

U. Hebenstreit, J. Bickhardt, W. Matthiessen

Lungenemphysem auf dem Boden eines Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Mangels in Sachsen

Fachkrankenhaus Coswig
Zentrum für Pneumologie
und Thoraxchirurgie

Zusammenfassung:

Der Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Mangel gehört zu den häufigsten Erbkrankheiten in unserer Bevölkerung. Bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und Lungenemphysem liegt er in circa zwei Prozent zugrunde. In diesen Fällen kommt es zu einer proteolytischen Zerstörung des Lungengewebes, Entstehung eines basal betonten Lungenemphysems und sekundär oft schwer eingeschränkter Lungenfunktion. Eine ursächliche Behandlung ist derzeit nicht verfügbar. Die lebenslange wöchentliche Substitution mit humanem Alpha-1-Proteinaseinhi-

ditor soll die Progredienz der Emphysementwicklung und die resultierende Lungenfunktionseinschränkung aufhalten. In einer Fragebogenaktion wurden Allgemeinmediziner, Internisten und Pneumologen in Sachsen zu den von ihnen betreuten Patienten mit Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Mangel befragt.

Schlüsselwörter:

Obstruktive Atemwegserkrankung – Lungenemphysem – Alpha-1-Proteinaseinhibitor

1. Einleitung

Das Lungenemphysem ist definiert als eine durch Destruktion hervorgerufene irreversible Überblähung distal der Bronchioli terminales. Es stellt die Haupttodesursache bei circa zehn Prozent der an obstruktiven Atemwegserkrankungen Verstorbenen dar (Wencker, Konietzko, 1999). Der Alpha-1-Proteinaseinhibitor (Alpha-1-PI) stellt einen der wichtigsten Proteinaseinhibitoren dar mit circa 90 Prozent antiproteolytischer Kapazität im tiefen Respirationstrakt (Wencker, 1998). Aufgrund der Imbalance des Protease-/Antiproteasegleichgewichts kommt es beim Alpha-1-PI-Mangel zu einer proteolytischen Zerstörung des Lungengewebes, Entstehung eines basal betonten Emphysems und sekundär oft schwer eingeschränkter Lungenfunktion (Vogelmeier, 1992).

Der Alpha-1-PI-Mangel beruht auf einem autosomal kodominanten Gendefekt. Durch Mutation am Alpha-1-PI-Gen ent-

stehen Mutanten mit unterschiedlicher Enzymaktivität und unterschiedlicher Freisetzung aus ihren Entstehungsorten, den Hepatozyten. Es sind 25 phänotypische Varianten des Alpha-1-PI-Gens durch Mutation am langen Arm des Chromosoms 14 in der Position q 31-32 bekannt. Eine Charakterisierung ist über Elektrophorese und isoelektrische Fokussierung möglich. Die Bezeichnung erfolgt nach der Wanderungsgeschwindigkeit in der Elektrophorese, wobei folgende Abkürzungen verwandt werden: F=fast, M=medium, S=slow, Z=zero, 0=null. Die mutierten S- und Z-Varianten werden kaum sezerniert. Homozygote Pi00-Träger weisen immer, homozygote PiZZ-Träger fast immer und heterozygote PiSZ- sowie PiZO-Träger oft ein Emphysem auf. Die Pi-ZZ-Variation ist in circa 20 Prozent mit einer Leberzirrhose vergesellschaftet. Auch bei der heterozygoten PiMZ-Variation liegen gehäuft obstruktive Atemwegs-

erkrankungen und eine Leberbeteiligung vor (Berg, Erikson, 1972).

