

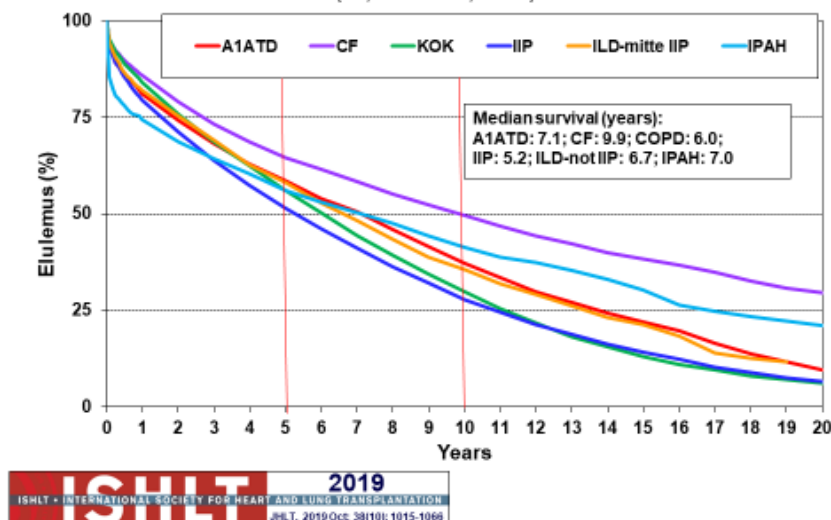
MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	„Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral, 1000 mg
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberikandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	Taotlus nr 1529
Kuupäev	01.06.2023

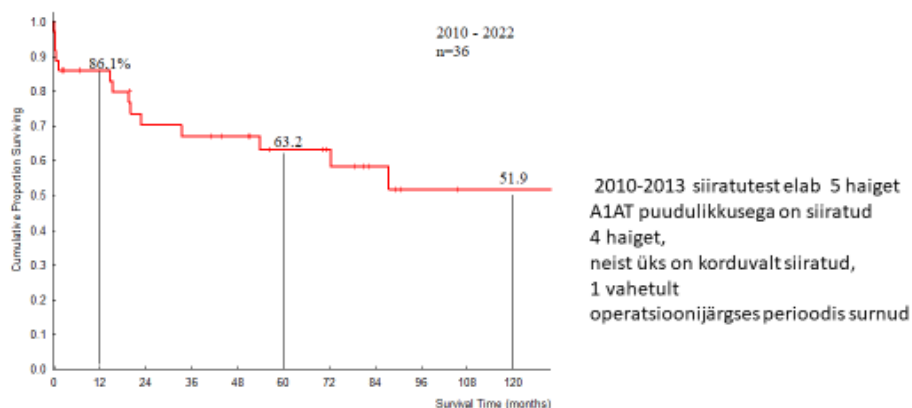
1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Alfa- 1 proteinaasi (antitrüpsiini) inhibiitori (A1PI) puudulikkusega (*ingl. keeles A1ATD*) seotud A1ATD -kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (A1ATD-KOK) ravis on kasutuses nii mittefarmakoloogilised kui farmakoloogilised meetodid. Paraku on neist vähene või lühiajaline kasu ning toime haiguse algpõhjusele puudub. Elustiili muutus (suitsetamisest loobumine, tervistkahjustavate ainetega kontakti vähendamine ja või vältimine), koormustaluvuse ja kehakoostise parandamine (rehabilitatsioon, toitumisalane nõustamine), kodune hapnikravi, väga valitud patsientidel kopsumahtu vähendavad meetmed (kopsumahtu vähendav kirurgia, endobronhiaalsed kopsumahtu vähendavad klapid, koilid), immuniseerimine (pneumokoki vaktsiin, hooajaline gripivaktsiin, SARS CoV2 vaktsiin) ega ka A1ATD-KOK medikamentoosne ravi (pikatoimeline beeta-2 agonist, LABA, pikatoimeline antikolinergiline aine LAMA, inhaleeritav glükokortikosteroid, IKS) ei pidurdada haiguse süvenemist, evolutsiooni lõppstaadiumis kopsuhaiguseks, kus kõikide rakendatavate ravimeetmete võimalused on ammendunud ning ainsaks elupäästvaks tegevuseks oleks kopsusiirdamine. Kahjuks ei ole ka kopsusiirdamine kõikide raskete A1ATD haigete ravivõimalus (kopsusiirdamise näidustused on kajastatud ISHLT 2022.a dokumendis(8)) ja peab ütleva, et ka suuremal osal neist, kes siiratud, pole keerulise ning majanduslikult kuluka ettevõtmise tulemused enamad, kui elulemus ~5-7 aastat siirdamisest (1-8).

Kopsusiirdamised täiskasvanutel
Kaplan-Meier elulemus diagnooside alusel
(01/1992 – 06/2017)



Kopsusiirdamine SA TÜK 2010-2023



SA TÜK Transplantatsioonikeskuse andmed 2023

Vastavalt Euroopa Ravimameti poolt kinnitatud näidustusele on inimese alfa-1 proteinaasi inhibiitor (raviminimetusega *Respreeza*), näidustatud säilitusraviks raske alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkusega haigete A1PI puudusest tingitud emfüseemi progresseerumise aeglustamiseks. *Respreeza* soovitatav annus on 60 mg kehamassi 1 kg kohta, mis manustatakse veenisiseselt ühel korral nädalas (9).

