT fenotypy základních mutací; převzato z (18)

Poznámka: Glykoformy jsou označeny šipkou

genetických faktorech, kuřáckém statusu a dalších environmentálních vlivech. Symptomy se projevují přibližně u 1/3 pacientů s AATD (8).

Nejčastěji pacienti s AATD přichází k lékaři s dušností, kašlem a někdy i pro expektoraci hlenu. U pacientů v dlouhodobé expozici cigaretového kouře pomýšlíme na diagnózu chronické bronchitidy (produktivní kašel alespoň 3 měsíce trvající po dobu 2 let) nebo emfyzému (suchý kašel a námahová dušnost – častější eventualita u AATD). Pokud má pacient obstrukční ventilační poruchu dle funkčního vyšetření plic, poté stav klasifikujeme jako CHOPN s daným klinickým fenotypem. Emfyzém na podkladě AATD je častěji bazální predilekce a má dřívější nástup než emfyzém u pacientů s CHOPN bez AATD. Nekuřáci jsou nežídka vedeni s nesprávnou diagnózou asthma bronchiale (AB) (8, 10, 19). Bronchiektázie (non-CF BE) je rozšíření průdušky provázené chronickým zánětem bez spojením s cystickou fibrózou, projevuje se častým vykašláváním hnisavého sputa ve větší kvantitě, občas můžeme pozorovat i příměs krve ve sputu, část pacientů s BE je asymptomatická. BE prokazujeme přibližně u 25 % pacientů s AATD. U pacientů s nově diagnostikovanými BE bychom vždy měli pomýšlet na možnost AATD, pokud nemáme jiné vysvětlení jejich vzniku (6, 8). Jaterní postižení je méně časté, způsobuje ho hromadění polymerů ATT v endoplazmatickém retikulu hepatocytů nejčastěji u forem PiZZ, dalšími rizikovými alelami jsou Mmalton a Siyam, naopak u nositelů genu Pi00 jaterní postižení nepozorujeme. Již u novorozenců se AATD může projevit protrahovanou novorozeneckou žloutenkou s cholestázou, v dospělosti poté pozorujeme fibrózu jater (u nositelů PiZZ v 20–36 %), s postupem času cirhózu se zvýšeným rizikem hepatocelulárního karcinomu. Společné postižení jater a plic se vyskytuje méně často (1, 19, 20). Dalším projevem je panikulitida, zánětlivé onemocnění podkožního tuku, které se často vyskytuje v asociaci s různými nemocemi včetně AATD. Jedná se o vzácný projev s nízkou incidencí (1,1–0,9 %). Postižení bývá prvním příznakem AATD (preferenčně u PiZZ forem), projevuje se bolestivými ulcerativními kožními lézemi, které vylučují žlutý sekret nebo hnis a mohou nekrotizovat, nejčastěji se vyskytují na končetinách, trupu,

Obr. 3. Závislost sérové hladiny AAT na genotypu AATD; převzato z (19)

Popis: Za protektivní je považována sérová hladina AAT 0,5 g/l, ekvivalentem je 11 umol/l, u pacientů s nižší sérovou hodnotou se zvyšuje riziko plicního postižení

břiše a gluteální oblasti, častěji u žen (71 %), někdy se může projevit jako systémové onemocnění s pleurálním výpotkem, anasarkou a trombózou (17, 21). AATD se také v některých případech vyskytuje u pacientů s vaskulitidami asociovanými s pozitivitou autoprotilátek proti cytoplazmě neutrofilů (c-ANCA). Častěji pozorujeme asociaci positivity autoprotilátek proti proteináze 3 (anti-PR3) s alelami Z a S, jejich prevalence se v této skupině pacientů pohybuje mezi 5,6–17,6 % dle dosud provedených studií (21).

Aortální aneuryzma je méně častou extrapulmonální komorbiditou AATD (22). Pacienti s AATD mají častěji sekundární úzkosti a deprese (23). Závažný deficit AATD je také rizikovým faktorem ke vzniku tromboembolismu (24). Dosud nebyla zaznamenána vyšší prevalence ischemické choroby srdeční a osteoporózy u pacientů s AATD (25).