Die Therapie ist aufgrund der morphologisch irreversiblen Veränderungen schwierig. Bei reversibler obstruktiver Komponente sind Spasmolytika, insbesondere Vagolytika, indiziert. Des weiteren können Theophyllin und in Einzelfällen auch inhalative oder systemische Steroide wirksam sein. Bei bakteriellen Exacerbationen im vorgeschädigten bronchopulmonalen System muss konsequent antibiotisch und unterstützend physiotherapeutisch behandelt werden. Bei fortschreitender respiratorischer Insuffizienz ist eine Sauerstoff-Langzeittherapie indiziert. Bei circa zwei Prozent aller Emphysematiker liegt ein Alpha-1-PI-Mangel mit gestörtem Proteasen-/Antiproteasen-Verhältnis der Erkrankung ursächlich zugrunde. In Deutschland wird die Prävalenz mit 8000 bis 12000 homozygoten Merkmalsträgern eines Alpha-1-PI-Man-

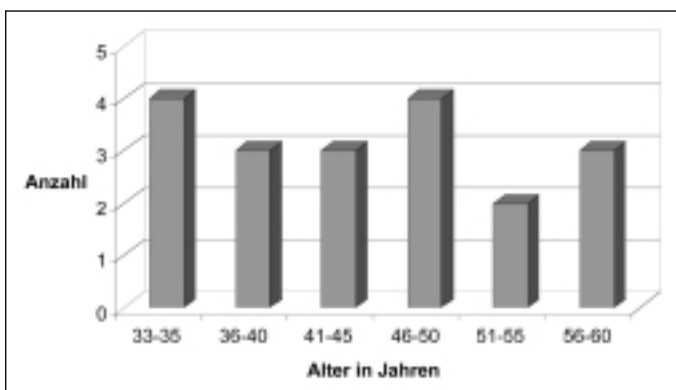


Abbildung 1: Alter bei Diagnose. Die Manifestation der Erkrankung lag zwischen der dritten und fünften Lebensdekade.

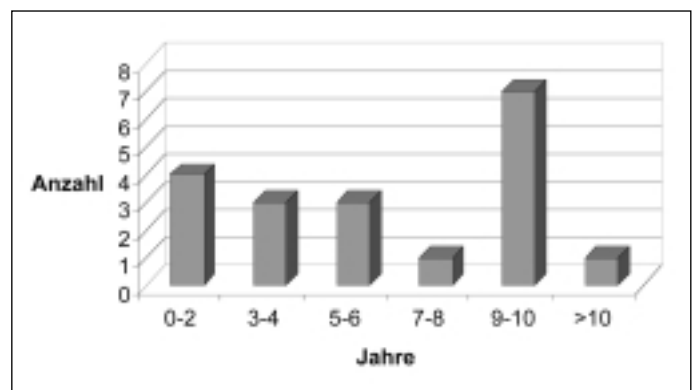


Abbildung 2: Dauer der Beschwerden mit Husten, Dyspnoe, FEV1-Abfall und Emphysemzeichen vor Diagnosestellung. Über 40 Prozent der Patienten hatten mehr als neun Jahre Symptome bis die Diagnose gestellt wurde.

gel-Emphysems geschätzt. Erkannt sind davon circa 600-800 (Köhnlein, Klein, Welte, 1999). Diese sind im Deutschen Register für Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Mangel erfasst (Adresse: Prof. Dr. med. N. Konietzko, Ruhrlandklinik, Tüschener Weg 40, 45239 Essen, Tel.: 0201/433-01). Das Therapieziel beim Lungenemphysem auf dem Boden eines Alpha-1-PI-Mangels ist die Verhinderung der Emphysempression möglichst im Frühstadium.

Ziel unserer Untersuchung war es, die Häufigkeit eines behandelten Alpha-1-PI-Mangels in Sachsen, eventuelle Defizite in der Betreuung der betroffenen Patienten und die Effekte der Prolastinsubstitutionsbehandlung retrospektiv zu erfassen.

2. Methode

Anhand einer anonymisierten Fragebogenaktion wurden Allgemeinmediziner, Internisten und Pneumologen in Sachsen zu den von ihnen betreuten Patienten mit Alpha-1-PI-Mangel befragt. Dabei wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen eine Phänotypisierung durchgeführt wurde und die die Typen PiZZ, PiSZ und PiZ0 aufwiesen. Patienten mit dem Phänotyp Pi00 wurden zum Erhebungszeitpunkt in Sachsen nicht erfasst.

