

# AATM & Leber – Erkenntnisse nach 3 Jahren und >900 Patienten

PD Dr. Pavel Strnad

Europäisches Referenzzentrum Alpha1-Antitrypsin-Mangel

Medizinische Klinik III, Uniklinik RWTH Aachen

Hannover, 2.6.2018

- 1) AATM & Leber – Aktueller Status unserer europäischen Studiengruppe**
- 2) Alpha1 und Leber – eine vergessene Lebererkrankung?**
- 3) Erste Erkenntnisse und Empfehlungen aus den bisherigen Daten (>900 Patienten)**
- 4) Ausblick – wie geht es mit der Studie in Deutschland weiter?**

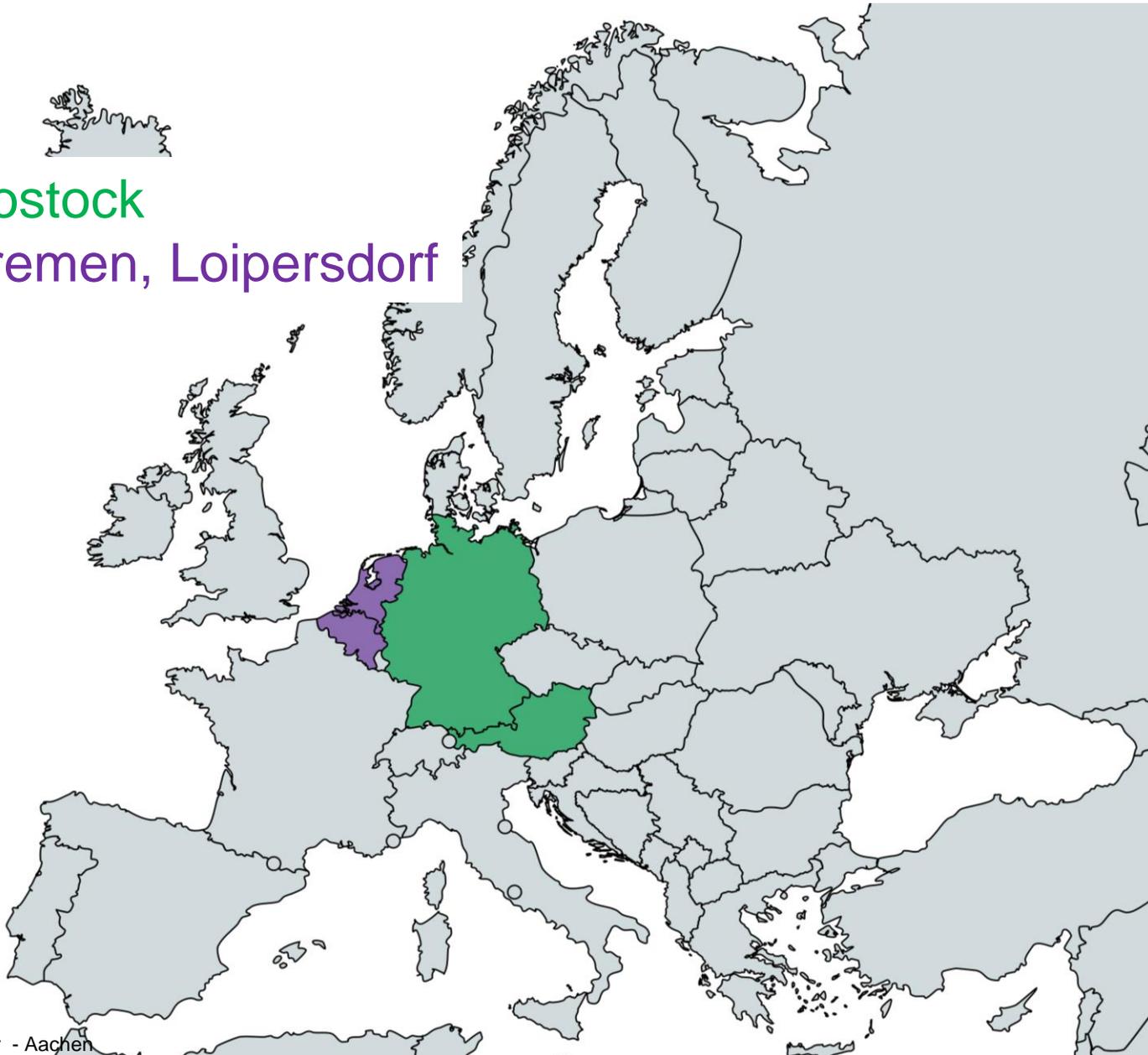
**Teil 1:**

**AATM & Leber –  
Aktueller Status unserer  
europäischen Studiengruppe**

# Europ. Studiengruppe – Beginn (2015-2016)

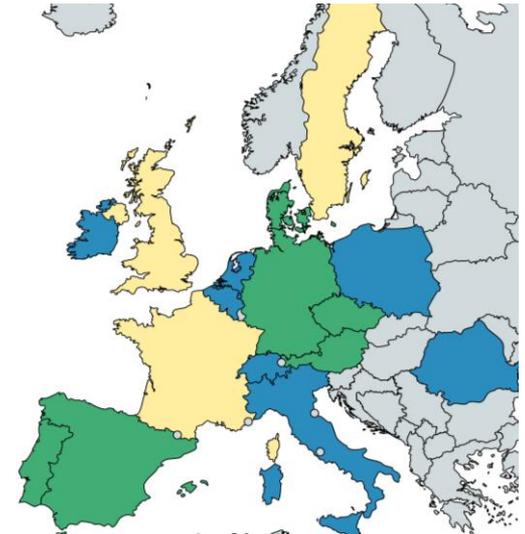
2015 Rostock

2016 Bremen, Loipersdorf



# Europäische Studiengruppe „Alpha1-Leber“ (seit 2017)

- 100.000€ für 3 Jahre von der europäischen Lebergemeinschaft zum Aufbau eines europ. Registers
- Führendes Zentrum zu AATM im European Reference Network „Rare-Liver“
- 18 Kliniken aus 11 europ. Ländern nehmen teil
- Kollaboration mit:
  - AATM-specialisierten Pneumologen
  - AATM-Patientengruppen
  - Anderen European Reference Networks, z.B. ERN-Lung



**Alpha 1**  
DEUTSCHLAND e.V.



# Rekrutierende Zentren - Stand heute

- Deutschland (Aachen, Homburg)
- Österreich (Wien, Innsbruck, Salzburg)
- Dänemark (Odense)
- Spanien (Barcelona)
- Schweiz (Bern)
- Großbritannien (Cambridge)
- Portugal (Madeira)
- Tschech. Rep. (Prag)
- Rumänien (Cluj)
- Irland (Dublin)

## Coming soon:

- Niederlande (Nijmegen)
- Italien (Brescia)

Genotypen	n
Pi*ZZ	~430
Pi*MZ	~210
Pi*SZ	~50
Seltene Genot.	~60
Pi*MM	~260
<b>Total</b>	<b>&gt;1100</b>

Wiederholer  
>240 Patienten



## Beteiligte Zentren

Teilnahme zugesagt: 13

Patientendaten übergeben: 9

214 analysierte Patienten einschli.

