Med Uni Graz *Pioneering Minds*

SCREENING BEI COPD, ALPHA-1 UND BRONCHIEKTASEN – WEN, WANN UND WOMIT?

Nikolaus Kneidinger

23.11.2024, Wien

Honorare für Referenten- und/oder Beratertätigkeit:

Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, MSD, Actelion, Janssen, Novartis, Roche, Daiichi-Sankyo, Zambon, CSL Behring, Ferrer, Takeda, Biotest AG, Chiesi

Lungenerkrankungen in Österreich

English

Action for lung health in Austria

Austria has recently formed a national respiratory coalition to make lung health a priority in health policy. You can find out more about the coalition's activities on the **national project page.**

1m

people living with respiratory diseases

19,000

deaths from respiratory diseases

385,000

healthy life years lost to respiratory diseases

€17.5b

societal economic cost of respiratory diseases*

INTERNATIONAL RESPIRATORY COALITION

https://international-respiratory-coalition.org/countries/austria

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Med Uni Graz

COPD in Austria: data from 2021

511,219

people with COPD

3,269

deaths from COPD

70,998

years of healthy life lost due to COPD

€3.2b

cost to society for the whole population in euros

This data is from Lung Facts: www.international-respiratory-coalition.org

INTERNATIONAL RESPIRATORY COALITION

- Lower respiratory tract infections (LRTIs)
- Interstitial lung diseases (ILDs)
- Asthma
- Pulmonary arterial hypertension (PAH)
- Lung cancer

https://international-respiratory-coalition.org/countries/austria

COPD

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine verhinderbare Erkrankung, die charakterisiert ist durch **persistierende respiratorische Symptome** und eine Atemflusslimitierung, begleitet von **Atemwegs und/oder alveolären Abnormalitäten**, verursacht durch Exposition von schädlichen Partikeln oder Gasen. **Exazerbationen** und **Komorbiditäten** tragen zur Schwere der Erkrankung bei.

Screening auf COPD

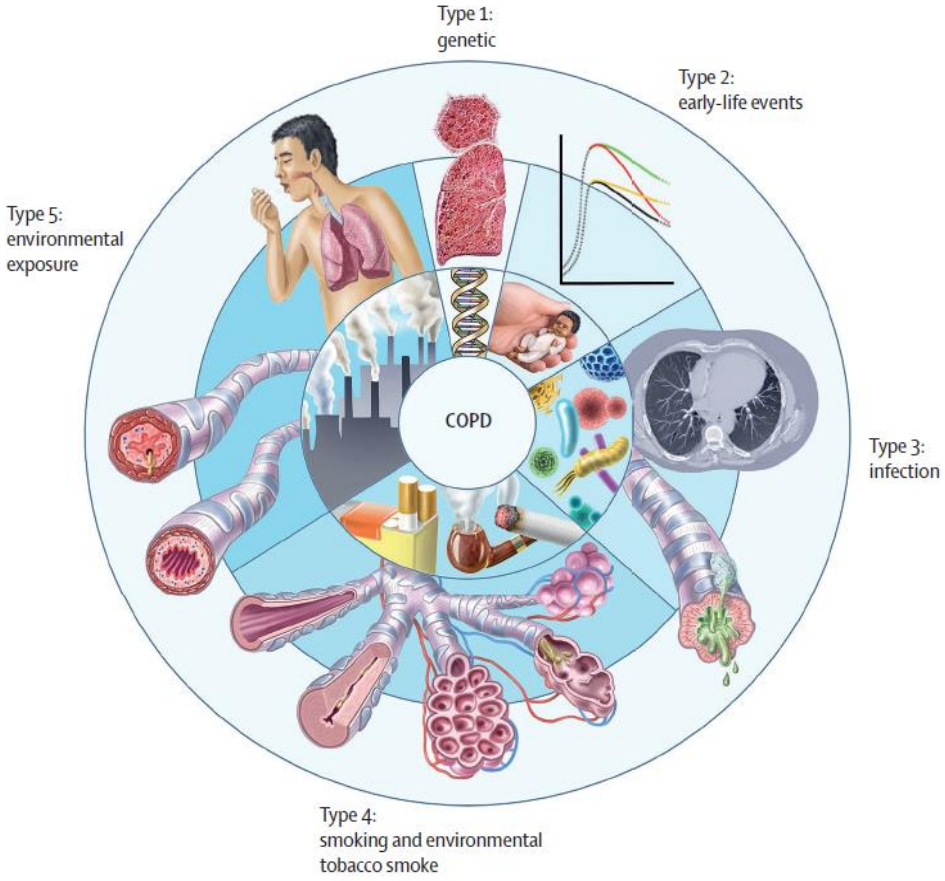
Clinical Indicators for Considering a Diagnosis of COPD

Figure 2.1

Consider the diagnosis of COPD, and perform spirometry, if any of these clinical indicators are present:
(these indicators are not diagnostic themselves, but the presence of multiple key indicators increases the probability of the presence of COPD; in any case, spirometry is required to establish a diagnosis of COPD)

Dyspnea that is	Progressive over time Worse with exercise Persistent
Recurrent wheeze	
Chronic cough	May be intermittent and may be non-productive
Recurrent lower respiratory tract infections	
History of risk factors	Tobacco smoke (including popular local preparations) Smoke from home cooking and heating fuels Occupational dusts, vapors, fumes, gases and other chemicals Host factors (e.g., genetic factors, developmental abnormalities, low birthweight, prematurity, childhood respiratory infections etc.)

COPD „Etiotypes“



Proposed Taxonomy (Etiotypes) for COPD

Figure 1.2

Classification	Description
Genetically determined COPD (COPD-G)	Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) Other genetic variants with smaller effects acting in combination
COPD due to abnormal lung development (COPD-D)	Early life events, including premature birth and low birthweight, among others
Environmental COPD	
Cigarette smoking COPD (COPD-C)	• Exposure to tobacco smoke, including *in utero* or via passive smoking • Vaping or e-cigarette use • Cannabis
Biomass and pollution exposure COPD (COPD-P)	Exposure to household pollution, ambient air pollution, wildfire smoke, occupational hazards
COPD due to infections (COPD-I)	Childhood infections, tuberculosis-associated COPD, HIV-associated COPD
COPD & asthma (COPD-A)	Particularly childhood asthma
COPD of unknown cause (COPD-U)	

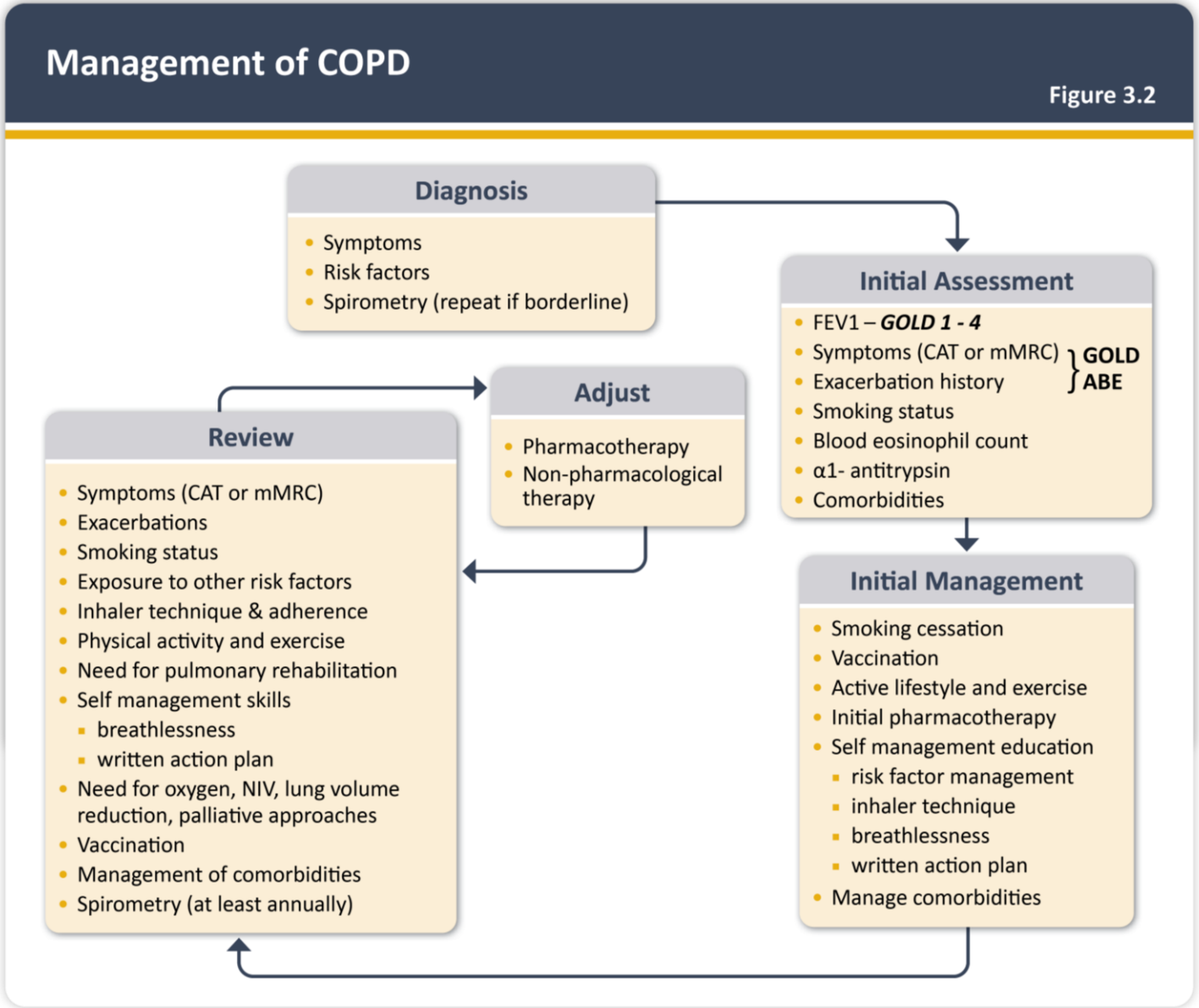
*Adapted from Celli et al. (2022) and Stolz et al. (2022)

Stolz, Lancet 2022; © 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Fall 1

- 73J, weiblich
- Luftnot seit Monaten - kurzatmig beim Gehen in der Ebene im Tempo Gleichaltriger
- Trockener Husten
- Rez. Infektionen der Atemwege aber keine Verschlechterungsereignisse
- Nikotin: 15 PJ, ex vor 18 Jahren
- V.a. COPD

