Substitutionstherapie bei α_1-Proteaseninhibitor-Mangel

N. Konietzko

1963 wurde von Laurell und Eriksson [1] der α_1-Antitrypsinmangel als erbliche Erkrankung erstmals beschrieben. Eine intensive Forschung auf epidemiologischer, klinischer und molekularbiologischer Ebene hat über die letzten 36 Jahre bedeutende Beiträge zum Verständnis dieser Erkrankung geliefert: zu den genetischen und molekularbiologischen Veränderungen, der Pathophysiologie des assoziierten Lungenemphysems, den unterschiedlichen Lebererkrankungen sowie den therapeutischen Möglichkeiten [2].

Wir wissen heute, dass der α_1-Proteiniaseninhibitor (α_1-Pi), früher als α_1-Antitrypsin bezeichnet, den wesentlichen Antiproteasenschutz der Lunge darstellt [3]. α_1-Pi bindet die vor allem aus Entzündungszellen freigesetzten Elastasen. Bei schwerem α_1-Pi-Mangel überwiegen Proteasen, mit der Folge der Destruktion von kollagenen und elastischen Fasern und der Entstehung eines Lungenemphysems bereits im dritten Lebensjahrzehnt. Betroffen sind Individuen mit einem schweren α_1-Pi-Mangel und entsprechend niedrigen Serumspiegeln (α_1-Pi im Serum < 11 µM). Der häufigste Phänotyp ist PIZZ. Heterozygote α_1-Pi-Merkmalträger (z.B. PIMZ) erkranken im allgemeinen nicht an einem vorzeitigen Lungenemphysem, haben jedoch gehäuft obstruktive Atemwegserkrankungen und Leberbeteiligung.

Durch intravenöse Gabe von humanem α_1-Pi-Konzentrat können die Spiegel sowohl im Serum wie auch in der Lunge von Patienten mit einem schweren α_1-Pi-Mangel in den Konzentrationsbereich eines heterozygoten α_1-Pi-Trägers gebracht werden. Nach den epidemiologischen Daten geht man von der Hypothese aus, dass dann mit keinem erhöhten Emphysemrisiko zu rechnen ist, der α_1-Pi-Spiegel also protektiv ist [4].

Bereits in den 80er Jahren gelang der Nachweis der biochemischen Wirksamkeit einer solchen Substitutionstherapie [3]. Sowohl in den USA als auch in Deutschland wurde daraufhin 1989 Prolastin HS, ein humanes α_1-Pi-Konzentrat aus gepooltem menschlichen Plasma, für die Therapie des schweren α_1-Pi-Mangels zugelassen. In Deutschland erhalten derzeit ca. 600 Patienten wöchentliche Infusionen mit Prolastin HS. Nebenwirkungen sind selten und passager, im Allgemeinen entsprechen sie den bei Infusion von Blutprodukten beobachteten (Abgeschlagenheit, Fieber, Übelkeit, Hautausschlag), in seltenen Fällen treten anaphylaktische Reaktionen auf [5]. Eine Virusübertragung (Hepatitis B, HIV), welche auf die Therapie zurückzuführen wäre, wurde nicht beobachtet.

In den letzten Jahren sind vier klinische Arbeiten erschienen, die sich mit der Frage beschäftigen, ob neben dem „biochemischen" Effekt auch ein „klinischer Nachweis" der Wirksamkeit einer Substitutionstherapie zu erbringen ist, also ob sich die Entwicklung des Emphysems verhindern oder wenigstens verlangsamen lässt. Es handelt sich dabei jeweils um eine deutsche, eine dänisch-deutsche, eine US-amerikanische und eine holländisch-dänische Studie. Bis auf die letztgenannte sind alle nicht randomisiert. Ziel aller Studien war, zu vergleichen, ob die Progredienz des Lungenemphysems, gemessen am jährlichen Abfall des Atemstoßes (ΔFEV_1/Jahr) sich verlangsamen oder verhindern lässt.

In der deutschen Studie [6] wurden 443 Patienten mit schwerem α_1-Pi-Mangel (< 11 mmol), zumeist PIZZ, über 3 Jahre mit Prolastin substituiert und die Ergebnisse der so behandelten Patienten mit einem historischen Kollektiv verglichen. Es fand sich eine Verlangsamung im Abfall der FEV_1 bei der behandelten Gruppe, verglichen mit dem historischen Kollektiv, die Differenz war jedoch nicht signifikant.

In der dänisch-deutschen Studie [7] wurden 198 substituierte deutsche Patienten verglichen mit 97 nicht substituierten aus Dänemark, alle 295 Patienten hatten ein Lungenemphysem bei einem Phänotyp PIZZ mit schwerem α_1-Pi-Mangel. Auch hier fand sich eine Verlangsamung im Abfall der FEV_1 in der behandelten Gruppe gegenüber der unbehandelten, der Effekt war bei Patienten mit mittelschwerem Emphysem signifikant.

In der US-amerikanischen Studie wurden 277 Patienten unter Substitutionstherapie mit 650 unbehandelten verglichen. Dabei fand sich eine signifikante Verminderung der Mortalität unter Therapie und – ebenso wie in der dänisch-deutschen Studie – ein verminderter Abfall der FEV_1 in der behandelten Gruppe bei Patienten mit mittelschwer ausgeprägtem Emphysem [8].

In der holländisch-dänischen Studie, der einzigen randomisierten, wurden 56 Patienten über drei Jahre untersucht, die Hälfte mit α_1-Pi-Konzentrat substituiert, die andere Hälfte mit Albumin. Dabei fand sich keine Differenz bei der Lungenfunktion, dagegen war der Verlust an Lungengewebe, abgeschätzt über ein quantifiziertes Computertomogramm des

Pneumologie 2001; 55: 1 – 3
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

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

Thorax, geringer bei den behandelten Patienten. Das Ergebnis verfehlte knapp die Signifikanzgrenze [9].

Fasst man das Ergebnis der Studien zusammen, so lässt sich festhalten, dass nur eine der vier randomisiert und plazebokontrolliert war, alle anderen nicht. Leider war gerade diese eine, die holländisch-dänische Studie aus statistischer Sicht viel zu klein („underpowered"). Sie zeigte aber, dass das Computertomogramm des Thorax ein besserer Verlaufsparameter ist als die Lungenfunktion. In der deutsch-dänischen Studie ist kritisch anzumerken, dass die Patienten sich aus zwei unterschiedlichen nationalen Registern rekrutierten, wenn auch die Rauchgewohnheiten, das Alter, das Geschlecht, die Lungenfunktion und die Selektionskriterien vergleichbar waren. Auch bei der US-amerikanischen Studie gibt es kritische Anmerkungen, u. a. war die Indikation zur Substitutionstherapie dem behandelnden Arzt überlassen, und die Substitution erfolgte nicht standardisiert, sondern teilweise wöchentlich, 2-wöchentlich und 4-wöchentlich mit entsprechend erhöhten Dosen. Bei dem Fehlen geeigneter Verlaufsparameter und den großen Patientenkollektiven, die für eine placebokontrollierte Studie erforderlich sind (minimal 2 × 147 Patienten über 4 Jahre) ist derzeit fraglich, ob sich die Datenlage in den nächsten 10 Jahren verbessern wird [10].

Trotz dieser kritischen Einlassungen muss festgehalten werden, dass die Datenlage bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Lungenfunktion (FEV_1 30 – 65 % des Sollwertes) bezüglich Substitutionstherapie relativ gut ist: Sowohl die deutsch-dänische wie auch die US-amerikanische Untersuchung zeigen übereinstimmend einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf den Abfall des FEV_1 zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten. Zudem wies die amerikanische Studie eine signifikant verminderte Mortalität dieser Patientengruppe aus. Schwierig zu beurteilen ist die Wirksamkeit der Therapie bei Patienten mit nicht oder nur leicht eingeschränkter Lungenfunktion. In diesem Kollektiv war die Zusammensetzung heterogen und die Zahl klein. Dagegen konnte bei Patienten mit schwerer Lungenfunktionseinschränkung (FEV_1 < 30 % des Sollwertes) weder in der dänisch-deutschen noch in der amerikanischen Studie ein Einfluss auf die Lungenfunktion (ΔFEV_1) festgestellt werden. Das muss nicht unbedingt gegen einen Therapieeffekt in dieser Untergruppe sprechen, da die Lungenfunktion möglicherweise bei diesem Schweregrad der ungeeignete Parameter ist. Trotzdem fehlt bei den Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem jegliche Evidenz, dass die Substitutionstherapie hilfreich ist.

