



Deutsche Atemwegsliga e.V.



# Alpha-1-Antitrypsin-(AAT)-Mangel

<https://www.alpha-1-center.org>



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Alpha-1-Center



- Zusammenschluss von Ärzten/Ärztinnen in Praxen und Kliniken, die durch ihre Expertise die bestmögliche Betreuung von Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel erreichen möchten.
- Erwachsene werden in der Regel in pneumologischen Alpha-1-Centern betreut.
- Alpha-1-Kindercenter sind der Ansprechpartner für betroffene Kinder und ihre Eltern.
- Alpha-1-Center fördern die Verbreitung von Wissen über AATM bei Ärzten, Betroffenen sowie deren Angehörigen.
- Sie sind die Schnittstelle zwischen Kollegen in Klinik und Praxis, dem AAT-Zentrallabor und dem Deutschen AATM-Register.



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Funktion des Alpha-1-Antitrypsins



- Staub oder Krankheitserreger gelangen in die Lunge und werden dort vom Immunsystem abgewehrt.
- Dabei und durch den normalen Alterungsprozess sterben weiße Blutkörperchen ab.
- Abgestorbene weiße Blutkörperchen setzen u.a. Elastase frei, die gesunde Körperzellen angreift und sozusagen "verdaut".
- Die aggressive Elastase wird beim Gesunden durch den Eiweißkörper Alpha-1-Antitrypsin (AAT) unschädlich gemacht.
- Durch AAT-Mangel können die Wände der Lungenbläschen durch die Elastase zerstört werden. Hierdurch entsteht schließlich ein Lungenemphysem.
- Alpha-1-Antitrypsin schützt die Lungenbläschen und andere Gewebe gegen aggressive Enzyme.



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Was ist Alpha-1-Antitrypsin-Mangel?



- Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Alpha-1-Proteinase-Inhibitormangel, AAT-Mangel, AATM) ist eine erbliche Stoffwechselerkrankung.
- Den Betroffenen fehlt ein Schutzprotein der Lunge, das sogenannte Alpha-1-Antitrypsin.
- Durch den fehlenden Schutz wird das Lungengewebe im Laufe der Jahre zersetzt, es entsteht ein Emphysem.
- Auch andere Organe, wie die Leber können betroffen sein.

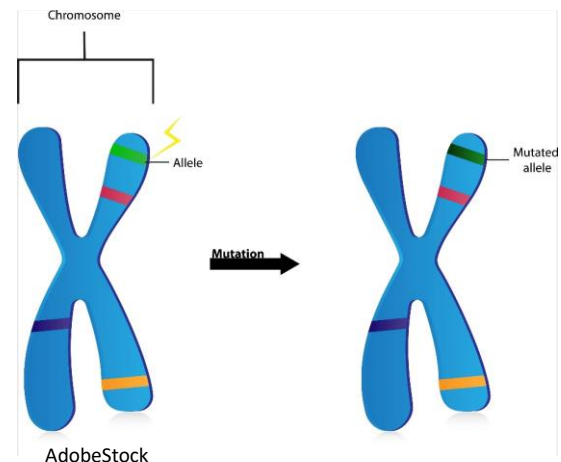


# Definition des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels

- autosomal-rezessiv vererbte Veränderung des Alpha-1-Antitrypsins
- Ursache: Mutation des SERPINA1-Gens auf dem Chromosom 14
- Folge: gestörter Stoffwechsel des AAT
- Serumkonzentration
  - Normalbereich: 0,9 – 2 g/l, abhängig vom Referenzbereich des ausführenden Labors