Patsiendid, kellele säilitusravi on näidustatud, peaksid täitma järgmised kriteeriumid:

1. täiskasvanud isikud;
2. mitesuitsetajad või endised suitsetajad ;
3. optimaalsel medikamentoosel ja mittemedikamentoosel ravil;
4. on vaatamata ravile sümptomaatilised, ägenemistega haiguskulgu;
5. esineb raske alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudust määrav riski genotüüp (PiZ/Z, PiZ/null, Pinull/null, PiS/Z, PiS/null jt. variandid);

6. A1PI plasmakontsentratsioon on madal (madalam kui kaitsev kontsentratsioon, <11 µmol/L standardtestil või 57 mg/dl nefelomeetriliselt) või on tegemist A1PI puuduliku funktsiooniga;
7. on dokumenteeritud progresseeruv A1ATD-KOK:
 - kopsukoe tiheduse vähenemine radioloogiliselt (kompuutertomograafilisel uuringul);
 - kopsude gaasivahetusvõime langus (difusiooniuringul);
 - esineb obstruktiivset tüüpi välishingamise funktsiooni muutus (õhuteede takistus e obstruktsioon), kusjuures forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorne maht (FEV₁) jääb vahemikku FEV₁ 30-65 % eeldatavast normist ja või on tuvastatud funktsiooni kiire langus:, FEV₁ vähenemine > 50 ml/aastas (spiromeetrilisel uuringul);
8. puuduvad vastunäidustustena :
 - PiMZ genotüüp;
 - normis välishingamise funktsioon vaatamata sellele, et esineb A1ATD-emfüseem ja või A1ATD seotud bronhiektasid;
 - A1ATD tekkene maksakahjustus, maksasiiriku seisund;

Lisaks on tuleks raske alfa- 1 proteinaasi inhibiitori puudulikkusega haigete säilitusravi alustamisel arvestada järgnevate soovitustega:

- immunoglobuliin A (IgA) puudulikkusega isikutel on plasmapõhiste ravimite manustamisel risk raskete ülitundlikkusreaktsioonide (anafülaksia) tekkeks, kuna nendes toodetes võib sisalduda väikeses koguses vastava immunoglobuliini jääke. Reaktsioonidest on ohustatud selektiivse või raske IgA puudulikkusega haiged, kellel esinevad IgA-vastased antikehad. Portugali ravijuhises on mainitud selektiivset IgA puudulikkust vastunäidustusena A1PI asendusravile (9,11)

A1PI asendusravi kandidaadil ei tohiks olla ühegi teise organi haigust, mis võiks piirata patsiendi eluiga (neeru-, südamepuudulikkus, pahaloomuline kasvaja jne) (1,3,4-6, 9-12)

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Alfa- 1 proteinaasi inhibiitor on seerumi suur, 52 KDa massiga seriini proteaasi inhibiitor, mida toodetakse peamiselt maksarakkudes, vähem neutrofiilide, mononukleaarsete fagotsüütide, kopsuepiteeli- ja seedetrakti rakkude poolt. Olgugi, et tegemist on olulise kopsu neutrofiilse elastaasi (NE) inhibeerijaga, inhibeerib A1PI veel teisigi proteaase (proteaas-3, kallikreini7 jne), on seotud immuunsusega ja omab põletikuvastast toimet (13,14). A1PI geneetiline puudulikkus viib proteinaas- antiproteinaas düsbalansile, mis omakorda väljendub koe elastiini liiges lammutamises. A1ATD ei ole iseenesest haigus, vaid on haigusilminguid soodustav. Madal A1PI tase koos keskkonnateguritega võib resulteeruda mitmetes erinevates haiguseisundites- kopsuparenhüümi (alveoolid, interstitsiaalne kude) hävimises ning emfüseemi, emfüseemiga seotud KOK ja bronhiektasid, maksakahjustuse, nekrotiseeriva pannikuliidi ning granulomatoosse polüangiidi kujunemises (4).

A1ATD on iseloomulik, et emfüseemi ja emfüseemipõhise KOK haiguse avaldused (köha, õhupuudus- hingeldus, vilistav hingamine, koormustaluvuse langus) ilmnevad teistel põhjustel tekkinud emfüseemi ja KOK haigusega võrreldes märksa varem, 20- 40 eluaastatel (15,16). A1ATD kliinilised avaldused hingamiselundite osas võivad olla väga varieeruvad, sageli eristamatud teise tekkepõhjusega kroonilistest haigustest nagu mitte- A1ATD- KOK, püsiobstruktsiooniga astma. A1ATD-KOK-l on mõned üsna omased tunnused, mille esinemisel võiks ja peaks mõtlema A1ATD- haiguse esinemine lähisugulastel, varane KOK haiguse avaldus (kolmandal- neljandal eludekaadil nagu varem mainitud), väljendunud emfüseemaatiline kopsukahjustus, oluline haiguse tekke ja raskuse seos (kiire kopsufunktsiooni langus, sagedased ägenemised) suitsetamisega (1,5,6).

Vaatamata sellele, et emfüseem ja KOK kui suitsetamisega otseselt seoses olevad kopsuhaigused on nii haigetele kui arstidele üsna hästi teada, on Ameerika Ühendriikide skriiningprogrammide põhjal leitud, et vaid 10% A1ATD isikutest on A1ATD seotud haigused (emfüseem, KOK) kinnitatud (17-20).

On üsna tavaline, et A1ATD diagnoositakse esmaste haigustunnuste ilmnemisest 5.6±8.3 aasta möödumisel ning keskmine vanus, mil A1ATD avaldustega isikute diagnoosid täpsustuvad, on 43.9 aastat (21).