Management der COPD

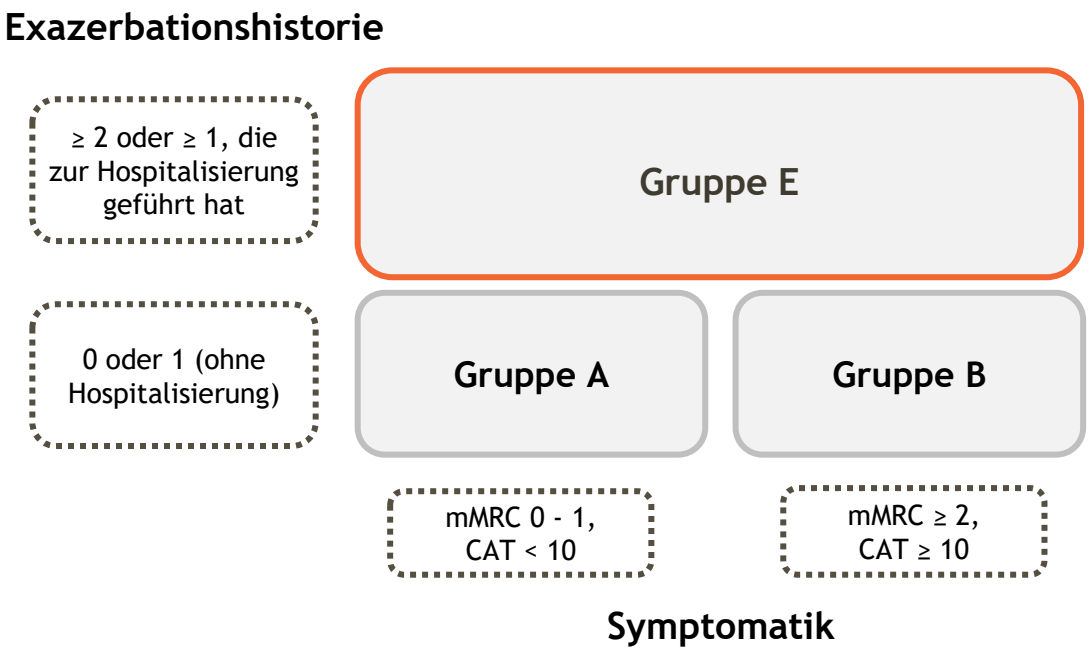


GOLD REPORT 2024

Spirometrisch bestätigte Diagnose → **Bewertung der Atemwegsobstruktion** → **Bewertung der Symptomatik/ Exazerbationsrisiko**

Post Bronchodilatator: FEV_1:FVC <0,7

GOLD 1	≥80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30–49
GOLD 4	< 30



© 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

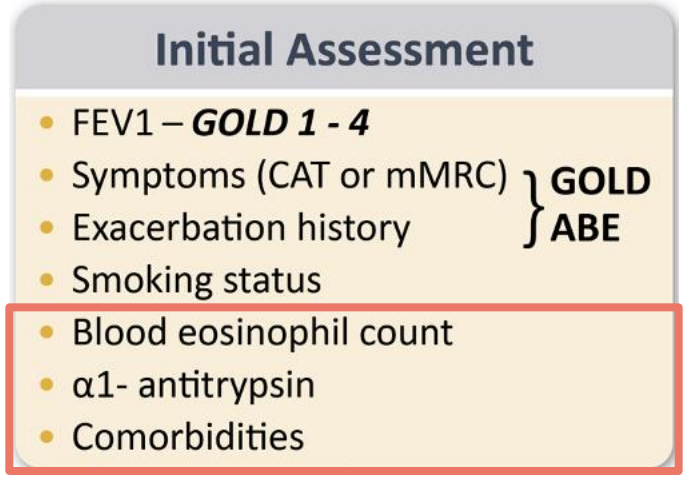
Fall 1

- 73J, weiblich
- Luftnot seit Monaten - kurzatmig beim Gehen in der Ebene im Tempo Gleichaltriger
- Trockener Husten
- Rez. Infektionen der Atemwege aber keine Verschlechterungsereignisse
- Nikotin: 10 PJ, ex vor 18 Jahren
- FEV1 42%Soll, FEV1/FVC 0,62 COPD GOLD IIIB

?

Screening bei COPD (Auswahl) - Treatable Traits

- Erkrankungsmerkmale
  - Inflammation (Eosinophilie, …)
  - Alpha-1-Antitrypsin
- Begleit-/Folgeerkrankungen
  - Komorbiditäten
  - Lungenkarzinom



Empfehlung zur AAT-Testung

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD)

The World Health Organization recommends that all patients with a diagnosis of COPD should be screened once for AATD, especially in areas with high AATD prevalence.[510,511] Although the classical patient is young (< 45 years) with panlobular basal emphysema, it has become recognized that delay in diagnosis has led to identification of some AATD patients when they are older and have a more typical distribution of emphysema (centrilobular apical).[512] A low concentration (< 20% normal) is highly suggestive of homozygous deficiency. Family members should be screened and, together with the patient, referred to specialist centers for advice and management (see **Chapter 3**).

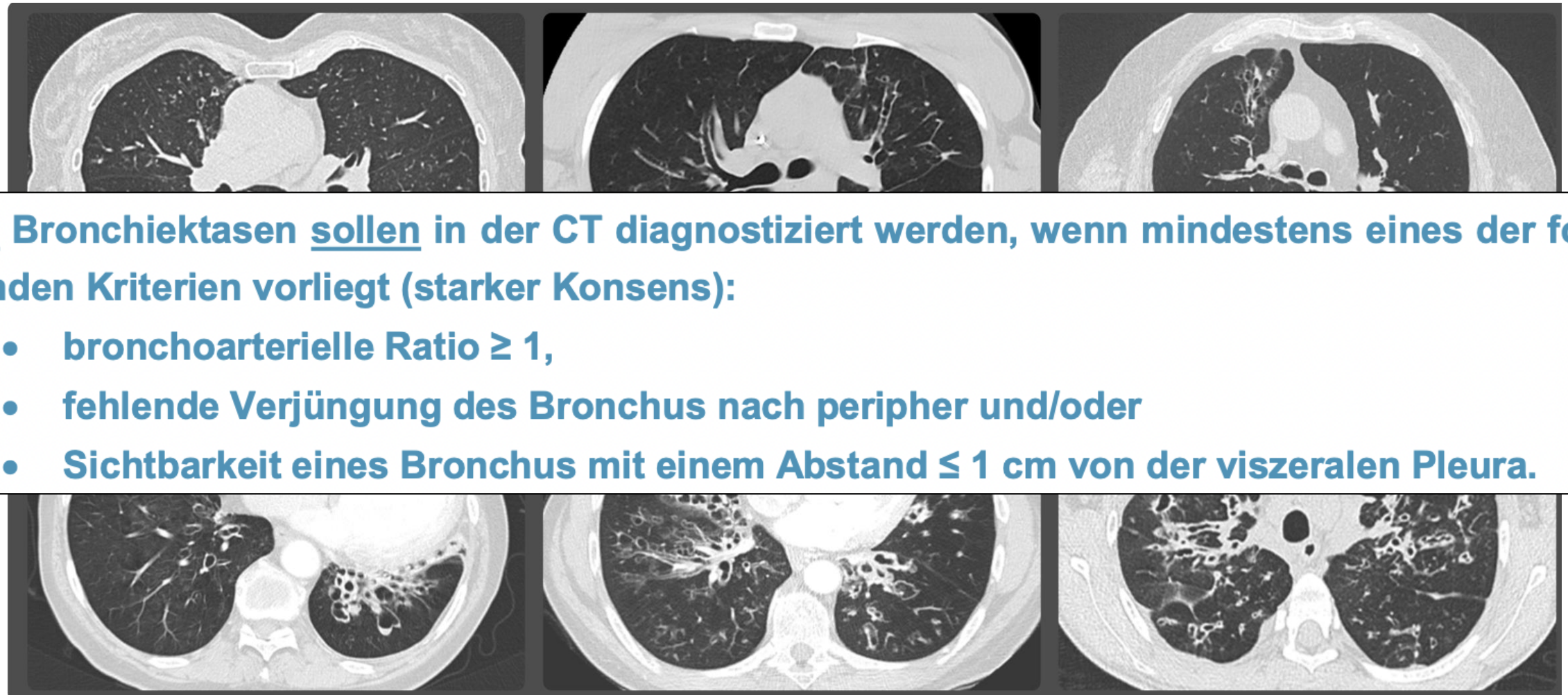
Screening - Computertomographie

Use of CT in Stable COPD

Figure 2.12

Differential Diagnosis	• Frequent exacerbations with excessive cough with sputum production, raising concern for bronchiectasis or atypical infection • Symptoms out of proportion to disease severity based on lung function testing
Lung Volume Reduction	• Endobronchial valve therapy may be a therapeutic option for patients if they demonstrate postbronchodilator FEV1 between 15% to 45% and evidence of hyperinflation • Lung volume reduction surgery may be a therapeutic option for patients with hyperinflation, severe upper lobe predominant emphysema and low exercise capacity after pulmonary rehabilitation
Lung Cancer Screening	• Annual low-dose CT scan is recommended for lung cancer screening in patients with COPD due to smoking according to recommendations for the general population

Radiologische Diagnose von Bronchiektasen



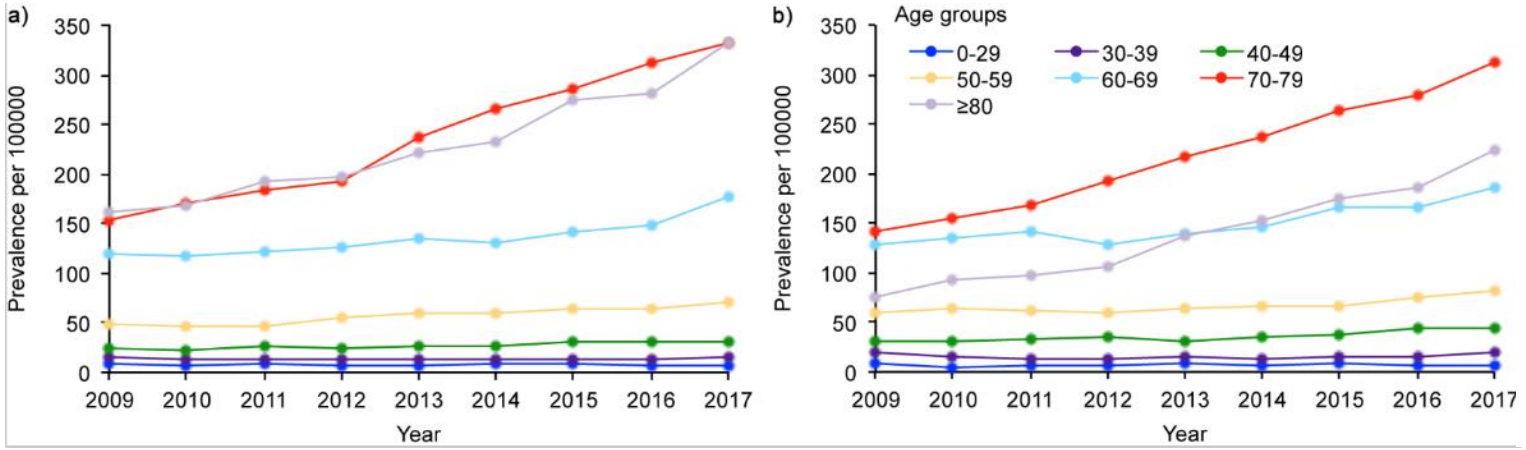
E3: Bronchiektasen sollen in der CT diagnostiziert werden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt (starker Konsens):