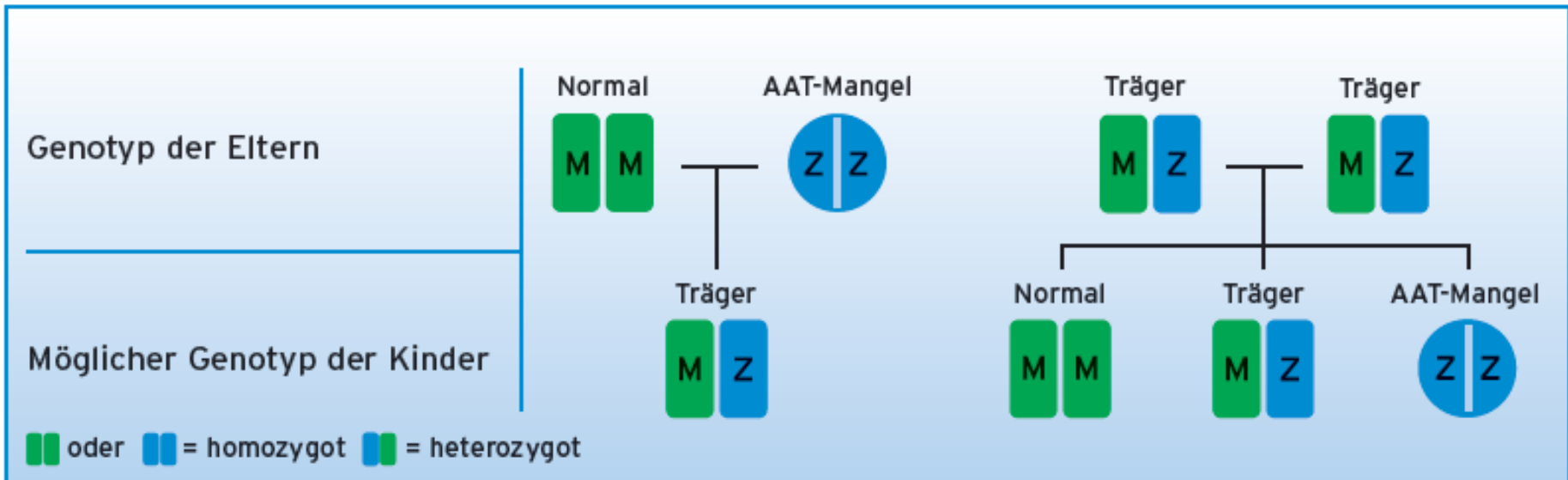
- Es gibt mehr als 100 Varianten des AAT.
- Nicht jeder Genotyp führt zur Erkrankung.
- Zur Klassifikation wird der das Pi\*-System verwendet (z.B. Pi\*MM, Pi\*MS, Pi\*ZZ).
- Pi steht für Proteinaseinhibitor.
- Die beiden anderen Buchstaben stehen für die beiden Allele.





# Vererbung

Vererbungsmuster bei zwei unterschiedlich betroffenen Elternpaaren (Mendel'sche Diagramme)





Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Genetische Beratung



- Die humangenetische Beratung ist ein Angebot für Menschen, die Fragen im Zusammenhang mit erblich bedingten Erkrankungen haben.
- Fachärzte/Fachärztinnen für Humangenetik besprechen mit den Betroffenen die jeweils mögliche Krankheit, ihre Folgen und Begleiterscheinungen sowie eventuelle weitere Risiken. Möglichkeiten der Diagnostik, Therapie und Prognose entsprechender Erkrankungen werden vermittelt und eingeordnet.
- Die Kosten der genetischen Beratung durch Fachärzte/ Fachärztinnen für Humangenetik werden von den Krankenkassen übernommen.
- Adressen veröffentlicht die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.

<https://www.gfhev.de/de/beratungsstellen/beratungsstellen.php>

<https://bit.ly/2IUGhBu>





# Häufige Alpha-1-Antitrypsin-Varianten

## M-Varianten

- „normaler“ Genotyp

## S-Variante

- Serumspiegel leicht erniedrigt
- Genotypen Pi\*MS und Pi\*SS: minimale klinische Auswirkungen

## Z-Variante

- abnormale Proteinfaltung führt zur Polymerisation von AAT-Molekülen
- Serumspiegel stark erniedrigt
- Pi\*ZZ oder Pi\*SZ: deutlich erhöhtes Risiko für Leber- oder Lungenerkrankung

## Null-Variante

- nicht messbare AAT-Spiegel



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Risikoeinschätzung



Genotyp	AAT-Serumspiegel		Risiko für Lungenbeteiligung	Risiko für Leberbeteiligung
	µmol	g/l		
PI*MM	20,2-31,5	1,05-1,64	kein	kein
Pi*MZ	12,7-19,2	0,66-1,00	minimal	minimal
Pi*SS	14,0-20,4	0,73-1,06	gering	kein
Pi*SZ	9,4-12,7	0,49-0,66	gering	minimal
Pi*ZZ	niedrig		hoch	hoch
Null	0		hoch	-----

- ist die häufigste Folge des AATM.
- Die neutrophile Elastase ist unzureichend gehemmt und greift Lungenbläschen an.
- Klinisch tritt der AATM als COPD in Erscheinung.