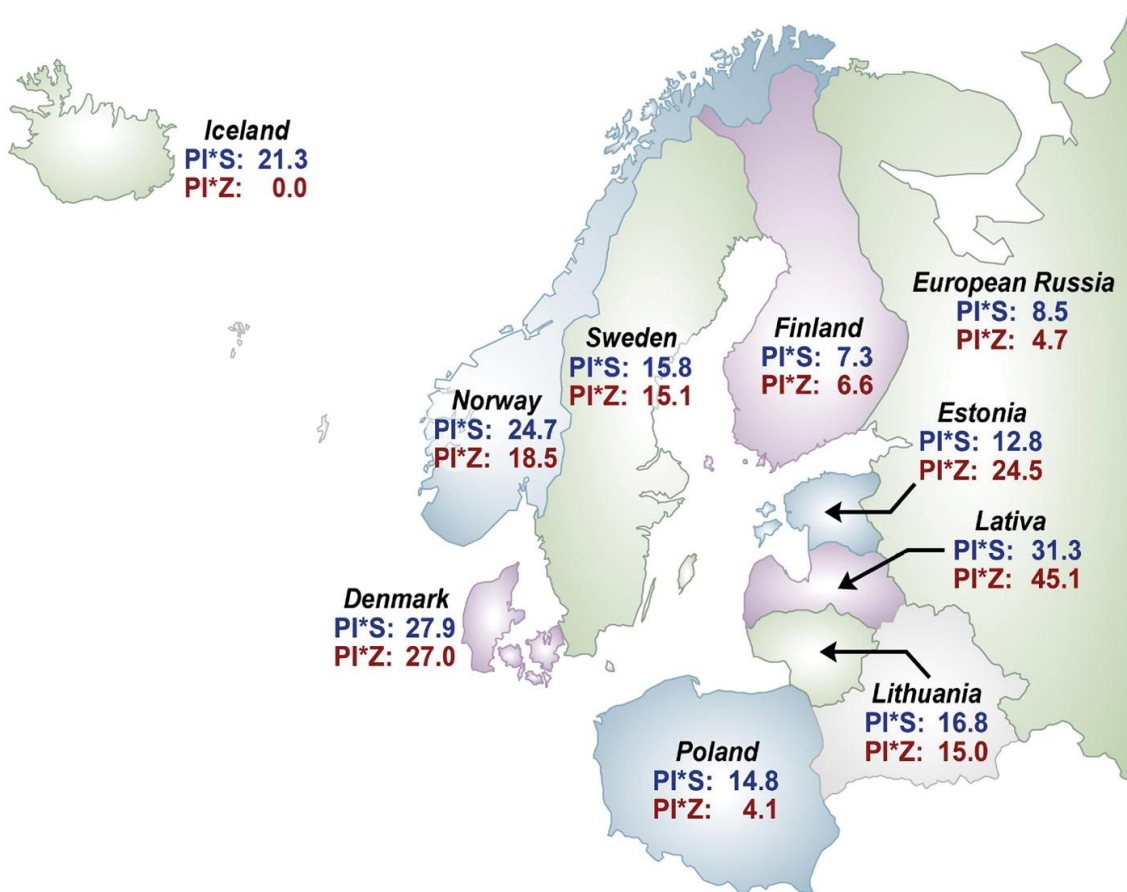
Vaatamata sellele, et tegemist on harvikaigusega, on A1ATD üks sagedasematest fataalse lõpuga geneetilistest haigustest, mis põhjustab ca 45 % -l mittersuitsetavatest A1ATD isikutest hingamispuudulikkust ja surma (22). Ka sageli tähelepanuta jäänud A1ATD- maksakahjustus põhjustab surma, isegi kuni 10%-l A1ATD patsientidest (23). A1ATD on pärilik autosoom-dominantne haigus, mis on põhjustatud *SERPINA1* patogeensest mutatsioonist. Tänapäevaks on teada enam kui 120 alleeli, mis on A1ATD seotud.

A1ATD jagatakse nelja gruppi:

- normaalne A1PI tase (20–53 µM, või 80–220 mg/dl nefelomeetriaal)
- puudulik A1PI tase ja või funktsioon, AAT tase < 20 µM (nt Pi Z)
- nullvariant, kus transkriptsiooni või translatsioonihäirest tingituna tsirkuleerivat A1PI ei ole
- düsfunktsionaalne A1PI (nt puudulik seondumine neutrofiilse elastaasiga, mis on F ja Z variandile iseloomulik või on langenud inhibeerimisvõimekus nt Pittsburgh variandi korral) (11,24,25).

A1ATD esineb Euroopas pea sama palju, kui tsüstilist fibroosi, haigestumus on ~1: 2000-4000 (24-26). *De Serres* et al poolt aastaid tagasi läbiviidud uurimuse kohaselt, kuhu oli kaasatud 4.4 miljardit inimest kokku 58-st riigist, leiti 116 miljonit isikut, kes olid A1ATD päriliku geeni kandjad ja 3.4 miljonit isikut, kellel olid defitsiitse geenialleeli kombinatsioonid (SS, SZ, ZZ) (27). Nii nagu taotluses mainitud, on PiZ alleel levinum Põhja-Euroopas, ilmselt pärineb Rootsist (mutatsiooni vanus 14000.a, *Hutchison, 1998*), kust on edasi levinud läbi Balti riikide ka mujale Euroopasse ning suurim PiS levimus on Pürenee poolsaarel (mutatsiooni vanus 14100.a, *Seixas, 2001*) ja Baskimaal (mutatsiooni vanus 8370.a, *Seixas, 2001*)(28).

Northern Europe



Algallikast: de Serres FJ, et al. Prevalence of alpha1-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. *Thorax*. 2012;67(5):277–295

Üle maailma arvatakse olevat kokku 181,894 ja 1,269,054 indiviidi PI*ZZ ning PI*SZ genotüübiga (20). Blanco jt poolt 21-s Euroopa riigis läbiviidud uuringute kohaselt on PI*ZZ genotüübiga isikuid arvuliselt enim Itaalias, Hispaanias, Saksamaal, Prantsusmaal, Inglismaal, Lätis, Rootsis ja Taanis (5000-15000 isikut nimetatud regioonides) ning Belgias, Portugalis, Serbias, Montenegros, Venemaal, Hollandis, Norras ja Austrias 1000-1000. Kõige vähem leiti antud uuringus PI*ZZ genotüüpi Soomes, Ungaris, Poolas, Eestis, Leedus ja Šveitsis, < 1.000 isikut igast nimetatud kuuest riigist (29).