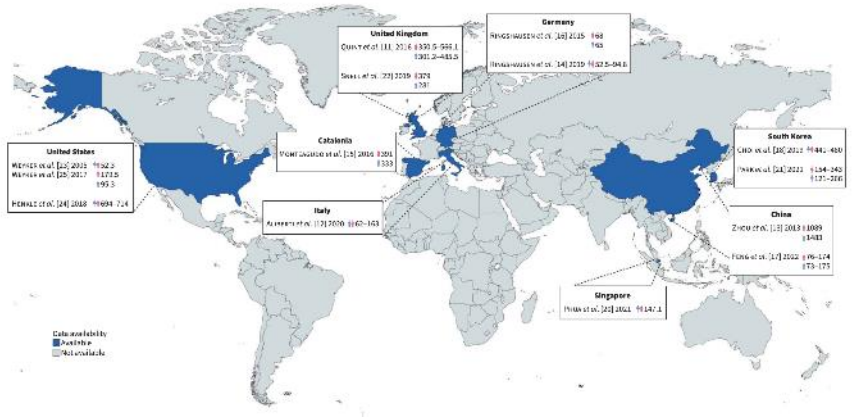
- **bronchoarterielle Ratio ≥ 1,**
- **fehlende Verjüngung des Bronchus nach peripher und/oder**
- **Sichtbarkeit eines Bronchus mit einem Abstand ≤ 1 cm von der viszeralen Pleura.**

Mit freundlicher Genemigung von Prof. Heussel, Thoraxkk Heidelberg

Epidemiologie

Bronchiektasen sind nicht selten → 94,8/100 000 in Deutschland



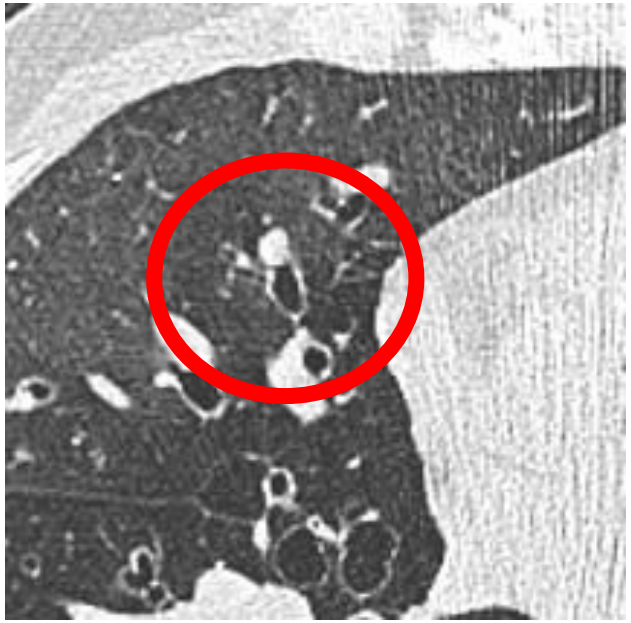


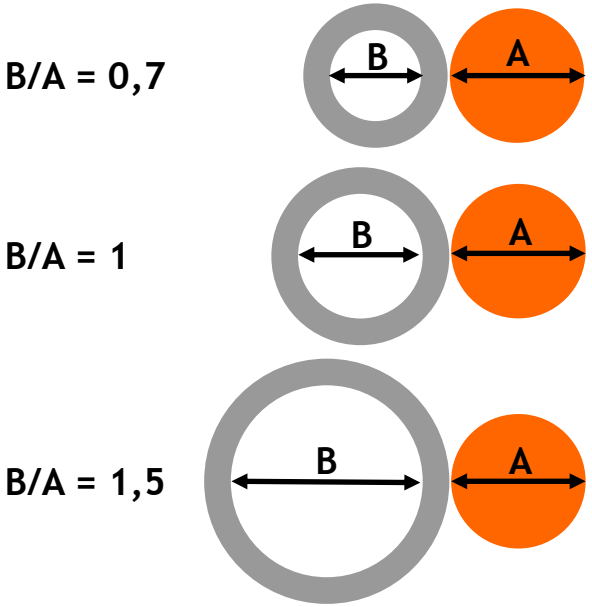
- Patienten mit Bronchiektasen haben eine erhöhte Mortalität
  - Raten in Europa 16 % bis 24,8 % (Follow-up 4,0 bis 5,18 Jahre)

Age years	Men		Women	
	General population	Bronchiectasis cohort	General population	Bronchiectasis cohort
18–49	1.3 (1.3–1.4)	13.1 (3.4–22.8)	0.8 (0.7–0.8)	6.4 (0.8–12.0)
50–59	5.1 (5.0–5.2)	10.0 (2.6–17.3)	3.4 (3.4–3.5)	7.8 (2.4–13.2)
60–69	12.5 (12.3–12.6)	29.5 (20.6–38.4)	7.9 (7.8–8.0)	16.0 (10.6–21.5)
70–79	33.77 (33.4–33.9)	58.6 (46.4–70.7)	22.8 (22.6–23.0)	43.9 (34.9–52.8)
≥80	111.8 (111.1–112.5)	144.6 (115.4–173.9)	98.9 (98.4–99.4)	160.1 (136.1–184.1)

Ringshausen, F. C. et al. Eur Respir J. 2019; 54: 1900499;
Nigro M. et al., Eur. Respir. Rev. 2024; 33: 240091;
Quint, J. K. et al. Eur Respir J. 2016; 47: 186–193

Definition “Bronchiektasen-Erkrankung“





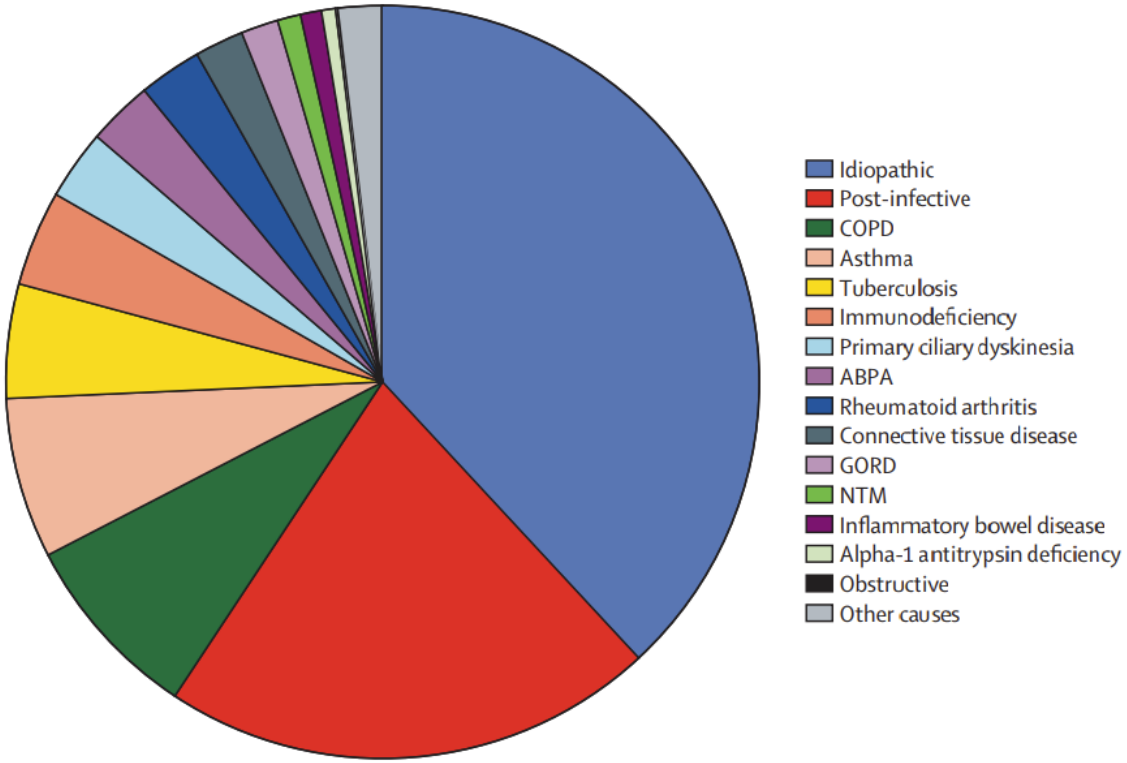
+

- Regelmäßig Husten
- Regelmäßig Auswurf
- Gehäufte Infekte aktuell oder anamnestisch

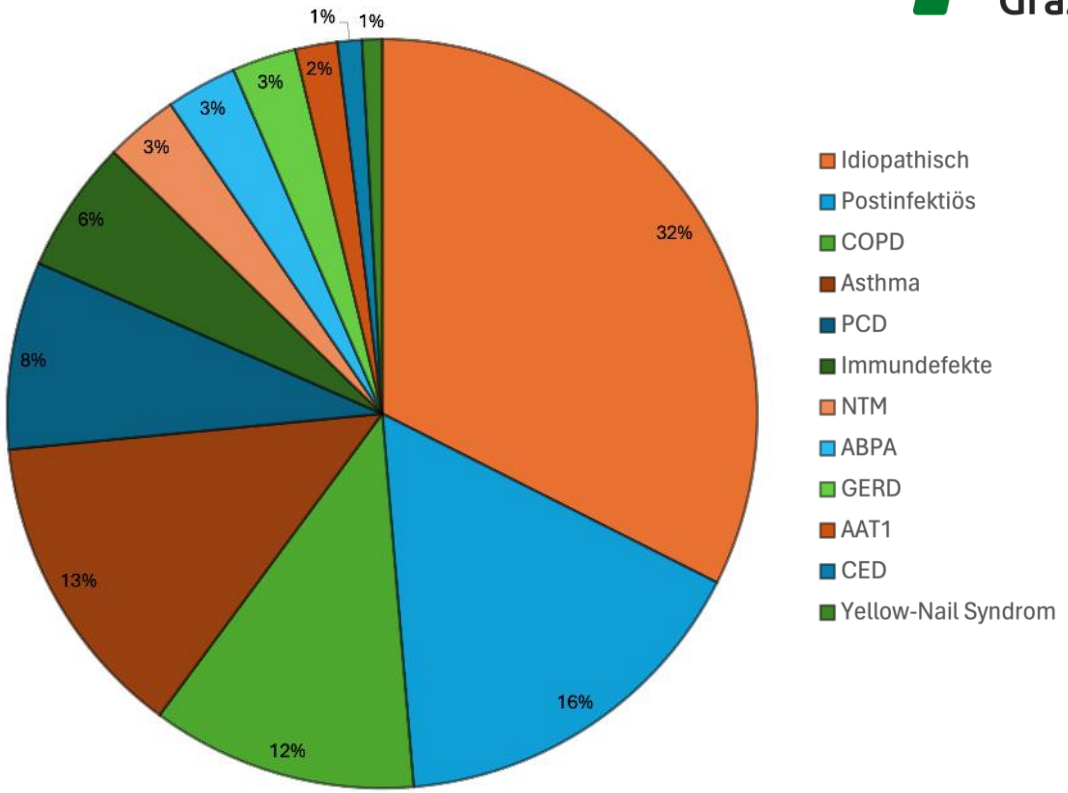
Symptomatische Bronchiektasen sind mit einer schlechteren Lebensqualität verbunden!

