

**STANDARD PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU PACIENTŮ S CHOPN S PROKÁZANOU DEFICIENCÍ ALFA-1 ANTITRYPSINU (AATD) [KAP. 1.3]**

[Sekce pro nemoci s bronchiální obstrukcí ČPFS](#)

- Autor: MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.

## 1.3 CHOPN S PROKÁZANOU DEFICIENCÍ ALFA-1 ANTITRYPSINU

Jan Chlumský

### ÚVOD

- Deficience  $\alpha_1$ -antitrypsinu (AATD) je dědičnou poruchou, poprvé popsanou v roce 1963 Laurellem a Erikssonem [12], která vzniká důsledkem vrozených defektů alel AAT genu, lokalizovaného na chromozómovém segmentu 14q31–32.3. Nejčastější deficitní alelou je  $PI^*Z$ , která v homozygotní kombinaci ( $PI^*ZZ$ ) vede k nízké sérové koncentraci AAT, obvykle pod 0,5 g/l (< 11  $\mu$ M). Panacelnární plicní emfyzém je nejčastějším klinickým korelátem a nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s AATD [3]. Druhou nejčastější komplikací je postižení jater, které se obvykle v dětství projevuje cholestázou se spontánním ústupem v období dospívání. V posledních letech však bylo prokázáno, že cirhóza jater a karcinom jater se může vyskytovat až u 30–40 % dospělých nad 50 let [2].
- AAT je inhibitorem proteáz, jeho sérová koncentrace se pohybuje mezi 1,0 a 2,0 g/l. Jeho hlavním úkolem je inhibovat serinové proteinázy, zejména neutrofilní elastázu, enzym, který degraduje elastin, bazální membránu a další součásti extracelulární matrix [2].
- AAT patří mezi serinové inhibitory proteáz a v největší míře je syntetizován v hepatocytech a krevní cestou dopraven do plic. Isoelektrickými testy (isoelectric focusing) bylo dosud identifikováno přes 100 genetických variant AAT. Alely byly označeny podle rychlosti, se kterou se molekuly proteinů (varianty AAT) pohybují podle isoelektrického pH gradientu (Z je nejpomalejší). Normální fenotyp je  $PI^*MM$ , který se vyskytuje v 94–96 % kavkazské populace. Nejčastějšími patologickými alelami jsou Z, S, mnohem méně pak F, I, Malton, Wurzburg a další. Ve vzácných případech se vyskytuje nulová alela, která nevede k tvorbě žádného AAT [4].
- Varianta Z molekuly AAT, nejčastěji spojená s plicním postižením, je charakterizována normální tvorbou a velmi sníženou sekrecí abnormálního AAT do cirkulace (cca 15 %). Až 85 % syntetizovaného AAT podléhá polymeraci, přičemž polymery AAT není jaterní buňka schopna vyloučit a jsou stříhány v endoplasmatickém retikulu hepatocytů, kde jsou prokazatelné jako obrovské PAS pozitivní inkluze.

### EPIDEMIOLOGIE

- Vzhledem k nízké frekvenci výskytu genotypu  $PI^*ZZ$  v běžné populaci je obtížné získat relevantní prevalenční data. Celosvětově existuje značná variabilita prevalence AATD. Normální fenotyp  $PI$  alel ( $PI^*MM$ ) se vyskytuje v 94–96 % kavkazské populace, přičemž heterozygotů ( $PI^*MZ$ ) je přibližně 2–3 % [2]. Deficit AAT byl prokázán i na Dálném Východě a v Africe, ale jeho výskyt byl vzácný. Ke zjištění skutečného výskytu deficitu v běžné populaci bylo v minulosti provedeno několik screeningových studií u novorozenců (za 1–2leté období) a byla zjištěna četnost výskytu genotypu  $PI^*ZZ$  od 1:1600 novorozenců (Švédsko) po 1:5097 (Oregon, USA). Novorozenecké studie vedou u deficitních jedinců nepochybně ke snížení rizikové expozice, zejména kouření cigaret, jsou ale spojeny enormní psychickou zátěží jejich rodičů. Průřezové epidemiologické studie u dospělých, provedené v různých zemích světa, se liší ještě více, zejména v závislosti na provedené metodice a počtu probandů. Prevalence genotypu  $PI^*ZZ$  mezi evropskými zeměmi je vyšší na severovýchodě a pohybuje se od 0,0 % (Island) do 4,5 % (Litva). Vyhledávání AATD mezi pacienty s CHOPN poskytuje vyšší odhad výskytu, pro genotyp  $PI^*ZZ$  se pohybuje mezi 1 a 4,5 %, zatímco výskyt heterozygotů  $PI^*MZ$  může dosahovat až 17,8 %, nicméně část jedinců s deficitem bez orgánových postižení unikne pozornosti [5–7]. V České republice byla provedena zatím jedna pilotní screeningová studie v ordinacích plicních lékařů s výskytem fenotypu  $PI^*ZZ$  u 0,3 % pacientů se stanovenou diagnózou CHOPN. Výskyt genu pro S alelu je naproti tomu nejvyšší na Pyrenejském poloostrově.