Obwohl das Datenmaterial, das zur Frage der klinischen Wirksamkeit einer Substitutionsbehandlung mit α_1-Pi-Konzentrat bei Patienten mit schwerem α_1-Pi-Mangel derzeit vorliegt, noch nicht den geforderten Grad einer „Evidenz basierten Medizin" erreicht, lassen sich Empfehlungen ableiten, die unseren bestmöglichen Erkenntnisstand berücksichtigen:

Patienten mit schwerem α_1-Pi-Mangel (α_1-Pi im Serum < 11 µM) sollten einer Substitutionstherapie zugeführt werden, sofern ein Lungenemphysem funktionsanalytisch (FEV_1 nach Bronchospasmolyse < 65 % Sollwert) nachgewiesen ist. Auch bei normaler Lungenfunktion kann eine Substitutionstherapie indiziert sein, wenn der Prozess der Erkrankung, messbar an einer erheblichen Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV_1 < 120 ml/Jahr) über die letzten Jahre beobachtet wird oder die Zahl der Exazerbationen, insbesondere bei begleitenden Bronchiektasen, gehäuft ist (mehr als 3 – 4 antibiotikabedürftige Episoden pro Jahre) [11].

Bei Patienten mit mittelschwer ausgeprägtem Lungenemphysem und moderater Lungenfunktionseinschränkung (FEV_1 > 30 – 65 % des Sollwertes) sollte eine wöchentliche Infusionstherapie mit 60 mg/kg Körpergewicht eingeleitet und konsequent fortgeführt werden. Ausschlusskriterien sind fortgesetztes Rauchen und ein kompletter IgA-Mangel sowie Unverträglichkeit von Blutprodukten.

Bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem und schlechter Lungenfunktion (FEV_1 < 30 % des Sollwertes) ist die Substitutionstherapie mit α_1-Pi-Konzentrat nicht generell zu empfehlen, eine bereits laufende sollte jedoch fortgesetzt werden. Ein Sonderfall besteht bei lungentransplantierten Patienten mit schwerem α_1-Pi-Mangel, diese sollten zumindest in Zeiten vermehrter Elastasebelastung (Atemwegsinfekte, Abstoßungsreaktion) mit α_1-Pi-Konzentrat substituiert werden [5].

Die Infusionsbehandlung mit Prolastin HS ist wöchentlich in einer Dosierung von 60 mg/kg Körpergewicht erforderlich, andere Therapieregime haben sich nicht bewährt und weisen Lücken im „protektiven Spiegel" auf [4]. Zu beachten ist, dass der α_1-Pi-Serumtalspiegel, d. h. der Wert unmittelbar vor der nächsten Infusion, am 7. Tag über 35 % des Sollmittelwertes (> 15 mmol, entsprechend 70 mg/dl, nephelometrisch) liegt.

Eine Alternative zur i. v. Substitution könnte in Zukunft die inhalative Therapie sein. Eine Studie mit transgenem α_1-Pi-Konzentrat steht kurz vor dem Start. Kombinationen mit Antioxidanzien zum Schutz der Antiproteasen gegen oxydative Inaktivierung oder die gezielte Substitution bei Exazerbationen mit Entgleisung der Antiproteasen-/Proteasen-Imbalance sind weitere hochaktuelle klinische Fragestellungen, die sich – auch im Hinblick auf die beklagenswerten Engpässe bei der Produktion von Prolastin – geradezu aufdrängen [11].