Aliberti, S. et al., Lancet Respir. Med. 2022;10, 298–306; Prognosis Jahresbericht 2018

Heterogene Ätiologie („Etiotypes“)



Europa
(N=16963)



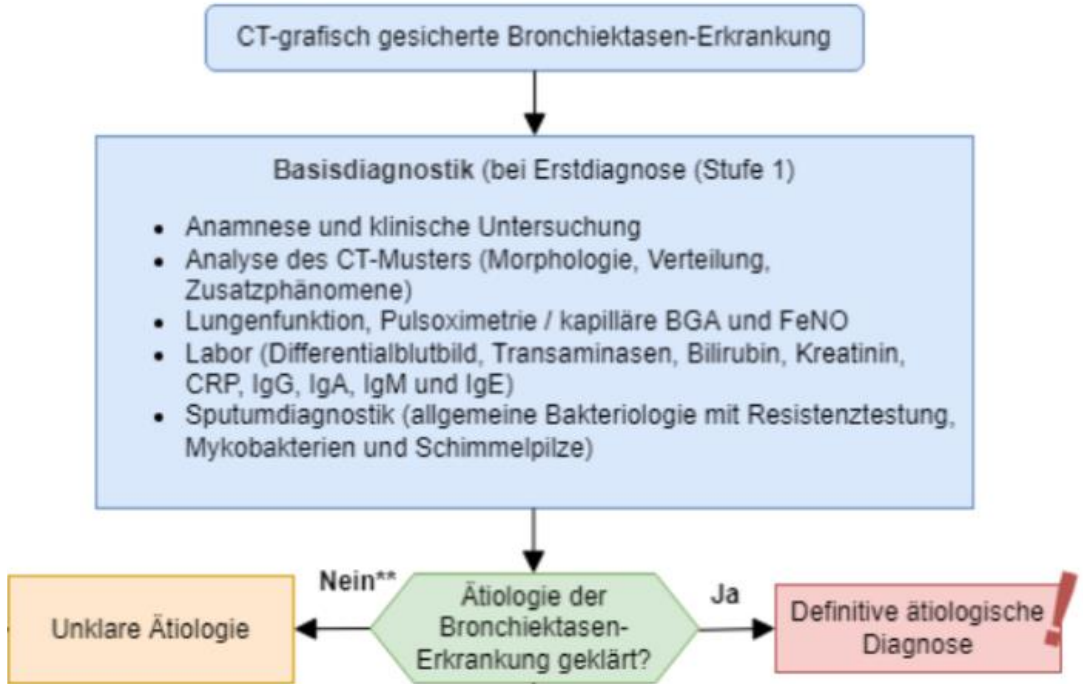
Deutschland
(N=1222)

Chalmers, J. D. et al. Lancet Respir Med. 2023; 11(7):637-649;
PROGNOSIS 2024

Stufendiagnostik

Ziele

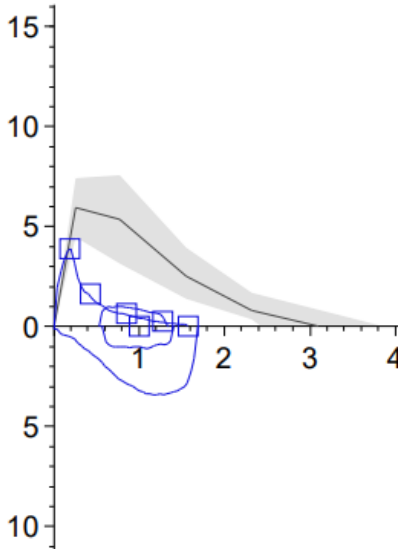
- Identifikation der zugrundeliegenden (und wenn möglich behandelbaren) Ätiologie
- Erfassen von Komorbiditäten
- Standortbestimmung der aktuellen Erkrankung

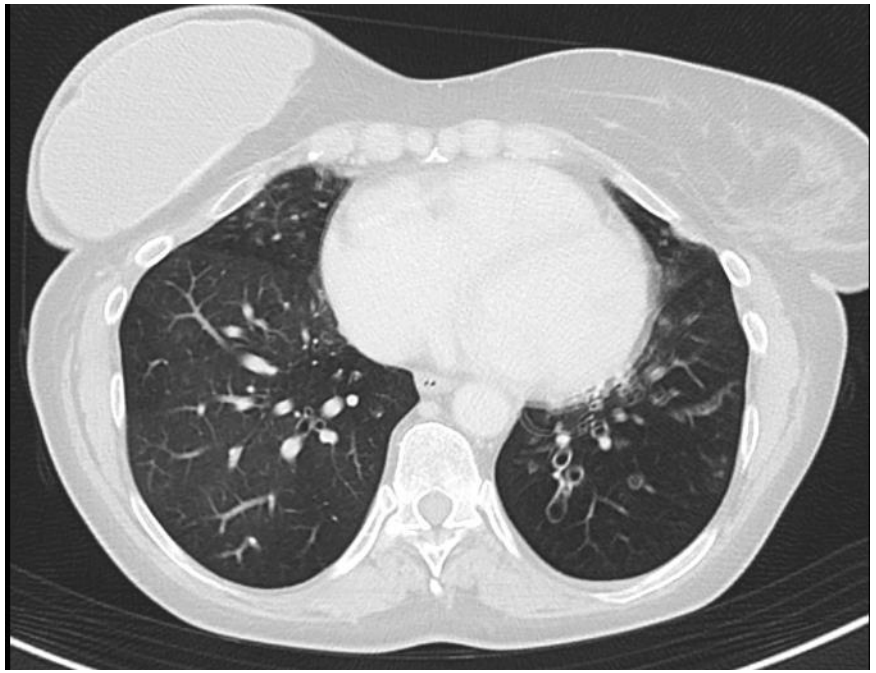


Ringshausen et al. S2k-Leitlinie, AWMF-Registernummer: 020-030, Version 1.2 – Mai 2024;

Fall 2 - 52-jährige Patientin

- Vorstellung bei wiederholten broncho-pulmonalen Infekten in den letzten Jahren
- Täglich Husten + Auswurf
- Anamnese:
  - Frühgeboren
  - Infekte seit der Kindheit
  - 2 Kinder (gesund)
  - Z.n. Mamma-Ca vor 5 Jahren
  - Ex-Raucherin mit 10 PY

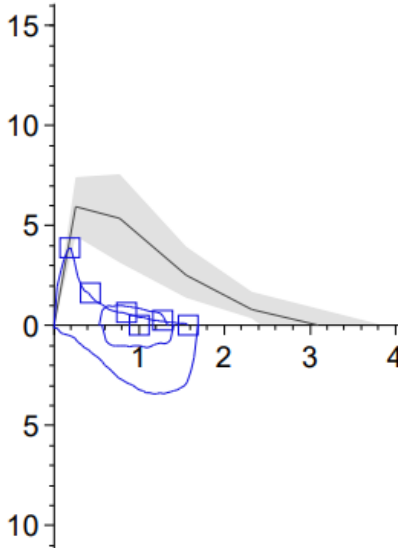


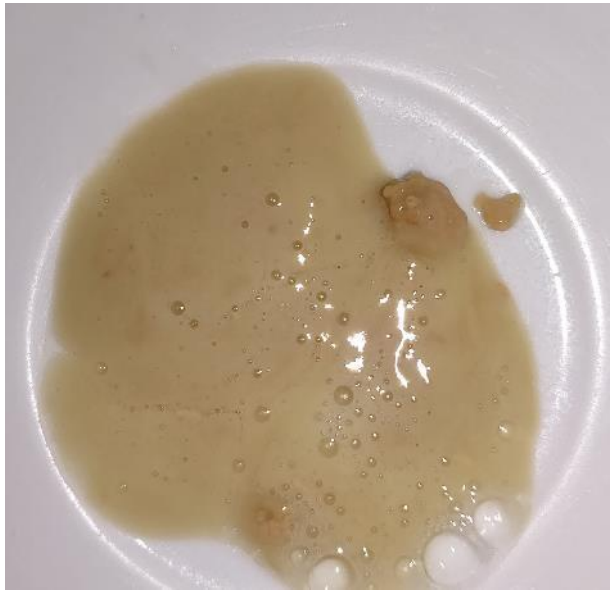


FEV_1 36 %
Schwere Überblähung
Respiratorische Insuffizienz Typ I + II

Fall 2 - 52-jährige Patientin

- Vorstellung bei wiederholten broncho-pulmonalen Infekten in den letzten Jahren
- Täglich Husten + Auswurf
- Anamnese:
  - Frühgeboren
  - Infekte seit der Kindheit
  - 2 Kinder (gesund)
  - Z.n. Mamma-Ca vor 5 Jahren
  - Ex-Raucherin mit 10 PY