#### Souhrn:

- Plošný populační screening deficitu AAT není doporučován (včetně novorozenců)
- Vyšetření hladiny AAT je doporučeno u všech pacientů s ireverzibilní obstrukční ventilační poruchou, u přímých příbuzných jedinců s AATD, u chronických jaterních onemocnění nejasného původu

### 1.3.1 Onemocnění plic

- Vzniku emfyzému plic při AATD je připisována řada mechanismů. Nejčastěji zmiňovaným je nepoměr proteázové-antiproteázové aktivity, která vede k vysoké produkci neutrofilní elastázy a nekontrolované proteolytické aktivitě. Mimoto je však do plic pacientů s AATD přitahováno velké množství neutrofilních leukocytů, které potencují zánětlivé změny na úrovni acinů. Největší odpovědnost v tomto případě nese zvýšená produkce leukotrienu B4 (LTB4), neutrofilního peptidu (HNP) a interleukinu 8 (IL-8) alveolárními makrofágy [2, 8]. Tyto mediátory jsou jen zčásti ovlivněny augmentační terapií. Dalším faktorem, který je odpovědný za chemotaxi neutrofilních leukocytů do plicního intersticia jsou AAT polymery typu Z a vedou rovněž k jejich aktivaci a zvýšené tvorbě neutrofilní myeloperoxidázy. Tento děj však zůstává substituční terapií neovlivněn. Zajímavé je zjištění, že kouření cigaret může vést k polymeraci AAT typu Z v plicích. Dalším mechanismem je biomechanické poškození plicních sklípků jejich cyklickým napínáním při dýchání.

#### Souhrn:

- Nepoměr proteázové-antiproteázové aktivity je zřejmě hlavním mechanismem poškození plicního parenchymu. Dosud není znám důvod, proč někteří jedinci s AATD onemocní.
- Kouření vede ke znehodnocení bílkoviny AAT, proto není augmentační léčba u kouřících jedinců s AATD indikována.

### 1.3.2 Klinický význam a diagnostika

- AATD predisponuje ke vzniku řady onemocnění, nejčastěji plicního emfyzému, případně bronchiektazií, chronické hepatitidy, cirhózy jater, hepatocelulárnímu karcinomu, panikulitidy a c-ANCA asociované vaskulitidy [2, 9]. Souvislost s ostatními onemocněními (celiakie, kolorektální karcinom, pankreatitida, aneurysmata mozkových a břišních tepen apod.) není dostatečně prozkoumán.
- Plicní emfyzém se typicky objevuje v mladším věku (již od 3. dekády), je panacelnárního typu a disproportionálně postihuje bazální partie plic (na rozdíl od běžného emfyzému kuřáků). Klinické obtíže však nejsou pro diagnózu AATD specifické a pacienti zůstávají často nediagnostikováni, nebo je jim připisována diagnóza jiná (např. asthma bronchiale). To je přičítáno přinejmenším částečné reverzibilitě bronchiální obstrukce po aplikaci bronchodilancia, která se vyskytuje až u 60 % pacientů [10]. Na skiagramu hrudníku je nález odpovídající bazální predilekci emfyzému jen u přibližně pětiny pacientů. Při CT vyšetření má dokonce jedna třetina pacientů apikální predilekci emfyzému [11, 12], což zřejmě souvisí s mírou současného nikotinismu.

