

# Unklare Transaminasen- erhöhung – schon an Alpha-1- Antitrypsin Mangel gedacht?

Eine (nicht ganz so) seltene Erkrankung  
und das neue App-basierte Register

Alexander Weigert, Rainer Ganschow und David Katzer

**D**ie unklare Transaminasenerhöhung im Kindesalter kann behandelnde Kinder- und Jugendärzte vor große Herausforderungen stellen. Aufgrund der Vielzahl von Differentialdiagnosen, auch in Abhängigkeit des Alters, ist eine pauschale Stufendiagnostik nicht immer einheitlich zu empfehlen. Der Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATM) gehört jedoch zu den häufigeren der seltenen Erkrankungen und sollte daher jedem Kinderarzt bekannt sein. Der AATM ist einfach und kostengünstig zu diagnostizieren, sodass er bereits im Rahmen der Basisabklärung von Leberauffälligkeiten ausgeschlossen werden sollte. In der Praxis wird aber häufig erst spät oder gar nicht an den AATM gedacht, sodass die Diagnosestellung oft deutlich verzögert erfolgt.

## Leber oder Lunge?

Im Rahmen des AATM kommt es aufgrund verschiedener Mutationen im *SERPINA1*-Gen („serpin family A member 1“) zu einer Fehlfaltung des Alpha-1-Antitrypsins (ein Proteaseinhibitor) im endoplasmatischen Retikulum. Hierdurch kommt es zu einer Akkumulation in der Zelle und zu einer verminderten Sekretion ins Blut (1). Derzeit sind mehr als 100 Mutationen bekannt, die häufigsten Mutationen werden mit „Pi\*Z“ und „Pi\*S“ bezeichnet. Liegen zwei „Z“-Allele vor resultiert daraus die schwerste Form des AATM (Pi\*ZZ). Die Häufigkeit des homozygoten AATMs wird mit ca. 1:2500 angegeben, die Häufigkeit der heterozygoten Form mit ca. 1:50. Auch bei Vorliegen eines Pi\*SZ Genotyps kann bereits im Kindes- und Jugendalter eine relevante Leberschädigung entstehen. Bei Kindern mit einer heterozygoten Form ist keine chronische Leberschädigung zu erwarten. Pathophysiologisch entsteht die Leberschädigung durch eine Akkumulation der fehlgefalteten Proteinpolymere in Hepatozyten, wobei

die Schädigung interindividuell sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Oftmals präsentiert sich der AATM im Neugeborenenalter mit einem Ikterus prolongatus. Jenseits der Neugeborenenperiode fällt der AATM z.B. durch erhöhte Leberwerte oder eine auffällige Sonographie der Leber auf. Auch bei Kindern, die z.B. im ersten Lebensjahr eine relevante Leberbeteiligung aufweisen, kann sich diese normalisieren. Wichtig ist, dass die Leberschädigung auch nach mehreren Jahren mit unauffälligem Verlauf (erneut) auftreten kann. Daher sind regelmäßige Kontrollen, auch bei unauffälligen Kindern, notwendig. Zusätzlich ist es ebenso wichtig, bei älteren Kindern mit z.B. auffälligen Leberwerten an den AATM zu denken, da eine beginnende Leberschädigung im Kleinkindalter häufig übersehen wird. Insgesamt ist der Krankheitsverlauf sehr individuell, wobei die meisten Kinder- und Jugendlichen mit homozygoten AATM entweder keine oder lediglich eine milde Leberbeteiligung entwickeln. In nur ca. 5% der Fälle entwickelt sich eine ausgeprägte Leberzirrhose. Die meisten Kinder mit schwerem AATM, bei denen eine Lebertransplantation notwendig wird, werden noch im Vorschulalter transplantiert (2). Gesicherte Erklärungsansätze für diesen variablen Verlauf oder gar prognostische Parameter für einen schlechten Krankheitsverlauf existieren nicht (3). Zwar gibt es z.B. einige Kandidatengene, die als diseasemodifizier Gene in Frage kommen (z.B. 4), aber bisher noch nicht ausreichend belegt wurden. Der neonatale Ikterus prolongatus stellt zwar einen gewissen Risikofaktor für einen schweren Verlauf im Kleinkindalter dar, ist jedoch nicht aussagekräftig genug, um diesen sicher vorher zu sagen, da ein Großteil der Kinder mit AATM und Ikterus prolongatus dennoch einen milden Verlauf aufweist (5).