90%- juhtudest on kliiniliselt avalduv raske A1ATD ZZ genotüübiga, homosügootset nullvarianti esineb väga harva, täpne esinemissagedus on teadmata (30).

Oluline on arvestada, et AATD seotud kopsuhaigus on progresseeruva loomusega, seega mõjutavad haiguse varane äratundmine ning ravi olulisel määral haigestunute saatust. Raviteenuse taotluses esitatud A1ATD haigete iseloomustus vastab kirjanduses välja toodule.

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

A1PI säilitusravi tulemuslikkust A1ATD haigetel on hinnatud 2-s randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, kus uuritavaks ravimiks oli *Respreeza* (RAPID-RCT ja jätku-uuring RAPID-OLE)(31,32). Lisaks on taotluses esitatud metaanalüüs A1PI puudulikkuse ravi käsitlevatest uuringutest (*Edgar RG, et al.2017*)- randomiseeritud kontrollitud uuringud, kontrollitud jälgimisuuringud ja kontrollimata jälgimisuuringud, mis on lisaks *Respreezale* läbi viidud A1PI ravimitega *Prolastin, Prolastin-C, Aralast, Trypsone, Respitin ja Glassia* (7).

Uuringutes ilmnis:

-asendusravi aeglustab kopsuemfüseemi progressiooni

Kopsutiheduse muutust (emfüseemi progressiooni) hinnati kolme randomiseeritud kontrollitud uuringu põhjal kompuutertomograafiliselt(KT densitomeetria) (31-34).

KT densitomeetria on usaldusväärne, reprodutseeritav ja sensitiivne meetod hindamaks kopsukoe vähenemist A1ATD isikutel, sest korreleerub hästi teiste, traditsiooniliselt emfüseemi ja KOK haiguse uuringutes kasutatud parameetritega nagu tervisliku seisundi muutus, FEV₁ muutus ja suremus (35-39). RAPID uuringus oli kopsukoe tiheduse kompuutertomograafiline (KT) muutus ainsana esmaseks tulemusnäitajaks (31,32). Antud uuringus ei olnud *Respreeza* grupis küll kopsutiheduse aastane langus määratuna kompuutertomograafi abil TLC (kopsude totaalkapatsiteet) ja FRC (funktsionaalne reservkapatsiteet) kombinatsiooni juures (absoluuterinevus 0.62 g/l aastas; p= 0.06) ning eraldi funktsionaalse FRC juures (absoluuterinevus 0.48 g/l aastas;p=0.18) statistiliselt olulise erinevusega platseebost, kuid märkimisväärselt väiksem kopsutiheduse langus TLC juures (KT densitomeetria TLC juures on väiksema varieeruvusega ja on usaldusväärsem uuring võrrelduna KT densitomeetria FRC juures, TLC: A1PI -1.45 g/l aastas, platseebo – 2.19 g/l aastas, absoluuterinevus 0.74 g/l aastas p= 0.03) toetas järeldust *Respreeza*-ravi kliiniliselt olulise toime kohta emfüseemi progresseerumise vähendamisel. See järeldus on kajastatud ka NICE raportis (35). Varasemad, *Dirksen et al* (33,34) uuringud, toetasid KT-densitomeetria, kui sensitiivseima meetodi (võrrelduna elukvaliteet, ägenemised, *Dirksen* 2009), kasutamist emfüseemi progresseerumise hindamisel, teisalt sarnanesid ravisaanute tulemused hilisema, RAPID-RCT ja selle jätku-uuringu RAPID-OLE (32) tulemustega, kus ravigrupis oli emfüseemi progressioon platseeboga võrreldes tagasihoidlikum (*Dirksen* 1999). Kokku 48 nädalat väldanud uuring RAPID näitas, et A1PI asendusravi aeglustab emfüseemi progressiooni ja omab haigust modifitseerivat toimet sõltumata sellest, millal raviga alustatakse, kuid tulemused kinnitasid, et varajane asendusravi võimaldab pidurdada emfüseemi progressiooni olulisemal määral, eriti kiire kopsukoe tiheduse vähenemisega patsientidel :

1. uuringudisaini kohaselt hinnati A1PI toimet jätkufaasis kahes rühmas- eelnevalt ravi saanutel e varajase alustamisega rühmas ja eelnevalt platseebot saanutel e hilise alustamisega rühmas
2. hilinenud ravi algusega haigete grupi isikud reageerisid küll ravile (demonstreerisid olulist ravivastust, kopsukoe tiheduse aastase vähenemise määrad olid peaaegu võrdsed varajases ning hilises grupis), kuid ravivabal (platseebo) perioodil kaotatud kopsukude ei olnud võimalik taastada (hilise alustamisega rühmas oli summaarne emfüseemi progressioon väljendunud). Eelnevale tuginedes on asendusravil haigust modifitseeriv efekt, mõjutades haiguse progresseerumise kulgu.

-kopsukoe kadu iseloomustavad surrogaatmarker, FEV₁ languse kiiruse muutus ei ole heas vastavuses emfüseemaatilise kopsukahjustusega, kuid FEV₁ baasväärtused ning

kiire langustempo võimaldavad valida ravile patsiendid, kellel eeldatavasti kaasneb asendusraviga positiivne mõju emfüseemi progressioonile, võrreldes ravi mittesaamisega (1, 35).

FEV₁ languse kiiruse muutus asendusravi foonil kajastus RAPID uuringutes teiseste tulemusnäitajate all. Vaatamata sellele, et ravigruppides olid FEV₁ muutused väiksemad, platseebogrupiga võrreldes statistilist erinevust ei olnud (31, 32).

