

Det svenska nationella registret över personer med svår alfa-1-antitrypsinbrist (AAT-registret)

Alfa-1-antitrypsin (AAT-) brist är den enda kända ärftliga riskfaktorn för att utveckla kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). AAT-brist och sambandet med KOL upptäcktes i Malmö 1962 av professor Carl-Bertil Laurell. Upptäckten la samtidigt grunden till dagens förståelse om mekanismerna bakom utveckling av KOL. AAT är ett viktigt skyddsprotein som reglerar bindvävsnedbrytningen i ett flertal organ. Det bildas huvudsakligen i levern och skyddar vävnader mot nedbrytning genom inaktivering av neutrofilelastas (NE) och andra serinproteaser som bryter ner elastin i lungvävnad. Senare upptäcktes också att svår AAT-brist (s.k. PiZZ) kan orsaka leversjukdom, neonatal kolestas i tidig barndom och cirros samt hepatocellulär cancer i vuxen ålder. Ända sedan upptäckten av AAT-brist har Malmö varit centrum för aktiv forskning om AAT-bristens effekter på lunga, lever och andra organ, vilket har lett till flera avhandlingar och hundratals publikationer.

AAT-brist är underdiagnostiserad och endast en bråkdel av bristindividerna upptäcks. Därför beslutades 1988 vid ett internationellt vetenskapligt möte anordnat av världshälsoorganisationen WHO att starta nationella register över patienter med AAT-brist för att öka kunskapen om AAT-bristen hos läkarkåren och allmänheten, samt studera dess naturalförlopp och hälsoeffekter både vad gäller lungsjukdom, leversjukdom och andra organ.

I Sverige startades det nationella registret över personer med säkerställd svår AAT-brist 1991 på initiativet av professor Sten Eriksson och Eeva Piitulainen. AAT-registret, som är ett forskningsregister, finns på Lungsektionen, Skånes universitetssjukhus i Malmö, och administreras av Avdelningen för lungmedicin och allergologi, Lunds universitet.

AAT-registrets målsättning

- att uppnå enhetlig klinisk uppföljning beträffande lung- och leverfunktion hos patienter med svår AAT-brist
- att öka kunskapen om tillståndet inom sjukvården
- att förebygga lungsjukdom genom antirökinformation
- att prospektivt studera AAT-bristens naturalhistoria
- att underlätta eventuella kliniska behandlingsstudier
- att stimulera till släktundersökningar
- att kartlägga olika sjukdomssamband vid AAT-brist

Sedan december 2020 inkluderas också personer med fenotyp PiSZ och andra (sällsynta) fenotyper med låg AAT-halt.

Inklusionskriterierna är; ålder ≥ 18 år, fenotyp PiZZ, PiZ0, PiSZ eller annan fenotyp med låg AAT-halt och skriftligt samtycke.

Registret skickar ett anmälningsformulär till patientens behandlande läkare, som inhämtar ett samtycke från patienten, ordinerar spirometri och blodprover för leverfunktion (ASAT, ALAT, ALP, GT) och rapporterar resultat till registret. AAT-registret kan också skicka samtycket tillsammans med information och frågeformulär om symtom, rökvanor samt livskvalitet direkt till patienten. Efter inklusion följs patienten upp vartannat år. AAT-registret skickar frågeformulär till patienten och uppföljningsformulär till den behandlande läkaren, som kallar bristindividen för kontroll med spirometri och samma blodprover som vid anmälan

Svenska AAT-registret skiljer sig från de andra nationella AAT-registren på flera aspekter. Cirka 30% av alla vuxna PiZZ-individer i Sverige är inkluderade i registret. Det innebär att identifieringsgraden av svår AAT-brist är hög i Sverige jämfört med andra länder där endast 5–10% av PiZZ individerna är identifierade och inkluderade i nationala register. Således är mycket större andel av bristindividerna i Sverige identifierade jämfört med andra länder. I de andra nationella AAT-registren är patienterna oftast rökare som har identifierats pga. lungsjukdom. I det svenska registret bildar icke-rökare en större andel (45%) och en större andel (57%) har identifierats pga. andra orsaker än lungsjukdom jämfört med andra register nationella register. Därför ger det svenska registret säkrare resultat om AAT-bristens naturalhistoria. Alla bristindivider i registret har också en korrekt diagnos som har alltid ställts med Pi-typning. Bristindividerna följs upp regelbundet med spirometri, leverprover och symtom.

Till och med mars 2021 har totalt 1784 PiZZ-individer inkluderats i AAT-registret. Genom registret erbjuder Sverige världsunika möjligheter att studera det kliniska förloppet vid AAT-brist.