59 ZZ

113 Z Heterozygote:

-- 55 MZ

-- 54 SZ

15 Mmalton/Mpalermo (hetero or homozygot)

# Wesentliche Inhalte unserer Studie

## Fragebögen



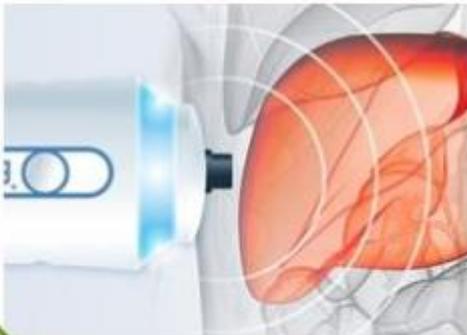
## Blutanalyse



## Genetik



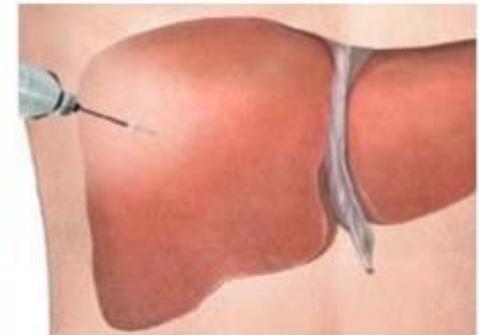
## Elastographie



## Metabolics



## Biopsie



**Follow-up nach 1, 3 und 5 Jahren**

**Asservation**

## Teil 2:

# Leberbeteiligung bei Alpha1 – eine vergessene Lebererkrankung?

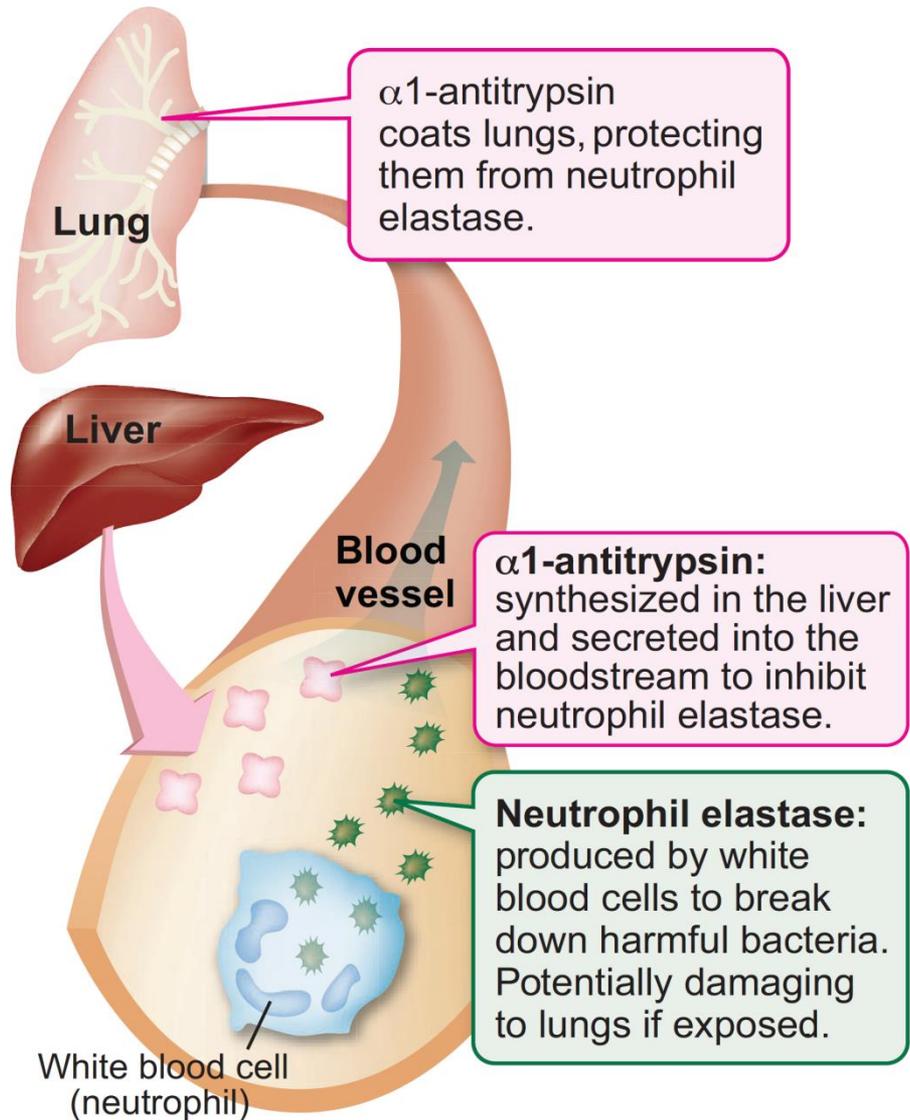
# Alpha1-Antitrypsinmangel (AATM)

„Loss of function“  
(Deficiency of  
intact AAT)

→ Emphysema

„Gain of function“  
(Excess of  
misfolded AAT)

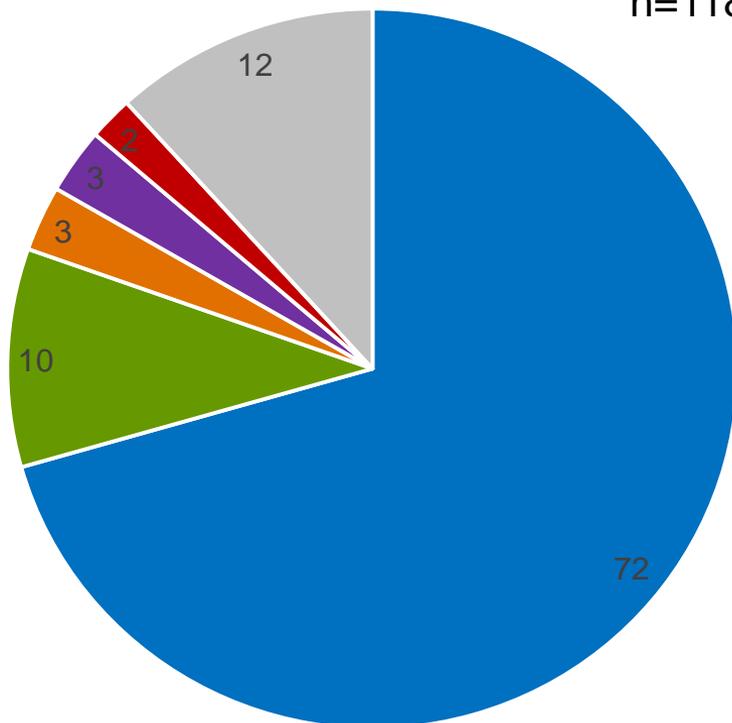
→ Chronic hepatitis,  
fibrosis/cirrhosis,  
HCC (CCC)



# Leberbeteiligung wird relevanter bei abnehmendem Rauchen

Cause of death (ex-smokers)

n=118

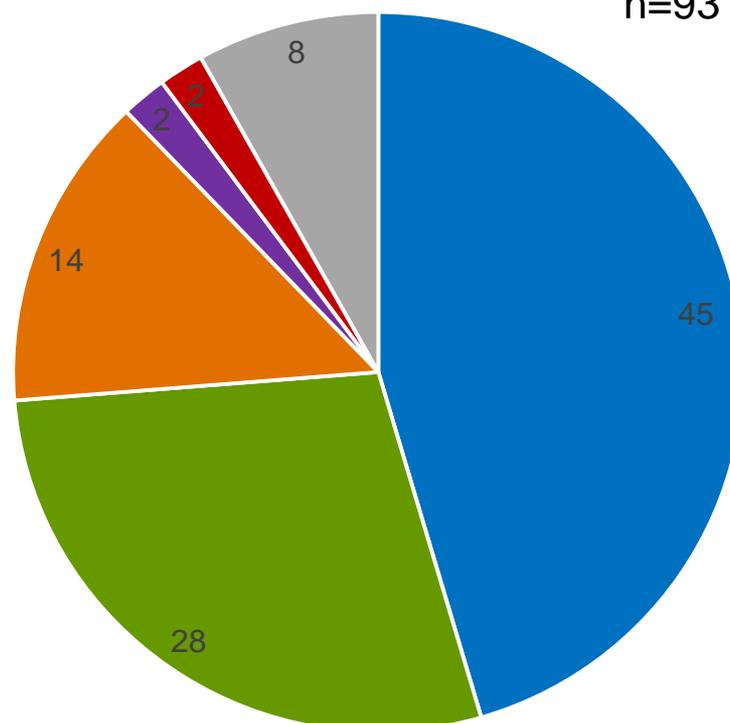


- Emphysema
- Liver disease
- Malignancy (non-HCC)
- GI disease
- Trauma
- Other

Stoller et al., *Chest* 2005

Cause of death (never-smokers)

n=93



- Emphysema
- Liver disease
- Malignancy (non-HCC)
- GI disease
- Trauma
- Other

Tanash et al., *Thorax* 2008

# Leberbeteiligung beim AATM – häufig unterschätzt

- Bis zu **50%** der Patienten betroffen
- **Zweithäufigste Organbeteiligung** nach der Lunge  
(zweithäufigste Ursache für reduzierte Lebensqualität und Überleben)

