

Odporúčanie výboru SPFS SLS pre skríning a liečbu pacientov s dedičným deficitom alfa-1 antitrypsínu.

ÚVOD

- **Alfa - 1 antitrypsín ($\alpha 1$ -antitrypsín, skratka AAT)** je proteázový inhibítor (PI), ktorého hlavnou úlohou je ochrana pľúcneho tkaniva prostredníctvom inhibície účinku serínových proteináz (predovšetkým neutrofilovej elastázy) (Stoller et al, 2003). U ľudí je kódovaný génom SERPINA 1. Syntéza AAT prebieha predominantne v hepatocytoch a jeho plazmatická hladina u zdravých jedincov je 1,0 - 2,0 g.L⁻¹.
- **Deficit alfa-1 antitrypsínu (AATD)** je ochorenie s autozomálne kodominantným typom dedičnosti spôsobené mutáciou v géne SERPINA 1. Existuje vyše 100 variant génu AAT, ktorý je lokalizovaný na chromozómovom segmente 14q21-32.3. Sérová koncentrácia AAT od 0,5 – 1 g.L⁻¹ predstavuje ľahký AATD, hodnota AAT pod 0,5 g.L⁻¹ ťažký AATD. Varianty, ktoré sú spojené so závažným plazmatickým deficitom (<11 μ M alebo < 0,5 g.L⁻¹) sú asociované so zvýšenou náchylnosťou k rozvoju emfyzému aj u nefajčiarov (Miravittles, 2017, Chlumský, Kusalová 2020).
- **Normálny genotyp je PI*MM**, ktorý sa vyskytuje v 94 – 96 % kaukazskej populácie. Najčastejšími patologickými alelami sú: Z a S. Heterozygotný genotyp PI*MZ sa vyskytuje približne v 2-3% populácie. Oveľa zriedkavejšie patologické alely sú: F, I, Malton, Wurzburg a ďalšie. V ojedinelých prípadoch sa vyskytuje tzv. nulová alela (Null), pri ktorej sa AAT netvorí (Greene 2010). Najfrekvencnejšou deficientnou alelou je PI*Z, ktorá v homozygotnej kombinácii PI*ZZ vedie k veľmi nízkej sérovej koncentrácii AAT, obvykle pod 0,5 g/l. Homozygoti a heterozygoti patologickej alely S (PI*SS resp. PI*SZ) majú obvykle stredne ťažký deficit AAT s redukovanou produkciou AAT na 60% resp. 40% normálnej hladiny.

EPIDEMIOLOGIA

AATD sa považuje za zriedkavé ochorenie (orphan disease) a zároveň významne poddiagnostikované. Odhaduje sa, že celosvetovo naň môže trpieť okolo 1,1 milióna ľudí a približne 116 miliónov môže byť nosičmi patologických alel. Výskyt ochorenia je pravdepodobne obdobný ako výskyt cystickej fibrózy. Prevalencia genotypu PI*ZZ v Európe

činí približne 2% populácie. AATD je viazaný predovšetkým na kaukazskú rasu, naopak na d'alekom východe a v Afrike sa jedná o veľmi raritné ochorenie (Stoller, 2003).

Odhaduje sa, že v USA je diagnostikovaných menej ako 10% pacientov (Chapman, 2018) a v Európe len okolo 15% (Horváth, 2018). Výskyt mutácií AAT nie je homogénny, napr. v Európe výskyt S alely rastie smerom na juh a západ. V kontraste s uvedeným je výskyt Z alely najvyšší na severe v Škandinávii.

V prípade rizikových populácií, napr. u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), sa odhaduje, že až 1- 4,5 % prípadov môže byť ochorenie spôsobené práve deficitom AAT s PI*ZZ genotypom (Luisetti 2004).

