

## Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Update<sup>1</sup>

Ergebnisse eines wissenschaftlichen Symposiums beim Kongress der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie am 16. April 2009

### Update: Alpha-1-Antitrypsin Deficiency

Summary of a Scientific Symposium at the Conference of the Swiss Pneumologic Society on April 16th, 2009

#### Autoren

C. Vogelmeier<sup>1</sup>, J. Hamacher<sup>2</sup>, H. Steveling<sup>3</sup>, G. Steinkamp<sup>4</sup>

#### Institute

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Deutschland

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Pneumologie, Bern, Schweiz

<sup>3</sup> Ruhrlandklinik und Alpha-1-Center Essen, Deutschland

<sup>4</sup> Klinische Forschung, Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren, Schwerin

**eingereicht** 28. 8. 2009

**akzeptiert** 12. 9. 2009

#### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215207>  
 Online-Publikation: 25. 11. 2009  
 Pneumologie 2009; 63:  
 718–725 © Georg Thieme  
 Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0934-8387

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.**  
**Gratiana Steinkamp**  
 Klinische Forschung  
 Medizinisch-wissenschaftliches  
 Publizieren  
 Lindenstr. 7  
 19055 Schwerin  
 steinkamp@med-wiss.com

#### Zusammenfassung

Bis zur Diagnosestellung eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels vergehen durchschnittlich 6 bis 8 Jahre. Betroffene dieser genetischen Erkrankung werden häufig als COPD- oder Asthmapatienten betrachtet. Nach aktuellen Schätzungen werden nur etwa 15% der Personen mit schwerem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel identifiziert. Der PiZZ-Genotyp geht mit stark erniedrigten Serumkonzentrationen von Alpha-1-Antitrypsin einher und birgt ein hohes Risiko, an einem Lungenemphysem zu erkranken. Bei Rauchern entwickelt sich die Erkrankung in früherem Lebensalter als bei Nichtrauchern. Da Zigarettenrauch die Aktivität von Alpha-1-Antitrypsin um den Faktor 2000 reduziert und somit die Emphysemprogression begünstigt, ist es notwendig, dass Betroffene das Rauchen aufgeben. Die EXACTLE-Studie dokumentierte bei 77 Patienten mit schwerem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel über 2 bis 2,5 Jahre den Verlauf des Lungenemphysems mithilfe der CT-Densitometrie. Mit dieser Methode konnte man einen zunehmenden Verlust von Lungengewebe erfassen. Gegenüber Lungenfunktionsparametern oder der Messung der Lebensqualität erwies sich die Densitometrie als deutlich sensitiver. Der Vergleich zwischen wöchentlicher Alpha-1-Antitrypsin-Infusion und Placebo ergab eine geringere Progression des Lungenemphysems unter Substitution. In Deutschland werden derzeit circa 900 Patienten mit humanem Alpha-1-Antitrypsin substituiert. Die Behandlung wird von den Patienten angenommen und ist gut verträglich. Die symptomatische Therapie erfolgt mit lang- und kurzwirksamen Betamimetika, Anticholinergika und inhalativen Steroiden. Besondere Expertise weisen in Deutschland regional verteilte Alpha-1-Center auf. Daher ist es sinnvoll, alle Patienten an ein solches Alpha-1-Center anzubinden.

#### Abstract

The time delay between the start of respiratory symptoms and the correct diagnosis of alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency is often 6 to 8 years. Most patients are misdiagnosed as having COPD or asthma. Recent estimates suggest that only 15% of patients have already been identified. The PiZZ genotype leads to severely decreased AAT serum concentrations, and is associated with a high risk of pulmonary emphysema. Disease manifestation is earlier in smokers than in non-smokers. Since cigarette smoke is able to reduce AAT activity by a factor of 2000, it can accelerate the progression of emphysema. Patients are therefore recommended to stop smoking. The EXACTLE study assessed the development of emphysema by means of CT densitometry in 77 patients with severe AAT deficiency over a period of 2.5 years. CT densitometry was able to detect the progressive loss of lung tissue, and it was found to be more sensitive than pulmonary function or quality of life variables. With weekly intravenous supplementation of alpha-1-antitrypsin, emphysema progressed more slowly compared to placebo (albumin) infusions. In Germany, of about 900 patients are currently receiving supplementation therapy with human AAT. The treatment is well tolerated and well accepted by the patients. Symptomatic treatment consists of long- and short-acting beta-agonists, anticholinergic bronchodilators, and inhaled corticosteroids. Alpha-1 centres provide particular expertise, and it is recommended that every patient should be seen in one of these specialised outpatient clinics.

<sup>1</sup> Sponsor: Talecris Biotherapeutics GmbH

### Prävalenz, Klinik und Diagnostik des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels

An der Lunge manifestiert sich der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel häufig in einem basal betonten, panazinären Emphysem. Das Emphysem kann jedoch auch diffus verteilt oder vorwiegend in den Oberlappen lokalisiert sein [1,2]. Bronchiektasen mit oder ohne begleitendes Emphysem sind weniger häufig [3]. Für die Entstehung des Emphysems spielt das Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen in der Lunge eine wichtige Rolle, das zusammen mit oxidativem Stress und Apoptose zur Zerstörung des Gewebes führt [4]. Das führende Symptom ist im allgemeinen die Dyspnoe, aber auch chronischer Husten und Giemen können auftreten [5].

Die genetische Disposition für diese Erkrankung ist bei Kaukasiern relativ häufig, mit einer ähnlichen Prävalenz wie für die zystische Fibrose (Mukoviszidose). Charakteristisch für den schweren Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) ist die reduzierte oder fehlende Sekretion von Alpha-1-Antitrypsin in den Blutkreislauf mit Serumkonzentrationen unterhalb von 11µmol/l (80 mg/dl) [6]. Das panazinäre Emphysem entwickelt sich bei rauchenden Betroffenen in der Regel deutlich früher. Der resultierende Gewebeschaden ist bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel im Vergleich zur Rauchexposition bedeutend größer als bei anderen Rauchern [7]. Ebenfalls beteiligt sein können die Leber (Zirrhose) oder – sehr selten – die Haut (Pannikulitis).

Hauptproblem ist, dass viele Betroffene mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel noch nicht als solche erkannt worden sind, sondern unter anderen Diagnosen wie COPD geführt werden.

Auch bei Asthmatikern mit nicht vollständiger Reversibilität nach Broncholyse kann ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel zugrunde liegen.

