



Kjære lungelege

**Sammendrag:** På vegne av norske pasienter med Alfa-1 antitrypsinmangel sender arbeidsutvalget i Interessegruppen LHL Alfa-1 ut dette brevet til norske lungeleger. Vi ber om din hjelp til å adressere fravær av behandlingsretningslinjer for Alfa-1 antitrypsinmangel. Norske Alfa-1 pasienter krever livsforlengende substitusjonsterapi, jevnlig medisinsk oppfølging av god kvalitet, deltakelse i EARCO og kliniske studier. Vi ønsker deg også velkommen til en spennende Alfa-1 konferanse som skal avholdes i Oslo i 2023.

## Om Alfa-1 antitrypsinmangel

Som lungelege kjenner du nok til at Alfa-1 antitrypsinmangel, også kalt Alfa-1 mangel, er en arvelig og potensielt dødelig genetisk sykdom som kan føre til progressiv emfysemutvikling. Du har kanskje sett at fremskreden sykdom gir gjentatte luftveisinfeksjoner, uførhet og for tidlig død hos dine pasienter. Kanskje ser du noen som allerede i 30-40 års alder har fått emfysem. For oss pasienter innebærer Alfa-1 mangel at vi får pusteproblemer som begrenser vår evne til å stå i jobb, bidra i hjemmet, dusj og stell, være intim med vår partner, følge barn på fritidsaktiviteter, og vi har en følelse av å belaste familie, venner og samfunnet. Vi lever i viten om at den eneste livsforlengende behandlingen som er tilgjengelig for oss ved fremskreden lungesykdom er lungetransplantasjon, at vi før det må gå i mange år med redusert livskvalitet, og at organdonormangel gjør at vi kanskje dør i kø.

## Rett til livsforlengende medisin

Vitenskapelige studier som har sett på effekt av substitusjonsterapi (vedlikeholdsbehandling) [1-12] viser at ukentlig tilførsel av Alfa-1 antitrypsin trukket fra donorblod (f.eks. Prolastina/Respreeza) øker og opprettholder mengden av Alfa-1 antitrypsin i blodet til et beskyttende nivå, bremser tap av lungevev, fører til saktere fall i lungefunksjon og reduserer dødsrisiko. Estimert median overlevelse er i tillegg betydelig høyere for de som får vedlikeholdsbehandling, sammenliknet med de som ikke får slik behandling. Man registrerer at plutselig stans i medisintilgang medfører dødsfall, økning av alvorlige eksaserbasjoner, hyppige sykehusinnleggelseser, forverret livskvalitet, markante økninger i biologiske inflammasjonsmarkører og redusert anti-elastase aktivitet. Det konkluderes med at tapt lungevev ikke kan gjenvinnes, og tidlig oppstart med substitusjonsterapi anbefales.

Ifølge European Respiratory Societys (ERS) uttalelser angående diagnostisering og behandling av Alfa-1 antitrypsinmangel [12], levner forskningen ikke lenger tvil om at substitusjonsterapi begrenser emfysemprogresjon. Etter en vurdering av legemiddelets effekt og omkostninger, fikk danske Alfa-1 pasienter dekket denne behandlingen via det offentlige helsevesenet i 2020 [13]. En stor del av æren for dette må tillegges ildsjeler blant danske lungeleger. Over lang tid kjempet de danske Alfa-1 pasienters sak. Norske Alfa-1 pasienter har ikke opplevd samme støtte fra sitt lungelegemiljø.