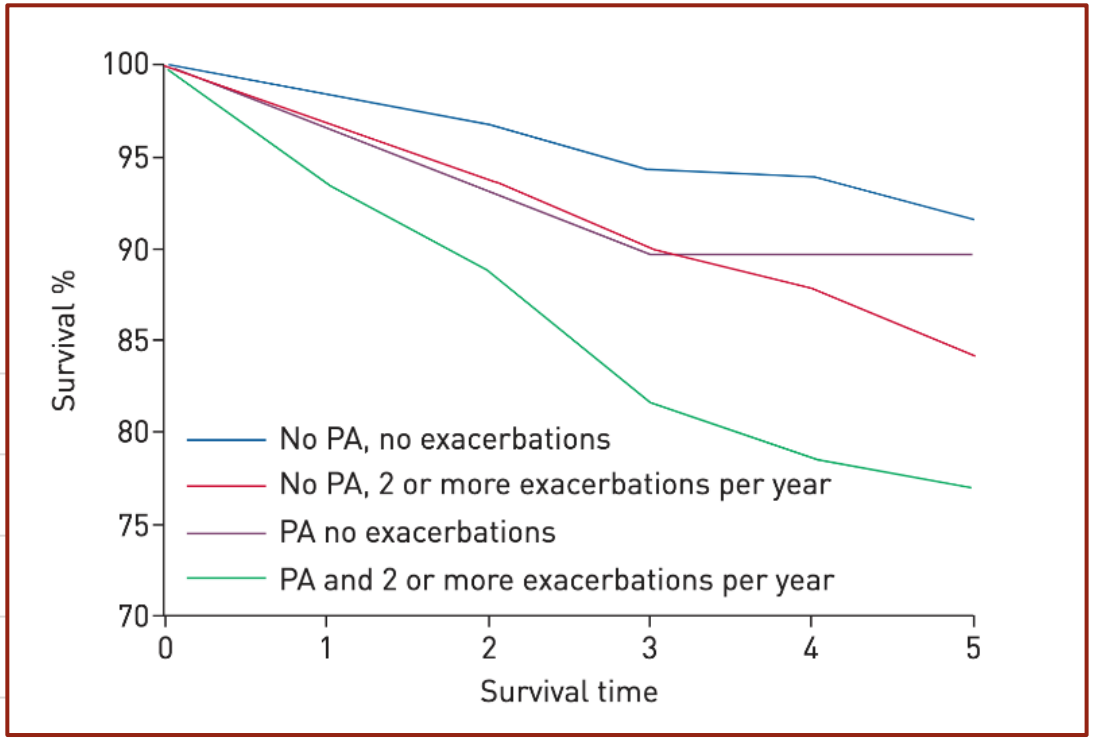


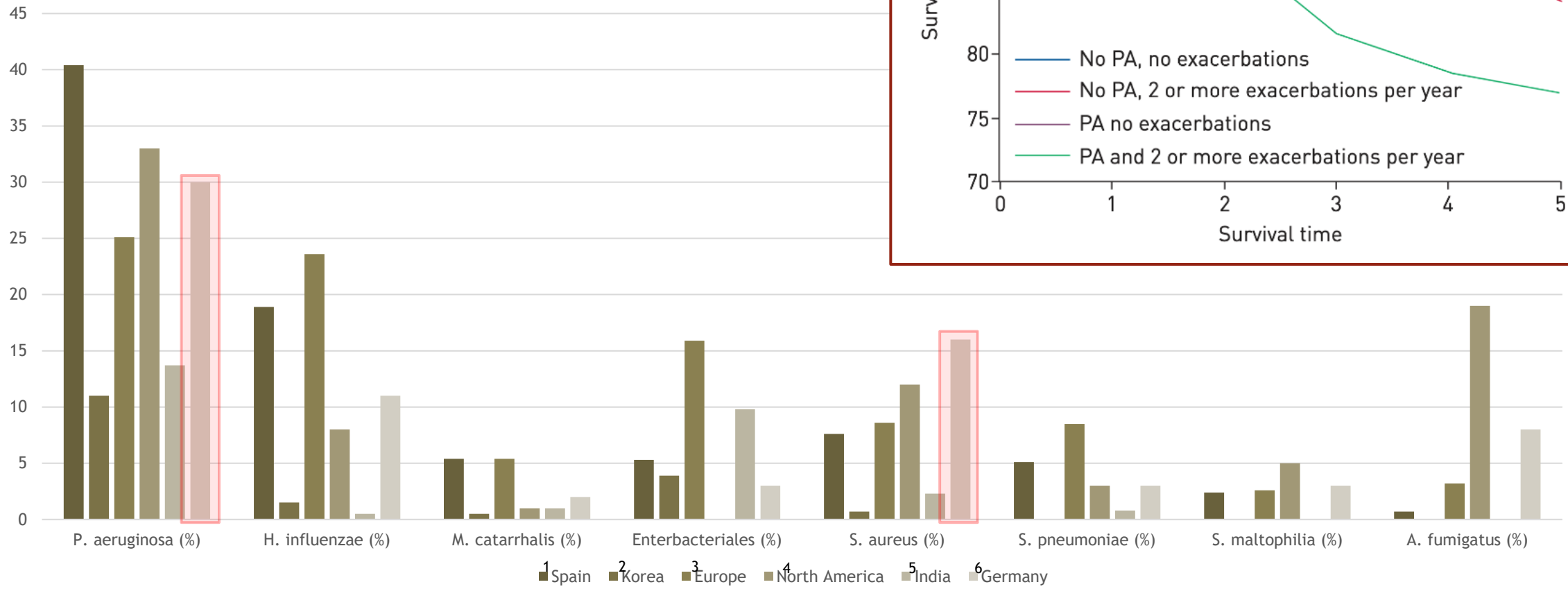


Pseudomonas aeruginoas (mucoid), keine NTM

FEV_1 36 %
Schwere Überblähung
Respiratorische Insuffizienz Typ I + II

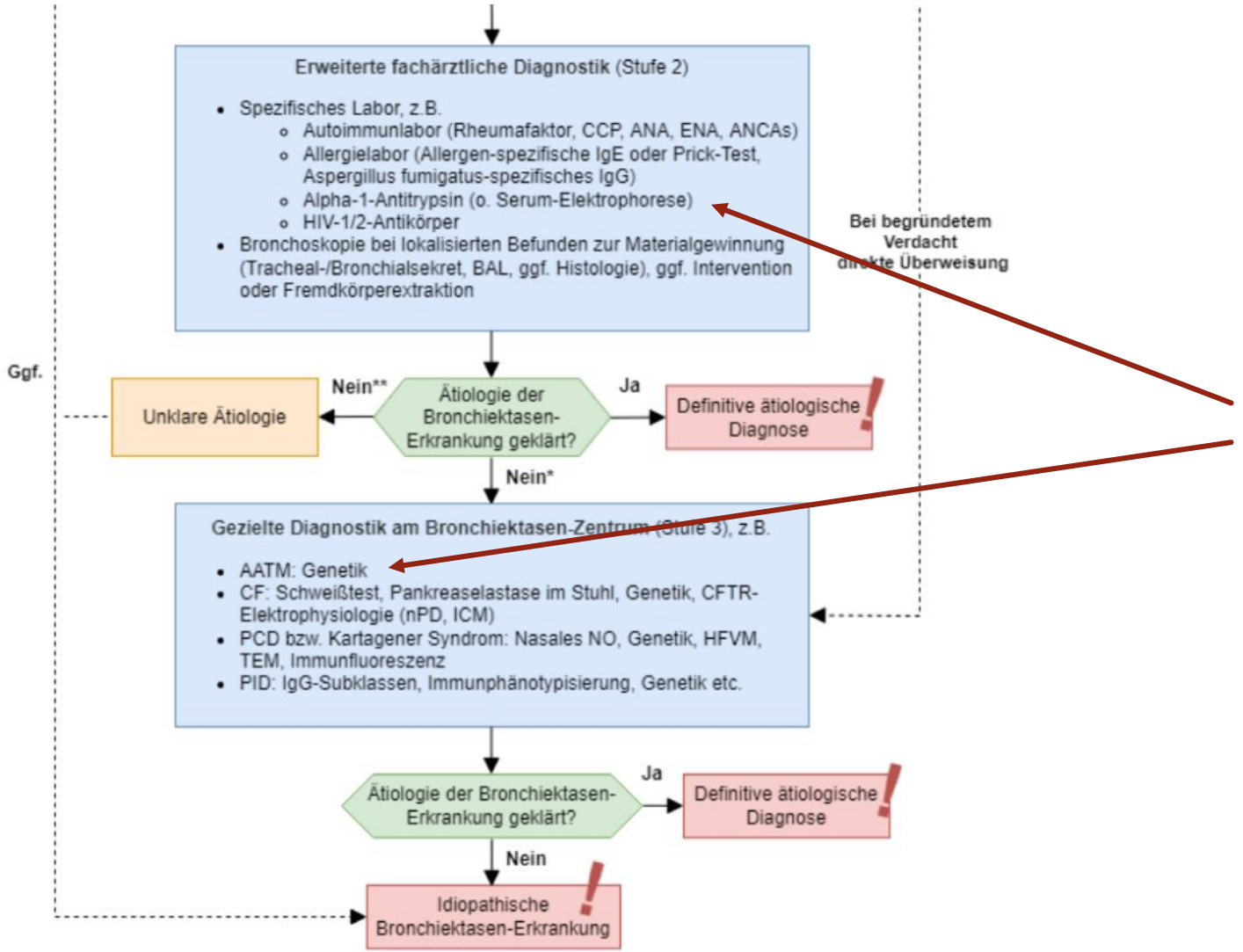
Bronchiektasen Mikrobiologie





1. Martinez-García, M. A. et al., Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.) 57, 28–35 (2021); 2. Lee, H. et al., Respirology 26, 619–621 (2021); 3. Chalmers, J. D. et al., Lancet Respir. Med. 11, 637–649 (2023); 4. Aksamit, T. R. et al., Chest 151, 982–992 (2017); 5. Dhar, R. et al. The Lancet Glob. Heal. 7, e1269–e1279 (2019); 6. PROGNOSIS 2024, unpublished data.