Im Erwachsenenalter (typischerweise nach dem 50. Lebensjahr) gibt es für die Entstehung einer Le-

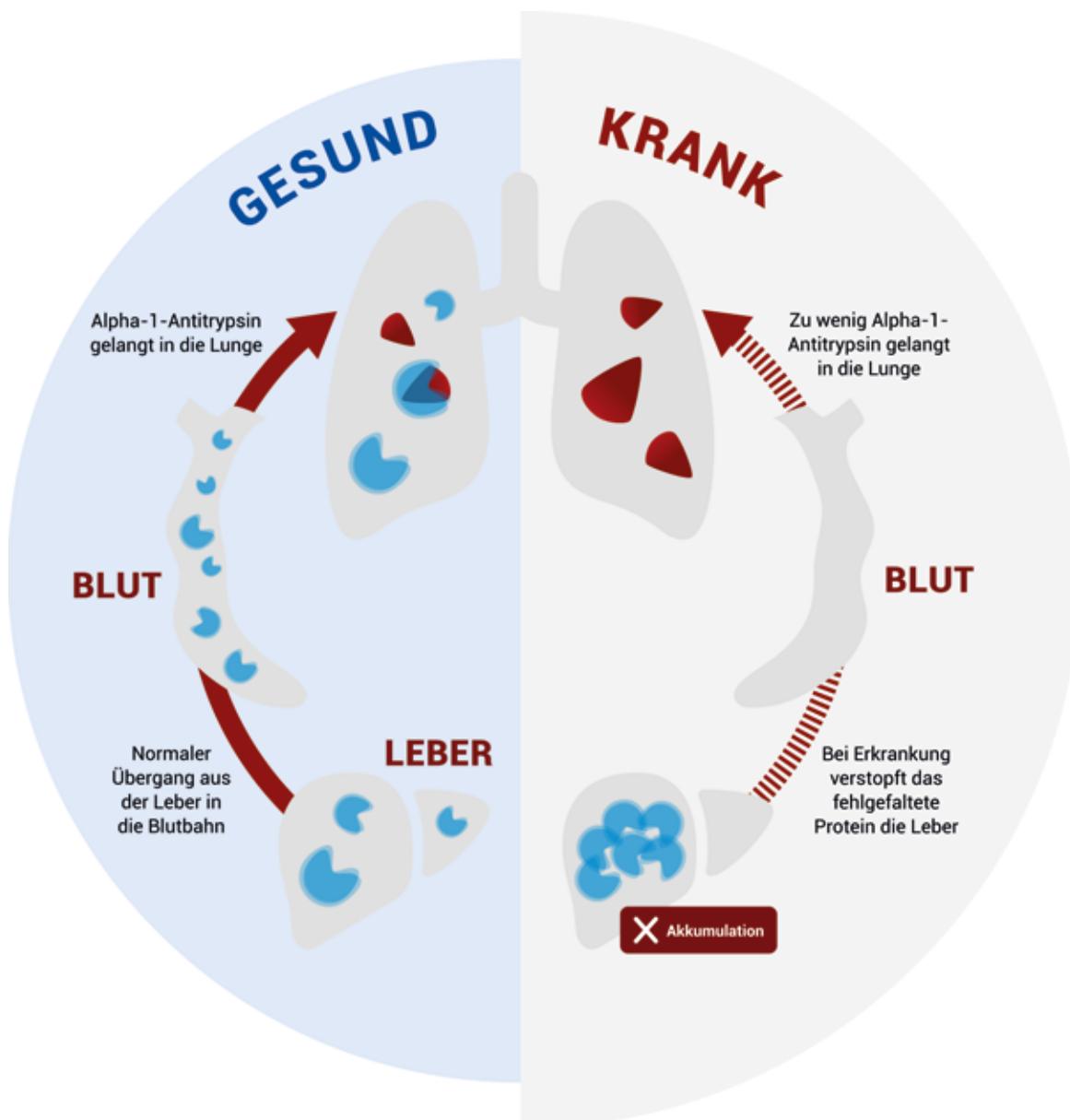


Abb. 1: Klinische Problematik bei AATM (Copyright alpha1.bonn.de)

bererkrankung einen weiteren Krankheitsgipfel (6). Ob eine relevante Leberbeteiligung im Kindes- oder Jugendalter ein Risikofaktor für das Erwachsenenalter darstellt, ist nicht sicher belegt.

