

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum

Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

**Aufbau des bundesdeutschen Zentralregisters für Patienten  
mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel - Untersuchung der aktuellen  
Versorgungssituation und Versorgungsqualität in Deutschland**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jürgen D. Andress

aus Lugosch

Marburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 06.03.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

**Dekan:** Prof. Dr. M. Rothmund

**Referent:** Prof. Dr. Dr. R. Bals

**Korreferent:** PD Dr. A. Leonhardt

## Gliederung

1	Einleitung.....	3
1.1	Alpha-1-Antitrypsin.....	3
1.1.1	Epidemiologie des AAT-Mangels.....	3
1.1.2	Pathophysiologie des AAT-Mangels .....	4
1.1.3	Diagnostik .....	7
1.1.4	Klinik .....	9
1.1.4.1	<i>Lungenerkrankungen</i> .....	9
1.1.4.2	<i>Lebererkrankungen</i> .....	12
1.1.4.3	<i>Andere klinische Manifestionen</i> .....	13
1.1.5	Risikofaktoren - Stellenwert Genese-Environment- Interaktion .....	13
1.1.6	Therapie.....	14
1.2	Genetische Diagnostik .....	16
1.3	Bedeutung von Registern in der epidemiologischen Forschung .....	19
2	Fragestellung.....	21
3	Material und Methoden.....	22
3.1	Diagnostik-Programm und Steigerung der Aufmerksamkeit .....	22
3.1.1	Maßnahmen zur Steigerung der Aufmerksamkeit .....	23
3.1.2	Das Testmaterial.....	24
3.1.3	Das Testverfahren .....	25
3.1.4	Kostenanalyse .....	27
3.2	Das deutsche Register für Personen mit AAT-Mangel .....	28
3.2.1	Aufbau des Fragebogens .....	28
3.2.2	Aufnahme in das Register .....	29
3.2.3	Auswertung der Ergebnisse.....	30
4	Ergebnisse.....	31
4.1	Ergebnisse des Diagnostik-Programms .....	31
4.1.1	Allgemeine Ergebnisse.....	31

4.1.2	Testergebnisse .....	33
4.1.3	Studienkosten .....	35
4.2	Ergebnisse des deutschen AAT-Registers .....	36
4.2.1	Deskriptive Analyse .....	36
4.2.1.1	<i>Allgemeine demographische Daten</i> .....	36
4.2.1.2	<i>Erkrankungen und Symptome</i> .....	38
4.2.1.3	<i>Krankheitsverlauf</i> .....	40
4.2.1.4	<i>Berufsanamnese</i> .....	43
4.2.1.5	<i>Diagnostik</i> .....	44
4.2.1.6	<i>Therapie</i> .....	46
4.2.1.6.1	<i>Weitere Therapiemaßnahmen</i> .....	48
4.2.2	Korrelationsanalyse.....	49
4.2.2.1	<i>Untersuchung der Spirometriedaten</i> .....	49
4.2.2.2	<i>SGRQ-Lebensqualitätsscore</i> .....	51
4.2.2.3	<i>SGRQ-Score in Abhängigkeit von Exazerbationen</i> .....	55
4.2.2.4	<i>Auswertung des SGRQ-Scores nach der Anzahl der Exazerbationen</i> .....	55
4.2.2.5	<i>Anzahl der Exazerbationen in Abhängigkeit von Substitution und Nichtsubstitution</i> .....	56
4.2.2.6	<i>Untersuchung der Wirksamkeit von Therapiemaßnahmen bei Exazerbationen durch Vergleich des SGRQ-Scores</i> .....	56
5	Diskussion.....	57
5.1	Das Diagnostik-Programm führt zur Identifikation einer hohen Anzahl von Personen mit AAT-Mangel .....	57
5.2	Die Bedeutung des Registers bei der Untersuchung der Versorgungsqualität von Personen mit AAT-Mangel.....	60
6	Zusammenfassung .....	71
7	Literaturverzeichnis .....	73
8	Anhang.....	85

# 1 Einleitung

## 1.1 Alpha-1-Antitrypsin

Ein Mangel an AAT (Alpha-1-Antitrypsin) wurde zum ersten Mal 1963 von Laurell und Eriksson (Laurell & Eriksson, 1963) beschrieben. Sie beobachteten in Schweden bei jungen Patienten mit schwerer COPD (Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) und Lungenemphysem häufig ein Fehlen der Alpha-1 Bande in der Serumelektrophorese.

Mutationen des AAT-Gens, die einen solchen Mangel hervorrufen können, wurden bereits in großer Zahl entdeckt und gelten als eines der Hauptaugenmerke aktueller Forschungsarbeiten. Die Pathophysiologie und Symptome der damit assoziierten Erkrankung werden immer besser verstanden und können damit auch als Modellerkrankung für die COPD angesehen werden. Einer Reihe epidemiologischer Studien ist es zu verdanken, dass man ebenfalls eine eingehende Einsicht in die weltweite Verbreitung des AAT-Mangels hat, auch wenn dies vor allem auf die Industriestaaten zutrifft.

### 1.1.1 Epidemiologie des AAT-Mangels

Es handelt sich bei dem AAT-Mangel um eine Erkrankung, bei der man früher davon ausging, dass sie nur die weiße Bevölkerung Europas (Blanco et al., 2001; Hutchinson, DCS., 1988) betrifft und insgesamt eher selten vorkommt.

Heute ist man sich darüber einig, dass sie weltweit auftritt und eine Erkrankung darstellt, die wegen mangelnden Bewusstseins trotz des aktuellen Wissensstandes immer noch selten diagnostiziert wird. De Serres (de Serres, 2002) konnte Daten vorlegen, wonach davon auszugehen ist, dass es sich beim AAT-Mangel um eine der häufigsten und zugleich ernstzunehmenden Einzelmutationen der Welt handelt. Bei einer Gesamtpopulation von 4,4 Milliarden Menschen in 58 Ländern, aus welchen Daten zur Verfügung stehen, geht de Serres davon aus, dass mindestens 116

Millionen Menschen Genträger (PiMS und PiMZ) sind, und 3,4 Millionen Menschen Allelkombinationen haben (PiSS, PiSZ, PiZZ), die einen Mangel an AAT hervorrufen. Damit müsse man von einer Prävalenz von 1:1500 ausgehen, wie es auch die Copenhagen City Heart Studie 2002 (Dahl, M., 2002) bestätigt, bei der 9187 zufällig ausgewählte Personen untersucht wurden.

Angesichts der schwer zu erfassenden Daten und der teils sehr unterschiedlichen Studien zur Erfassung dieses Zustandes muss man diese Ergebnisse mit Vorsicht genießen, allerdings ist eher damit zu rechnen, dass die Anzahl der Personen, die entweder Genträger sind oder aber einen manifesten Mangel haben, wesentlich höher anzusetzen ist. Dieser Umstand ist insofern von Bedeutung, als all diese Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Umweltgiften, einschließlich Zigarettenrauch, aufweisen und damit einem höheren Gesundheitsrisiko ausgesetzt sind.

In Deutschland, so zeigen Schätzungen (Luisetti & Seersholm, 2004), liegt bei ungefähr 0,005% (ca. 4.100) der Bevölkerung ein schwerer AAT-Mangel vor. Bei Patienten mit COPD trifft dies in 2% der Fälle zu.

### 1.1.2 Pathophysiologie des AAT-Mangels

Alpha-1-Antitrypsin (synonym: Alpha-1-Proteinase Inhibitor) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 52 kDa. Es wird zum größten Teil von Hepatozyten sezerniert, zu einem geringeren Anteil stammt es von mononukleären Phagozyten sowie von Epithelzellen der Lunge und des Intestinaltraktes. Das AAT-Protein wird durch das Protease-Inhibitor Gen (SERPINA1) codiert und gehört damit zu der großen Gruppe der SERPINE (Serin-Protease-Inhibitoren). Zu dieser sehr großen Familie zählen u.a. das Alpha-1-Antichymotrypsin, Alpha-2-Antiplasmin, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 und 2, Antithrombin III, Thyroxin-bindendes Globulin und das Angiotensinogen (Billingsley *et al.*, 1993)

Das SERPINA1 befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 14 in der Region 14q31-32.3 (Cox *et al.*, 1982); (Darlington *et al.*, 1982);

(Schroeder *et al.*, 1985); (Yamamoto *et al.*, 1986). Es hat eine Länge von 12,2 kb und besteht aus sieben Exons (dabei 3 nichtcodierenden Exons 1a, 1b und 1c sowie 4 codierenden Exons 2, 3, 4 und 5) und sechs Introns.

Das kodierte Protein AAT besteht aus 394 Aminosäuren und drei, an Asparagin gebundenen, glykosilierten Seitenketten. Sein aktives Zentrum befindet sich an der Aminosäure Methionin an der Position 358 der AAT-Sequenz und wird innerhalb des Exons 5 codiert. Damit kann das AAT-Protein eine Reihe von Serinproteinasen binden und auf diese Weise inhibieren, sein Hauptangriffsziel allerdings ist die humane neutrophile Elastase (HNE). Dies ist vor allem in der Lunge von Bedeutung, da es hier das Gewebe vor HNE schützt, welche von angeregten neutrophilen Granulozyten ausgeschüttet wird und zur Entstehung eines Lungenemphysems im frühen Lebensalter führen würde.

Bei gesunden Menschen ohne AAT-Mangel herrscht in der Lunge ein Gleichgewicht zwischen HNE und dem schützenden AAT. Diese Personen weisen einen AAT-Plasmaspiegel von 100-200 mg/dl auf, gemessen durch Nephelometrie. Gleichzeitig ist das AAT ein Akute-Phase-Protein und zeigt damit auch bei Gesunden im Rahmen von Infektionen schwankende Plasmaspiegel.

Etwas anders stellt es sich bei Patienten mit AAT-Mangel dar. Hier findet man spezifische Plasmaspiegel, die mit dem Genotyp korrelieren. Es sind heute mittlerweile mehr als 100 genetische Varianten von AAT bekannt. Die jeweiligen Plasmaspiegel werden dabei unabhängig voneinander von beiden AAT-Genallelen bestimmt, d.h. die genetischen Varianten werden kodominant weitervererbt.

Diese genetisch determinierten Unterschiede im Alpha-1-Antitrypsin Serumspiegel bilden heute auch die Basis für die Protease-Antiprotease-Hypothese der COPD. Hiernach bestimmt das relative Gleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen, also ihren Inhibitoren, in der Lunge deren Empfänglichkeit für die Entstehung eines Emphysems.

Ursprünglich wurden die AAT-Varianten nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit in der Gel-Elektrophorese mit „M“ (für medium), „S“ (für slow), „F“ (für fast) oder „Z“ (für very slow) bezeichnet. Auch wenn diese Einteilung nach wie vor Bestand hat, fand man es zweckmäßiger, eine Kategorisierung vorzunehmen, die klinischen Aspekten besser gerecht wird. Grundlage für die Einteilung dieser Varianten bilden damit heute die Plasmakonzentrationen und die Funktion von AAT (nach ATS - American Thoracic Society und ERS - European Respiratory Society (anonymous, 2003)):

- Normal: der gewöhnliche M-Typus, der sich bei 95% der kaukasischen Bevölkerung findet und eine Plasmakonzentration von 20  $\mu\text{mol/L}$  aufweist.
- Mangel: Plasmaspiegel unter 20  $\mu\text{mol/L}$ .
  - Die „Z“-Variante ist die häufigste Mangelvariante und weist bei homozygoten Trägern eine Plasmakonzentration von 5-6 $\mu\text{mol/L}$  auf.
  - Die „S“-Variante kommt gehäuft in der Mittelmeergegend vor und weist bei homozygoten Trägern eine Plasmakonzentration von 15-33  $\mu\text{mol/L}$  (entspricht 60% des Normallevels) auf. Hinzu kommen seltene Mangelvarianten, die unter dem Terminus „M“-ähnlich bzw. „S“-ähnlich geführt werden.
- Null: Hier handelt es sich um seltene Varianten, bei welchen überhaupt kein AAT im Blutplasma aufzufinden ist.
- Dysfunktion: Hierbei ist die Funktion des AAT gestört. So ist z.B. bei der Variante „AAT Pittsburgh“ die Funktion als Elastase-Inhibitor hin zu einem Thrombin-Inhibitor konvertiert (Owen *et al.*, 1983).



<b>Phänotyp</b>	<b>Einheiten</b>	
	<b>μM</b>	<b>mg/dl</b>
<i>PI*MM</i>	20-48	150-350
<i>PI*MZ</i>	17-33	90-210
<i>PI*SS</i>	15-33	100-200
<i>PI*SZ</i>	8-16	75-120
<i>PI*ZZ</i>	2,5-7	20-45

**Tab. 1: Zusammenfassung der wichtigsten Phänotypen und der damit verbundenen Plasmakonzentrationen von AAT.** Modifiziert nach ATS/ERS (anonymous, 2003)

### 1.1.3 Diagnostik

Eine quantitative sowie qualitative Analyse sollte nach Empfehlungen der ATS/ERS zunächst dann in Betracht gezogen werden, wenn in einer Routine-Plasmaproteinelektrophorese eine Erniedrigung bzw. ein Fehlen der  $\alpha$ 1-Globulin-Bande aufgefallen ist. Daneben gibt es eine Reihe weiterer Indikationen, wie es die folgende Auflistung zeigt, die den Verdacht nahe legen, dass sich dahinter auch ein AAT-Mangel verbergen könnte und damit eine weitere laborchemische Abklärung erforderlich machen.

	<b>Empfehlung zur Diagnostik</b>
a)	Bestätigtes Fehlen der AAT-Bande in der Serumelektrophorese
b)	Früh aufgetretenes Lungenemphysem (unabhängig von Raucheranamnese)
c)	Familienmitglieder mit bekanntem AAT-Mangel
d)	Dyspnoe und Husten bei mehreren Familienmitgliedern in der gleichen oder unterschiedlicher Generation
e)	Lebererkrankung unbekannter Ätiologie
f)	Alle Patienten mit COPD
g)	Erwachsene mit Bronchiektasien mit ungeklärter Ätiologie*
h)	Patienten mit Asthma deren Spirometrieergebnis auch unter Therapie auffällig bleibt
i)	Unklare Panniculitis und Anti-Proteinase-3-Vaskulitis

**Tab. 2: Indikationen, bei denen eine Empfehlung zur quantitativen Analyse besteht**  
 Modifiziert nach ATS/ERS (anonymous, 2003). \* Patienten mit Bronchiektasien unbekannter Ätiologie sollten zur Diagnostik in Betracht gezogen werden. Die Empfehlung berücksichtigt die Tatsache, dass AAT-Mangel unterdiagnostiziert ist, dass Bronchiektasien häufiger bei Patienten mit AAT-Mangel auftreten aber auch dass eine sichere Assoziation von Bronchiektasien mit AAT-Mangel nicht bestätigt ist.

Zur quantitativen Analyse der Plasmakonzentration an AAT wird heute in den meisten Fällen die Nephelometrie eingesetzt. Zu beachten ist die Tatsache, dass AAT als Akute-Phase-Protein bei Infektionen ansteigt und damit der gemessene Wert den tatsächlichen überschätzen kann. Dies kann besonders bei heterozygoten PiZ Patienten zu einer Falscheinschätzung führen.

Als nächster Schritt sollte eine qualitative Analyse, also eine Phänotypisierung stattfinden. Methode der Wahl ist dabei die isoelektrische Fokussierung. Da diese Methode aufwendiger ist und Erfahrung erfordert, sollte sie vornehmlich in spezialisierten Laboratorien erfolgen. Als Testmaterialien kommen sowohl Patientenserum als auch –plasma in Betracht. Auch eine Analyse anhand von auf speziellen Filterpapieren (Test-kits) aufgetragenen und getrockneten Blutstropfen ist heute üblich. Dennoch ist diese Methode vor allem zu Screening-Zwecken geeignet und die Identifikation einer Mangelvariante sollte anhand von Serum- bzw. Plasmaproben erfolgen.

Auf molekularer Ebene wird die Methode der Genotypisierung angewandt. Dabei kann je nach Ergebnis der Phänotypisierung bei bekannten Mutationen eine Allel-spezifische Amplifikation mittels PCR (Polymerase chain reaction) eingesetzt werden. Bei Verdacht auf unbekannte Mutationen erfolgt eine Gensequenzierung.

#### 1.1.4 Klinik

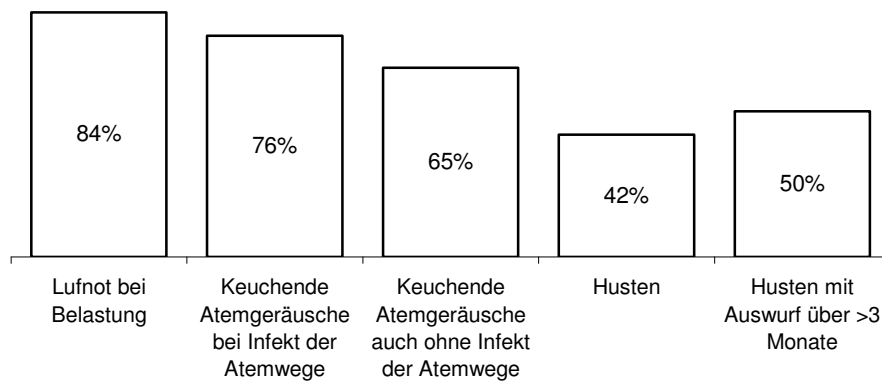
##### *1.1.4.1 Lungenerkrankungen*

Der Hauptmanifestationsort des AAT-Mangels liegt im Bereich der Lunge und äußert sich vor allem in Form des Lungenemphysems. Dieser Zusammenhang wurde bereits 1963 von Laurell und Eriksson erkannt (Laurell & Eriksson, 1963). Autopsien haben gezeigt, dass bei allen untersuchten Patienten, die einen AAT-Mangel hatten, ein basal betontes panazinäres Lungenemphysem zu finden war (anonymous, 1997). Daneben traten auch, ebenfalls basal betont, gehäuft Bullae auf.

Die Besonderheit des Lungenemphysems bei Patienten mit AAT-Mangel liegt darin, dass es sich bereits in einem Durchschnittsalter von 32 bis 41 Jahren manifestiert (anonymous, 2003) und damit früher als bei Patienten mit COPD, die keinen AAT-Mangel aufweisen, auftritt. Auffällig ist, dass die betroffenen Patienten Raucher sind oder es zumindest einmal waren (Larsson, 1978); (Hutchison *et al.*, 1983; Tobin *et al.*, 1983); (Janus *et al.*, 1985); (Rawlings, Jr. *et al.*, 1976); (Brantly *et al.*, 1988). Die Variabilität des Auftrittszeitpunkts erster Symptome wurde in verschiedenen Studien gezeigt. Festzuhalten bleibt aber, dass ein Auftreten vor dem 25. Lebensjahr dennoch selten ist. Ebenso muss erwähnt werden, dass, obwohl der Zusammenhang mit einer Raucheranamnese deutlich zu sein scheint, es auch eine Reihe von Patienten mit AAT-Mangel gibt, die überhaupt keine Symptome entwickeln (Stoller *et al.*, 1994); (Wall *et al.*, 1990).

Anhand eines standardisierten Symptom-Fragebogens (Ferris, 1978) wurde an einer großen Patientenkohorte des NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute)-Registers untersucht, welche Symptome von Patienten als erstes angegeben werden (McElvaney *et al.*, 1997). Insgesamt wurden dabei

1129 Patienten befragt. In dieses Register wurden Personen aufgenommen, die eine AAT-Serumkonzentration von  $<11 \mu\text{M}$  aufwiesen, sowie einige Individuen, die im Rahmen von Familienuntersuchungen, auch häufig ohne Symptome, aufgefallen waren. Als Ergebnis der Befragung zeigte sich die Häufigkeitsverteilung der genannten Symptome wie folgt.



**Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Symptome bei den befragten Personen im NHLBI-Register** (McElvaney *et al.*, 1997)

In anderen Studien zeigte sich, dass bei Patienten mit AAT-Mangel ein chronischer produktiver Husten über mindestens 3 Monate in 2 aufeinander folgenden Jahren vereinbar mit einer chronischen Bronchitis in 8-40% der Fälle auftrat (Piitulainen & Sveger, 1998); (Eden *et al.*, 1997); (Shin & Ho, 1993). Als organisches Korrelat dieses chronischen Hustens mit oder ohne Schleimproduktion werden Bronchiektasien in Zusammenhang gebracht, deren Inzidenz bei 26% liegt (Dowson *et al.*, 2002); (Shin & Ho, 1993). Neben den erwähnten Folgeerscheinungen wie Lungenemphysem, chronische Bronchitis und Bronchiektasien gibt es Hinweise darauf, dass auch eine erhöhte Prävalenz von Asthma bronchiale mit einem AAT-Mangel assoziiert sein kann. So zeigten 22% der Patienten mit AAT-Mangel typische Merkmale für ein Asthma bronchiale und 50% der Patienten im NHLBI-Register wiesen eine signifikante Besserung ihrer Lungenfunktion nach Einnahme eines Bronchodilatators auf (Eden *et al.*, 1997). Studien, die speziell eine Hyperreagibilität der Atemwege untersuchten, gaben Hinweise

darauf, dass diese bei Patienten mit AAT-Mangel nicht häufiger vorkommt als in der Kontrollgruppe (Malerba *et al.*, 2003).

Zusammenfassend bleibt zu erwähnen, dass sich bei vielen Patienten ein gemeinsames Auftreten von Atemwegsobstruktionen sowie Lungenparenchymzerstörungen manifestiert. Gleichzeitig zeigt eine Reihe von Patienten ein stark ausgeprägtes Emphysem mit lediglich geringer Einschränkung in der Spirometrie. Im Gegensatz dazu haben manche Patienten schwere Atemwegsobstruktionen mit geringen Parenchymschäden und erhaltenem Gasaustausch (Needham & Stockley, 2004).

Eine Untersuchung der Personen des Registers von Großbritannien bezüglich Exazerbationen zeigte eine Prävalenz von etwa 50 % und eine Dauer der Episoden von durchschnittlich 15 Tagen (Needham & Stockley, 2004). Dabei ist aufgefallen, dass diese Episoden bei Patienten mit AAT-Mangel mit einer wesentlich stärkeren Entzündungsreaktion einhergehen als bei Patienten, die diesen Mangel nicht aufweisen. Untersucht wurden hierzu die Konzentrationen von IL-8 (Interleukin-8) und Leukotrien B4 (Hill *et al.*, 1999).

Die Betrachtung der Einschränkung dieser Personen durch ihre Lungenerkrankung zeigt am Beispiel des NHLBI-Registers, dass 30% dieser Teilnehmer in einem durchschnittlichen Alter von 46 Jahren gesundheitlich so stark behindert sind, so dass sie einer Beschäftigung nicht mehr nachgehen können.

Die Heterogenität der Symptome zeigt auf der einen Seite die Bedeutung der Erfassung der betroffenen Patienten in einem Register, um ihre Erkrankung besser verstehen und untersuchen zu können. Zum anderen zeigen gerade die Konsequenzen des AAT-Mangels für Gesundheit und Alltag dieser Personen, dass ein breit angelegtes Diagnostikprogramm sinnvoll ist, um frühzeitig eine Gefährdung zu erkennen und entsprechend eingreifen zu können.

#### 1.1.4.2 Lebererkrankungen

Ein AAT-Mangel kann sich auch in Form einer Lebererkrankung manifestieren. Ein kleiner Anteil von Personen mit dem Phänotyp PiZZ entwickelt eine solche, wobei deren Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist. Es scheint allerdings auf eine unterschiedliche Reaktion der Hepatozyten auf die Akkumulation bzw. Polymerisation des AAT PiZZ Proteins in diesen zurückzuführen zu sein. So konnte in einer großen epidemiologischen Studie, die 200.000 Neugeborene untersuchte (Sveger, 1976) und bis zu ihrem 18. Lebensjahr begleitete (Sveger, 1988); (Sveger & Eriksson, 1995), gezeigt werden, dass 127 Kinder einen AAT-Mangel aufwiesen. 14 dieser Kinder hatten einen verlängerten Neugeborenikterus, 8 wiesen minimale biochemische Auffälligkeiten auf und 22 starben früh an einer Leberzirrhose. Im Alter von 6 Monaten wiesen 60% der Kinder, die sonst völlig gesund waren, erhöhte Leberenzyme auf, mit 18 Jahren fanden sich bei 12% dieser Kinder noch auffällige Leberfunktionswerte, allerdings ohne jegliche klinische Symptomatik.

