

Titel	Clinical course and prognosis of individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ)
Författare	Hanan Tanash
Avdelning/ar	Respiratory Medicine and Allergology
Fulltext	Fulltext är ej tillgängligt i detta arkiv
Disputationsdatum	2011-09-16
Disputationstid	13:00
Disputationsplats	Clinical Research Centre (CRC), aula, Skåne Universitetssjukhuset, Malmö.
Opponent	professor Christer Janson
Publikation/Serie	Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series
Publiceringsdatum	2011
Volym	2011:76
Sidor	155
Dokumenttyp	Doktorsavhandling
Språk	Engelska
Förlag	Clinical Sciences, Lund University
Populärvetenskaplig sammanfattning Svenska	<p>Svår alfa-1antitrypsinbrist (AAT-brist), s.k. PiZZ, är ett ärftligt tillstånd som har en hög förekomst i Sverige, cirka 1/1600. Bristen innebär ökad risk för utveckling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), speciellt hos rökare. Leversjukdom är också relativt vanlig och kan förekomma såväl i barndomen som i hög ålder. Levercirros (skrumplever) och levercancer är överrepresenterade i hög ålder. Andra ovanliga manifestationer kan förekomma vid svår AAT-brist, t.ex. vaskulitsjukdomar (inflammation i blodkärl) och pannikulit (inflammation i underhudsvävnad).</p> <p>Det svenska nationella registret över personer med svår AAT-brist startades 1991. De främsta syften är att öka kunskapen om tillståndet och samtidigt förebygga lungsjukdom genom anti-rökinformation, att studera AAT-bristens naturalhistoria och att stimulera släktundersökningar. Kriterier för inklusion i registret är ålder ≥ 18 år, PiZZ fenotyp verifierad på Klinisk kemisk avdelning, Skånes universitetssjukhus i Malmö, samt skriftligt samtycke.</p> <p>I oktober 2008 ingick sammanlagt 1349 personer i registret, vilket motsvarar en hög andel, 30 % av alla vuxna PiZZ-individer i Sverige.</p> <p>Tidigare studier av AAT-bristens naturförlöpp har varit få och inkluderat främst rökare och personer som identifierats pga. luftvägssymtom. Dessa studier har visat att svår AAT-brist är en allvarig sjukdom som leder till för tidig död.</p> <p>Syftet med studierna i denna avhandling som är baserade på AAT-registret var att analysera överlevnad vid svår AAT-brist med avseende på rökvanor och hur personerna har identifierats, att analysera vilka faktorer som påverkar risken att dö och att analysera de vanligaste dödsorsakerna. Skillnaden med tidigare publicerade studier är att vi har inkluderat ett stort antal bristindivider som aldrig har rökt (icke-rökare). Ytterligare syften var att studera om lungtransplantation förbättrar överlevnaden hos bristindivider med svårt</p>

emfysem och att studera lungfunktion hos syskon med svår AAT-brist. I studie I och II hade bristindividerna en statistiskt signifikant högre dödlighet jämfört med svensk befolkning, men överlevnaden var ändå bättre än de tidigare publicerade studierna hade visat. Vi fann också att rökare hade en signifikant högre dödlighet än icke-rökare och svensk befolkning, men icke-rökare som hade identifierats genom screening (hälsundersökning) hade ingen ökad dödlighet jämfört med svensk befolkning. Emfysem var den viktigaste bakomliggande dödsorsaken både hos rökare och icke-rökare. Dödlighet i skrumplever (levercirros) verkar vara ökad hos äldre icke-rökare; hos 26 av 93 icke-rökare var dödsorsaken cirros och dess komplikationer. Stigande ålder, sjunkande lungfunktion och förekomst av symtom från andningen innebar ökad risk för död hos bristindividerna.

Lungtransplantation (LTX) är indicerat för patienter med svåra lungsjukdomar. Varje år transplanteras cirka 150 patienter med svårt emfysem sekundärt till AAT-brist i hela världen. Tidigare studier har visat att överlevnad efter transplantationen är ungefär samma hos patienter med svår AAT-brist och emfysem och emfysempatienter med normal AAT-halt. Oss veterligen finns inga tidigare publicerade studier som har jämfört överlevnad mellan lungtransplanterade och icke transplanterade patienter med svår AAT-brist. Studie III visade en signifikant överlevnadsvinst för lungtransplantation hos patienter med svår AAT-brist, med en uppskattad medianöverlevnad på 11 år för lungtransplanterade jämfört med 8 år för icke transplanterade bristpatienter. Dessutom verkar remittering till transplantation vara sen i Sverige, vilket kan leda till en onödig ökad dödlighet för denna grupp av patienter.

Ett fåtal studier av syskon med svår AAT-brist har rapporterat att indexfall (den första personen i familjen som fick diagnosen AAT-brist) har svårare KOL, högre rökningfrekvens och högre förekomst av astma än icke-indexfall. I studie IV har vi inte hittat några signifikanta skillnader i ålder, kön eller rökvanor mellan index- och icke-index syskon. Inte heller fanns det någon signifikant skillnad i lungfunktion vid inklusion. Vår studiepopulation var ganska ung i båda grupperna med en genomsnittlig ålder av 40 år eller yngre och majoriteten av både dem identifierades av screening.

**Sammanfattning
Engelska**

Severe alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a genetic disorder associated with increases risk of developing of chronic obstructive lung disease and liver disease. The Swedish National Registry for individuals with severe AATD was started 1991. Up to October 2008, a total of 1349 individuals were included in the registry. The aims of the studies in this thesis which bases on AATD registry are to analyse the mortality of PiZZ individuals with respect to smoking habits and mode of identification, to analyse the predictors of mortality and to analyse the most common causes of death, by including a large number of never-smoking individuals. Further aims were to assess whether there is a survival benefit of lung transplantation in PiZZ individuals with severe emphysema.

In study I and II, the PiZZ individuals had a significantly increased mortality risk compared with general Swedish population. We found that the smokers had a significantly higher mortality rate than the never-smokers and than the general population. The never-smoking individuals identified by screening did not have

	<p>an increased mortality risk compared with the general population. Emphysema is still the main underlying cause of death in smoker-and never-smokers. Liver cirrhosis-related mortality seems to be increased in elderly never-smoking individuals, cirrhosis and its complications were the cause of death in 26 of 93 never-smokers. Increasing age, decreasing FEV1 % of predicted value and presence of respiratory symptoms were associated with increased mortality risk in PiZZ individuals.</p> <p>Study III shows a significant survival benefit for lung transplantation in PiZZ individuals with severe emphysema, with an estimated median survival time of 11 years compared to 7 years in the non-transplant patients. Furthermore, in Sweden, patients seem to be referred to the lung transplantation centers late in the disease which may result in an unnecessarily increased mortality for this group of patients.</p> <p>In study IV we did not find any significant differences in age, gender or smoking habits between the index and non-index siblings. Neither was there any significant difference in lung function at inclusion. Our study population was young in both groups with a mean age of 40 years or younger and the majority of both them were identified by screening.</p>
Ämne	Medicine and Health Sciences
Nyckelord	occupation exposure, lung transplantation, siblings, smoking, standardized mortality ratio, survival., causes of death, alpha-1-antitrypsin deficiency
ISBN/ISSN/Andra	ISSN: 1652-8220 ISBN: 978-91-86871-26-0
Handledare	Eeva Piitulainen
Handledare	Peter Nilsson
Referenser	References
Del av	Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ).
Del av	Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ)
Del av	Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe $\hat{\pm}(1)$ -antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema.