

Alpha-1 - Antitrypsinmangel

Was ist Alpha-1-Antitrypsinmangel?

Der Alpha-1-Antitrypsinmangel (AAT-Mangel), der 1963 erstmals beschrieben wurde, ist eine der häufigsten rezessiven Erbkrankheiten in der weißen Bevölkerung, die zu Lungen- und Lebererkrankungen führen kann. Ihre Hauptmanifestation ist das früh auftretende Emphysem. Im Gegensatz zu der häufigeren Form des Emphysems, die bei ansonsten gesunden Personen nach jahrelangem Rauchen zu beobachten ist, tritt das AAT-Mangel-Emphysem in einem sehr viel jüngeren Alter und nach einer weniger langen Belastung der Lunge mit Zigarettenrauch auf. Es entwickelt sich bei Rauchern bereits im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt und bei Nichtrauchern etwa zehn Jahre später.

AAT wird von einem Gen auf dem Chromosom 14 codiert. Dieses Gen ist polymorph, und seine Allele werden als normal (M), defekt (Z, S) oder null klassifiziert. Menschen mit den Phänotypen null-null, Z-null oder ZZ haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung der Krankheit. Der Gendefekt verändert die Konfiguration des AAT-Moleküls und verhindert dessen Freisetzung aus Leberzellen in den Blutkreislauf. Die verminderten Serumspiegel führen zu niedrigen Konzentrationen in der Lunge, wo AAT normalerweise als Schutzenzym dient.



Die wichtigste biochemische Aktivität des AAT-Moleküls richtet sich gegen verschiedene Proteasen, wie z.B. Trypsin, Elastase, Proteinase 3 und Cathepsin G, die bei Krankheiten oder Exposition gegenüber Schadstoffen von weißen Blutkörperchen, den so genannten neutrophilen Granulozyten, freigesetzt werden. Deshalb wäre Alpha-1-Antitrypsin die genauere Bezeichnung für die Substanz. Ärzte und Patienten bezeichnen die Krankheit jedoch meist als AAT-Mangel.

Der resultierende Überschuss an Proteasen in der Lunge zerstört die Alveolarwände und verursacht dadurch ein Emphysem. Schätzungen zufolge liegt bei etwa einem bis drei Prozent der Patienten mit diagnostizierter chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ein AAT-Mangel vor. Eine langsam fortschreitende Dyspnoe ist das Hauptsymptom, doch viele Patienten zeigen anfänglich Symptome wie Husten, pfeifendes Atmen und Auswurf. Wie bei anderen Emphysemformen macht sich die Dyspnoe beim AAT-Mangel zunächst nur bei starker körperlicher Anstrengung bemerkbar. Über Jahre hinweg schränkt sie schließlich bereits die leichtesten körperlichen Aktivitäten ein.

Außerdem kann die Ansammlung von überschüssigem AAT in Leberzellen auch zur Zerstörung der Zellen und schließlich zu klinisch manifesten Lebererkrankungen führen. Der Enzymmangel besteht bereits von Geburt an und kann eine ungewöhnliche Ursache für eine Neugeborenenengelbsucht darstellen. Außerdem kann sich der AAT-Mangel bei Kindern und Erwachsenen als Leberzirrhose oder Leberversagen äußern, und er ist die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation bei Kindern.

Wer ist von Alpha-1-Antitrypsinmangel betroffen?

Der AAT-Mangel ist in allen Bevölkerungsgruppen festzustellen, tritt jedoch vorwiegend bei Menschen nordeuropäischer und iberischer Abstammung auf. In allen weißen Bevölkerungen weltweit finden sich ähnliche Häufigkeitsraten; bei einer geschätzten Genhäufigkeit von defekten AAT-Allelen von 120 Millionen und 3,5 Millionen Betroffenen. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind in Europa etwa 100.000 Menschen vom AAT-Mangel betroffen, doch bei etwa 90% dieser Patienten ist die Krankheit noch unerkannt.

In den USA ist der AAT-Mangel eine der drei häufigsten tödlichen genetisch bedingten Krankheiten in der erwachsenen weißen Bevölkerung, von der einer von 3000-5000 Einwohnern betroffen ist (die anderen beiden sind die Mukoviszidose und das Down-Syndrom). An einem schweren AAT-Mangel leiden schätzungsweise 100.000 Menschen, und etwa 25 Millionen Menschen sind Träger mindestens eines defekten Gens.

Andere ethnische Gruppen als Weiße sind weniger häufig betroffen. Es besteht keine erhöhte Häufigkeit bei einem der beiden Geschlechter. Frauen und Männer sind vielmehr gleichermaßen betroffen. Die spezifischen Morbiditäts- und Mortalitätsraten sind nicht bekannt. Nicht alle Patienten mit homozygotem AAT-Mangel entwickeln ein symptomatisches Emphysem oder eine Leberzirrhose, doch bei den Patienten mit symptomatischer Erkrankung ist die Mortalitätsrate hoch.