	PiMM	PiMS	PiSS	PiMZ	PiSZ	PiZZ	Pi (Null,Null)
AAT-Serumspiegel	100%	70-90%	55-75%	50-80%	30-60%	10-30%	0-10%
Emphysem-Risiko	(-)	Kein	Gering	Kein/ gering	<b>Mittel</b>	<b>Hoch</b>	<b>Sehr hoch</b>
Zirrhose-Risiko	(-)	Unwahr- scheinlich	<b>Wahr- scheinlich</b>	<b>Wahr- scheinlich</b>	<b>Wahr- scheinlich</b>	<b>Hoch</b>	(-)
		„disease modifier“			„Leber-krank“		

**Leberbeteiligung häufig übersehen!  
Sowohl Patienten als auch Ärzte denken nicht daran!**

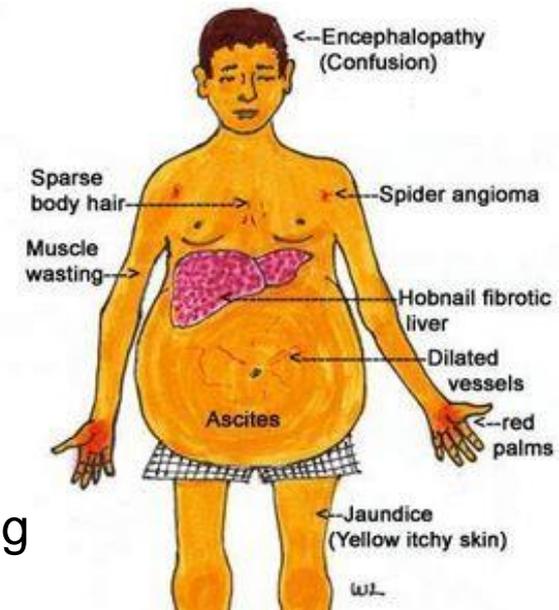
## • Kinder

- **Häufigste** genetische Lebererkrankung bei Kleinkindern/Neugeborenen
- 15% der Kinder entwickeln anhaltende **Gelbsucht** und **Neugeborenen-Hepatitis**
- 2-3% entwickeln **Leberzirrhose**  
→ **Transplantation**



## • Erwachsene

- Manifestation **ab dem 40. Lebensjahr**
- Bis zu 35% entwickeln **Leberzirrhose** und bis zu 28% **Leberkrebs**
- Unklar, wann es zur **Krebsentwicklung** kommt (offenbar auch ohne bestehende Zirrhose!)
- **Männer & Übergewichtige** wohl besonders anfällig



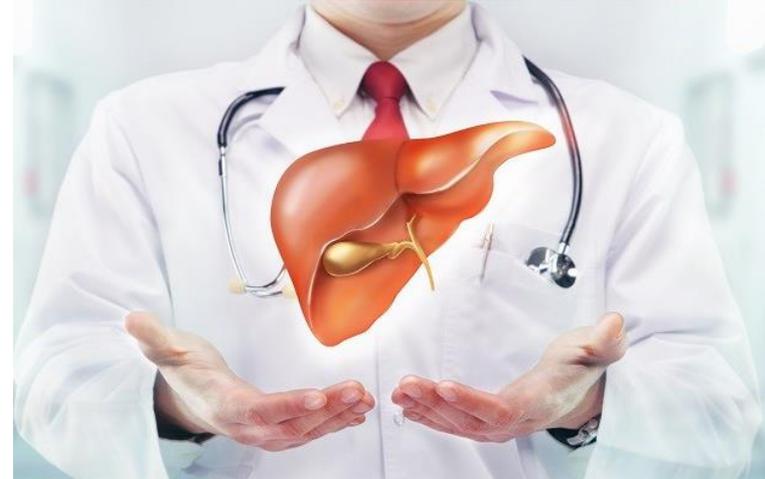
- **Diagnosestellung sehr schwer**
- Subjektiv in der Regel **keine Beschwerden!**
- **Stigma** Alkohol & Rauchen
- Routine-Diagnostik (z.B. **Leberwerte**)  
meist unauffällig!
- Symptome oder Umbauzeichen im  
**Ultraschall = Spätzeichen!**
- Bewusstsein, dass durch den AAT-Mangel  
auch die Leber betroffen wird, nicht  
ausreichend präsent (Ärzte & Patienten)



**Bisher gehen – wenn überhaupt untersucht wird – Erkrankte  
oft fälschlicherweise als gesund durch!**

# Mythos „Für die Leber kann man doch nichts tun!“

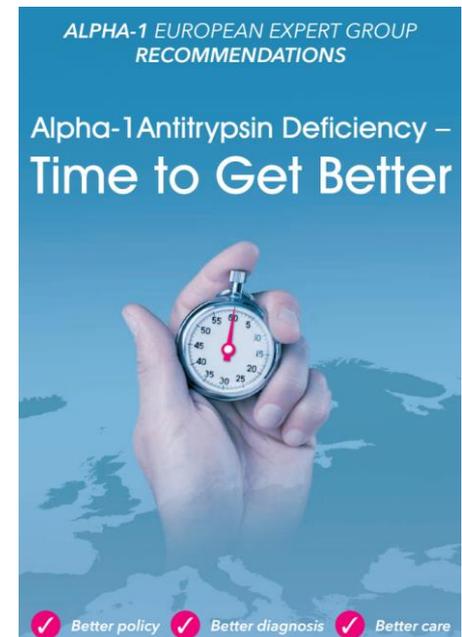
- Durch eine **leberfachärztliche Betreuung** kann man..
  - .. das Ausmaß einer Lebererkrankung genau erfassen.
  - .. den (gefürchteten) Komplikationen effektiv vorbeugen.
  - .. eine eingetretene Komplikation wirksam behandeln.
  - .. eine Lebervernarbung rückgängig machen.
- Leber-Betreuung = bestmögliche **Lebensqualität** und Lebenserwartung



**Bei der chronischen Lebererkrankung AAT-Mangel wird die Leber-Betreuung oftmals vernachlässigt, dabei kann vorbeugend viel erreicht werden!**

**In Mai wurden in Aachen 2 AATD-Patienten Leber-transplantiert**

- **Kein klinischer Standard der Versorgung**
- Screening-Untersuchungen der Leber werden mangels Standards selten und dann auch nicht einheitlich durchgeführt
- Unklar, wie und in welchen Abständen ein Leber-Screening erfolgen sollte
- Familien oft nicht gescreent bzgl. Genotyp
- **Empfehlungen** in Zusammenarbeit europäische Kommission, AAT-Experten sowie Patientenorganisationen (*Version 2017*)



# Begleitfaktoren, die sich möglicherweise auf die „Alpha1-Leber“ auswirken können

- Alkohol
- Übergewicht / Fehlernährung
- Zuckerkrankheit (Diabetes)
- Leberschädigende Medikamente
- Virushepatitis (z.B. Hepatitis B oder C)
- Andere unbemerkte Lebererkrankungen



**Eine Bekämpfung von Begleitfaktoren kann vermutlich den Fortgang des AAT-bedingten Leberumbaus abmildern. Rechtzeitige und adäquate Diagnostik kann Problemen vorbeugen!**

- Leberbeteiligung **früh erkennen**
- Leber **regelmäßig untersuchen**
- **Begleitfaktoren** erkennen und dann beseitigen bzw. minimieren (insb. bei vorgeschädigter Leber)
- **Komplikationen vorbeugen**  
→ Bestmöglicher Schutz auch für Angehörige
- Regelmäßige **Updates** zur Forschungslage



**Durch frühe Intervention kann der Leberumbau gestoppt/  
verlangsamt, im besten Fall sogar rückgängig gemacht werden!**