Kjære lungelege. Nå trenger vi din hjelp. Vi ønsker pust nok til å stå i jobb, bidra i frivillighet, være med venner, løpe i skogen, danse, gå topturer, spille fotball med våre barn, bevare vår livskvalitet og forlenge vår levetid. Substitusjonsmedisinen Respreeza er nå fremmet for metodevurdering i Nye Metoder. I tråd med uttalelse fra LHL sitt landsmøte [14] krever vi rett til samme livsforlengende behandling som nå gis i Danmark. Vi ber deg om å anerkjenne at substitusjonsterapi virker, og at du

benytter de mulighetene du har for å sørge for likeverdig og rask tilgang til substitusjonsterapi for dine Alfa-1 pasienter. Det være seg ved å lage nasjonale faglige behandlingsretningslinjer for Alfa-1 mangel, å gå sammen i ditt fagmiljø for å søke om unntaksordning for substitusjonsterapi på gruppenivå, eller å bidra med din faglige kompetanse i metodevurderinger og andre beslutningsprosesser, til det beste for dine Alfa-1 pasienter. I Danmark reserveres medisinen for de med genotype PiZZ og FEV1 > 35% [13]. Ønsket om å delta i hverdagsliv, arbeidsliv og se sine barn og barnebarn vokse opp, er like sterkt for alle Alfa-1 pasienter med langt fremskredent emfysem, uavhengig av FEV1-verdi og genotype. Hvert ekstra år med familien teller. Vi ber deg om å **ikke** akseptere eller bidra til en slik uverdigg sortering av norske Alfa-1 pasienter.

## Rett til jevnlig helsehjelp av god kvalitet

Det er krevende å være Alfa-1 pasient i det norske helsevesenet. Vi i arbeidsutvalget har blant annet opplevd å få diagnosen alvorlig Alfa-1 mangel stilt per brev uten forklaring på hvorfor man er testet, eller hva Alfa-1 mangel er. Vi har måtte lese på egenhånd i e-journalen at vi har tegn på emfysem og hypoksemi når lungelegen nettopp har fortalt oss at vi er helt friske. Vi har fått beskjed om at alvorlig Alfa-1 mangel ikke kvalifiserer til jevnlig lungekontroll, fordi vi er erklært friske, så viser det seg at vi likevel utvikler emfysem. Vi har fått beskjed om at vi heller må trene med lavere intensitet fremfor å mase om oksygen, siden det er dyrt, og det ikke vil forlenge livet vårt. Vi har bedt om individuell vurdering for substitusjonsterapi, men har i stedet blitt tilbudt lungefysioterapi. Vi har blitt uføre mens vi ser at Alfa-1 pasienter som får substitusjonsterapi i andre land kan stå i full jobb. Vi har sett våre søsken dø av Alfa-1 og selv blitt feilaktig fortalt av legen at vi ikke har Alfa-1. Vi har sett partnere med MZ mangel utvikle alvorlig emfysem, selv om de kun regnes som bærere. Gjentatte ganger kommer vi til lungeleger som har mindre kunnskap om Alfa-1 mangel enn oss. Dette er kun et lite utvalg pasienthistorier fra fire personer, hvorav flere har forekommet ved landets største sykehus.

Kjære lungelege. Vi har forståelse for at det er travelt på jobb og at du har mange komplekse sykdommer å forholde deg til, men i tråd med LHLs uttalelser på landsmøtet i 2021 [14] krever vi et bedre behandlingstilbud for Alfa-1 pasienter. Alfa-1 er så godt som fraværende i de nye norske behandlingsretningslinjene for KOLS [15]. Vi ber deg derfor om å følge uttalelser for diagnostisering og behandling av Alfa-1 fra en ekspertgruppe sammensatt av European Respiratory Society (ERS) [12]. I henhold til disse ber vi om å få et nasjonalt kompetansesenter for Alfa-1, eller henvising til et slikt senter i utlandet. Inntil vi får et slikt tilbud ber vi deg om å lese deg opp på Alfa-1 forskning slik at du som lungelege kan gi oss forskningsbaserte råd, og ikke omvendt. Et godt sted å starte er i den vedlagte referanselisten. Årlig lungefunksjonskontroll kan fange opp forverring av emfysemprogresjon [12]. Vi ber deg om å sikre at personer med alvorlig Alfa-1 mangel får rett til slik oppfølging slik at man kan igangsette substitusjonsterapi når det er nødvendig. Alfa-1 er ofte underdiagnostisert [12]. I tråd med ERS uttalelser ber vi deg om å teste alle pasienter med KOLS for Alfa-1 mangel, samt deres familiemedlemmer, slik at de kan iverksette forebyggende tiltak. Vi ber deg også om å opplyse alle dine Alfa-1 pasienter om at det finnes en norsk interesseforening som jobber for dem. Vi finnes her: <https://www.lhl.no/trenger-du-hjelp/interessegrupper/lhl-alfa1/>