- Důkazy pro spojení AATD s bronchiektaziemi jsou smíšené, v americkém NHLBI registru byla zaznamenána pouze 2 % pacientů [8]. Průkaz je však evidentně vázán na četnost použití CT s vysokou rozlišovací schopností (HRCT), kdy průkaz bronchiektazií může dosáhnout až 95 %.
- Postižení jater u AATD je vázáno na fenotypy charakterizované polymerací (Z, M<sub>malton</sub>, S<sub>iiyama</sub>), například u nulové varianty není možné. Jeho výskyt je málo prozkoumaný. Z různých studií lze vyvodit, že laboratorní abnormalitu (elevace transamináz) lze detekovat u 12–18 % pacientů fenotypu PI\*ZZ. Riziko vývoje cirhózy může u těchto pacientů dosahovat 30–50 %. Zcela bez rizika nejsou ani heterozygoti alely Z [13].
- Spojení AATD s panikulitidou je velmi vzácné, odhaduje se na 1:1000 pacientů s AATD. Panikulitida je charakterizována bolestivými a secernujícími noduly, které někdy nekrotizují, v 1/3 případů se objevují v místech mechanického poranění kůže [9].
- Spojení AATD s ostatními nemocemi je mnohem méně průkazné a zřejmě klinicky nevýznamné.
- Podle dostupných údajů je patrné, že diagnostika AATD je nedostatečná. Pátrání po AATD by mělo být provedeno u následujících skupin pacientů:
  - a) u všech pacientů s CHOPN
  - b) u všech pacientů s ireverzibilní obstrukční ventilační poruchou, i když jsou vedeni pod jinou diagnózou než CHOPN
  - c) bronchiektazie nejištěné etiologie (při vyloučení cystické fibrózy, primární ciliární diskineze, dysgamaglobulinemie apod.)
  - d) Jinak neobjasněné jaterní onemocnění
  - e) Nekrotizující panikulitida
  - f) Rodinná anamnéza kteréhokoliv onemocnění uvedeného výše
- Screening pacientů se v prvním kroku provádí měřením hladiny AAT v krvi, je-li hladina nižší než 1,0 g/l, je indikována fenotypizace (isoelektricky) či genotypizace (amplifikační DNA metody) [14–17]. Měření hladiny AAT v krvi je všeobecně dostupné biochemické vyšetření, a proto je může indikovat jakýkoliv lékař. Je-li zjištěna hladina AAT v rozmezí 0,5–1,0 g/l, jde o lehký deficit a je doporučena konzultace pacienta v centru pro AATD. Je-li změřená hladina AAT pod 0,5 g/l, jde o deficit těžký, a pacient by měl odeslán do centra pro AATD k přešetření a ke zvážení augmentační terapie.

#### Souhrn:

- Screening hladiny AAT by měl být proveden u všech pacientů s ireverzibilní obstrukční ventilační poruchou jakéhokoliv původu, dále pak v méně častých případech uvedených výše.
- Všichni pacienti s těžkým deficitem (hladina AAT pod 0,5 g/l) by měli být odesláni do „Centra pro AATD“.

### 1.3.3 Přirozený průběh CHOPN na podkladě AATD

- Pacienti s CHOPN na podkladě AATD mají akcelorovaný pokles FEV<sub>1</sub> v čase, který je obvykle rychlejší než u pacientů s obvyklou CHOPN, a dosahuje až 300 ml/rok. Rychlejší pokles je predikovatelný kouřením, mužským pohlavím, bronchiální hyperreaktivitou, příznaky chronické bronchitidy, mladším věkem a hodnotami FEV<sub>1</sub> mezi 35 a 79 % normy [2, 8, 18, 19, 20]. Nejčastější příčinou úmrtí je respirační selhání (45–72 % případů), následované jaterní cirhózou (10–13 % případů). U nekuřáků fenotypu PI\*ZZ je tento poměr více nakloněn k jaterní cirhóze (45 % : 28 % případů) [2, 3, 21]. V NHLBI registru byly identifikovány následující faktory, které byly spojené s vyšším rizikem úmrtí pacientů: vyšší věk, nižší vzdělání, nižší FEV<sub>1</sub> (% normy), stp. transplantaci plic a nepodávání augmentační terapie [2]. Pacienti fenotypu PI\*ZZ s normálními plicními funkcemi a heterozygotní pacienti mají prognózu srovnatelnou se zdravou populací, pakliže nikdy nekouřili [21–25].

#### Souhrn:

- Pacienti s CHOPN na podkladě deficitu AAT mají ve srovnání s klasickou CHOPN horší prognózu a rychlejší destrukci plicní tkáně.
- Pacienti s lehkým deficitem AAT mají prognózu srovnatelnou se zdravou populací, pokud nekouří nebo nejsou vystaveni toxickým látkám.