3. Ergebnisse

Es wurden neunzehn phänotypisierte Patienten gefunden. Die Phänotypisierung wies sechzehn PiZZ-, zwei PiSZ- und einen PiZ0-Träger auf. Die Geschlechts-

verteilung erbrachte siebzehn männliche und zwei weibliche Merkmalsträger. Derzeit werden nur neun der neunzehn Patienten mit Alpha-1-PI substituiert. Die Substitutionsbehandlung wird ärztlicherseits überwiegend als effektiv bewertet mit einer Stabilisierung der Lungenfunktion und Reduzierung der Infektraten. Von den betroffenen Patienten wird sie akzeptiert.

Auffallend ist der relativ späte Diagnosezeitpunkt bei der Hälfte der Patienten. Die FEV1-Werte können als Maßstab für den möglichen Progreß der Erkrankung bzw. die Effektivität der Therapie angesehen werden. Diese Werte waren nur für acht von neunzehn Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose

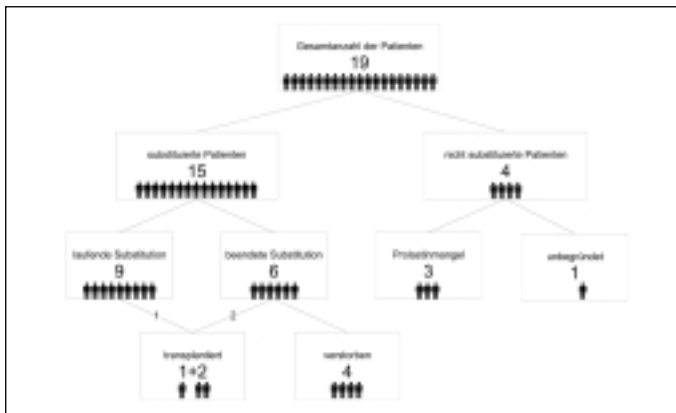


Abbildung 3: Therapie zusätzlich zur symptomatischen Behandlung

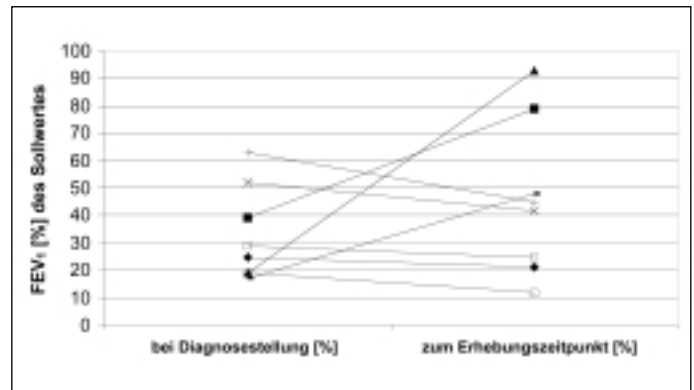


Abbildung 4: Änderung der verfügbaren FEV1-Werte bei Diagnosestellung und zum Erhebungszeitpunkt

sowie zum Erhebungszeitpunkt verfügbar. Drei der in Abbildung 4 dokumentierten Patienten wiesen einen FEV1-Anstieg auf. Eine statistische Auswertung erscheint angesichts der kleinen Stichprobe nicht sinnvoll.

4. Diskussion

4.1. Krankheitsbild

Das auf dem Boden eines Alpha-1-PI-Mangels beruhende Lungenemphysem ist ein panlobuläres durch Destruktion der pulmonalen Sekundärlobuli der Unterlappen basal betontes Emphysem. Sind Bronchien und Bronchiolen beteiligt, kann es zur sekundären Bronchiektasenbildung kommen, die wiederum eine Prädisposition für rezidivierende Infekte darstellt. Überproportional häufig sind Raucher betroffen, da durch das Rauchen Oxidantien frei werden, die noch vorhandenen Alpha-1-PI inaktivieren und einen Anstieg von proteolytisch wirkenden neutrophilen Elastasen im Lungengewebe bewirken. Führende Symptome sind wie auch bei anderen obstruktiven Lungenerkrankungen Husten, Dyspnoe und verstärkte Infektneigung insbesondere bei gleichzeitig bestehender Bronchiektasie. Die Manifestation dieses Emphysemtyps liegt in der dritten bis vierten Lebensdekade, wobei Raucher früher symptomatisch werden. Die mediane Überlebenszeit wird mit 50 Jahren angegeben (Konietzko, Contzen, Denker, 1996).

