



Alpha 1

Häufig übersehen

...an Lunge und Leber denken

Beschwerden wie Atemnot oder COPD können durch den Alpha1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel) (mit)verursacht werden, unabhängig davon, ob die Patienten geraucht haben. Ebenso kann eine Lebererkrankung durch den AAT-Mangel (mit)verursacht werden, unabhängig davon, ob die Patienten übermäßig Alkohol trinken. Leider wird diese Diagnose noch zu selten in Erwägung gezogen, und man geht von einer hohen Dunkelziffer von bis zu 90 % unerkannter Fälle aus. Dies führt auch dazu, dass Patienten oft jahrelang unerkannt bleiben und als Kettenraucher oder Alkoholiker zu Unrecht abgestempelt werden. Im Gegensatz zur Lungenbeteiligung, wo es einen klaren Vorsorgeplan gibt, fehlt dieser für die weniger erforschte Leberbeteiligung.

Was ist Alpha1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel)?

Der AAT-Mangel ist eine genetisch bedingte Erkrankung. AAT ist ein Schutzprotein, das in den Leberzellen gebildet und anschließend ins Blut abgegeben wird, um den Abbau von Lungengewebe zu verhindern. Bei einer Mutation des AAT-Gens bleiben fehlgefaltete AAT-Eiweiße in den Leberzellen "stecken". Durch die Ablagerung dieser Eiweiße entsteht bei bis zu 50 % aller betroffenen Patienten eine Leberschädigung, die bis zu einer Leberzirrhose oder einem Leberkrebs fortschreiten kann. Gleichzeitig fehlt das AAT im Blut, was zum Lungenemphysem durch beschleunigten Abbau des Lungengewebes führen kann.

Die Leberbeteiligung ist nach der Lungenbeteiligung die zweithäufigste Ursache für eine verminderte Lebensquali-

tät und Lebenserwartung bei Patienten mit AAT-Mangel. Dabei gibt es Patienten, die offenbar vorwiegend eine Lungen- oder Leberbeteiligung entwickeln und einen beträchtlichen Anteil, der eine Schädigung an beiden Organen bekommt.

Eine ausgeprägte Lungenbeteiligung kann durch Infusionen mit gesundem AAT behandelt werden. Derzeit sind verschiedene Medikamente in der Erprobung, sodass in den nächsten Jahren erstmals auch ein Medikament für die Leberbeteiligung zur Verfügung stehen sollte.

Welche AAT-Genotypen sind relevant?

Jeder Mensch besitzt zwei Kopien des AAT-Gens; eine Kopie wird von der Mutter, eine von dem Vater vererbt. Das „normale“ AAT Gen wird als „M“ bezeichnet, dementsprechend wird ein AAT-Gesunder als „PiMM“ bezeichnet. Allein in Deutschland gibt es Schätzungen zufolge über 1,6 Mio. Patienten mit Alpha1-Antitrypsin-Mangel. Die größte Krankheitsrelevanz in Deutschland hat die Z-Variante, insbesondere wenn beide Gene betroffen sind (sogenannter PiZZ-Genotyp). Im Gegensatz dazu ist die ebenfalls häufig vorliegende S-Variante weniger schwerwiegend (entsprechende Auswahl der Genotypen siehe Tabelle 1).

Wieso ist die Leber auch für lungenerkrankte Patienten wichtig?

Die Leber ist die zentrale Drehscheibe im Stoffwechsel des Menschen. Im Unterschied zu anderen Organen, deren Störung man leicht bemerken kann, ist die Leber

Genotyp	Häufigkeit	Lungenbeteiligung	Leberbeteiligung
PiMM („Wildtyp“)	Normvariante (60-80%)	Normal.	Normal.
PiZZ („homozygot“)	Relevanteste Mutation (0,02-0,3%)	Hohes Risiko für ein Emphysem (ausgeprägte und frühe Entwicklung).	Hohes Risiko für Hepatitis, Leberfibrose und Leberzirrhose, Leberkrebs.
PiMZ („heterozygot“)	„Genträger“ (1-8%)	Geringes Risiko für ein Emphysem.	Wahrscheinlich keine spontane Lebererkrankung, aber vermutlich beschleunigte Entwicklung anderer Lebererkrankungen bei Vorliegen von Belastungsfaktoren. Unklar, vermutlich kein Leberschaden.
PiMS („heterozygot“)	„Genträger“ (<2%)	Vermutlich zu vernachlässigendes Risiko für ein Emphysem.	Unklar, vermutlich kein Leberschaden.
PiSZ („Compound heterozygot“)	(<0,2%)	Mittleres Risiko für ein Emphysem.	Unklar, vermutlich ähnlich wie bei PiZZ.

Tabelle 1: Charakteristika der relevantesten Genotypen bei Alpha1-Antitrypsin-Mangel in Nord- und Westeuropa.

ein »Arbeitstier, das sich nicht beschwert«. Von der Leber ausgehende Beschwerden sind wenig spezifisch: Müdigkeit, Unwohlsein oder leichte Druckschmerzen im Bauch können auftreten. Daher wird ein Arzt selten oder erst spät aufgesucht, wodurch eine Leberproblematik oftmals erst spät festgestellt wird. Beim AAT-Mangel ist zudem das Bewusstsein, dass es häufig zu einer Leberschädigung kommen kann, nicht ausgeprägt.