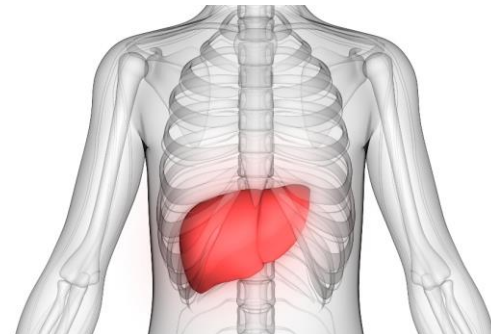


Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Leberbeteiligung



- Die Anhäufung fehlerhaft gefalteter Z-AAT-Eiweiße in den Leberzellen führt zu einer akuten oder chronischen Lebererkrankung.
- Bei Z-Mutation:  
Lebererkrankung bei 10% der Betroffenen in der frühen Kindheit



AdobeStock

- Tabakrauch inaktiviert funktionsfähiges AAT.
- Dies verstärkt den bestehenden AATM.
- Tabakrauch ruft eine lokale Entzündung hervor, die das Lungengewebe zusätzlich angreift.
- Das COPD-Risiko von Rauchern mit AATM ist erhöht.





Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Epidemiologie



- Es wird geschätzt, dass in Deutschland bis zu 20.000 Menschen homozygot von AATM betroffen sind.
- Davon haben 96% den Genotyp Pi\*ZZ.
- 98% aller Patienten mit schwerem AATM haben mindestens ein Z-Allel.



AdobeStock



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Aufgaben des Alpha-1-Registers



- Viele Fragen zur Ausprägung und zum Verlauf des AATM sind noch offen.
- Mit Hilfe des Registers und regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen der Betroffenen wird die Möglichkeit geschaffen, Präventionsmaßnahmen und Behandlungsstrategien unter verschiedenen Aspekten zu betrachten.
- Mit den gewonnenen Erkenntnissen soll mittel- und langfristig die Behandlung von Patienten mit AATM optimiert werden.
- Mit Hilfe des Registers besteht die Möglichkeit, freiwillig erfasste Patientengruppen für die Teilnahme an Studien zu neuen Therapieverfahren zu gewinnen.



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Alpha-1-Register



- Deutsches Register für AATM:  
[http://www.uniklinikum-saarland.de/einrichtungen/kliniken\\_institute/medizinische\\_kliniken/innere\\_medizin\\_v/alpha\\_1\\_antitrypsinmangel\\_register/](http://www.uniklinikum-saarland.de/einrichtungen/kliniken_institute/medizinische_kliniken/innere_medizin_v/alpha_1_antitrypsinmangel_register/)
- <https://bit.ly/2XFqfyH>
- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals  
Universitätsklinikum des Saarlandes,  
Klinik für Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie,  
Beatmungs- und Umweltmedizin, Gebäude 41  
Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar  
E-Mail [robert.bals@uks.eu](mailto:robert.bals@uks.eu)





- Die Abgrenzung zur COPD kann schwierig sein.
- Oft vergehen mehrere Jahre bis zu Diagnosestellung.
- Bei COPD-Patienten mit
  - Erkrankungsbeginn im Alter unter 45 Jahren  
oder
  - basal betontem panlobulärem\*  
Lungenemphysemsolte an AATM gedacht werden.

\* basal betont: Emphyseblasen vor allem in Zwerchfellnähe, panlobulär: den ganzen Lungenlappen betreffend



Deutsche Atemwegsliga e.V.

## Beschwerden wie bei der COPD



- Husten, Auswurf, Atemnot
- basales Lungenemphysem
- Atemnot, zunächst bei Belastung, später auch in Ruhe
- erniedrigter Sauerstoffgehalt des Blutes
- im Spätstadium u.U. (Rechts-)Herzbelastung.
- u.a.