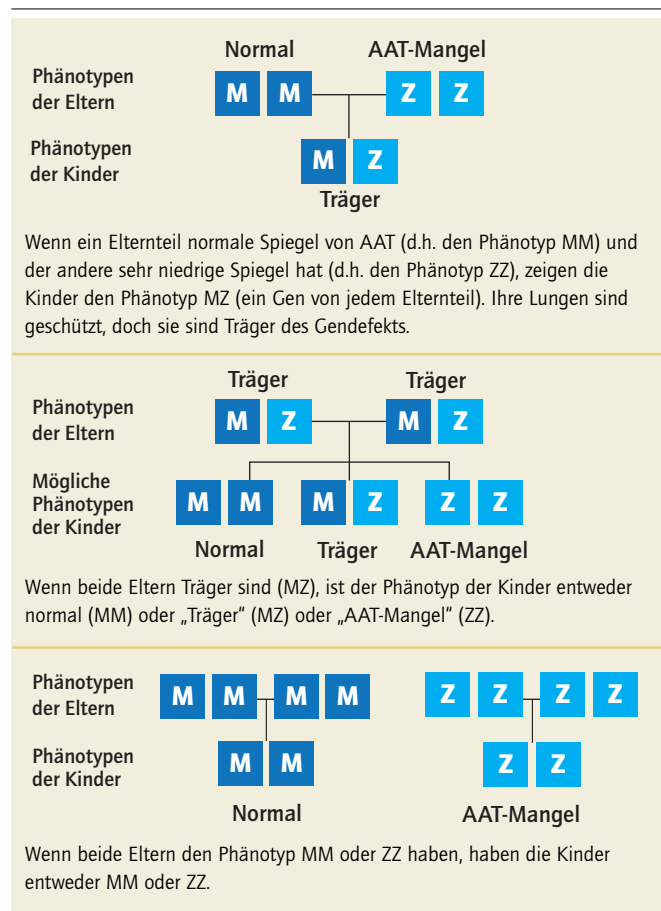
Aktuelle Therapien

Zur Verbesserung der Lungenfunktion werden kurz wirksame Betarezeptorenblocker und anticholinerge Bronchodilatoren verabreicht. Dosieraerosole sind die bevorzugte Methode der Verabreichung. Orale Corticosteroide bleiben akuten Verschlimmerungen mit vermehrtem Husten und Auswurf vorbehalten und sind auf kurze Behandlungen über ein bis zwei Wochen beschränkt. Bei allen akuten Verschlimmerungen mit eitrigem Auswurf wird eine frühzeitige Antibiotikatherapie empfohlen. Eine aggressive Behandlung von Infektionen kann dazu beitragen, die zusätzliche Lungenschädigung durch Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in die Alveolen zu verringern.

In Fällen mit schwerer Atembehinderung und Hypoxämie ist eine Sauerstofftherapie angezeigt, da diese die Belastungsfähigkeit erhöht, die geistige Leistungsfähigkeit steigert und die Schlafqualität verbessert. Den Patienten wird außerdem ein physikalisches Rehabilitationsprogramm empfohlen, wie es auch für Patienten mit der durch das Rauchen bedingten COPD konzipiert worden ist. Selbstverständlich ist es unverzichtbar, mit dem Rauchen aufzuhören. Darüber hinaus werden Gentests bei Verwandten empfohlen.

Seit Ende der 1980er Jahre werden Patienten mit AAT-Mangel und Anzeichen für die Entwicklung eines schweren Emphysems mit einem humanen Plasmaproteinkonzentrat als Ersatz für das fehlende Enzym behandelt. Mittlerweile stehen verschiedene Präparate zur Verfügung. Wöchentliche intravenöse Infusionen stellen die schützenden AAT-Konzentrationen in Serum und Alveolen wieder her. Eine Metaanalyse von Daten aus Patientenregistern in Dänemark, Deutschland und den USA zeigt, dass die Therapie günstige Wirkungen auf die Gesamtüberlebensrate und die Lungenfunktionsparameter hat.

Der Alpha-1-Antitrypsinmangel ist eine erbliche genetische Störung, die vor allem die Lunge in Mitleidenschaft zieht. Sie schränkt bereits die leichtesten körperlichen Aktivitäten ein und kann tödlich verlaufen. Durch intensive Forschung wird weiter nach besseren Behandlungsmöglichkeiten gesucht.