K poddiagnostikovaniu ochorenia prispievajú viaceré faktory, jednak je to podobnosť s klinickými príznakmi CHOCHP, astmy a bronchiektázií, ako aj nedostatočné zameranie sa na diagnostiku deficitu AAT. Vzhľadom na progresívnu a ireverzibilnú deštrukciu architektiky pľúcneho parenchýmu pri tomto ochorení je práve včasná diagnostika ochorenia esenciálna.

KLINICKÉ PREJAVY AATD

- **Pľúcny emfyzém** je klinicky najvýznamnejšou manifestáciou AATD. Typický je rozvoj emfyzému v mladšom veku (20-40 rokov, Chapman, 2018), ktorý je najčastejšie panacínárneho typu s bazálnou predominciou, čím sa líši od bežného „fajčiarskeho emfyzému“ vyskytujúceho sa častejšie v horných pľúcnych lalokoch (Sandhaus et al., 2016). Samotný rádiologický popis typu a distribúcie emfyzému AATD nepotvrdzuje ani nevylučuje. Pneumotorax ako akútna komplikácia pľúcneho emfyzému môže byť aj prvým prejavom dovtedy nerozpoznaného AATD. Lepšie pochopenie patogenézy CHOCHP spolu s novými a lepšími diagnostickými technikami a zvýšeným povedomím lekárov ukázali, že klinická manifestácia CHOCHP súvisiacej s AATD nie je obmedzená na čisto emfyzematózných pacientov (Torres-Durán M et al., 2018). Pľúcne postihnutie je často klinicky nenápadné, ťažkosti nie sú pre AATD špecifické a pacienti môžu mať diagnostikovanú **chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, bronchiálnu astmu**, ale aj **bronchiektázie nejasnej etiológie**. Pacienti s CHOCHP na podklade AATD majú v porovnaní s pacientami s CHOCHP bez AATD závažnejšiu prognózu a rýchlejší rozvoj emfyzému. Na druhej strane u jedincov s fenotypom Pi*ZZ, ktorí nikdy nefajčili, nemusí dôjsť k manifestácii pľúcneho postihnutia a ich prognóza (napriek nízkej sérovej hladine AAT) je porovnateľná s bežnou populáciou (Stoller 2003)

• ***Ochorenia pečene*** sú na rozdiel od pľúcneho postihnutia, ktoré vzniká z nedostatku AAT, následkom neschopnosti vylučovať patologický AAT vytvárajúci polyméry, čo vedie k deštrukcii hepatocytov. V detskom veku sa manifestuje rozvojom neonatálneho ikteru, cholestázou i hepatálnym zlyhaním. V dospelosti dochádza k rozvoju fibrózy, cirhózy pečene až hepatocelulárneho karcinómu (Fromme, Strnad, Hiller 2022). Incidencia hepatálneho postihnutia sa zvyšuje s vekom. Najčastejším genotypom so sklonom k poškodeniu pečene je PI*ZZ variant.

• ***Nekrotizujúca panikulitída***

Ide o zriedkavé chorenie, ktoré je charakteristické migrujúcimi, zápalovými kožnými nodulmi, ktoré môžu ulcerovať na nohách a spodnej časti brucha. V jednej tretine prípadov sa môžu objavovať v miestach mechanického poškodenia kože (Sabbagh 2017).

• ***Granulomatóza s polyangiitídou***

V zriedkavých prípadoch sa AATD spája aj s inými stavmi, akými sú napr. systémové vaskulitídy, a to predovšetkým granulomatóza s polyangiitídou ; (GPA)), nakoľko AAT je prirodzený inhibítor proteinázy 3. Existujú rôzne genotypy asociované s GPA, niektoré však s cirkulujúcimi hodnotami AAT v normálnom rozmedzí (Stone et al., 2014).

• ***Iné ochorenia asociované s AATD***

Ďalšie ochorenia asociované s AATD sú intrakraniálne a abdominálne vaskulárne aneurizmy, fibromuskulárna dysplázia, IgA nefropatia i membranoproliferatívna glomerulonefritída (Chotirmall, 2015). Pacienti so závažným AATD majú v porovnaní s bežnou populáciou výrazne zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu (Basil, 2021).

