Langzeit-Augmentationstherapie von Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel in der häuslichen Pflege

Longterm Homecare Augmentation Program in Alpha-1-Antitrypsin Deficient Patients

Autoren

A. Wilke, H. Semper, C. Gross, C. Grohé

Institut

Klinik für Pneumologie, Ev. Lungenklinik Berlin

eingereicht 1.3.2018 akzeptiert nach Revision am 23.4.2018

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/a-0618-7493
Pneumologie 2018; 72: 590–597
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christian Grohé, MD, Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik Berlin, Lindenberger Weg 27, 13125 Berlin

Christian.Grohe@pgdiakonie.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Die Augmentation mit humanem Alpha-1-Proteinase-Inhibitor ist die einzige spezifische Behandlung des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels (AATD), einer seltenen genetischen Erkrankung mit Symptomen einer fortschreitenden COPD

Objektives Eine prospektive Langzeituntersuchung objektiver Messwerte und subjektiver klinischer Daten während des Augmentationsprogramms "Alpha-1-Mobile" für die häusliche i. v.-Applikation von Alpha-1-Proteinase-Inhibitor bei einem Patientenkollektiv im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium.

Methoden Sieben Patienten erhielten wöchentlich eine i.v.-Augmentation in der häuslichen Umgebung, begleitend zur stadiengerechten COPD-Therapie. Symptome, Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Lebensqualität und Sicherheit wurden kontinuierlich über einen Zeitraum von 6 Jahren dokumentiert. Die Ergebnisse wurden auf einer inter- und intraindividuellen Basis ausgewertet. FEV1-Verläufe wurden mit Vorprogrammdaten verglichen.

Ergebnisse Die betreuten Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 56,7 (40–68) Jahren und für 8,8 (1–19) Jahre eine Augmentationstherapie erhalten. Verglichen mit

der dreijährigen Vorprogrammperiode, verringerte sich der funktionelle Abfall von FEV1 (ΔFEV1: 0,47l gegenüber 0,17l) unter der Therapie. Die mittleren Lebensqualitätsdaten (QoL-Werte) zeigten in den ersten drei Beobachtungsjahren saisonale Schwankungen und stabilisierten sich dann. Die bestimmten Serumspiegel überschritten die protektive Schwelle von 50 mg/dl mit einer Augmentationsdosis von 60 mg/kg/Woche. Weniger als ein exazerbationsbedingter Krankenhausaufenthalt trat pro Patientenjahr auf. Es wurden keine auf die Therapie zurückzuführenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Schlussfolgerungen Die häusliche Betreuung inklusive Applikation der i. v.-Therapie durch medizinisches Fachpersonal sorgte aufgrund kontinuierlicher Behandlung und engmaschiger Überwachung des Gesundheitszustandes für eine optimale Versorgung der von uns untersuchten Patienten. Dies zeigt sich unter anderem in einer weitgehenden Vermeidung exazerbationsbedingter Krankenhauseinweisungen während der beobachteten Zeit. Die häusliche Applikation der Therapie im Rahmen des "Alpha-1-Mobile" wurde gut angenommen, war praktisch und sicher.

ABSTRACT

Background Augmentation with human alpha-1 proteinase inhibitor is the only specific treatment for Alpha-1-Antitrypsin Deficiency (AATD), a rare genetic disease with symptoms of progressive COPD.

Objectives A prospective long-term exploration of outcomes during the "Alpha-1-Mobile" home care AAT augmentation program in seven advanced-stage patients.

Methods Patients received weekly i.v. AAT augmentation and COPD therapy. Symptoms, lung function, health status, quality-of-life aspects, and safety were documented continuously. Outcomes during six years of home care augmentation therapy were observed and evaluated on an inter- and intraindividual basis. FEV1 profiles were compared to pre-program data.

Results The seven patients had a mean age of 56.7 (40–68) years and had previously received augmentation for 8.8 (1 –19) years. Compared to the three-year preprogram period, functional decline of FEV1 (Δ FEV1 0.47 L vs 0.17 L) slowed.

Mean QoL scores showed seasonal fluctuations in the first three years of observation, and then stabilized. All blood samples tested exceeded the protective threshold of 50 mg/dL with a dose of 60 mg AAT/kg/week. Less than one exacerbation-related hospitalization occurred per patient-year. No adverse events of related to augmentation therapy were observed.