### Genetik und Prävalenz des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels

Alpha-1-Antitrypsin (AAT) ist ein 52 kD Glykoprotein, das vor allem in der Leber gebildet wird. Das Protein hemmt als Protease-Inhibitor verschiedene Serin-Proteinasen, wobei die Neutrophilen-Elastase die größte Bedeutung hat [8]. Dieses Enzym baut Elastin, aber auch Basalmembranen und andere Matrixkomponenten ab. Bisher wurden mehr als 100 verschiedene genetische Protease-Inhibitor(Pi-)-Varianten beschrieben. Die alphabetische Benennung der M-, S-, und Z-Varianten basiert auf ihrer Beweglichkeit im elektrischen Feld bei einem alkalischen pH-Wert. Innerhalb der häufigsten Allele unterscheidet man das normale M-Allel vom S-Allel sowie der Z- und der Null-Variante. Je

nach genetischer Situation ist das Risiko für pulmonale oder gastroenterologische Manifestationen unterschiedlich (Abb. 1). Klinisch am bedeutsamsten ist die Z-Variante. Hier führt die abnorme Proteinfaltung dazu, dass Alpha-1-Antitrypsin in den Hepatozyten akkumuliert. Damit verbunden ist die Gefahr einer Leberschädigung, die sich bei etwa 10 bis 20% der Patienten manifestiert. Der weitaus häufigste Defekt-Typ des schweren Alpha-1-Antitrypsin-Mangels ist der homozygote Genotyp PiZZ, bei dem die Serumspiegel stark erniedrigt sind. Extrem selten sind Pi (Null-Null)-Varianten, bei denen gar kein Alpha-1-Antitrypsin im Plasma nachweisbar ist.

In Europa sind die genetischen Varianten regional unterschiedlich verteilt. Das mit der Leberschädigung assoziierte Z-Allel kommt besonders in Nordeuropa häufig vor. Im Unterschied dazu ist das S-Allel auf der iberischen Halbinsel und in Großbritannien häufiger als in Skandinavien. Personen mit PiSS-Genotyp haben meist genügend hohe Alpha-1-Antitrypsin-Serumkonzentrationen und bedürfen daher keiner Substitutionstherapie. Zudem ist hier die Leber nicht betroffen. In Deutschland und der Schweiz besitzt statistisch jede 50. Person ein Allel vom Typ Z und Schätzungen gehen von 950 PiZZ-Patienten in der Schweiz (1:7800) aus [10,11]. Bisher sind jedoch nur höchstens 10% dieser Patienten identifiziert worden. Deutlich häufiger sind in der Schweiz die Genotypen PiSS und PiSZ mit einer geschätzten Prävalenz von 1:700 bzw. 1:1100 [10].

### Alpha-1-Antitrypsin-Serumkonzentrationen und Pi Genotyp

Der normale Genotyp PiMM ist charakterisiert durch Alpha-1-Antitrypsin-Konzentrationen zwischen 20 und 53 µmol/l [12]. Patienten mit PiSZ-Genotyp liegen zum Teil unter dem schützenden Grenzwert von 11 µmol/l und etwa 20% dieser Betroffenen entwickeln ein Lungenemphysem. Patienten mit PiZZ- und Pi (Null-Null)-Genotyp haben regelhaft Serumkonzentrationen unter 11 µmol/l bzw. kein nachweisbares AAT im Serum. Bei diesen Betroffenen beträgt das Emphysem-Risiko 80% bis 100% [12].

### Störung des Proteasen-Antiproteasen-Gleichgewichts

Proteasen fallen in der Lunge vermehrt an, wenn der Patient an Pneumonie oder chronischer Bronchitis erkrankt ist. Physiologische Antiproteasen sorgen normalerweise dafür, dass das Lungengewebe durch diese Proteasen nicht angegriffen wird: So bindet Alpha-1-Antitrypsin irreversibel an die Neutrophilen-Elastase und macht sie dadurch unschädlich. Zigarettenrauch enthält Oxidantien, die wiederum Alpha-1-Antitrypsin inaktivieren. Ein

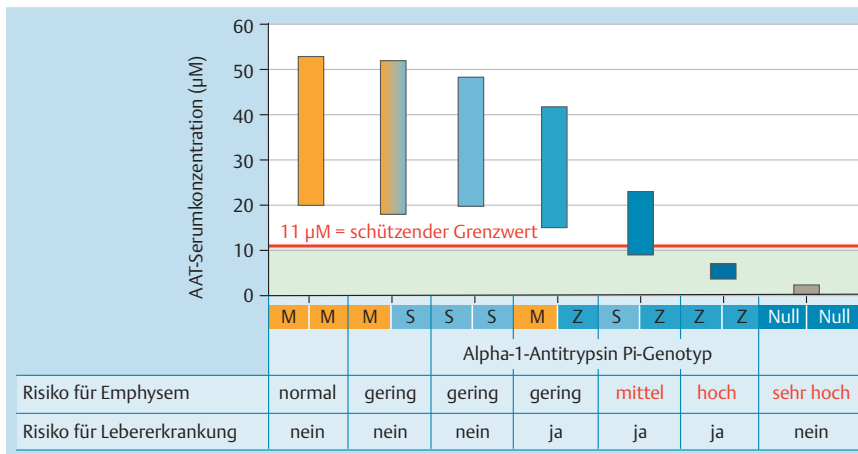


Abb. 1 AAT-Serumkonzentrationen und Pi-Genotyp (verändert nach [9]).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

angeborener Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, bei dem zu wenig Antiproteasen gebildet werden, führt zu einer Störung des Proteasen-Antiproteasen-Gleichgewichts in der Lunge.

### Diagnosestellung

Häufig wird die Erkrankung erst spät erkannt: Im Durchschnitt vergehen 6 bis 8 Jahre zwischen ersten Symptomen und Diagnosestellung [10, 13]. Bei der Diagnose unterscheidet man quantitative und qualitative Bestimmungen des Alpha-1-Antitrypsins. Plasma-AAT-Spiegel werden üblicherweise nephelometrisch bestimmt. Der „protektive Spiegel“ von 80 mg/dl leitet sich von der Beobachtung ab, dass Patienten mit dem heterozygoten Phänotyp PiSZ und einem AAT-Spiegel oberhalb dieses Wertes in der Regel kein Emphysem entwickeln [12]. Die am häufigsten angewandte Methode zur Erkennung unterschiedlicher AAT-Phänotypen ist ihre Differenzierung mit Hilfe des isoelektrischen Punktes (isoelektrische Fokussierung). Schließlich kann mittels der PCR-Technik die Genotypisierung erfolgen zum Nachweis der S- und Z-Mutationen. In seltenen Fällen, wenn kein eindeutiger Nachweis eines bekannten Genotyps erbracht werden kann, wird die vollständige Sequenzierung des Pi-Gens durchgeführt. Auf diese Weise werden auch seltene und neue Mutationen nachgewiesen.

Aktuelle Leitlinien der ATS/ERS [14] geben klare Empfehlungen, wann eine diagnostische Testung indiziert ist (● **Abb. 2**).