## Deltakelse i Alfa-1 registre og medisinske studier

Det foregår mange lovende studier for å behandle eller kurere Alfa-1 mangel [16, 17]. Alfa-1 foreningen har ved flere anledninger tatt kontakt med det norske lungelegemiljøet for å få hjelp til å sikre at våre medlemmer kan delta i slike studier. Legemiddelselskap har også prøvd å rekruttere norske Alfa-1 pasienter til sin forskning. Vi erfarer minimal interesse og involvering i forskning fra det norske lungelegemiljøet. Interesseforeningen for Alfa-1 har derfor valgt å kontakte ansvarlige for aktuelle Alfa-1 studier på internasjonalt nivå, på eget initiativ. Vi har per i dag fått tilsagn om at vi kan delta i en planlagt fase-3 studie, dersom vi finner et sykehus som kan følge oss opp. På bakgrunn av

våre erfaringer med manglende støtte i det norske lungelegemiljøet på offentlige sykehus, kommer vi i denne omgang til å be om oppfølging ved de private sykehuskjedene. Vi krysser nå fingrene for mer interesse der.

Oss bekjent har vi ikke et norsk forskningsregister over Alfa-1 pasienter. Det finnes dog et felles Europeisk forskningssamarbeid/register dedikert til Alfa-1 forskning, EARCO [18], der både Sverige og Danmark deltar, men vi kan ikke se at Norge er representert her. På forespørsel har vi ikke lyktes å bli med i EARCO-registeret som enkeltpersoner. Mangel på norsk Alfa-1 register, fravær i EARCO og laber interesse for å involvere seg i forskningsstudier innebærer at norske lungeleger går glipp av spennende forskningssamarbeid, og at norske Alfa-1 pasienter blir ekskludert fra å bidra i viktig forskning som kan kurere vår sykdom.

Kjære lungelege. Vi synes den manglende støtten fra det norske lungelegemiljøet er beklagelig. I tråd med LHL OG ERS uttalelser om behov for et aktivt internasjonalt Alfa-1 forskningssamarbeid [12, 14] ber vi om at dere går sammen for å starte et norsk Alfa-1 register, og deler data med EARCO. Vi ber om at dere legger til rette for kliniske forsøk i Norge, og at dere fremover responderer positivt på henvendelser fra Interessegruppen for Alfa-1 og legemiddelselskap vedrørende pågående eller planlagte studier.

### **Takk til de flotte lungeleger vi har møtt, og kommer til å møte**

Som medlemmer i arbeidsutvalget i Alfa-1 har vi heldigvis møtt flotte lungeleger som er kompetente på Alfa-1. Til dere sier vi tusen takk! Vi ønsker nå å gå i dialog med det norske lungelegemiljøet for å finne ut hvordan vi sammen kan sørge for at norske Alfa-1 pasienter kan oppnå tilgang til substitusjonsterapi, behandling av god kvalitet og deltakelse i forskningsstudier. Vi har også behov for lungeleger som kan stille sin kunnskap til rådighet på frivillig basis for våre medlemmer via e-post. Vi ber dere ta kontakt med oss på telefon eller e-post slik at vi kan møtes og få til endring.