Resultat från AAT-registret

Avhandlingar

- Eeva Piitulainen:” *Lung function in alpha1-antitrypsin deficiency. Register-based studies of its natural course and risk factors*” (1998).

- Elisabeth Bernspång: *Severe and moderate alpha-1-antitrypsin deficiency at the age of 30*

(2009).

- Hanan Tanash:” *Clinical course and prognosis of individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ)*” (2011).

- Behrouz Mostafavi:” *Health status, lung and liver function in a cohort with alpha-1-antitrypsin deficiency identified by neonatal screening* (2018).

Pågående avhandlingsarbete:

ST-läkare Adriana Hiller: ”*Det kliniska förloppet vid svår alfa-1-antitrypsinbrist: Registerbaserad nationell studier*”.

Läkare Nawfal Basil Al-Khailani: ”*Samsjuklighet vid svår alfa-1-antitrypsinbrist: Registerbaserade nationella studier*”.

Specialistläkare Georg Schramm: ”*Lung- och leverfunktion vid 42 års ålder hos en kohort med alfa-1-antitrypsinbrist identifierad vid neonatal screening*”

Vetenskapliga publikationer med resultat från AAT-registret:

1. Eriksson S, Piitulainen E, Carlson J, Jeppsson J-O. Nationell samordning nödvändig för ökad kunskap om alpha1-antitrypsinbrist. *Läkartidningen* 1990;87:2105-10.

2. Eriksson S, Piitulainen E. Alpha1-antitrypsinregistret behövs. Klinisk uppföljning av Patienter underlättas. *Läkartidningen* 1994;91:3510-16.

3. Sveger T, Piitulainen E, Arborelius Jr M. Lung function in adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1994;83:1170-73.

4. Elzouki A-N, Segelmark S, Wieslander J, Eriksson S. Strong link between the alpha1-antitrypsin PiZ allele and Wegener’s granulomatosis. *J Intern Med* 1994;236:543-48.

5. Sveger T, Piitulainen E, Arborelius Jr M. Alpha1-antitrypsin deficiency: Clinical features and lung function in 18-year-old adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1995;84:815-6.

6. Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1995;22:514-17

7. Elzouki A-N, Hultcrantz R, Stål P, Befrits R, Eriksson S. Increased PiZ gene frequency for alpha1-antitrypsin in patients with genetic haemochromatosis. *Gut* 1995;36:922

8. Segelmark S, Elzouki A-N, Wieslander J, Eriksson S. The PiZ gene of alpha1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCA-positive vasculitis. *Kidney Int* 1995;48:844-50.

9. Elzouki A-N, Eriksson S. Risk of hepatobiliary diseases in adults with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ): Is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1996;8:989-94.
10. Mazodier R, Elzouki A-N, Segelmark M, Eriksson S. Systemic necrotizing vasculitides in severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Q J Med* 1996;89:599-611.
11. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1997;52:244-8.
12. Rydén Ahlgren Å, Piitulainen E, Sonesson B, Länne T. Changes in aortic wall stiffness in men with alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:252-7.
13. Elzouki A-N, Verbaan H, Lindgren S, Widell A, Carlson J, Eriksson S. Serpins in patients with chronic viral hepatitis. *J Hepatology* 1997;27:42-8.
14. Sveger T, Ohlsson K, Piitulainen E. Adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency have high α 2-macroglobulin and low neutrophil lipocalin and elastase levels in plasma. *Pediatric Research*; Dec 1998;44:939-41.
16. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1998; 53:939-43.
17. Piitulainen E, Areberg J, Lindén M, Eriksson S, Mattsson S, Wollmer P. Total body protein and muscle strength in emphysema patients with special reference to alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J* 1999; 13:247-251.
18. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 by age and smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Resp J* February 1, 1999; 13 no. 2, 247-251
19. Piitulainen E, Eriksson S. Baseline characteristics of enrollees in the Swedish alpha1-antitrypsin registry. The impact of a high detection rate.
20. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Resp J* 1999; 13:247-51.
21. Piitulainen E, Sveger T. Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 2002; 57:705-8
22. Piitulainen E, Areberg J, Lindén M, Eriksson S, Mattsson S and Wollmer P. Nutritional status and muscle strength in emphysema patients with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Chest* 2002 Oct;122(4):1240-1246