ODPORÚČANIE PRE SKRÍNING AATD

Skríning AATD by mal byť realizovaný bez ohľadu na vek u všetkých pacientov :

- s emfyzémom pľúc,
- chronickou obštrukčnou chorobou pľúc,
- ireverzibilnou ventilačnou poruchou (aj v prípade, že sú evidovaní s inou diagnózou ako CHOCHP - napr. asthma bronchiale so vznikom v dospelosti),
- bronchiektáziami nejasnej etiológie,
- ochorením pečene nejasnej etiológie- napr. fibróza, cirhóza, prolongovaný cholestatický ikterus v detskom veku,
- nekrotizujúcou panikulitídou a granulomatóza s polyangiitídou,
- rodinnou anamnézou AATD.

Skríning AATD sa odporúča realizovať u všetkých menovaných rizikových skupín a to odberom venóznej krvi a stanovením sérovej hladiny AAT biochemicky. Jedná sa o bežne dostupné a lacné vyšetrenie v biochemickom laboratóriu. V prípade, že hladina AAT v sére je nižšia ako 1,0 g/L, je indikované ďalšie vyšetrenie - fenotypizácia (isoelektrická) schopná identifikovať bežné varianty AAT- napr. MM, MZ, MS, SS, SZ, ZZ a iné alebo genotypizácia (DNA amplifikácia) zisťujúca prítomnosť patologických alel, hlavne S a Z (Chrostowska 2015). V prípade raritných variant (F,F,G, I,P alebo null variant) je možné využiť metódu sekvenovania génov, ak predošlými metódami nebolo možné identifikovať príčinu deficitu AAT (ATS/ERS standards, 2003). Realizácia vyššie spomínaných diagnostických metód závisí od možností laboratória.

V prípade zníženia sérovej hladiny AAT pod 0,5 g/L je potrebné zvážiť okrem štandardnej liečby základného ochorenia aj augmentačnú liečbu AAT (Chlumský, doporučený postup, 2019).

TERAPIA PACIENTOV S CHOPCH NA PODKLADE AATD

Hlavným prognostickým faktorom pacientov s AATD je respiračné postihnutie a to predovšetkým emfyzém s jeho včasným začiatkom. Terapia pacientov s CHOCHP a AATD sa nelíši od štandardov liečby CHOCHP bez ohľadu na vyvolávajúcu príčinu a zahŕňa odstránenie škodlivín (zanechanie fajčenia), preventívne opatrenia (vakcinácia proti chrípke, pneumokokovej pneumónii, hepatitíde), farmakoterapiu (bronchodilatorná liečba, inhalačné kortikosteroidy pokiaľ sú indikované, teofylíny, PDE4 inhibítory a iné), nefarmakologické intervencie zamerané na modifikáciu životného štýlu (pľúcna rehabilitácia, kondičný tréning), liečbu komorbidít, manažment respiračného zlyhávania (DDOT, neinvazívna ventilácia), prípadne zvažovanie transplantácie pľúc (GOLD 2023, Chrostowska-Winimko 2015). Prípadné chirurgické intervencie (objem redukujúce operácie pľúc - LVRS) je potrebné starostlivo zvažovať, nakoľko u pacientov s AATD môžu zhoršiť prognózu (Criner et al, 2011). Veľký dôraz sa kladie na ukončenie fajčenia tabaku, nakoľko má veľmi nepriaznivý vplyv na priebeh pľúcneho ochorenia a je najdôležitejším rizikovým faktorom rýchlej progresie CHOCHP u pacientov s AATD (ATS/ERS 2003).