Péče o pacienty s AATD

Potenciálním benefitem včasné diagnostiky pacientů s AATD je včasná prevence kouření, omezení příjmu alkoholu, zamezení rizikových

povolání, případně včasné zahájení augmentační terapie. K cílenému testování bychom měli indikovat jedince s emfyzémem plic (preferenčně s bazálním panlobulárním), všechny pacienty s CHOPN/COPD (absolutně nutné u časně vzniklých < 40 let), asthma-CHOPN overlap syndromem (ACO) nebo asthma bronchiale s ne plně reverzibilní obstrukcí, asthma bronchiale vzniklé v dospělosti, nově narozené děti s prolongovaným ikterem, dále pacienty s non-CF BE nejasné etiologie, s postižením jater nejasné příčiny, s panikulitidou, c-ANCA pozitivní vaskulitidou (většinou PR3+), dvojčata a děti homozygotů. Měli bychom zvažovat testování rodiny. Pacienty testujeme vždy až po získání souhlasu s genetickým vyšetřením. AATD v reálném světě stanovujeme až se značným odstupem od první manifestace plicního postižení, což je způsobeno mimo jiné i stále malým povědomím o této genetické poruše (4).

Pacient může být odeslán do centra pro AATD praktickým lékařem nebo pneumologem, přičemž v některých státech Evropy je zachycen screeningovým programem či cíleným vyhledáváním. Při prvním vyšetření pacienta je důležitý pečlivý odběr anamnézy se zaměřením na respirační a jaterní onemocnění, která se vyskytla v rodině, dále se ptáme na kuřácký status a v rámci nynějšího onemocnění komplexně pátráme po respiračních obtížích. V dětství nás zajímají recidivující respirační infekce a prolongovaná novorozenecká žloutenka. Provedeme fyzikální vyšetření v plném rozsahu se zaměřením na respirační patologické nálezy a funkční vyšetření plic. Pokud má pacient sníženou hladinu AAT, pak provedeme typizaci dle standardu v daném centru. Dále provádíme vyšetření výpočetní tomografií (CT), ultrasonografií (UZ) břicha včetně elastografie jater. S výhodou je vyplnění dotazníku kvality života (QoL) např. dotazník nemocnice St. George o obtížích s dýcháním (SGRQ) a pacientovi nabídneme vyšetření rodinných příslušníků. Dle závažnosti AATD a typu orgánového postižení dále indikujeme vyšetření hematologem, kožním lékařem, revmatologem/nefrologem, u kuřáků nabídneme intervenci v poradně pro odvykání kouření, zahájíme dechovou rehabilitaci (RHB) a monitorujeme exacerbace. Těžké pacienty bez reakce na jiné léčebné metody s respiračním selháváním včas indikujeme k vyšetření v předtransplantační poradně.

Z laboratorních metod je stanovení sérové hladiny AAT první stěžejní vyšetření v diagnostickém algoritmu. Normální rozmezí se pohybuje mezi 0,9–1,8 g/l, hladinu > 0,5 g/l považujeme za lehký deficit (často formy MZ, MS, M0) a hodnoty < 0,5 jako těžké snížení sérové hladiny AAT (většinou formy ZZ, Z0, 00, SZ). U formy Z je AAT náchylný k polymeraci (15 %), degradaci (70 %) a jen 15 % podléhá sekreci. V případě opakovaně snížených hodnot indikujeme přesnější typizaci (viz. kapitola diagnostika), a to dle standardu centra. (4) V rámci došetření jaterního postižení je vyšetření jaterních transamináz velmi málo senzitivní, proto provádíme kalkulaci multikomponentního prediktivního nástroje Fibrosis-4 (FIB-4) = věk × AST / (PLT × √ALT). Výsledek < 1,45 má vysokou negativní prediktivní hodnotu vyloučení významnější fibrózy jater (2, 26).

Funkční vyšetření plic optimálně provádíme všem pacientům s podezřením na AATD, kde při spirometrii pozorujeme v případě CHOPN ireverzibilní obstrukční ventilační poruchu (FEV1/VC < 70 %), u asthma bronchiale může být stav variabilnější od normálního spirometrického nálezu, přes reverzibilní obstrukční ventilační poruchu a v krajním případě se setkáváme i s ireverzibilní obstrukcí průdušek (zejména u dosud neléče-