Bei Personen, die älter als 50 Jahre sind, kann es ebenfalls zur Entwicklung einer Leberzirrhose, aber auch zur Entstehung eines primären Leberzellkarzinoms kommen. Das geschätzte Lebenszeitrisiko für eine Leberzirrhose bei einer Person mit AAT-Mangel liegt etwa zwischen 30-40% (Eriksson *et al.*, 1986); (Elzouki & Eriksson, 1996). Erstaunlicherweise zeigte sich hier auch eine erhöhte Mortalität durch Leberzirrhose, vor allem bei älteren Nichtrauchern. In einer Gruppe von 41 Patienten war sie bei 2 von 23 Rauchern die Todesursache aber auch bei 12 von 17 Nichtrauchern. Die Odds Ratio für die Entwicklung eines primären hepatozellulären Karzinoms liegt laut Studienlage bei 5.0 für Patienten mit AAT-Mangel. Dabei tritt es deutlich häufiger in Verbindung mit einer vorbestehenden Leberzirrhose auf, obwohl ein Karzinom auch bei Patienten ohne eine solche Vorerkrankung beobachtet wurde (Zhou & Fischer, 1998).

#### 1.1.4.3 Andere klinische Manifestationen

Neben den bereits beschriebenen Lungen- und Lebererkrankungen gibt es eine Reihe weiterer Manifestationsmöglichkeiten des AAT-Mangels. Eine mit dieser Veränderung assoziierte Erkrankung, die in der Literatur bereits öfter beschrieben wurde, ist die Pannikulitis (Edmonds *et al.*, 1991); (Rubinstein *et al.*, 1977); (Smith *et al.*, 1989); (Su *et al.*, 1987). Dabei zeigen sich an den Oberschenkeln der Patienten rote Knoten, die später exulzerieren und auch zu Fettgewebsnekrosen führen können.

Als weitere Erscheinungsform, die allerdings sehr viel seltener aufzutreten scheint, gilt die systemische Vaskulitis (Callea *et al.*, 1997).

Fallberichte zeigten auch ein gehäuftes Auftreten von Pankreatitis, Aorten- bzw. intrakraniellen Aneurysmen sowie renalen Erkrankungen im Zusammenhang mit einem Mangel an AAT. Dennoch lässt sich nach heutiger Studienlage eine solche Verbindung nicht sicher beurteilen (Needham & Stockley, 2004).

#### 1.1.5 Risikofaktoren - Stellenwert Genese-Environment-Interaktion

Die oben beschriebenen klinischen Symptome bei Patienten mit AAT-Mangel sind allgemeine Manifestationsmöglichkeiten dieser Erkrankung. Dennoch muss gleichzeitig erwähnt werden, dass z.B. die Einschränkung der Lungenfunktion sehr deutlich variieren kann und zwar sogar innerhalb der Patienten mit gleichem Phänotyp (Tobin *et al.*, 1983) oder zwischen Geschwistern mit dem gleichen Phänotyp. Neben Umweltfaktoren, die teilweise dafür verantwortlich zu machen sind, scheint es aber auch noch weitere wirtsspezifische Faktoren zu geben (Needham & Stockley, 2004).

Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Emphysems bzw. einer Atemwegsobstruktion bei Personen mit AAT-Mangel. Eine beschleunigte jährliche Abnahme der FEV1 (Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität) konnte bei Rauchern gegenüber Nicht- bzw. ehemaligen Rauchern gezeigt werden (Piitulainen & Eriksson, 1999); (Janus *et al.*, 1985); (Seersholm *et al.*, 1995). Dabei scheint es einen

deutlichen Zusammenhang zwischen dem Zigarettenkonsum und der Abnahme der FEV1 zu geben. Hervorzuheben ist hier vor allem die Tatsache, dass Rauchen bei diesen Personen bereits vor dem 18. Lebensjahr zu einer Einschränkung der Lungenfunktion führt (Piitulainen & Sveger, 1998). Auch gibt es bei Piitulainen Hinweise darauf, dass Passivrauchen vor allem bei Kindern zu einer Einschränkung der Lungenfunktion im frühen Erwachsenenalter führen kann.

Einen weiteren Risikofaktor, der den klinischen Verlauf eines AAT-Mangels deutlich beeinflussen kann, stellen Infektionen der unteren Atemwege dar. Dowson et al. zeigten, dass Exazerbationen vor allem den Verlauf milder bis mittelschwerer Krankheitsverläufe beeinflussen und dabei je nach Häufigkeit der Exazerbationen ein Zusammenhang mit der Abnahme des Gasaustausches in der Lunge besteht (Dowson *et al.*, 2001). Dementsprechend ist es von großer Bedeutung, die Anzahl dieser Episoden zu reduzieren.

Umweltfaktoren wie Rauch, Gase oder bestimmte Stäube haben laut Datenlage einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der AAT-Mangel-Patienten. Dennoch lässt sich aus heutiger Sicht noch nicht sicher beurteilen, ob dieser Effekt auf eine Gesamtbelastung inhaliert Substanzen zurückzuführen ist, oder ob es eine spezifische Wirkung dieser Substanzen gibt, die eine Einschränkung der Lungenfunktion oder das Auftreten anderer klinischen Symptome nach sich zieht (Needham & Stockley, 2004).

#### 1.1.6 Therapie

Die Therapie des AAT-Mangels orientiert sich entsprechend der Hauptmanifestation in der Lunge an den Richtlinien für die Therapie bei COPD (GOLD, 2006; Vogelmeier *et al.*, 2007) und beinhaltet damit den Einsatz von Bronchodilatoren, Kortikosteroiden, Antibiotika, Impfungen sowie die Sauerstofftherapie. Hinzu kommen Maßnahmen wie Patientenaufklärung und -erziehung, Rehabilitation, Ernährungsmaßnahmen und unter Umständen auch operative Eingriffe.



Neben diesen eher allgemeinen Maßnahmen zur Linderung der Atembeschwerden wird bei einem AAT-Mangel auch eine spezifische intravenöse Substitutionstherapie eingesetzt, mit dem Ziel, das Fehlen des Protease-Inhibitors AAT durch entsprechenden Ersatz zu gewährleisten. Das aus Spenderplasma gewonnene Alpha-1-Proteinaseinhibitorenkonzentrat wird den Patienten einmal wöchentlich in einer Dosierung von 60 mg/kg KG intravenös verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass der Gehalt an AAT in der Lunge um 60-70% des Ausgangswertes nach Infusionstherapie ansteigt (Gadek *et al.*, 1981); (Wewers *et al.*, 1987). Die aktuelle Datenlage lässt noch keine endgültigen Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit dieser Therapieform zu. Es hat sich z. B. gezeigt, dass aber vor allem Patienten, die eine initiale FEV1 von 31-65% aufwiesen, von dieser Maßnahme profitieren könnten. In dieser Gruppe war der jährliche Abfall der FEV1 am geringsten. Die Leitlinien der ATS/ERS (anonymous, 2003) sehen deshalb zusammenfassend folgendes Therapieregime vor. Als Indikation für die Ersatztherapie gilt die labortechnische Erfassung eines AAT-Serumlevels von  $<11,0 \mu\text{M}$ . Dabei ist die Indikation unabhängig vom Phänotypus gegeben, aber in Abhängigkeit vom Vorliegen und dem Grad einer Lungenobstruktion. Dies bedeutet, eine Indikation besteht immer dann, wenn die FEV1 (nach Bronchodilatation) zwischen 30% und 65% liegt. Auch können Patienten mit normaler oder annähernd normaler Lungenfunktion behandelt werden, wenn bei diesen eine rasche Verschlechterung derselben vorliegt ( $\Delta\text{FEV1} >120\text{ml/Jahr}$ ). Weiterhin sollten Patienten mit sehr schlechter Lungenfunktion, die aber bereits substituiert wurden, auch darüber hinaus diese Therapie erhalten. Zur Dosierung empfehlen die Leitlinien eine wöchentliche Applikation, da so gewährleistet ist, dass die Serumkonzentration oberhalb von  $15 \mu\text{M}$  liegt.

## 1.2 Genetische Diagnostik

Wie bereits erwähnt, weiß man heute, dass der AAT-Mangel mit einer Reihe von Erkrankungen assoziiert sein bzw. sich auf vielerlei Weisen äußern kann. Hinzu kommt die Tatsache, dass dieser Zustand im Bewusstsein vieler Mediziner noch nicht vollständig verankert ist, was sich in einer Unterversorgung bezüglich der Diagnostik manifestiert. Dies kann bedeuten, dass eine spezifische Diagnostik überhaupt nicht oder aber erst sehr spät durchgeführt wird. Entsprechend stellt sich die Frage nach der Bedeutung allgemeiner Screenings und breit angelegter Diagnostik-Programme und auch wann und in welcher Weise Diagnostik betrieben werden soll.

Den Leitlinien der ATS/ERS (anonymous, 2003) sind Empfehlungen zur Diagnostik zu entnehmen, die auf einer Metaanalyse der entsprechenden Literatur unter Berücksichtigung genetischer, ethischer, psychosozialer sowie ökonomischer Faktoren fußen.

Dabei wird die genetische Diagnostik in drei Bereiche untergliedert. Der erste Bereich betrifft das Aufdecken eines AAT-Mangels bei Personen, die bereits symptomatisch sind oder Anzeichen haben, die vereinbar sind mit einem AAT-Mangel. In die zweite Kategorie fallen Personen, die zwar asymptomatisch, aber gleichzeitig dem hohen Risiko einer Prädisposition ausgesetzt sind. Der dritte Bereich wiederum bezieht sich auf allgemeine Screenings bestimmter Populationen, ohne dass hier bereits bestimmte Verdachtsmomente auf die Erkrankung vorliegen.

Im Folgenden sollen zusammengefasst die wichtigsten Empfehlungen dargestellt werden. Dabei werden folgende Evidenzgrade der Empfehlungen gebraucht: **A:** *Diagnostik wird empfohlen;* **B:** *Die Möglichkeit einer Diagnostik sollte besprochen werden;* **C:** *keine Empfehlung zur Diagnostik;* **D:** *Empfehlung, keine Diagnostik zu betreiben.*

Symptomatische erwachsene Patienten mit persistierender obstruktiver Lungenerkrankung					
	Empysem	A			
	COPD	A			
	Bronchiektasen		B		
	Asthma			C	
	Obstruktion reversibel unter Therapie				
	Obstruktion nicht reversibel unter Therapie	A			
Heranwachsende mit persistierender Atemwegsobstruktion			B		
Asymptomatische Personen mit persistierender Atemwegsobstruktion					
	Keine Risikofaktoren für eine AAT-Mangel assoziierte Lungenerkrankung		B		
	Raucheranamnese	A			
	Berufliche Exposition	A			
Individuen mit unerklärlicher Lebererkrankung: Neugeborene, Kinder, Erwachsene		A			
Erwachsene mit nekrotisierender Pannikulitis		A			
Erwachsene mit multisystemischer Vaskulitis			B		

**Tab. 3: Empfehlungen zur Diagnostik bei Individuen, die bereits eine Symptomatik aufweisen**

Heranwachsende und Erwachsene mit einem Familienmitglied, das einen homozygoten AAT-Mangel hat					
	Geschwister	A			
	Nachkomme		B		
	Elternteil		B		
	Entfernter Verwandter		B		
Heranwachsende und Erwachsene mit einem Familienmitglied, das einen heterozygoten AAT-Mangel hat					
	Geschwister		B		
	Nachkomme		B		
	Elternteil		B		
	Entfernter Verwandter		B		
Individuen mit einer positiven Familienanamnese (bzgl. obstruktiver Lungenerkrankung oder Lebererkrankung)			B		
Pränatale Diagnostik					D

**Tab. 4: Empfehlungen für Patienten, die asymptomatisch sind, aber eine Prädisposition aufweisen**

Neugeborenencreening				D
Heranwachsendenscreening		B*		D
Erwachsenenscreening		B**		D
Screening von Erwachsenen mit normaler Lungenfunktion			C	

**Tab. 5: Empfehlungen zu allgemeinen Screenings bei bestimmten Personengruppen.**

\* und \*\*: In Ländern mit hoher AAT-Mangel-Prävalenz in Verbindung mit hoher Raucherquote, aber guten Beratungsmöglichkeiten, wäre ein freiwilliges Screeningprogramm denkbar.

Ergänzend soll die genetische Beratung von Eltern mit möglichem Genträgerstatus bei Kinderwunsch erwähnt werden. Die Möglichkeit eines Tests sollte den Empfehlungen der ATS/ERS zufolge mit den Betroffenen besprochen werden. Ein negatives Testergebnis kann werdenden Eltern die Angst davor nehmen, ein erkranktes Kind zu bekommen. Gleichermaßen kann ein positives Ergebnis dazu dienlich sein, sich rechtzeitig emotional auf die Erkrankung des Kindes einzustellen.

### 1.3 Bedeutung von Registern in der epidemiologischen Forschung

Unter einem Register versteht man in der Epidemiologie laut Bestehorn (Bestehorn, 2005) eine Datensammlung, die einheitliche medizinische oder sozioökonomische Informationen über Einzelpersonen enthält, die in systematischer und umfassender Weise zu einem gegebenen Zweck gesammelt werden. Dazu gehören neben Planungszwecken durch z.B. Geburts- und Sterberegister auch die Möglichkeiten der Prävention und der Erfassung von Versorgungssituationen in bestimmten Bereichen. Letztere Möglichkeit dient damit auch dem Aufdecken von Versorgungsbedarf sowie Versorgungsqualität. Damit werden Register, sofern es sich um repräsentative Daten handelt, zu einem guten Instrument der Qualitätssicherung. Gerade diese spielt in Zeiten knapper werdender Ressourcen im Gesundheitswesen eine immer größere Rolle.

Will man die Versorgungssituation auf einem bestimmten Gebiet untersuchen, muss man, so Bestehorn, unter anderem die folgenden Fragestellungen berücksichtigen. Neben der Häufigkeit des Vorkommens einer Erkrankung und der Höhe des Prozentsatzes der behandlungsbedürftigen Betroffenen sowie der tatsächlich Behandelten ist zu klären, wie sich die Behandlungsprävalenz und der Versorgungsumfang bei verschiedenen Patientengruppen in Abhängigkeit von z.B. Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status usw. verhalten. Genauso muss man feststellen, wie die Behandlungsqualität aussieht, verglichen mit dem Stand des medizinischen Wissens und nationalen sowie internationalen Leitlinien. Zu den Kennzeichen eines Registers gehören zumindest das Vorhandensein einer definierten Zielpopulation und die vollständige oder wenigstens eine repräsentative Erfassung der Zielpopulation und der dazugehörigen Daten (Florey *et al.*, 2001). In einem Register werden Behandlungs- und Erfolgsparameter erfasst, ohne dass die Therapie beeinflusst wird. Damit wird auch der Unterschied zu klinischen Studien deutlich, wo Therapien durch ein Protokoll exakt vorgegeben werden, während die Therapie bei Registern freigestellt und nur aktuellem medizinischen Fachwissen unterworfen ist.

In klinischen Studien werden anhand vieler Ein- und Ausschlusskriterien die Patientenpopulationen genau definiert. Damit wird zwar einer hohen internen Validität Rechnung getragen, allerdings lassen sich die Ergebnisse nur eingeschränkt auf die Allgemeinheit und damit auf die Routinebehandlung übertragen, da man es hier oftmals mit Multimorbiden zu tun hat, die ja gerade aus Studien ausgeschlossen werden. Diesem Problem treten Register entgegen, da sie ein Abbild der Routinebehandlung abzugeben vermögen und somit den Ist-Zustand einer Versorgungssituation darstellen können.

Neben den positiven Effekten eines Registers sind dessen Möglichkeiten auch durch bestimmte Faktoren begrenzt. So findet beispielsweise keine Randomisierung statt und Confounder können die Ergebnisse verfälschen. Hinzu kommen Gründe, die zu einer Selektion der Patienten in einem Register führen und somit die Repräsentativität einschränken. Dazu zählt z.B. die erforderliche Zustimmung der Patienten zu der Erfassung und Weitergabe ihrer Daten. Auch die Art und Weise, wie und wo Patienten erfasst werden, kann die Repräsentativität einschränken. So führt die Verfügbarkeit von Patienten in einer Institution ebenfalls zu einer Selektion und damit zu einer veränderten Darstellung der Wirklichkeit. Entsprechend sind auch die Auswahl der Institution (Klinik, Praxis) und deren Bereitschaft zur Mitarbeit maßgeblich für Ausmaß und Typ der eingeschlossenen Patienten verantwortlich.

Schließlich ist laut Bestehorn (Bestehorn, 2005) die Datenqualität in vielerlei Hinsicht veränderbar, so z.B. durch Art und Umfang des Monitorings bzw. der Quelldatenkontrolle. Auch die Verfügbarkeit der Daten sowie die ursprüngliche Absicht zur Datenerhebung hätten einen deutlichen Einfluss auf die Güte der erfassten Daten, da sie zu einer systematischen Verfälschung führen können.

## 2 Fragestellung

Der AAT-Mangel ist Folge einer Reihe von Mutationen im AAT-Gen und ist durch eine geringe Konzentration von AAT, einem Protein mit antiproteolytischer Aktivität, im Serum bzw. Plasma definiert. Dieser Mangel prädisponiert vor allem zur Entwicklung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Daneben kann er zu einer chronischen Lebererkrankung und in wesentlich geringerem Ausmaß zu Haut- oder Gefäßveränderungen führen.

Als Modellerkrankung für die COPD, als welche der AAT-Mangel heute zunehmend verstanden wird, hat diese Veränderung ein immens wachsendes Interesse im Forschungsbereich weltweit erfahren.

Ziele dieser Arbeit sind:

- die **Auswertung des Diagnostik-Programms** zur Identifikation von Individuen mit AAT-Mangel mit der Frage, ob es möglich ist, durch ein kostenloses und breit angelegtes Diagnostikangebot in Verbindung mit entsprechenden Informationskampagnen, betroffene Personen zu finden.
- der **Aufbau eines deutschen Registers** für Patienten mit AAT-Mangel. Damit verbunden ist die Frage, ob die identifizierten Personen bereit sind, sich an einem Register zu beteiligen und sich ggf. auch für weitere Untersuchungen und Studien zur Verfügung zu stellen.
- die **Untersuchung der Versorgungssituation** von Personen mit AAT-Mangel. Besteht eine leitlinienkonforme Versorgung?
- die **Untersuchung der Lebensqualität** der ins Register aufgenommenen Personen mit AAT-Mangel.

### 3 Material und Methoden

Parallel zur Inbetriebnahme des Alpha 1-Antitrypsinlabors am Klinikum der Philipps-Universität Marburg und dem damit verbundenen Start des Diagnostik-Programms für AAT-Mangel wurde mit dem Aufbau eines deutschen Registers für Patienten mit dieser Erkrankung begonnen. Auf der Grundlage des ursprünglich an der Ruhrland-Klinik in Essen eingerichteten Registers wurde dieses in Marburg weiterentwickelt und mit dem bestehenden europäischen Register vernetzt.

Der Fragebogen zur Aufnahme in das deutsche Register ist gleichzeitig dergestalt, dass die gewonnenen Daten ebenfalls mit dem internationalen Register der AIR (Alpha-1-Antitrypsin International Registry) vergleichbar und darauf übertragbar sind.

#### **3.1 Diagnostik-Programm und Steigerung der Aufmerksamkeit**

Im Mittelpunkt der Studie stehen die Erkennung von Individuen mit AAT-Mangel sowie eine Reihe von Maßnahmen zur Schärfung der Aufmerksamkeit gegenüber dieser Erkrankung aufseiten der behandelnden Ärzteschaft. Letztere werden dabei vor allem von der Agentur Konsens (Werne, Deutschland) durchgeführt. Das Diagnostik-Programm wird von der Klinik der Universitäten Giessen und Marburg, Standort Marburg, sowie Bayer Health Care/Talecris, Germany, unterstützt, was in entsprechenden Verträgen geregelt ist. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass das benötigte Blut von Ärzten gewonnen und an das Labor versandt wird. Ebenso mussten die Testpersonen über Bedeutung und Konsequenzen des Tests informiert sein und dies mittels eigener oder Unterschrift eines gesetzlichen Vertreters im Falle von Minderjährigkeit bestätigt werden.

Für die retrospektive Auswertung der Daten, die eine Periode von August 2003 bis August 2006 beinhaltet, ist laut Ethikkommission der Universität Marburg kein eigenständiges Votum notwendig.



### 3.1.1 Maßnahmen zur Steigerung der Aufmerksamkeit

Mangelndes Bewusstsein über Alpha-1-Antitrypsin-Mangel sowie über Symptome der Erkrankung könnte dafür verantwortlich sein, dass nur wenige Patienten bisher als solche erkannt wurden. Aus diesem Grunde bestand die Informationskampagne aus folgenden Elementen:

1. Versand von Informationsmaterial an alle Fachärzte für Kinder- und Lungenheilkunde sowie Allgemeinmedizin in Deutschland. Dieses bestand aus einem Anschreiben an den Arzt, einer Info-Broschüre über AAT-Mangel und einem Anforderungsbogen für das Testmaterial. Die Info-Broschüre lieferte Informationen über den AAT-Mangel (Ätiologie, Verlauf, Pathophysiologie), typische Klinik, eine Beschreibung des diagnostischen Vorgehens und diagnostischer Kriterien sowie eine Auflistung weiterer Informationsquellen. Chronologisch betrachtet, gab es folgende Versandaktionen.

<b>Aktionen zu Erhöhung der Aufmerksamkeit</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Bezug zu Abb. 4</b>
Anschreiben an Pneumologen (865 Briefe)	10/2003	1
Anschreiben an Pneumologen (900) und Kinderärzte (6.000)	2/2004	2
Anschreiben an Allgemeinmediziner (70.000)	6/2004	3

**Tab. 6: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Erhöhung der ärztlichen Aufmerksamkeit gegenüber AATD**

2. Einrichten von Informationsmöglichkeiten im Internet auf der Seite der Universität Marburg (URL: <http://www.med.uni-marburg.de>) und auf anderen spezifischen Seiten (URL: <http://www.alphakit.de>, <http://www.alpha-1-info.com>, <http://www.alpha-1-register.de>).

3. Vorträge und Bereitstellung von Informationsmaterial auf nationalen wissenschaftlichen und medizinischen Meetings und Kongressen.

### 3.1.2 Das Testmaterial

Das Testmaterial besteht aus einer Anleitung, die noch einmal auf das Ziel der Studie hinweist sowie Informationen darüber enthält, wie die Blutproben zu gewinnen sind. Das Blut ist auf ein Filterpapier aufzutragen und im getrockneten Zustand an das für die Diagnostik eigens eingerichtete Labor an der Universität Marburg zu verschicken. Diese Methode wird bereits seit längerem für Screenings und Diagnostik verwendet. Auf jedem Filterpapier befindet sich ein Textfeld für die persönliche Identifikation der Testperson und deren Unterschrift sowie die Adresse des Arztes.