### 1.3.4 Terapie pacientů s CHOPN na podkladě AATD

- Pacienti s CHOPN na podkladě AATD by měli být léčeni stejně jako pacienti s obvyklou CHOPN. Léčba by měla zahrnovat všechny modalitativy, včetně intervence k zanechání kouření, vakcinace, farmakoterapii (zejména bronchodilatační léčbu), DDOT u chronicky hypoxemických pacientů (podle platného doporučení) a nefarmakologické postupy s důrazem na program ambulantní plicní rehabilitace [2, 26]. Vzhledem k tomu, že se jedná většinou o pacienty středního věku, jsou po dosažení indikačních kritérií obvykle zařazeni k transplantaci plic. Jedinou výjimkou jsou chirurgické volum redukční operace plic (LVRS), které mají u této skupiny pacientů velmi malý a krátkodobý efekt a mohou prognózu pacientů s AATD dokonce zhoršit [27]. Na základě dostupných dat se nelze domnívat, že by bronchoskopické LVRS měly mít lepší efekt než chirurgické LVRS.
- Exacerpace onemocnění se léčí shodně, bez ohledu na AATD.

#### Souhrn:

- Pacienti s CHOPN na podkladě deficitu AAT mají stejné terapeutické postupy jako jedinci s klasickou CHOPN.

### 1.3.5 Specifická léčba pacientů s CHOPN na podkladě AATD

Specifickou léčbou se rozumí pravidelného podávání purifikovaného AAT vyrobeného z lidské plasmy a doposud je určeno pouze pro pacienty s CHOPN na podkladě AATD.

- Augmentační podávání AAT vede ke zvýšení jeho plasmatické hladiny a zvýšení koncentrace AAT v plicní tkáni. Z klinického pohledu vedlo podávání AAT pacientům s CHOPN na podkladě AATD podle nekontrovaných observačních studií ke zpomalení rychlosti poklesu FEV<sub>1</sub> a snížení mortality [28]. Největší efekt byl prokazován u pacientů se středně těžkým stupněm obstrukční ventilační poruchy s FEV<sub>1</sub> v rozmezí mezi 30 a 60 % náležitých hodnot [2]. Podávání AAT pacientům s FEV<sub>1</sub> pod 30 a nad 60 % normy bylo v minulosti považováno za málo účinné [2, 29], nejspíše díky faktu, že pokles FEV<sub>1</sub> není u pacientů s CHOPN lineární v čase. V některých studiích byl prokázán i příznivý efekt na snížení počtu exacerbací. Teprve nedávno byly publikovány výsledky dvou randomizovaných, dvojité slepých studií, které prokázaly zpomalení změn denzity plicní tkáně zjišťované pomocí CT plic [30]. V těchto studiích sice nebyly potvrzeny výsledky dříve publikovaných observačních studií, zřejmě z důvodu nedostatečného počtu zařazených pacientů. Výsledky posledních studií však jednoznačně potvrdily, že augmentační léčba lidským AAT vede ke zpomalení destrukce plicní tkáně [31] a je schopna oddálit dobu do dosažení terminálního stadia či transplantace plic o několik let [32]. Navíc bylo prokázáno, že čím dříve je terapie zahájena, tím je lepší prognóza nemocných. I když není stanovena jednoznačná hranice

pro zahájení augmentační léčby [10], panuje všeobecná shoda na tom, že léčba se má zvážit u těch nemocných s poměrem  $FEV_1/FVC$  pod 70 %,  $FEV_1$  pod 80 % normy, a poklesem  $TL_{CO}$  pod 80 % normy nebo poklesem denzity plicní tkáně (LAA vyšší než 5 %) [33]. Ačkoliv u hraničních případů lze zvolit vyčkávací/sledovací strategii ke zjištění dynamiky známek plicního emfyzému [29], je tento postup potenciálně rizikový. Dosud neexistuje dostatek důkazů podporujících podávání AAT u pacientů s CHOPN na podkladě AATD, kteří podstoupili transplantaci plic, a proto není doporučováno.