Bei chronischen Schädigungen kommt es zum Umbau des Lebergewebes mit Vernarbung, welches bis zu der sogenannten Leberzirrhose (Endstadium chronischer Lebererkrankungen, bei der sich das Lebergewebe in Narben- und Bindegewebe wandelt) fortschreiten kann. Im Anfangsstadium kann diese Entwicklung rückgängig gemacht werden, im Spätstadium gelingt dies nicht mehr und es kommt vermehrt zu Komplikationen. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, die zugrunde liegende Lebererkrankung bereits früh zu erkennen und dadurch die Entstehung dieses Zustandes zu verhindern. Bei bereits fortgeschrittener Leberzirrhose hilft eine engmaschige leberfachärztliche Überwachung und ggf. eine Lebertransplantation.

Wie kann man seine Leber testen lassen?

Um das Ausmaß der Leberbeteiligung zu erfassen, werden moderne, derzeit nicht erstattungsfähige Methoden benötigt, da die alleinige Bestimmung der Leberwerte leider nicht ausreichend ist. Dies führt dazu, dass die Mehrheit der AAT-Patienten keine ausreichende Lebervorsorge bekommt. Um die gravierende Unterversorgung der Alpha1-Patienten hinsichtlich der Leber zu verbessern, haben die Autoren dieses Artikels eine europaweite Studie ins Leben gerufen. Dabei geht es darum, durch moderne Messmethoden (z. B. FibroScan®) den Vernarbungsgrad der Leber nicht-invasiv, d.h. durch die Haut, zu messen und dadurch eine frühe Diagnose zu ermöglichen. Die Forscher haben in Deutschland und Österreich bereits über 300 Patienten kostenlos untersucht und möchten mit den neuen Erkenntnissen einen Vorsorgeplan für die Leberbeteiligung beim Alpha1-Antitrypsin-Mangel entwickeln. Dadurch soll eine bedarfsgerechte Versorgung flächendeckend ermöglicht werden. Weitere Informationen und Untersuchungstermine finden Sie auf www.alpha1-leber.de

Wie kann man sich auf AAT-Mangel testen lassen?

Jeder Patient mit chronischen Lungen- oder Leberproblemen sollte auf das Vorhandensein eines AAT-Mangels getestet werden. Dies trifft insbesondere zu, falls es familiäre Häufungen von Lungen- oder Lebererkrankungen gibt. Es ist ganz einfach, sich auf das Vorliegen eines AAT-Mangels untersuchen zu lassen. Hierfür ist lediglich eine Bestimmung des AAT-Blutspiegels in Abwesenheit einer

Entzündung notwendig. Ist dieser im Körper grenzwertig oder erniedrigt, empfiehlt sich die Durchführung einer Gen-Untersuchung, um die genaue Art des AAT-Mangels festzustellen. Diese Gen-Untersuchung ist kostenlos über das Referenz-Labor der Uniklinik Marburg möglich und kann prinzipiell über jeden Arzt erfolgen (siehe www.alpha1-info.com). Eine solche Untersuchung schafft Ihnen – und Ihren Familienangehörigen – Klarheit.

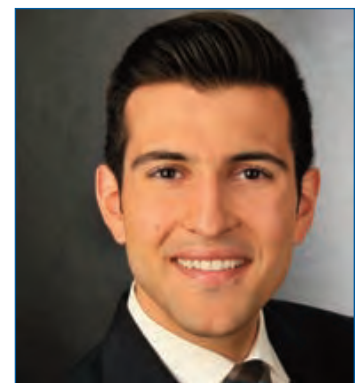
Sollte ein AAT-Mangel vorliegen, kann den Patienten durch eine spezialisierte Vorsorge effektiv geholfen werden. Zum einen kann durch verschiedene Patientenorganisationen und -programme Abhilfe geschaffen werden. Zum anderen sind bei nachgewiesenem AAT-Mangel eine Anbindung bei einem Lungenfacharzt sowie eine Untersuchung des möglichen Ausmaßes einer Leberbeteiligung mit modernen Methoden sehr empfehlenswert, da hierdurch die Lebensqualität und Lebenserwartung wesentlich verbessert werden können.

Kernaussagen:

- Jeder Patient mit chronischen Lungen- oder Leberproblemen sollte auf AAT-Mangel getestet werden.
- Patienten mit bekanntem AAT-Mangel sollten bei einem Lungenfacharzt angebunden werden und mit modernen Methoden auf das Ausmaß der Leberbeteiligung untersucht werden.
- Die Familienangehörigen sollten mit untersucht werden.
- Zur Leberbeteiligung gibt es noch keine standardisierte Vorsorge. Fragen kann Ihnen das Alpha1-Leberzentrum in Aachen beantworten (0241-8080865, alpha1-leber@ukaachen.de, www.alpha1-leber.de).



PD Dr. Pavel Strnad



Dr. Karim Hamesch

Alpha 1 - Studienzentrum, Zentrum für Seltene Erkrankungen, Uniklinik RWTH Aachen Medizinische Klinik III, Aachen