Diagnostik II

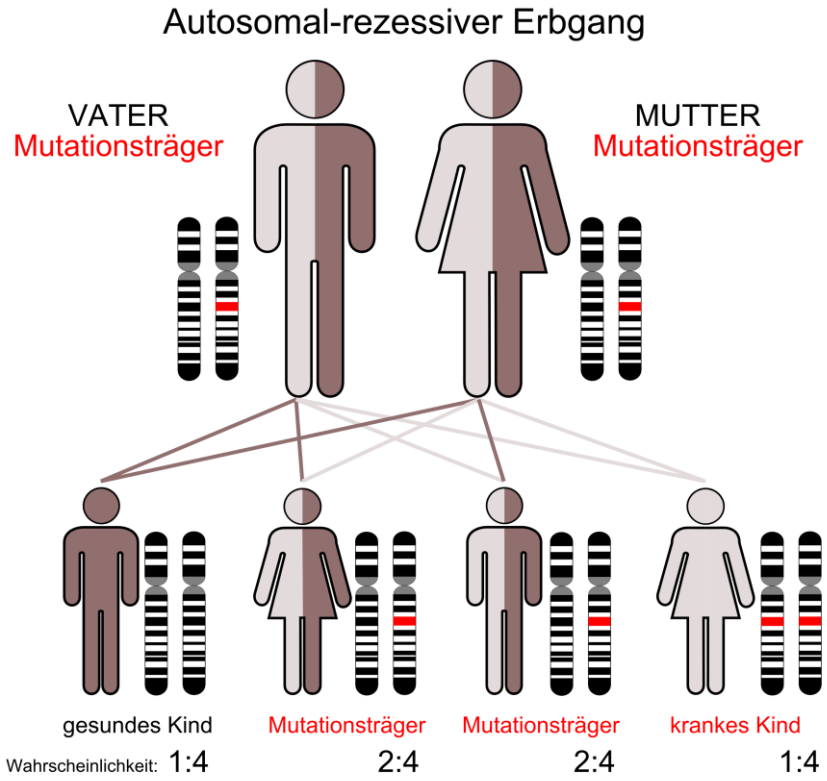


Alpha 1 Antitrypsin

Ringshausen et al. S2k-Leitlinie, AWMF-Registernummer: 020-030, Version 1.2 – Mai 2024;

Genetik - Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

- Autosomal rezessiv
- Chromosom 14 Genlocus q32.1
- SERPINA1-Gen
- PiZZ der häufigste für Emphysem verantwortliche Genotyp
- PiSZ zweithäufigster Genotyp
- >200 bekannte Varianten des AAT-Mangel-Allels



Armin Kübelbeck https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3755086

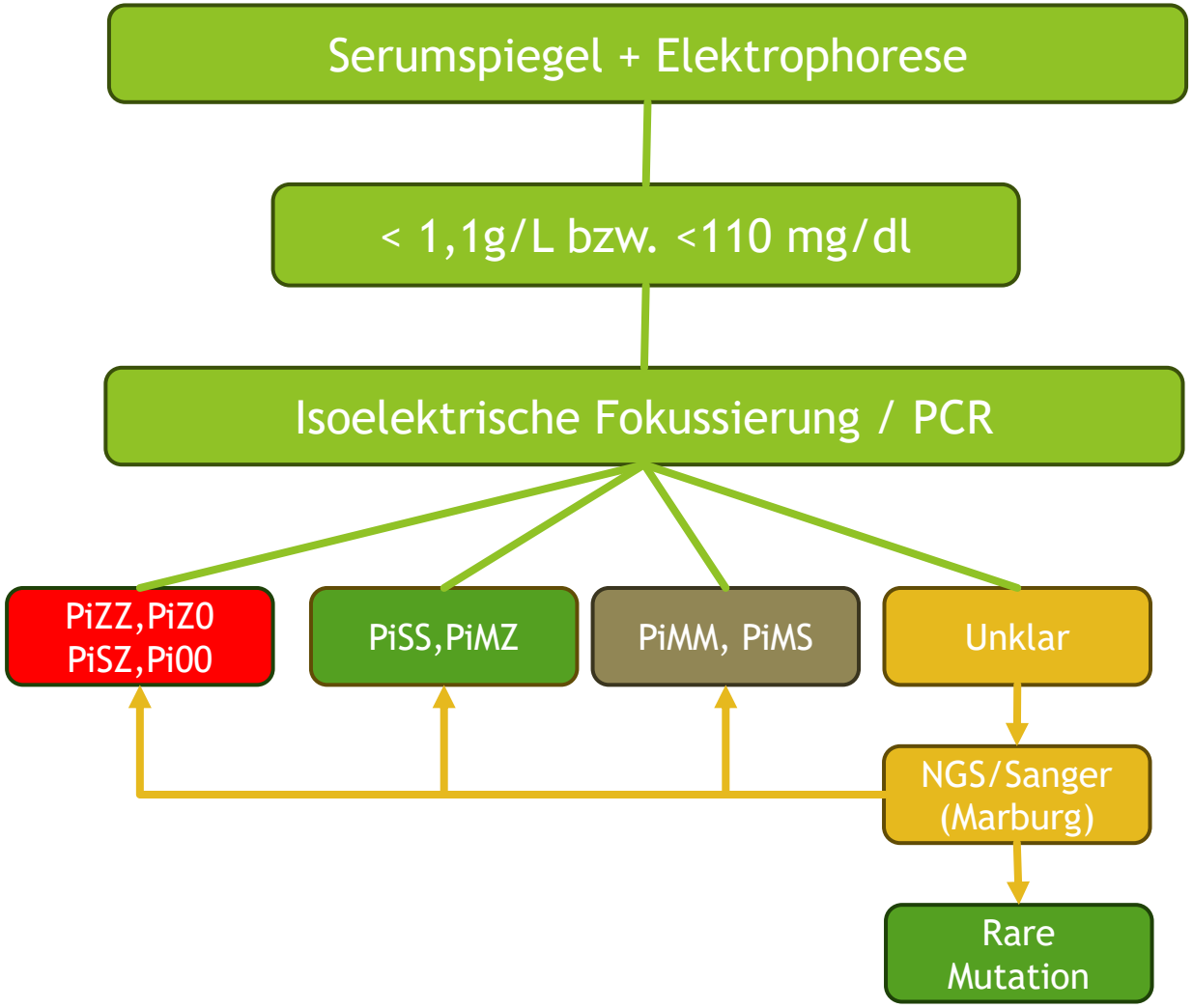
Diagnostik

Serumspiegel + Elektrophorese

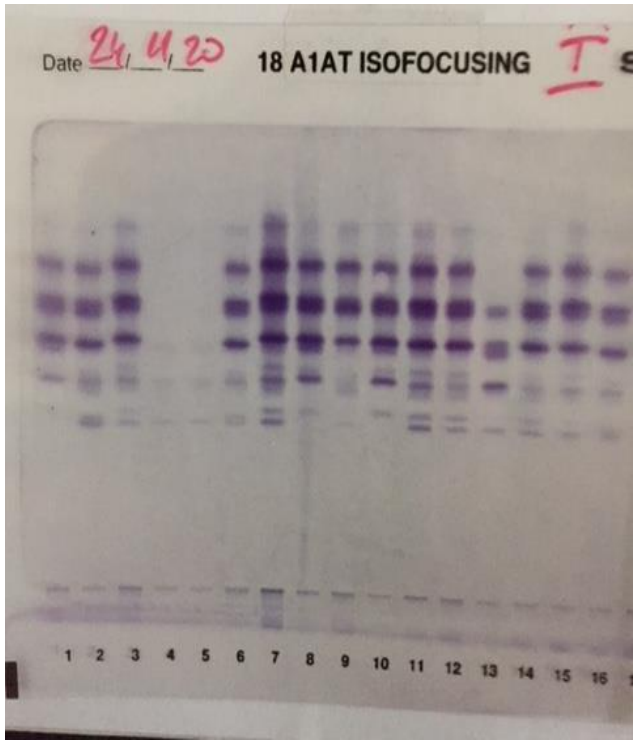
< 1,1g/L bzw. <110 mg/dl

0,9 – 1,1g/L	– Leichter Mangel
0,58 – 0,89g/L	– Moderater Mangel
<0,58 g/L	– Schwerer Mangel

Diagnostik & Nomenklatur

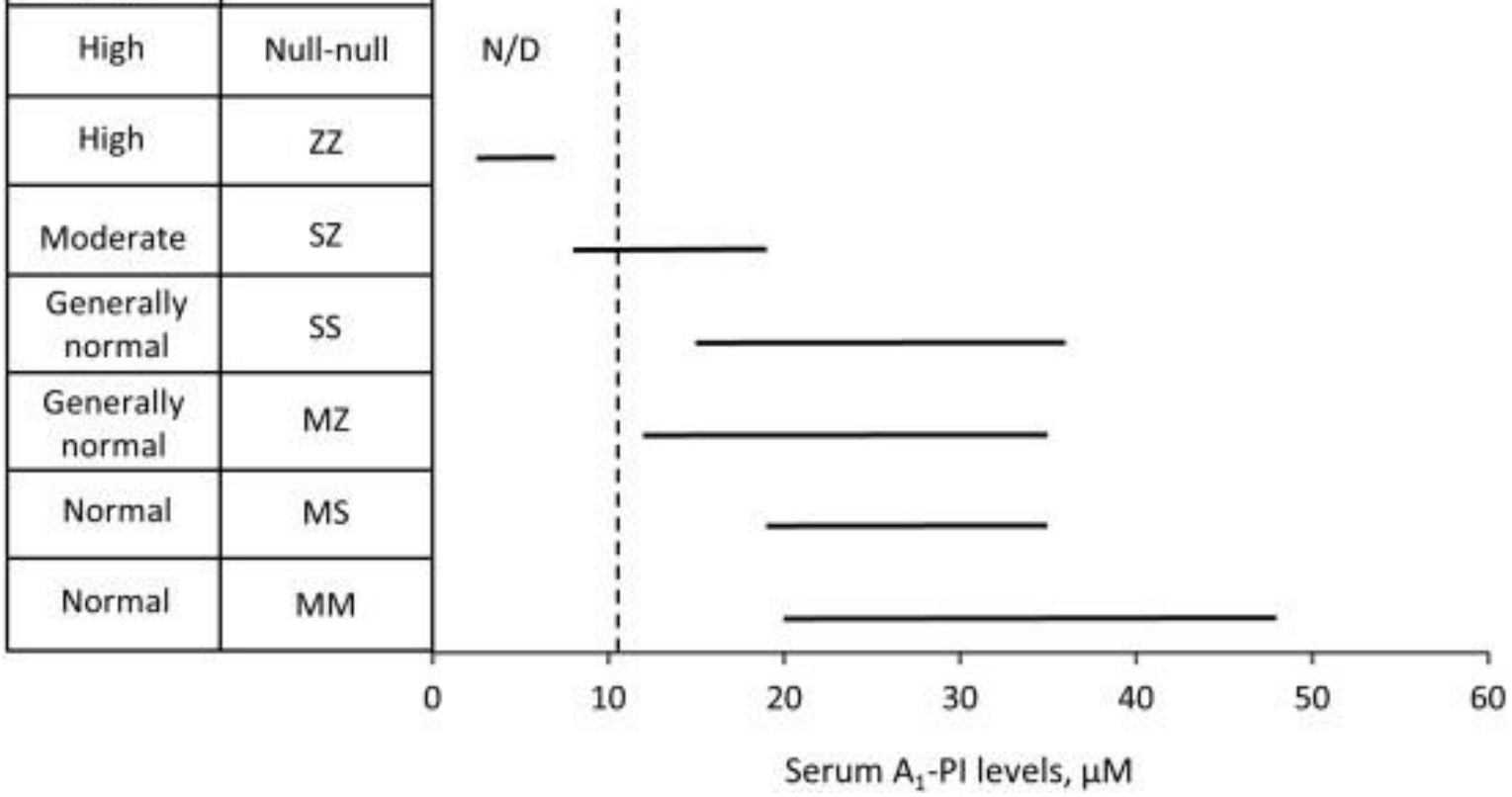


- Pi = proteinase inhibitor
- A-Z = migration behaviour in isoelectric focusing (IEF)
  - A Fast
  - M moderate
  - Z slow