Diagnostik

Die Diagnostik umfasst die Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen, die Lungenfunktionsprüfung notwendigerweise mittels Bodyplethysmographie zur Bestimmung des Ausmaßes der Obstruktion und Überblähung sowie zur Verlaufsbeurteilung des FEV1-Wertes. Mittels Echokardiographie und Rechtsherzkathetermessung kann das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie geprüft werden. Blutgasanalyse und Sauerstoffeffektivitätsprüfung müssen bei der Frage nach einer nötigen Sauerstofflangzeittherapie hinzugezogen werden. Letztlich sollte bei erniedrigtem Alpha-1-PI-Spiegel im Serum – nephelometrisch oder durch Radioimmundiffusion bestimmt – eine Phänotypisierung erfolgen, die auch Blutsverwandte ersten Grades einbezieht. Neuere Studien belegen, dass das Computertomogramm des Thorax mit HR-Schichtung einen besseren Verlaufsparemetrisch als die Lungenfunktionsprüfung darstellt, um unter Substitutionsbedingungen das Ausmaß des Emphysems, dessen Fortschreiten oder Stagnieren zu beurteilen (Konietzko, 2001).

Therapie

Die Indikation zur Substitution ist gegeben bei einem Alpha-1-PI-Spiegel von <80 mg/dl im Serum, einem FEV1-Wert <65 Prozent, >30 Prozent des Sollwertes oder einem jährlichen FEV1-Abfall von

120 ml. Angestrebt wird ein schützender Schwellenwert von 80 mg/dl. Dieser ist durch eine wöchentliche Infusionsbehandlung mit Prolastin HS (bislang einziges zugelassenes Produkt) in einer Dosierung von 60 mg/kg Körpergewicht zu erreichen. Der Serumtalspiegel unmittelbar vor der nächsten Substitution sollte dabei über 35 Prozent des Sollwertes liegen.

Internationale Studien in Deutschland, Dänemark, Holland und den USA haben in den letzten Jahren belegt, dass durch eine Substitutionsbehandlung eine Verlangsamung des FEV1-Abfalles insbesondere beim mittelschwer ausgeprägten Alpha-1-PI-mangelassoziierten Lungenemphysem bzw. eine Reduktion des Verlustes an Lungenparenchym zu erzielen ist (nach Konietzko, 2001).

Fortdauerndes Rauchen, dekompensiertes Cor pulmonale, selektiver IgA-Mangel oder Unverträglichkeit gegenüber Eiweiß- und Blutprodukten stellen Kontraindikationen zur Substitutionsbehandlung dar. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos und des schwereren Verlaufs im Falle einer Infektion werden Grippe- und Pneumokokkenschutzimpfungen bei der untersuchten Patientenkollektive empfohlen. Die jährliche Grippeimpfung hat in unserer Erhebung bei Patienten und behandelnden Ärzten eine höhere

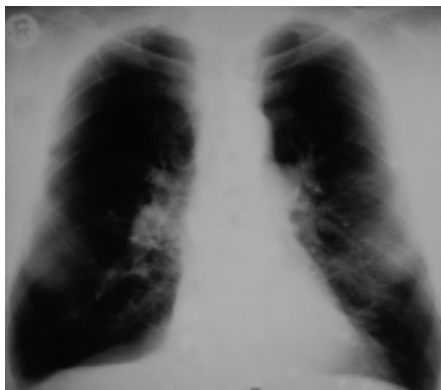


Abbildung 5: Röntgen-Thoraxaufnahme (p.a.) eines 45-jährigen Patienten mit Alpha-1-PI-Mangel-empysem