AUGMENTAČNÁ LIEČBA AATD

U pacientov s AATD a pľúcnym postihnutím sa v indikovaných prípadoch využíva tzv. augmentačná liečba, čo je špecifická liečba ovplyvňujúca priamo podstatu ochorenia a to nedostatok antiproteáz v sére. Liečba spočíva v pravidelnej suplementácii purifikovaného derivátu AAT vyrobené z humánnej plazmy.

• **Klinické dôkazy efektu augmentačnej terapie** boli preukázané viacerými štúdiami. Observačné štúdie preukázali efekt liečby na spomalenie poklesu pľúcnych funkcií (objem úsilného výdychu za 1 sekundu - FEV₁) a zníženie mortality. Efekt liečby bol najvyšší u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP (FEV₁ 30-60 %) a naopak najnižší u veľmi ťažkého poklesu FEV₁ pod 30 %, čo podporuje dôležitosť iniciácie liečby vo včasných štádiách, pokiaľ je ešte možné zvrátiť ďalšiu deštrukciu pľúcneho parenchýmu (Seersholm 1997, McElvaney 2009). Význam liečby a efekt na ovplyvnenie mechanizmov ochorenia nespochybniteľne preukázali 2 randomizované placebom kontrolované klinické štúdie RAPID a RAPID-OLE. Primárne cieľové ukazovatele v štúdiu RAPID boli denzita pľúcneho tkaniva (meraná CT vyšetrením so špeciálnym softwérom), vzťahovaná ku celkovej kapacite pľúc (TLC) a pri funkčnej reziduálnej kapacite (FRC). Po 12 mesiacoch liečby bol pokles pľúcnej denzity vzťahovanej k TLC signifikantne nižší v skupine pacientov užívajúcich augmentačnú liečbu (-1,45 g/l za rok) v porovnaní s pacientami, ktorým bolo podávané placebo (-2,19 g/l za rok) Rozdiel predstavoval 0,74 g/l za rok (95% interval spoľahlivosti [CI] 0,60-1,42; p = 0,03), čo zodpovedá redukcii úbytku pľúcneho parenchýmu u pacientov liečených augmentačnou liečbou až o 34 % (Chapman 2015). Štúdia RAPID-OLE predĺžila sledovanie pacientov o ďalšie 2 roky a preukázala, že aj pri 4-ročnom užívaní augmentačnej liečby je zachovaná redukcia poklesu denzity pľúcneho tkaniva v porovnaní s placebom (McElvaney 2017). Výsledky CT merania pľúcnej denzity potvrdili, že táto liečba u pacientov s ťažkým deficitom AAT spomaľuje progresiu emfyzému.

INDIKÁCIA AUGMENTAČNEJ LIEČBY AATD

K substitučnej liečbe AAT sú indikovaní pacienti s CHOCHP na podklade AATD, u ktorých sú splnené **nasledovné kritériá**:

- hladinu AAT pod 0,5 g/L.
- pomer FEV₁/VC < 70 % normy a hodnota FEV₁ < 80 % normy,

- TLCO (difúzna kapacita pre oxid uhoľnatý) je pod 80 % normy alebo je znížená denzita pľúcneho tkaniva (LAA vyššie ako 5 %) alebo je zaznamenaný rýchly pokles pľúcnych funkcií alebo denzity pľúcneho tkaniva,
- sú nefajčiari alebo bývalí fajčiari,

Po splnení indikačných kritérií augmentačnú liečbu indikuje a podáva lekár so špecializáciou v odbore pneumológia a ftyzeológia v rámci praxe v špecializovanej ambulancii.

AAT je obvykle dodávaný v podobe prášku na prípravu infúzneho roztoku s rozpúšťadlom a podáva sa v pomalejšej i.v. infúzii v pravidelných intervaloch tak, aby jeho hladina neklesla pod úroveň, ktorá je všeobecne považovaná za protektívnu. Táto hranica bola stanovená na 0,5 g/l. Je preto logické, že pacienti sa spontánnou hladinou AAT nad 0,5 g/l sú považovaní za prirodzene chránených a augmentačná liečba u nich nie je indikovaná.