AATD Einteilung

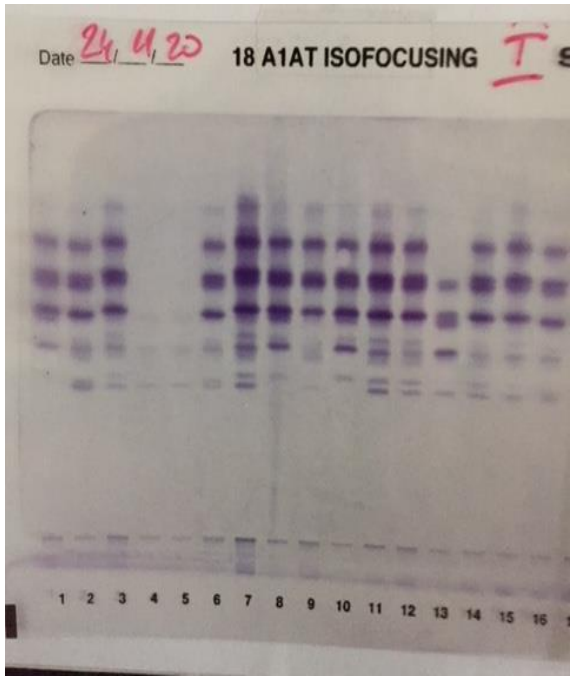
Risk of emphysema	Genotype
High	Null-null
High	ZZ
Moderate	SZ
Generally normal	SS
Generally normal	MZ
Normal	MS
Normal	MM



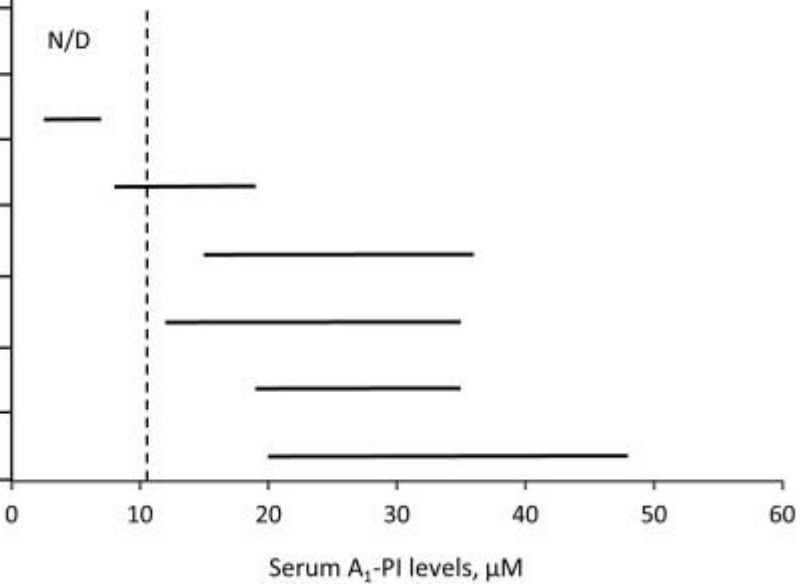
De Serres, F., and I. Blanco. "Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease." Journal of internal medicine 276.4 (2014): 311-335.

AATD Nomenklatur & Einteilung

- Pi = proteinase inhibitor
- A-Z = migration behaviour in isoelectric focusing (IEF)
  - A Fast
  - M moderate
  - Z slow
- add. place of first description



Risk of emphysema	Genotype
High	Null-null
High	ZZ
Moderate	SZ
Generally normal	SS
Generally normal	MZ
Normal	MS
Normal	MM



De Serres, F., and I. Blanco. "Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease." Journal of internal medicine 276.4 (2014): 311-335.

Diagnostische Verzögerung

Meischl *et al. Respiratory Research* (2023) 24:34
https://doi.org/10.1186/s12931-023-02338-0

Respiratory Research

RESEARCH Open Access

The impact of diagnostic delay on survival in alpha-1-antitrypsin deficiency: results from the Austrian Alpha-1 Lung Registry

Tobias Meischl[1,2], Karin Schmid-Scherzer[1,3], Florian Vafai-Tabrizi[1,3], Gert Wurzinger[4], Eva Traunmüller-Wurm[5], Kristina Kutics[5], Markus Rauter[6], Fikreta Grabcanovic-Musija[7], Simona Müller[8], Norbert Kaufmann[9], Judith Löffler-Ragg[10], Arschang Valipour[1,11] and Georg-Christian Funk[1,3*]

Conclusions A delayed diagnosis was associated with significantly worse OS and TS. Screening should be improved and efforts to ensure early AATD diagnosis should be intensified.

Meischl T. Respir Res. 2023;24:34

Diagnostische Verzögerung

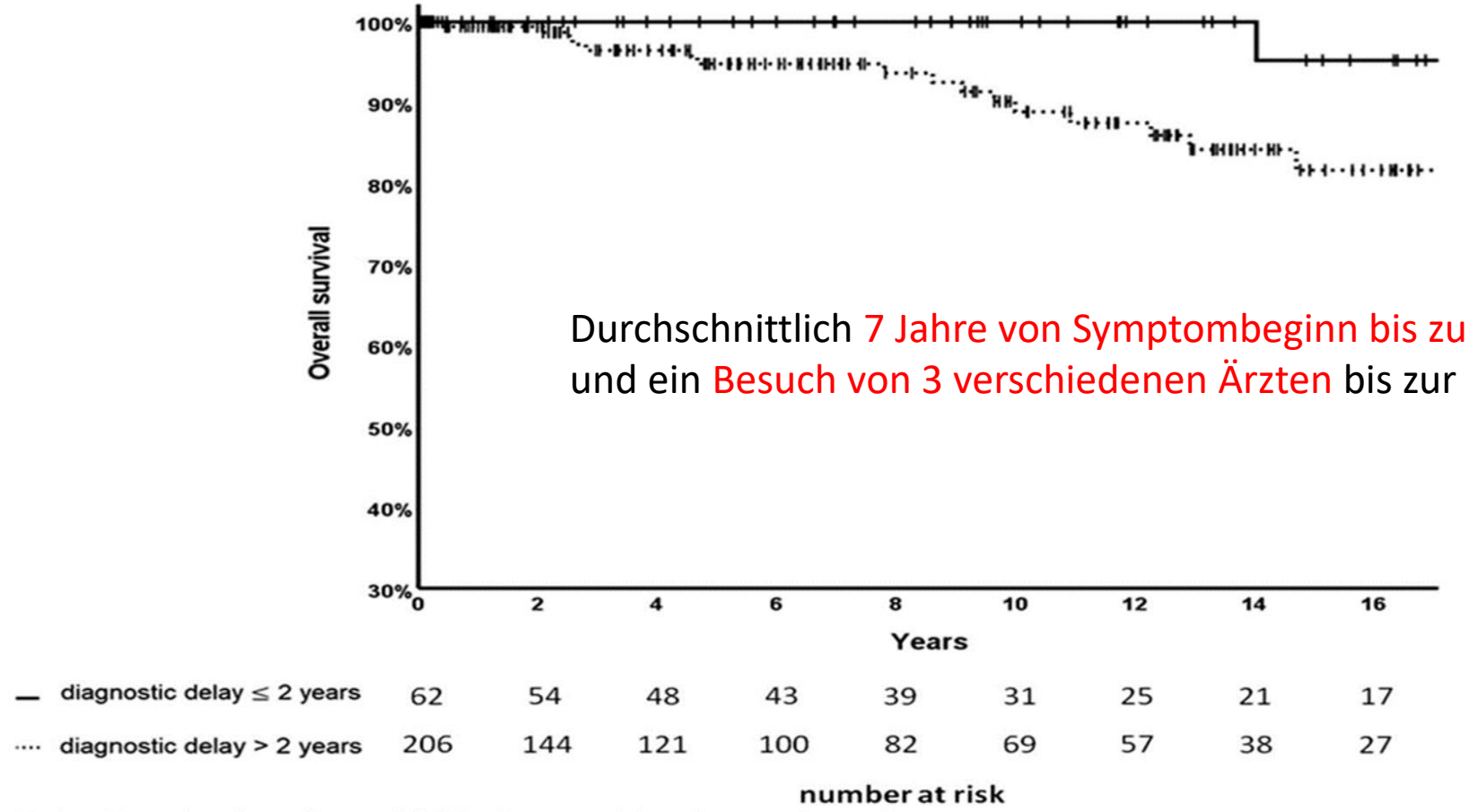


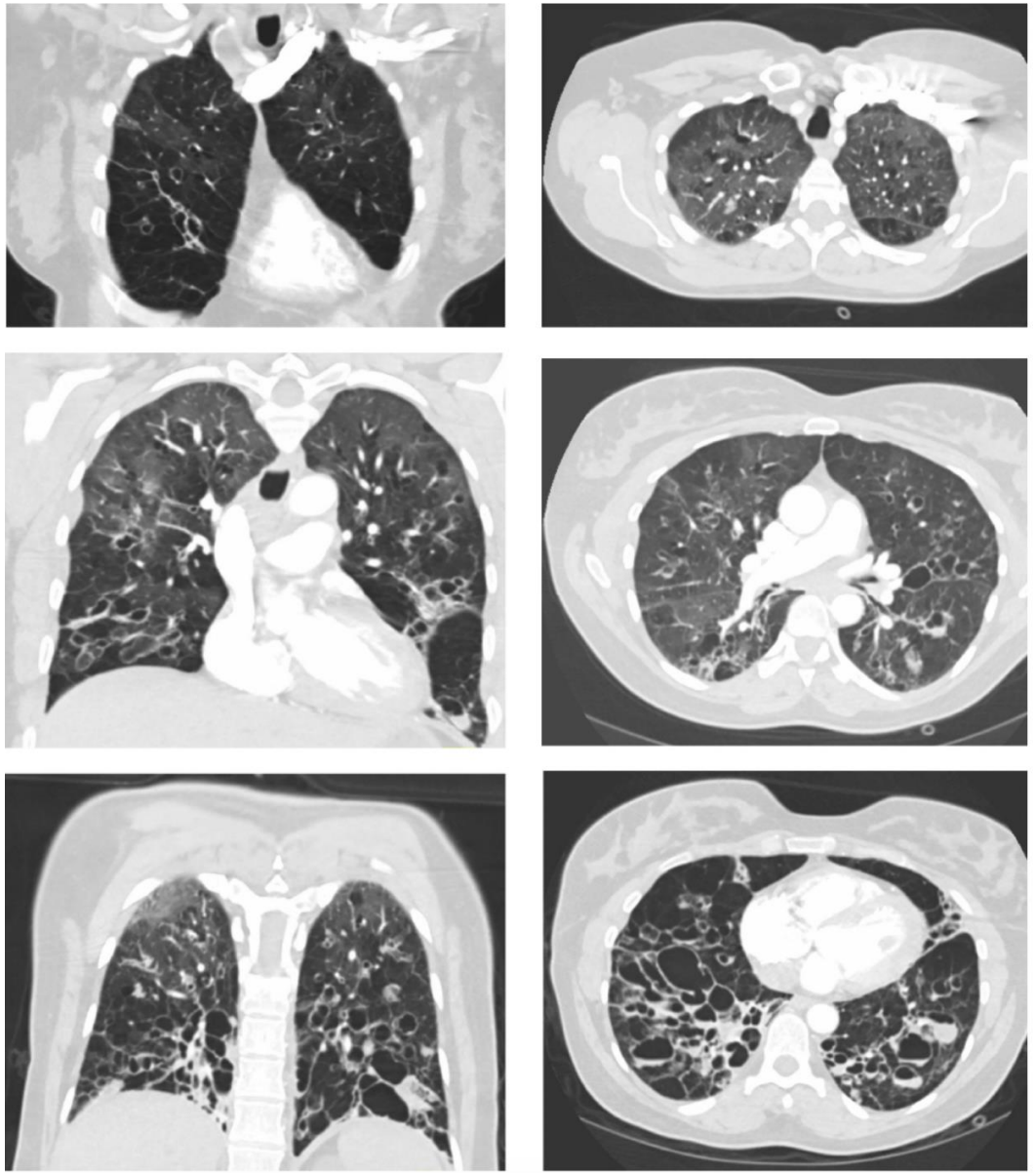
Fig. 3 Kaplan–Meier plot of overall survival (OS) by diagnostic delay ≤/> 2 years (n = 268)