23. Janciauskiene S, Dominaitiene R, Sternby NH, Piitulainen E, Eriksson S. Detection of circulating and endothelial cell polymers of Z and wild type alpha1-antitrypsin by a monoclonal antibody. *J Biol Chem* 2002; 277(29):26540-6
 24. Berntorp E, Piitulainen E, Lethagen S, Mattson E, Tengborn L, Mätzsch T. Experience with a new percutaneous port system, Percuseal□, for intravenous injection in patients with haemophilia, von Willebrand disease and severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Haemophilia* 2003; 9:173-8.
 25. Piitulainen E, Bernspång E, Björkman S, Berntorp E. Tailored pharmacokinetic dosing allows self-administration and reduces the cost of IV augmentation therapy with human alpha-1-antitrypsin. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:151-6.
 26. Stoel BC, Bakker ME, Stolk J, Dirksen A, Stockley RA, Piitulainen E, Russi EW, Reiber JH. Comparison of the Sensitivities of 5 Different Computed Tomography Scanners for the Assessment of the Progression of Pulmonary Emphysema: A Phantom Study. *Invest Radiol* 2004 Jan;39(1):1-7
 27. Aldonyte R, Jansson L, Piitulainen E, Janciauskiene S. Circulating monocytes from healthy individuals and COPD patients. *Respir Res* 2003;4(1):11. Epub 2003 Sep 22.
 28. Zelvyte I, Wallmark A, Piitulainen E, Westin U, Janciauskiene S. Increased plasma levels of serine proteinase inhibitors in lung cancer patients. *Anticancer Res* 2004;24(1):241-7.
 29. Aldonyte R, Eriksson S, Piitulainen E, Wallmark A, Janciauskiene S. Analysis of systemic biomarkers in COPD patients. *COPD: Journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2004;1:155-164.
 30. Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, Sveger T. α 1-Antitrypsin Deficiency in 26-year-old Subjects. *Lung, Liver, and Protease/Protease Inhibitor Studies. Chest* 2005;128:2076-81.
 31. Bakker ME, Stolk J, Putter H, Shaker SB, Parr DG, Piitulainen E, Russi EW, Dirksen A, Stockley RA , Reiber JH, Stoel BC. Variability in Densitometric Assessment of Pulmonary Emphysema with Computed Tomography. *Invest Radiol* 2005;40:777-783.
- Publikationer AAT-registret
32. Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P, Alpha-1-antitrypsin deficiency International Registry group. Ongoing research in Europe: Alpha-1-antitrypsin deficiency International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J* 2007; 29:582-6.
 33. Hollander C, Westin U, Wallmark A, Piitulainen E, Sveger T, Janciauskiene SM. Plasma levels of alpha1-antichymotrypsin and secretory leukocyte proteinase inhibitor in healthy and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subjects with and without