Conclusions Home care with i. v. augmentation therapy by medical professionals contributes to optimum care through consistent treatment and close health-status monitoring in our collective. Exacerbation-related hospitalizations were largely avoided. "Alpha-1-Mobile" was well accepted, practical, and safe.

Einführung

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATD) ist eine genetische Erkrankung. Die Prävalenz von homozygotem AATD in der europäischen Bevölkerung wird auf 0,01-0,02% [1,2] geschätzt. AATD zeichnet sich durch verminderte Alpha-1-Serumspiegel und eine Prädisposition für die frühe Entwicklung eines Lungenemphysems aus [1,2]. Morphologisch gibt es einen Verlust an Lungendichte, der langsam fortschreitet, aber potenziell tödlich ist und am spezifischsten durch CT-Densitometrie gemessen wird [9]. Andere Organe (Leber, Haut) können ebenfalls betroffen sein. Klinisch relevante Alpha-1-Mangelzustände treten überwiegend in Verbindung mit dem homozygoten Pi*ZZ-Genotyp auf [3 – 6]. Eine chronische Obstruktion mit Überblähung als spirometrisch nachweisbare Lungenfunktionsstörung und häufige Exazerbationen ergänzen das klinische Bild. Es besteht eine ausgeprägte Krankheitslast mit hoher psychiatrischer Komorbidität, signifikant reduzierter Lebensqualität und Lebenserwartung [7].

Neben der stadiengerechten Therapie auf Basis der GOLD-Empfehlung für COPD [18] und einer Tabakabstinenz ist die intravenöse Augmentationstherapie mit einem humanen Alpha-1-Proteinase-Inhibitor die einzige verfügbare AATD-spezifische Therapie und wird in aktuellen Leitlinien empfohlen [5]. Positive Effekte der Augmentationstherapie auf Mortalität und FEV1-Verlust wurden gezeigt [7-9, 13]. Kürzlich durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien konnten zusätzlich die Wirksamkeit der Behandlung in Bezug auf eine Verlangsamung der Emphysemprogression, gemessen in der Lungendensitometrie, nachweisen [9]. Eine Augmentationstherapie mit dem humanen Alpha-1-Proteinase-Inhibitor Prolastin (in einigen Ländern als Prolastina oder Pulmolast bezeichnet) ist seit mehr als 28 Jahren in Deutschland erhältlich. Ein zweites Produkt wurde 2015 zugelassen. Die Verabreichung erfolgt wöchentlich durch Infusion in einer vom Körpergewicht abhängigen Dosis.

Die Machbarkeit der Augmentationstherapie in der häuslichen Pflege wurde in einer früheren Arbeit [10] untersucht. Aktualisierte Daten der untersuchten Population in Bezug auf Sicherheit, klinische Parameter (Lungenfunktion, Lebensqualität), Exazerbationsrate und Serumspiegel während der Substitutionstherapie in der häuslichen Pflege über einen Zeitraum von 6 Jahren sind nachstehend aufgeführt.

Methoden

Patienten

Das Alpha-1-Center der ELK in Berlin überwacht insgesamt 56 Patienten mit identifiziertem homozygotem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Pi*ZZ), von denen 13 derzeit keine Beeinträchtigung der Lungenfunktion aufweisen. 15 Patienten (25,9%) erhalten keine Substitution, sondern ausschließlich eine unspezifische antiobstruktive und gegebenenfalls entzündungshemmende Inhalationstherapie. 28 Patienten (48,3%) erhalten begleitend eine Augmentationstherapie, 10 von ihnen werden derzeit von medizinischen Fachkräften im ambulanten Programm "Alpha-1-Mobile" betreut. Drei dieser Patienten wurden erst im Jahr 2015 rekrutiert, daher umfasst die unten dargestellte Langzeitpopulation insgesamt 7 Patienten.