Durchschnittlich 7 Jahre von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung
und ein Besuch von 3 verschiedenen Ärzten bis zur Diagnosestellung

Meischl T. Respir Res. 2023;24:34

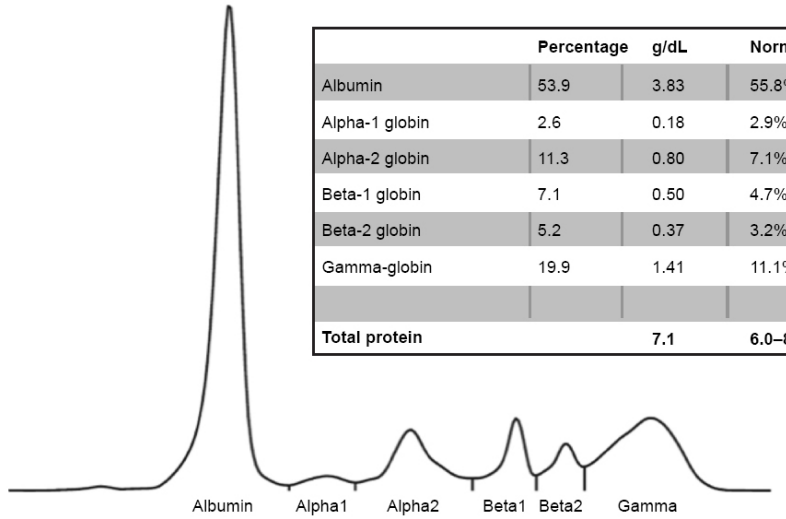
Fall 3

- 44-year-old woman of Turkish origin
- ED: severe dyspnea/ inspiratory pleural chest pain
- delivered healthy twins 6 weeks prior
- pulmonary embolism 3 months previously
- had never smoked
- COPD that had been made 9 years earlier during her pregnancy with her first child



Fall 3

- FEV_1 1,06 L/43%, FEV_1/FVC 47%)
- Sputum: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus*, not TB/NTM
- Immunoglobuline (Ig)A, IgM, IgG, and Subklassen normal
- IgE erhöht 584 IU/mL (normal <100 IU/mL) and specific IgG and IgE were high for *A. fumigatus*
- Prick-Test normal
- Schweißtest normal (<25 mM) und keine *CFTR*-Gen Mutationen
- Reduzierte Alpha-1 Globin Bande 0.18 g/dL, 2.6%
- AAT Spiegel im in serum <25 mg/dL



	Percentage	g/dL	Normal range
Albumin	53.9	3.83	55.8%–66.1%
Alpha-1 globin	2.6	0.18	2.9%–4.9%
Alpha-2 globin	11.3	0.80	7.1%–11.8%
Beta-1 globin	7.1	0.50	4.7%–7.2%
Beta-2 globin	5.2	0.37	3.2%–6.5%
Gamma-globin	19.9	1.41	11.1%–18.8%
Total protein		**7.1**	**6.0–8.5 g/dL**

Figure 2 Capillary zone electrophoresis. A decrease of the alpha-1 globin peak is notable.

International Journal of COPD

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

CASE REPORT

Identification of a novel *SERPINA-1* mutation causing alpha-1 antitrypsin deficiency in a patient with severe bronchiectasis and pulmonary embolism

Katrin Milger[1]
Lesca Miriam Holdt[2]
Daniel Teupser[2]
Rudolf Maria Huber[1]
Jürgen Behr[1]
Nikolaus Kneidinger[1]

[1]Department of Internal Medicine V, University of Munich, Comprehensive Pneumology Center, Member of the German Center for Lung Research, [2]Institute of Laboratory Medicine, University of Munich, Munich, Germany

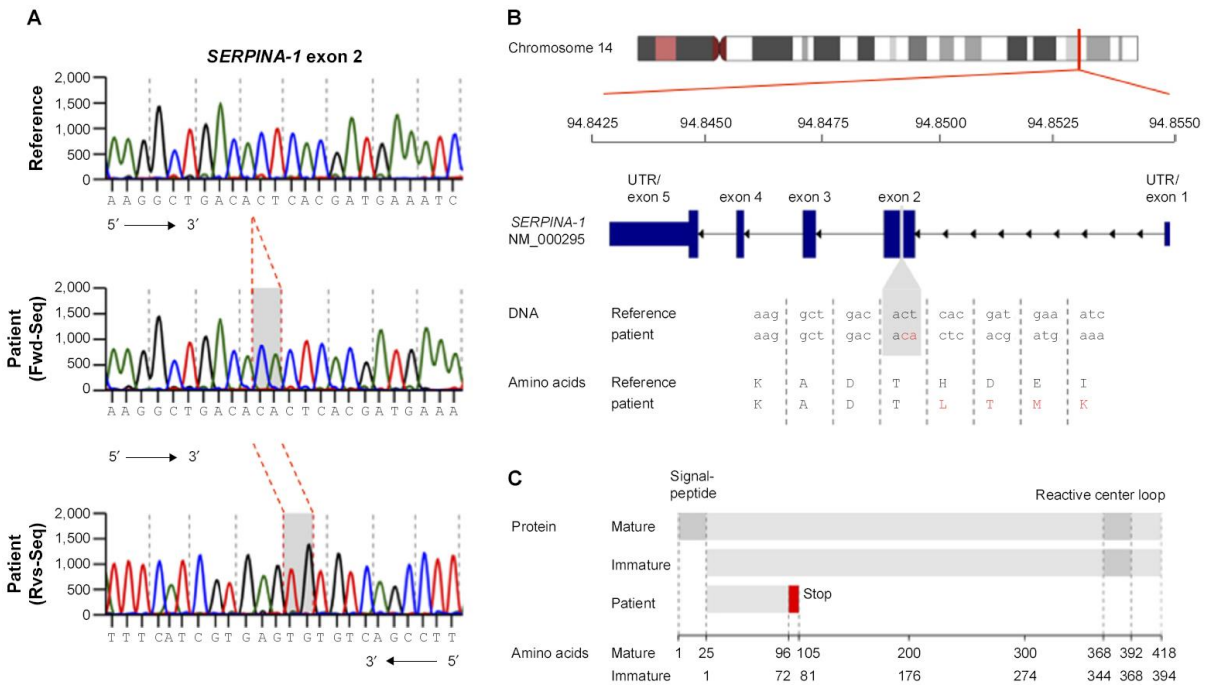


Figure 3 Sequence of a regular and mutated *SERPINA-1* gene. (**A**) DNA sequencing chromatogram of reference sequence (upper) and patient sequence (middle and lower). (**B**) Overview of *SERPINA-1* gene location, structure, and patient's mutation with DNA and amino acid sequence. (**C**) Overview of mature, immature, and patient *SERPINA-1* protein and domains.
Abbreviations: Fwd-Seq, forward sequence; Rvs-Seq, reverse sequence; UTR, untranslated region.

Screening auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel)

Patienten mit COPD oder Emphysem

- Alle Patienten mit einer **COPD-Diagnose**, unabhängig von Alter und Risikofaktoren (z. B. auch Nichtraucher).
- Patienten mit einem **Lungenemphysem**, insbesondere bei:
  - Frühem Krankheitsbeginn (jünger als 45 Jahre).
  - Betonter basaler Verteilung des Emphysems (im Gegensatz zu den üblichen apikalen Veränderungen bei Rauchern).

Screening auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel)

Patienten mit familiärer Belastung

- Personen mit einer bekannten **Familienanamnese von Alpha-1-Antitrypsin-Mangel**.
- Verwandte ersten Grades von Patienten mit diagnostiziertem AAT-Mangel.

Personen mit atypischen oder schwer erklärbaren Symptomen

- **Junge Nichtraucher** mit COPD oder Emphysem.
- Patienten mit **therapieresistentem Asthma**, bei dem keine Besserung auf Standardtherapien erfolgt.
- Personen mit **Bronchiektasen unklarer Ursache**.

Screening auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel)

Patienten mit Lebererkrankungen

- Patienten mit **unerklärter Leberfibrose** oder **Leberzirrhose**.
- **Neugeborene** oder Kinder mit **cholestatischen Syndromen** (z. B. verlängerte Neugeborenengelbsucht).
- Erwachsene mit **nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD)** oder **Hepatitis** unklarer Ursache.

Andere Risikogruppen

- Personen mit **Immundefekten** oder **Autoimmunerkrankungen**, da AAT-Mangel systemische Auswirkungen haben kann.
- Menschen mit unklaren Symptomen wie chronischer Atemnot oder rezidivierenden Lungeninfekten.

Warum screenen?

Früherkennung des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels ermöglicht:

1. **Gezielte Therapie** (z. B. Substitution mit AAT).
2. Vermeidung weiterer Lungenschädigungen durch Rauchverzicht oder Berufsanpassung.
3. Überwachung und Behandlung von Leberkomplikationen.
4. Familienscreening zur Prävention bei Verwandten.

- Das **Screening erfolgt standardmäßig durch eine Blutuntersuchung** (Bestimmung des AAT-Serumspiegels) und bei Verdacht auf genetische Ursachen durch eine Genotypisierung.

Med Uni Graz *Pioneering Minds*

Vielen Dank!

Kontakt:

nikolaus.kneidinger@medunigraz.at