Vererbungsmuster

Eine Pneumokokkenimpfung und jährliche Influenzaimpfungen tragen zur Vorbeugung von Atemwegsinfektionen bei. Bei Patienten mit terminaler Lungenerkrankung kann eine Lungentransplantation angezeigt sein.

Was ist in der Entwicklung?

Wissenschaftler untersuchen in einer klinischen Phase 1-Studie das pharmakokinetische Profil eines intravenösen Präparats aus funktionell intaktem humanem AAT. Außerdem haben Prüfarzte eine klinische Studie begonnen, um die Wirkungen einer inhalativen rekombinanten AAT-Therapie zu beurteilen. Das Ziel ist, die kurzfristige Sicherheit und Verträglichkeit des Präparats in drei verschiedenen Dosierungen zu bestimmen.

Eine andere Forschergruppe führt eine multizentrische klinische Studie der Phase 3 durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer AAT-Augmentationstherapie bei Patienten mit Emphysem infolge eines AAT-Mangels zu untersuchen. Die Wirkung der Substanz auf das Fortschreiten des Emphysems wird anhand der Abnahme der Lungendichte beurteilt, die computertomographisch gemessen wird.

Transgene Tiere können biologische Produkte erzeugen. Es könnte möglich sein, mit Hilfe von transgenen Tieren seltene biologische Substanzen für die medizinische Behandlung herzustellen. Humanes AAT ist ein solcher Kandidat, und die Forschung arbeitet an der Züchtung von transgenen Schafen, die das Glykoprotein in ihrer Milch produzieren.

Langzeitperspektiven

Es ist bekannt, dass der Zeitpunkt des Ausbruchs von klinischen Symptomen bei Betroffenen mit AAT-Mangel sehr unterschiedlich ist. Forscher versuchen die genauen genetischen Gründe herauszufinden, warum einige Patienten ein Emphysem und eine COPD entwickeln, während andere davon verschont bleiben. In diesen Forschungsarbeiten versucht man festzustellen, ob es bei den Patienten, die an der schweren Form der Krankheit leiden, erbliche Faktoren gibt, die die Entwicklung der Lungenerkrankung befördern.

Es wurden Arbeiten vorgestellt, die das entzündungsfördernde Potenzial von AAT-Polymeren in den Lungen von Patienten mit AAT-Mangel belegen. Forschergruppen untersuchen die Entwicklung von kleinmolekularen Hemmstoffen, um die Polymerisation von Z-AAT zu blockieren. Diese Fortschritte beim Verständnis der grundlegenden Mechanismen von Entzündungen werden die Entwicklung neuartiger entzündungshemmender Therapien für eine Vielzahl von Lungenkrankheiten ermöglichen.

Es hat sich gezeigt, dass der AAT-Mangel durch die Fehlfunktion eines Enzyms verursacht wird, das von einem einzigen Gen auf dem Chromosom 14 codiert wird. Eine Gentherapie, d.h. das Einbringen eines normalen Gens als Ersatz für das nicht funktionierende Gen, sollte das letztendliche Ziel auf dem Weg zur Linderung oder Heilung der Krankheit sein. Präklinische Sicherheitsstudien an Tieren mit zwei verschiedenen potenziellen Formulierungen für eine mögliche Gentherapie der AAT wurden bereits abgeschlossen. Beide Formulierungen befinden sich zurzeit in klinischen Prüfungen der Phase 1/2. Darüber hinaus untersuchen Wissenschaftler die Einbringung von gesunden AAT-Genen in das Atemwegsepithel von Patienten mit AAT-Mangel mit Hilfe von Plasmiden an kationischen Liposomen, um potenziell therapeutische lokale AAT-Konzentrationen herbeizuführen.

HAFTUNGSABLEHNUNGSERKLÄRUNG

EFPIA hat alle angemessenen Anstrengungen unternommen, um akkurate und aktuelle Informationen in dieser PDF zur Verfügung zu stellen, wobei keine Garantie für Vollständigkeit oder Richtigkeit übernommen werden kann. Im Falle spezifischer Fragestellungen oder Problemfälle sollten sie zusätzlich zu den in dieser PDF veröffentlichten Informationen/Materien einen Arzt oder Apotheker zu Rate ziehen.

Dieser PDF "Medikamente für Menschen" wird unter der Voraussetzung zur Verfügung gestellt, dass kein Teil der Veröffentlichung inklusive der Abbildungen ohne vorherige Absprache mit und Zustimmung durch den Europäischen Verband der Pharmazeutischen Industrien und Verbände (EFPIA) kopiert oder entnommen werden kann. In keinem Falle kann das Material für werbliche Zwecke verwendet werden.

Redaktion: Dr. Robert Geursen (Herausgeber), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees,

Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Koordinator).

Bilder: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design und Produktion: Megaluna+Triumviraat