Im Kindes- und Jugendalter kommt es noch zu keiner Lungenerkrankung und wird daher hier nur zusammenfassend erwähnt. Diese wird jedoch im Erwachsenenalter vorwiegend klinisch relevant. Das nicht ausreichend sezernierte Alpha-1-Antitrypsin führt in der Lunge über eine verminderte Hemmung der neutrophilen Elastase zur Ausbildung eines panlobulären, pulmonalen Emphysems (7). Klinisch werden die meisten Erwachsenen zwischen der 4. und 5. Lebensdekade symptomatisch. Rauchen kann die Emphysembildung deutlich beschleunigen.

## Diagnostik

Wenn an den AATM gedacht wird, kann einfach und kostengünstig der Alpha-1-Antitrypsin Spiegel im Serum bestimmt werden. Ab einem Wert  $<1,1$  g/l sollte eine genetische Untersuchung bezüglich AATM erfolgen/empfohlen werden (5). Da das Alpha-1-Antitrypsin ein akute Phase Protein ist, muss zwingend zeitgleich die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) erfolgen, da sonst falsch-hohe Befunde vorliegen können. So könnten heterozygote und insbesondere auch  $\text{Pi}^*\text{SZ}$  Patienten im Rahmen von inflammatorischen Situationen übersehen werden. Daher sollte bei erhöhtem CRP der Alpha-1-Antitrypsinspiegel zurückhaltend interpretiert und am ehesten kontrolliert werden.

Die genetische Diagnostik kann z.B. einfach, kostenlos und nicht invasiv (über einen Wangenabstrich) mit Hilfe des AlphaID® Testkit der Grifols Deutschland GmbH (<https://www.alpha-1-info.de/de/testverfahren>) erfolgen. Die Diagnostik selbst erfolgt dann im Alpha-1-Antitrypsin-Zentrum in Marburg.

### Betreuung von Patienten mit AATM

Aus unserer Sicht sollten alle pädiatrischen Patienten mit AATM an einem der Alpha-1-Center für Kinder in Deutschland angebunden werden (<https://www.alpha-1-centre.org/>). An diesen Zentren besteht neben der größten Erfahrung in der Betreuung von AATM Patienten auch oftmals ein standardisiertes Follow Up Programm. Auch wenn derzeit keine leberspezifische Therapie für den AATM vorliegt, können die Familien so bestmöglich beraten, aufgeklärt und betreut werden. Sollte die Leberschädigung progredient sein, kann zeitgerecht eine Vorbereitung auf eine Lebertransplantation erfolgen und, falls notwendig, auch ein möglichst optimaler Zeitpunkt für eine Lebertransplantation gewählt werden. Aber auch Patienten mit einem unauffälligen Verlauf können so möglichst optimal auf eine Transition vorbereitet werden. Denn die Transition stellt besonders bei Patienten mit AATM eine besondere Herausforderung dar, etablierte Transitionsprogramme existieren nicht. Hat sich im Kindes- und Jugendalter alles um die Leber gedreht, rückt im Erwachsenenalter zusätzlich zunehmend die Lunge in den Fokus der ärztlichen Betreuung. Daher sollte auch im Jugendalter eine Lungenfunktionstestung erfolgen, auch wenn noch keine Veränderungen zu erwarten sind. Im Erwachsenenalter ist

dann eine pneumologische sowie eine hepatologische Betreuung notwendig.

### Therapie und mögliche zukünftige Therapieoptionen

Für den Erhalt der Lungenfunktion bzw. das Herauszögern eines Progresses des Lungenemphysems existiert im Erwachsenenalter die sogenannte Augmentationstherapie, bei der in regelmäßigen Intervallen das Alpha-1-Antitrypsin intravenös substituiert wird. Im Kindesalter spielt diese Therapie aufgrund der fehlenden Lungenbeteiligung keine Rolle.

Viele Kinder werden mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) behandelt, insbesondere wenn eine Cholestase vorliegt bzw. vorlag. Das gute Nebenwirkungsprofil von UDCA rechtfertigt hier oftmals den off-label Einsatz.