## **Teil 3:**

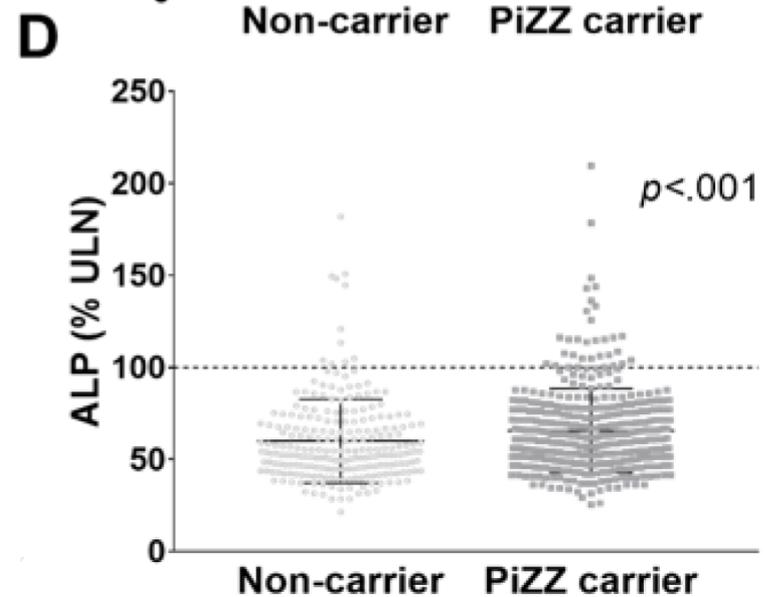
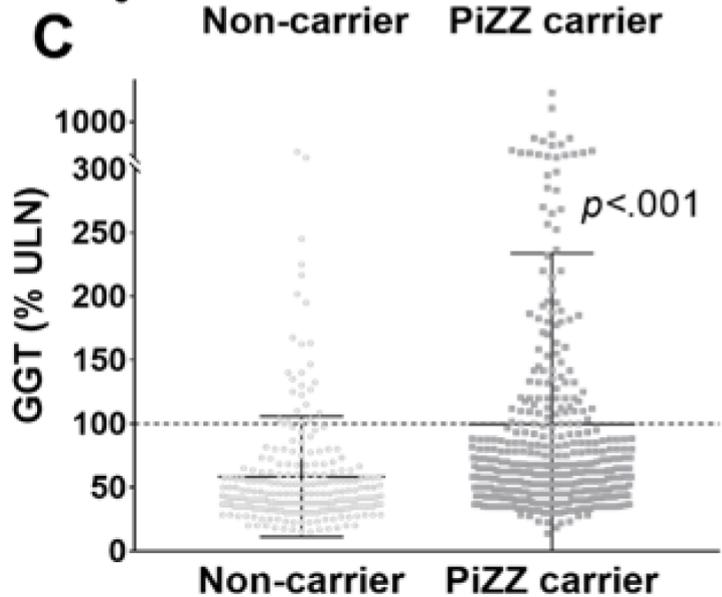
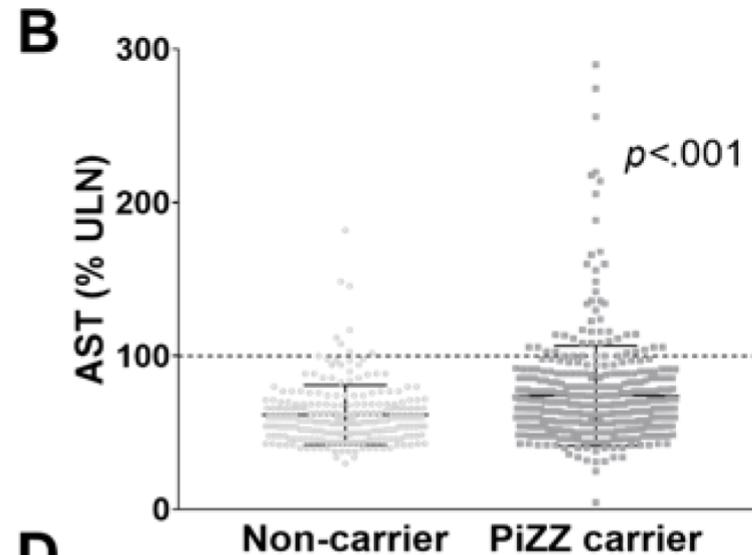
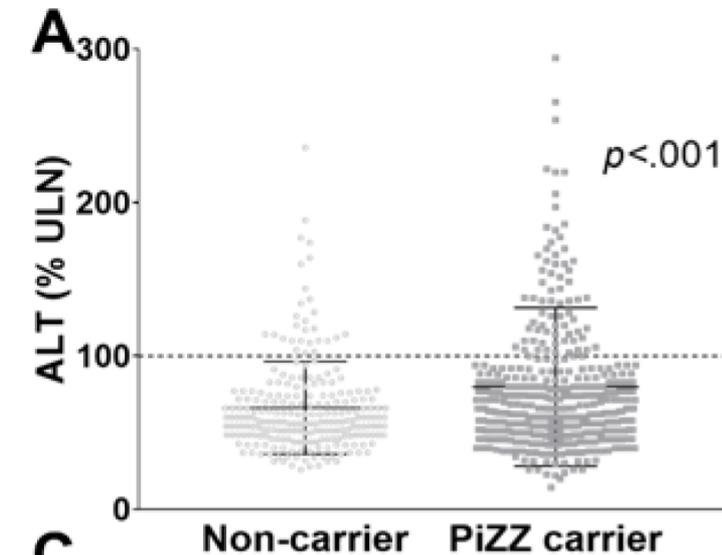
# **Alpha1-Leber-Studie – Erste Erkenntnisse und Empfehlungen aus den bisherigen Daten (>900 Patienten)**

# Vorläufige Ergebnisse

Pi\*ZZ Genotyp –  
Häufige Ursache für Lebervernarbung und -verfettung

Pi\*MZ Genotyp –  
Relevanter Kofaktor für Lebervernarbung

# Leberwerte bei Pi\*ZZ-Patienten selten erhöht

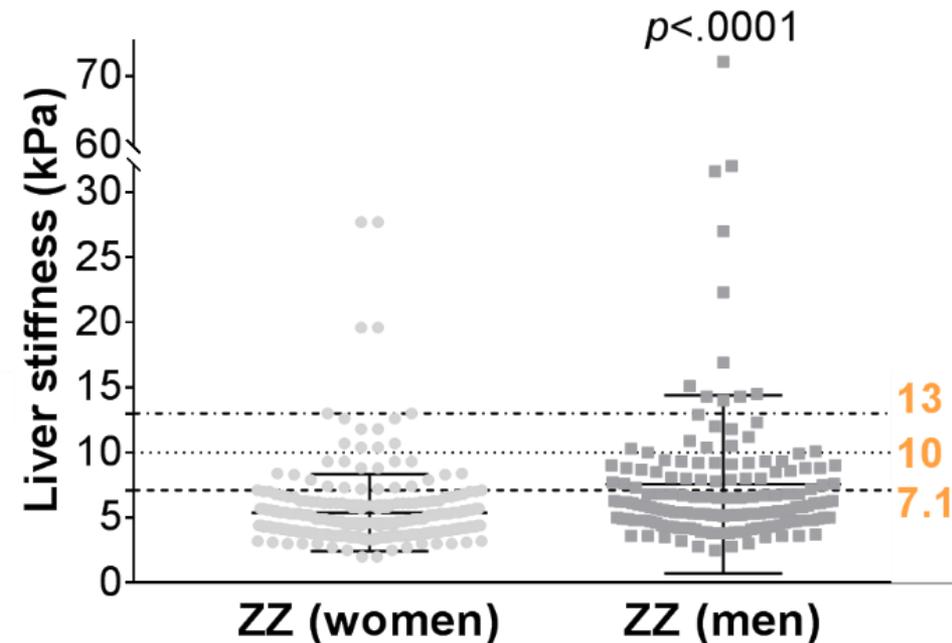
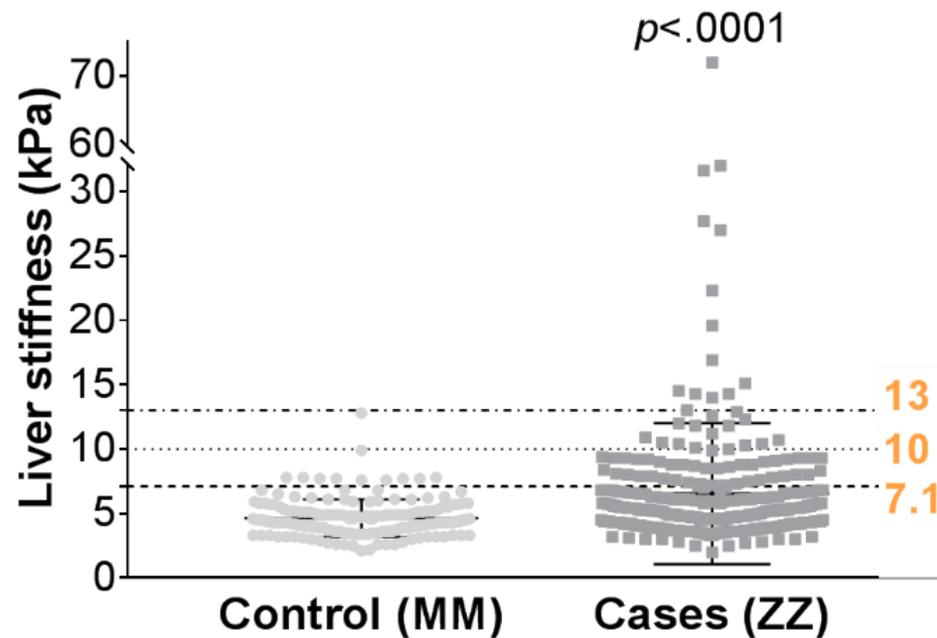