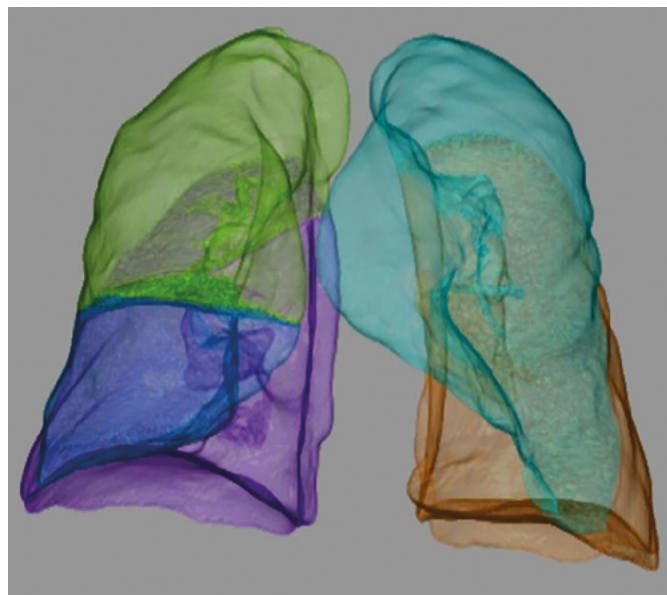
ného stavu). Při hodnocení bodypletygmografie očekáváme hyperinflaci při plicním emfyzému (zajímají nás parametry RV/TLC, RV) a nejvíce senzitivní metodou je měření difúzní kapacity plic, kde očekáváme snížení transferfaktoru (TLco). Snížení plicních funkcí je závislé na hladině AAT v séru (27). Dále funkční vyšetření plic používáme ke sledování progresu onemocnění. Důležitý je parametr FEV1, i když k jeho snížení dochází až v pozdějších stádiích onemocnění. Senzitivnějším a specifitějším parametrem pro emfyzém je TLco. Rychlejší deklinaci plicních funkcí FEV1 (> 50 ml/rok) pozorujeme u pacientů s AATD a závažnými exacerbacemi CHOPN, zde zvažujeme zahájení substituční terapie (28).

Základní zobrazovací metodou k diagnostice respiračních patologií je doposud zadopřední skiagram srdce a plic, ale pro diagnostiku plicního emfyzému bychom měli u každého pacienta s nově diagnostikovaným AATD indikovat CT plic s vysokým prostorovým rozlišením (HRCT). Jeho provedením jsme schopni určit rozsah a druh plicního emfyzému (paraseptální, centrilobulární a panacinární), dále měříme denzitu plic (hraničí je -950 Hounsfieldových jednotek – HU), hodnotíme kompletnost interlobárních fisur, pátráme po suspektních plicních ložiscích, známkách bronchitidy a non-CF BE. K přesnějšímu posouzení úbytku plicního parenchymu v čase při augmentační terapii se nově v rámci studií využívá vyšetření CT denzitometrií, které je v tomto ohledu nejvíce senzitivní a specifické. Nejčastěji stanovujeme parametr PD15, jedná se o 15. percentil – hraniční hodnotu, pod kterou se nachází 15% voxelů s nejnižší denzitou (Obr. 4) (29).

V případě genotypu PiZZ nebo při známkách postižení jater indikujeme UZ břicha a elastografické vyšetření jater k vyloučení jaterní fibrózy. Ve stadiu fibrózy/cirhózy provádíme UZ kontroly každých šest měsíců pro zvýšené riziko hepatocelulárního karcinomu, dále sledujeme klinické příznaky progresu jaterního postižení (únava, žloutenka, ascites), doporučujeme abstinenci alkoholu a vynecháme hepatotoxickou medikaci (4, 26). K měření fyzické zdatnosti používáme šestiminutový test chůze (6MWT) nebo spiroergometrii, kvalitu života sledujeme dotazníky (např. SGRQ).

Léčba

Z plicního pohledu léčíme CHOPN včetně terapie všech signifikantních komorbidit, pacientům pomáháme se zanecháním kouření a indikujeme dechovou rehabilitaci (1, 30, 31). Pokud je indikovaná, pak jedinou doposud známou cílenou terapií AATD je augmentační (substituční) terapie, která je založena na infúzním podání 60 mg AAT/kg (jde o AAT získaný od dárců) zpravidla jednou týdně (4). S jistotou je u pacientů na augmentační léčbě prokázáno snižování rychlosti ztráty plicního parenchymu měřené dle CT denzitometrie a dochází ke snížení akutních exacerbací (32–34). Zatím nejsou silné důkazy o efektu augmentační terapie u heterozygotních forem PiSZ, PiMZ ani u jejího efektu u aktivních kuřáků (35). Časné zahájení terapie je schopno oddálit terminální stadia plicního poškození s nutností transplantace plic (LTX) o několik let (6). V případě indikace augmentační terapie vyloučíme hepatitidy, selektivní IgA deficit (přípravek může obsahovat IgA, což by u pacientů se selektivním deficitem IgA a tvorbou anti-IgA protilátek mohlo vést k nežádoucím reakcím) a mělo by proběhnout přeočkování proti infekčním hepatitidám. Dle dosud dostupných zdrojů je augmentační terapie pro pacienty bezpečná, nicméně jde stále o AAT