### *Velkommen til norsk Alfa-1 konferanse i juni 2023*

Vi informerer til slutt om at det skal avholdes en Alfa-1 konferanse i Oslo den 16 juni 2023 ved Nationaltheatret Konferansesenter i regi av Team Alpha-1 Athlete. Den anerkjente Alfa-1 forskeren MD, PhD, FCCP Sandy A. Sandhouse, MD Helene Møller Frost, ansvarlig for substitusjonsbehandling av Alfa-1 pasienter ved Aalborg Hospital, og Prof. Dr. Rembert Koczulla ved Alfa-1 Centre, Schön Klinik i München, er på programmet. Du er hjertelig velkommen, og vi håper på et sterkt oppmøte fra engasjerte norske lungeleger. Mer informasjon om konferansen og påmelding kan fås ved henvendelse til [alpha1.konferanse@gmail.com](mailto:alpha1.konferanse@gmail.com)

### **Med vennlig hilsen**

Arbeidsutvalget i Interessegruppen LHL Alfa-1 v. Sonia Sæther, tlf.: 92 22 16 73, Kari D. Aasheim, tlf.: 91 61 81 85, Knut M. Skaar, tlf.: 91 17 56 76, Anne Line Engebretsen, tlf.: 91 85 90 02 og organisasjonsrådgiver i LHL Birgit Stræde.

Vi kan også nås på vår e-post: [lh.alfa-1@lhl.no](mailto:lh.alfa-1@lhl.no)

# Referanser

1. McElvaney OJ, Carroll TP, Franciosi AN, et al. (2020). Consequences of abrupt cessation of alpha (1)-antitrypsin replacement therapy. *N Engl J Med*, 382, 1478–80.
2. Ellis P, Holm K, Choate R, et al. Comparison of outcomes in augmentation naïve and augmented patients with alpha-1 antitrypsin deficiency related lung disease. Presented at the European Respiratory Society; Madrid, Spain 2019.
3. McElvaney, N. G., Burdon, J., Holmes, M., et al. (2017). RAPID Extension Trial Group 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). *The Lancet. Respiratory medicine*, 5(1), 51–60.
4. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. (2015). Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 386, 360–8.
5. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. (2010). 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*, 11, 136.
6. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N, (2001). Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest*, 119, 737–44.
7. Hubbard, R. C., & Crystal, R. G. (1988). Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *The American journal of medicine*, 84(6A), 52–62.
8. 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, 49–59.
9. Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. (1997). 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*, 10, 2260–63.
10. Wencker, M., Banik, N., Buhl, R., Seidel, R., & Konietzko, N. (1998). Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *The European respiratory journal*, 11(2), 428–433.
11. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. (1987). Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*, 316, 1055–62.
12. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N et al. (2017). European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 50: pii: 1700610.  
<https://erj.ersjournals.com/content/50/5/1700610>
13. Medicinrådets anbefalinger vedrørende human alfa-1-antitrypsin som mulig standardbehandling til patienter med alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel. (2020)  
[https://medicinraadet.dk/media/50loezfg/medicindr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-human-alfa-1-antitrypsin-vers-1-1\\_adlegacy\\_120959.pdf](https://medicinraadet.dk/media/50loezfg/medicindr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-human-alfa-1-antitrypsin-vers-1-1_adlegacy_120959.pdf)
14. LHL uttalelse landsmøte: <https://www.lhl.no/globalassets/brosjyrer/styringsdok/protokoll-landsmote-2021.pdf>
15. Nasjonale faglige retningslinjer for KOLS [Kols – diagnostisering og behandling - Helsedirektoratet](#)
16. Rahagh. F. F (2021). Alpha-1 antitrypsin deficiency research and emerging treatment strategies: what’s down the road? *Ther Adv Chronic Dis*, 12, 77–90.
17. Kliniske studier på Alfa-1: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Alpha+1-Antitrypsin+Deficiency&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=m&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Alpha+1-Antitrypsin+Deficiency&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=m&age_v=&gndr=&type=&rslt=)
18. Felles europeisk Alfa-1 forskingssamarbeid og register <http://earco.estudinord.com/>