Liegt die AAT-Konzentration unterhalb von 11  $\mu\text{mol/l}$  (80 mg/dl), sollte eine genauere genetische Testung durchgeführt werden.

Empfehlungen zur diagnostischen Testung auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel nach ATS/ERS Leitlinien	
■ Frühe Manifestation eines Emphysems (unabhängig von einer Raucheranamnese)	<b>Ja</b>
■ Alle Patienten mit COPD oder symptomatische Asthma-Patienten mit ungenügend reversibler Atemwegsobstruktion	<b>Ja</b>
■ Familienangehörige bei bekanntem $\alpha 1\text{ATM}$ in der Familie	<b>Ja</b>
■ Lebererkrankungen unklarer Genese (Neugeborene bis Erwachsene)	<b>Ja</b>
■ Patienten mit nekrotisierender Pannikulitis	<b>Ja</b>
■ Patienten mit persistierender Dyspnoe und Auswurf bei verschiedenen Familienmitgliedern gleicher oder verschiedener Generationen	<b>Ja</b>
■ Patienten mit Bronchiektasen ohne erkennbare Ursache	<b>Diskut.</b>
■ Morbus Wegener Patienten (CANCA-positive Vaskulitis)	<b>Diskut.</b>

ATS/ERS statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with  $\alpha 1$  antitrypsin deficiency Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 818–900

**Abb. 2** Empfehlungen der ATS/ERS-Leitlinien (modifiziert nach [14]).

### Zusammenfassung

Individuen mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel werden häufig nicht oder erst Jahre nach dem Auftreten erster Symptome diagnostiziert. Die Bestimmung der Serumkonzentration sollte bei jedem COPD-Patienten einmalig durchgeführt werden. Auch symptomatische Patienten mit Asthma und nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion sollten gemäß der Leitlinien auf einen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel hin untersucht werden. Eine Substitutionstherapie ist vor allem für PiZZ-Patienten sinnvoll, jedoch werden auch bis zu 30% der PiSZ-Patienten und praktisch alle Pi (Null-Null)-Personen im Laufe ihres Lebens substituitionsbedürftig. Wichtig bei der Therapie ist, dass der Patient das Rauchen aufgibt, denn Rauchen vermindert die Aktivität von Alpha-1-Antitrypsin um den Faktor 2000.

### EXACTLE: EXacerbations and CT scans as Lung Endpoints in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency

Das Besondere der EXACTLE-Studie ist ihr vollkommen neuer Fokus. Bisher hat man versucht, die Emphysempression bei COPD und auch beim AATM durch verschiedene Parameter wie Lungenfunktion, Belastungstests, Exazerbationsraten oder Lebensqualität abzubilden. Noch relativ neu und in der EXACTLE-Studie erstmals systematisch genutzt sind bildgebende Verfahren wie das thorakale CT. Es kann emphysematöse Bereiche der Lunge hervorragend darstellen, wobei eine gute Korrelation zur Pathologie besteht. Auch die Reproduzierbarkeit der Aufnahmen ist adäquat.

Das Ausmaß des Emphysems lässt sich mit der CT-Densitometrie quantifizieren. Grundlage hierfür ist, dass beim CT für jeden einzelnen Bildpunkt (Voxel) eine bestimmte Dichte gemessen wird. Die Gewebedichte wird in Hounsfield-Einheiten ausgedrückt. Wasser hat definitionsgemäß die Dichte von 0 und Luft die Dichte von  $-1000$  Hounsfield-Einheiten. Stellt man die relative Häufigkeit aller gemessenen Voxeldichten in einem Histogramm dar, entspricht dies der Verteilungskurve aller Voxel. Zur Quantifizierung des Emphysems durchgesetzt hat sich die 15te Perzentile der Dichte, also die Fläche unter der Kurve, die den 15% niedrigsten Dichtewerten entspricht. Da Emphysempatienten lufthaltigere Lungen als gesunde Personen haben, ist beim Emphysem die Kurve insgesamt nach links verschoben und die 15. Perzentile weist einen geringeren Wert auf (● **Abb. 3**).

### Hintergrund für die EXACTLE Studie

Aus Registerdaten zum Alpha-1-Antitrypsin-Mangel hatte man Hinweise darauf, dass unter AAT-Substitution der Verlust an  $\text{FEV}_1$  geringer war und die behandelten Patienten eine niedrigere Mortalität aufwiesen. Angesichts der geringen Patientenzahlen beim AATM schien es unrealistisch, mit den bisher verfügbaren Studienendpunkten eine kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Alpha-1-Antitrypsin durchzuführen. Die neue Methode der CT-Densitometrie war dagegen vielversprechend, aber noch nicht ausreichend evaluiert. Mit Hilfe der EXACTLE Studie sollte daher überprüft werden, ob sich die CT-Densitometrie dazu eignet, die Emphysempression darzustellen, und zwar bei Patienten mit und ohne AAT-Substitution. Der Ansatz der Studie war explorativ und somit nicht darauf ausgerichtet, einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der mittels dieser Methode erhobenen Wirkung von Prolastin<sup>®</sup> gegenüber einer Placebo-Behandlung nachzuweisen. Die EXACTLE-Ergebnisse wurden inzwischen im European Respiratory Journal publiziert [15].

### Studiendesign und Einschlusskriterien

Die Studie hatte ein prospektives, doppelblindes, Parallelgruppen-Design. Nach einer Screening-Untersuchung und einem initialen thorakalen CT wurden die Patienten randomisiert und erhielten über 24 (fakultativ über 30) Monate entweder einmal wöchentliche Infusionen mit Alpha-1-Antitrypsin (60 mg/kg Körpergewicht,  $n = 38$ ) oder 2% Albumin in der Placebogruppe ( $n = 39$ ). Klinische Kontrolluntersuchungen erfolgten alle drei Monate, und Wiederholungen des Thorax-CTs waren nach 12 und 24 bzw. nach 30 Monaten geplant.

Eingeschlossen wurden AATM-Patienten im Alter über 18 Jahre mit mindestens einer Exazerbation innerhalb der letzten 2 Jahre sowie einer obstruktiven Ventilationsstörung (postbronchodilatatorische  $\text{FEV}_1 \geq 25\%$  und  $\leq 80\%$  des Solls sowie eine  $\text{FEV}_1/\text{VC}$  Ratio  $\leq 0,7$ ). Für die Studie infrage kamen auch Patienten mit nor-

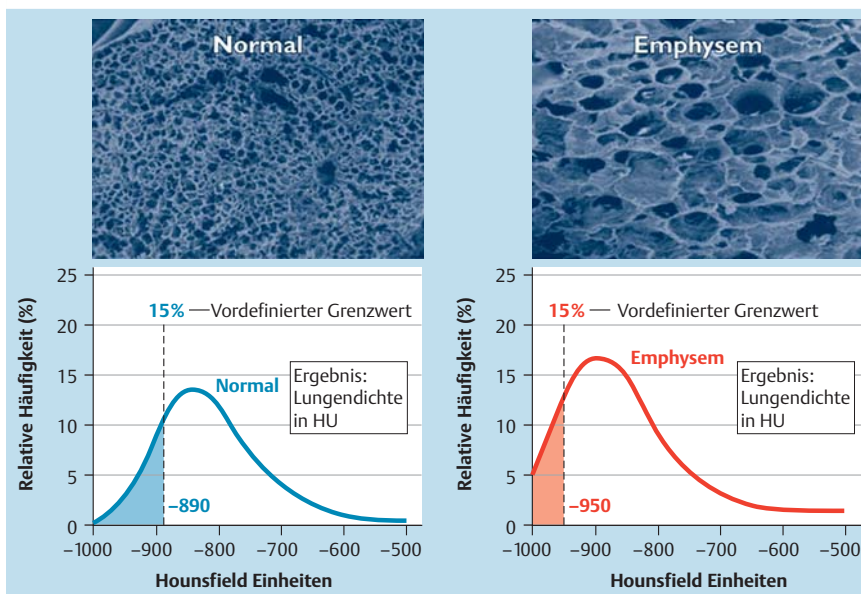


Abb. 3 Densitometrische Darstellung von Lungengewebe.

	Prolastin® (n = 38)	Placebo (n = 39)	P
<b>Alter</b> (Jahre, MW ± SD)	54,7 ± 8,4	55,3 ± 9,8	0,749
<b>Geschlecht</b> (n, männlich/weiblich)	25/13	16/23	0,021
<b>Rauchverhalten</b> (n, Nichtraucher/Ex-Raucher)	4/34	4/35	0,949
<b>Kaukasier</b> (n)	38	39	NA
<b>Body Mass Index</b> (kg/m <sup>2</sup> , MW ± SD)	24,3 ± 3,3	24,3 ± 3,5	0,928
<b>AAT-Spiegel</b> (µM, MW ± SD)	4,6 ± 1,6	4,6 ± 1,7	0,898
<b>SGRQ Gesamtscore</b> (MW ± SD)	41,9 ± 18,0	46,1 ± 17,2	0,335

Abb. 4 Demografische Daten der EXACTLE-Studienteilnehmer (modifiziert nach [15]).

maler Spirometrie, wenn der Transferfaktor  $K_{CO}$  auf unter 80% der Norm reduziert war.

### Demografie und klinische Charakteristika

Die 77 Patienten der EXACTLE-Studie wiesen die typische Raucheranamnese auf (► Abb. 4).

Ihre Lungenfunktion war mittelgradig eingeschränkt und die Alpha-1-Antitrypsin-Serumkonzentrationen waren stark reduziert. Die Patienten waren auf die beiden Behandlungsgruppen recht gleichmäßig verteilt. Davon ausgenommen war die Geschlechtsverteilung, denn in der Alpha-1-Antitrypsin-Gruppe überwogen die Männer und in der Placebogruppe die Frauen ( $p < 0,02$ ).

### Primärer Endpunkt: Verlust an Lungengewebe

Da es sich bei der CT-Densitometrie um einen neuen, noch zu validierenden Endpunkt handelte, wurden vier verschiedene Auswertungsmethoden miteinander verglichen. Für die „Slope-Analyse“ wurden alle Untersuchungen eines Patienten während der Studienzeit berücksichtigt und daraus eine individuelle Regres-

sionslinie berechnet (Steigung der Geraden). Alternativ wurden für die „Endpunkt-Analyse“ nur die ersten und letzten Messwerte jedes Patienten zur Auswertung herangezogen.

Zur Korrektur des individuellen inspiratorischen Lungenvolumens während des Scans wurden zwei verschiedene Methoden angewandt. Das physiologische, sog. „Sponge“-Modell geht davon aus, dass die Masse der Lunge während der Atmung konstant ist. Der Messwert für die Lungendichte wurde mit dem im CT bestimmten totalen Lungenvolumen (TLV) multipliziert und durch den individuellen Sollwert der totalen Lungkapazität (TLC) geteilt. Bei der statistischen Methode wurde die Beziehung zwischen Lungendichte und Lungenvolumen nach einem mathematischen Modell berücksichtigt. Insgesamt ergaben sich so vier verschiedene statistische Ergebnisdarstellungen für den Endpunkt Densitometrie.

### Ergebnisse: Emphysemprogression

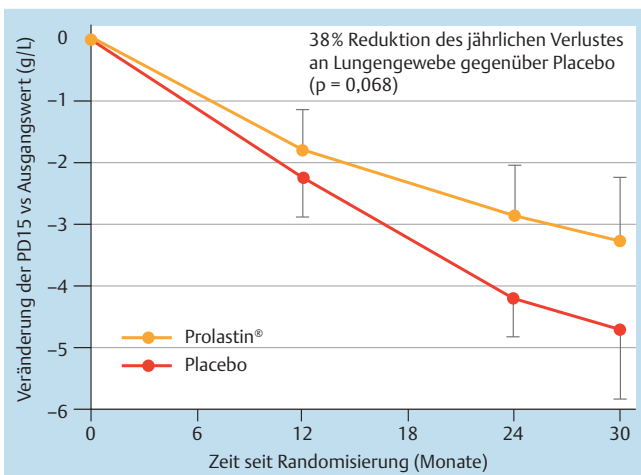
Während der Studienzeit nahm das Emphysem in beiden Patientengruppen zu. Bei der 1. Auswertungsmethode (physiologisches Modell in Kombination mit der Steigung der Geraden) fiel die 15. Perzentilen Lungendichte (PD15) pro Jahr in der Placebogruppe um 2,24 g/l und in der Verumgruppe um 1,38 g/l ab, und für die Differenz von 0,86 g/l ergab sich ein Trend, aber keine statistische Signifikanz ( $p = 0,068$ ) (► Abb. 5).

Auch bei der zweiten und dritten Art der Ergebnisdarstellung ergab sich ein Trend zugunsten der Substitution mit Alpha-1-Antitrypsin (► Abb. 6). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen ( $p = 0,049$ ) berechnete sich für die vierte Methode (Kombination von statistischem Modell und Endpunkt-Analyse). Hier hatten mit Alpha-1-Antitrypsin substituierte Patienten eine um 1,47 g/l geringere Abnahme der 15. Perzentile, also eine langsamere Progression des Lungenemphysems. Dies ist ein ermutigendes Ergebnis angesichts der geringen Zahl von 77 rekrutierten Patienten.

### Sekundäre Endpunkte

Die Erfassung der Zahl und Schwere respiratorischer Exazerbationen erfolgte nach der Definition von Rodriguez-Roisin [16], die auf einer Steigerung der Medikation basiert. Bei leichter Exazerbation erfolgte diese Steigerung durch den Patienten selbst, bei mittelgradiger durch den Arzt und bei schwerer Exazerbation





**Abb. 5** Vergleich der Lungendichteänderungen bei Gabe von Alpha-1-Antitrypsin (Prolastin®) vs. Placebo (Methode 1), modifiziert nach [15].

wurde der Patient ins Krankenhaus aufgenommen. Die durchschnittlichen jährlichen Exazerbationsraten waren bei beiden Gruppen ähnlich (Alpha-1-Antitrypsin  $2,55 \pm 2,14$ ; Placebo  $2,19 \pm 1,33$ ). Eine post-hoc-Analyse zeigte für Alpha-1-Antitrypsin einen geringeren Anteil schwerer Exazerbationen proportional zur Gesamtzahl (6,7% versus 13,5%,  $p = 0,013$ ),

Um die einzelnen Endpunkte miteinander zu vergleichen, wurden Sensitivitäts-Indices berechnet (Abb. 7). Im Vergleich zur FEV<sub>1</sub> oder zur Lebensqualität (gemessen mit dem SGRQ) mit Indices von 2,2 bzw. 1,0 hatten die vier Analysemethoden der Densitometrie sehr viel höhere Sensitivitäts-Indices zwischen 6,7 und

7,6 (Abb. 7). Damit konnte belegt werden, dass sich die CT-Densitometrie besser als andere Zielparameter eignet, um Veränderungen der Progression des Emphysems abzubilden.

### Verträglichkeit von AAT

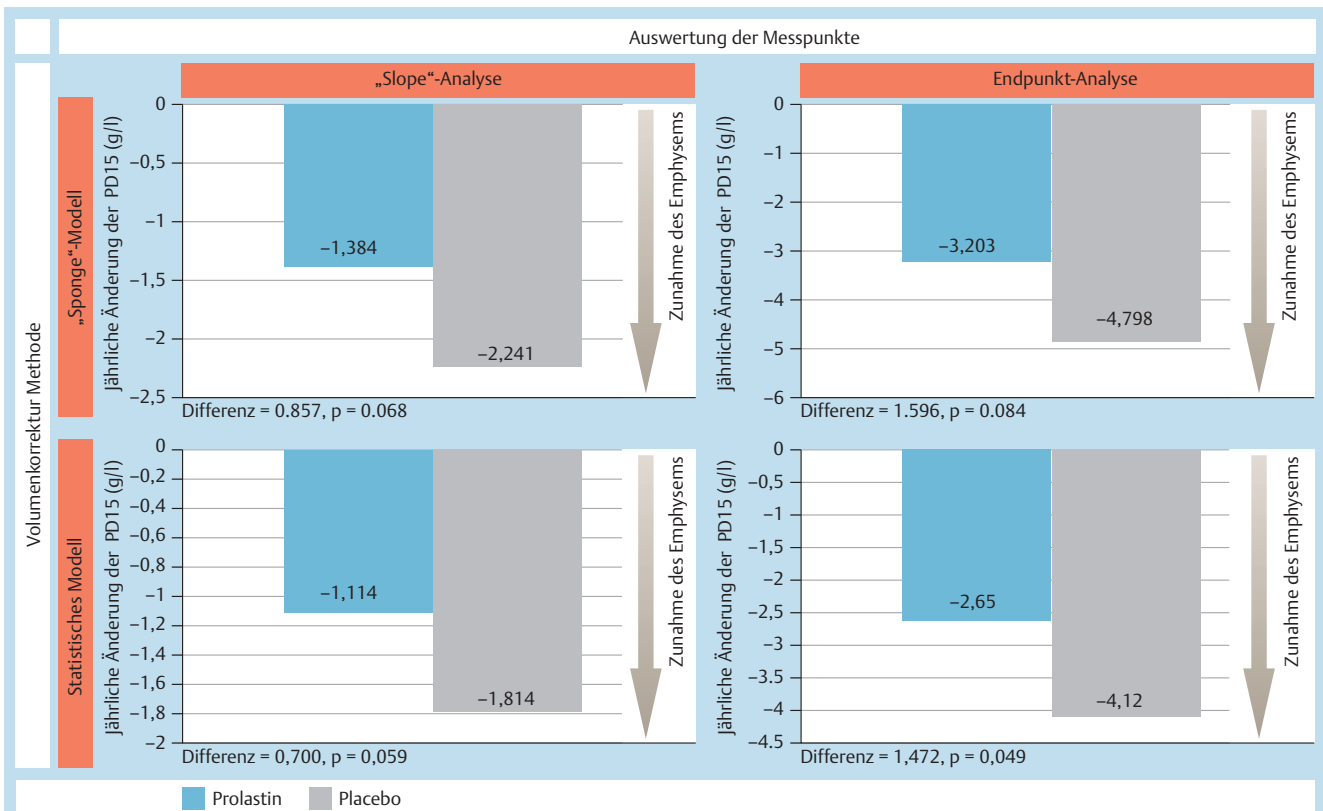
Der Vergleich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Alpha-1-Antitrypsin (n = 5) und unter Placebo (n = 14) zeigte die gute Verträglichkeit der Substitutionstherapie. Es ist anzunehmen, dass keines der fünf Ereignisse (Refluxerkrankung, Pneumonie, Epistaxis, pulmonale Hypertonie, Psoriasis) ursächlich auf Alpha-1-Antitrypsin zurückzuführen ist.

### Zusammenfassung

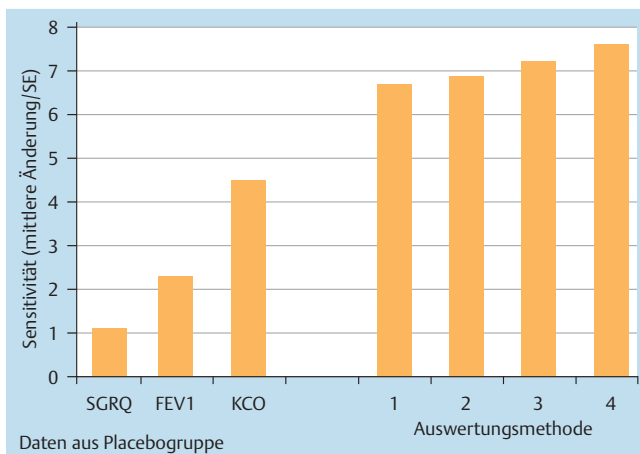
Die EXACTLE-Studie hat zum ersten Mal gezeigt, dass die CT-Densitometrie ein sensiblerer Endpunkt zur Erfassung einer Emphysem-modifizierenden Therapie ist als physiologische oder Lebensqualität-Parameter. Die AAT-Substitution war gut verträglich und sicher. Für die Wirksamkeit von Alpha-1-Antitrypsin ergaben sich eindeutige Trends und bei einer Auswertemethode sogar eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit gegenüber Placebo.

### 20 Jahre Therapie bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Praktische Erfahrung aus der Ruhrlandklinik Essen

Innerhalb der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) wurden in der Ruhrlandklinik Essen seit Ende der 1980er Jahre Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel systematisch dokumentiert und mit AAT substituiert [17].



**Abb. 6** Ergebnisse der CT-Densitometrie mit den vier Auswertemethoden (modifiziert nach [15]).



**Abb. 7** Sensitivitätsvergleich verschiedener Studienendpunkte (modifiziert nach [15]).

### Geschichte der spezifischen Therapie

Die wesentlichen Erkenntnisse zur Pathophysiologie des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels wurden in den 1960er Jahren erarbeitet [18]. Damals wurde klar, dass die Störung auf einer Imbalance zwischen Proteasen und Antiproteasen beruht. Die Pathologie wurde beschrieben als eine Mischung aus einem zentri-acinären und einem panlobulären Emphysem mit einem wechselnden Anteil an Bronchitis.

Eine Substitutionstherapie mit Alpha-1-Antitrypsin stand in den USA ab 1988 und in Deutschland ab 1989 zur Verfügung. Ziel der Therapie war es, die Serumkonzentrationen auf das Niveau der heterozygoten Genträger anzuheben, also auf etwa  $\frac{1}{3}$  des mittleren Sollwertes. Dies sollte mit einer wöchentlichen AAT-Infusion sichergestellt werden.

### Therapie in Deutschland

Die Auswertung der ersten 140 in Essen erfassten Patienten zeigte, dass Symptome im Sinne einer asthmatischen Komponente häufig waren. Dies führte zu der Empfehlung, konsequent mit Betamimetika zu inhalieren, und viele Patienten erhielten zusätzlich ein Anticholinergikum. Auch inhalative Steroide wurden häufig verordnet. Andere Maßnahmen wie pulmonale Rehabilitation, Sauerstoff-Langzeittherapie bei Hypoxämie und Impfung gegen Influenza gehörten ebenfalls zum Behandlungskonzept. Ende der 1990er-Jahre wurden 367 Patienten aus 24 Zentren in Deutschland ausgewertet, die 10 Jahre lang mit Alpha-1-Antitrypsin substituiert worden waren [19]. Im Vergleich zu einem historischen Kollektiv bestand bei Patienten, deren FEV<sub>1</sub> zwischen 30% und 65% des Sollwertes lag, durch die Substitution ein Trend für einen höheren Nutzen. Sehr früh wurde klar, dass Exazerbationen und Infektanfälligkeit unter Alpha-1-Antitrypsin-Substitution abnahmen. Diese deutliche Reduktion der Zahl pulmonaler Infektionen während der AAT-Therapie wurde einige Jahre später auch in einer Arbeit von Lieberman beobachtet [20]. Die Verträglichkeit von AAT erwies sich in der deutschen Auswertung als gut [19]. Es wurde nur eine schwere IgE-vermittelte Reaktion dokumentiert [21]. Allgemeinreaktionen wie nach Gabe anderer Blutbestandteile waren selten und konnten durch vorangehende Gabe von Kortikoiden gemildert werden. Potenzielle Gefahren wie die Übertragung von Viruskrankungen zeigten sich nicht, und bis heute ist kein entsprechender Fall bekannt.

Die Auswertung der Langzeitdaten aus Deutschland zeigte das (heute noch fortbestehende) Problem auf, dass es viel zu lange dauerte, bis Patienten die AATM-Diagnose erhielten. Viele Patienten hatten bereits bei Diagnosestellung eine so starke Lungenfunktionseinschränkung (FEV<sub>1</sub> < 30% des Sollwertes), dass eine Substitutionstherapie aus klinischer Sicht und nach Datennlage nicht mehr angezeigt war. Ein Grund für die verspätete Diagnose war, dass zu wenige Familienuntersuchungen durchgeführt wurden, vermutlich wegen einer gewissen Scheu vor der Diagnose einer Erbkrankheit. Berücksichtigt werden muss dabei auch, dass das Emphysem bei AATM keine gute Indikation für eine operative Lungenvolumenreduktion darstellt, auch wenn es sich überwiegend um jüngere Patienten handelt.

### AATM-Register in Deutschland

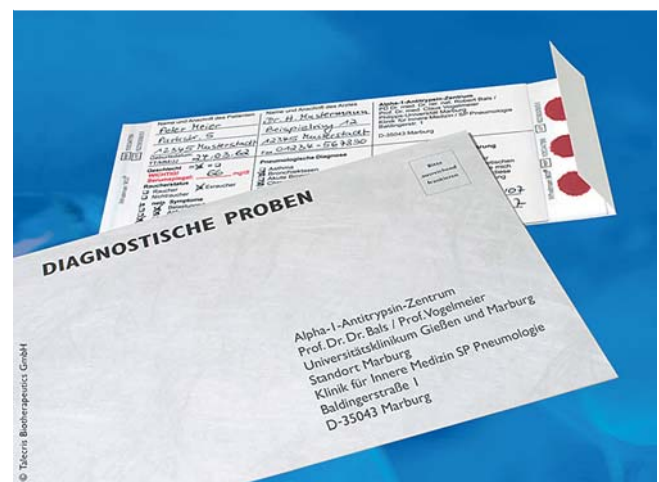
Im Jahr 2003 veröffentlichten die europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften ATS und ERS gemeinsam die noch heute aktuellen „Standards in Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel“ [14].

In Deutschland besteht ein Register für AATM-Patienten ([www.alpha-1-register.de](http://www.alpha-1-register.de)). Zusätzlich wurden sogenannte „Alpha-1-Center“ mit unterschiedlichen Schwerpunkten etabliert, in denen Pneumologen speziell diese Patientengruppe betreuen und auch Kollegen aus dem medizinischen Umfeld beraten. Darüber hinaus etabliert sich derzeit ein Netzwerk aus Alpha-1-Centern speziell für AATM-betroffene Kinder.

### Diagnosestellung mit AlphaKit®

Um die Diagnosestellung zu erleichtern, wurde gemeinsam mit der Firma Talecris Biotherapeutics der AlphaKit® entwickelt. Es ermöglicht die Analyse aus Trockenblut und kann daher problemlos an ein zentrales Labor verschickt werden. Für die Untersuchung werden drei Tropfen Blut auf die speziell markierte Karte aufgebracht (▶ **Abb. 8**).

Auf dem Erfassungsbogen sollten neben demografischen Angaben zum Patienten auch die Familienanamnese und der AAT-Serumspiegel dokumentiert werden. Die Karte wird per Post zur Analyse in das Alpha-1-Antitrypsin-Zentrum nach Marburg geschickt. Etwa vier Wochen später erhält der Arzt den Befund.



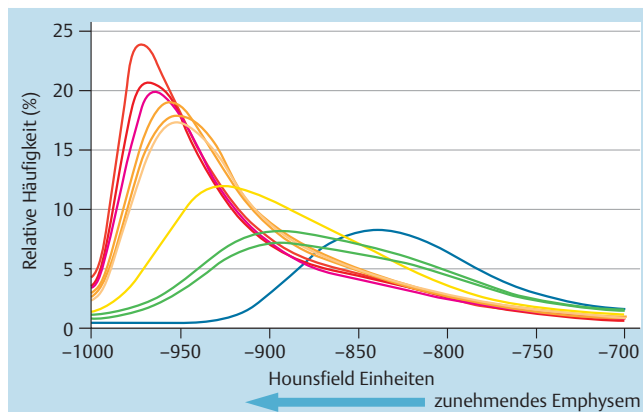
**Abb. 8** AlphaKit zur kostenfreien AATM-Diagnostik in Marburg, Deutschland. Der Kit kann online unter [www.alphakit.com](http://www.alphakit.com) bei der Firma Talecris Biotherapeutics in Frankfurt, Deutschland, oder Crucell | Berna in Bern angefordert werden.

Eine erste Auswertung der AlphaKits® über knapp fünf Jahre umfasste 5689 eingesendete Proben. Der mit 68,3% häufigste Genotyp war PiMM, gefolgt von PiMZ (18,1%), PiZZ (6,9%), PiMS (4,6%) und PiSZ (1,6%).

### Weitere Diagnostik und Therapie nach Diagnosestellung

Neben der genetischen Analyse, für die der Patient sein Einverständnis geben muss, erfolgt eine umfassende, standardisierte Diagnostik der pulmonalen und hepatischen Beteiligung.

Die Routinediagnostik beinhaltet in Essen auch ein thorakales CT mit Densitometrie, um das Ausmaß des Emphysems quantifizieren zu können. Am Beispiel der Verlaufuntersuchung eines Patienten über 10 Jahre wurde deutlich, dass die Densitometrie auch bei einem individuellen Patienten die Progression des Emphysems darstellen kann, selbst wenn unterschiedliche Scanner verwendet worden sind (▶ **Abb. 9**).



**Abb. 9** Individueller Verlauf der Lungendichte eines Patienten mit AATM.

### Substitutionstherapie mit Alpha-1-Antitrypsin

Nach Diagnosestellung wird die Substitutionstherapie mit AAT in der Klinik begonnen. Der Patient erhält zunächst wöchentlich die Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht. In Essen legt man großen Wert auf eine sorgfältige Aufklärung des Patienten. Wichtig ist insbesondere der Hinweis darauf, dass sich die Lungenfunktion nach der Infusion nicht verbessern wird. Jeder Patient wird gebeten, sich ins Register aufnehmen zu lassen, und wird auch über die Selbsthilfeorganisation Alpha1-Deutschland informiert. Die ambulante Weiterbehandlung erfolgt i.d.R. über den betreuenden Pneumologen oder Hausarzt. Mit den wöchentlichen Infusionen soll erreicht werden, dass der AAT-Serumspiegel dauerhaft über 11 µmol/l liegt. Dies wird vier Wochen nach der ersten Infusion mit einer Messung des Talspiegels überprüft. Der behandelnde Arzt erhält das Medikament direkt vom Hersteller. Die Substitution mit Alpha-1-Antitrypsin stellt in Deutschland eine Praxisbesonderheit dar, sodass das Medikamentenbudget der Praxis dadurch nicht belastet wird.

### Zusätzliche Medikamente und Maßnahmen

Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel müssen unbedingt das Rauchen aufgeben. Die Raucherentwöhnung kann mit ärztlicher Unterstützung und ggf. Nikotin-Ersatzstoffen erfolgen. Die pulmonale Beteiligung wird mit lang- und kurzwirksamen Beta-mimetika, mit Anticholinergika und mit inhalativen Steroiden behandelt. Die Patienten erhalten ein Breitband-Antibiotikum verschrieben, um es beim Auftreten einer Infektion auch ohne

Konsultation eines Arztes einnehmen zu können. Auch das Management pulmonaler Exazerbationen wird eingeübt. Die Betroffenen erhalten die Empfehlung, sich gegen Influenza und Pneumokokken (und eventuell bald auch gegen H. influenzae) impfen zu lassen. Junge Menschen werden gegen Hepatitis A und B geimpft. Ab dem GOLD Stadium II wird die pulmonale Rehabilitation veranlasst und der Patient dazu angeregt, ambulant am Lungensport teilzunehmen.

### Ambulante Langzeitbetreuung

Die Langzeitbetreuung in Essen umfasst die zweimal jährliche Diagnostik mit kompletter Lungenfunktion, klinischer Chemie, abdomineller Sonografie und Echokardiografie. Alle Patienten sollten an ein Alpha-1-Center angebunden werden. Diese sind in Deutschland regional gut verteilt, sodass jeder Patient in angemessener Fahrzeit Experten für Alpha-1-Antitrypsin-Mangel erreichen kann ([www.alpha-1-center.de](http://www.alpha-1-center.de)).

Im Krankheitsverlauf muss die Zahl der Exazerbationen registriert und der Umgang des Patienten mit der Erkrankung beobachtet werden. Eine Leberbeteiligung tritt bei etwa 10% der Betroffenen auf. Wenn eine Zirrhose besteht, muss sorgfältig auf die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms geachtet werden. Auch die Lungentransplantation sollte man rechtzeitig in Betracht ziehen.

Die Verträglichkeit der AAT-Substitution hat sich auch über viele Jahre als sehr gut erwiesen. Es treten extrem wenige Nebenwirkungen auf, und der Abbruch der Therapie ist nur selten erforderlich. Bei Patienten mit Venenproblemen kann es in seltenen Fällen sinnvoll sein, einen Port anzulegen. Bei älteren Patienten, die eine Rechtsherzdekompensation entwickeln, sollte die Infusionstherapie passager unterbrochen werden bis die kardiale Funktion wiederhergestellt ist.

Auch nach 20 Jahren Alpha-1-Antitrypsin-Substitution bleiben noch wichtige Fragen zu beantworten: Gibt es eine Altersgrenze für die Substitution? Ist es sinnvoll, auch 75-jährige Patienten noch zu substituieren? Sollte nach bilateraler Lungentransplantation weiterhin substituiert werden? Ist die Inhalation von Alpha-1-Antitrypsin eine Therapieoption für die Zukunft? Und schließlich: Wie machen wir die Krankheit bekannter, damit mehr Betroffene diagnostiziert und in einem früheren Krankheitsstadium behandelt werden können?

### Zusammenfassung

In Deutschland werden derzeit ca. 900 Patienten mit humanem Alpha-1-Antitrypsin (Prolastin®) substituiert, die eine insgesamt erfreuliche Therapietreue zeigen. Die Behandlung hat sehr wenige Nebenwirkungen und ist sicher.

### Interessenkonflikte



Die Autoren erhielten folgende Zuwendungen von Unternehmen oder Organisationen, die finanzielle Vorteile von den im Manuskript dargestellten Ergebnissen haben könnten:

Jürg Hamacher erhielt Honorare für Vorträge.

Heinz Steveling erhielt Erstattung von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für einen Kongress oder eine Fortbildungsveranstaltung sowie Honorare für Vorträge.

Claus Vogelmeier erhielt Erstattung von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für einen Kongress oder eine Fortbildungsveranstaltung, Honorare für Vorträge, Unterstützung für Forschungsvorhaben oder finanzielle Zuwendung für die Teilnahme

an einer Studie, Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung sowie ein Honorar für Beratertätigkeit.

Gratiana Steinkamp erhielt Erstattung von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für einen Kongress oder eine Fortbildungsveranstaltung sowie Honorare für medizinisch-wissenschaftliches Publizieren.

## Literatur

- 1 Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2749–2757
- 2 Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1172–1178
- 3 Parr DG, Guest PG, Reynolds JH et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1215–1221
- 4 Tudor RM, Yoshida T, Arap W et al. State of the art. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 503–510
- 5 McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest* 1997; 111: 394–403
- 6 Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 16
- 7 Russi EW. Alpha-1 antitrypsin: now available, but do we need it? *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 191–196
- 8 Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy. *J Clin Invest* 1990; 85: 1343–1352
- 9 Brantly ML, Wittes JT, Vogelmeier CF et al. Use of a highly purified alpha 1-antitrypsin standard to establish ranges for the common normal and deficient alpha 1-antitrypsin phenotypes. *Chest* 1991; 100: 703–708
- 10 Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E et al. Estimated numbers and prevalence of Pi\*S and Pi\*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006; 27: 77–84
- 11 Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002; 136: 270–279
- 12 Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365: 2225–2236
- 13 Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G et al. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest* 2005; 128: 1989–1994
- 14 American Thoracic Society/European Respiratory Society. Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818–900
- 15 Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33: 1345–1353
- 16 Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S–401S
- 17 Seersholm N, Wencker M, Banik N et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997; 10: 2260–2263
- 18 Laurell CB, Eriksson S. Hypo-alpha-1-antitrypsinemia. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1964; 70: 537–539
- 19 Wencker M, Banik N, Buhl R et al. Langzeittherapie des alpha 1-Antitrypsin-mangelassoziierten Lungemphysems mit humanem alpha 1-Antitrypsin [Long-term therapy of alpha 1-antitrypsin-deficiency-associated pulmonary emphysema with human alpha 1-antitrypsin]. *Pneumologie* 1998; 52: 545–552
- 20 Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118: 1480–1485
- 21 Meyer FJ, Wencker M, Teschler H et al. Acute allergic reaction and demonstration of specific IgE antibodies against alpha-1-protease inhibitor. *Eur Respir J* 1998; 12: 996–997

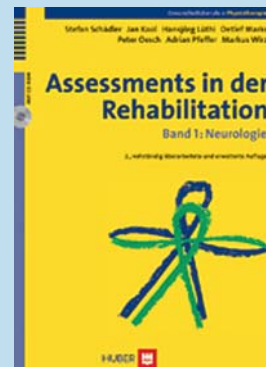
## Buchbesprechung

### Assessments in der Rehabilitation Band 3: Kardiologie und Pneumologie

Büsching G, Hilfiker R, Mangold F et al.

2009. Bern: Verlag Hans Huber. 336 S., 29,95 €

ISBN 978-3-456-84571-5



Der vorliegende Band ist der dritte in einer Reihe von Werken, welche praktische Anleitungen zum Assessment von Patienten im Rahmen physiotherapeutischer Behandlungen anbieten. Der erste Band befasst sich mit Assessments in der Neurorehabilitation (Schädler et al.) und der zweite mit Assessments in der muskuloskeletalen Rehabilitation (Oesch et al.).

In der ganzen Heilkunde gilt der Grundsatz, dass therapeutische Bemühungen nur dann sinnvoll sind, wenn ihr Nutzen irgendwie messbar ist. Besonders in der Rehabilitation von chronisch kranken und behinderten Menschen ist es von entscheidender Bedeutung, die physische und psychische Beeinträchtigung, an denen sie leiden und von denen sie mit therapeutischen Maßnahmen befreit werden sollen, so präzise wie möglich zu quantifizieren. Dies geschieht mit Testverfahren, welche Assessment genannt werden.

Das vorliegende Werk beschreibt rund 50 Assessment-Verfahren der kardiopulmonalen Rehabilitation. Das Spektrum reicht von der einfachen Blutdruckmessung nach Riva-Rocci über die komplexe Spiroergometrie bis zu Verfahren zur Diagnose von Angst und Depressivität. Alle diagnostischen Methoden werden nach dem gleichen, systematischen Schema konzipiert und praktisch anwendbar beschrieben: Hintergrunddiskussion, Praktikabilität, Zuverlässigkeit der Methode, Gültigkeit des Verfahrens, Empfindlichkeit, Beurteilung, Kommentar und Literaturauswahl. Gerade die Kapitel Zuverlässigkeit (Reliabilität), Gültigkeit (Validität) und Kommentar bestechen durch eine sorgfältige Auswahl und Kommentierung von Studien aus der internationalen Literatur, welche die beschriebenen Methoden und Verfahren wissenschaftlich geprüft haben. Leser, welche nicht gewohnt sind, die Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit von medizinischen Testverfahren wissenschaftlich zu beurteilen, werden in der Einleitung präzise und verständlich in dieses schwierige Gebiet eingeführt.

Die Lektüre von Abhandlungen zu medizinischen Tests wird oft durch die Verwendung unzähliger Abkürzungen beeinträchtigt. Nicht so in diesem Werk. Den Autoren sei gedankt, dass sie konsequent die Abkürzungen in einem Glossar am Schluss des Buches erklären.

Das Werk ist sorgfältig gestaltet und gehört in das Regal jeder Physiotherapeutin und jedes Physiotherapeuten, aber auch der Ärztinnen und Ärzte, welche sich mit Rehabilitation befassen. Bei einer nächsten Auflage sollte die Lektorierung sorgfältiger erfolgen; der Text enthält etwas viele Druckfehler; das Vorwort ist beinahe unleserlich.

Prof. Dr. med. Rolf A. Streuli, Bern