Obr. 4. Znárodnění měření denzity plicní tkáně

Popis: barevné odlišení jednotlivých laloků, ve kterých je poté kalkulovaná denzita, prahovou hodnotou je -950HU

Zdroj: RDG klinika FNHK, pacient z centra pro AATD

od dárců (4, 33, 36–39). K augmentační terapii je v České republice nyní dostupný přípravek Respreeza a indikováni k léčbě dle úhradových kritérií (viz Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL) jsou pacienti s CHOPN stadia II–IV (dle spirometrie), kteří splňují následující kritéria: geneticky prokázaný těžký AATD, genotypy PiZZ, Pi00 nebo heterozygotní formy PiSZ a PiMZ, kde je nutno současně prokázat sníženou sérovou hladinu AAT pod $0,5\text{--}0,8\text{ g/l}$, mají hodnotu $\text{FEV}_1 < 60\%$ n.h. a je prokázaná abstinence kouření (40). Dle souhrnu údajů o přípravku (SPC) pro přípravek Respreeza® je indikováno podání udržovací terapie pacientům s optimalizovanou terapií, i přes kterou dochází k progresi plicního onemocnění (deklinace FEV_1 , porušení chůze nebo zvýšení frekvence exacerbací) s cílem zpomalit progresi emfyzému u pacientů s těžkou AATD. V České republice je sledováno přibližně 170 pacientů s těžkou AATD, přičemž augmentační terapie je podávána 55 pacientům (informace od firmy CLS Behring). Indikaci by měl hodnotit pracovník se zkušenostmi s léčbou AATD (41). Podle doporučeného postupu ČPFS by měli být léčeni ti pacienti, kteří splňují následující kritéria:

1. $\text{FEV}_1/\text{VC} < 70\%$ a zároveň $\text{FEV}_1 < 80\%$,
2. $\text{TLco} < 80\%$ nebo se snížením denzity plicní tkáně nebo rychlou deklinací plicních funkcí,
3. absence kouření,
4. hladina AAT by měla být pod $0,5\text{ g/l}$ (6).

Na rozdíl od našich guidelines v ostatních Evropských zemích, USA a Kanadě jsou indikační kritéria k zahájení terapie odlišná (8, 42, 43). Augmentační terapii bychom neměli podávat kuřákům, protože kouření cigaret snižuje efekt terapie. Dále paušálně všem pacientům se selektivním deficitem IgA (slgAD) a pacientům s intolerancí přípravku.

Relativní kontraindikací je dekompenzované srdeční selhání (41). Nežádoucí účinky se zřídka mohou projevit jako anafylaktická reakce nebo dekompenzace srdečního selhání, dále častěji pozorujeme po-