# Lebersteifigkeit bei Erwachsenen mit Pi\*ZZ

Mean =  $6.5 \pm 5.4$  kPa

Mean males =  $7.5 \pm 6.7$  kPa

Mean females =  $5.3 \pm 2.9$  kPa

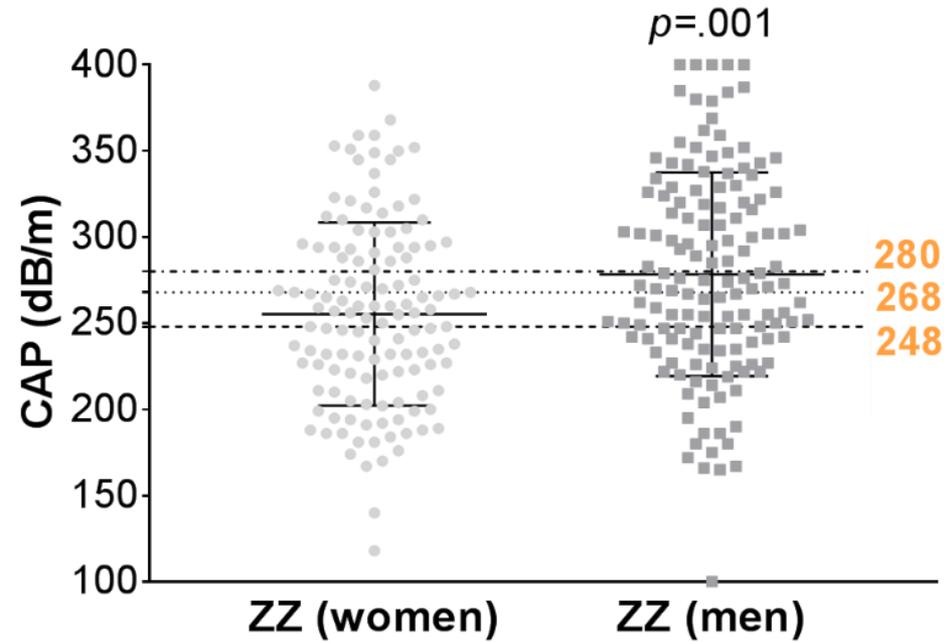
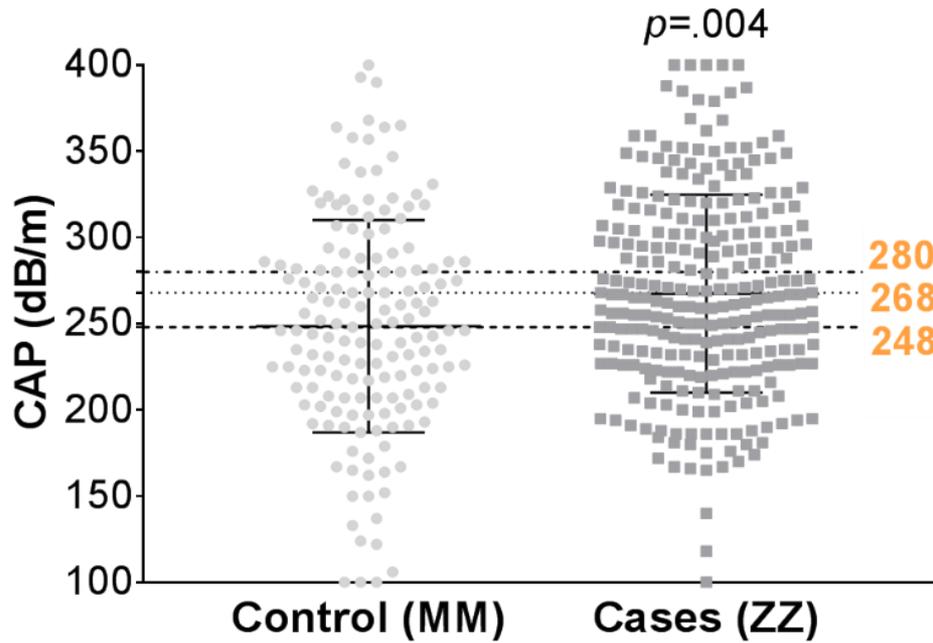


F $\geq$ 2 (moderate)	$\geq 7.1$ kPa	24%
F $\geq$ 3 (severe)	$\geq 10.0$ kPa	9%
F=4 (cirrhosis)	$\geq 13.0$ kPa	4%

FS $\geq 7.1$ kPa	FS $\geq 10.0$ kPa
- Men 33%	- Men 14%
- Women 12%	- Women 6%

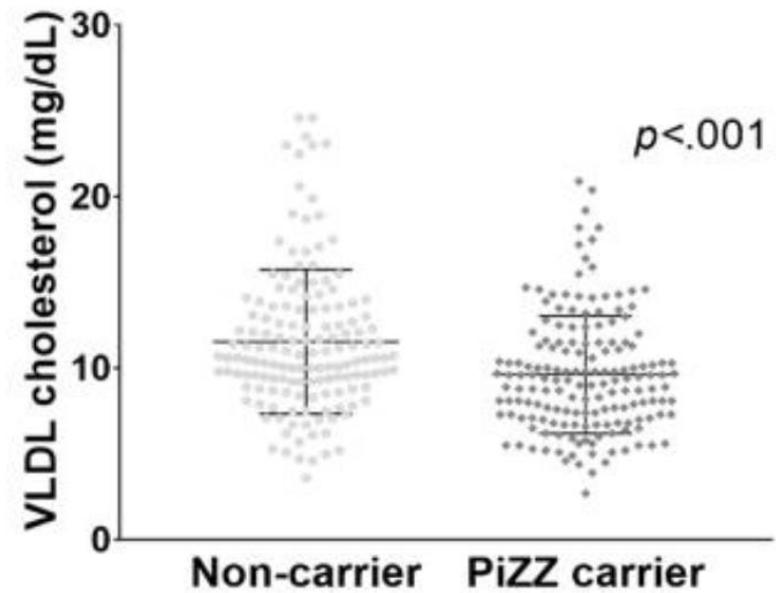
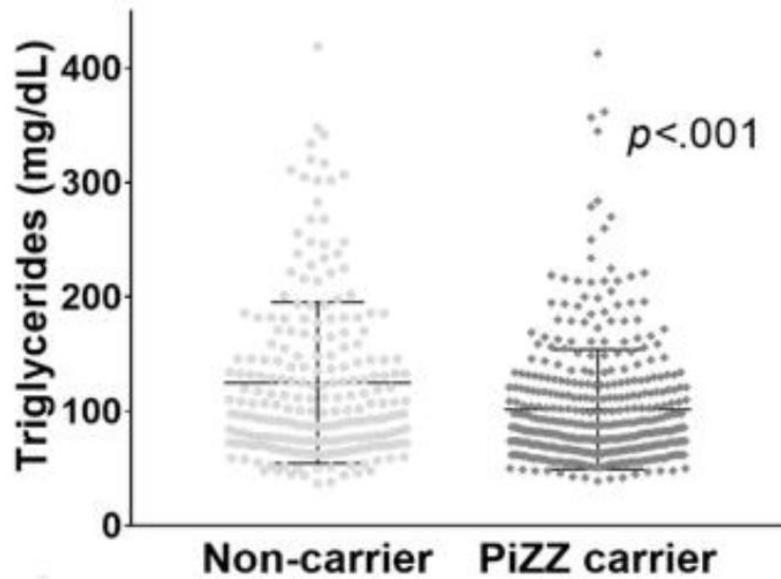
# Leberverfettung bei Pi\*ZZ