Literatur

[1] Laurell C-B, Eriksson S. The electrophoretic α_1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficency. Scand J Clin Lab Invest 1963; 15: 133 – 140

[2] Wewers MD, Casolaro MA, Seller SE et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. N Engl J Med 1987; 316: 1055 – 1062

[3] Gadek JE, Klein HG, Holland PV et al. Replacement therapy of alpha-1-antitrypsin deficiency. N Clin Invest 1981; 68: 1158 – 1165

[4] Wencker M. Was ist gesichert in der Substitutionstherapie mit humanem α_1-Proteasen-Inhibitor?. Medizinische Klinik, Urban & Vogel, München 1999; 94: 137 – 139 (Nr. 3)

[5] Wencker M, Banik N, Buhl R et al. Long-term treatment of α-antitrypsin deficieny-related pulmonary emphysema with human α_1-antitrypsin. Eur Respir J 1998; 11: 428 – 433

[6] World Health Organisation. Alpha-1-antitrypsin deficiency. WHO 1997; 75: 397 – 415

[7] Seersholm N, Wencker M, Banik N. Does α_1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV_1 in patients with

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

severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency?. Eur Respir J 1997; 10: 2260 – 2263
[8] The Alpha-1-Antitrypsin Deficency Registry Study Group. Survival and FEV_1 decline in individuals with severe deficiency of α_1-antitrypsin. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1468 – 1472
[9] Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F et al. A randomised clinical trial of α_1-antitrypsin augmentation therapy. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1468 – 1472
[10] Hutchinson DCS, Hughes MD. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy: will its efficacy ever be proved?. Eur Respir J 1997; 10: 2192 – 2193
[11] Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin deficency: what next?. Thorax 2000; 55: 614 – 618

Prof. Dr. N. Konietzko

Ärztlicher Direktor der Ruhrlandklinik
Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
Tüschener Weg 40
45239 Essen

BUCHBESPRECHUNGEN

E. P. Fischer: **Leonardo, Heisenberg & Co.** Eine kleine Geschichte der Wissenschaft in Porträts. 359 S., 41 Abb. Piper Verlag, München, 2000. Geb. DM 38,–/öS 277,–/sFr 35,–. ISBN 3-492-02942-1

Nach seinem Bestseller „Aristoteles, Einstein & Co." (1955), in dem E. P. Fischer Persönlichkeiten der Physik, von der Antike bis zur Gegenwart in ihren Eigenheiten, ihr Leben und Gesamtwerk vorgestellt hat, proträtiert er nun 20 ausgewählte Wissenschaftler/innen.

Er spannt den Bogen von „Leonardos Welt" (Leonardo da Vinci und der Astrologe Gerolamo Cardano) bis zur heute fast vollständigen Genomanalyse („Basispaar und Basenpaare" – Francis Crick und James D. Watson), die Wissenschaft und Politik in einen „Gen-Rausch wie -Angst" versetzt; von der „mannigfaltigen Mathematik" (David Hilbert: „die Mathematik erklärt auch die Physik und Chemie"; der „Kybernetik"-Norbert-Wiener; Alan Turing: „denkende Maschinen") bis zum „Quartett der Quanten" (Planck, Heisenberg, Schrödinger, Pauli). „Innere Zwecke und äußere Ziele" verkörpern Leibniz (der Glaube an universale Zeichen), Alexander von Humboldt (die innere Notwendigkeit der Wissenschaft) und Carl Friedrich Gauß (Suche nach innerer Vollkommenheit). „Leben und Erkenntnis" repräsentieren der Psychologe Jean Piaget und der „Graugans"-Konrad-Lorenz. Den „Weg der Frauen in der Wissenschaft" zeigt Fischer an den Beispielen von Maria Sibylla Merian (Wechselspiel von Wissenschaft und Kunst; 1647 – 1717); der Mathematikerin Sofia Kowlewskaja (1850 – 1891); Emmy Noether (Bedeutung der Symmetrie in der modernen Algebra; 1882 – 1935) und der englischen Chemie-Nobelpreisträgerin (1964) Dorothy Hodgkin.

Viele der hier vorgestellten Persönlichkeiten sind uns zwar dem Namen nach bekannt – von ihren Eigenheiten, ihrem Gesamtwerk und Leben wissen wir – von Ausnahmen abgesehen – so gut wie nichts (einige wenige vielleicht etwas!): Fischer lässt uns nun an Denken, Positionen, Motiven und Erfolgen der Zwanzig teilnehmen.

Eine Zeittafel, Hinweise zur Literatur und ein Personenregister runden ein lesenswertes Buch ab, das in der feuilletonistischen Art der Darstellung Unterrichtung und Lesegenuss in einem verbindet.

H. S. Fuchs, Bad Godesberg

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