- Die Symptome treten früher als bei der klassischen COPD auf.
- Der Verlauf ist oft schwerer.



- Ca. 10-20% der Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel weisen eine Beteiligung der Leber auf. Sie macht sich bemerkbar durch:
  - cholestatischen Ikterus („Gelbsucht durch Stau der Gallenflüssigkeit)
  - erhöhte Leberenzyme
  - Hepatomegalie (vergrößerte Leber)
- sehr selten: schmerzhafte Knoten im Unterhautfettgewebe (Pannikulitis)



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Hausarzt/Hausärztin



- Anamnese (Atembeschwerden, Atemwegsinfekte, Lungenentzündung, Lebererkrankungen, Raucheranamnese, Schadstoffexposition, ...)
- Familienanamnese (Emphysem, AATM, Lebererkrankungen)
- Bestimmung des AAT-Serumspiegels mit einer Laboruntersuchung
  - Ein Wert im Normalbereich schließt einen klinisch relevanten AATM aus.
  - Achtung: AAT wird bei Infektionen vermehrt gebildet. Deshalb C-reaktives Protein (CRP) mitbestimmen!
  - Ist CRP normwertig, ist eine Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen und der AAT-Spiegel ist aussagekräftig.
- oder Screening-Schnelltest



# Wer sollte getestet werden?

- jeder COPD-Patient/jede COPD-Patientin
- insbesondere folgende Kriterien weisen auf einen AAT-Mangel hin:
  - früher Krankheitsbeginn
  - schneller FEV<sub>1</sub>-Verlust
  - früh einsetzende progrediente Belastungsdyspnoe (häufig schon ab dem 30. Lebensjahr)
- folgende weitere Patientengruppen sollten ebenfalls getestet werden:
  - atypisches Asthma
  - Bronchiektasen
  - Lebererkrankung unklarer Ursache, nekrotisierende Pannikulitis, GPA (Granulomatose mit Polyangiitis)
  - Familienangehörige von Patienten mit schwerem AATM



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Screening-Schnelltest



- AlphaKit® QuickScreen ist ein Screening-Test (kein diagnostischer Test!)
- zum Ausschluss der Z-Variante des AAT.
- Das Ergebnis liegt nach 15 Minuten vor.
- Der Test ist keine gendiagnostische Untersuchung und unterliegt somit nicht dem Gendiagnostik-Gesetz.
- Jeder Arzt/jede Ärztin kann mit dem AlphaKit® QuickScreen testen.
- Der Patient/die Patientin muss nicht wie bei einem Gentest aufgeklärt und beraten werden.
- Der Arzt/die Ärztin braucht keine spezielle Zusatzqualifikation für die Testung mit dem QuickScreen.
- Die Firma Grifols stellt den Test kostenfrei zur Verfügung.



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# AlphaKit® Quick Screen



## AlphaKit® QuickScreen



Kostenfreie Bestellung des AlphaKit® QuickScreens unter:  
[www.alpha-1-info.de](http://www.alpha-1-info.de)



Deutsche Atemwegsliga e.V.

## Gen-Test



Bei erniedrigtem AAT-Serumspiegel oder positivem Schnelltest:

### **Phäno-/Genotypisierung**

- Der Gentest weist die ursächliche Mutation auf Chromosom 14 nach.
- Hierzu kann beispielsweise ein kostenfrei erhältliches Laborset mit dem Namen AlphaKit® verwendet werden.
- Der AlphaKit® wird zur Auswertung an das Alpha-1-Center in Marburg geschickt.
- Die Auswertung nimmt 2 bis 3 Wochen in Anspruch.
- Da es sich um einen genetischen Test handelt, muss der/die zu testende Patient/Patientin das Einverständnis schriftlich dokumentieren, und die Aufklärung hierzu muss durch einen/eine Arzt/Ärztin erfolgen.





Deutsche Atemwegsliga e.V.