city zimnice, vyrážku, únavu, nauzeu a zvracení. I přes tyto účinky je na augmentační terapii nahlíženo jako na bezpečnou, proto je v některých zemích Evropy možné podávat augmentační terapii i v domácím prostředí (41, 44). Domácí podání výrazně zlepšuje parametry kvality života léčených pacientů (1, 44). V rámci prevence doporučujeme vakcinaci proti chřipce, pneumokoku, covidu-19 a *Bordetella pertusis*. U pacientů s jaterním postižením je dále doporučena vakcinace proti hepatitidě typu A a B, tetanu a herpes zoster (6, 8). Pacienti s CHOPN profitují z dechové a pohybové rehabilitace, kterou se snažíme předejít dekomenci a zlepšujeme toleranci námažové dušnosti. Pravidelné cvičení vede k zesílení svalů a zvýšení jejich vytrvalosti, dále k lepší toleranci fyzické zátěže a k redukci svalové únavy, zlepšuje QoL a snižuje anxieta (45–47). Pacienti s rozsáhlým emfyzémem trápí dušnost, která je způsobena útlakem zdravého plicního parenchymu částí plic poškozené emfyzémem s hyperinflací. U selektované skupiny pacientů s CHOPN může utlumení funkce více postižené části plic (operačně nebo pomocí bronchoskopických metod) vést ke zlepšení kvality života, redukci symptomů, zvýšení tolerance fyzické zátěže a možná i ke snížení mortality. Využíváme k tomu volumredukční techniky, protože chirurgické metody se na poli AATD ukázaly jako méně efektivní, jsou vhodné u pacientů s predilekcí emfyzému v apikálních částech plic. Predilekce emfyzému plic je rozdílná u jednotlivých genotypů, kdy u PiSZ pozorujeme větší míru postižení horních laloků (43 %) ve srovnání s genotypem PiZZ (14 %) (25). PiSZ se tak někdy podobá klasické CHOPN u osob bez AATD. Zde využíváme metod bulektomie, což je resekce velkých bul stlačujících větší části zdravé plic. Indikací bulektomie je rozsah postižení dosahující minimálně 1/3 hemitoraxu. Další chirurgickou metodou je volumredukční operace plic (LVRS), což je operační metoda sloužící k redukci hyperinflace v důsledku resekce horních částí plic (47). V dnešní době je i u osob s AATD patrný příklon k bronchoskopické volumredukci (BLVR) – (čehož docílíme zejména zavedením endobronchiálních chlopní, méně využíváme coiling, tmelení nebo horkou páru). Obecná metodika BLVR spočívá v cíleném navození atelektázy v místě maxima emfyzému, a tím k uvolnění tlaku (redukci hyperinflace) na okolní zdravější plicní tkáň. Optimální kandidát pro bronchoskopické volumredukční metody je pacient s heterogenním emfyzémem a celistvými fisurami mezi laloky. Před zavedením chlopní je nutné vyloučit excesivní dynamický kolaps dýchacích cest (EDAC) nebo bronchomalacii (BM) a rovněž excesivní produkci hlenu v dolních dýchacích cestách. Výskyt komplikací není velký, pneumotorax (PNO) se po výkonu vyskytuje u cca 10 % pacientů, ve stejném procentu je i následná nutnost bronchoskopické revize (48, 49). Indikace všech výše uvedených léčebných variant by měla být vždy probrána v rámci debaty multidisciplinárního týmu (4). V případě rozvoje respirační insuficience I. typu nebo v rámci zařazení pacienta na čekací listinu (WL) k transplantaci plic (LTX) indikujeme dlouhodobou domácí oxygenoterapii (DDOT), při rozvoji respirační insuficience II. typu nebo při hypoventilaci indikujeme domácí neinvazivní ventilační podporu (dNIVP) (6). Transplantace plic je stále častěji využívanou léčebnou metodou u pacientů s terminálním postižením plic a výrazně zlepšuje kvalitu života pacientů s AATD. U pacientů s postižením plic a jater je možností kombinovaná transplantace plic a jater, výhodou tohoto přístupu je normalizace sekrece AAT. Indikací

k zamyšlení nad zařazením pacienta na WL LTX pro emfyzém plic je BODE index nad 5 bodů, k samotné transplantaci plic je BODE 7–10 bodů nebo alespoň splnění jednoho z následujících bodů: hospitalizace pro exacerbaci s hyperkapnií ($pCO_2 > 50$ mm Hg), plicní hypertenze či cor pulmonale navzdory oxygenoterapii, FEV1 pod 20 %, TLC pod 20 % nebo homogenní distribuce emfyzému (4, 8, 47, 50–52).

Prognóza onemocnění: je ovlivněna více faktory, nejdůležitějším je genotyp AATD (vyšší riziko u PiZZ a Pi00), velmi zásadní je míra expozice inhalačním noxám, dále závisí na počtu exacerbací základní choroby a dalších komorbiditách (7). Pacienti s těžkým AATD mají špatnou prognózu se zkrácenou dobou přežití v případě, že jsou kuřáci. Nejčastější příčinou úmrtí je emfyzém (45 %) a onemocnění jater (28 %) (53). Nejvyšší mortalitou je zatížena skupina kuřáků s respiračními obtížemi při záchytu AATD, oproti nekuřákům bez známek plicního postižení. Výrazně nejnižší přežití pozorujeme u kuřáků s pozdním záchytem AATD při již rozvinutých respiračních obtížích. Transplantaci plic dle dostupných dat ve vyspělých zemích podstoupí bezmála 60 % pacientů (54). Zdá se, že neefektivnější prevencí by bylo včasné vyhledání pacientů s těžkým AATD, nejlépe ve věku, než začnou kouřit cigarety, protože aktivní kuřáci mají téměř nulové desetileté přežití (55).