Name und Anschrift des Patienten		Name und Anschrift des Arztes		Alpha-1-Antitrypsin-Zentrum PD Dr. Dr. Bals / Prof. Vogelmeier Klinikum der Universität Marburg Klinik für Innere Medizin SP Pneumologie Baldingerstr. 1 35043 Marburg
Geburtsdatum: TT/MM/JJ    /    /    /		Fax		
Geschlecht m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>		Pneumologische Diagnose		FOR LABORATORY USE ONLY
Raucherstatus <input type="checkbox"/> Raucher <input type="checkbox"/> Extraucher <input type="checkbox"/> Nichtraucher		<input type="checkbox"/> Asthma <input type="checkbox"/> Bronchiektasen <input type="checkbox"/> Akute Bronchitis <input type="checkbox"/> Chronische Bronchitis <input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> Emphysem <input type="checkbox"/> Substitution mit Alpha-1-Antitrypsin		
ja nein Symptome <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Belastungsdyspnoe <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Anfallsweise Dyspnoe <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Husten (>3 Monate/Jahr über 2 Jahre) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Auswurf <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Giemen/Brummen		Verwandte mit $\alpha$ -1-Pi-Mangel <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht bekannt 0 1 9 5 8 9		
Ergebnis nur an Zentrum <input type="checkbox"/> Laborkopie		Datum der Blutabnahme _____		

SAS 903™ LOT # W-031

**Abb. 2: Testkit**, die 3 ausgefüllten Kreise am rechten Bildrand entsprechen den Auftragsstellen für die Blutstropfen. Anschließend wird das getrocknete Filterpapier mit Untersuchungsmaterial und entsprechenden Identifikationsmerkmalen vom Arzt an das Labor geschickt.

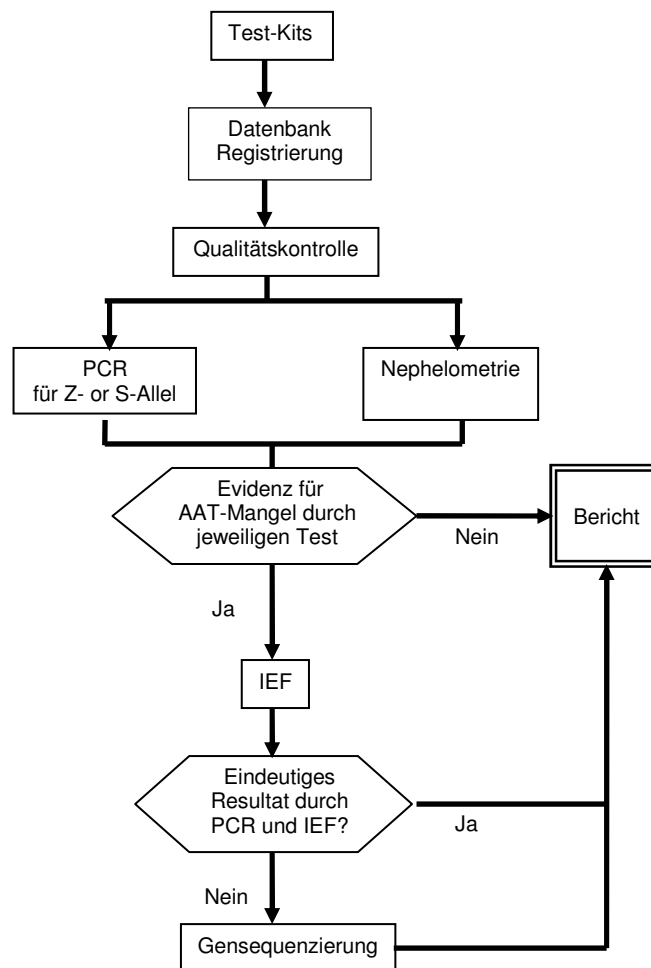
Die Finanzierung des Labors ist ebenfalls in einem entsprechenden Vertrag zwischen der Universität Giessen und Marburg, Standort Marburg, sowie Bayer Health Care/Talecris, Germany, geregelt.

### 3.1.3 Das Testverfahren

Die Untersuchung des Testmaterials findet an der Universität Marburg statt. Sämtliche Daten werden in einer Microsoft Access Datenbank gespeichert. Für den Fall, dass die Blutmenge zur Analyse zu gering war, wurde der einsendende Arzt um weiteres Material gebeten. Alle Blutproben wurden auf die Menge an AAT und auf das Vorhandensein von S- oder Z-Allelen hin untersucht. Bestanden Hinweise auf eine Veränderung im AAT-Gen, wurde eine isoelektrische Fokussierung (IEF) und eine PCR (Polymerase chain reaction) durchgeführt. Die Testdurchführung erfolgte durch einen technischen Assistenten. Blieben weiterhin Zweifel bzw. deutete sich ein seltener Genotyp an, erfolgte eine genetische Sequenzierung. Die Auswertung der erhaltenen Daten ist ein Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

Alle im Labor durchgeführten Prozeduren unterliegen einer Qualitätskontrolle und wurden in entsprechenden Handlungsanweisungen (SOPs – standard operating procedures) dokumentiert. Ebenso enthielten alle Labortests geeignete Positiv- und Negativproben (unterschiedliche pathologische Genotypen). Die S/Z PCR-basierte Genanalyse wurde anhand externer Ringversuche kontrolliert. Als weiterer Schritt zur Qualitätssicherung erfolgte 2006 die Akkreditierung des Labors.

Eine Zusammenfassung des gesamten Testablaufs zeigt die nächste Abbildung.



**Abb. 3: Zusammenfassung des Testverfahrens**

Die Ergebnisse der Untersuchung werden dem einsendenden Arzt mitgeteilt. Neben Patientenidentifikation und Ergebnis der Analyse enthalten die Ergebnisberichte auch Hinweise über weiterführende Informationen zur Erkrankung und deren Therapie, wie etwa den Leitlinien der ATS und der ERS (anonymous, 2003). Desgleichen ist darin auch die Empfehlung enthalten, sich bei dringendem klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines AAT-Mangels wieder an das Alpha-1-Antitrypsinzentrum in Marburg zu wenden.

### 3.1.4 Kostenanalyse

Die Kosten des Diagnostik-Programms im Einzelnen wurden errechnet unter Berücksichtigung der Gesamtzahl durchgeführter Testläufe und dabei identifizierter Personen mit AAT-Mangel im Vergleich zu den Gesamtkosten des Programms an der Universität Marburg.

### **3.2 Das deutsche Register für Personen mit AAT-Mangel**

Neben der Identifikation neuer Individuen mit AAT-Mangel galt ein weiteres Augenmerk dem Aufbau des deutschen Registers für diese Personen. Hauptziel ist zunächst herauszufinden, ob es möglich ist, ein solches Register aufzubauen bzw. ob eine entsprechende Bereitschaft seitens der Betroffenen zur Teilnahme besteht. Des Weiteren ist damit die Absicht verbunden, anhand einer größeren Zahl von Personen mehr über den Verlauf und die klinische Manifestation der Erkrankung zu verstehen. Schließlich soll auf der Basis dieser Daten versucht werden, den Versorgungsstand der Patienten zu eruieren und perspektivisch eine Verbesserung der Diagnostik und Therapie zu erreichen. Auch die Untersuchung der Auswirkungen des AAT-Mangels auf die Lebensqualität der betroffenen Individuen ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Universität Marburg und den Datenschutzbeauftragten konnten ab Mitte Mai 2004 die ersten Fragebögen an Betroffene, an Selbsthilfegruppen und auch an behandelnde Ärzte verschickt werden. Ebenso lässt sich der Fragebogen (s. Anhang) jederzeit mit entsprechendem Informationsmaterial aus dem Internet herunterladen.

#### **3.2.1 Aufbau des Fragebogens**

Insgesamt erhielt jeder Patient einen 10seitigen Fragebogen mit einer Anleitung zum Ausfüllen desselben sowie allgemeine Informationen über seine Erkrankung und den Aufbau und die Bedeutung des Registers.

Der erwähnte Fragebogen ist aus zwei Teilen zusammensetzt. Er lässt sich in ungefähr 20 Minuten beantworten. Der Fragebogen ist dieser Arbeit als Anlage beigefügt.

In einem ersten Teil wurde der Patient gebeten, Angaben zu seiner Person, Rauchgewohnheiten, Erkrankungen im Allgemeinen sowie Lungen- bzw. Lebererkrankungen zu machen. Ebenso gehören Fragen zur bisherigen Diagnostik sowie zum Krankheitsverlauf dazu. Ergänzt wird dieser erste Teil noch durch Fragen, die der Patient mit Hilfe seines behandelnden Arztes beantworten soll, da sie sich auf spezielle Aspekte der Diagnostik und Therapie beziehen. An dieser Stelle ist auch zu erwähnen, dass sich die Patienten jederzeit bei Fragen an ihren Arzt oder an die Verantwortlichen des Registers wenden können und sollen.

Mit dem zweiten Teil des Fragebogens sollen Informationen über die Lebensqualität bzw. deren Einschränkung durch die Erkrankung gewonnen werden. Dies geschieht anhand des St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) (Jones *et al.*, 1991), einem validierten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Personen mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. In den Bereichen „Symptoms“, „Activity“ und „Impact“ sollen die Patienten Antwortmöglichkeiten dazu aussuchen, die ihrer aktuellen Situation am besten entsprechen. Eine Formelautomatik im Tabellenkalkulationsprogramm Excel berechnet daraus einen Gesamtwert. Ebenso werden die Patienten gebeten, zusammenfassend ein subjektives Gesamturteil über ihren Gesundheitszustand abzugeben. Dazu dienen die Kriterien „sehr gut“, „gut“, „mäßig“, „schlecht“ und „sehr schlecht“.

### 3.2.2 Aufnahme in das Register

Hat ein Patient den Fragebogen ausgefüllt, schickt er diesen zusammen mit der von ihm unterschriebenen Einverständniserklärung zurück an das Register. Die Form der Einverständniserklärung ermöglicht dem Patienten die Wahl, ob er sich nur zur Aufnahme in das deutsche Register bereit erklärt oder ob er auch mit der anonymen Weiterleitung seiner Daten an das internationale Register einverstanden ist. Letzteres muss gesondert durch eine zweite Unterschrift bestätigt werden.

Alle Eintragungen in das Register sind komplett anonymisiert. Sie erfolgen in eine Microsoft Access Datenbank. Adressen der teilnehmenden Personen werden getrennt gespeichert und dienen lediglich der Möglichkeit jährlich einen Follow-up-Fragebogen an diese zu verschicken. Gleichzeitig werden sie auf diese Weise über den jeweils aktuellen Stand des Registers informiert.

Das Register wird von einem unabhängigen Beirat, bestehend aus Pneumologen, Gastroenterologen, Statistikern und Vertretern von Patientengruppen, beraten und kontrolliert.

### 3.2.3 Auswertung der Ergebnisse

Die Beschreibung der Ergebnisse des deutschen Registers für AAT-Mangel umfasst einen Zeitraum von August 2004 bis Oktober 2005. Die statistische Auswertung erfolgte dabei mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel sowie dem Statistikprogramm Sigma Stat.

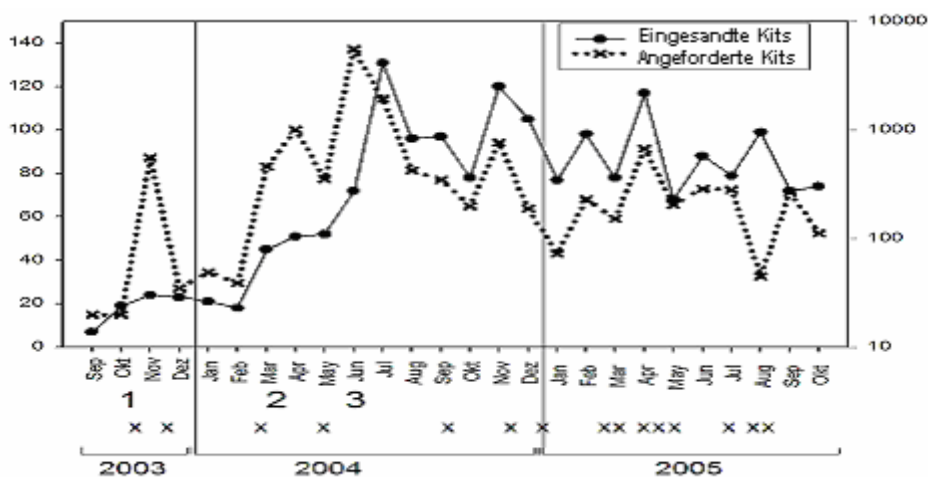


## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse des Diagnostik-Programms

#### 4.1.1 Allgemeine Ergebnisse

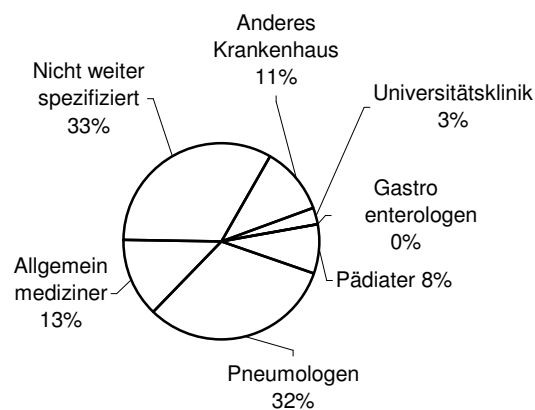
Start der Studie war im August 2003. Die vorliegende retrospektive Analyse dieser Testphase umfasst Daten aus einem Zeitraum von 3 Jahren und 1 Monat bis August 2006. In dieser Zeit wurde eine Gesamtzahl von 17.688 angeforderter Test-Kits versandt, von welchen wir 2.722 Test-Kits zur Untersuchung zurückerhalten haben. Unter allen eingesandten Blutproben konnten wir 335 Fälle von schwerem AAT-Mangel (PiZZ, PiSZ, seltene Phänotypen) identifizieren. Die folgende Graphik stellt die Gesamtzahl der verschickten Testkits während der Testperiode in Abhängigkeit von Kampagnen und Aktivitäten zur Aufmerksamkeitssteigerung dar. Gleichzeitig enthält die Graphik den Verlauf der zur Diagnostik zurückgeschickten Blutproben, die eine deutliche Korrelation mit den Versandaktivitäten aufweist.



**Abb. 4: Zeitlicher Ablauf des Detektionsprogramms.** Gezeigt wird die Anzahl der versandten Kits in Verbindung mit den Zeitpunkten der Aktivitäten zur Steigerung der Aufmerksamkeit und der Anzahl der im Labor eingegangenen Kits. Die Zahlen repräsentieren Maßnahmen zur Aufmerksamkeitssteigerung und beziehen sich auf Tab. 6, „X“ entspricht Präsentationen auf nationalen Kongressen. Die Zahl zurückgesandter Kits korreliert mit Zahl angeforderter Kits. Die Zahl der versandten Kits folgt den Maßnahmen.

Der Altersdurchschnitt der Personen, deren Untersuchungsmaterial eingesandt wurde, lag bei 40,1 Jahren. Unter diesen befanden sich 603 Einsendungen von Jugendlichen unter 20 Jahren. 222 davon wiederum kamen von Kindern unter 4 Jahren.

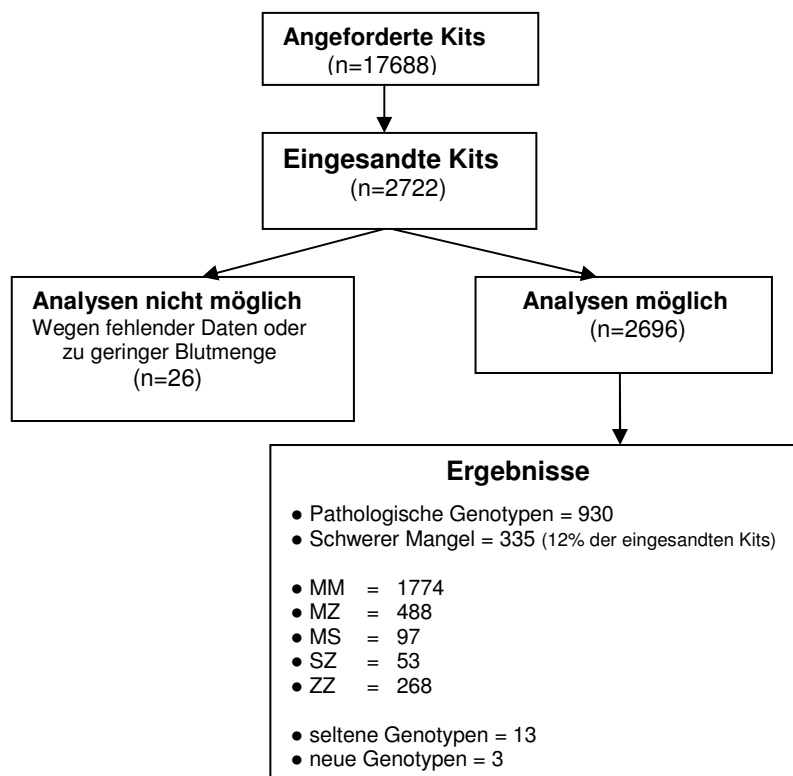
Um eine Vorstellung darüber zu erhalten, inwieweit die Kampagnen und Maßnahmen zur Aufmerksamkeitssteigerung bei den einzelnen Fachleuten greifen, erfolgte eine Untersuchung nach Fachrichtung der Ärzte, die Blutproben an unser Labor geschickt haben. Gleichzeitig lässt sich damit auch einschätzen, ob und wie stark das Bewusstsein für den AAT-Mangel in den jeweiligen Fachgruppen verankert ist. Diese Auswertung erbrachte folgende Verteilung.



**Abb. 5: Fachrichtung der Ärzte, die Test-Kits an das Labor einsandt haben.**

#### 4.1.2 Testergebnisse

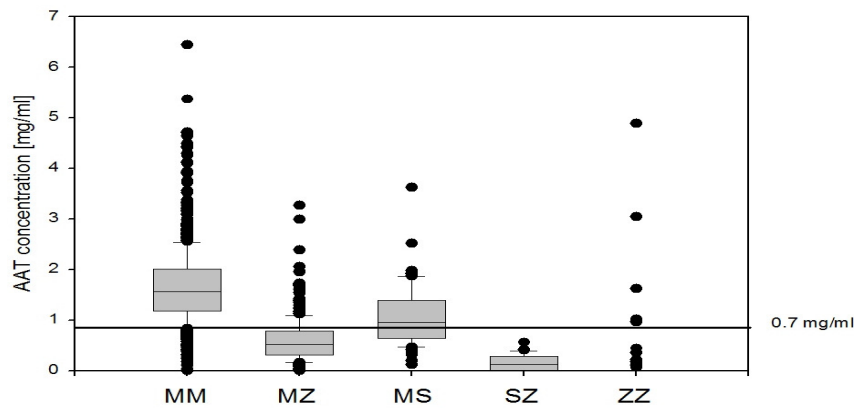
Eine Gesamtzahl von 2696 Blutproben wurde untersucht. Die nachstehende Graphik gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Untersuchung im Einzelnen.



**Abb. 6: Ablaufprozess für die eingesandten Kits und Ergebnisse der Diagnostik**

Es ließen sich 335 Personen (entspricht 12% aller eingesandten Blutproben) identifizieren, die einen schweren AAT-Mangel aufzeigen. Darunter befinden sich 13 Personen, die einen bekannten seltenen Genotyp aufwiesen. Ebenso konnten 3 neue Mutationen des SERPINA1 gefunden werden.

Im Testverfahren war als interne Kontrolle die Messung des Gehaltes von AAT in den getrockneten Filterpapieren vorgesehen. Das folgende Bild zeigt die Abhängigkeit dieses Parameters vom Genotyp und macht den Grenzwert der AAT-Konzentration deutlich, der gesunde von kranken Personen in den meisten Fällen zu unterscheiden vermag.



**Abb. 7: Abhängigkeit der AAT-Konzentration auf den Filterpapieren vom Genotyp.** Die Konzentration war signifikant unterschiedlich zwischen den Genotypen ( $P < 0,05$ , ANOVA). 5 Personen mit  $PiZZ$  hatten Ergebnisse oberhalb des Grenzwertes von 0,7 mg/ml. Die Enden der Boxen definieren die 25. und die 75. Perzentile mit der Medianlinie in der Mitte. Die Säulen außerhalb markieren die 10. bzw. 90 Perzentile.

Bei 5 Blutproben erkannte man in der Untersuchung Genotypen, die einen schweren AAT-Mangel verursachen. Gleichzeitig aber lag deren AAT-Serumkonzentration bei der Analyse oberhalb des erwähnten Grenzwertes. Es stellte sich heraus, dass 4 dieser Blutproben von Personen stammten, die unter Substitutionstherapie stehen. Bei weiteren 38 Personen, die zwar einen normalen Genotyp  $PiMM$  aufzeigten, fiel eine geringe AAT-Konzentration im Trockenblut auf. In den meisten Fällen ließ sich diese Diskrepanz mit einer zu geringen Blutmenge auf den Filterpapieren erklären.

26 der eingesandten Test Kits konnten nicht untersucht werden, weil entweder benötigte Daten oder die erforderliche Einverständniserklärung fehlten oder aber die eingeschickte Blutprobe nicht zu verwerten war.

#### 4.1.3 Studienkosten

Die genauen Kosten für die angegebene Testperiode lassen sich nicht ganz einfach ermitteln, da auch Personalkosten mit in die Berechnung eingehen. Die Gesamtsumme, die dem Diagnostik-Programm jährlich zur Verfügung steht, beläuft sich auf € 78.000 (entspricht € 240.500 für die gesamte zurückliegende Testperiode). Dabei muss erwähnt werden, dass diese Summe auch die Kosten zur Etablierung der Testmethoden sowie die Einrichtung und Aufrechterhaltung des deutschen AAT-Registers mit einbezieht. Daraus ergeben sich pro analysierter Blutprobe mittlere Kosten von € 89, je verschicktem Test-Kit € 13 und € 718 pro Patient mit schwerem AAT-Mangel (PiZZ, PiSZ, seltene Genotypen). Nicht berücksichtigt hierbei bleiben indirekte Kosten, wie z.B. durch die Bestimmung von AAT-Serumkonzentrationen durch die einsendenden Ärzte oder die Gensequenzierung.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass es möglich ist, durch entsprechende Maßnahmen zur Aufmerksamkeitssteigerung in Verbindung mit einem kostenlosen Diagnostikprogramm eine hohe Anzahl an Personen mit einem schweren AAT-Mangel zu identifizieren. Gleichzeitig konnten auf diese Weise auch neue Mutationen entdeckt werden.

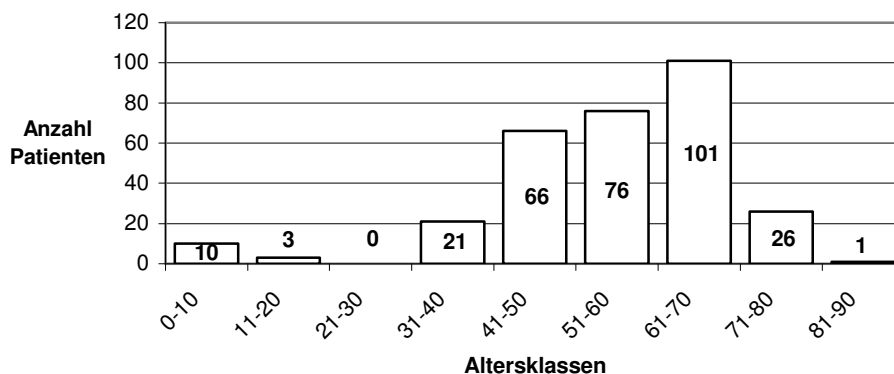
## 4.2 Ergebnisse des deutschen AAT-Registers

### 4.2.1 Deskriptive Analyse

#### 4.2.1.1 Allgemeine demographische Daten

Bis Oktober 2005 konnten genau 304 Patienten in das AAT-Register aufgenommen werden. 301 dieser Patienten erklärten sich auch damit einverstanden, dass relevante Daten an das internationale Register der AIR weitergeleitet werden.

Das mittlere Alter der aufgenommenen Patienten liegt bei  $55,1 \pm 14,1$  Jahren SD (Standardabweichung) mit folgender Verteilung auf Altersklassen.



**Abb. 8:** Altersverteilung der Patienten des AAT-Registers, nach Altersklassen gruppiert

Dabei sind mit 191 Männern und 113 Frauen fast doppelt so viele Männer unter den einsendenden Personen wie Frauen. Das mittlere Alter der Männer liegt dabei mit  $57,1 \pm 12,6$  Jahren SD leicht über dem der Frauen mit  $53,8 \pm 14,8$  Jahren SD. Mit eingeschlossen in das Register sind bisher 12 Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre, davon 3 Mädchen und 9 Jungen.