In Bezug auf die Leber wurden und werden verschiedene medikamentöse Ansätze untersucht. So wurde versucht, die Autophagie der intrazellulär abgelagerten Polymere zu induzieren oder die Fehlfaltung des Proteins zu verhindern (8). Ein vielversprechender Ansatz scheint die Verwendung von „small-interfering RNA“ (siRNA). Hierbei wird die Translation des Proteins verhindert, ohne dass direkt in die DNA eingegriffen wird. Dadurch konnte bereits gezeigt werden, dass zu einer deutlich geringeren Polymerablagerung in Hepatozyten kommt (9). Zu bedenken gilt bei diesem Ansatz vor allem, dass das in das Blut sezernierte Alpha-1-Antitrypsin zusätzlich reduziert wird. Welchen Einfluss eine solche Therapie auf die Lungenfunktion



Abb. 2: Datenschutzkonzept (Copyright Alpha-1-KIDS)



Abb. 3: Registrierung in der App (Copyright Alpha-1-KIDS)

(auch mit eventueller begleitender Augmentationstherapie) hat, ist bisher nicht geklärt (10).

## Alpha-1-KIDS – das App-basierte Register

Seit Ende 2023 wird das Register für Kinder und Jugendliche mit AATM durch das pädiatrische Alpha-1-Center der Uniklinik Bonn geleitet. Das Register wurde bis dahin durch Prof. Bals (Universitätsklinikum Homburg Saar) geführt, der auch weiterhin das Register für Erwachsene leitet. Im Rahmen der Übernahme erfolgte eine Umstrukturierung des Registers. Die Meldung der Patienten erfolgt weiterhin durch die Familien. Um diese Meldung möglichst einfach, zuverlässig und funktionell zu gestalten, wurde hierfür eigens eine Register App „Alpha-1-Kids“ entwickelt. Alternativ kann die Meldung auch über die Registerwebsite (<https://www.alpha1kids.de>) erfolgen. Ein zentraler Punkt war die App möglichst anwenderfreundlich zu gestalten. Dafür wurden die Fragebögen so entwickelt, dass in Abhängigkeit von Antworten auf bestimmte Fragen die Länge der Fragebögen variiert. So werden bei Kindern mit mildereren Verläufen weniger Fragen gestellt als bei z.B. bereits lebertransplantierten Kindern. Die Antworten auf die gestellten Fragen sollten den Eltern bekannt bzw. leicht nachzuschlagen sein (z.B. im U-Heft). Für die Auswertung des Registers sind vor allem auch Laborwerte von entscheidender Bedeutung. Hierfür wurde in der App eine Funktion integriert, mit der Laborwerte per Kamera ab fotografiert oder als PDF-Datei hochgeladen werden können. Alternativ können die Laborwerte auch manuell eingegeben werden.

Besonderes Augenmerk lag jederzeit auf dem Datenschutz. Zusammen mit dem Institut für Medizininformatik, der Studienzentrale und dem Datenschutzbe-

auftragten des Uniklinikums Bonn konnte ein allen aktuellen Richtlinien entsprechendes Datenschutzkonzept erarbeitet werden (siehe Abbildung 2). Die Daten werden auf einem eigens durch die Studienzentrale betriebenen Red-CAP Server gespeichert. Die Kommunikation mit der App der jeweiligen Familien erfolgt über einen gesicherten Proxyserver. Auf den Telefonen der Familien selbst werden durch die App keine gesundheitsrelevanten Daten gespeichert. Die Speicherung der privaten Daten (Namen, Adressen, Kontaktdaten etc.) erfolgt separat von den Gesundheitsdaten. Die Daten können nur durch die Registerleiter in Verbindung gebracht werden.

## Wie können die Familien teilnehmen?

Zuallererst müssen die Familien von dem Register erfahren. Hierfür sind auch die betreuenden Kinderärzt\*innen von entscheidender Bedeutung. Auch wenn Kinder mit AATM an einem Alpha-1-Center angebunden sind, laufen bei den Kinderärzt\*innen alle wichtigen Informationen gebündelt zusammen. Durch die oftmals jahrelange Betreuung der Familien sind Kinderärzte zusätzlich oftmals leichter bei Rückfragen (um zum Beispiel Laborwerte zu erhalten) zu erreichen, als es an großen Zentren der Fall ist. Somit können auch die betreuenden Kinderärzte einerseits auf das Register hinweisen, andererseits auch mit einem minimalen Aufwand einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, das Register mit qualitativ hochwertigen Daten zu befüllen und im Weiteren zu einer optimalen Versorgung der Kinder mit AATM beizutragen.