Mitmed jälgimisuuringud ja registrite uuringud näitasid, et asendusravi on positiivse mõjuga FEV₁ langustempole FEV₁ väärtuste kindlates vahemikes:

1. Ameerika Ühendriikide AATD registri uuring, mis oli neist suurima patsientide hulgaga (analüüsi 1129 patsiendi andmeid) näitas, et FEV₁ langus oli asendusraviga aeglasem raske obstruktiivset tüüpi funktsiooni langusega patsientidel (FEV₁, 35-49% eeldatavast)
2. Teised jälgimisuuringud kinnitasid samuti asendusravi soodsat mõju kopsufunktsioonile, kuid kui suhteliselt hästi säilinud kopsufunktsiooni (kerge-mõõdukas obstruktsioon, FEV₁ >60% eeldatavast) korral kaasnes asendusraviga oluline FEV₁ languse aeglustumine, siis väga raske funktsioonihäirega patsientidel (FEV₁ <30% eeldatavast) ei olnud asendusravi tulemuslik

FEV₁ tulemuste hindamisel tuleks arvestada järgnevaga

1. FEV₁ muutus võib olla kiirem või aeglasem mistahes välishingamise baasmuutuse juures, kuid langus on kiireim FEV₁ mõõduka kuni raske püsiobstruktsiooni korral, suitsetajatel ning sagedaste ägenemistega isikutel, aeglasem väga raskelt piiratud kopsufunktsiooni korral (1,4,31,40-41)
2. kopsude gaasivahetusvõimet kajastavat süsinikmonooksiidi transferfaktorit (DLco) peetakse võrreldes FEV₁ paremini emfüseemi ja selle raskusega korreleeruvaks. Samas on ka DLco eluea vältel füsioloogiliselt muutuv suurusmida vanem on isik, seda suurem on DLco langus. A1AT-KOK haigete näitel on viiteid, et FEV₁ ja DLco muutused on teineteisest sõltumatud nähtused (42,43)

-asendusravi foonil A1PI 60 mg kehamassi 1 kg kohta ühel korral nädalas on võimalik saavutada ja hoida plasmakontsentratsiooni 11µmol/L

A1PI plasmakontsentratsiooni 11µmol/L on kopsuemfüseemi eest kaitsev A1PI tase. RAPID uuringu *post-hoc* analüüsis leitud pöördvõrdeline seos kopsukoe tiheduse aastase vähenemise ja seerumi A1PI kontsentratsiooni taseme vahel oli statistiliselt oluline. RAPID uuringus kasutati ka 120 mg üle nädala annuseid juhul, kui patsient ei saanud mingil põhjusel, nt puhkuse tõttu igal nädalal süstimas käia (tegemist on praktilises elus ettetuleva situatsiooniga). Ka selliste annuste juures oli vajalik A1PI tase saavutatud.

-A1PI mõju ägenemiste arvule, kestusele ja raskusastmele, patsiendi elukvaliteedile ja suremusele

RAPID-RCT ja RAPID-OLE uuringus ei leitud *Respreeza* platseebost suuremat mõju ägenemiste arvule, kestusele ja raskusastmele, ega patsiendi elukvaliteedile (31,32). Sarnased tulemusnäitajad olid ka *Dirksen* et al uuringutes (33,34).

Ameerika Ühendriikide A1ATD registri uuring näitas, et suremus oli oluliselt kõrgem patsientide hulgas, kes ei olnud kunagi asendusravi saanud.

Kliinilised uuringud ei ole demonstreerinud A1PI asendusravi veenvalt olulist mõju suremusele, kuid siin tuleks arvestada, et :

1. kerge ja mõõduka A1ATD-KOK haigete suuremus ongi madal, väga raskete haigete suuremus seevastu kõrgem
2. suuremuse hindamiseks vajaksime märksa pikemat uuringute aega, kuid seni ei ole eetilistel kaalutlustel suurema uuritavate arvuga ja pikema platseebokontrollitud uuringuid läbi viidud
3. RAPID programmi *post hoc* analüüsis, kus simuleeriti raviaastaid, mis oleksid vajalikud, hoidmaks ära emfüseemi progressiooni terminaalne kopsutiheduseni (20 g/L) ja selle taseme juures avalduva respiratoorse kriisini (surm, kopsusiirdamise vajadus, hingamispuudulikkus), selgus, et A1PI asenduraviga võidetakse 5,6 aastat (16,9 aastat elulemust ravigrupis võrreldes 11,3 aastat platseebogrupis)

-A1PI ravi on ohutu: RAPID-RCT uuringus kasutati erinevaid annuseid: 120 mg/kg üle nädala ja 60 mg/kg iganädalaselt. RAPID uuringu ja 12 hinnatud kontrollimata jälgimisuuringute kohaselt on asendusravi ohutu ja hästi talutav

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses ära märgitud kõrvaltoimed ühtivad kõrvaltoimetega ravimiameti ravimiomaduste kokkuvõtetes .

A1PI asendusravi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud (A1PI puudulikkusega seonduv maksakahjustus on lastel sagedasem geneetiline maksahaigus(44). Samuti ei ole *Respreeza* ohutust ja efektiivsust kliinilistes uuringutes hinnatud eakatel patsientidel (65-aastased või vanemad).

Nii nagu eelnevalt mainitud, on selektiivse või raske IgA puudulikkusega patsientidel, kellel on IgA-vastased antikehad, suurenenud risk ülitundlikkusreaktsioonideks-, sh anafülaktiliste reaktsioonide tekkimiseks, kuna *Respreeza* võib sisaldada jälgedena mikroogustes IgA-d.

A1PI asendusravi vajavad isikud oleks soovitatav kontrollida hepatiidide suhtes ning viia vajadusel läbi immuniseerimine A ja B hepatiidi suhtes. Viirushepatiitide ja HIV ülekandlust nimetatud plasmatootega olnud ei ole.