## Die Anwendung des AlphaKit®



- ist erlaubt, sofern es sich um die **Abklärung einer bereits bestehenden gesundheitlichen Störung** (z.B. COPD) handelt. Der Test unterliegt dem Gendiagnostikgesetz (GenDG), darf jedoch nach §7 Abs 1 von jedem Arzt ohne zusätzliche Qualifikation durchgeführt werden.
- Bei **prädiktiver genetischer Testung** (also von symptomlosen Angehörigen) MUSS der testende Arzt nach Gendiagnostik-Gesetz beraten, also die entsprechende Qualifikation besitzen.

- allelspezifische PCR (Genotypisierung)
- isoelektrische Fokussierung, IEF (Phänotypisierung)
- Nephelometrie (semiquantitative Bestimmung von AAT aus dem „Dried Blood Spot“ zur internen Qualitätskontrolle  
Achtung: parallele Bestimmung von CRP notwendig (siehe Seite 20))



Deutsche Atemwegsliga e.V.

## Lungenfacharzt/-ärztin / Alpha-1-Center



Folgende Untersuchungen können zur Einschätzung des Schweregrads der Lungenschädigung erfolgen:

- Lungenfunktionsprüfung
- Röntgen-Thorax
- Computertomografie / High Resolution-Computertomografie
- CT-Densitometrie
- COPD Assessment Test (CAT)

Auch die Leberfunktion sollte bei Patienten mit AATM immer mituntersucht und regelmäßig kontrolliert werden.

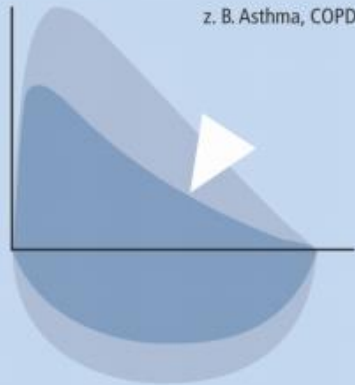


Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Lungenfunktionsprüfung

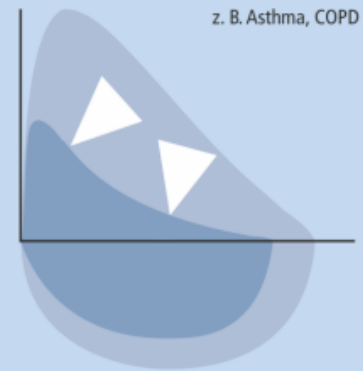


## leichte Obstruktion



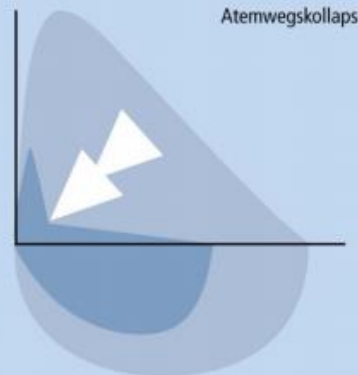
Typische Innenkrümmung der Ausatemskurve. PEF meist niedrig. FVC häufig normal.

## deutliche Obstruktion



Typische Innenkrümmung. PEF meist deutlich erniedrigt. Evtl. mit erniedrigter FVC.

## schwere Obstruktion



Knickbildung der Ausatemskurve. FVC und PEF deutlich erniedrigt.



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Lungenemphysem



Normal



Schweres Emphysem



Normal



Schweres Emphysem

Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von  
Dr. Ronald Doepner, Dortmund, Deutschland

Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von  
PD Dr. Thomas Köhnlein, Teuchern, Deutschland

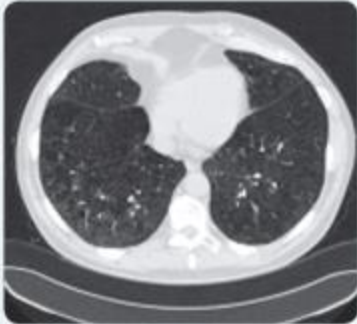


Deutsche Atemwegsliga e.V.