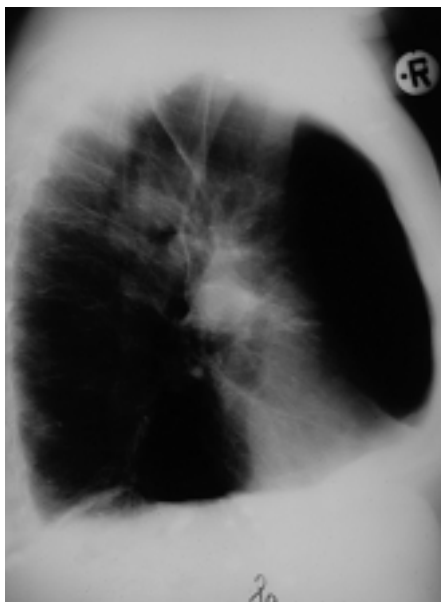


Abbildung 6: Röntgen-Thoraxaufnahme seitlich eines 45-jährigen Patienten mit Alpha-1-PI-Mangel-empysem

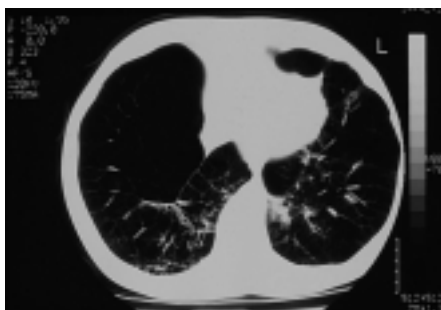


Abbildung 7: Computertomographie des Thorax: basal betontes Lungenempysem mit Zerstörung des Lungenparenchyms, rechts stärker ausgeprägt

Akzeptanz als die Pneumokokkenschutzimpfung. Die Gripeschutzimpfung wurde bei neun Patienten, die Pneumokokkenschutzimpfung bei sechs Patienten durchgeführt. Da Infektexacerbationen zu einem großen Teil auch durch Pneumokokkenstämmen mit eigenständiger Protease sekretion verursacht sind, sollte der Pneumokokkenschutzimpfung und einer Boosterung nach fünf bis sechs Jahren mehr Beachtung beigemessen werden (Schaberg, 2000).

Die für eine Substitutionsbehandlung mit humanem Alpha-1-PI geforderte Nikotinabstinenz war bei den von uns untersuchten Patienten strikt.

Probleme

Angesichts des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen, sollten die Ein- und Ausschlusskriterien für die kostenintensive lebenslang nötige intravenöse Substitutionsbehandlung streng beachtet werden. Bei klarer Indikation sollte die Substitution frühzeitig begonnen werden, um das Fortschreiten des Emphysems und die damit verbundene Verschlechterung der Lungenfunktion mit letztlich immer kostenintensiverer Behandlung hinauszuzögern. Aufgrund der hohen jährlichen Therapiekosten von ca. 50.000 EURO bei einer wöchentlichen

Substitution sollten die zu substituierenden Patienten im Sinne einer „Praxisbesonderheit“ unabhängig vom Praxisbudget behandelt werden.

Die individuelle Patientenführung durch den behandelnden Arzt stellt ebenso einen wichtigen Bestandteil des Therapiekonzeptes dar, um die Compliance der Patienten auf lange Sicht zu erhalten. Hierzu gehört auch das beständige Ermuntern zur Einhaltung der strikten Nikotinabstinenz. Angesichts der Lieferschwierigkeiten für Prolastin seitens des Herstellers, der den aktuellen Bedarf an humanem Alpha-1-PI-Konzentrat aus gepooltem menschlichen Plasma bei derzeit weltweit ca. 3000 zu substituierenden Patienten momentan nicht decken kann, sind Studien zum Einsatz einer inhalativen Substitutionstherapie hochaktuell (Konietzko, 2001).

4.2. Schlussfolgerung für Sachsen

Nach dem in der Literatur angegebenen Vorkommen des Alpha-1-PI-Mangels von etwa zwei Prozent aller Emphysematiker muss in Sachsen von einer erheblichen Anzahl nicht diagnostizierter Fälle ausgegangen werden.