Bedingungen für die häusliche Pflege

Einzelheiten des häuslichen Pflegeprogramms sind in der ersten Veröffentlichung [10] beschrieben. Der Ambulanzdienst "Alpha-1-Mobile" wurde speziell für die Versorgung der teilnehmenden AATD-Patienten im Jahr 2009 in der Ev. Lungenklinik Berlin etabliert. Das die Patienten betreuende Personal ist mit speziellen diagnostischen Geräten für den ambulanten Bereich (u. a. Pulsoximeter, Spirometer, Blutgasanalysator) ausgerüstet

Das Programm zielt nicht auf die flächendeckende Versorgung aller AATD-Patienten ab. Es handelt sich vielmehr um einen ärztlich initiierten Service für eine ausgewählte Population, die diese Form der Betreuung akzeptiert.

Therapie, Diagnostik und Aufzeichnungen

Alle Patienten in der Langzeitpopulation erhielten eine antiobstruktive Therapie mit einem langwirksamen Anticholinergikum und einem langwirksamen Betasympathomimetikum. Sechs Patienten erhielten inhalative Steroide und 6 Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz eine Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT).

Während der wöchentlichen Besuche wurde die i.v.-Augmentationstherapie in der üblichen Standarddosis von 60 mg/kg KG appliziert. Es erfolgte eine klinische Beurteilung sowie Lungenfunktionstests. Relevante Symptome, Exazerbationen, Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, kurz QoL) und krankheitsbedingte Beeinträchtigungen der täglichen Aktivitäten wurden regelmäßig erfasst (► Tab. 1). Darüber hinaus wurden Blutproben zur Bestimmung des Alpha-1-Antitrypsin-Talspiegels im Serum entnommen.

_					
▶ Tab. 1	l Augmentation	Diagnose und	l Dokumentation	im Alpha-1-M	obile-Programm.

	wöchentlich	alle 12 Wochen	alle 6 Wochen
Augmentationstherapie (60 mg/kg Körpergewicht, i. v.)	x		
Dokumentation von Komplikationen der i. v. Therapie (z. B. Extravasat, allergische Reaktionen)	х		
Pulsoximetrie	x		
Herzfrequenz	х		
Blutdruck	х		
allgemeiner Gesundheitszustand: Husten, Sputumproduktion, Luftnot	х		
Spirometrie (postbronchodilatatorisch)		х	
Blutgasanalyse		х	
Fragebogen zur Lebensqualität + Exazerbationen			Х

► Tab. 2 Ausgewählte Elemente von SGRQ zur Berechnung des vereinfachten QoL-Scores.

1	aktueller Gesundheitszustand
2	Häufigkeit von Atembeschwerden
3	Häufigkeit von Husten
4	Häufigkeit von Auswurf (Menge)
5	Häufigkeit von Kurzatmigkeit
6	Häufigkeit von unangenehmen Luftnotattacken
7	Häufigkeit von schweren Luftnotattacken
8	Wieviele "gute" Tage (wenig Atembeschwerden) hatten Sie in einer durchschnittlichen Woche?

Die erhobenen Daten wurden mittels einer einheitlichen Methodik vor Ort auf Patientendatenblättern dokumentiert, die im Krankenhaus digital übertragen wurden. Ein Fragebogen zu Lebensqualität und Exazerbationsereignissen wurde von den Patienten halbjährlich während eines Routinebesuchs ausgefüllt. Exazerbationen wurden definiert als akute Verschlechterung der Lungenerkrankung über mehrere Tage, begleitet von schwerer Dyspnoe, reichlicher oder eitriger Schleimproduktion und Notwendigkeit der Intensivierung der Langzeittherapie, ggf. unter Verwendung von systemischen Steroiden und/oder Antibiotika.

Analyse und Statistik

Der Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) wurde aufgrund seines Umfangs nicht in seiner Gesamtheit verwandt. Wir nutzten einen für unsere Fragestellung vereinfachten QoL-Score aus 8 Fragen (> Tab.2), die Teil der deutschen Version des SGRQ sind [11,12], um den allgemeinen Gesundheitszustand und die subjektiven Symptome des Patienten zu analysieren. Alle Einzelwerte wurden anhand einer verbalen 5-Punkte-

Skala von 1 (sehr schlecht/an den meisten Tagen der Woche/kein Tag war "gut") bis 5 (sehr gut/überhaupt nicht/jeder Tag war "gut") bestimmt. Der QoL-Score wurde als Summe der erreichten Punkte (von minimal 1,0 bis maximal 5,0) dividiert durch die Anzahl der Fragen berechnet, was bedeutet, dass einzelne Items nicht gewichtet wurden.