229 der 304 Personen (75,3%) geben an, jemals geraucht zu haben. Der überwiegende Teil, nämlich 224 von diesen 229 (97,8%), hat jedoch mit dem Rauchen aufgehört. Das mittlere Alter, in dem mit dem Rauchen begonnen wurde, liegt bei 18,1 Jahren und aufgehört wurde im Schnitt mit 40,0 Jahren. Der durchschnittliche Zigarettenkonsum betrug 18,1 Zigaretten pro Tag.

Kriterium	Wert
<b>Geschlechterverteilung</b>	
Frauen	113 (37,0%)
Männer	191 (63,0%)
Kinder (bis 18 Jahre)	12 ( 3,9%)
<b>Altersverteilung, Jahre</b>	
Gesamt	55,1 ± 14,1 SD
Frauen	57,1 ± 12,6 SD
Männer	53,8 ± 14,8 SD
<b>Raucherstatus</b>	
Raucher	229 (75,3%)
Frauen	76 (34,1%)
Männer	153 (66,8%)
Rauchen eingestellt	224 (97,8%)
Frauen	75 (98,7%)
Männer	149 (97,3%)
Alter bei Beginn	18,1
Frauen	17,8
Männer	18,7
Alter beim Aufhören	40,0
Frauen	42,3
Männer	39,0
Konsum Zigaretten/Tag	18,1
Frauen	15,9
Männer	19,6

**Tab. 7: Zusammenfassung demographischer Daten**

#### 4.2.1.2 Erkrankungen und Symptome

Von den aufgenommenen 304 Personen geben 288 (94,7%) an, eine Lungenerkrankung zu haben. Im Fragebogen sind die 4 Möglichkeiten „Chronische Bronchitis“, „Emphysem“, „Asthma“ und „Bronchiektasen“ bereits angegeben. Genauso können die Teilnehmer darüber hinaus gesondert weitere Lungenerkrankungen angeben, was allerdings in keinem der Fälle geschah. Auch Mehrfachnennungen sind möglich. Dabei ergab sich bei den angegebenen Erkrankungen bzw. Symptomen die Verteilung, wie sie folgende Tabelle zeigt.

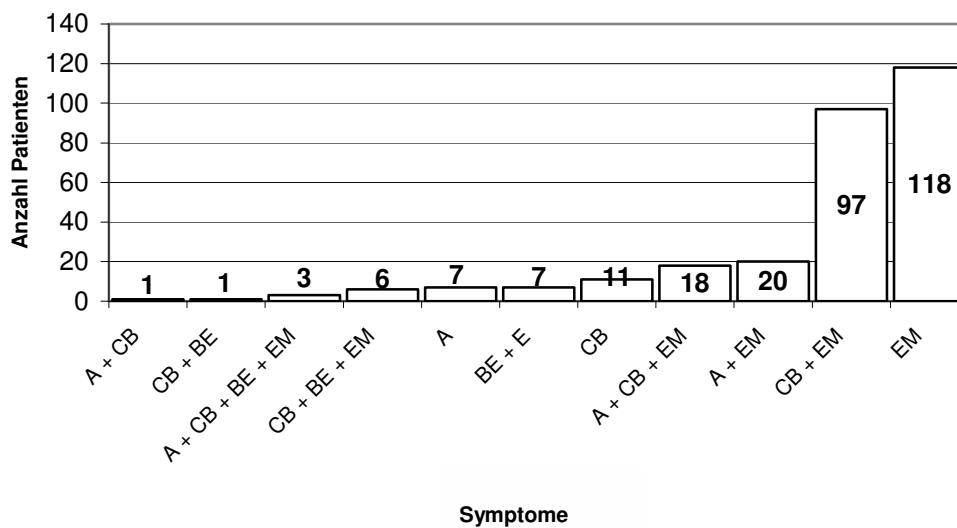
Symptom	Anzahl Patienten
Asthma	7
Asthma + Chron. Bronchitis	1
Asthma + Emphysem	20
Asthma + Chron. Bronchitis + Emphysem	18
Asthma + Chron. Bronchitis + Emphysem + Bronchiektasen	3
Chron. Bronchitis	11
Chron. Bronchitis + Emphysem	97
Chron. Bronchitis + Bronchiektasen	1
Chron. Bronchitis + Emphysem + Bronchiektasen	6
Emphysem	118
Emphysem + Bronchiektasen	7

**Tab. 8: Anzahl der Personen mit den jeweiligen genannten Symptomen.** Die Personen sollten Angaben zu ihren Symptomen machen, damit gezeigt werden kann, wie häufig bestimmte Symptome einzeln oder in Kombination auftreten.

Von keiner der Personen wird hingegen angegeben, an Lungenkrebs zu leiden.

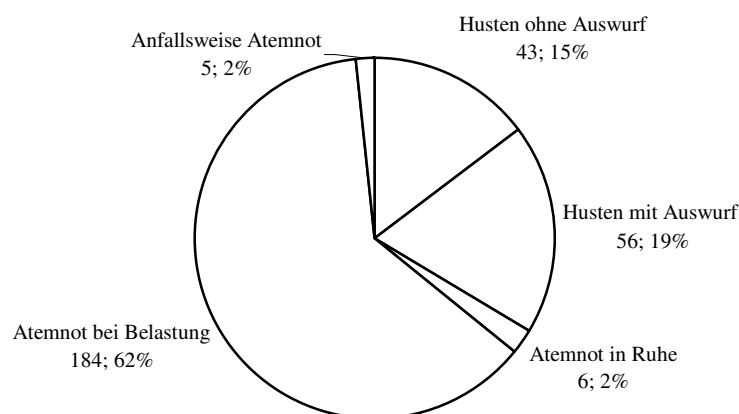


Zur Veranschaulichung des deutlichen Überwiegens von chronischer Bronchitis und Emphysem dient noch einmal folgende Abbildung.



**Abb. 9:** Anzahl der Personen mit jeweiligen Symptomen. *A: Asthma, BE: Bronchiectasen, CB: Chronische Bronchitis, EM: Emphysem*

Gefragt wird auch nach dem Alter beim Auftreten erster Symptome. Dieses liegt im Schnitt bei  $40,2 \pm 11,05$  Jahren SD und ist in der überwiegenden Zahl der Fälle „Atemnot bei Belastung“ (184 Patienten, 63,8%). Weitere Symptome und deren Häufigkeit zeigt zusammenfassend die folgende Graphik.



**Abb. 10:** Verteilung des initialen Symptoms

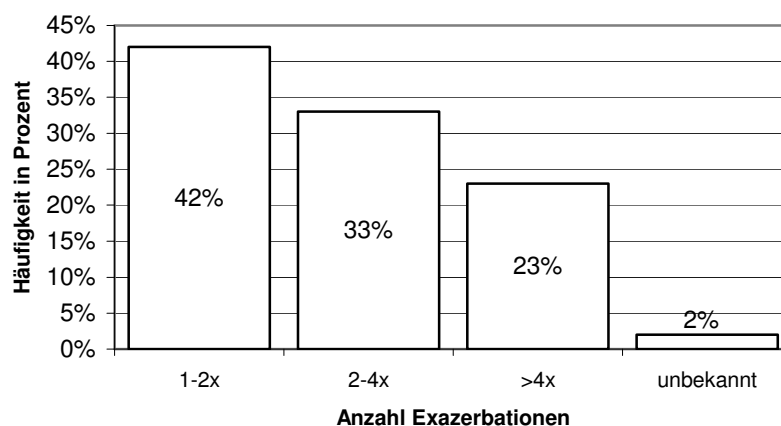
In Bezug auf Lebererkrankungen geben 7 Personen an, an einer Leberzirrhose zu leiden und bei 2 Personen wurde bereits eine Lebertransplantation durchgeführt. 18 Personen machen Angaben darüber, bei Geburt einen Ikterus gehabt zu haben.

Als nächstes sollen die Patienten vermerken, ob und wie oft sie bereits eine Pneumonie durchgemacht haben. 171 geben an, an einer oder mehreren Lungenentzündungen gelitten zu haben. Der überwiegende Teil, 77 Personen (45,0%) hatte eine oder maximal zwei, 10 (5,0%) sogar mehr als 7 Pneumonien. 43 Personen (25,1%), konnten darüber keine sichere Angabe machen.

#### 4.2.1.3 Krankheitsverlauf

Hierbei interessierte uns zum einen die Häufigkeit der Exazerbationen in den letzten beiden Jahren und die jeweilige Dauer einer solchen Episode. Ferner haben wir versucht herauszufinden, inwieweit sich die eingeleiteten Therapien auf die Dauer der Exazerbation auswirken.

166 Personen (57,6%) geben an, in den letzten 2 Jahren eine Exazerbation erlitten zu haben. Davon wurden 153 (92,2%) behandelt. Die Häufigkeitsverteilung nach Anzahl der Episoden sieht wie folgt aus:



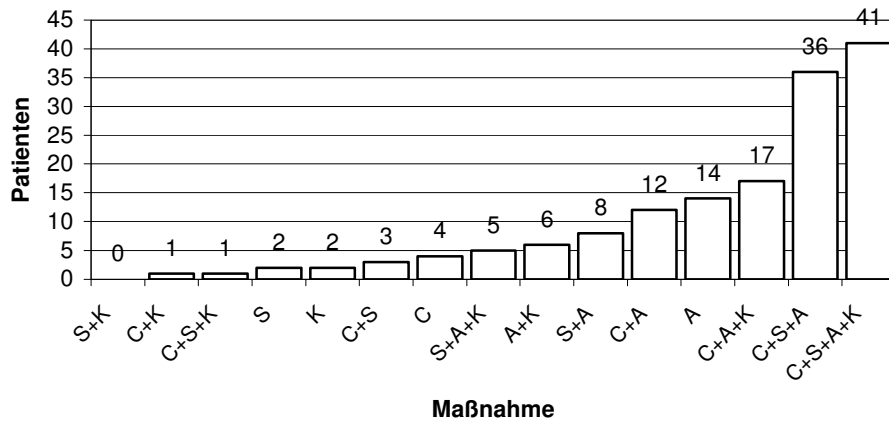
**Abb. 11: Anzahl der Exazerbationen und die Häufigkeit ihres Auftretens**

Zur Therapie werden die Möglichkeiten „Steigerung der bestehenden Medikation“, „Antibiotika“, „Kortikosteroide“ und „Krankenhausaufenthalt“ erfragt. Danach ergab sich bei den Patienten bzgl. der ergriffenen Maßnahmen die nachstehende Tabelle.

Maßnahme	Anzahl Patienten
Steigerung Medikation	2
Antibiotikum	14
Cortison	4
Krankenhausaufenthalt	2
Steigerung Medikation + Antibiotikum	8
Steigerung Medikation + Cortison	3
Steigerung Medikation + Krankenhausaufenthalt	0
Antibiotikum + Cortison	12
Antibiotikum + Krankenhausaufenthalt	6
Cortison + Krankenhausaufenthalt	1
Steigerung Medikation + Antibiotikum + Cortison	36
Steigerung Medikation + Antibiotikum + Krankenhausaufenthalt	5
Steigerung Medikation + Cortison + Krankenhausaufenthalt	1
Antibiotikum + Cortison + Krankenhausaufenthalt	17
Steigerung Medikation + Antibiotikum + Cortison + Krankenhausaufenthalt	41

**Tab. 9: Maßnahmen, die bei den Patienten jeweils ergriffen wurden.**

Die nachfolgende Graphik soll noch einmal zusammenfassend die Häufigkeitsverteilung bei den durchgeführten Maßnahmen verdeutlichen.



**Abb. 12:** Gezeigt wird die Anzahl der Patienten, die den jeweils verschiedenen Maßnahmen unterzogen wurden nach absoluter Häufigkeit. *S: Steigerung der bestehenden Medikation, A: Antibiotika, C: Cortison und K: Krankenhausaufenthalt*

Zur Dauer der Exazerbationen haben 119 von 166 Personen Angaben gemacht. Die mittlere Dauer der Exazerbationen betrug hierbei 16,4 Tage. Die folgende Tabelle zeigt die Untersuchung der Dauer der Exazerbationen in Tagen aufgeschlüsselt nach den Therapiemöglichkeiten (einzeln und kombiniert).

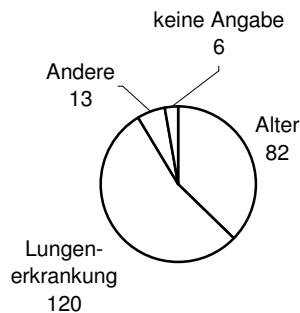
Maßnahme	mittlere Dauer der Exazerbation in Tagen
Steigerung Medikation	keine Angabe
Antibiotikum	14,9
Cortison	9,5
Krankenhausaufenthalt	keine Angabe
Steigerung Medikation + Antibiotikum	14,3
Steigerung Medikation + Cortison	7,5
Steigerung Medikation + Krankenhausaufenthalt	keine Angabe
Antibiotikum + Cortison	14,7
Antibiotikum + Krankenhausaufenthalt	14,3
Cortison + Krankenhausaufenthalt	1
Steigerung Medikation + Antibiotikum + Cortison	11,2
Steigerung Medikation + Antibiotikum + Krankenhausaufenthalt	34,66
Steigerung Medikation + Cortison + Krankenhausaufenthalt	keine Angabe
Antibiotikum + Cortison + Krankenhausaufenthalt	15,7
Steigerung Medikation + Antibiotikum + Cortison + Krankenhausaufenthalt	22,8

**Tab. 10: durchschnittliche Dauer der Exazerbationen in Abhängigkeit der ergriffenen Therapiemaßnahme.**

#### 4.2.1.4 Berufsanamnese

Von den 304 aufgenommenen Patienten stehen 83 (27,3%) in einem Arbeitsverhältnis, während 221 (72,7%) nicht mehr berufstätig sind. 139 Personen sind dabei jünger als 65 Jahre. Bei den aktuell 83 berufstätigen Personen sind oder waren 28 (33,7%) Stäuben bei der Arbeit ausgesetzt. Gründe für kein bzw. ein beendetes Arbeitsverhältnis bei den 221 Personen

zeigt das folgende Diagramm.



**Abb. 13: Gründe für eine „Nicht-Berufstätigkeit“**

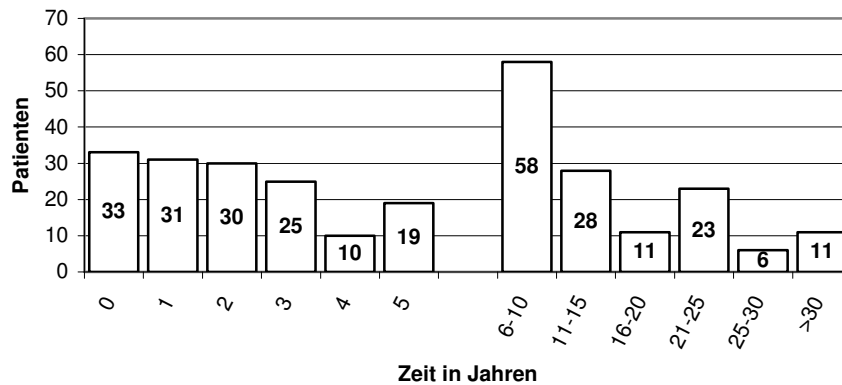
Von den 120 Personen, die ihren Beruf wegen einer Lungenerkrankung aufgeben mussten, waren 54 (45,0%) Stäuben bei der Arbeit ausgesetzt. Keine Person musste den Beruf wegen einer Leberkrankung aufgeben.

#### 4.2.1.5 Diagnostik

Das Ziel unter dieser Rubrik war herauszufinden, was den Anstoß zu einer Diagnostik gab und zu welchem Ergebnis diese führte.

Es zeigte sich in 257 Fällen (85,7%), dass eine Lungenerkrankung der Grund für eine weiterführende Diagnostik war. Eine Lebererkrankung zeigte sich nur in 5 Fällen (1,7%) als Ursache für die Untersuchung. Eine andere, im Fragebogen nicht genauer definierte Erkrankung führte immerhin bei 8 Personen (2,7%) und noch ein anderer, ebenfalls nicht detaillierter aufzuschlüsselnder Grund, bei 16 Personen (5,3%) zur Ursachenforschung. Familienuntersuchungen konnten bei 14 Teilnehmern (4,7%) Aufschluss über das Vorliegen des AAT-Mangels geben, während Bevölkerungsuntersuchungen, ebenfalls als Antwortmöglichkeit gegeben, aber in Deutschland nicht praktiziert, von keiner der Personen genannt wurde.

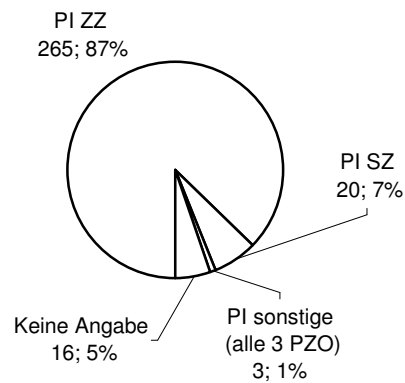
Daneben sollte mit dieser Analyse herausgefunden werden, wie viel Zeit zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Durchführen einer AAT-Mangel-Diagnostik vergeht. Die folgende Graphik soll diesen Aspekt beleuchten. Im Durchschnitt dauert es in Deutschland 7,6 Jahre, bis eine spezifische Diagnostik in Richtung eines AAT-Mangels erfolgt.



**Abb. 14: Zeit in Jahren, die im Schnitt vergeht, bis eine spezifische AAT-Mangel-Diagnostik durchgeführt wird, durchschnittlich sind es 7,6 Jahre.**

Von 285 Personen, die in die Auswertung dieser Frage gingen, waren es 148 (51,9%) Personen, die innerhalb von 5 Jahren einer spezifischen Diagnostik zugeführt wurden. Bei weiteren 86 (30,2%) wurde angegeben, dass es bis zu 15 Jahre und bei den restlichen 51 (17,9%) mehr als 16 Jahre dauerte, bis deren Krankheitsursache bekannt war.

Das Ergebnis der Diagnostik ergibt bei den bisher aufgenommenen Personen folgende Phänotypenverteilung.



**Abb. 15: Verteilung der Phänotypen**

Befragt man die teilnehmenden Personen nach Verwandten, die ebenfalls einen AAT-Mangel haben, bejahen 141 (47%) diese Frage. 47 (15%) haben keine Verwandten mit dieser Erkrankung und bei immerhin 116 Personen (38%) ist dieser Aspekt unbekannt (98, 32%) oder es war keine Angabe möglich (18, 6%).

#### 4.2.1.6 Therapie

Aktuell erhalten 230 der aufgenommenen Personen (75%) eine Substitutionstherapie. Bei weiteren 12 wurde zwar ebenfalls eine AAT-Ersatztherapie begonnen, welche man aber aus verschiedenen Gründen wieder eingestellt hat. Für den Abbruch genannte Gründe waren zum einen Unverträglichkeit der Therapie, ein klinisch stabiler Verlauf der Lungenerkrankung, eine Lungentransplantation, der Fortbestand von Nikotinsabusus sowie die Kosten der Therapie.

Neben der oben genannten für den AAT-Mangel spezifischen Substitutionstherapie wurden die Teilnehmer ebenfalls nach weiteren Therapiemaßnahmen gefragt, die sie im Rahmen ihrer Erkrankung erhalten. Insgesamt erhalten 281 Personen eine Behandlung, wobei sich bei den jeweils im einzelnen oder kombiniert ergriffenen Maßnahmen folgende

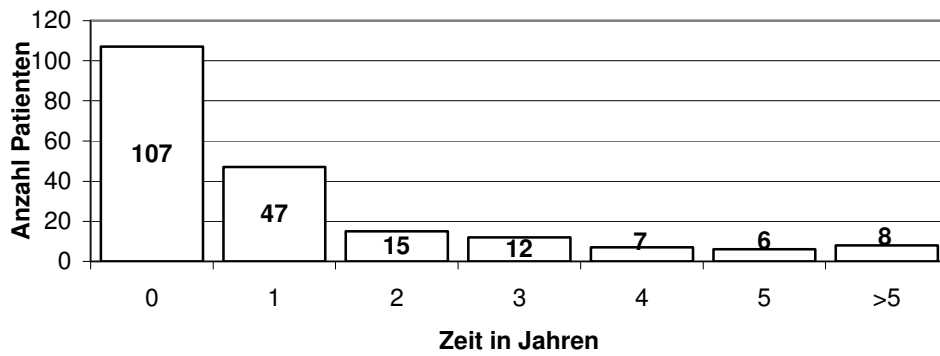


Verteilung zeigte.

Therapieregime	Anzahl Personen
Erweiterung der Atemwege	33
Sauerstofflangzeit-Therapie	1
Substitutionsbehandlung	12
Erweiterung der Atemwege + Sauerstofflangzeit-Therapie	5
Erweiterung der Atemwege + Substitutionsbehandlung	130
Sauerstofflangzeit-Therapie + Substitutionsbehandlung	2
Erweiterung der Atemwege + Sauerstofflangzeit-Therapie + Substitutionsbehandlung	98

**Tab. 11: Therapieregime einzeln und kombiniert mit der Anzahl der Personen, die dieses Regime erhalten haben.**

Entsprechend interessant war auch die Frage, wie viel Zeit im Durchschnitt von der Diagnose bis zum Beginn einer Substitutionstherapie vergeht. In die Auswertung konnten von den 230 Personen mit Ersatztherapie nur 202 eingehen, da nicht alle zeitliche Angaben zu dem Beginn der Therapie gemacht haben. Bei der überwiegenden Mehrheit (107 Personen, 53,0%) wurde die Therapie noch im gleichen Jahr bzw. im darauf folgenden Jahr (47 Personen, 23,3%) gestartet. Die mittlere Dauer zwischen Diagnose und Substitution liegt bei genau 1,2 Jahren. Auch wenn damit in über 76% (154) der Fälle verhältnismäßig zügig eine entsprechende Therapie eingeleitet wurde, vergingen bei immerhin 8 Personen (4%) mehr als 5 Jahre, bis diese einer adäquaten Behandlung zugeführt wurden.



**Abb. 16: Zeit in Jahren, die durchschnittlich vergeht, bis nach Diagnosestellung eine Substitutionstherapie begonnen wird.** „0“ bedeutet, dass hier noch im gleichen Jahr mit der Therapie begonnen wurde.

#### 4.2.1.6.1 Weitere Therapiemaßnahmen

Neben den oben beschriebenen medikamentösen Therapien wurde im Falle von 13 Personen eine Lungenvolumenreduktion durchgeführt, während in weiteren 3 Fällen ein Eingreifen in Form einer Lungentransplantation erforderlich war.

## 4.2.2 Korrelationsanalyse

### 4.2.2.1 Untersuchung der Spirometriedaten

Zur Auswertung kamen von 304 Teilnehmern insgesamt 187 Personen, bei welchen zum einen Ergebnisse einer aktuellen Lungenfunktionstestung vorlagen und diese zum anderen vollständig (d.h. mit Angabe von FEV1, FVC - Forcierte Vitalkapazität, Gewicht, Datum) gemacht waren. Bei den anderen aufgenommenen Personen fehlten entsprechende Angaben.

Patienten	Gesamt		Frauen		Männer	
	188		74		114	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
FEV1 in L(Liter)	1,48	0,83	1,32	0,58	1,59	0,94
FEV1 Sollwert	3,47	0,71	2,77	0,39	3,92	0,45
FEV1 %	0,44	0,22	0,48	0,2	0,41	0,23
FVC in L	2,80	1,20	2,33	0,98	3,10	1,23
FVC Sollwert	4,58	0,92	3,65	0,46	5,19	0,56
FVC %	0,61	0,25	0,64	0,27	0,60	0,23

**Tab. 12: Spirometriedaten** als durchschnittliche Gesamtwerte, sowie unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede

Die vorangehende Tabelle zeigt, dass bezogen auf alle Personen der Durchschnitt der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1) bei  $1,48 \text{ L} \pm 0,83 \text{ L SD}$  liegt, was einer FEV1% von  $44\% \pm 22\% \text{ SD}$  entspricht. Bei der forcierten Vitalkapazität beträgt der Mittelwert  $2,80 \text{ L} \pm 1,20 \text{ L SD}$  bzw.  $61\% \pm 25\% \text{ SD}$  vom Sollwert.