Über die App bzw. über die Website können die Eltern sich für das Register registrieren. Hier sind auch entsprechende Aufklärungs- und Informationsunterlagen (in altersgerechter Sprache) zu finden. Nach erfolgreicher Registrierung erhalten die Familien postalisch einen individualisierten QR-Code, der im zweiten Registrierungsschritt mit der Handykamera gescannt werden kann. Alternativ kann dieser auch

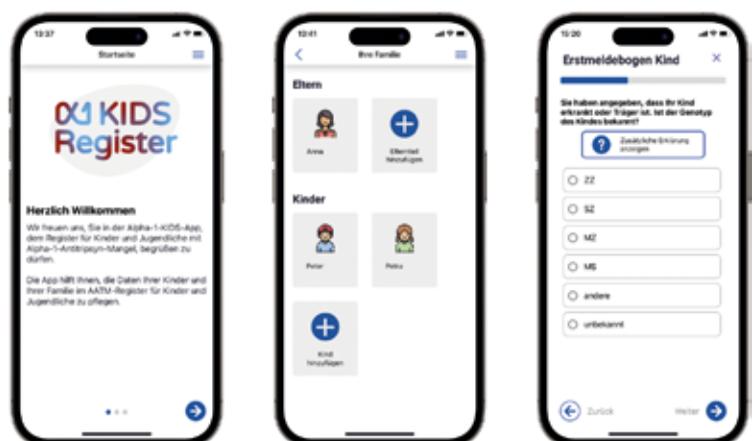


Abb. 4: Beispielhafte Abbildungen aus der App (Copyright Alpha-1-KIDS)