Závěr

Deficit alfa-1 antitrypsinu je geneticky podmíněné onemocnění s nízkou prevalencí a vysokou variabilitou projevu. Protože jde

o vzácné onemocnění (anglicky orphan diseases) je důležité sdílet klinická data o všech pacientech napříč centry, které se o AATD zajímají. Naším cílem je včasnost a přesnost diagnostiky a terapie všech pacientů s AATD s přihlédnutím k individuálním rysům onemocnění každého z nich. (56) Dosud nejsou jednotné názory na metodiku sledování progresu onemocnění, na vhodnou strategii augmentační terapie včetně jejího optimálního načasování. Nefarmakologicky lze AATD nejlépe ovlivnit přísnou prevencí kouření u všech postižených (důležité zejména u mladistvých), nekouření působí jako prevence případného časného rozvoje CHOPN (COPD) u pacientů s AATD (57). Na poli terapie AATD je nadále stěžejní včasná diagnostika a zahájení augmentační terapie, která je schopná zpomalit vývoj emfyzému a snad i prodloužit život nemocných. Prozatím nejsme schopni efektivně reparovat emfyzémem již poškozenou plíci. V terminálních fázích onemocnění jsme odkázáni na BLVR, DDOT a následně na LTX, na které bychom neměli zapomínat. Ke zlepšení situace je důležité zvýšení informovanosti v odborné ale i laické společnosti. Je žádoucí dále rozvíjet možnost podání terapie v pneumologických ambulancích (mimo centra) a podporovat rozvoj domácího podání přípravků s obsahem AAT. Častým limitem zahájení a pravidelné celoživotní podávání augmentační terapie je právě dlouhá dojezdová vzdálenost pacientů do center. Pečlivé vyhledávání a eventuální sledování komorbidit je nezbytné, projevují se variabilně a mohou zásadně ovlivnit projevy nemoci (58).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Horváth I, Canotilho M, Chlumský J, et al. Diagnosis and management of α 1-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey. *ERJ Open Res.* [Internet]. 2019 Feb 10;5(1):00171-2018. Available from: <https://doi.org/10.1183/23120541.00171-2018>.
- Miravittles M, Turner AM, Torres-Duran M, et al. Clinical and functional characteristics of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency: EARCO international registry. *Respir Res.* [Internet]. 2022 Dec 16;23(1):352. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02275-4>.
- Laurell CB, Eriksson S. The Electrophoretic α 1-Globulin Pattern of Serum in α 1-Antitrypsin Deficiency. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* [Internet]. 2013;10:3-8. Available from: <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.771956>.
- Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* [Internet]. 2017;50. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>.
- Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med.* [Internet]. 2020;382(15):1443-55. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1910234>.
- Kolek V. Doporučené postupy v pneumologii. 3. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, Jessenius; 2019. ISBN 978-80-7345-624-5.
- Fähndrich S, Bernhard N, Lepper PM, et al. Exacerbations and duration of smoking abstinence are associated with the annual loss of FEV1 in individuals with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med.* [Internet]. 2017 Aug;129:8-15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.011>.
- Koczulla AR. Alpha-1 antitrypsin deficiency and replacement therapy – Current developments and clinical significance. 1. Uni-Med Verlag Ag; 2021. ISBN 978-3-8374-6424-5.
- Jacobsson K. Electrophoretic demonstration of two trypsin inhibitors in human blood serum. *Scand J Clin Lab Invest.* [Internet]. 1953 Jan 8;5(1):97-8. Available from: <https://doi.org/10.3109/00365515309093519>.
- Hiller AM, Piitulainen E, Tanash H. The Clinical Course of Severe Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Patients Identified by Screening. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* [Internet]. 2022;17:43-52. Available from: <https://doi.org/10.2147/COPD.S340241>.
- Kokturk N, Khodayari N, Lascano J. Lung Inflammation in alpha-1-antitrypsin deficient individuals with normal lung function. *Respir Res.* [Internet]. 2023 Feb 2;24(1):40. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02343-3>.
- Blanco I, Diego I, Bueno P. Prevalence of α 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *European Respiratory Review.* [Internet]. 2020 Sep 30;29(157):200014. Available from: <https://doi.org/10.1183/16000617.0014-2020>.
- Brantly ML, Lascano JE, Shahmohammadi A. Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Therapy for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Current State of the Evidence. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation* [Internet]. 2019;6(1):100–14. Available from: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.1.2017.0185>.
- <https://apps.who.int/gho/data/node.sdg.3-a-viz?lang=en>.
- Martinez-Gonzalez C, Blanco I, Diego I. Estimated Prevalence and Number of PiMZ Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin in Seventy-Four Countries Worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* [Internet]. 2021 Sep;Volume 16:2617-30. Available from: <https://doi.org/10.2147/COPD.S327803>.
- Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*SZ genotype: estimated prevalence and number of SZ subjects worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* [Internet]. 2017 Jun;Volume 12:1683-94. Available from: <https://doi.org/10.2147/COPD.S137852>.
- Franciosi AN, Ralph J, O'Farrell NJ, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* [Internet]. 2022 Oct;87(4):825-32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.074>.
- Dunlea D, Fee L, McEnery T. The impact of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on neutrophil-driven respiratory disease in deficient individuals. *J Inflamm Res.* [Internet]. 2018 Mar;Volume 11:123-34. Available from: <https://doi.org/10.2147/JIR.S156405>.
- Remih K, Amzou S, Strnad P. Alpha1-antitrypsin deficiency: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol.* [Internet]. 2021 Aug [cited 2025 May 8];59:149-56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.06.001>.
- McElvaney GN, Sandhaus RA, Miravittles M, et al. Clinical considerations in individuals with α 1-antitrypsin Pi*SZ genotype. *European Respiratory Journal.* [Internet]. 2020 Jun;55(6):1902410. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.02410-2019>.
- Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of α 1-Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Feb 1;185(3):246-59. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1428CI>.
- Dako F, Zhao H, Mulvenna A, Gupta YS, Simpson S, Kueppers F. Relationship Between α 1-Antitrypsin Deficiency and Ascending Aortic Distention. *Mayo Clin Proc Innov Qual*