In beiden Fällen zeigt der jeweils erfasste Wert für die Frauen etwas bessere Werte als bei den Männern, wie man der Tabelle entnehmen kann.

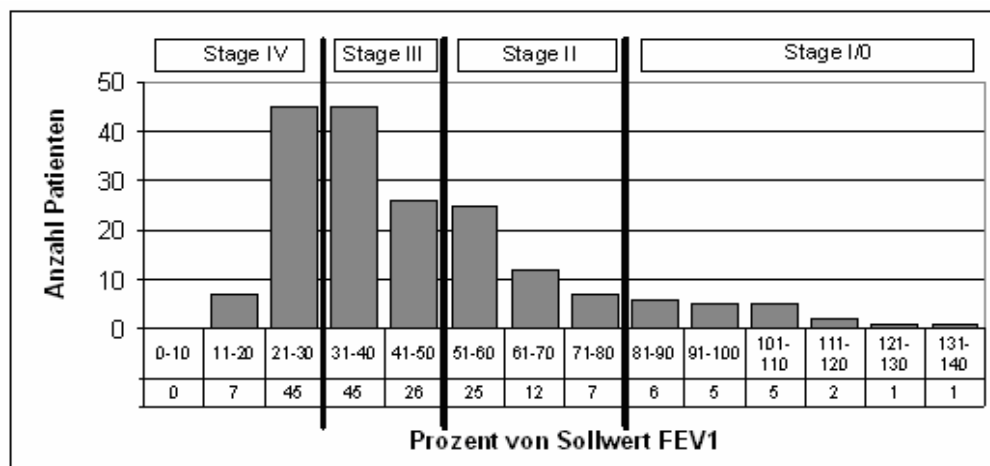
Ziel der nächsten Untersuchung war die Einteilung der aufgenommenen Patienten nach der aktuellen Stadieneinteilung für COPD nach GOLD (GOLD, 2006). Zu diesem Zweck gingen 185 Personen in die Untersuchung ein, bei denen die aktuelle Lungenfunktionstestung sowohl eine Angabe für die FEV1 sowie für die FVC enthält. Gleichzeitig konnte so untersucht

werden, inwieweit Patienten in den verschiedenen Stadien eine Ersatztherapie erhalten.

Verteilung auf COPD-Stadien	Anzahl Patienten	Substitution erhalten	Prozent
IV	52	42	81
III	71	62	87
II	44	34	77
I	3	3	100
0	17	5	29

**Tab. 13: Verteilung der Patienten anhand der Spirometriedaten auf COPD-Stadien gemäß GOLD-Einteilung.** Daneben Angabe der Patienten, die in den entsprechenden Stadien eine Substitutionstherapie erhalten, absolut und in Prozent. **S. auch Abb. 17, Erläuterungen zu der Stadieneinteilung.**

Bei den 187 Personen, die in diese Auswertung eingegangen sind, erhalten 146 aktuell eine Ersatztherapie.



**Abb. 17: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Patienten auf die GOLD-Stadien.** Stadium 0: Patient mit Risiko, Chronische Symptome (Husten und Auswurf), Spirometrie normal, Stadium I: milde COPD, mit oder ohne chronische Symptome,  $FEV1/FVC < 70\%$  aber  $FEV1 \geq 80\%$ , Stadium II: mittelgradige COPD, wie St.I aber  $50\% \leq FEV1 < 80\%$ , Stadium III: schwere COPD, wie oben aber  $30\% \leq FEV1 < 50\%$ , Stadium IV: sehr schwere COPD, wie oben aber  $FEV1 < 30\%$  oder  $FEV1 < 50\%$  mit chronischem Lungenversagen.

Fasst man die beiden vorangegangenen Schaubilder zusammen, zeigt sich, dass sich die meisten Personen, die zurzeit im AAT-Register aufgenommen sind, im Stadium III nach der GOLD-Stadieneinteilung befinden und zu 87% eine Ersatztherapie erhalten.

#### 4.2.2.2 SGRQ-Lebensqualitätsscore

Wie bereits beschrieben, hat der zweite Abschnitt des Fragebogens das Ziel herauszufinden, wie die aufgenommenen Personen ihre Lebensqualität insgesamt einschätzen und wie sie einzelne Bereiche ihres Lebens unter der Einwirkung ihrer Erkrankung beurteilen. Der SGRQ-Score hat eine theoretische Spanne von 0-100 Punkten, wobei „0“ für die beste und „100“ die schlechteste Lebensqualität steht.

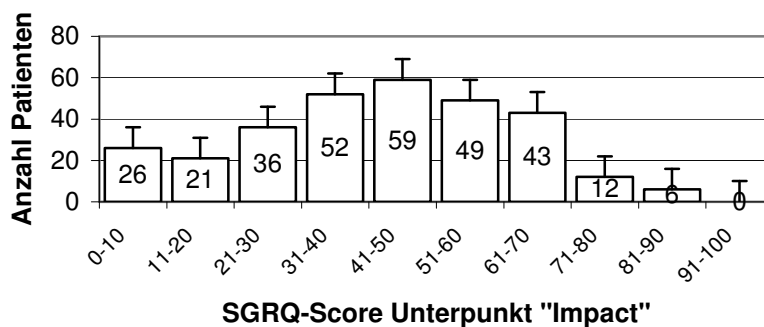
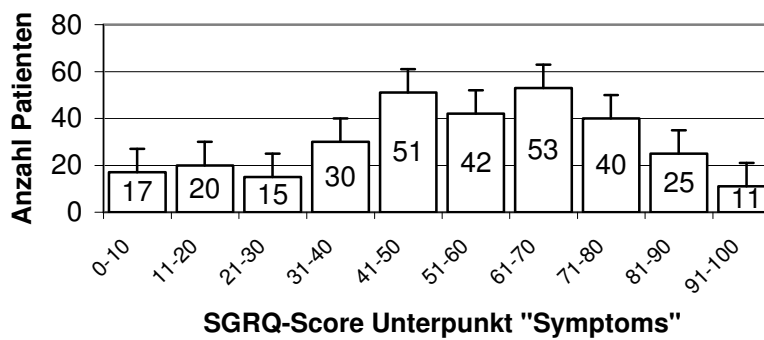
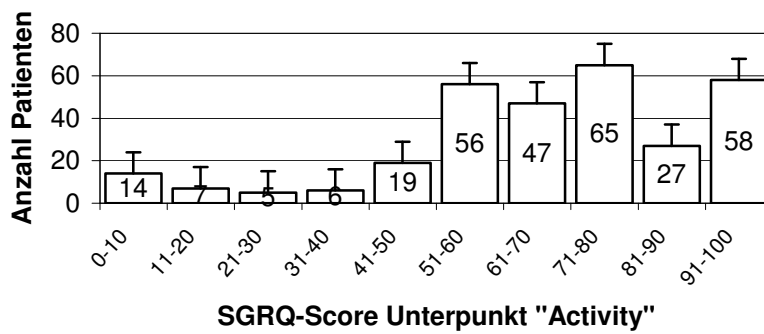
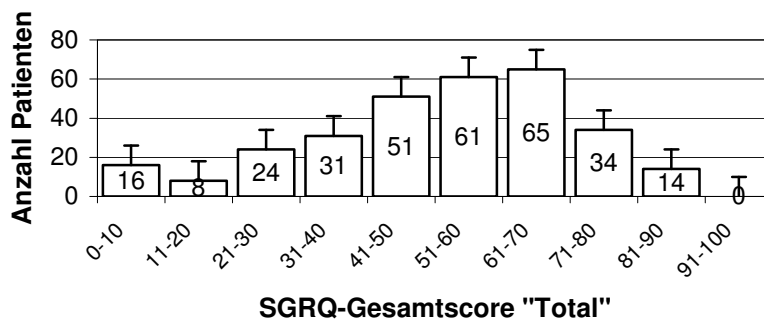
	Symptoms	Activity	Impact	Total
<b>Mittelwert</b>	53,11	66,63	41,82	51,21
<b>SD</b>	23,51	23,49	20,17	19,78
<b>Beobachtete Range</b>	0-100	0-100	0-89,89	0-87,7
<b>Anzahl Pers. mit bestem beobachtbaren Wert</b>	4	12	14	2
<b>% Pers. mit bestem beobachtbaren Wert</b>	0,01	0,04	0,05	0,01
<b>Anzahl Pers. mit schlechtestem beobachtbaren Wert</b>	1	7	1	1
<b>% Pers. mit schlechtestem beobachtbaren Wert</b>	0,003	0,02	0,003	0,003

**Tab. 14: Durchschnittswerte des SGRQ-Lebensqualitätsscores** in der Gesamtkategorie „Total“ und in den Untergruppen „Symptoms“, „Activity“ und „Impact“. Darunter die Anzahl der Personen mit den hier beobachteten Extremwerten.

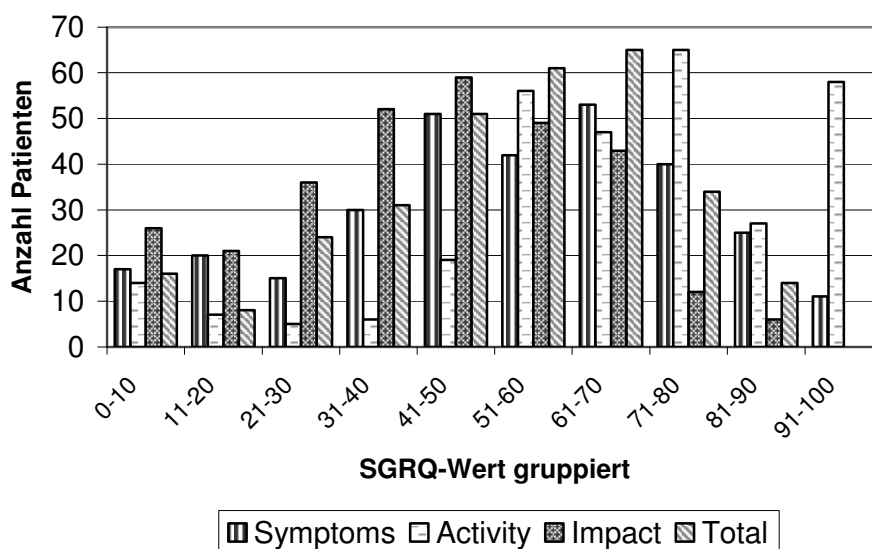
Der Tabelle ist zu entnehmen, dass der Mittelwert der Lebensqualitätsberechnung bei den aufgenommenen Personen bei 51,21 Punkten mit einer relativ großen Standardabweichung von  $\pm 19,78$  Punkten liegt.

Ähnlich stellen sich die einzelnen Teilbereiche dar, die mit dem Fragebogen erfasst werden und zu einem Gesamtscore zusammengerechnet werden. Die folgenden Schaubilder sollen zeigen, wie sich die Anzahl der Personen darstellt, wenn man die Ergebnisse des SGRQ-Scores jeweils in 10er Schritten gruppiert und die erfragten Merkmale einzeln betrachtet sowie im

Vergleich zum Gesamtergebnis.



**Abb. 18-21: SGRQ-Scores mit Anzahl der Patienten im Vergleich.** Die erste Graphik zeigt die Ergebnisse des Gesamt-Scores „Total“ in 10er Schritten gruppiert. Die folgenden 3 Schaubilder zeigen die einzelnen Unterpunkte, ebenfalls gruppiert in 10er Schritten.



**Abb. 22: Anzahl der Patienten pro Gruppe und Merkmal.** Die Graphik fasst die 4 vorangehenden Schaubilder zusammen und zeigt die Ergebnisse der SGRQ-Scores für die einzelnen Unterpunkte „Symptoms“, „Activity“, „Impact“ sowie den Gesamtscore „Total“.

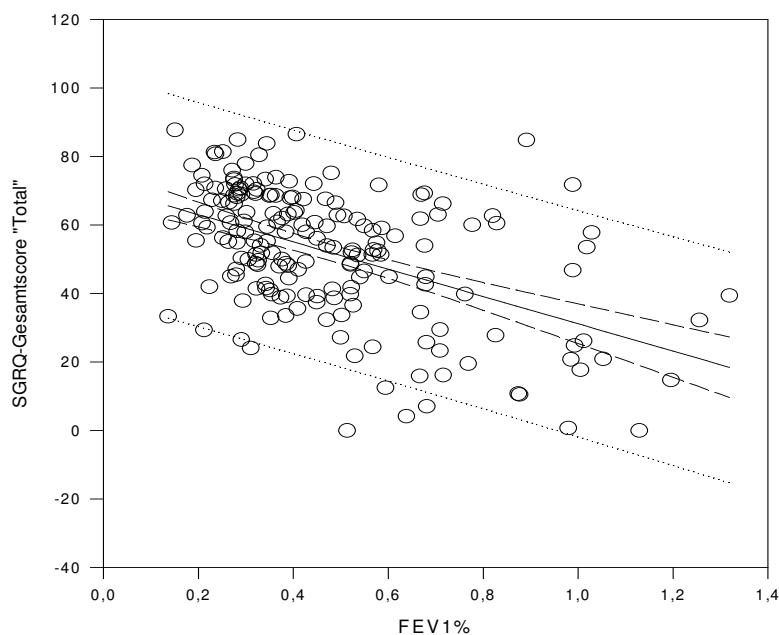
Auffällig bei dem Ergebnis dieser Auswertungen ist die unterschiedliche Verteilung der Anzahl der teilnehmenden Personen auf die jeweils berechneten SGRQ-Scores. So fällt z.B. auf, dass, obwohl es keine Personen gibt, die einen Gesamtscore von 91-100 erreichen, doch eine beträchtliche Anzahl, nämlich 58, dieses Ergebnis für den Teilbereich „Aktivität“ erreicht und somit eine starke Einschränkung in diesem Bereich erfährt.

Der Aufbau des Fragebogens betreffend die Lebensqualität ist, wie bereits erwähnt, dergestalt, dass die Patienten zu Beginn gebeten wurden, ihren aktuellen Gesundheitszustand mit einer einzigen Aussage zu beurteilen. Dazu stehen 5 Möglichkeiten ähnlich dem Schulnotensystem zur Verfügung. Dem steht die Auswertung des validierten Fragebogens zur Lebensqualität gegenüber, der sämtliche Bereiche des täglichen Lebens einbezieht und anschließend einen Gesamtwert generiert. Dies legte nahe zu untersuchen, inwieweit eine Korrelation zwischen diesen erfassten Werten besteht. Im Durchschnitt beschrieben die Teilnehmer ihren Gesundheitszustand mit „mäßig“ (2,97 bei Bewertung von 1-5, Modalwert

3). Es zeigte sich eine lineare Regression mit  $R=0,682$  ( $P=0,227$ ) und damit ein schwach positiver Zusammenhang. Dies stellt sich gleichermaßen dar, wenn man die einzelnen Bereiche „Symptoms“ ( $R=0,521$ ;  $P=0,007$ ) „Activity“ ( $R=0,614$ ;  $P<0,001$ ) und „Impact“ ( $R=0,662$ ;  $P=0,964$ ) zur Berechnung heranzieht. Im Rangsummentest ergibt sich mit  $T= 7,225$  und  $P<0,001$  ein signifikanter Unterschied.

Bei einem Mittelwert des SGRQ-Scores von 51,21 Punkten zeigt sich somit, dass die aufgenommenen Personen ihren Gesundheitszustand im Verhältnis schlechter einschätzen, sich damit offensichtlich mehr eingeschränkt fühlen, als es sich durch den Fragebogen objektivieren lässt.

Diese oben dargestellte Diskrepanz zwischen dem SGRQ-Wert und der Selbsteinschätzung der Teilnehmer bestätigt sich, wenn auch indirekt, bei der Untersuchung darüber, wie sich die aktuelle Lungenfunktion auf die Lebensqualität auswirkt.



**Abb. 23: Graphik zur Korrelation zwischen SGRQ-Score und FEV1%**



Ein Pearson'scher Korrelationskoeffizient von -0,49 beim Vergleich der FEV1% mit dem Gesamt-Score des QoL-Fragebogens zeigt, dass der Zusammenhang zwischen der Lungenfunktionseinschränkung und der Auswirkung auf die Lebensqualität nicht signifikant assoziiert ist ( $P=0,193$ ). Die gleiche Untersuchung der FEV1% aller teilnehmenden Personen mit den Teilergebnissen des SGRQ-Scores bestätigt dies. (FEV1% und "Impact":  $R=-0,44/ P=0,488$ ; FEV1% und "Activity":  $R=-0,54/ P=0,019$ ; FEV1% und "Symptoms":  $R=-0,30/ P=0,026$ ).

#### 4.2.2.3 SGRQ-Score in Abhängigkeit von Exazerbationen

Desweiteren wurde untersucht, wie sich Exazerbationen im Verlauf auf die Lebensqualität der Patienten auswirkten. Von 222 substituierten Patienten, die in diese Auswertung eingingen, hatten 90 keine und 132 hatten eine Exazerbation. Untersucht man den SGRQ-Score, so findet man mit  $T=7,729$  im Rangsummentest einen signifikant höheren Wert und damit eine schlechtere Lebensqualität für die Patienten mit Exazerbationen ( $P=<0,001$ ). Vergleicht man den SGRQ-Score bei Patienten mit Ersatztherapie und Exazerbationen mit dem von Patienten ohne Substitution, aber ebenfalls mit Exazerbationen, erhält man keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $T=2,051, P=0,090$ ).

#### 4.2.2.4 Auswertung des SGRQ-Scores nach der Anzahl der Exazerbationen

Untersucht wurde hier der SGRQ-Score bei den Patienten mit 1-2 Exazerbationen, mit 2-4 Exazerbationen und bei Patienten mit mehr als 4 Exazerbationen. Es zeigte sich nur bei den Patienten mit 1-2 Exazerbationen im Vergleich zu jenen mit mehr als 4 Exazerbationen mit  $T=2,484$  und  $P=0,008$  im Rangsummentest ein signifikanter Unterschied.

Die Untersuchung des SGRQ-Scores der Patienten mit Substitution und Exazerbation und derer ohne Substitution und Exazerbation nach der Anzahl der Episoden erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

#### *4.2.2.5 Anzahl der Exazerbationen in Abhängigkeit von Substitution und Nichtsubstitution*

Auch die Untersuchung der Anzahl von Exazerbationen bei substituierten Patienten und solchen, die keine Ersatztherapie erhalten, ergibt keine signifikanten Unterschiede im Rangsummentest beim Vergleich beider Gruppen (T=2,142; P=0,310).

#### *4.2.2.6 Untersuchung der Wirksamkeit von Therapiemaßnahmen bei Exazerbationen durch Vergleich des SGRQ-Scores*

Von den 166 Patienten mit Exazerbationen wurden 156 behandelt und 10 Patienten bekamen keine Therapie. Bezogen auf den SGRQ zeigt sich im T-Test kein signifikanter Unterschied bei  $t=0,699$  und  $P=0,486$ . Es fällt auf, dass Patienten ohne Therapie zwar im Mittel den höheren SGRQ-Gesamtscore haben und damit eine stärker eingeschränkte Lebensqualität, aber dieser Unterschied ist wie bereits erwähnt nicht signifikant. Das gleiche Ergebnis lässt sich auch beim Vergleich der Untergruppen „Activity“, „Impact“ und „Symptoms“ finden. Auch hier ergeben die Vergleiche keine signifikanten Unterschiede.

## 5 Diskussion

Im Folgenden sollen die beiden Hauptaspekte dieser Arbeit, das Diagnostik-Programm und das deutsche AAT-Register, zunächst getrennt diskutiert und anschließend integrierend deren Bedeutung für die Versorgung der Patienten hervorgehoben werden.

### **5.1 Das Diagnostik-Programm führt zur Identifikation einer hohen Anzahl von Personen mit AAT-Mangel**

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie zeigt, dass die Kombination eines Programms zur Steigerung der Aufmerksamkeit über die Erkrankung mit dem Angebot eines kostenlosen Diagnostik-Tests zur Identifikation einer hohen Anzahl von Individuen mit schwerem AAT-Mangel führt.

Im aktuellen Diagnostik-Programm deckten 12% der eingesandten Test-Kits ein positives Ergebnis auf und führten damit zur Identifikation von Individuen mit schwerem AAT-Mangel. Diese Quote ist somit höher als in anderen vergleichbaren Diagnostik-Programmen. Ein entsprechendes Diagnostik-Programm aus Spanien, in welchem eine Population von 2137 COPD-Patienten gescreent wurde, fand acht Individuen mit dem Genotyp PiZZ (0,37%) (de la Roza *et al.*, 2005). Ein Programm mit der gleichen Zielsetzung aus Italien untersuchte 1841 Individuen und identifizierte 151 Patienten mit schwerem AAT-Mangel (8,2%). Diese Studie schloss Personen mit ein, die bereits klinisch auffällig waren bzw. in deren Familie bereits ein AAT-Mangel aufgetreten und damit bekannt war (Luisetti *et al.*, 1999). In einer deutschen Studie mit einer Untersuchungspopulation von 1060 COPD-Patienten war es nicht gelungen, ein einziges Individuum mit PiZZ zu identifizieren (Wencker *et al.*, 2002). Dies steht damit deutlich der aktuellen Studie gegenüber, in der 1 aus 8 Individuen einen schweren Mangel aufweisen. Diese Diskrepanz beruht offensichtlich auf den gewählten unterschiedlichen Studienpopulationen. Die Studien von Wencker *et al.* und de la Roza *et al.* schlossen unselektiert Patienten mit

COPD oder anderen klinischen Syndromen ein. Im Gegensatz dazu fokussierte die vorliegende Studie auf eine Population, die vorab nach klinischem Verdacht oder einer niedrigen AAT-Serum-Konzentration ausgewählt war. Auch in der von Luisetti et al. beschriebenen Studie wurden die Tests einer vorab ausgewählten Population mit niedrigem AAT-Serumlevel oder früh aufgetretenem Lungenemphysem angeboten. In der vorliegenden Studie wurde empfohlen, dass zunächst die AAT-Serum-Konzentration bestimmt werden soll und dass Patienten dann weiter untersucht werden sollen, wenn die erhaltene Serum-Konzentration niedrig ist bzw. ein klinischer Verdacht auf das Vorliegen eines Mangels besteht. Die Messung der AAT-Konzentration im Serum ist in Deutschland flächendeckend verfügbar und wird nahezu von jedem klinischen Labor angeboten.

Die Vorauswahl der zu untersuchenden Population gehört sicher zu jenen kritischen Faktoren, welche die Identifikationsrate von Patienten bestimmt. Gleichzeitig konnte das aktuelle Projekt zeigen, dass Maßnahmen zur Aufmerksamkeitssteigerung ihrerseits zu einer hohen Anzahl an zur Untersuchung eingesandter Test-Kits führen. Es ist inzwischen wohl bekannt, dass die Diagnostik von AAT-Mangel durch ein mangelndes Bewusstsein in der ärztlichen Gemeinschaft behindert wird (de Serres, 2003). AAT-Mangel ist eine unterschätzte Erkrankung, wenn man davon ausgeht, dass lediglich 5% der Fälle in Europa und den USA diagnostiziert wurden (Stoller *et al.*, 2005).

Unter den identifizierten Personen mit AAT-Mangel befand sich eine überraschend hohe Anzahl (5,7%) von seltenen Genotypen und Neumutationen. Das NHLBI-Register für Patienten mit AAT-Mangel das 1021 Individuen umfasst, schließt 1,7% Patienten mit seltenen Genotypen ein (McElvaney *et al.*, 1997). Die entsprechende Quote in der Alpha One Foundation Research Network Registry liegt bei 5,7% (Stoller *et al.*, 2000). Auch ein Screening-Programm in Italien erbrachte eine ähnlich hohe Prozentzahl von Individuen mit seltenen Mutationen (Ferrarotti *et al.*, 2005). Hier betrug die Prävalenz seltener Genotypen mit schweren Mangelvarianten 11%.