Hinsichtlich der Lungenfunktion dienten Daten aus dem Jahr 2006 (drei Jahre vor Beginn des Programms) als Basisdaten. Die meisten Patienten erhielten zwar bereits vor 2006 eine Augmentationstherapie, jedoch keine häusliche Pflege. Die Daten wurden rein deskriptiv analysiert, wobei die deskriptiven Analysen mit IBM SPSS Statistics Version 21.0 durchgeführt worden.

Die geringe Stichprobengröße der Patienten, die Langzeitbeobachtung und die häufige Bestimmung definierter Parameter ermöglichen eine Langzeitbeobachtung und -bewertung der Ergebnisse sowohl in der Gesamtpopulation als auch auf inter- und intraindividueller Basis. Sie werden daher hauptsächlich in Form von Grafiken dargestellt.

Ergebnisse

Patientenmerkmale

Alle 7 Patienten hatten einen schweren AAT-Mangel des Genotyps Pi*ZZ. Hinsichtlich des Schweregrads der COPD befand sich zum Zeitpunkt der Einschreibung in das Programm ein Patient im GOLD-Stadium II, einer im Stadium III, und bei 5 Patienten lag das GOLD-Stadium IV (gemäß der GOLD-Klassifikation vor 2011) vor. Die häufigsten Komorbiditäten waren chronische respiratorische Insuffizienz (N=6), pulmonale Hypertonie (N=3), Osteoporose (N=3) und arterielle Hypertonie (N=2). Die Patienteneigenschaften sind in ▶ Tab. 3 aufgeführt.

Zu Beginn des Programms befanden sich alle Patienten bereits in Betreuung des ELK Alpha-1 Centers in Berlin. Vor der Aufnahme in das Programm gab es Unregelmäßigkeiten in der wöchentlichen Augmentationstherapie bei 5 der Langzeitpatienten – hauptsächlich aufgrund von Verschlechterungen des Gesundheitszustands mit Einschränkung der Mobilität,

► Tab. 3 Patientenmerkmale der Langzeitpopulation.				
männlich [n, %]	5/71,4			
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose [Jahre], MW (min–max)	45,2 (37 – 49)			
Alter zu Beginn der Augmentation [Jahre], MW (min-max)	49,3 (38 – 60)			
Daten zum Studieneinschluss in das Alpha-Mobile-Progra				
Alter zum Studieneinschluss [Jahre], MW (min-max)	56,7 (40 – 68)			
Dauer der bisherigen Augmentationstherapie [Jahre], MW (min-max)	8,8 (1 – 19)			
VCin [L], MW ± SD	2,95±0,82			
VCex [L], MW±SD	2,70 ± 0,87			
FEV1 [L], MW±SD	1,02 ± 0,61			
SaO2 [%], MW±SD	90,9±4,83			

aber auch aufgrund von Abwesenheit des infundierenden niedergelassenen Arztes (Urlaub, Praxisschließung aus anderen Gründen).

Fünf Patienten gaben als Hauptmotivation für die Programmteilnahme eine beeinträchtigte körperliche Leistungsfähigkeit mit erschwerter Erreichbarkeit der Arztpraxis an. Die übrigen 2 Patienten wollten durch die häusliche Applikation einer Infektionsgefahr durch Besuche der Arztpraxis vorbeugen.

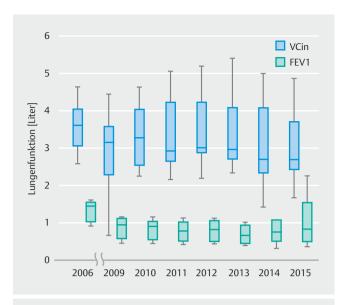
Ein Patient der Langzeitpopulation (ID 1) starb im Mai 2012 aufgrund fortgeschrittener respiratorischer Insuffizienz und globaler kardialer Dekompensation 24 Jahre nach der AATD-Diagnose und einer insgesamt 20-jährigen Augmentationstherapie. Ein weiterer Patient (ID 3) starb im Juli 2014 an einem septischen Schock im Rahmen einer bilateralen Pneumonie nach einer ebenfalls 20-jährigen Augmentationstherapie. Ein weiterer Patient in der Langzeitkohorte (ID 4) erhielt nach 8 Jahren Augmentationstherapie, davon 6 Jahre in der häuslichen Umgebung, eine sequenzielle bilaterale Lungentransplantation am Deutschen Herzzentrum Berlin.