- Outcomes. [Internet]. 2021 Jun;5(3):590-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.004>.
23. Mobeen F, Edgar RG, Pye A. Relationship between Depression and Anxiety, Health Status and Lung Function in Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. [Internet]. 2021 Nov 2;18(6):621–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1991904>.
 24. Basil N, Ekström M, Piitulainen E, et al. Severe alpha-1-antitrypsin deficiency increases the risk of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. [Internet]. 2021 Jun;19(6):1519–25. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.15302>.
 25. Green CE, Vayalapa S, Hampson JA, et al. PiSZ alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD): pulmonary phenotype and prognosis relative to PiZZ AATD and PiMM COPD. *Thorax* [Internet]. 2015 Oct;70(10):939–45. Available from: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206906>.
 26. Pons M, Núñez A, Esquinas C, et al. Utility of Transient Elastography for the Screening of Liver Disease in Patients with Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *J Clin Med*. [Internet]. 2021 Apr 16;10(8):1724. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10081724>.
 27. Hernández-Pérez JM, Viviana López-Charry C. Is there any kind of relationship between alpha-1 antitrypsin levels and lung function parameters? *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2023 Jan 26;e20220432. Available from: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220432>.
 28. Hiller AM, Piitulainen E, Jephsson L, et al. Decline in FEV1 and hospitalized exacerbations in individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. [Internet]. 2019 May;Volume 14:1075–83. Available from: <https://doi.org/10.2147/COPD.S195847>.
 29. Piitulainen E, Montero LC, Nystedt-Düzakin M, et al. Lung Function and CT Densitometry in Subjects with alpha-1-Antitrypsin Deficiency and Healthy Controls at 35 Years of Age. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. [Internet]. 2015 Mar 4;12(2):162–7. Available from: <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.922068>.
 30. Koblížek V, Zatloukal J, Chlumský J, et al. An 2018 update of personalised Czech COPD guidelines; a country specific consensus of The Czech Pneumological and Phthiseological Society. *Med pro praxi*. [Internet]. 2018 Jul 1;15(3):127–33. Available from: <https://doi.org/10.36290/med.2018.027>.
 31. Valipour A, Aisanov Z, Avdeev S, et al. Recommendations for COPD management in Central and Eastern Europe. *Expert Rev Respir Med*. [Internet]. 2022 Feb 1;16(2):221–34. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.2023498>.
 32. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*. [Internet]. 2009 Jun 1;33(6):1345–53. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.00159408>.
 33. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha-1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. [Internet]. 2015 Jul;386(9991):360–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60860-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60860-1).
 34. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of alpha-1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha-1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. [Internet]. 2017 Jan;5(1):51–60. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30430-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30430-1).
 35. Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, et al. 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* [Internet]. 2009 Dec 13;10(1):75. Available from: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-75>.
 36. Rahaghi FF, Monk R, Ramakrishnan V, et al. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Improves Survival in Severely Deficient Patients with Predicted FEV1 Between 10% and 60%: A Retrospective Analysis of the NHLBI Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. [Internet]. 2020 Dec;Volume 15:3193–9. Available from: <https://doi.org/10.2147/COPD.S263725>.
 37. Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, et al. Safety and Pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg Weekly Intravenous Infusions of Alpha-1 Proteinase Inhibitor in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Crossover Study (SPARK). *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. [Internet]. 2013 Dec 17;10(6):687–95. Available from: <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.800852>.
 38. Sandhaus RA, Stocks J, Rouhani FN, et al. Biochemical Efficacy and Safety of a New, Ready-to-Use, Liquid Alpha-1-Proteinase Inhibitor, GLASSIA (Alpha-1-Proteinase Inhibitor (Human), Intravenous). *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. [Internet]. 2014 Feb 3;11(1):17–25. Available from: <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.804500>.