Seit 1993, punktuell auch bereits früher, wird in Sachsen die Prolastinsubstitution

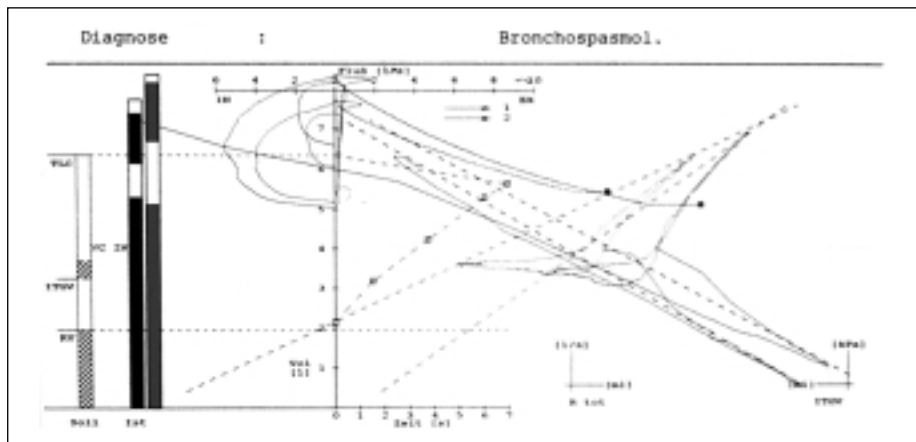


Abbildung 8: Bodyplethysmographie: fixierte schwere Obstruktion und Überblähung ohne spasmolytischen Effekt durch Formoterol

durchgeführt. Die Therapie entspricht den Empfehlungen der WATL (Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen).

Patienten mit diagnostiziertem Alpha-1-PI-Mangel profitieren von einer intensivierten Behandlung. Durch die engmaschige Betreuung können Infekte frühzeitig erfasst und konsequent behandelt sowie die antiobstruktive und symptomatische Therapie optimal gestaltet werden. Letztlich lässt sich an den von uns untersuchten Patienten in einigen Fällen überraschenderweise eine Besserung der

FEV1-Werte nachweisen. Grund dafür war eine optimierte antiobstruktive Therapie sowie die erfolgreiche Lungentransplantation in zwei Fällen. Die Fortsetzung der Alpha-1-PI-Substitution erscheint uns sinnvoll, wenn bei einseitiger Transplantation einem progredienten Mediastinalshifft vorgebeugt werden soll oder wenn weiter gehäuft respiratorische Infekte bestehen. Für vergleichende Aussagen zum jährlichen FEV1-Abfall bezogen auf die Kohorte einer Normalbevölkerung ist die Anzahl der retrospektiv untersuchten Patienten zu klein. Kontrollen mittels Computertomographie

des Thorax zur Verlaufsbeurteilung der pathologischen Lungengerüstveränderungen und regelmäßiger Messung der mittleren Abschwächwerte liegen für die untersuchten Patienten leider nicht vor. Beschwerden mit Dyspnoe, Husten, FEV1-Abfall und Emphysemzeichen bestanden bei den ausgewerteten Patienten zwischen drei und bis zu zehn Jahren vor der Diagnosestellung, die zwischen dem 33. und 59. Lebensjahr erfolgte. Ärztlicherseits wird die Behandlung überwiegend als effektiv bewertet, von den Patienten wird sie akzeptiert.

Verbesserungswürdig ist der Einsatz der konsequenten Pneumokokkenschutzimpfung bei dem für Infektionen gefährdeten Patientenkollekt.

Abschließend wird festgestellt, dass bei allen jüngeren Patienten mit einem obstruktiven Lungenemphysem, insbesondere bei gleichzeitigem Nikotinkonsum ein Lungenemphysem auf dem Boden eines Alpha-1-PI-Mangels differentialdiagnostisch erwogen werden muss.

Literatur bei der Verfasserin:

Anschrift der Verfasserin:
Dr. med. Uta S. Hebenstreit
Fachkrankenhaus Coswig,
Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
Neucoswiger Str. 21, 01640 Coswig