Sicherheit und Akzeptanz

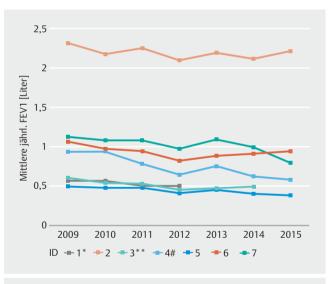
Die i.v.-Therapie in der Häuslichkeit wurde von Beginn sehr gut angenommen. Bei allen hier beschriebenen Patienten wurde die Behandlung während des Beobachtungszeitraums kontinuierlich und ohne Komplikationen durchgeführt. Während der Augmentation traten keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen auf. Die Eignung des Produkts für die häusliche Pflege und seine Sicherheit wurde auch in Bezug auf die 3 zuletzt in das Programm aufgenommenen Patienten bestätigt.

Entwicklung der Lungenfunktion

Um die Wirksamkeit des Home-Care-Programms hinsichtlich Veränderungen von Lungenfunktionsparametern zu bewerten, wurden Befunde aus dem Jahr 2006 (Baseline) mit Daten aus dem Jahr 2009 (Beginn des Programms), 2012 (nach 3 Jahren



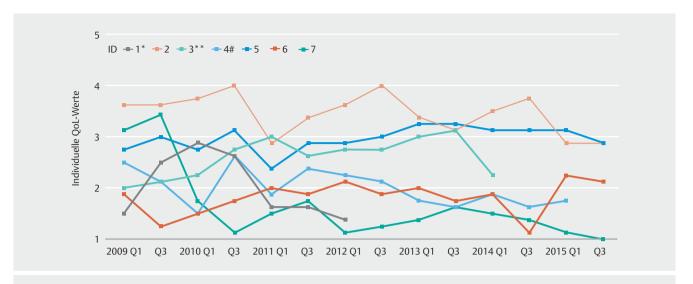
▶ Abb. 1 Lungenfunktion (FEV1 und VCin) von 2006 (Basislinie), 2009 (Beginn des Programms), 2012 (nach 3 Jahren häuslicher Pflege) und 2015 (nach 6 Jahren häuslicher Pflege); Liter (Mittelwert und SD).



▶ Abb. 2 Individuelle mittlere jährliche FEV1 [Liter] der Langzeitbevölkerung während der häuslichen Pflege (2009 – 2015).

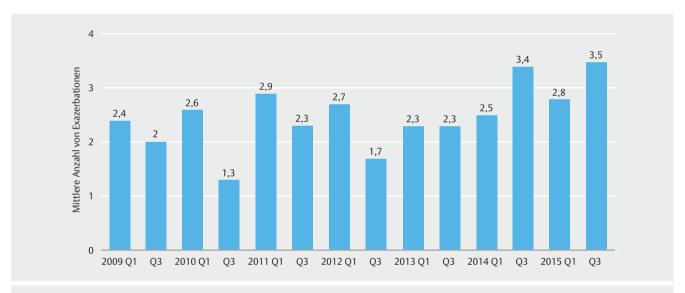
* gestorben Mai 2012, ** starb April 2014, # Lungentransplantation Juni 2015.

häuslicher Pflege) und 2015 (nach 6 Jahren häuslicher Pflege) verglichen (► Abb. 1). Es wurde eine Verlangsamung der funktionellen Verschlechterung für die mittlere FEV1 (ΔFEV1 0,47 l vs. 0,17 l) und VCin (ΔVCin 0,62 l vs. 0,08 l) im Vergleich zu den 3 Jahren vor Beginn der häuslichen Pflege (2006 – 2009) nachgewiesen. Die Werte blieben in den folgenden 6 Jahren weitestgehend stabil (► Abb. 2).



▶ **Abb. 3** Individuelle QoL-Werte aus halbjährlichen rückwirkenden Untersuchungen. Bewertung von 8 ungewichteten Punkten, die jeweils auf einer verbalen 5-Punkte-Skala (1 bis 5) bewertet werden, wobei niedrigere Werte ein schlechteres Ergebnis darstellen.