Mean = 268 ± 62 dB/m



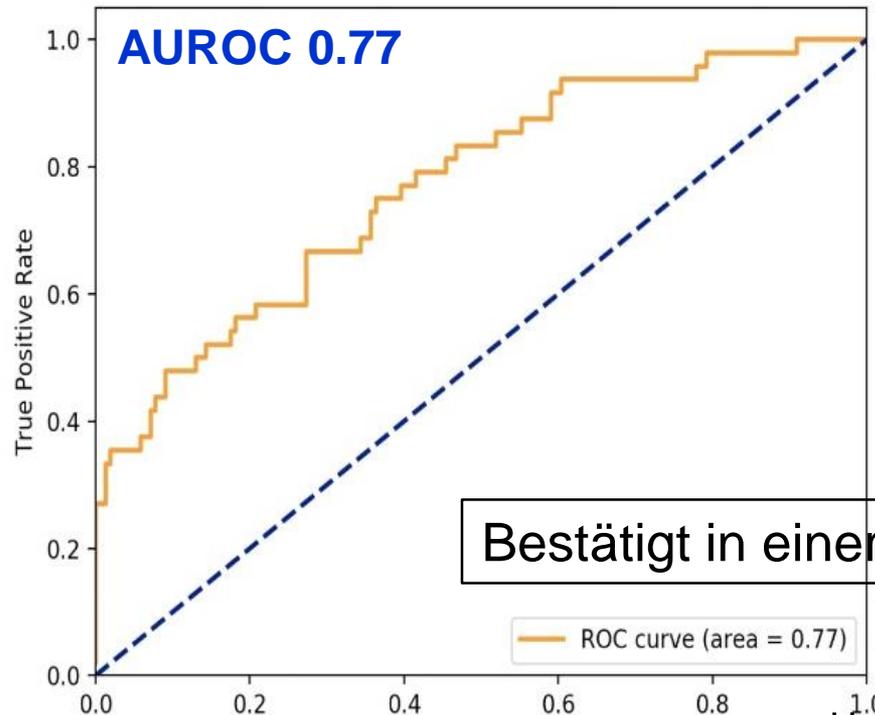
St $\geq 1$ (5-33%)	$\geq 248$ dB/m	61%
St $\geq 2$ (33-66%)	$\geq 268$ dB/m	47%
St $\geq 3$ (>66%)	$\geq 280$ dB/m	40%

# Stoffwechsel-Veränderungen bei Pi\*ZZ



# Faktoren, die mit Entwicklung einer Lebererkrankung in Verbindung stehen

	BMI <30	BMI ≥30	Age <50	Age ≥50	BMI ≥30 + Age ≥50	ALT <ULN	ALT ≥ULN	AST <ULN	AST ≥ULN	GGT <ULN	GGT ≥ULN
<b>Men N (%)</b>	54/187 28.9%	20/33 60.6%	11/70 15.7%	63/150 42.0%	17/24 70.8%	54/161 33.5%	29/58 50.0%	52/191 27.2%	22/28 78.6%	38/154 24.7%	34/63 54.0%
<b>Women N (%)</b>	14/162 8.6%	5/19 26.3%	5/54 9.3%	16/129 12.4%	3/10 30.0%	14/163 8.6%	7/19 36.8%	14/159 8.8%	7/23 30.4%	10/151 6.6%	11/31 35.5%



Bestätigt in einer separaten Kohorte!

# Vorläufige Ergebnisse

Pi\*ZZ Genotyp –

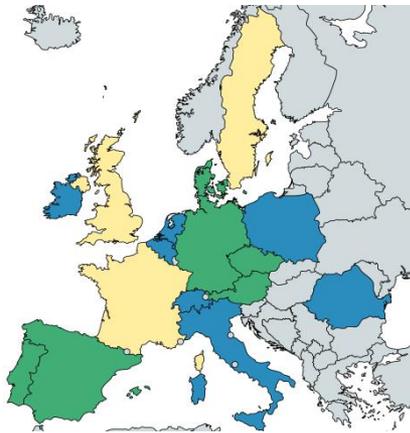
Häufige Ursache für Lebervernarbung und -verfettung

**Pi\*MZ Genotyp –**

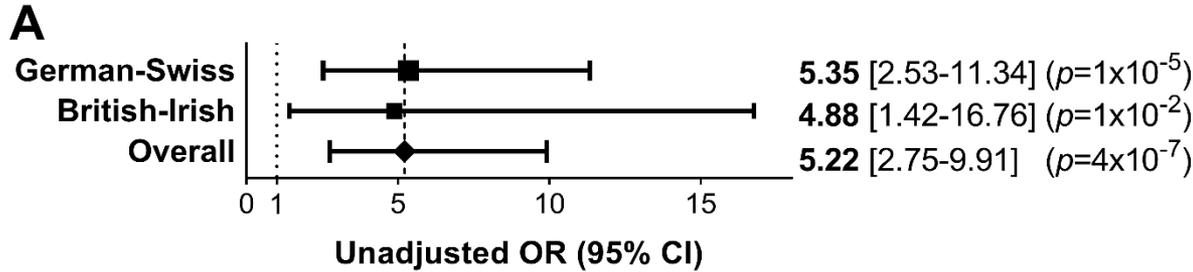
**Relevanter Kofaktor für Lebervernarbung**

# Pi\*MZ als Risikofaktor?

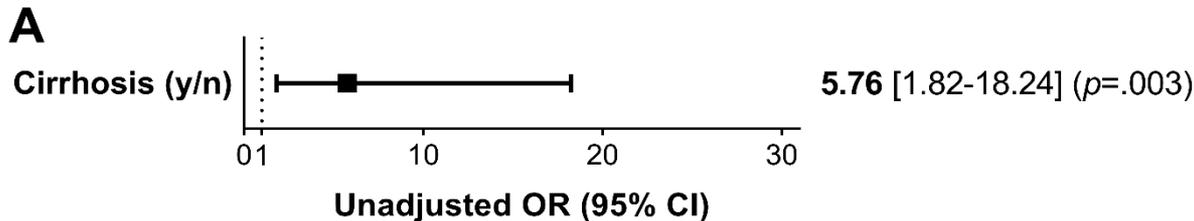
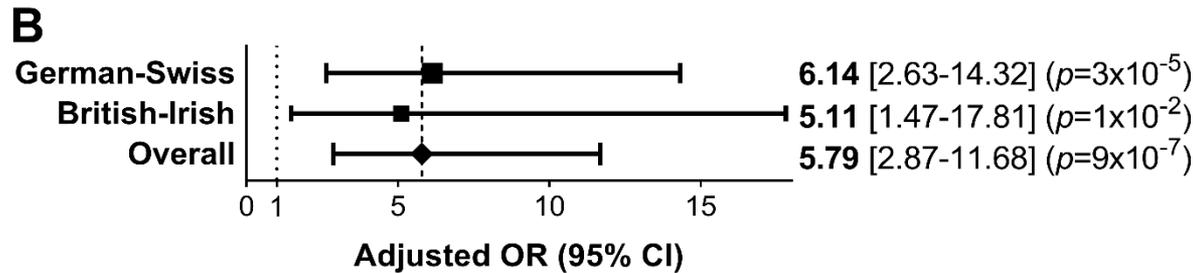
Genotype	Pi*ZZ	Pi*MZ
Frequenz	Selten (~ 1:3000)	Häufig (~ 1:50)
AAT-Spiegel	Deutlich reduziert	Leicht reduziert
Phänotyp	Leber-krank	Risikofaktor?