Zur Anwendung kam ein Testverfahren, das auf Basis eines Filterpapiers zum Sammeln der Blutproben funktioniert. Dieses System weist eine Reihe von Vorteilen gegenüber herkömmlichen Verfahren zum Sammeln von Serum oder Vollblut auf. Dazu gehören unter anderem die Vereinfachung des Transports der Proben und die Möglichkeit, diese Filterpapiere für Monate aufzubewahren. Ähnliche Testverfahren wurden bereits erfolgreich in vorausgegangenen Studien eingesetzt. Wir haben die Ergebnisse von PCR und IEF, gewonnen aus Material von Filterpapier, im Vergleich zu herkömmlichen Testproben beurteilt und fanden heraus, dass die Ergebnisse übereinstimmten. Die PCR-basierte Methode wurde ebenfalls in einem externen Interlabortest kontrolliert. Als interne Kontrolle haben wir die AAT-Konzentration auf den Filterpapieren benutzt. Es hat sich bereits früher gezeigt, dass der Gehalt von AAT im Serum gut mit der Konzentration auf getrocknetem Filterpapier korreliert (Wencker, 2000); (Rodriguez *et al.*, 2002). In unserer Studie hat sich gezeigt, dass die AAT-Konzentration stark mit dem diagnostizierten Genotyp korreliert. Dennoch fanden sich einige Patienten mit dem Genotyp PiZZ, deren AAT-Konzentration oberhalb der Grenzmarke lag, welche Serum mit einer normalen Konzentration von solchem mit einem Mangel trennt. Nachträgliche Analysen ergaben, dass die meisten dieser Individuen bereits bekannte AAT-Mangel-Patienten waren, die auch gleichzeitig schon eine Substitutionstherapie erhielten. Ebenso wäre es theoretisch denkbar, dass falsch-positiv hohe AAT-Konzentrationen durch einen gleichzeitig existierenden Entzündungsprozess verursacht sein können. Niedrige Konzentrationen von AAT, wie sie bei manchen Individuen zu finden waren, bei denen aber gleichzeitig keinerlei Defekt am SERPINA1-locus gefunden werden konnte, lassen sich darauf zurückführen, dass in den meisten Fällen, die auf die Filterpapiere aufgetragene Blutmenge zu gering war. Alle diese Fälle mit niedrigen Konzentrationen wurden weiterhin einer IEF unterzogen, um seltene Genotypen auszuschließen. Ungeachtet dieser wenigen Proben ohne Korrelation zwischen Genotyp und AAT-Konzentration erachten wir den Einbezug der Nephelometrie zur Diagnostik als unerlässlich. Diese Methode erlaubte die Entdeckung seltener Genotypen außerhalb des Z- oder S-Allels, welche sonst durch die PCR nicht gefunden

worden wären.

Man kann zusammenfassend festhalten, dass die Kombination eines Programms zur Bewusstseinschärfung mit einem kostenlosen Diagnostikangebot in die Entdeckung einer großen Anzahl von Individuen mit schwerem AAT-Mangel mündet.

## **5.2 Die Bedeutung des Registers bei der Untersuchung der Versorgungsqualität von Personen mit AAT-Mangel**

Mit der Erstellung eines Registers für Personen mit AAT-Mangel wurden mehrere Ziele verfolgt. Dazu gehört die Möglichkeit, durch die Aufnahme möglichst vieler Individuen in ein eigens dafür eingerichtetes Register, deren Versorgungssituation auch im Sinne einer Unter-, Über- oder Fehlversorgung zu überprüfen und bei Bedarf entsprechend zu verbessern. Es ist damit laut Besthorn (Besthorn, 2005) ein wichtiges Element in Zusammenhang mit Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement. Die Erhebung entsprechender Daten liefert einen Überblick darüber, wie häufig eine Erkrankung vorkommt, wie hoch der Prozentsatz der Betroffenen ist, die behandlungsbedürftig sind und wie viele davon tatsächlich auch behandelt werden. Es lässt sich genauso feststellen, ob die Behandlungsqualität am aktuellen Stand des medizinischen Wissens und an nationalen bzw. internationalen Leitlinien orientiert ist. Darüber hinaus können Unterschiede in der Behandlungsprävalenz bei verschiedenen Patientengruppen, z.B. in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, regionaler Herkunft, Komorbidität usw., eruiert werden.

Zusammenfassend besteht das Anliegen des vorliegenden Registers, das sich an den methodischen Anforderungen nach Wegscheider (Wegscheider, 2004) orientiert, in der Beobachtung und Dokumentation des epidemiologischen Ist-Zustandes bzw. des Therapieverhaltens bei einer bestimmten Indikation. Zu diesen geforderten Kriterien gehören unter anderem ein prospektives Protokoll, Erfassungsbögen, welche auf Plausibilität, Reliabilität und Validität geprüft wurden, eine prospektiv definierte Auswertung, die Definition von Verantwortlichkeiten und die Festlegung von Erhebungszeitpunkten. Die Auswertung sollte aus

Grundauswertung und komplexer statistischer Modellbildung bestehen. Im Gegensatz zu einer klinischen Studie, die der Prüfung eines Arzneimittels oder einer bestimmten Intervention bei einer bestimmten Indikation dient, besteht hier keine Möglichkeit in die Therapie einzugreifen, lediglich sie zu erfassen. Diese ist bei einem Register, wie bereits erwähnt, nur dem aktuellen medizinischen Wissen unterworfen. Diesem Aspekt versucht man bei dem entstandenen Register zu begegnen, indem es beabsichtigt ist, aus dem Pool, der in das Register aufgenommenen Patienten, geeignete Kandidaten zu rekrutieren, um klinische Studien unterschiedlicher Fragestellungen zu initiieren.

Dennoch bleibt auch hier nach Bestehorn (Bestehorn, 2005) anzumerken, dass die Ergebnisse klinischer Studien, gewonnen anhand einer exakt nach zahlreichen Ein- und Ausschlusskriterien definierten Patientenpopulation, nur eingeschränkt auf die ärztliche Routinebehandlung übertragen werden können, da man es hier häufig mit Multimorbiden zu tun hat und diese gerade bei klinischen Studien oft ausgeschlossen sind. Im Gegensatz dazu kann bei einem Register die Wirkung einer Therapie bei einer unselektionierten Population untersucht werden.

Gerade aber dieser letztgenannte Aspekt zeigt auch die Limitationen eines Registers. Auf Grund fehlender Randomisierung ist ein direkter Wirksamkeitsnachweis einer Therapie nicht möglich. Genauso müssen verdeckte Confounder bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Auch die Frage der Repräsentativität der Daten stellt sich, da die Patienten freiwillig einem solchen Register beitreten und Kriterien, wie z.B. das Stadium der Erkrankung oder die Zustimmung der Patienten zur Weitergabe ihrer Daten, einen großen Einfluss darauf haben. Auch die Bereitschaft der betreuenden Institutionen (Praxen, Kliniken), Patienten zum Eintritt in ein Register zu animieren, spielt eine Rolle. Bei der Datenqualität muss man Faktoren wie die Intention zur initialen Datenerhebung und die Quelldatenkontrolle beachten.

Neben der Erfassung der Verbreitung des AAT-Mangels in Deutschland kann dieses Register durch Erfassung des Raucherstatus sowie der berufsbedingten Exposition gegenüber Stäuben oder anderen Noxen einen

Beitrag zur Prävention leisten. In den Leitlinien der ATS/ERS (anonymous, 2003) wird darauf hingewiesen, dass es entscheidend darauf ankomme, die Entstehung der Lungenerkrankung zu verhindern, indem man versucht, vor allem junge betroffene Personen vom Rauchen abzuhalten bzw. Patienten, die bereits oder noch immer rauchen, zum Aufhören zu animieren. Es ist bekannt, dass die Abnahme der FEV1 signifikant geringer ist bei Patienten, die das Rauchen frühzeitig aufgeben (Anthonisen *et al.*, 1994). Dies gilt insbesondere bei solchen Personen, die einen homozygoten Phänotyp haben. Eine ähnliche Bedeutung spielen Umweltverschmutzung und Stäube, denen Patienten bei der Arbeit ausgesetzt sind.

Durch die gesammelten Daten in einem Register besteht damit eine gute Möglichkeit, gezielt die oben genannten Aspekte auf breiter Basis zu erfassen, sie im Verlauf zu verfolgen und gegebenenfalls geeignete Maßnahmen zur Aufklärung und wiederholte Informationskampagnen einzuleiten.

An dieser Stelle muss auch noch einmal die Bedeutung des Diagnostik-Programms unterstrichen werden, das vor diesem Hintergrund auch als Grundlage der Prävention verstanden werden kann, da es die Vorstufe zum Register darstellt. Findet man diese Patienten rechtzeitig und entwickelt geeignete Programme zur Aufklärung, könnte man vermutlich bei vielen Patienten die Entwicklung einer Lungenerkrankung zumindest verzögern. Neben dem persönlichen Benefit eines jeden einzelnen Patienten wäre ein solcher Erfolg sicher auch gesundheitsökonomisch von Bedeutung.

Bezieht man die Ergebnisse des Registers in diesen Teil der Diskussion mit ein, stellt man fest, dass 75,3% bzw. 229 der aufgenommenen Personen angeben, überhaupt jemals geraucht zu haben. 97,8% bzw. 224 dieser Personen geben gleichzeitig auch an, das Rauchen aufgegeben zu haben. Abgesehen davon, dass es dann immer noch 2,2% Raucher gibt, zeigt doch die Angabe von  $\frac{3}{4}$  der aufgenommenen Personen geraucht zu haben, wie hoch der Bedarf an Aufklärung und Präventionsmaßnahmen tatsächlich ist. Ein mittlerer Zigarettenkonsum von 18,1 Stück pro Tag und das im Durchschnitt über 21,9 Jahre bei 75,3% der Betroffenen unterstreicht die Bedeutung dieser Noxe beim Krankheitsverlauf.



Auch Umweltfaktoren sowie berufsbedingte Noxen, wie z.B. Stube, müssen berücksichtigt werden. Es haben immerhin 120 bzw. 39,5% der aufgenommenen Patienten ihren Beruf wegen ihrer Lungenerkrankung aufgegeben. Von diesen wiederum gibt fast die Hälfte (54 bzw. 45%) an, Stuben bei der Arbeit ausgesetzt gewesen zu sein. Frühzeitiges Aufdecken der Erkrankung kann bei jungen Leuten bereits bei der Berufswahl von entscheidendem Vorteil sein. Später kommt es vor allem darauf an, Patienten davor zu bewahren wegen ihrer Erkrankung berufsunfähig zu werden. In der vorliegenden Studie sind es bei den 83 (27,3%) noch berufstätigen Personen 28 (33,7%), die unter gesundheitsschädlichen Bedingungen gearbeitet haben oder es noch tun. Welche Auswirkungen diese Einflussfaktoren haben, zeigt eine Reihe von Studien mit PiZZ- oder PiMZ-Individuen (Piitulainen *et al.*, 1997); (Piitulainen *et al.*, 1998); (Mayer *et al.*, 2000).

Zur Vollständigkeit des Praventionsaspekts sei an dieser Stelle noch erwähnt, dass von der ATS/ERS Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken empfohlen werden. Die Durchführung dieser Maßnahme wird allerdings mit dem aktuellen Fragebogen nicht erfasst, wäre aber für die Follow-up-Fragebögen eine mögliche und sinnvolle Ergänzung. Gleiches gilt für die Impfung gegen Hepatitis B. Empfohlen wird die Testdurchführung einer Hepatitisserologie. Ob eine Impfung gegen Hepatitis erfolgen soll, hängt von bestimmten Faktoren ab und soll mit Hinweis auf die Leitlinien (anonymous, 2003) hier nicht weiter ausgeführt werden.

De Serres wies darauf hin, dass es sich bei AATD um eine Erkrankung handelt, deren Prävalenz unterschätzt und die deshalb selten diagnostiziert wird (de Serres, 2003). Da es sich um einen Zustand handelt, der sich in der Mehrzahl der Fälle in Form von chronischer Bronchitis sowie Emphysem manifestiert, aber auch mit Asthma und Bronchiektasen assoziiert ist, wird sie häufig missdeutet und die eigentliche Ursache nicht erkannt.

Wir konnten für Deutschland zeigen, dass im Schnitt 7,6 Jahre vergehen, bis eine gezielte Diagnostik eingeleitet wird. Ebenso ließ sich feststellen, dass

es bei 79 (25,9%) Patienten länger als 10 Jahre, davon bei 40 Patienten sogar länger als 20 Jahre, dauert, bis eine AAT-Diagnostik durchgeführt wird.

Ein weiterer diskussionsbedürftiger Punkt, der sich aus den Ergebnissen des Registers ergibt, ist der Grund, warum eine Diagnostik erfolgt. 85,7% der aufgenommenen Personen geben erwartungsgemäß eine Lungenerkrankung als Grund für die gezielte Ursachensuche an. Lediglich 4,7% sind es, die eine Diagnostik im Rahmen einer Familienuntersuchung nennen. Der hohe Prozentsatz der bereits bestehenden Lungenerkrankungen zeigt zum einen, wie wichtig frühzeitige Diagnostik und damit Erkennung sind, um eben genau diese abzumildern und nach Möglichkeit zu verhindern. Zweitens unterstreicht die geringe Untersuchungsrate im Rahmen positiver Familienanamnesen, dass es zu einer Änderung der Aufmerksamkeit seitens der Ärzteschaft kommen muss. Beides lässt sich vor allem durch das beschriebene Diagnostik-Programm gewährleisten. Das Register kann besonders zur Steuerung des letztgenannten Aspekts beitragen.

Will man die Versorgung der Patienten in Deutschland untersuchen, muss man vor allem die medikamentöse Therapie untersuchen, da sie einen Hauptteil der Therapie ausmacht. Auf Grund der Anlehnung an die Therapie der COPD bestehen darüber bereits weitreichende Erkenntnisse (American Thoracic Society, 1995); (GOLD, 2006).

Nach den Ergebnissen des Registers zeigt sich, dass die meisten Patienten, nämlich 87,5%, mit einer Therapie zur Erweiterung der Atemwege versorgt werden. Hinzu kommt in Abhängigkeit des Stadiums der Erkrankung bei 34,9% der Patienten eine Sauerstofflangzeittherapie. Erwähnt werden müssen 3 Fälle in denen nur eine Sauerstofflangzeittherapie (1x) stattfindet bzw. Sauerstoff und eine Substitution (2x) unternommen wird. Abgesehen von diesen letztgenannten Fällen kann man daraus schließen, dass die Mehrzahl der Patienten leitlinienkonform behandelt wird.

Da es beim AAT-Mangel um das Fehlen eines Protease-Inhibitors geht, liegt das Hauptziel der spezifischen Therapie in der Beseitigung dieses Mangels,

um so die Entstehung eines Emphysems zu verhindern. Dies geschieht, den aktuellen Leitlinien der ATS/ERS (anonymous, 2003) entsprechend, in Form einer intravenösen Ersatztherapie.

Bei der intravenösen Substitution handelt es sich um eine Augmentationstherapie mit einer Humanplasma-proteinfraktion (Alpha-1-Proteinaseninhibitor-konzentrat), gewonnen aus Spenderplasma. Diese wird einmal wöchentlich in einer Dosierung von 60 mg/kg KG intravenös appliziert. Es hat sich gezeigt, dass dadurch die Antineutrophile-Elastase-Kapazität in der Lunge von Patienten mit homozygotem AAT-Mangel um 60-70% vom Ausgangswert erhöht werden kann (Gadek *et al.*, 1981); (Wewers *et al.*, 1987). Hubbard u.a (Hubbard *et al.*, 1988); (Schmidt *et al.*, 1988; Stoller *et al.*, 2002) konnten bereits 1988 zeigen, dass auch eine biologische Aktivität vorliegt. Allerdings liegt bis zum heutigen Zeitpunkt nur eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie von Dirksen *et al.* (Dirksen *et al.*, 1999) vor, die zu zeigen versucht, inwieweit die Substitutionstherapie ein Fortschreiten der Emphysementwicklung verhindern kann. Der Vergleich zwischen 26 dänischen und 30 holländischen ehemaligen Rauchern hat zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt. Eine deutsch-dänische Studie (Seersholm *et al.*, 1997); (Wencker *et al.*, 1998) hat ergeben, dass von einer solchen Therapie nur Patienten mit einer initialen FEV1 von 31-65% profitieren. Hier wurden 97 Personen mit PiZZ ohne Substitutionstherapie aus dem dänischen AAT-Register, ehemalige Raucher und von welchen mindestens 2 Lungenfunktionstests im Abstand von mindestens 1 Jahr vorlagen, mit 198 deutschen Personen mit Ersatztherapie, ebenfalls ehemalige Raucher mit 2 mal jährlicher Lungenfunktionsprüfung, verglichen. Aus dieser Studie wurde geschlossen, dass die wöchentliche AAT-Gabe einen jährlichen Abfall der FEV1 bei Patienten mit mittlerer Einschränkung der Lungenfunktion verlangsamen kann. Eine weitere Studie des NHLBI Register in den Vereinigten Staaten von Amerika (Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group, 1998) ergab zwar eine niedrigere Mortalitätsrate über 5 Jahre bei Patienten, die eine Ersatztherapie erhalten haben. Eine signifikant geringere Abfallsrate der FEV1 zeigte sich allerdings auch hier nur bei Patienten mit moderatem Lungenemphysem bei einer FEV1 von 35-49% (ATS stadium II

emphysema).

Das oben Genannte macht deutlich, dass es einen hohen Bedarf an weiteren Studien gibt, die versuchen zu ermitteln, welche Rolle die Substitutionstherapie tatsächlich spielt.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine Auswertung im Register nur als Momentaufnahme möglich. Die geplanten jährlichen follow-ups werden es allerdings ermöglichen, die Patienten über einen längeren Zeitraum zu beobachten.

Was das Register allerdings bereits jetzt zu leisten vermag, ist zu zeigen, dass es noch nicht ganz einheitlich gehandhabt wird, ob jemand eine Substitutionstherapie erhält oder nicht. Berücksichtigt man die Anzahl der Patienten, die man den jeweiligen COPD-Stadien zuordnen kann, so fällt auf, dass von 187 Patienten, bei denen man auf Grund vollständiger Angaben (d.h. Angaben zur Lungenfunktion) die Analyse vollziehen kann, 146 Patienten (78%) insgesamt eine Substitutionstherapie erhalten. In der Gruppe der Patienten entsprechend Stadium 3 nach GOLD, also der Gruppe, die nach Studienlage am meisten von der Therapie profitiert, sind es von 71 Personen genau 62 (87%), die entsprechend behandelt werden. Demzufolge erhalten 9 Personen (12,6%) eine solche Maßnahme nicht, obwohl dies empfohlen wäre und man im Hinblick auf das oben Genannte davon ausgehen muss, dass sie davon profitierten. Gleichermaßen werden 84 Personen (57,5%) auf diese Weise behandelt, obwohl es bis heute unklar ist, ob diese Maßnahme einen Benefit bringt.

Es sei noch einmal zusammenfassend darauf hingewiesen, dass insgesamt nur 75% aller aufgenommenen Personen substituiert werden. Dies entspricht einem Versorgungsdefizit, da es zum jetzigen Zeitpunkt eben noch unklar ist, welchen Einfluss die spezifische Augmentationstherapie auf den Krankheitsverlauf hat und nicht sicher auszuschließen ist, dass auch Patienten in anderen Stadien der Erkrankung davon profitieren könnten.

Positiv aus den Daten des Registers hervorzuheben ist die Tatsache, dass bei feststehender Diagnose bei einer Mehrheit der Patienten, nämlich 76,3%, entweder noch im gleichen Jahr oder im Jahr darauf eine Ersatztherapie eingeleitet wird. Im Durchschnitt vergehen genau 1,2 Jahre. Handlungsbedarf zeigte sich dennoch bei 8 (4%) Personen. Hier dauerte es

länger als 5 Jahre, bis es zu einer entsprechenden Maßnahme kam.

Nicht unerwähnt bleiben sollen die Fälle, in denen es wegen aufgetretener Nebenwirkungen zu einer Entscheidung gegen die Therapie gekommen ist. Wencker et al. (Wencker *et al.*, 1998) konnten zeigen, dass die Therapie im Allgemeinen gut vertragen wird. Fieber, Schüttelfrost und Atemnot werden vereinzelt berichtet. Eine anaphylaktische Reaktion wurde von Meyer et al. (Meyer *et al.*, 1998) beschrieben. Da eine Übertragung von Hepatitiden bisher nicht vorgekommen ist, wird eine prophylaktische Schutzimpfung per se nicht empfohlen.

Aktuell erhalten 230 Personen (75%) eine Substitutionstherapie. Bei weiteren 12 wurde eine Ersatztherapie begonnen. Diese wurde aber aus verschiedenen Gründen eingestellt. Bei 2 Personen wurde die Behandlung wegen Unverträglichkeit abgebrochen. Weitere Gründe für einen Abbruch waren eine Lungentransplantation (3x), weiterhin bestehender Nikotinabusus (4x), in 2 Fällen wurde das Absetzen aufgrund eines klinisch stabilen Verlaufs des Emphysems veranlasst und in einem Fall waren die Behandlungskosten ein Hinderungsgrund.

Vor allem die beiden letztgenannten Gründe unterstreichen noch einmal die Unsicherheit, die bei der Behandlung von Patienten mit AAT-Mangel besteht, sowie den noch hohen Bedarf an Aufklärung. So könnte doch gerade die Substitutionstherapie Grund für den klinisch stabilen Verlauf sein und auch im Falle der Lungentransplantation ist die Beendigung der Substitution auf Grund mangelnder Evidenz nicht den Leitlinien entsprechend, hat sich doch die Task Force der ATS dafür entschieden, diese im Falle von Entzündungen der Atemwege weiterhin zu empfehlen.

Es gilt in jedem Falle zu vermeiden, dass Betroffenen, aufgrund mangelnder oder falscher Information seitens der behandelnden Fachleute, eine entsprechende leitlinienkonforme Therapie vorenthalten wird.

Eine weitere Fragestellung dieser Studie ist es herauszufinden, inwieweit sich die Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt bzw. diese durch bestimmte Therapiemaßnahmen beeinflusst wird. Als Instrument diesen Zusammenhang zu messen, bedienten wir uns des St. George Respiratory Questionnaire. Der von P. W. Jones entwickelte

Fragebogen wurde erstellt, um innerhalb von Patientengruppen Gesundheitszustände bzw. deren Veränderung in Abhängigkeit von Therapiemaßnahmen vergleichen zu können (Jones *et al.*, 1991)

Der SGRQ gliedert sich, wie bereits erwähnt, in einen Gesamtscore und die drei Einzelbereiche „Symptoms“, „Activity“ und „Impact“.

Der erhaltene Mittelwert des Gesamtscores liegt bei 51,21 Punkten (bei „0“=höchste und „100“=schlechteste Lebensqualität). Zum Vergleich sei an dieser Stelle eine spanische Studie von Ferrer (Ferrer *et al.*, 2002) erwähnt, die unter anderem auch den SGRQ für die Allgemeinbevölkerung versucht hat zu erfassen. Hier zeigte sich ein Durchschnittswert des SGRQ-Gesamtscores von 8,41 Punkten. Damit liegt das in der vorliegenden Studie erhaltene Ergebnis zwar im mittleren Bereich, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung stellt man jedoch eine deutliche Verschlechterung fest. Noch etwas anders stellt es sich dar, wenn man sich die Teilaspekte ansieht. Hier erkennt man, dass der Bereich „Activity“ mit durchschnittlich 66,63 Punkten deutlich schlechter ausfällt. Dies zeigt, dass die Patienten in Aktivitäten des täglichen Lebens offensichtlich wesentlich mehr eingeschränkt sind, als es der errechnete Gesamtwert zunächst vermuten ließe. In der oben erwähnten spanischen Studie zu Erfassung des SGRQ-Scores für die Allgemeinbevölkerung liegt das Ergebnis für den „Activity“ mit 13,40 Punkten auch deutlich über dem Gesamtscore.