- severe alpha1-antitrypsin deficiency. *BMC Pulm Med* 2007;7:1.
34. Bernspång E, Sveger T, Piitulainen E. Respiratory symptoms and lung function in 30-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med* 2007; 101:1971-6.
35. Stolk J, Putter H, Bakker EM, Shaker SB, Parr DG, Piitulainen E, Russi EW, Grebski E, Dirksen A, Stockley RA, Reiber JHC, Stoel BC. Progression parameters for emphysema: a clinical investigation. *Respir Med* 2007; 101(9):1924-30
36. Piitulainen E, Löfdahl CG. Alpha 1-antitrypsin and therapeutic evidence. *Läkartidningen*. 2008; 105:233
37. Sandström CS, Novoradovskaya N, Cilio CM, Piitulainen E, Sveger T, Janciauskiene S. Endotoxin receptor CD14 in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency individuals. *Respir Res*. 2008 Apr 21;9:34.
38. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 2008 Dec;63(12):1091-5.
39. Bernspång E, Wollmer P, Sveger T, Piitulainen E. Lung function in 30-year-old alpha-1-antitrypsin-deficient individuals. *Respir Med*. 2009;103(6):861-5.
40. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1345-53.
41. Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antritrypsin deficiency. *Respir Res*. 2009;10:75.
42. Bernspång E, Carlsson J, Piitulainen E. The liver in 30-year-old individuals with Alpha (1)-antitrypsin deficiency. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:1349-55.
43. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res*. 2010 Apr 26;11-44.
44. Bernspång E, Diaz S, Stoel B, Wollmer P, Sveger T, Piitulainen E. CT lung densitometry in young adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2010;105:74-9.
45. Janciauskiene S, Subramaniam D, Piitulainen E, Köhnlein T, Sveger T. Plasma levels of TIMP-1 are higher in 34-year-old individuals with severe alfa1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2010 Okt;65(10):937.
46. Stockley RA, 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, 11:136.
47. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α 1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant* 2011;12:1342-7.
48. Tanash HA, Riise GC, Ekström MP, Hansson L, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98:1930-5.
49. Piitulainen E, Cano Montero L, Nystedt-Düzakin M, Stoel B, Sveger T, Wollmer P, Tanash HA, Diaz S. Lung function and CT densitometry in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency and healthy controls at 35 years of age. *COPD.* 2015;12:162-7.
50. Piitulainen E, Tanash HA. The clinical profile of subjects included in the Swedish national register on individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *COPD.* 2015; 12 Suppl 1:36-41.
51. Tanash HA, Nystedt-Düzakin M, Cano Montero L, Sveger T, Piitulainen E. The Swedish Alpha 1-antitrypsin Screening Study: Health Status, Lung and Liver Function at Age 34. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:807-12.
52. Tanash HA, Ekström MP, Wagner P, Piitulainen E. Cause-specific mortality in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison with the general population in Sweden. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1663-9.
53. Piitulainen E, Mostafavi B, Tanash HA. Health status and lung function in the Swedish alpha 1-antitrypsin deficient cohort, identified by neonatal screening, at the age of 37-40 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:495-500.
54. Mostafavi B, Diaz S, Tanash HA, Piitulainen E. Liver function in alpha-1-antitrypsin deficient individuals at 37 to 40 years of age. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(12).
55. Tanash HA, Ekström M, Rönmark E, Lindberg A, Piitulainen E. Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison with a general population with known smoking habits. *Eur Respir J.* 2017;50 (3).
56. Ekström M, Riise GC, MD, Tanash HA. Risk of cancer after lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017.
57. Ekström M, Tanash HA. Lung transplantation and survival outcomes in subjects with oxygen-dependent COPD with and without alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017.
58. Sandra Diaz, Behrouz Mostafavi, Hanan A Tanash , Eeva Piitulainen. Acoustic radiation

force impulse (ARFI) elastography in a cohort of alpha-1 antitrypsin-deficient individuals and healthy volunteers. *Acta Radiologica Open*. 2018.

59. Mostafavi B, Diaz S, Piitulainen E, Stoel BC, Wollmer P, Tanash HA. Lung function and CT lung densitometry in 37- to 39-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Nov 8;13:3689-3698. doi: 10.2147/COPD.

60. Behrouz Mostafavi, Eeva Piitulainen, Hanan A Tanash. Survival in the Swedish cohort of alpha-1-antitrypsin deficiency, up to the age of 43-45 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14:525-530.

61. Tanash HA, Eeva Piitulainen. Liver disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Journal of Gastroenterology*. 2019; 10; 00535-019-01548.

62. Miravittles M, Chorostowska-Wynimko J, Ferrarotti I, McElvaney NG, O'Hara K, Stolk J, Stockley RA, Turner A, Wilkens M, Greulich T; EARCO Clinical Research Collaboration; Members of the EARCO Clinical Research Collaboration. The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO): a new ERS Clinical Research Collaboration to promote research in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2019.53;(2).

63. Hiller A, Piitulainen E, Jehpsson L, Tanash H. Decline in FEV1 and hospitalized exacerbations in individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019. 23;14:1075-1083.

64. Tanash HA, Ekström M, Rönmark E, Lindberg A, Piitulainen E. Decreased risk of ischemic heart disease in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison with the general population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 ;15:1245-1252.

65. Greulich T, Altraja A, Barrecheguren M, Bals R, Chlumsky J, Chorostowska-Wynimko J, Clarenbach C, Corda L, Corsico AG, Ferrarotti I, Esquinas C, Gouder C, Hećimović A, Ilic A, Ivanov Y, Janciauskiene S, Janssens W, Kohler M, Krams A, Lara B, Mahadeva R, McElvaney G, Mornex JF, O'Hara K, Parr D, Piitulainen E, Schmid-Scherzer K, Seersholm N, Stockley RA, Stolk J, Sucena M, Tanash H, Turner A, Ulmeanu R, Wilkens M, Yorgancioğlu A, Zaharie A, Miravittles M. Protocol for the EARCO Registry: a pan-European observational study in patients with α 1-antitrypsin deficiency. *ERJ Open Res*. 2020;6 (1).

66. Basil N, Ekström M, Piitulainen E, Lindberg A, Rönmark E, Jehpsson L, Tanash H. Severe alpha-1-antitrypsin deficiency increases the risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2021. doi: 10.1111/jth.15302.