

**Autor(id):** Birgit Vatter

**Küsimus:** Kas A1A defitsiidiga KOKi haigetel esineb kõrgem suremuse ja haiguse kiirema progressiooni risk võrreldes A1A defitsiidita KOKi haigetel?

**Kontekst:**

**Bibliograafia:**

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
<b>Suremus raske A1AT defitsiidiga patsientide seas (järelkontroll: vahemik 3,5 kuni 7 aastat)</b>									
1	jälgimisuuringud	suur <sup>a</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes kohortuuringus (The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group 1998) oli uuritud suremust raske A1AT defitsiidiga patsientide seas (n=1129). Leiti, et 5 aasta suremus kõigi patsientide seas oli 19% (95% CI 16...21%). Iga-aastaseks suremuseks hinnati 3,5%.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITLINE
<b>Suremus raske A1AT defitsiidiga patsientide seas, sõltuvus esialgsest kopsufunktsioonist (FEV1) (järelkontroll: vahemik 3,5 kuni 7 aastat)</b>									
1	jälgimisuuringud 1	suur <sup>a</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes kohortuuringus (The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group 1998) oli uuritud suremust raske A1AT defitsiidiga patsientide seas (n=1129), sõltuvalt esialgsest kopsufunktsioonist. Leiti, et kui FEV1 oli ≤35%, oli 5 aasta suremus 30,3% (+/- 2,2%). FEV1 35-49% puhul oli 5 aasta suremus 12,0% (+/- 2,4%) ja FEV1 ≥50% puhul 4,3% (+/- 1,2%) (p≤0,001).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITLINE
<b>Surma risk (raske A1AT defitsiidiga patsiendid vs terved kontrollid; jälgimisperiodide mediaanid vastavalt 12 aastat ja 17 aastat)</b>									
1	jälgimisuuringud 2	suur <sup>b</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes vaatlusuuringus (Tanash 2017, N=7584) oli hinnatud surma riski raske A1AT defitsiidiga patsientide seas (n=1585), võrreldes tervete kontrollidega (n=5999). Leiti, et surma risk raske A1AT defitsiidiga patsientide seas oli oluliselt kõrgem kui kontrollide seas - HR 3,2 (95% CI 2,8...3,6), p<0,001.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITLINE
<b>Surma risk (skriininguga tuvastatud, mitte kunagi suitsetanud raske A1AT defitsiidiga patsiendid vs mitte kunagi suitsetanud terved kontrollid; jälgimisperiodide mediaanid vastavalt 12 aastat ja 17 aastat)</b>									
1	jälgimisuuringud 2	suur <sup>b</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes vaatlusuuringus (Tanash 2017, N=7584) oli hinnatud surma riski raske A1AT defitsiidiga patsientide seas (n=1585), võrreldes tervete kontrollidega (n=5999). Tehti alagrupi analüüs vastavalt suitsetamisharjumustele ning leiti, et skriininguga tuvastatud, mitte kunagi suitsetanud raske A1AT defitsiidiga patsientide seas (n=219) ei erinenud surma risk mitte kunagi suitsetanud tervete kontrollide surma riskist (n=3179) - HR 1,2 (95% CI 0,6...2,2).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITLINE
<b>Surma risk (skriininguga tuvastatud, varasemalt või jätkuvalt suitsetanud raske A1AT defitsiidiga patsiendid vs varasemalt või jätkuvalt suitsetanud terved kontrollid; jälgimisperiodide mediaanid vastavalt 12 aastat ja 17 aastat)</b>									
1	jälgimisuuringud 2	suur <sup>b</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes vaatlusuuringus (Tanash 2017, N=7584) oli hinnatud surma riski raske A1AT defitsiidiga patsientide seas (n=1585), võrreldes tervete kontrollidega (n=5999). Tehti alagrupi analüüs vastavalt suitsetamisharjumustele ning leiti, skriininguga tuvastatud, varasemalt või jätkuvalt suitsetanud raske A1AT defitsiidiga patsientide seas (n=156) oli surma risk kõrgem kui varasemalt või jätkuvalt suitsetanud tervete kontrollide seas (n=2820) - HR 3,0 (95% CI 2,1...4,3), p<0,001.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITLINE

**Kopsufunktsiooni (FEV1) langus aastas raske A1AT defitsiidiga patsientidel, sõltuvus esialgsest kopsufunktsioonist (järelkontroll: 3 aastat)**

1	jälgimisuuringud 3	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes kohortuuringus (Dawkins 2009, N=101) oli hinnatud FEV1 languse kiirust aastas raske A1AT defitsiidiga patsientide seas ning selle sõltuvust esialgsest kopsufunktsioonist. Leiti, et FEV1 keskmine langus oli 49,9 +/- 7,4ml aastas. FEV1 langus oli kiireim mõõduka obstruktsiooni grupis (FEV1 50-80%) - 90,1 +/- 19,7ml aastas. FEV1 langus oli keskmisest kiirem ka raske obstruktsiooni grupis (FEV1 30-50%) - 51,9 +/- 7,6ml aastas. Kerge obstruktsiooni grupis (FEV1 >80%) ja väga raske obstruktsiooni grupis (FEV1 <30%) oli FEV1 langus aga keskmisest aeglasem - vastavalt 31,6 +/- 19,3ml aastas ja 8,1 +/- 9,6ml aastas.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	-----------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--------------------	------------

**Kopsufunktsiooni kiire languse tõenäosus raske A1AT defitsiidiga patsientidel (varasemalt ja jätkuvalt suitsetanud vs mitte kunagi suitsetanud) (järelkontroll: 4,7 aastat)**

1	jälgimisuuringud 4	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes retrospektiivses kohortuuringus (Tirado-Conde 2011) oli uuritud suitsetamise võimalikku seost kopsufunktsiooni kiirema langusega raske A1AT defitsiidiga patsientidel. Kiiremat kopsufunktsiooni langust defineeriti kui FEV1 muutust -101,6 +/- 42,6ml aastas (n=34), aeglasemat kopsufunktsiooni langust defineeriti kui FEV1 muutust +106,4 +/- 218ml aastas (n=33). Leiti, et endiste ja praeguste suitsetajate seas oli FEV1 kiirem langus tõenäolisem, võrreldes mitte kunagi suitsetanud patsientidega - OR 10,31, 95% CI 1,8...58,8, p=0,008.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	-----------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

**Kopsufunktsiooni langus mitte kunagi suitsetanud vs suitsetamisest loobunud vs jätkuvalt suitsetavatel raske A1AT defitsiidiga patsientidel (järelkontroll: vahemik 3,5 kuni 7 aastat)**

1	jälgimisuuringud 1	suur <sup>e</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes kohortuuringus (The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group 1998) oli uuritud FEV1 langust raske AATD patsientide seas (n=927). Leiti, et FEV1 keskmine langus oli 54ml aastas. Kui kopsufunktsiooni muutust analüüsiti suitsetamise staatuse järgi, leiti, et mitte kunagi suitsetanud patsientide seas (n=208) oli FEV1 keskmine langus 57,5 +/- 4,3ml aastas, endiste suitsetajate seas (n=697) 52,0 +/- 2,4ml aastas ja jätkuvalt suitsetajatel 108,2 +/- 15,0ml aastas (p<0,001).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	-----------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--------------------	------------

**Ägenemiste arv raske A1AT defitsiidiga patsientidel (järelkontroll: 12 kuud)**

1	jälgimisuuringud	suur <sup>f</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes prospektiivses kohortuuringus (Needham 2005) oli uuritud ägenemiste esinemissagedust raske A1AT defitsiidiga patsientide seas (n=265). Leiti, et 12 kuu jooksul esines ägenemisi 142 patsiendil (54%), sagedasi ägenemisi (≥3 ägenemise viimase 12 kuu jooksul) oli 47 patsiendil (18%). Keskmine ägenemiste arv kogu grupis oli 1,2 +/- 0,1, vähemalt ühe ägenemisega patsientide seas 2,5 +/- 0,2. Ägenemisi esines sagedamini kroonilise bronhiidiga patsientidel (1,7 +/- 0,2; p<0,001), sümptomaatika tõttu A1AT defitsiidi diagnoosi saanud patsientidel (1,6 +/- 0,2; p=0,016). Seos leiti ka ägenemiste arvu ja suitsetatud pakk-aastate (p=0,003), raskema obstruktsiooni (p=0,002), inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamise (p=0,004) ning positiivse bronhodilataator testi (p=0,042) vahel.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--------------------	------------

**A1AT defitsiidi diagnoosi hilinemise mõju kliinilisele seisundile, hinnatuna SGRQ ja CAT-skoori alusel**

1	jälgimisuuringud <sub>5</sub>	suur <sup>g</sup>	väike	väike	suur <sup>h</sup>	puudub	Ühes kohortuuringus (Tejwani 2019, N=40) oli uuritud A1ATD diagnoosi hilinemise mõju patsiendi kliinilisele seisundile. Leiti, et nii SGRQ üldskoor kui CAT-skoor suurenesid aastase diagnoosi hilinemisega oluliselt (vastavalt 1,6 punkti võrra, $p < 0,001$ , ja 0,7 punkti võrra, $p = 0,004$ ).	⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE
---	-------------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--------------------	---------

CI: usaldusintervall

#### Selgitused

- Analüüsi kaasati ka asendusravi saanud patsiendid ning otsused asendusravi rakendamise kohta olid tehtud juba keskustes raviarstide poolt, mistõttu ei saa välistada süstemaatilist nihet.
- Kontrollgrupi patsiendid olid kaasatud vaid ühest Rootsi piirkonnast, samas kui AATD patsiendid olid kaasatud kogu riigist. Kontrollgrupi patsiendid olid nooremad ning jälgimisperioodi oli pikem, võrreldes AATD patsientidega. Informatsiooni suitsetamise kohta saadi küsimustiku kaudu (kontrollgrupi patsientidel).
- Uuringust jäeti välja patsiendid, kelle kohta polnud andmeid vähemalt 3-aastase jälgimisperioodi jooksul, sh selle aja jooksul surnud patsiendid (healthy survivor efekt).
- Vähemalt 2 spiromeetrilist uuringut oli tehtud vaid kolmandikule esialgu tuvastatud patsientidest. Nendel omakorda oli teistega võrreldes olulisi erinevusi.
- Analüüsist oli välja jäetud 202 patsiendi andmed, kellel oli halvem esialgne kopsufunktsioon (keskmine FEV1% 36 +/- 27%;  $p \leq 0,0001$ ), nad olid pigem vanemad ( $p = 0,0008$ ), seerumi AAT tase oli kõrgem ( $p = 0,004$ ) ja positiivse bronhodilataator testi tõenäosus oli suurem ( $p \leq 0,001$ ). Suitsetamise staatust objektiivselt ei kontrollitud.
- Informatsioon ägenemiste arvu ja kestuse kohta saadi patsientidelt - potentsiaalne recall bias.
- Patsiendid pidid tagantjärele meenutama sümptomite algusaega, mis võis diagnoosi hilinemise hindamist mõjutada.
- Väike valim.

#### Viited

- Group, The, Alpha-1-Antitrypsin, Deficiency, Registry, Study. Survival and FEV1 Decline in Individuals with Severe Deficiency of a1-Antitrypsin. Am J Respir Crit Care Med; 1998.
- al., Tanash, et. Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison to a general population with known smoking habits. Eur Respir J; 2017.
- al., Dawkins, et. Rate of progression of lung function impairment in a1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J; 2009.
- al., Tirado-Conde, et. Factors Associated With the Evolution of Lung Function in Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Spanish Registry. Arch Bronconeumol; 2011.
- al., Tejwani, et. The Impact of Delayed Diagnosis of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Association Between Diagnostic Delay and Worsened Clinical Status. Respiratory Care; 2019.