Bestätigt wird dieser Eindruck auch durch Auswertung des SGRQ-Scores, wenn man diesen gruppiert und dann die Anzahl der Patienten pro Gruppe und entsprechendem Merkmal (siehe Grafiken S. 52f.) betrachtet. Während der Teilaspekt „Symptoms“ annähernd einer Normalverteilung folgt, erkennt man beim Teilaspekt „Activity“ eine Konzentration im Bereich der hohen SGRQ-Werte. Interessant ist hier vor allem die Tatsache, dass es keinen Patienten mit einem Gesamtwert gibt, der sich in die Gruppe mit der schlechtesten Lebensqualität einordnen lässt. Gleichwohl gehören in dieses Feld 58 Patienten (19,1%), bei denen die Einschränkung der täglichen Aktivitäten dieses maximale Ausmaß erreicht.

Die Erfassung einer subjektiven Selbsteinschätzung der Patienten in einem Wert, mit der Absicht, diese mit den Ergebnissen des SGRQ zu vergleichen,

hat eine Diskrepanz zwischen beiden Werten ergeben. Es fiel auf, dass die beiden Werte nicht streng miteinander korreliert sind. Zunächst ist festzuhalten, dass die Selbsteinschätzung negativer ausfällt als der Gesamt-QoL-Score (Quality of Life). Vielleicht spielt hier die Tatsache eine Rolle, dass die Patienten gerade in Dingen des täglichen Lebens die größte Einschränkung erfahren und da wie bereits erwähnt der Aspekt „Activity“ auch am schlechtesten ausfällt, könnte dies bei der Selbsteinschätzung am stärksten durchschlagen.

Eine weitere Erkenntnis aus den Auswertungen ist, dass auch die Lungenfunktion der Patienten allein, unabhängig vom Erkrankungsstadium, nicht signifikant mit deren Lebensqualität zusammenhängt. Zwar zeigen Patienten mit schlechten Lungenfunktionsdaten auch die höheren SGRQ-Scores, der Regressionskoeffizient ist jedoch nicht signifikant. Auch wenn die Lungenfunktion sicherlich einen direkten Einfluss auf die Alltagsbewältigungsfähigkeiten der Patienten hat, zeigt sich hier erneut die Komplexität der Erkrankung und wie sich diese auf die Lebensqualität auswirkt. Hier kommen nicht zuletzt eben auch die erfassten Aspekte „Impact“ und „Symptoms“ zum Tragen. Unterstrichen wird mit dieser Erkenntnis, dass man die Lebensqualität nicht mechanistisch anhand von Teilaspekten betrachten darf, sondern den Patienten ganzheitlich sehen muss.

Somit wird gleichzeitig auch deutlich, wie wichtig es ist, den Patienten die denkbar beste Therapie zukommen zu lassen, um sie einerseits möglichst lange unabhängig und mobil zu erhalten und andererseits diesen Teufelskreis zwischen Erkrankung und Einschränkung und damit wiederum weiterem Fortschreiten der Erkrankung zu durchbrechen. Gleichzeitig ergibt sich aber an dieser Stelle auch ein wichtiger Ansatzpunkt für Pulmonale Rehabilitation durch Maßnahmen wie Ausdauertraining, Stresskontrolle und Erlernen geeigneter Coping-Mechanismen (American Thoracic Society, 1999) um die Lebensqualität der Patienten auf diese Weise zu maximieren. Ein weiterer Untersuchungspunkt galt der Lebensqualität in Abhängigkeit von Therapie und Krankheitsverlauf. Wie den Ergebnissen zu entnehmen

ist, zeigte sich zusammenfassend, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit Substitutionstherapie und der ohne diese Maßnahme gegeben hat. Hier ergab sich ein Unterschied innerhalb der Gruppe der substituierten Patienten. Es hatten die Patienten mit Exazerbationen zunächst erwartungsgemäß die schlechtere Lebensqualität. Wenn man nun aber die Lebensqualität bei substituierten Patienten und Exazerbationen mit der von nichtsubstituierten Patienten und Exazerbationen vergleicht, fehlt ein signifikanter Unterschied

Obwohl die Patienten nach der Anzahl der Exazerbationen vergleichbar waren, lässt sich hieraus dennoch nicht im Umkehrschluss folgern, dass die Substitution bei Exazerbationen damit möglicherweise sogar eine schädliche Wirkung haben kann.

Das oben Beschriebene unterstreicht in jedem Falle deutlich, wie wichtig neue aussagekräftige Studien mit der Frage nach der Wirksamkeit einer Ersatztherapie sind.



## 6 Zusammenfassung

Die beiden Hauptziele der vorliegenden Arbeit waren die Analyse eines national angelegten Diagnostik-Programms zum Erkennen von Individuen mit AAT-Mangel sowie der Aufbau eines deutschen Registers für Personen mit AAT-Mangel mit anschließender Untersuchung der Versorgungssituation der betroffenen Personen im Hinblick auf Diagnostik, Therapie sowie Lebensqualität.

Es konnte gezeigt werden, dass entsprechende Maßnahmen zur Steigerung der Aufmerksamkeit seitens des medizinischen Fachpersonals, aber auch seitens der Bevölkerung in Bezug auf den AAT-Mangel in Kombination mit einem kostenfreien Testangebot zum Auffinden einer großen Anzahl betroffener Individuen führen. Gleichzeitig ist es auch gelungen, seltene bzw. bisher unbekannte Genotypen zu identifizieren. Das vorliegende Ergebnis ist als großer Erfolg zu werten, gleichzeitig lässt sich aber auch daraus ableiten, dass in Zukunft ähnliche Aufklärungs- sowie Informationskampagnen sinnvoll und nötig sein werden, bis der AAT-Mangel im Bewusstsein aller Beteiligten verankert ist.

Ein weiteres sehr positives Ergebnis dieser Untersuchung betrifft den Aufbau eines nationalen Registers für Personen mit AAT-Mangel. Es konnte innerhalb einer bestimmten Periode eine große Anzahl an Personen in das Register aufgenommen werden. Nahezu alle waren auch bereit, sich an dem internationalen Register zu beteiligen und im Rahmen von zukünftigen Studien zu einem noch besseren Verständnis für AAT-Mangel beizutragen. Da zu den beteiligten Personen mittlerweile auch Kinder und Jugendliche gehören, ist zurzeit auch der Aufbau eines speziellen Registers für diese Altersgruppe in Entwicklung. Neben der primären Erfassung demographischer Daten auf nationaler Ebene, besteht nun die Chance, bereitwillige Teilnehmer über lange Zeit zu begleiten und damit auch deren Krankheitsverlauf besser zu erfassen.

Gleichzeitig war mit dieser Arbeit auch die Fragestellung verknüpft, inwieweit in Deutschland eine leitliniengerechte Diagnostik und Versorgung für Personen mit AAT-Mangel existiert. Es konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass es mit 7,6 Jahren im Durchschnitt noch zu lange

dauert, bis an die Möglichkeit eines vorliegenden AAT-Mangels gedacht wird und entsprechende Untersuchungen erfolgen. Ist dieser Schritt jedoch erst einmal vollzogen, wird der Großteil der Betroffenen leitlinienkonform behandelt, wie die Auswertung zeigen konnte. Dennoch gibt es Hinweise darüber, dass bei der Behandlung Unsicherheiten bestehen. Diese kann man einerseits auf einen Informationsmangel zurückführen, andererseits liegt eine weitere Ursache in der aktuellen internationalen Datenlage zu dem gesamten Themenkomplex, die nach wie vor eine Reihe von Fragen offen lässt, z.B. die der Wirksamkeit einer spezifischen Ersatztherapie. Hier sei noch einmal die Bedeutung und Notwendigkeit zukünftiger Studien auf breiter Basis mit diesen Fragestellungen erwähnt. Dazu kann das Register einen großen Beitrag leisten.

Mit der Versorgung der Patienten direkt verknüpft war auch die Analyse der Lebensqualität bei den aufgenommenen Personen. Gezeigt werden konnte, dass ein gewisser Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Erkrankung bzw. ihrem Verlauf besteht. Dennoch scheint die Lebensqualität so multifaktoriell bestimmt zu sein, dass man auch hier weitere Untersuchungen benötigen wird, um ein klares Verständnis dafür zu entwickeln.

Diagnostik-Programm und Register sind von großer Bedeutung für die Erfassung von Patienten mit AAT-Mangel. Neben den bisher genannten Aspekten spielen sie auch für die Prävention eine große Rolle. Neben einer rechtzeitigen Identifikation kommt es auch entscheidend darauf an, Betroffene darüber aufzuklären, welchen Einfluss z. B. Rauchen oder bestimmte Berufe auf ihre Erkrankung haben und wie wichtig ein entsprechendes Gesundheitsverhalten ist.

## 7 Literaturverzeichnis

ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY REGISTRY STUDY GROUP (1998). Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* **158**, 49-59.

AMERICAN THORACIC SOCIETY (1995). Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* **152**, S77-121.

AMERICAN THORACIC SOCIETY (1999). Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* **159**, 1666-1682.

ANONYMOUS (1997). Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* **75**, 397-415.

ANONYMOUS (2003). American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* **168**, 818-900.

ANTHONISEN, N.R., CONNETT, J.E., KILEY, J.P., ALTOSE, M.D., BAILEY, W.C., BUIST, A.S., CONWAY, W.A., JR., ENRIGHT, P.L., KANNER, R.E., O'HARA, P., & . (1994). Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *Jama* **272**, 1497-1505.

BESTEHRN, K. (2005). [Medical registries]. *Med Klin (Munich)* **100**, 722-728.

BILLINGSLEY, G.D., WALTER, M.A., HAMMOND, G.L., & COX, D.W. (1993). Physical mapping of four serpin genes: alpha 1-antitrypsin, alpha 1-antichymotrypsin, corticosteroid-binding globulin, and protein C inhibitor, within a 280-kb region on chromosome I4q32.1. *Am J Hum Genet* **52**, 343-353.

BLANCO, I., FERNANDEZ, E., BUSTILLO, E.F. (2001). Alpha-1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet* **60**, 31-41.

BRANTLY, M.L., PAUL, L.D., MILLER, B.H., FALK, R.T., WU, M., & CRYSTAL, R.G. (1988). Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir dis* **138**, 327-336.

CALLEA, F., GREGORINI, G., SINICO, A., GONZALES, G., BOSSOLASCO, M., SALVIDIO, G., RADICE, A., TIRA, P., CANDIANO, G., ROSSI, G., PETTI, A., RAVERA, G., GHIGGERI, G., GUSMANO, R. (1997). Alpha 1-antitrypsin (AAT) deficiency and ANCA-positive systemic vasculitis: genetic and clinical implications. *Eur J Clin Invest* **27**, 696-702

COX, D.W., MARKOVIC, V.D., & TESHIMA, I.E. (1982). Genes for immunoglobulin heavy chains and for alpha 1-antitrypsin are localized to specific regions of chromosome 14q. *Nature* **297**, 428-430.

DAHL, M., TYBJAERG-HANSEN, A., LANGE, P., VESTBO, J.,

NORDESTGAARD, B.G., (2002). Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* **136**, 270-279.

DARLINGTON, G.J., ASTRIN, K.H., MUIRHEAD, S.P., DESNICK, R.J., & SMITH, M. (1982). Assignment of human alpha 1-antitrypsin to chromosome 14 by somatic cell hybrid analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **79**, 870-873.

DE LA ROZA, M., RODRIGUEZ-FRIAS, F., LARA, B., VIDAL, R., JARDI, R., & MIRAVITLLES, M. (2005). Results of a case-detection programme for alpha1-antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J* **26**, 616-622.

DE SERRES, F.J. (2002). Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* **122**, 1818-1829.

DE SERRES, F.J. (2003). Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* **111**, 1851-1854.

DIRKSEN, A., DIJKMAN, J.H., MADSEN, F., STOEL, B., HUTCHISON, D.C., ULRIK, C.S., SKOVGAARD, L.T., KOK-JENSEN, A., RUDOLPHUS, A., SEERSHOLM, N., VROOMAN, H.A., REIBER, J.H., HANSEN, N.C., HECKSCHER, T., VISKUM, K., & STOLK, J. (1999). A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* **160**, 1468-1472.

DOWSON, L.J., GUEST, P.J., & STOCKLEY, R.A. (2001). Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med* **164**, 1805-1809.

DOWSON, L.J., GUEST, P.J., & STOCKLEY, R.A. (2002). The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest* **122**, 1247-1255.

EDEN, E., MITCHELL, D., MEHLMAN, B., KHOULI, H., NEJAT, M., GRIECO, M.H., & TURINO, G.M. (1997). Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* **156**, 68-74.

EDMONDS, B.K., HODGE, J.A., & RIETSCHER, R.L. (1991). Alpha 1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* **8**, 296-299.

ELZOUKI, A.N. & ERIKSSON, S. (1996). Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol* **8**, 989-994.

ERIKSSON, S., CARLSON, J., & VELEZ, R. (1986). Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha 1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* **314**, 736-739.

FERRAROTTI, I., BACCHESCHI, J., ZORZETTO, M., TINELLI, C.,

CORDA, L., BALBI, B., CAMPO, I., POZZI, E., FAA, G., CONI, P., MASSI, G., STELLA, G., & LUISETTI, M. (2005). Prevalence and phenotype of subjects carrying rare variants in the Italian registry for alpha1-antitrypsin deficiency. *J Med Genet* **42**, 282-287.

FERRER, M., VILLASANTE, C., ALONSO, J., SOBRADILLO, V., GABRIEL, R., VILAGUT, G., MASA, J.F., VIEJO, J.L., JIMENEZ-RUIZ, C.A., & MIRAVITLLES, M. (2002). Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* **19**, 405-413.

FERRIS, B.G. (1978). Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir dis* **118**, 1-120.

FLOREY, CDV, LAST, JM, ANDERSON, JB (2001). A dictionary of epidemiology. Oxford: *Oxford University Press*.

GADEK, J.E., FELLS, G.A., ZIMMERMAN, R.L., RENNARD, S.I., & CRYSTAL, R.G. (1981). Antielastases of the human alveolar structures. Implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest* **68**, 889-898.

GOLD – GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (2006). Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. NHLBI, WHO.

HILL, A.T., CAMPBELL, E.J., BAYLEY, D.L., HILL, S.L., & STOCKLEY, R.A. (1999). Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZ) 56. *Am J Respir Crit Care Med* **160**, 1968-1975.

HUBBARD, R.C., SELLERS, S., CZERSKI, D., STEPHENS, L., & CRYSTAL, R.G. (1988). Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Jama* **260**, 1259-1264.

HUTCHISON, D.C., TOBIN, M.J., & COOK, P.J. (1983). Alpha 1 antitrypsin deficiency: clinical and physiological features in heterozygotes of Pi type SZ. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest* **77**, 28-34.

JANUS, E.D., PHILLIPS, N.T., & CARRELL, R.W. (1985). Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* **1**, 152-154.

JONES, P.W., QUIRK, F.H., & BAVEYSTOCK, C.M. (1991). The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* **85 Suppl B**, 25-31.

LARSSON, C. (1978). Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand* **204**, 345-351.

LAURELL, C-B. & ERIKSSON S. (1963). The electrophoretic  $\alpha$ -1-globulin pattern of serum in  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* **15**, 132-140.

LUISETTI, M., MASSI, G., MASSOBRIO, M., GUARRACI, P., MENCHICCHI, F.M., BECCARIA, M., & BALBI, B. (1999). A national program for detection of alpha 1-antitrypsin deficiency in Italy. Gruppo I.D.A. *Respir Med* **93**, 169-172.

LUISETTI, M. & SEERSHOLM, N. (2004). Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* **59**, 164-169.



MALERBA, M., RADAELI, A., CERIANI, L., TANTUCCI, C., & GRASSI, V. (2003). Airway hyperresponsiveness in a large group of subjects with alpha1-antitrypsin deficiency: a cross-sectional controlled study. *J Intern Med* **253**, 351-358.

MAYER, A.S., STOLLER, J.K., BUCHER, B.B., JAMES, R.A., SANDHAUS, R.A., & NEWMAN, L.S. (2000). Occupational exposure risks in individuals with PI\*Z alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* **162**, 553-558.

MCELVANEY, N.G., STOLLER, J.K., BUIST, A.S., PRAKASH, U.B., BRANTLY, M.L., SCHLUCHTER, M.D., & CRYSTAL, R.D. (1997). Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest* **111**, 394-403.

MEYER, F.J., WENCKER, M., TESCHLER, H., STEVELING, H., SENNEKAMP, J., COSTABEL, U., & KONIETZKO, N. (1998). Acute allergic reaction and demonstration of specific IgE antibodies against alpha-1-protease inhibitor. *Eur Respir J* **12**, 996-997.

NEEDHAM, M. & STOCKLEY, R.A. (2004). alpha(1)-Antitrypsin deficiency \* 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* **59**, 441-445.

OWEN, M.C., BRENNAN, S.O., LEWIS, J.H., & CARRELL, R.W. (1983). Mutation of antitrypsin to antithrombin. alpha 1-antitrypsin Pittsburgh (358 Met leads to Arg), a fatal bleeding disorder. *N Engl J Med* **309**, 694-698.

PIITULAINEN, E., TORNLING, G., & ERIKSSON, S. (1997). Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* **52**, 244-248.

PIITULAINEN, E. & SVEGER, T. (1998). Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* **87**, 1120-1124.

PIITULAINEN, E., TORNLING, G., & ERIKSSON, S. (1998). Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* **53**, 939-943.

PIITULAINEN, E. & ERIKSSON, S. (1999). Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J* **13**, 247-251.

RAWLINGS, W., JR., KREISS, P., LEVY, D., COHEN, B., MENKES, H., BRASHEARS, S., & PERMUTT, S. (1976). Clinical, epidemiologic, and pulmonary function studies in alpha,-antitrypsin-deficient subjects of Pi Z type. *Am Rev Respir dis* **114**, 945-953.

RODRIGUEZ, F., JARDI, R., COSTA, X., COTRINA, M., GALIMANY, R., VIDAL, R., & MIRAVITLLES, M. (2002). Rapid screening for alpha1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood specimens. *Am J Respir Crit Care Med* **166**, 814-817.

RUBINSTEIN, H.M., JAFFER, A.M., KUDRNA, J.C.,

LERTRATANAKUL, Y., CHANDRASEKHAR, A.J., SLATER, D., & SCHMID, F.R. (1977). Alpha1-antitrypsin deficiency with severe panniculitis. Report of two cases. *Ann Intern Med* **86**, 742-744.

SCHMIDT, E.W., RASCHE, B., ULMER, W.T., KONIETZKO, N., BECKER, M., FALLISE, J.P., LORENZ, J., & FERLINZ, R. (1988). Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in PiZ subjects with chronic obstructive lung disease. *Am J Med* **84**, 63-69.

SCHROEDER, W.T., MILLER, M.F., WOO, S.L., & SAUNDERS, G.F. (1985). Chromosomal localization of the human alpha 1-antitrypsin gene (PI) to 14q31-32. *Am J Hum Genet* **37**, 868-872.

SEERSHOLM, N., KOK-JENSEN, A., & DIRKSEN, A. (1995). Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med* **152**, 1922-1925.

SEERSHOLM, N., WENCKER, M., BANIK, N., VISKUM, K., DIRKSEN, A., KOK-JENSEN, A., & KONIETZKO, N. (1997). Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* **10**, 2260-2263.

SHIN, M.S. & HO, K.J. (1993). Bronchiectasis in patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. A rare occurrence? *Chest* **104**, 1384-1386.

SMITH, K.C., SU, W.P., PITTELKOW, M.R., & WINKELMANN, R.K.

(1989). Clinical and pathologic correlations in 96 patients with panniculitis, including 15 patients with deficient levels of alpha 1-antitrypsin. *J Am Acad Dermatol* **21**, 1192-1196.

STOLLER, J.K., SMITH, P., YANG, P., & SPRAY, J. (1994). Physical and social impact of alpha 1-antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleve Clin J Med* **61**, 461-467.

STOLLER, J.K., BRANTLY, M., FLEMING, L.E., BEAN, J.A., & WALSH, J. (2000). Formation and current results of a patient-organized registry for alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest* **118**, 843-848.

STOLLER, J.K., ROUHANI, F., BRANTLY, M., SHAHIN, S., DWEIK, R.A., STOCKS, J.M., CLAUSEN, J., CAMPBELL, E., & NORTON, F. (2002). Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. *Chest* **122**, 66-74.

STOLLER, J.K., SANDHAUS, R.A., TURINO, G., DICKSON, R., RODGERS, K., & STRANGE, C. (2005). Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest* **128**, 1989-1994.

SU, W.P., SMITH, K.C., PITTELKOW, M.R., & WINKELMANN, R.K. (1987). Alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis: a histopathologic and immunopathologic study of four cases. *Am J Dermatopathol* **9**, 483-490.

SVEGER, T. (1976). Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* **294**, 1316-1321.

SVEGER, T. (1988). The natural history of liver disease in alpha 1-

antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* **77**, 847-851.

SVEGER, T. & ERIKSSON, S. (1995). The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* **22**, 514-517.

TOBIN, M.J., COOK, P.J., & HUTCHISON, D.C. (1983). Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest* **77**, 14-27.

VOGELMEIER, C., BUHL, R., CRIQUE, C.P., GILLISSEN, A., KARDOS, P., KÖHLER, D., MAGNUSSEN, H., MORR, H., NOWAK, D., PFEIFFER-KASCHA, D., PETRO, W., RABE, K., SCHULTZ, K., SITTER, H., TESCHLER, H., WELTE, T., WETTENENGEL, R., WORTH, H. (2007). Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* **61**, e1-e40

WALL, M., MOE, E., EISENBERG, J., POWERS, M., BUIST, N., & BUIST, A.S. (1990). Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr* **116**, 248-251.

WEGSCHEIDER, K. (2004). [Medical registries. Benefits and limitations]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **47**, 416-421.

WENCKER, M., BANIK, N., BUHL, R., SEIDEL, R., & KONIETZKO, N. (1998). Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. *Wissenschaftliche*

Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur Respir J* **11**, 428-433.

WENCKER, M. (2000). Screening for alpha1-Pi deficiency in patients with lung diseases. *Respir Med* **94 Suppl C**, S16-S17.

WENCKER, M., MARX, A., KONIETZKO, N., SCHAEFER, B., & CAMPBELL, E.J. (2002). Screening for alpha1-Pi deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J* **20**, 319-324.

WEWERS, M.D., CASOLARO, M.A., SELLERS, S.E., SWAYZE, S.C., MCPHAUL, K.M., WITTES, J.T., & CRYSTAL, R.G. (1987). Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* **316**, 1055-1062.

YAMAMOTO, Y., SAWA, R., OKAMOTO, N., MATSUI, A., YANAGISAWA, M., & IKEMOTO, S. (1986). Deletion 14q(q24.3 to q32.1) syndrome: significance of peculiar facial appearance in its diagnosis, and deletion mapping of Pi(alpha 1-antitrypsin). *Hum Genet* **74**, 190-192.

ZHOU, H. & FISCHER, H.P. (1998). Liver carcinoma in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Surg Pathol* **22**, 742-748.

## 8 Anhang

### Der Fragebogen zum Deutschen AAT-Register

#### ***Patienteninformation zum Deutschen Register für Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel***

Registerleitung:

PD Dr. Dr. Robert Bals und Prof. Dr. Claus Vogelmeier  
Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie der  
Philipps-Universität Marburg, Baldingerstraße 1,  
35033 Marburg, Tel (06421) 286 4994

#### **Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

wir bitten um Ihre Mithilfe beim Deutschen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Register. Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ist eine genetische Erkrankung, die etwa mit einer Häufigkeit von 1:700 bis 1:7000 auftritt. Bei Betroffenen mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel kann es insbesondere zu Störungen der Leber oder der Lunge kommen. Wegen der Seltenheit der Erkrankung sind viele Details des Krankheitsverlaufs unbekannt. Auch konnten bislang Untersuchungen zur Verbesserung der Behandlung nicht effizient durchgeführt werden. Das Deutsche Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Register bietet Ihnen und uns eine Gelegenheit, sich aktiv an der Verbesserung der Behandlung des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels zu beteiligen.

Folgende Ziele werden durch das Register verfolgt:

- Schaffung eines Überblicks über die Zahl der Betroffenen mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel in Deutschland
- Schaffung eines Überblicks über die Versorgung der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Patienten
- Durchführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen. So können Patientengruppen identifiziert werden, die z. B. eine bessere Lungenfunktion haben. Hier kann versucht werden, aus der Datenbank Faktoren zu identifizieren, die zu dieser Verbesserung des Langzeitverlaufes beigetragen haben können.
- Genaue Untersuchung des Langzeitverlaufes der Leber- und Lungenerkrankung.