Respreeza sisaldab sõltuvalt viaali suurusest erineval hulgal naatriumit. Sellega tuleb arvestada piiratud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (9).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

On olemas tõenduspõhised andmed randomiseeritud platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest randomiseeritud kontrollitud, kontrollitud jälgimisuuringutest ja kontrollimata jälgimisuuringutest

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

A1ATD ravis kasutatakse täna KOK haiguse ravimeid ja teisi mittefarmakoloogilisi ravivõtteid (sh suitsetamisest loobumine, hapnikravi, kopsuümõhude vähendav kirurgia ja kopsusiirdamine), kuid nendel ravimeetoditel puudub haigust modifitseeriv (va suitsetamisest loobumine), haiguse progresseerumist aeglustav kestav mõju. A1PI asendusravi (hinnatud uuringutes RAPID-RCT, RAPID-OLE) on tõendatult emfüseemi progresseerumist pidurdava toimega (31,32). Varane ravi alustamine, eriti kiire kopsufunktsiooni langusega isikutel, võimaldab paremini säilitada funktsioneerivat kopsukude, parandada haigete elukvaliteeti, töövõimet, pikendada eluiga, vähendada

haigusest tingitud koormust tervishoiusüsteemile (nt A1PI asendusravi korral ei pruugi kopsusiirdamise vajadust tekkidagi) ja A1ATD seotud suremust.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

A1PI veenisine asendusravi on näidustatud A1ATD haigetele, kellel vaatamata muule optimaalsele ravile on tegemist sümptomaatilise progresseeruva kopsuemfüseemiga (A1ATD-KOK) ning emfüseemi eest mittekaitstva alfa-1 proteinaasi hulgaga vereseerumis (A1PI < 11 µmol/l).

A1ATD patsiendid on võrreldes teiste emfüseemi ja KOK haigusega patsientidega märksa nooremad, A1ATD-KOK diagnoositakse neljandal- viiendal eludekaadil (1,4,5,6).

A1PI asendusravi on ainus A1ATD põhjuslik ravi, alternatiivsed raviviisid puuduvad.

A1ATD-KOK haiguse sümptomaatilised ravimid ja mittemedikamentoossed ravivõtted leevendavad mingil määral esinevaid sümptomeid, parandavad koormustaluvust, kuid nad ei mõjuta emfüseemi progressiooni ja haiguse arengut lõppstaadiumis kopsuhaiguseks, mille tõttu tuleb rakendada kodust hapnikravi, ventilaatorravi, kopsu mahtu vähendavaid menetlusi või kopsusiirdamist. Juhul, kui tänu A1PI asendusravile elavad A1ATD-KOK haiged kopsusiirdamise ülemisele vanusepiirile vastava eani, saame potentsiaalselt alles jäävate doonororganitega abistada teisi, sh ka nooremaid lõppstaadiumis kopsuhaiguse faasi jõudnuid, kellele siirdamine oleks ainus elupäästev meetod.

Kliiniliste uuringute tulemustele toetudes on A1PI asendusraviks sobivaim mittesuitsetanud või suitsetamisest loobunud A1ATD patsient, kelle FEV₁ on vahemikus 35-60% (tõenduspõhisuse kategooria B, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023*)(1).

Alfa-1 sihtasutuse (*Alpha-1 Foundation*) ravijuhendi kohaselt on asendusravi näidustatud A1ATD patsientidele, kelle FEV₁ on vahemikus 30-65% (tugev soovitus, kõrgetasemeline tõenduspõhisus) ning nekrotiseeriva pannikuliidi haigetele (tugev soovitus, madala kvaliteediga tõenduspõhisus)(4).

Saksamaa kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (COPD) ravijuhendi kohaselt on A1PI asendusravi soovitatud patsientidele, kelle FEV₁ on 30-65% eeldatavast ja/või aastane FEV₁ kadu on >50 ml (45).

Hispaania kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (COPD) ravijuhises on soovitatud A1PI asendusravi neile, kellel on raske A1ATD ja PiZZ fenotüüp või haruldased variandid (46).

Tšehhi kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (COPD) ravijuhise kohaselt on asendusravi näidustatud A1ATD patsientidele, kelle FEV₁ on vahemikus 30-60% eeldatavast ning kes ei ole aktiivsed suitsetajad (47).

Hiljutise, kompuutertomograafial põhineva uuringu alusel, soovitatakse A1PI asendusravi ka neile, kelle kopsufunktsioon on paremini säilinud, FEV₁ > 65% eeldatavast, kuid kellel on tegemist progresseeruva kopsuhaigusega (*GOLD 2023*) (1). Samale sihtgrupile soovitatakse Alfa-1 sihtasutuse ja Saksamaa kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravijuhendi poolt individuaalset lähenemist, võttes arvesse võimalikku kasu kopsufunktsiooni languse vähendamisel ning tekkivaid ravikuluid (4,45).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Esitatud andmed ja tegevused on kohased, teostatavad.

Patsiendi sobivuse üle koduse ravi /iseendale manustamise kasutamiseks otsustab raviarst, kes peab tagama vajaliku väljaõppe. Koduse ravi / iseendale manustamisega seotud potentsiaalsed riskid on seotud ravimi käsitlemise ja manustamisega ning kõrvaltoimete, eriti ülitundlikkusreaktsioonidega toimetulemisega. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide tunnustest.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1.

Tervishoiuteenuse osutaja- nõustun taotluses kirjeldatuga

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp- nõustun taotluses kirjeldatuga

9.3. Raviarve eriala- nõustun taotluses kirjeldatuga

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: enam kui üks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus- puudub

9.6. Teenuseosutaja valmisolek- on olemas

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Raviteenust ei ole Eestis osutatud, kuid ravimit *Respreeza* on kasutatud kliiniliste uuringute raames SA TÜK ja SA PERH (RAPID-RCT ja RAPID-OLE).