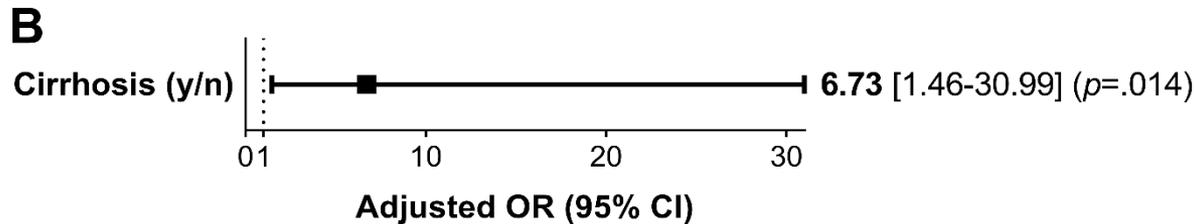
# Pi\*MZ – ‘disease modifier’ bei alkoholischer Lebererkrankung und Fettlebererkrankung



2462 Alkoholiker mit/ohne Leberzirrhose

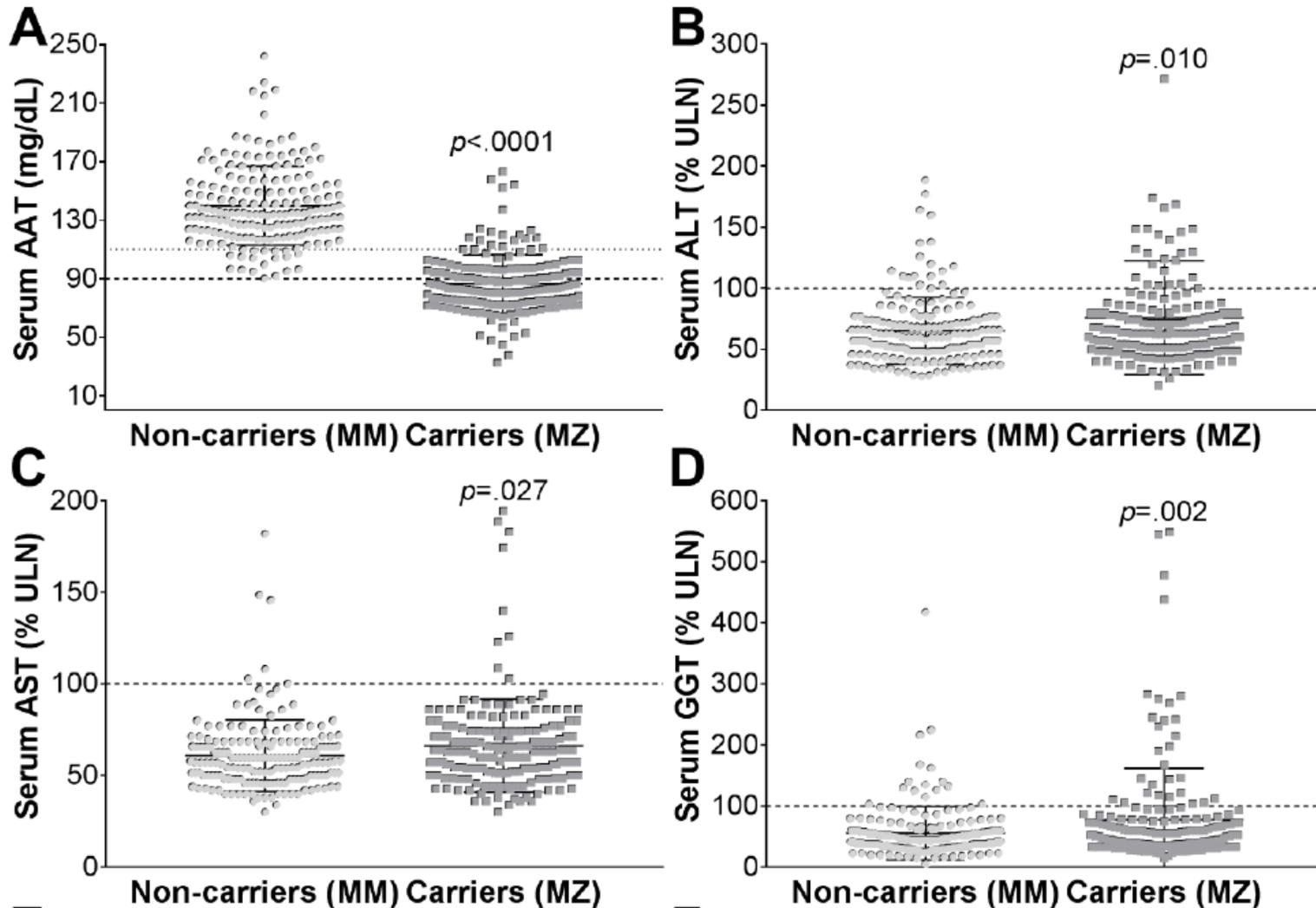


643 Erwachsene mit gesicherter Fettleber mit/ohne Leberzirrhose

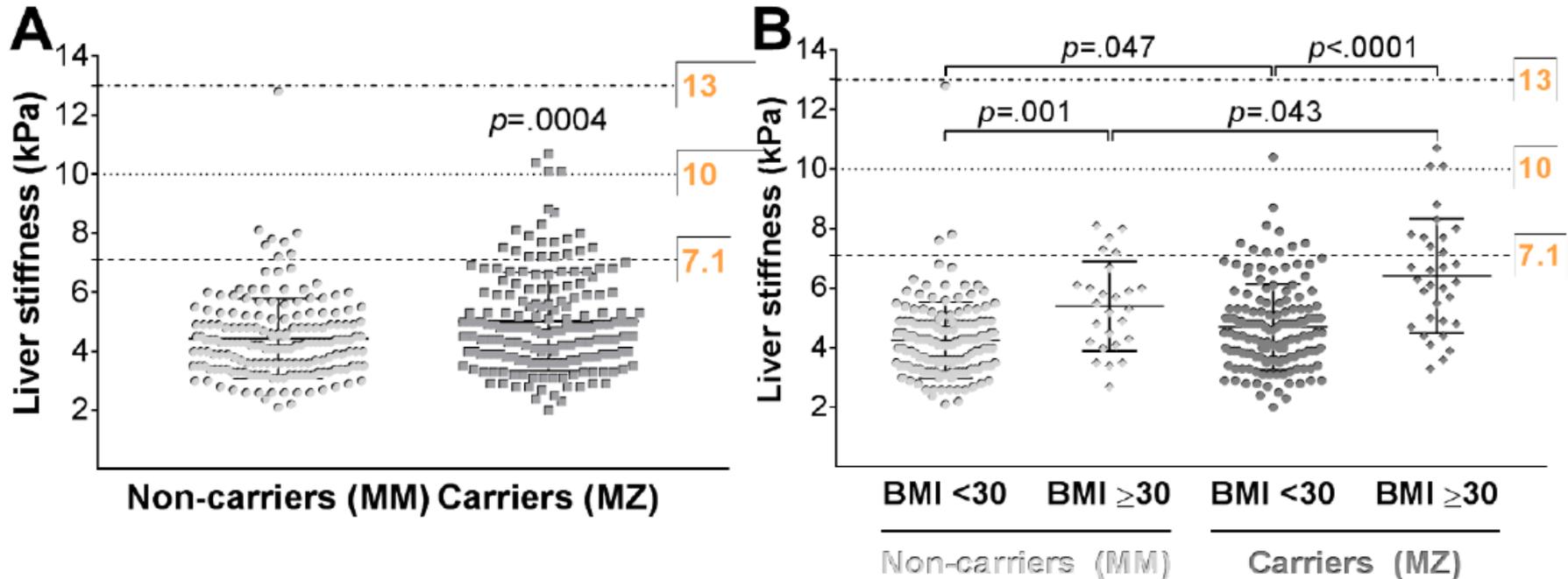


# Pi\*MZ als Risikofaktor

- 176 Pi\*MM-Patienten („Träger“) und 176 Nicht-Träger (=Pi\*MM)



# Pi\*MZ als Risikofaktor - Lebersteifigkeit



- Pi\*MZ -> höhere Lebersteifigkeit  
- Pi\*MZ und Übergewicht sind additive Risikofaktoren.