- K substituční léčbě jsou indikováni pacienti s CHOPN na podkladě AATD, kteří mají
  - a) poměr  $FEV_1/VC$  nižší než 70 % a  $FEV_1$  nižší než 80 % normy
  - b) mají  $TL_{CO}$  pod 80 % normy a/nebo sníženou denzitu plicní tkáně (LAA vyšší než 5 %) a/nebo rychlou deklinaci plicních funkcí nebo denzity plicní tkáně
  - c) jsou nekuřáky (s objektivní verifikací)
  - d) hladinu AAT je pod 0,5 g/l
- Substituční léčba je v České republice dostupná od roku 2006. Jde o velmi nákladnou léčbu, a proto podléhá přísné regulaci. Je indikována ve speciálních centrech (v době vydání tohoto doporučení existuje jediné centrum v ČR, na Pneumologické klinice 1. LF UK v Thomayerově nemocnici v Praze) a pro zvýšení komfortu a dostupnosti léčby podávána ve spolupracujících zdravotnických zařízeních v místě bydliště pacienta.
- Někteří výrobci doporučují před zahájením podávání AAT provést (pře)očkování pacienta proti hepatitidě typu A a B.
- AAT je obvykle dodáván v podobě prášku pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem a podává se v pomalé i.v. infuzi v pravidelných intervalech tak, aby jeho hladina neklesla pod úroveň, která je všeobecně považována za protektivní. Tato hranice byla stanovena na 0,5 g/l. Je proto logické, že pacienti se spontánní hladinou AAT nad 0,5 g/l jsou považováni za přirozeně chráněné a augmentační léčba u nich není indikována.
- Standardním intervalem k podávání augmentační terapie je jeden týden v dávce 60 mg AAT/kg hmotnosti pacienta. Podle NHLBI registru byla doporučována i varianta podávání 250 mg AAT/kg hmotnosti v intervalu jednou za měsíc [2], ale podle nedávné studie nebylo dosaženo udržení požadované protektivní hladiny AAT v krvi u většiny pacientů. Za možnou variantu lze akceptovat podávání AAT v dávce 120 mg/kg hmotnosti jednou za 14 dnů [34]. V každém případě je nutné kontrolovat hladiny AAT těsně před druhou aplikací a pak jednou za 3 měsíce (těsně před následujícím podáním augmentační dávky AAT). Podávanou dávku je vhodné při poklesu měřené hladiny AAT adekvátně zvýšit.

### 1.3.6 Sledování pacientů s CHOPN na podkladě AATD (povinné pro pacienty na substituční terapii)

- Podávání augmentační terapie vyžaduje pečlivé sledování pacientů v pravidelných intervalech. Klinické sledování je stejné jako u pacientů s obvyklou CHOPN: klinická kontrola, fyzikální vyšetření, včetně měření  $SpO_2$  (případně krevních plynů při hodnotě  $SpO_2$  pod 92 %), hodnocení příznaků podle dotazníku CAT a stupnice mMRC, spirometrie s odstupem každých 6 měsíců. Vstupně a každý následující rok je provedeno měření nepřímých měřitelných plicních objemů a kapacit bodypletysofraficky a měření transferfaktoru plic pro oxid uhelnatý ( $TL_{CO}$ ). Vstupně a jednou za dva roky pacienti podstupují zátěžová vyšetření (optimálně pomocí spiroergometrie s měřením mechanické limitace ventilace a efektivity ventilace) a CT vyšetření hrudníku s kvalitativním hodnocením denzity plicní tkáně pomocí speciálního softwaru [35, 36].
- Vstupně a následně každé dva roky se provádí kontrola krevního obrazu, jaterních transamináz a sonografie epigastria případně další vyšetření dle klinické potřeby.
- Efekt léčby se hodnotí primárně podle změny denzity plicní tkáně a symptomů (CAT, mMRC), dále pak podle parametrů funkce plic, včetně tolerance fyzické zátěže [19].
- Pacient s fenotypem  $PI^*ZZ$  s normálními plicními funkcemi a heterozygotní pacienti (pakliže jsou nekuřáky) jsou sledováni alespoň v pětiletých intervalech. Jsou u nich prováděna stejná vyšetření, jak uvedeno výše, s výjimkou opakovaného CT vyšetření plic.

Informace pro laickou i odbornou veřejnost jsou dostupné na [www.alfa1.cz](http://www.alfa1.cz).