Štandardným intervalom na podávanie augmentačnej terapie je jeden týždeň v dávke 60 mg AAT/kg hmotnosti pacienta. Alternatívnym účinným spôsobom je podávanie AAT v dávke 120 mg/kg hmotnosti raz za 14 dní (Soy et al 2006). U pacienta je potrebné kontrolovať hladiny AAT tesne pred druhou aplikáciou a potom raz za 3 mesiace (tesne pred nasledujúcim podaním augmentačnej dávky AAT). Podávanú dávku je vhodné pri poklese meranej hladiny AAT adekvátne zvýšiť.

MONITORING PRED A POČAS AUGMENTAČNEJ LIEČBY AATD

Augmentačná terapia AATD patrí medzi finančne náročnú liečbu. Pacienti liečení augmentačnou terapiou vyžadujú pravidelné klinické, laboratórne i funkčné monitorovanie stavu.

V rámci vyšetrenia pred indikáciou terapie AAT realizujeme:

- odobratie anamnézy so zameraním na symptómy, fajčenie, rodinný výskyt ochorenia,
- fyzikálne vyšetrenie,
- vyšetrenie hladiny IgA, krvného obrazu, hepatálnych testov, CRP
- hodnotenie dotazníka CAT a mMRC,
- komplexné funkčné vyšetrenie (spirometria, bodypletyzmografia, vyšetrenie difúznej kapacity pľúc, bronchodilatačný test, pulzoxymetrické vyšetrenie SpO₂, pri poklese pod 92% arteriálny odber krvných plynov),
- 6MWT,
- CT/HRCT vyšetrenie hrudníka a horného abdomenu.

V rámci monitorovania efektu liečby realizujeme:

- odber krvi na hladinu AAT po 2.dávke a následne každé 3 mesiace,
- vyšetrenie krvného obrazu, hepatálnych testov, CRP každých 12 mesiacov,
- spirometriu každé 3mesiace,
- hodnotenie dotazníka CAT a mMRC každých 6 mesiacov,
- bodypletyzmografiu a vyšetrenie difúznej kapacity pľúc každých 6 mesiacov,
- 6MWT každých 12 mesiacov
- CT/HRCT vyšetrenie pľúc každé 2 roky, resp. pri zhoršení klinického stavu a/alebo funkčných vyšetrení,
- USG vyšetrenie horného abdomenu každých 12 mesiacov, resp. pri zhoršení klinického stavu a/alebo biochemických parametrov.

Efekt liečby hodnotíme na základe dynamiky zmien monitorovania symptómov, poklesu pľúcnych funkcií, tolerancii fyzickej záťaže a progresii rozsahu emfyzému pľúc pri CT vyšetrení.

Pacient s genotypom PI*ZZ s normálnymi pľúcnymi funkciami ako aj heterozygoti pre Z alelu sú dispenzarizovaní a pravidelne sledovaní minimálne raz za 3 – 5 rokov. CT vyšetrenie indikujeme po individuálnom zvážení potreby.

Záver

Na základe klinických údajov z národných a medzinárodných registrov pacientov s AATD a výsledkov klinických štúdií môžeme povedať, že augmentačná liečba intravenóznym AAT je v súčasnosti jedinou špecifickou liečbou modifikujúcou prognózu pľúcneho ochorenia spojeného so závažným deficitom, ktorá spomaľuje progresiu emfyzému a oddiaľuje terminálne štádium ochorenia.

Autori: MUDr. Pavol Pobeha, PhD, MUDr. Gabriela Košturiaková, MUDr. Mária Drugdová, Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc

Za výbor Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti SLS doplnili

a pripomienkovali: MUDr. Helena Leščišinová, MUDr. Denisa Kavková, PhD., MUDr.