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

PiZZ ehk siis rasket AATD põhjustava genotüübi levimus Eestis on hinnanguliselt ~800 isikul (*Blanco jt*).

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on tehtud TAI statistika põhjal (aluseks raviarvetel kajastatud E 88.0 diagnoosikood) ning toetudes kopsuarstidelt saadud informatsioonile, mille kohaselt on oletatavasti ~30 A1ATD-KOK haiget, kes vajaksid hindamist ravivõimaluse osas.

Hindamata taotluses esitatud andmeid teenust vajavate patsientide arvu kohta arvestades haiguse levimuse näitajaid ja teadaolevaid andmeid, reaalselt.

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 soovitatavalt infektsioonhaiguste ja immuunsüsteemi hindavad analüüsid ning 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

- 11.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?- nõustun taotluses esitatuga
- 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- 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 raviteenuse maksumusest tulenevalt kohane

13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamine on ebatõenäosed

14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Raviteenuse saaja peab olema loobunud suitsuetamisest vähemalt kuus kuud ning jääma suitsuvabaks ka edaspidi, olema valmis iganädalaseks haiglavisiidiks, nõustuma iganädalase perifeerse veenitee rajamisega või siis implanteeritud reservuaariga tsentraalveenikateetri paigaldamisega (võimaldab pikaajalist ravi).

15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nõustun taotluses esitatud ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumitega.

A1PI asendusravi vajavad ja sobivad haiged (täiskasvanud, raske A1ATD genotüübi ja progresseeruva emfüseemiga KOK haiged) tuleb välja valida spetsialistide poolt , kui on tõendust leidnud A1ATD-KOK haigusest johtuva emfüseemi progresseerumine ning pole vastunäidustusena ülitundlikkusreaktsioone ravimi koostisainetele, immuunoglobuliin A puudust IgA vastaste antikehadega , A1ATD- maksakahjustust ja vähem kui kuus kuud kestnud suitsuvaba seisundit ning A1ATD-KOK haige on nõus iganädalaste veenisüstetega. A1PI lõplik poolväärtusaeg (t1/2β) on 5,1 (±2,4) päeva. Ravimiinfusioonid kord nädalas tagavad haiguse stabiliseerimiseks vajaliku A1PI hulga seerumis ja kudeses (9,31,32).

16. Kokkuvõte

A1PI puudulikkus on autosoom-dominantne harvikaigus, mis on põhjustatud mutatsioonist *SERPING* geenis ja mis omakorda tingib A1PI puuduliku hulga või funktsiooni veres ning kudeses. A1PI antiproteolüütiline toime kaitseb kudesid, mis sisaldavad elastiini (eelkõige kopsud) proteolüütiliste ensüümide poolt tekitatava kahjustuse eest. Patsiendid, kellel on raske A1PI puudulikkus, kelle A1PI plasmakontsentratsioon on madalam kui kaitsev kontsentratsioon, <11 μmol/L, on ohustatud nende elu neljandal- viiendal dekaadil tekkidavõiva kopsude emfüseemi

poolt. A1PI puudulikkuse kliinilised sümptomid kattuvad suures osas muudel põhjustel tekkinud KOK, astma, jt rohkem levinud hingamisteede haiguste sümptomitega. A1ATD-emfüseemipõhine KOK on raske, krooniline ja pidevalt progresseeruv haigus, mis röövib õitsvas loomungulises ja tööeas inimeste tervise, töövõime, sunnib haigestunuid enneaegselt pensionile jääma ning lühendab märkimisväärselt oodatavat eluiga. A1PI puudulikkusest tingitud haigestumine ja sellega kaasnev invaliidsus on suureks koormuseks lähedastele, sotsiaalhoolekandele ja tervishoiusüsteemile.

Taotluse eesmärgiks on A1PI asendusravi võimaldamine Eestis elavatele A1PI raske puudulikkusega haigetele, et seeläbi pidurdada neil kopsuemfüseemi progresseerumist, kuna olemasolev ravistandard, ei paku eelpoolnimetatud võimalust. *Respreeza* on näidustatud säilitusraviks emfüseemi progresseerumise aeglustamiseks mittesuitsetavatel täiskasvanutel, kellel on dokumenteeritud raske alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkus. Ravimi ohutust ja tõhusust on antud taotluses hinnatud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus RAPID-RCT ja RAPID-OLE (koos jätku-uuringuga kogukestus neli aastat) ning *Edgar RG* et al metanalüüsi põhjal. A1PI asendusravi aeglustab kopsukoe tiheduse langust sõltumata ravi alustamise hetkest ja teeb seda püsivalt vähemalt nelja aasta jooksul. Varajane ravi algus, eriti kiire kopsukoe tiheduse vähenemisega patsientidel, võimaldab säilitada funktsionaalset kopsukude. RAPID uuringu põhjal saab väita, et asendusravil on haigust modifitseeriv efekt. Paraku ei olnud RAPID uuringu põhjal A1PI asendusravil statistiliselt olulist mõju kliiniliste tulemusnäitajate osas, kuigi *post hoc* simuleeritud raviaastate analüüs näitas, et A1PI asendusravi parandab elulemust 5,6 aasta võrra.

A1PI asendusravi läbiviimise eelduseks on A1ATD-KOK haige püsimine suitsuvabana ning nõustumine igapäevaste veenisest ravimiinfusioonidega.

Vaatamata sellele, et ravijuhistes on kehtestatud standardina 60 mg/kg A1PI veenisisesi nädalas, on kliinilistest uuringutest teada, et ka 120 mg/kg üle nädala (vähemalt lühiajaliselt, nt puhkuse ajaks) võiks olla A1PI manustamisel alternatiiviks. A1PI infusioonid kodus, sealhulgas isemanustamise teel, võiks samuti olla A1PI asendusravi üheks lisavõimaluseks.