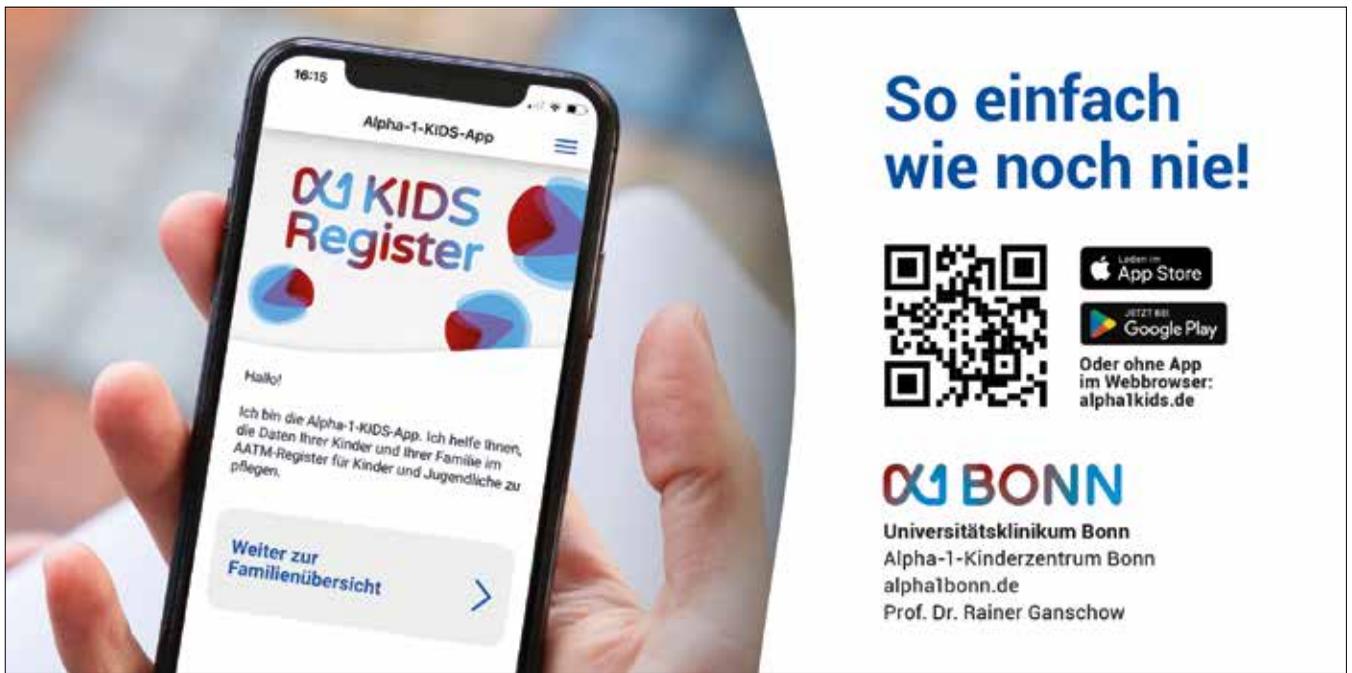


Abb. 5: Informationsflyer zur Register-App (Copyright Alpha-1-KIDS)

manuell eingegeben werden. Danach ist die Registrierung abgeschlossen.

Nun können alle Kinder der Familie gemeldet werden. Zunächst wird ein neues Kind über das Ausfüllen eines „Erstmeldebogens“ angelegt. Dies ist der ausführlichste Fragebogen. Danach können weitere „Verlaufsbögen“ durch die Familien ausgefüllt werden. Im Sinne der Nutzerfreundlichkeit werden bestimmte Antworten aus dem Erstmeldebogen (z.B. weitere Erkrankungen, Allergien oder bestimmte Medikamente) automatisiert in den Verlaufsbogen übernommen und können dann, falls Änderungen vorliegen, bearbeitet werden. Die App wird die Familien alle sechs Monate dazu auffordern, einen Verlaufsbogen auszufüllen, sofern dies noch nicht erfolgt ist. Am Ende der Fragebögen können jeweils Laborwerte gemeldet werden (im Idealfall über die Kamerafunktion).

### Was haben die Familien davon?

Das Hauptziel des Registers ist es den natürlichen Krankheitsverlauf besser verstehen zu können, um in Zukunft Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf frühzeitig identifizieren zu können. Zudem erhoffen wir uns durch das Register hilfreiche Erkenntnisse zur aktuellen Versorgungssituation in Deutschland, um diese optimieren zu können. Hier gibt es aus unserer Sicht noch zahlreiche offene Fragen (Wer betreut die Patienten? Was belastet die Familien mit AATM? Was brauchen wir für eine erfolgreiche Transition?), die wir in zukünftigen, zusätzlichen Fragebögen über die App adressieren könnten.

Durch die Teilnahme am Register können Familien sich auch mehr in die Betreuung ihrer Kinder mit einbezogen fühlen. Sie werden dabei unterstützt, den Krankheitsverlauf ihrer Kinder zu kennen. Durch dieses Empowerment erhoffen wir uns, das Gefühl der Selbstwirksamkeit der Familien zu stärken, was insbesondere bei seltenen Erkrankungen, bei denen es keine zugelassene und wirksame Therapie gibt, oftmals unzureichend sein kann. Wir glauben, so einen positiven Einfluss auf die Betreuung, die Compliance der Familien und letztendlich auch auf die Zusammenarbeit von Expert\*innen für AATM erreichen zu können.

Des Weiteren stehen den Familien in der App ausführliche allgemeine Informationen über den AATM zur Verfügung, die jederzeit abgerufen werden können. Auch wichtige Organisationen, wie z.B. Selbsthilfvereine, sind in der App verlinkt, wodurch die gegenseitige Kontaktaufnahme ebenfalls erleichtert werden kann.

### Ausblick in die Zukunft

Mit der Fertigstellung der App konnte ein wichtiger Meilenstein erreicht werden. Nun gilt es, mit den Nutzerinnen und Nutzern Erfahrungen in der App zu sammeln und diese dann zu nutzen, um die App schrittweise zu verbessern. Die Familien können über eine Feedbackfunktion jederzeit Rückmeldung an das Alpha-1-KIDS Team geben, sollten Verbesserungsvorschläge aufkommen.