## LITERATURA

1. Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: what next? *Thorax*. 2000;55(7):614–618.
2. Stoller, J K. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818–900.
3. Mahadeva R, Lomas DA. Alpha-1 antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax*. 1998;53:501–5.
4. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, McElvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2010;104(6):763–72.
5. Luisetti M, Seersholm N. a1-Antitrypsin deficiency: 1. Epidemiology of a1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004;59:164–9.
6. de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of 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(5):277–95.
7. Greulich T, Nell C, Hohmann D, et al. The prevalence of diagnosed a1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600154.
8. Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of a1-Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):246–59.
9. Sabbagh DK, Barmayehvar B, Nguyen T, Edgar R, Turner AM. Managing panniculitis in AAT deficiency: Systematic review of evidence behind treatment. *World J Dermatology*. 2018;7(1):1–34.
10. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in a1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50:1700610.
11. Campos MA, Diaz AA. The role of computed tomography for the evaluation of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest*. 2018;153(5):1240–8.
12. Subramanian DR, Gupta S, Burggraf D, et al. Emphysema- and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography. *Eur Respir J*. 2016;48(1):92–103.
13. Strnad P, Buch S, Hamesch K, et al. Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin  $PI^*Z$  variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut*. 2018;gutjnl-2018-316228.
14. Chorostowska-wynimko J. Targeted screening programmes in COPD: how to identify individuals with a 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir Rev*. 2015;(135):40–5.
15. Soriano JB, Lucas SJ, Jones R, et al. Trends of Testing for and Diagnosis of a 1-Antitrypsin Deficiency in the UK: More Testing Is Needed on Behalf of the Respiratory Effectiveness Group. <http://ow.ly/wXK830k3Rnf>.
16. Rubio MC, Soriano JB, López-Campos JL, et al. Testing for alpha-1 antitrypsin in COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: A multilevel, cross-sectional analysis of the EPOCONSUL study. *PLoS One*. 2018. doi:10.1371/journal.pone.0198777
17. McElvaney NG. Diagnosing a 1-antitrypsin deficiency: how to improve the current algorithm. *Eur Respir Rev*. 2015;(135):52–7.
18. Vreim CE. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):49–59.
19. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1805–9.
20. Needham M, Stockley RA. alpha(1)-Antitrypsin deficiency \* 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*. 2004;59(5):441–5.
21. Tanash HA, Ekström M, Rönmark E, Lindberg A, Piitulainen E, Tanash H. Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency ( $PI^*ZZ$ ) in comparison to a general population with known smoking habits. *Eur Respir J*. 2017;50:1–8.
22. Brantly M, D'Armiento J, Denny J, et al. MZ carrier state in alpha-1 antitrypsin deficiency: Summary of the 16th Gordon L. Snider critical issues workshop, Bethesda, Maryland, November 13, 2017. *Transl Sci Rare Dis*. 2018;3(2):105–20.

23. Bernhard N, Lepper PM, Vogelmeier C, et al. Intensive smoking diminishes the differences in quality of life and exacerbation frequency between the alpha-1-antitrypsin deficiency genotypes PiZZ and PiSZ. *Respir Med.* 2017;130:1–8.
24. Al Ashry HS, Strange C. COPD in individuals with the piMZ alpha-1 antitrypsin genotype. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170068.
25. Green CE, Vayalapa S, Hampson JA, Mukherjee D, Stockley RA, Turner AM. PiSZ alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD): pulmonary phenotype and prognosis relative to PiZZ AATD and PiMM COPD. *Thorax.* 2015;70(10):939–45.
26. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1900164.
27. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons learned about emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(7):763–70.
28. Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2260–3.
29. McElvaney NG, Teschler H, Stockley R a., et al. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Respir Med.* 2009;34(3):1.
30. Stockley R a, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of  $\alpha$ -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;11(1):136.
31. 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. *Lancet.* 2015;386(9991):360–8.
32. 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.* 2016;2600(16):1–9.
33. Horváth I, Canotilho M, Chlumský J, et al. Diagnosis and management of  $\alpha$  1-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey. *ERJ Open Res.* 2019;5:00171-02018.
34. Soy D, de la Roza, C., Esquinas C., Torres A. MM. Alpha-1 antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics.pdf. *Thorax.* 2006;61:1059–64.
35. Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley R a. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2009;10(6):75.
36. Green CE, Parr DG, Edgar RG, Stockley RA, Turner AM. Lung density associates with survival in alpha 1 antitrypsin deficient patients. *Respir Med.* 2016;112:81–7.