Teen ettepaneku kinnitada tervishoiuteenus taotluses esitatud kujul:

Intravenoosset asendusravi α 1-proteinaasi inhibiitoriga (α 1-antitripsiin, AAT) alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel täiskasvanud patsientidel järgmiste tingimuste 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 AAT tase $<11 \mu\text{mol/L}$ ($<600 \text{ mg/L}$) ja on välja kujunenud ning kopsuarsti poolt diagnoositud sellest tingitud emfüseem ja/või bronhieктаasid või esineb nekrotiseeriv pannikuliit;
- 2) FEV_1 on $\geq 30\%$ eeldatavast

Täiendava tugeva ravisoovituse annab kiire ja tõendatud FEV_1 langus, mis on defineeritud kui 12 kuu FEV_1 ületab 50 mL.

3) patsient on ≥ 18 aastane;

4) patsient ei suitseta;

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.“.

Ravi lõpetatakse ka juhul, kui patsient ei allu ravireziimile.

17. Kasutatud kirjandus

1. GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2023 Report
[file:///C:/Users/margetsa/Downloads/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/margetsa/Downloads/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV%20(1).pdf)
2. Agustí A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2023 Apr 1;61(4):2300239
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36858443/>
3. 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>
4. 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>
5. 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
6. 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>
7. 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>
8. Leard LE et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation (Consensus Document) *J Heart Lung Transplant.* 2021 Nov; 40(11):1349-1379 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34419372/>
9. Respreeza. Summary of product characteristics

- http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190131143767/anx_143767_en.pdf
10. <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/selective-iga-deficiency>
 11. Lopes AP, et al. Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pulmonology* 2018 Dec; 24(1):1-21
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30473034/>
 12. <https://www.alpha1.org/healthcare-providers/testing-and-treatment/current-therapy/>
 13. Janciauskiene SM, et al. The discovery of α 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respir Med.* 2011 Aug;105(8):1129-39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367592/>
 14. Bergin DA, et al. Alpha-1 antitrypsin: a potent anti-inflammatory and potential novel therapeutic agent. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2012 Apr;60(2):81-97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22349104/>
 15. Brantly ML, et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):327–336
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3264124/>
 16. Gadek JE, et al. Replacement therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency. Reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J Clin Invest.* 1981;68(5):1158-1165
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC370909/pdf/jcinvest00475-0040.pdf>
 17. Colp C, et al. Variants of alpha 1-antitrypsin in Puerto Rican children with asthma. *Chest.* 1993;103(3):812–815 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8449073/>
 18. O'Brien ML, et al. Neonatal screening for alpha1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr.* 1978;92(6):1006–1010 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/307054/>
 19. Silverman EK, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency. High prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(4):961–966 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2679271/>
 20. de Serres FJ, et al. Prevalence of alpha1-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. *Thorax.* 2012;67(5):277–295 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933512/>
 21. Stoller JK, et al. C. Delay in diagnosis of α 1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest.* 2005;128(4):1989–1994
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236846/>
 22. Tanash HA, et al. E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res.* 2010;11:44
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2867977/>
 23. Stoller JK, et al. Mortality in individuals with severe deficiency of α 1-antitrypsin: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest.* 2005;127(4):1196-1204 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821195/>
 24. Stoller JK, et al. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.*, 185(3)(2012), pp.246-259
<https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.201108-1428CI?role=tab>

25. Stoller JK, Aboussouan SL. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet.*,365(9478)(2005), pp.2225-2236
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605667815?via%3Dihub>
26. Scotet V, et al. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the *CFTR* Gene Discovery. *Genes (Basel)*. 2020 May 26;11(6):589 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348877/>
27. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys *Chest.*,122(5)(2002), pp.1818-1829 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12426287/>
28. Denden S et al. Origins and spreads of Alpha 1 antitrypsin variants in world human populations: a synthetic review. *J. Mod. Anthropol.*(2012) 5 : 40-58
<https://www.ajol.info/index.php/ijma/article/view/76789>
29. Blanco, F.J et al Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries *Eur Respir J.*,27(1)(2006), pp.77-84 <https://erj.ersjournals.com/content/27/1/77>
30. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1997;75(5):397-415 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447774/>
31. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26026936/>
32. 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>
33. Dirksen A, et al. A randomized clinical trial of alpha1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1468–1472
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556107/>
34. Dirksen A, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;33(6):1345–1353 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196813/>
35. National Institute for Health and Care Excellence. Evaluation consultation document. Human alpha-1- proteinase inhibitor for treating emphysema
<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10017/documents/committee-papers-2>
36. Stockley RA, et al. Therapeutic efficacy of α -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 2010 Oct 5;11(1):136
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20920370/>
37. Rahaghi FF, Miravittles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: a look at the evidence. *Respir Res.* 2017 May 30;18(1):105
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28558837/>

38. Crossley D, et al. CT densitometry in emphysema: a systematic review of its clinical utility. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Feb 7;13:547-563
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808715/>
39. Crossley D, et al. Relationship of CT densitometry to lung physiological parameters and health status in alpha-1 antitrypsin deficiency: initial report of a centralised database of the NIHR rare diseases translational research collaborative. *BMJ Open*. 2020 Jun 30;10(6):e036045
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606060/>
40. 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>
41. Stockley RA, et al. Health status decline in α -1 antitrypsin deficiency: a feasible outcome for disease modifying therapies? *Respir Res*. 2018 Jul 20;19(1):137
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029692/>
42. Fährndrich 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)
43. 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/>
44. Lin HC, et al. Alpha1-Antitrypsin Deficiency: Transition of Care for the Child With AAT Deficiency into Adulthood. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(1):53-61
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6696823/>
45. 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>
46. 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>
47. 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>