Aktuell wird an Weiterentwicklungen der App gearbeitet. Die heutigen KI-basierten Möglichkeiten laden dazu ein, die App mit weiteren Funktionen zu verbessern (wie z.B. ein Chat-Bot für häufige Fragen

zum AATM oder ein Diskussionsforum für Familien). Derzeit werden die hochgeladenen Laborwerte noch manuell aus den hochgeladenen Daten in das Register durch unsere Mitarbeiter übertragen. Zukünftig soll dies über eine Texterkennung automatisiert erfolgen. Auch eine Laborübersicht, in der sich die Familien die gemeldeten Laborwerte übersichtlich darstellen und ausdrucken lassen, befindet sich derzeit in Entwicklung. Zusätzlich sind weitere Features (wie z.B. ein Chat-Bot für häufige Fragen zum AATM oder ein Diskussionsforum für Familien) denkbar. Zusätzlich ergeben sich gegebenenfalls weitere (wissenschaftliche) Kooperationen und Fragestellungen zum Thema AATM, die von der Nutzung der App profitieren können.

Der größte Aufwand bestand in der technischen Entwicklung des „Grundgerüsts“ der App. Sollten andere Register für seltene Erkrankungen, die die Familien einbeziehen wollen, ein ähnliches Register entwickeln wollen, kann in Zusammenarbeit mit uns eine entsprechend angepasste App entwickelt werden. Hier unterstützen wir gerne, um die Betreuung für Patienten mit seltenen Erkrankungen zu verbessern.

Die vorgestellte App ist nach unserer Kenntnis die erste dieser Art für eine Erkrankung im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. Am Beispiel des AATM hoffen wir hierdurch, auch Erkenntnisse für andere (seltene) Erkrankungen ableiten zu können. Es erscheint uns wichtig und zukunftsweisend, Register mit den Familien gemeinsam und ausschließlich digital zu erstellen. Daher ist die Entwicklung dieser App ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg dahin.

Sie betreuen Patienten mit AATM? Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie die Familien auf die neue Register App hinweisen. Hierzu können Sie z.B. den dargestellten Flyer (Abbildung 5) über die Register-Homepage (im Bereich für medizinisches Fachpersonal <https://alphakids.de/medicalStaff>) bestellen und den Familien aushändigen. Hierüber können sich die Familien die App über den QR Code herunterladen.

## Literatur

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 2020; 382(15):1443–55.
2. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, Kantas D, Newsome PN, Turner AM. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(7):877–85.
3. Pferdmenges DC, Baumann U, Müller-Heine A, Framke T, Pfister E-D. Prognostic marker for liver disease due to alpha1-antitrypsin deficiency. *Klin Padiatr* 2013; 225(5):257–62.
4. Joly P, Vignaud H, Di Martino J, Ruiz M, Garin R, Restier L et al. ERAD defects and the HFE-H63D variant are associated with increased risk of liver damages in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency. *PLoS One* 2017; 12(6):e0179369.
5. Katzer D, Briem-Richter A, Weigert A, Lainka E, Dammann S, Pfister ED et al. Update Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. *Monatsschr Kinderheilkd* 2022.
6. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, Moeller LS, Pons M, Dolman GE et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi\*ZZ Mutation. *Gastroenterology* 2019; 157(3):705-719.e18.
7. Ogushi F, Fells GA, Hubbard RC, Straus SD, Crystal RG. Z-type alpha 1-antitrypsin is less competent than M1-type alpha 1-antitrypsin as an inhibitor of neutrophil elastase. *J Clin Invest* 1987; 80(5):1366–74.
8. Remih K, Amzou S, Strnad P. Alpha1-antitrypsin deficiency: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol* 2021; 59:149–56.
9. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, Griffiths W, Trautwein C, Loomba R et al. Fazirsiran for Liver Disease Associated with Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 2022; 387(6):514–24.
10. Rademacher L, Fromme M, Strnad P. Cleaning up alpha-1 antitrypsin deficiency related liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2023; 39(3):163–8.

## KORRESPONDENZADRESSE

**Dr. med. Alexander Weigert**  
 Facharzt für Kinderheilkunde  
 Kinder- und Jugend-Gastro-  
 enterologie  
 Zentrum für Kinderheilkunde  
 Universitätsklinikum Bonn  
 Venusberg-Campus 1  
 Gebäude 30, 53127 Bonn  
 E-Mail: [alexander.weigert@ukbonn.de](mailto:alexander.weigert@ukbonn.de)