* gestorben Mai 2012, ** starb April 2014, # Lungentransplantation Juni 2015.



► **Abb. 4** Mittlere Anzahl von Exazerbationen (von Patienten in der retrospektiven QoL-Umfrage von Patienten zurückgerufen). Bei der Berechnung des Mittelwerts werden die Werte ≥ 4 als 4 eingegeben. N = 7 (bis 2012 Q1), N = 6 (2012 Q3 bis 2014 Q1) und N = 5 (Q3 2014 bis 2015 Q1), N = 4 (2015 Q3).

Lebensqualität und Exazerbationen

Die individuellen QoL-Scores zeigten signifikante Unterschiede (**> Abb. 3**). Während bei einigen Patienten (ID 1, 2, 3) eine gute Korrelation mit den Lungenfunktionswerten beobachtet wurde, hatte ein Patient (ID 5) signifikant bessere QoL-Werte, als dies von den Lungenfunktionswerten zu erwarten war. Die mittleren QoL-Werte zeigten in den ersten 3 Beobachtungsjahren typische saisonale Schwankungen. Im Laufe der Zeit stabilisierten sich diese Parameter auf niedrigem Niveau.

Die Anzahl der Exazerbationen, die von Patienten in der retrospektiven QoL-Umfrage angegeben wurden, ist in ▶ Abb. 4 dargestellt. Während saisonale Veränderungen mit Exazerba-

tionsspitzen in jedem Frühjahr in den ersten 3 Beobachtungsjahren festgestellt wurden, nivellierten diese sich im Laufe der Zeit. **Abb. 5** zeigt die zeitliche Korrelation von sinkender Lebensqualität und zunehmender Häufigkeit von Exazerbationen.

Exazerbationsbedingte Krankenhauseinweisungen wurden anhand der Krankenhausakten der Patienten überprüft. Es wurde festgestellt, dass Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen nur in Einzelfällen mit einer Rate von weniger als einer pro Patientenjahr in Bezug auf die Gesamtpopulation auftraten.



► **Abb. 5** Mittlere Anzahl von Exazerbationen (Werte ≥ 4 werden als 4 bei der Berechnung des Mittelwerts eingegeben) und mittlerer QoL-Score während der Langzeitbehandlung zu Hause.

Serum-AAT-Levels

Vierzig Serum-AAT-Level-Werte waren aus dem Beobachtungszeitraum verfügbar (Tiefstwerte vor der nächsten Augmentation). 72,5% der gemessenen Werte lagen über 80 mg/dl und 27,5% waren≥70 mg/dl. Mit der Standard-Prolastin-Dosis (60 mg/kg Körpergewicht) wurden keine Serumspiegel unter 70 mg/dl gemessen.

Diskussion

Das hier beschriebene Hauspflegeprogramm ist ein neues Modell der sektorenübergreifenden Versorgung in Deutschland. Vergleichbare Programme gibt es in den Niederlanden, bei denen Medikamente, beispielsweise TNF-alpha-Inhibitoren, intravenös von einer Krankenschwester Patienten unter Aufsicht eines Facharztes appliziert werden (Medisch Specialist Verplening in de Thuissituatie, MSVT). Eine individualisierte häusliche Betreuung von COPD-Patienten durch spezialisiertes Pflegepersonal wurde kürzlich in einer randomisierten kontrollierten niederländischen Studie untersucht [12].

Neben nationalen Versorgungsstrukturen und rechtlichen Rahmenbedingungen, die zu beachten sind, gibt es individuelle Faktoren, die bei einer Behandlung in der Häuslichkeit zu beachten sind. Hierzu zählen unter anderem der allgemeine Gesundheitsstatus inklusive der Zugangsmöglichkeiten für die i.v.-Applikation im Bereich der peripheren Venen, die persönliche Mobilität, die räumliche Situation am Wohnort, die Erreichbarkeit für das Pflegepersonal sowie eine mögliche berufliche Tätigkeit, die den Applikationszeitpunkt beeinflusst.