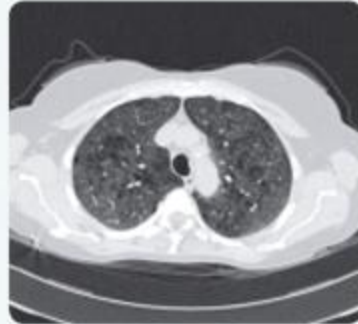
# High Resolution Computertomografie



Alpha-1-Center



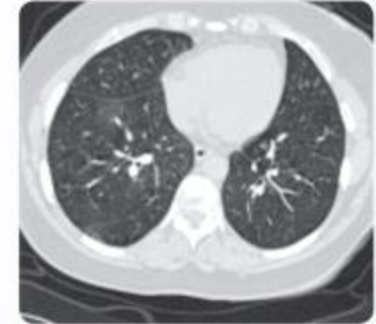
Prädominant basal  
lokalisiertes, generalisiertes  
Emphysem



Prädominant am Ober-  
lappen lokalisiertes  
Emphysem



Bronchiektasien



Normal

Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von PD Dr. Thomas Köhnlein, Teuchern, Deutschland



Deutsche Atemwegsliga e.V.

## Die Therapie



- der pulmonalen Symptome erfolgt nach den Leitlinien (LL) zur Therapie der COPD und des AATM.
- Erkrankungen anderer Organsysteme sind nach den entsprechenden LL zu behandeln.

- AAT wird aus menschlichem Plasma gewonnenen.
- Haupteffekt der Substitutionsbehandlung ist eine Verlangsamung der Emphysemprogredienz.
- Dosierung: 60 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht einmal pro Woche als Kurzinfusion.

Vogelmeier C et al. Leitlinie zur Diagnostik...  
Pneumologie 2018; 72: 253–308





Eine Substitutionstherapie kommt in Betracht bei Patienten/ Patientinnen mit

- AATM –bedingter Lungenerkrankung  
UND
- einem  $FEV_1$  zwischen 30% und 70 % des Sollwertes\*

- Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha_1$  antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Lancet (London, England). 2015;386(9991):360-8

# Weitere Empfehlungen für die Substitutionsbehandlung

- individuelle Entscheidung bei Patienten/Patientinnen (schwerer AATM) mit  $FEV_1 > 70\%$  des Sollwertes, bei denen sich nach Aufgabe des Tabakkonsums die Lungenfunktion rasch und progredient verschlechtert.
- keine generelle Empfehlung, aber auch keine Kontraindikation bei Patienten/Patientinnen mit schwerem AATM und schwerer Funktionseinschränkung ( $FEV_1 \leq 30\%$  des Sollwertes).



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Alpha1 Deutschland e.V.



- ist eine national und international tätige, gemeinnützige Patientenorganisation, deren Ziele es sind, die Patienten mit ihren Angehörigen in ihrem Alltag zu unterstützen, über ihre Erkrankung zu informieren und den Alpha-1-Antitrypsinmangel stärker ins Bewusstsein von Ärzten und Forschern sowie in den Fokus der Öffentlichkeit zu bringen.  
<http://www.alpha1-deutschland.org/>
- YouTube Kanal von Alpha1 Deutschland e.V.:  
<https://www.youtube.com/channel/UChkwpGZWn3cQIXp931xMqbA>



Deutsche Atemwegsliga e.V.

# Glossar



- **Allele:** gleiche oder unterschiedliche Formen eines Gens am selben Ort der beiden Chromosomen eines Chromosomenpaars.
- **Genotyp:** Gesamtheit aller Erbinformationen
- **homozygot:** die beiden Gene für eine Erbinformation sind gleich
- **Mendelsche Regeln** beschreiben, wie bestimmte Merkmale vererbt werden.
- **Mutation:** Veränderung der Erbinformation
- **Nephelometrie:** Verfahren, bei dem die Teilchenkonzentration von Flüssigkeiten oder Gasen bestimmt wird. Sie wird zur Konzentrationsmessung von Immunkomplexen und Proteinen (Eiweißen) eingesetzt.
- **neutrophile Elastase:** Enzym, das Eiweiße abbaut
- **PCR:** Polymerkettenreaktion, Methode, um die Erbsubstanz im Reagenzglas zu vervielfältigen
- **Polymerisation:** chemische Reaktion, in der sich viele kleine Moleküle zu einem Großen verbinden
- **Protein:** Eiweiß
- **Radialimmundiffusion:** Labormethode zur Bestimmung von AAT
- **SERPINA1-Gen:** Gen auf dem Chromosom 14, das bei AATM verändert ist