Bohumír Matula, MHA, MUDr. Ivan Kocan, PhD, MPH, MUDr. Róbert Slivka, PhD, MUDr.

Peter Kukol', MUDr. Štefan Laššán, PhD, MPH

Literatúra:

- 1, Stoller, J K. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818–900
- 2, Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017 Nov 30;50(5):1700610. doi: 10.1183/13993003.00610-2017. PMID: 29191952.
- 3, E, Greene CM, Carroll TP, McElvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2010;104(6):763–72.
- 4, Chlumský Jan. 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. www.pneumologie.cz
- 5, Luisetti M, Seersholm N. α 1-Antitrypsin deficiency: 1. Epidemiology of α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004;59:164–9.
- 6, Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, Hogarth DK, Knight SL, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Teckman J. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016 Jun 6;3(3):668–682. doi: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182. PMID: 28848891; PMCID: PMC5556762.
- 7, Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martinez-Delgado B, Castillo S, Escribano A, Balloira A, Navarro-Garcia MM, Pellicer D, Bañuls L, Magallón M, Casas F, Dasí F. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jul 11;13(1):114. doi: 10.1186/s13023-018-0856-9. PMID: 29996870; PMCID: PMC6042212.
- 8, 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.
- 9, Stone H, Pye A, Stockley RA. Disease associations in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2014 Feb;108(2):338–43. doi: 10.1016/j.rmed.2013.10.006. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24176989.
- 10, Chorostowska-Wynimko J. Targeted screening programmes in COPD : how to identify individuals with α 1 -antitrypsin deficiency. *Eur Respir Rev*. 2015;(135):40–5.

- 11, American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement (ATS/ERS). Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:818–900.
- 12, Chlumský J, STANDARD PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU PACIENTŮ S CHOPN S PROKÁZANOU DEFICIENCÍ ALFA-1 ANTITRYPSINU (AATD), 2019. Dostupné na internetu: www.pneumologie.cz
- 13, The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD (updated 2023), the Pocket Guide (updated 2023) and the complete list of references examined by the Committee is available on the GOLD website: www.goldcopd.org.
- 14, 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.
- 15, 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.
- 16, Chapman K. R., Burdon J. G. W., Piitulainen E. at al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2015; 386 (9991): 360–368, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60860-1.
- 17, McElvaney N. G., Burdon J., Holmes M. 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; 5 (1): 51–60, doi: 10.1016/S2213-2600(16)30430-1.
- 18, 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.
- 19, Kenneth R Chapman, Joanna Chorostowska-Wynimko, A Rembert Koczulla, Ilaria Ferrarotti, Noel G McElvaney. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *Int J of COPD* 2018 Jan 31;13:419-432. doi: 10.2147/COPD.S149429. eCollection 2018.
- 20, Adriana-Maria Hiller, Magnus Ekström, Eeva Piitulainen, Anne Lindberg, Eva Rönmark, Hanan Tanash. Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency - the importance of the early identification. *European Respiratory Journal* 2022; doi: 10.1183/13993003.00846-2022

- 21, Malin Fromme, Pavel Strnad. Liver cancer in severe alpha-1 antitrypsin deficiency: who is at risk? *European Respiratory Journal* 2022 60: 2200718; doi: 10.1183/13993003.00718-2022
- 22, Nawfal Basil, Magnus Ekström, Eeva Piitulainen, Anne Lindberg, Eva Rönmark, Lars Jehpsson, Hanan Tanas. Severe alpha-1-antitrypsin deficiency increases the risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2021;19:1519–1525. doi: 10.1111/jth.15302
- 23, Horváth I, Canotilho M, Chlumský J, et al. Diagnosis and management of α 1-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00171-2018 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00171-2018>].
- 24, Chlumský J, Kusalová K, CHOPN a deficit α 1-antitrypsinu: Co říkají data z národního registru?, *Acta medicae* 08/2020