Die hier vorgestellten Patienten stellen eine kleine ausgewählte Gruppe aus einem großen Alpha-1-Zentrum in Berlin dar, die sich zu Beginn der häuslichen Pflege in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befanden. Dies zeigt sich in der deutlich eingeschränkten Lungenfunktion (FEV1) und dem

überwiegenden Anteil von sauerstoffpflichtigen Patienten. Gerade für diese Patienten ist eine regelmäßige Augmentationstherapie zur Aufrechterhaltung des noch verbleibenden Lungenparenchyms wesentlich, da jeder weitere Verlust von Parenchym mit einer ernsthaften Abnahme der Restlungenfunktion, der funktionellen Leistung, der Lebensqualität sowie der Überlebenszeit verbunden ist.

Exazerbationen sind ein kritisches Paradigma auf dem Weg zur Progression und besonders gefährlich für die hier vorgestellte Population. Eine Studie über das Auftreten und die Konsequenzen von Exazerbationen bei 922 augmentierten Patienten mit AATD-assoziierter COPD wies innerhalb eines Jahres bei 91,5% mindestens eine Exazerbation (Mittelwert 2,4 Exazerbationen) nach [13]. Eine kürzliche Analyse von longitudinalen Follow-up-Daten (mittlerer Follow-up-Zeitraum von 4,89 Jahren) aus dem deutschen AATD-Register zeigte bei höherer jährlicher Exazerbationsfrequenz eine beschleunigte Abnahme der FEV1 [14].

Auch wenn ein Programm wie "Alpha-1-Mobile" Exazerbationen sicher nicht vollständig verhindern kann, zeigen unsere Daten, dass kontinuierliche Substitutionstherapie und die mit der häuslichen Versorgung verbundene engmaschige Überwachung bei dem untersuchten Kollektiv exazerbationsbedingte Hospitalisierungen verringern konnten. Dies spiegelt sich auch in den relativ konstanten QoL-Werten über den gesamten Beobachtungszeitraum wider, da Exazerbationshäufigkeit und -schweregrad bekanntermaßen die stärksten Faktoren sind, die die Lebensqualität von AATD-Patienten beeinflussen [13, 15]. Neben Daten zur Verbesserung der Lebensqualität gibt es auch für eine Reduktion von Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen sowie von Krankenhaustagen und Krankenhauskosten durch eine Augmentationstherapie eine eindeutige Evidenz [15, 16].

Angesichts der Krankheitsschwere unserer Population ist eine Häufigkeit von exazerbationsbedingten Krankenhauseinweisungen von weniger als einer pro Patientenjahr ein bemerkenswerter Erfolg. Auch die FEV1-Zeitprofile zeigten bei der Mehrzahl der Patienten über 6 Jahre hinweg einen nahezu stabilen Verlauf unter kontinuierlicher Augmentationstherapie.

Die über die Zeit durch Nephelometrie ermittelten Serumspiegel überstiegen in allen getesteten Blutproben die minimal erforderliche Schutzschwelle von 50 mg/dl und bestätigten damit die Eignung der Standarddosis von 60 mg AAT/kg Körpergewicht/Woche [17, 19, 20]. Während des gesamten Verlaufs unseres "Alpha-1-Mobile"-Programms gab es keine unerwünschten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Augmentationstherapie, was sowohl die Sicherheit des angewendeten Ansatzes als auch die bereits seit Jahrzehnten beobachtete Sicherheit des Arzneimittels bestätigt.

Als Limitationen unserer Untersuchung sind sicherlich die nur sehr kleine Patientenzahl und das Fehlen einer Vergleichsgruppe anzusehen. Die Daten sind somit nicht direkt auf eine größere Patientengruppe zu übertragen. Eine Überprüfung der Wirkung von häuslicher Pflege würde jedoch eine identische Vergleichspopulation von AATD-Patienten in Bezug auf Demografie, Krankheitsstatus und gleichzeitige Therapie voraussetzen, was bei der verbleibenden Patientenpopulation des Alpha-1-Zentrums nicht der Fall ist. Dennoch stellen die hier vorgestellten Ergebnisse nach unserer Kenntnis ein einzigartiges Langzeitdokument dar.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass die häusliche Pflege von AATD-Patienten, die eine Augmentationstherapie benötigen, zur optimalen Versorgung beiträgt, da sie eine konsistente Behandlung und eine genaue Überwachung des Gesundheitszustands des Patienten gewährleistet. Eine Applikation in der häuslichen Pflege ist sicher und praktikabel über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Dank des Einsatzes von medizinischen Fachkräften können Exazerbationen frühzeitig erkannt und ggf. ambulant behandelt werden, wodurch Krankenhausaufenthalte und damit verbundene Kosten vermieden werden. Dies zeigt einen Vorteil des beschriebenen Pflegesystems gegenüber Applikationen durch Patienten selbst oder nicht medizinische Betreuer, die anderswo praktiziert werden. Einschränkend muss berücksichtigt werden, dass die häusliche Pflege personal- und zeitintensiv ist.