Das Register besteht aus einer zentralen Datenbank. In diese werden die Daten der Alpha-1-Patienten anonymisiert eingetragen. Die Daten stammen aus einem Fragebogen und umfassen auch die aktuelle Lungenfunktion. Jährlich erfolgt eine neue Befragung der Patienten. Damit wir Sie jährlich neu kontaktieren können, benötigen wir natürlich auch Ihre Adresse und Ihren Namen. Diese personenbezogenen Informationen speichern wir streng getrennt von anderen Daten. Ihre persönlichen Daten werden nicht mit Krankheitsdaten in Zusammenhang gebracht. Das Register wurde in dieser Form vom Datenschutzbeauftragten der Philipps-Universität Marburg befürwortet. Wir geben keinerlei persönliche Daten an Außenstehende, insbesondere an Firmen weiter.

Falls Sie am Register teilnehmen wollen, erläutern wir Ihnen kurz das Vorgehen:

- Sie füllen den anliegenden Fragebogen aus. Dies dauert ca. 30 Minuten. Ein Teil davon sollte am besten mit Ihrem Arzt zusammen ausgefüllt werden (Lungenfunktion und Leberwerte). Sie können Ihren Arzt auch bitten, Ihnen die Befunde zu geben und diese dann mit dem Fragebogen mit zu senden.
- Sie senden den ausgefüllten Fragebogen an uns zurück. Es ist wichtig, dass Sie versuchen, alle Fragen zu beantworten. Gegebenenfalls kontaktieren wir Sie nochmals, um Fragen zu klären.
- Wir geben die Daten in die Datenbank ein.
- Wir kontaktieren Sie in jährlichen Abständen. Dabei erhalten Sie auch ausführliches Informationsmaterial über aktuelle Entwicklungen im Bereich Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und über das Register.
- Falls neue Therapiestudien geplant sind würden wir Sie kontaktieren, um Ihnen die Studie zu beschreiben und Sie zu fragen, ob Sie an einer Teilnahme interessiert sind.
- Wenn Sie damit einverstanden sind, leiten wir Ihre Daten in anonymer Form an das internationale Alpha-1-Antitrypsin-Register (AIR) weiter.

Selbstverständlich erfolgt Ihre Teilnahme am Register freiwillig. Es steht Ihnen frei, Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, wodurch Ihnen keinerlei Nachteile entstehen. Wir würden dann alle persönlichen Daten löschen.

Falls Sie weitere Fragen haben sollten, können Sie jederzeit den Leiter des Registers erreichen:

**PD Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals**

Tel.: 0 64 21 / 2 86 49 94

email: [bals@mail.uni-marburg.de](mailto:bals@mail.uni-marburg.de)

Klinikum der Universität Marburg

Baldingerstr. 1

35043 Marburg



## Patienteneinwilligung

Ich, \_\_\_\_\_, geb. am \_\_\_\_\_

wohnhaft in \_\_\_\_\_

Straße

PLZ

Ort

Telefon

habe mich gründlich über das

### Deutsche Register für Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

informiert. Die Aufklärung wurde mir schriftlich in Form eines Informationsblattes übergeben. Ich habe den Inhalt der Aufklärung verstanden und zur Kenntnis genommen, dass ich bei weiteren Fragen jederzeit die Leiter des Registers (PD. Dr. Robert Bals an der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie der Philipps Universität Marburg, Baldingerstraße, 35033 Marburg, Tel +49 (0) 6421 286 4994, alpha1@med.uni-marburg.de) ansprechen kann. Des Weiteren ist mir bekannt, dass ich meine Mitwirkung am Register jederzeit, ohne Nennung von Gründen und ohne persönliche Nachteile, beenden kann. Mir ist bekannt, dass meine Adresse beim Register getrennt von meinen sonstigen Daten gespeichert wird. Meine persönlichen Daten (Name, Adresse, Geburtsdatum) werden nicht an Dritte weiter gegeben. Sie dienen ausschließlich dazu, eingehende Befragungsergebnisse dem vorhandenen anonymisierten Datenbestand mit Hilfe einer neutralen Registernummer zuzuordnen und mich, soweit nötig, seitens des Registers anschreiben und informieren zu können. Hiermit erkläre ich meine Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme am Register und in die Verarbeitung meiner Daten.

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten

Ich erkläre mich auch bereit, dass meine Daten in anonymer Form an das Internationale Alpha-1-Antitrypsin-Register (AIR) weitergeleitet werden.

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten

Wenn Sie sich am deutschen und internationalen Register beteiligen wollen, bitte zweimal unterschreiben.

# Deutsches Register für Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

## Eingangsuntersuchung

Registernummer  
(bitte nicht ausfüllen)

Das Ausfüllen des Fragebogens dauert ungefähr 20 Minuten. Bitte versuchen Sie, die Fragen so genau wie möglich zu beantworten.

Einige Fragen können nur mit Hilfe Ihres Arztes beantwortet werden. Diese Fragen sind blau unterlegt. Falls Sie die Fragen zur Lungenfunktion nicht beantworten können, bitten wir Sie, dass Sie sich von Ihrem Arzt eine Kopie der aktuellen und wenn möglich auch der ersten bei Ihnen durchgeführten Lungenfunktion geben lassen. Diese senden Sie bitte mit dem Fragebogen an uns zurück.

**Bei Fragen können Sie uns gerne kontaktieren:**

**PD Dr. Dr. Robert Bals**

**Tel**           06421 / 286 - 4994

**Fax**           06421 / 286 - 8987

**email:**       bals@mail.uni-marburg.de

**Post:**        Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie  
                  Baldingerstr.1  
                  35043 Marburg

**Allgemeine Angaben**

Heutiges Datum \_\_\_\_\_

Geburtsjahr \_\_\_\_\_

Geburtsort \_\_\_\_\_

Geschlecht  weiblich  männlich

Körpergröße \_\_\_\_\_ cm

Gewicht \_\_\_\_\_ kg

**Rauchgewohnheiten**Haben Sie irgendwann geraucht?  Ja  Nein

Falls JA, mit welchem Alter haben Sie mit dem Rauchen begonnen? \_\_\_\_\_ Jahre

Wie viele Zigaretten haben Sie am Tag geraucht / rauchen Sie derzeit? \_\_\_\_\_ Stück

Wie viele Zigarren haben Sie am Tag geraucht / rauchen Sie derzeit? \_\_\_\_\_ Stück

Wie viel Gramm Tabak rauchen Sie pro Woche? \_\_\_\_\_ g

Haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?  Ja  Nein

Falls JA, mit welchem Alter haben Sie mit dem Rauchen aufgehört? \_\_\_\_\_ Jahre

**Lebererkrankungen**Besteht bei Ihnen eine Leberzirrhose?  Ja  Nein

Falls JA, wann wurde diese diagnostiziert? \_\_\_\_\_

Bestand kurz nach Ihrer Geburt eine Gelbsucht (Ikterus)?  Ja  NeinWurde bei Ihnen ein Leberkrebs diagnostiziert?  Ja  Nein

Falls JA, wann wurde die Diagnose gestellt? \_\_\_\_\_

Wurde bei Ihnen eine Lebertransplantation durchgeführt?  Ja  Nein

Falls JA, wann wurde die Transplantation durchgeführt? \_\_\_\_\_

**Welche Lungenerkrankungen bestehen bei Ihnen?**

Chronische Bronchitis       Emphysem   
 Asthma bronchiale       Bronchiektasen

Bestehen bei Ihnen weitere Lungenerkrankungen?  Ja  Nein

Falls JA, welche \_\_\_\_\_

Mit welchem Alter begannen die Atembeschwerden? \_\_\_\_\_ Jahre

bei Kleinkindern in Monaten \_\_\_\_\_ Monate

**Was waren die wichtigsten Beschwerden zu Beginn ?**

Husten ohne Auswurf   
 Husten mit Auswurf   
 Atemnot in Ruhe   
 Atemnot bei Belastung   
 Anfallsweise Atemnot

Wurde bei Ihnen ein Lungenkrebs diagnostiziert?  Ja  Nein

Falls JA, wann wurde die Diagnose gestellt? Datum \_\_\_\_\_

Welcher Typ liegt vor  kleinzellig  nicht-kleinzellig

**Fragen zu weiteren Erkrankungen**

Leiden Sie an anderen Krankheiten außer der bisher genannten?  Ja  Nein

Falls JA, an welchen:

Diagnose 1 \_\_\_\_\_

Diagnose 2 \_\_\_\_\_

Diagnose 3 \_\_\_\_\_

Wurde bei Ihnen eine Lungentransplantation durchgeführt?  Ja  Nein

Falls JA, wann wurde die Transplantation durchgeführt? \_\_\_\_\_

Wurde bei Ihnen eine operative Lungen-Volumenreduktion durchgeführt?  Ja  Nein

Falls JA, wann wurde die Operation durchgeführt? \_\_\_\_\_

Hatten Sie jemals eine Lungenentzündung (Pneumonie)?  Ja  Nein

Falls JA, bitte angeben wie häufig \_\_\_\_ mal, Häufigkeit nicht bekannt?

### Wurde ein Computertomogramm (CT) des Brustkorbs durchgeführt?

Ja       Nein       Unbekannt

Falls JA, bitte Datum angeben \_\_\_\_\_

### Fragen zu Verschlechterungen des Krankheitsverlaufes, so genannten Exazerbationen

Eine Exazerbation ist eine Episode, in der sich die Symptomatik der Lungenerkrankung über das normale Maß hinaus verschlechtert. Die Dauer beträgt mehr als zwei Tage. Es ist eine Änderung der Therapie notwendig.

Hatten Sie solche Episoden während der letzten beiden Jahre?       Ja       Nein

Falls JA, wie oft?       1-2x,       2-4x,       mehr als 4 x

Mußte wegen einer der Episoden die Behandlung verändert werden?       Ja       Nein

Falls JA, ...      1-2x      2-4x      mehr als 4 x

Wie oft war Cortison notwendig?                 

Wie oft war eine Steigerung der Medikamente notwendig?                 

Wie oft waren Antibiotika notwendig?                 

Wie oft mußten Sie stationär ins Krankenhaus?                 

Wie lange dauerte es bis Sie Ihren normalen Gesundheitszustand wieder erreichten? \_\_\_\_\_ Tage

### Fragen zur Berufstätigkeit

Üben Sie eine Berufstätigkeit aus?       Ja       Nein

Falls NEIN, bitte den Grund dafür angeben

Alter	<input type="checkbox"/>
Lebererkrankung	<input type="checkbox"/>
Lungenerkrankung	<input type="checkbox"/>
Andere	<input type="checkbox"/>

Welchen Beruf üben Sie aus / haben Sie früher ausgeübt? \_\_\_\_\_

Sind/waren Sie während Ihrer Berufstätigkeit Stäuben ausgesetzt?       Ja       Nein

### Warum wurde bei Ihnen eine Alpha-1-Antitrypsin-Diagnostik durchgeführt?

- Lungenerkrankung   
 Lebererkrankung   
 Andere Erkrankung   
 Familienuntersuchung   
 Bevölkerungsuntersuchung   
 Anderer Grund

**!** Bitte fragen Sie hier Ihren Arzt.

### Welcher Genotyp oder Phänotyp wurde festgestellt?

- ZZ   
 SZ   
 Anderer  Welcher ? \_\_\_\_\_

Wann wurde bei Ihnen ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel diagnostiziert? Datum \_\_\_\_\_

Welcher Spiegel (Konzentration) an Alpha-1-Antitrypsin im Blut wurde bei Ihnen gemessen?

(Bitte die Einheit mit angeben, z.B. mg/dl, g/l oder  $\mu\text{M}$ ) \_\_\_\_\_

Haben Sie Verwandte mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel? Ja   
 Nein   
 Nicht bekannt

### Fragen zur derzeitigen Therapie:

Führen Sie derzeit eine Therapie zur Erweiterung der Atemwege durch (Sprays, Theophyllin)?

Ja  Nein  Unbekannt

Führen Sie derzeit eine Sauerstofflangzeit-Therapie durch?

Ja  Nein  Unbekannt

Erhielten Sie jemals eine Substitutionsbehandlung mit Alpha-1-Antitrypsin?

Ja  Nein

Falls JA, Beginn der Behandlung \_\_\_\_\_

Dosierung der Behandlung: \_\_\_\_\_ g alle \_\_\_\_\_ Tage

Wurde die Behandlung wieder beendet?  Ja  Nein

Falls JA, wann wurde die Behandlung beendet? \_\_\_\_\_

Warum wurde die Behandlung beendet? \_\_\_\_\_

**Aktuelle Lungenfunktion**

**!** Bitte fragen Sie hier Ihren Arzt.

Datum der aktuellen Lungenfunktion \_\_\_\_\_

vor Broncholyse

nach Broncholyse

FEV1 \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ |

FVC \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ |

VC \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ |

Wurde die Diffusionskapazität gemessen?  Ja  Nein

Datum der Messung \_\_\_\_\_

Messmethode  Single breath  Steady state  
Einheit  mmol/min/kPa  ml/min/mmHg

Ergebnis \_\_\_\_\_

**Frühere Lungenfunktion (am besten die älteste Lungenfunktion)**

Datum der früheren Lungenfunktion \_\_\_\_\_

vor Broncholyse

nach Broncholyse

FEV1 \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ |

FVC \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ |

VC \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ |

**Fragen zu Laboruntersuchungen**

Wurden Leberenzyme bestimmt?  Ja  Nein

Falls JA, Datum der Bestimmung \_\_\_\_\_

Erhöhte ALAT/SGOT  Ja  Nein  Keine Daten  Nicht gemacht  
Erhöhte ASAT/SGPT  Ja  Nein  Keine Daten  Nicht gemacht  
Erhöhte GGT  Ja  Nein  Keine Daten  Nicht gemacht  
Erhöhte ALP/AP  Ja  Nein  Keine Daten  Nicht gemacht

### Fragen zur Lebensqualität

Mit diesem Fragebogen möchten wir mehr darüber erfahren, welche Beschwerden Ihnen Ihre Atmung bereitet und wie diese sich auf Ihr Leben auswirken. Wir möchten dadurch herausfinden, was Ihnen an Ihrer Erkrankung aus Ihrer Sicht die meisten Probleme bereitet, und nicht, was die Ärzte und das Pflegepersonal dazu meinen. Lesen Sie bitte die Anleitung sorgfältig durch und fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstehen. Denken Sie nicht zu lange über Ihre Antworten nach.

Bevor Sie den restlichen Fragebogen ausfüllen: Bitte kreuzen Sie die Beschreibung an, die nach Ihrer Beurteilung Ihrem jetzigen Gesundheitszustand entspricht:

Sehr gut  Gut  Mäßig  Schlecht  Sehr schlecht

**TEIL 1:** Diese Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit Ihrer Atemwegsbeschwerden in den vergangenen 3-12 Monaten. Bitte kreuzen Sie für jede Frage 1 Kästchen an.

	An den meisten Tagen der Woche	An mehreren Tagen der Woche	An ein paar Tagen im Monat	Nur bei Infektionen der Atemwege	Gar nicht
1. Während des <u>letzten</u> Jahres habe ich gehustet:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Während des <u>letzten Jah-</u> <u>res</u> habe ich Schleim (Auswurf) ausgehustet:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Während des <u>letzten Jah-</u> <u>res</u> war ich kurzatmig:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Während des <u>letzten Jah-</u> <u>res</u> hatte ich Anfälle von Keuchen oder Pfeifen beim Atemholen (Atemgeräusch):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Mehr als 3 Anfälle	3 Anfälle	2 Anfälle	1 Anfall	Keine Anfälle
5. Wie viele schwere oder sehr unangenehme Anfälle von Atemwegsbeschwer- den hatten Sie <u>in dem ver-</u> <u>gangenen Jahr</u> :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1 Woche oder länger	3 Tage oder länger	1 oder 2 Tage	Weniger als 1 Tag	
6. Wie lange dauerte der schlimmste Anfall von Atemwegsbeschwerden? Wenn Sie keine schweren Anfälle hatten, gehen Sie bitte weiter zu Frage 7).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kein Tag war gut	1 oder 2 gute Tage	3 oder 4 gute Tage	Fast jeder Tag war gut	Jeder Tag war gut
7. Wie viele gute Tage (d.h. mit wenig Atemwegs- beschwerden) hatten Sie in einer durchschnittlichen Woche <u>in dem vergan-</u> <u>genen Jahr</u> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Wenn Sie pfeifend atmen oder keuchen, ist es morgens schlimmer?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja			



## TEIL 2

Abschnitt 1 *Wie würden Sie Ihr Atemleiden beschreiben? Bitte nur ein Kästchen ankreuzen:*

- Das wichtigste Problem, das ich habe  
 Bereitet mir ziemlich viele Probleme  
 Bereitet mir ein paar Probleme  
 Bereitet mir keine Probleme

*Wenn Sie berufstätig sind oder waren, kreuzen Sie bitte eines der Kästchen an:*

- Ich habe wegen meiner Atemwegsbeschwerden ganz aufgehört zu arbeiten  
 Meine Atemwegsbeschwerden beeinträchtigen mich bei der Arbeit oder haben mich veranlasst, meinen Beruf / meine Stelle zu wechseln  
 Meine Atemwegsbeschwerden wirken sich nicht auf meine Arbeit aus

Abschnitt 2 *Diese Fragen beziehen sich darauf, bei welchen Tätigkeiten Sie derzeit für gewöhnlich in Atemnot geraten. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie richtig oder falsch ankreuzen:*

	Richtig	Falsch
Still sitzen oder ruhig liegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich waschen oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Haus herumgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Draußen auf ebenen Wegen gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einen Treppenabsatz hinaufgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bergauf gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 3 *Nun folgen weitere Fragen zu Ihrem derzeitigen Husten und Ihrer derzeitigen Kurzatmigkeit. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie richtig oder falsch ankreuzen:*

	Richtig	Falsch
Mein Husten tut weh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Husten macht mich müde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gerate außer Atem, wenn ich rede	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gerate außer Atem, wenn ich mich vornüber beuge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Husten oder mein Atem stören meinen Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin schnell erschöpft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 4 *Bei diesen Fragen geht es um weitere Auswirkungen, die Ihre Atemwegsbeschwerden derzeit möglicherweise auf Sie haben. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie richtig oder falsch ankreuzen:*

	Richtig	Falsch
Mein Husten oder mein Atmen ist mir in der Öffentlichkeit peinlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Atemwegsbeschwerden sind lästig für meine Familie, meine Freunde oder Nachbarn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich keine Luft kriege, bekomme ich Angst oder gerate in Panik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe das Gefühl, meine Atemwegsbeschwerden nicht im Griff zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich rechne nicht damit, dass es mit meinen Atemwegsbeschwerden besser wird	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durch meine Atemprobleme bin ich anfällig oder invalide geworden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es ist für mich riskant, mich sportlich zu betätigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alles erscheint mir mühsam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 5 *Diese Fragen betreffen Ihre Medikamente. Wenn Sie keine Medikamente nehmen, gehen Sie bitte gleich zu Abschnitt 6 weiter. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie richtig oder falsch ankreuzen:*

	Richtig	Falsch
Meine Medikamente helfen mir nicht viel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es ist mir peinlich, meine Medikamente in der Öffentlichkeit zu benutzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Medikamente verursachen mir unangenehme Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Medikamente beeinträchtigen mein Leben erheblich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 6 *Bei diesen Fragen geht es darum, wie sich Ihr Atemleiden möglicherweise auf Ihre Aktivität auswirkt. Bitte kreuzen Sie bei jedem Satz richtig an, wenn darin ein oder mehrere Fragestellungen aufgrund Ihres Atemleidens auf Sie zutreffen. Sonst kreuzen Sie bitte falsch an:*

	Richtig	Falsch
Ich brauche lange, um mich zu waschen oder anzuziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann kein Bad bzw. keine Dusche nehmen, oder ich brauche lange dazu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gehe langsamer als andere oder ich halte an, um mich auszuruhen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich einen Treppenabsatz hinaufgehe, muss ich langsam gehen oder zwischendurch anhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich mich beeile oder schnell gehe, muss ich danach anhalten oder langsamer gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer bergauf zu gehen, etwas die Treppen hochzutragen, leichte Gartenarbeit zu verrichten wie Unkraut jäten, zu tanzen, Bowling oder Golf zu spielen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Richtig	Falsch
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, schwere Lasten zu tragen, den Garten umzugraben oder Schnee zu schippen, zu joggen oder schnell zu gehen (8 km/Stunde), Tennis zu spielen oder zu schwimmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, sehr schwere körperliche Arbeit zu verrichten, zu laufen, radzufahren, schnell zu schwimmen oder anstrengenden Sport zu treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschnitt 7 <i>Wir wüssten gerne, wie Ihre Atemwegsbeschwerden normalerweise Ihr tägliches Leben beeinflussen. Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage richtig oder falsch an (bitte denken Sie daran, dass <u>richtig</u> nur auf Sie zutrifft, wenn Sie etwas <u>aufgrund Ihrer Atemwegsbeschwerden nicht tun können</u>):</i>		

	Richtig	Falsch
Ich kann keinen Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann nicht ausgehen, um mich zu unterhalten oder zu erholen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann das Haus nicht verlassen, um einkaufen zu gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann keine Hausarbeit verrichten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann mich nicht weit von meinem Bett oder meinem Stuhl entfernen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Es folgt eine Liste von weiteren Tätigkeiten, die Sie wegen Ihrer Atemwegsbeschwerden möglicherweise nicht ausüben können. (Sie brauchen diese nicht anzukreuzen. Die Liste soll Ihnen nur helfen, sich daran zu erinnern, wie Ihre Kurzatmigkeit Sie möglicherweise einschränkt).*

- Spaziergehen oder den Hund spazierenführen
- Etwas im Haus oder im Garten erledigen
- Geschlechtsverkehr
- In die Kirche gehen oder an einen Ort, an dem Unterhaltung geboten wird
- Bei schlechtem Wetter nach draußen gehen oder verrauchte Räume betreten
- Familie oder Freunde besuchen oder mit Kindern spielen

*Bitte notieren Sie, welchen anderen wichtigen Tätigkeiten Sie möglicherweise wegen Ihrer Atemwegsbeschwerden nicht nachgehen können:*

---



---



---



---

*Wir möchten Sie nun bitten, die Feststellung (nur eine) anzukreuzen, die am besten beschreibt, wie sich Ihre Atemwegsbeschwerden auf Sie auswirken:*

- Sie hindern mich nicht daran, das zu tun, was ich gerne möchte
- Sie hindern mich an ein oder zwei Dingen, die ich gerne tun möchte
- Sie hindern mich an den meisten Dingen, die ich gerne tun möchte
- Sie hindern mich an allem, was ich gerne tun möchte

**Dies ist das Ende des Fragebogens. Vielen Dank für Ihre Mithilfe.**

**Verzeichnis der akademischen Lehrer****Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren**

Arnold

Aßmann

Bals

Barth

Basler

Baum

Becker

Cetin

Christiansen

Czubayko

Eilers

Feuser

Gaßmann

Gerdes

Geus

Gotzen

Griss

Gudermann

Happle

Hofmann

Jungclas

Klenk

Koolmann

Krieg

Kroll

Lang

Lill

Moll

Mutters

Oertel

Remschmidt

Renz

Schäfer

Schmid

Schmidt

Schnabel

Studer

Vogelmeier

Wagner

Weihe

Werner

Wulf

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Bals danke ich vielmals für die Bereitstellung des Themas sowie für die durchgehende Unterstützung und sehr gute Betreuung meiner Arbeit.

In ganz besonderer Weise möchte ich mich bei meiner Familie für das in mich gesetzte Vertrauen bedanken. Gleichmaßen gilt ihr mein Dank für die fortwährende Unterstützung sowohl in persönlicher als auch finanzieller Hinsicht.

Auch meinen Kollegen aus der Arbeitsgruppe danke ich herzlich dafür, dass sie mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.