 39. Stocks JM, Brantly M, Pollock D, et al. Multi-Center Study: The Biochemical Efficacy, Safety and Tolerability of a New alpha-1-Proteinase Inhibitor, Zemaira. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. [Internet]. 2006 Jan 2;3(1):17–23. Available from: <https://doi.org/10.1080/15412550500493220>.
 40. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210988&tab=prices>
 41. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/respreeza-epar-product-information_cs.pdf
 42. Sarah K. Brode. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease. 2012; Available from: <https://doi.org/10.1503/cmaj.111749>.
 43. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. [Internet]. 2016;3(3):668–82. Available from: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182>.
 44. Annunziata A, Lanza M, Coppola A, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Home Therapy. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 Apr 15;12. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.575402>.
 45. Zatloukal J, Neumannová K, Olšáková H, et al. An effect of the outpatient rehabilitation programme in patients with chronic respiratory diseases. *Acta Gymnica*. 2013 Sep 1;43(4):33–8. <https://doi.org/10.5507/ag.2013.022>.
 46. Zatloukal J, Brat K, Neumannová K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease - diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. *Biomedical Papers*. [Internet]. 2020 Dec 15;164(4):325–56. Available from: <https://doi.org/10.5507/bp.2020.056>.
 47. Koleč V, Kašák V, Vašáková Kozíar M. *PNEUMOLOGIE*, 3. rozšířené vydání. 3rd ed. Praha: Maxdorf, Jessenius; 2017. ISBN 978-80-7345-538-5.
 48. Vašáková Kozíar M. *Bronchologie a pneumologická cytodiagnostika*. Praha: Maxdorf, Jessenius; 2017. ISBN 978-80-7345-533-0.
 49. Everaerts S, Hartman JE, Van Dijk M, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction in Patients with Emphysema due to Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Respiration*. [Internet]. 2023 Dec 22;102(2):134–42. Available from: <https://doi.org/10.1159/000528182>.
 50. Spratt JR, Brown RZ, Rudser K, et al. Greater survival despite increased complication rates following lung transplant for alpha-1-antitrypsin deficiency compared to chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. [Internet]. 2019 Apr;11(4):130–44. Available from: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.40>.
 51. Zamora MR, Ataya A. Lung and liver transplantation in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2021 Jan 29;12_suppl:204062232110029. Available from: <https://doi.org/10.1177/20406223211002988>.
 52. Gulack BC, Mulvihill MS, Ganapathi AM, et al. Survival after lung transplantation in recipients with alpha-1-antitrypsin deficiency compared to other forms of chronic obstructive pulmonary disease: a national cohort study. *Transplant International*. [Internet]. 2018 Jan;31(1):45–55. Available from: <https://doi.org/10.1111/tri.13038>.
 53. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, et al. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. [Internet]. 2008 May 20;63(12):1091–5. Available from: <https://doi.org/10.1136/thx.2008.095497>.
 54. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JÅ, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res*. 2010 Dec 26;11(1):44. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-44>.
 55. Meischl T, Schmid-Scherzer K, Vafai-Tabrizi F, et al. The impact of diagnostic delay on survival in alpha-1-antitrypsin deficiency: results from the Austrian Alpha-1 Lung Registry. *Respir Res*. [Internet]. 2023 Jan 27;24(1):34. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02338-0>.
 56. Greulich T, Altraja A, Barrecheguren M, et al. Protocol for the EARCO Registry: a pan-European observational study in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020 Jan 2;6(1):00181–2019. Available from: <https://doi.org/10.1183/23120541.00181-2019>.
 57. Piitulainen E, Mostafavi B, Tanash H. Health status and lung function in the Swedish alpha-1-antitrypsin deficient cohort, identified by neonatal screening, at the age of 37–40 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017 Feb;Volume 12:495–500. Available from: <https://doi.org/10.2147/COPD.S120241>.
 58. Barrecheguren M, O'Hara K, Wilkens M, et al. Research priorities in alpha-1-antitrypsin deficiency: results of a patients' and healthcare providers' international survey from the EARCO Clinical Research Collaboration. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020 Oct;6(4):00523–2020. Available from: <https://doi.org/10.1183/23120541.00523-2020>.