Danksagungen

Wir möchten allen Patienten mit AATD danken, die an dieser Form der Versorgung teilgenommen haben. Wir danken Frau D. Lehnert und Frau Dipl.-Med. C. Gross für ihr unermüdliches Engagement vor Ort und Frau Dr. H. Lüders für die biometrische Analyse. Das Projekt wurde durch einen Zuschuss von Grifols finanziert.

Wir danken Frau Dr. A. Anderson-Hillemacher, MD, für ihre Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

Interessenkonflikt

A. Wilke und C. Grohé haben für die Präsentationen und die Teilnahme an den Beiratssitzungen von Grifols eine Vergütung erhalten.

Literatur

- [1] Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R et al. The discovery of α 1-antitrypsin and its role in health and disease. Respir Med 2011; 105: 1129 1139
- [2] Lee P, Gildea TR, Stoller JK. Emphysema in nonsmokers: alpha 1-antitrypsin deficiency and other causes. Cleve Clin J Med 2002; 69: 928 – 929, 933, 936 passim
- [3] Miravitlles M. Alpha-1-antitrypsin and other proteinase inhibitors. Current Opinion in Pharmacology 2012; 12: 309 – 314
- [4] Holm KE, Borson S, Sandhaus RA et al. Differences in adjustment between individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD)-associated COPD and non-AATD COPD. COPD 2013; 10: 226–234
- [5] From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: http://goldcopd.org
- [6] Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M et al. Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Can Respir J 2012; 19: 109 – 116
- [7] Vreim CE et al. Survival and FEV₁ Decline in individuals with severe deficiency of AAT. Am | Respir Crit Care Med 1998; 158: 49 – 59
- [8] Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1468 – 1472
- [9] Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG et al. Exploring the rate of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-l antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2009; 33: 1345 – 1353
- [10] Wilke A, Grohé C. [Prospective evaluation of clinical parameters of AAT patients with i. v. prolastin therapy in a homecare setting]. Pneumologie 2013; 67: 545 – 550
- [11] Hütter BO. St. Georges Respiratory Questionnaire zur Erhebung der Lebensqualität bei COPD, SGRQ (Deutsche Version). In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E, Hrsg. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen: Hogrefe; 2003: 280 – 285
- [12] Weldam SWM, Schuurmans MJ, Zanen P et al. The effect-iveness of a nurse-led illness perception intervention in COPD patients: a cluster randomised trial in primary care. ERJ Open Res 2017; 3: 00115-2016
- [13] Campos MA, Alazemi S, Zhang G et al. Exacerbations in subjects with alpha-1 antitrypsin deficiency receiving augmentation therapy. Respir Med 2009; 103: 1532 – 1539

- [14] Bernhard N, Fähndrich S, Greulich T et al. Longitudinale Analyse des Verlustes der FEV1/Jahr und DLCO/Jahr bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Auswertung des deutschen Registers. Pneumologie 2017; 71 (Suppl. 01): S1-S125
- [15] Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I et al. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. Ther Adv Respir Dis 2012; 6: 67 – 78
- [16] Karl FM, Holle R, Bals R et al. Kosten und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei COPD-Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Ergebnisse der COSYCONET COPD-Kohorte. Pneumologie 2017; 71: (Suppl. 01): S1 – S125
- [17] Holme J, Stockley JA, Stockley RA. Age related development of respiratory abnormalities in non-index α -1 antitrypsin deficient studies. Respir Med 2013; 107: 387 393
- [18] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011). http://www.goldcopd.com
- [19] Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy. J Clin Invest 1990; 85: 1343 – 1352
- [20] Köhnlein T, Schmidt-Scherzer K, Greulich T et al. Expert statement for augmentation therapy in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. Pneumologie 2014; 68: 492 – 495