# Vorläufige Empfehlungen (jeder Studienteilnehmer individuell!!!)

- **Leberwerte regelmäßig** (Abstände je nach individ. Befundkonstellation)
  - Mangels Alternativen einzige breit verfügbare Untersuchung derzeit
- **Ultraschall regelmäßig** (Abstände je nach individ. Befundkonstellation)
  - Sinn: v.a. Früherkennung eines Lebertumors; auch: Erkennung einer Leberverfettung & eines Leberumbaus (Spätzeichen)
- PiZZ-Patienten, ggf. auch PiMZ-Patienten (je nach Befundkonstellation!):
  - **Ausschluss weiterer Lebererkrankungen** („Hepatopathie-Screening“)
  - Impfung gegen Hepatitis A & B
  - Bei signifikanter Leberfibrose: Diät-Empfehlungen, Gewichtsreduktion, Alkohol-Verzicht, Verzicht auf leberschädigende Medikamente etc.
  - **Lebersteifigkeits-Messung** (z.B. FibroScan®) alle 1-2 Jahre
  - **Leberbiopsie in ungewöhnlichen Fällen**
  - Anbindung an spezialisiertes Leberzentrum (Netzwerk im Ausbau!)

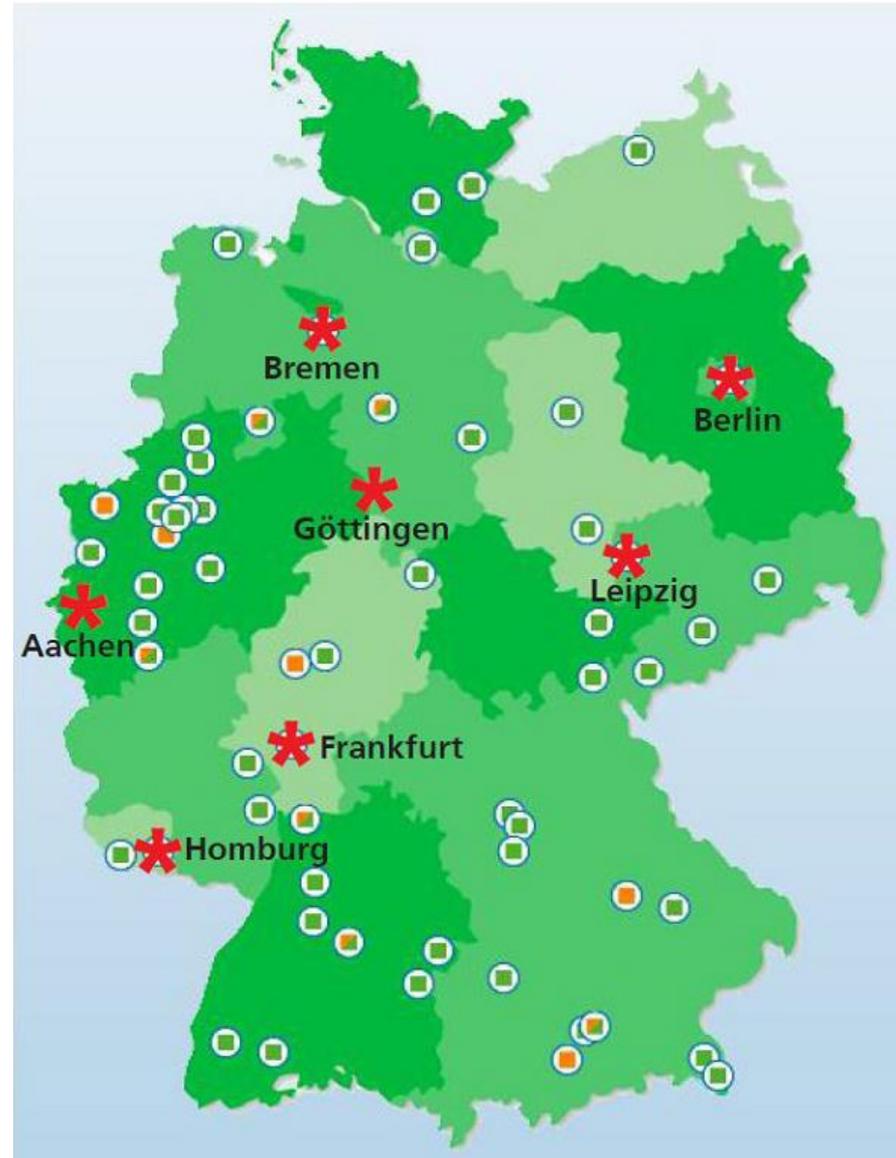
## Teil 4:

# Alpha1-Leber-Studie – Wie geht es in Deutschland weiter?

# Untersuchung in einem unserer Zentren

Sie sind bei uns in Aachen oder bei unseren Kooperationspartnern jederzeit herzlich zu einer kostenlosen und unverbindlichen Untersuchung willkommen!

Dr. Jedicke  
-ihr Ansprechpartner in Hannover



- **Berater** in allen Fragen rund um Ihre Alpha1-Leber – über Jahre hinweg
- Analyse Ihrer **individuellen Risikokonstellation** mit Zusammenfassung relevanter Befunde und entsprechenden Empfehlungen
- Aufklärung über **Begleitfaktoren** und Tipps zur Reduktion der Begleitfaktoren
- Teilhabe an **aktuellen Forschungsergebnissen**
- Regelmäßige und **kostenlose Vorsorge**-Untersuchungen

**Wir freuen uns über Ihre Kontaktaufnahme!  
Insbesondere bei**

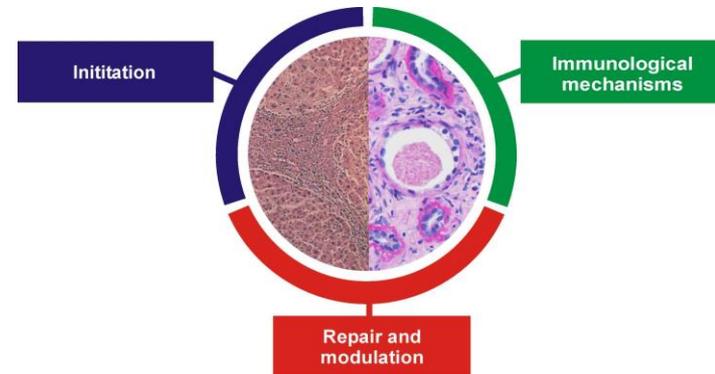
- **Wiederholt erhöhten Leberwerten**
- **Erhöhtem Fibroscan**



European  
Reference  
Networks

# IZKFAACHEN

# DFG



# ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG

*Forschung fördern. Menschen helfen.*

 **EASL** EUROPEAN  
ASSOCIATION  
FOR THE STUDY  
OF THE LIVER

# Deutsche Leberstiftung

# Wir freuen uns auf Ihre Teilnahme!

Europäisches Referenzzentrum „Leberbeteiligung beim AAT-Mangel“

Alpha1-Leberzentrum & Zentrum für Seltene Erkrankungen

Uniklinik RWTH Aachen

Hotline: +49-241-80 36606

Alpha1-Handy: +49-177-1594650

Email: [alpha1-leber@ukaachen.de](mailto:alpha1-leber@ukaachen.de)

Website: [www.alpha1-leber.de](http://www.alpha1-leber.de)

