

COVID-19 und Alpha-1- Antitrypsin- Mangel - eine aktuelle erste Stellungnahme und Hinweise zur Literatur für Laien und für Ärzte

Wichtige Merkmale möchten wir für die Gemeinschaft der Betroffenen und Familien mit Alpha-1- Antitrypsin- Mangel in diesem Text einigermaßen kurz festhalten.

Zumindest seit Ende Mai 2022 besteht erneut eine Zunahme der Infektionen mit COVID-19. Aktuell ist die Omikron-Variante mit ihren Untervarianten wie BA.5 die wichtigste zunehmende Infektionen in der Schweiz, in Deutschland und in verschiedenen sonstigen Ländern verursachende Virus-Variante. In den letzten wenigen Wochen verdoppelt sich indessen die geschätzte Infektionszahl der COVID-19 Infektionen alle ca. 10-14 Tage. **Wahrscheinlich entsteht aktuell also ein erneutes exponentielles Wachstum der Infektionszahlen**, und ohne konsequente Strategien zum Schutze von uns werden wir erstmals oder erneut mit COVID-19 mit einer recht bedeutenden Wahrscheinlichkeit in den kommenden Wochen und Monaten angesteckt werden. Ob wirklich eine neue Infektionswelle entsteht, bleibt wegen vieler Ungewissheiten und der hohen Durchseuchungsrate zurzeit noch offen, dennoch müssen wir davon ausgehen.

Die meisten COVID-19 Erkrankungen sind nicht schwergradig. Indessen führt dieses SARS-CoV-2 Virus insbesondere **bei älteren Personen, und insbesondere Personen mit wichtigen schwereren Vorerkrankungen** wie z.B. deutlichem Übergewicht, Diabetes (Zuckerkrankheit) oder Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung COPD oder mit immunologischen Vorerkrankungen oder Defiziten sowie Schwangeren besonders häufig **zu schweren Erkrankungen wie Lungenentzündung mit potentielltem Atemversagen**, und durch die Entzündung des Endothels (Gefässschicht, die alle Gefässe auskleidet) **zu Gefässveränderungen und potentiellen Blutgerinnseln**. Zudem sind die Folgen der Infektion wie Langzeitverläufe vom Typus Long COVID einerseits wie auch vermehrte sonstige z. B. durchblutungsbedingte Erkrankungen nach der Infektion deutliche gesundheitliche Zusatzrisiken.

Die COVID-19-Erkrankungen, welche schwergradig sind und zu Hospitalisation und oder gar zum Tode führen, sind typischerweise diejenigen Erkrankungen, die eine schwere Lungenschädigung machen. So sind **die allermeisten schweren Verläufe und auch die Todesfälle bei COVID-19 Erkrankung durch schwere Lungenschädigungen verursacht**: Diese schweren Lungenschädigungen führen oft zu der Notwendigkeit der maschinellen Beatmung mit entsprechendem Aufenthalt auf der Intensivpflege- Station, sind durch die Lungenentzündung durch COVID-19, eventuell zusätzliche bakterielle Entzündungen, und schliesslich durch eine so ausgedehnte Entzündung geschädigt, dass die maschinelle Beatmung lebenswichtig wird. Nur die Ausheilung der Lungenschädigung (des Acute Respiratory Distress Syndroms) würde wieder die normale Atmung ohne Maschine erlauben. In ungefähr der Hälfte der Patienten führt diese schwere Lungenschädigung schliesslich zum Tode.

Kurz möchten wir folgende Fragen diskutieren:

Was sind die wichtigen Voraussetzungen, einen sinnvollen Schutz gegenüber einer COVID-19 Infektion zu haben?

Von grösster Bedeutung bleibt immer noch der **persönliche Schutz vor Infektionen**. Diesen Schutz erreichen wir am besten mit dem konsequenten Verhalten, ausgeatmeten virushaltigen Partikeln von infizierten Personen, die als kleinste schwebende Tröpfchen durch unser Einatmen uns infizieren können, aus dem Weg zu gehen.

Dies können wir einerseits durch **sinnvolles Verhalten**:

- Wir sollten jegliche **Ansammlung von Personen in Innenräumen** als bezüglich einer Maske ungeschützte Personen ganz kritisch überdenken und allenfalls einschränken und wenn möglich **vermeiden**. Dies ist insbesondere im familiären Kreis schwierig umsetzbar, dennoch bleibt diese Forderung von zentraler Bedeutung. Aktuell besteht zum Beispiel in Geschäften und im öffentlichen Verkehr keine Maskenpflicht. Umgekehrt darf – und in vielen Situationen soll – selbstverständlich eine Maske zum Selbstschutz und nicht zuletzt auch zum allfälligen Schutz der Anderen getragen werden. Im Freien ist auch bei engem Kontakt eine Infektion übertragbar, doch lassen sich besser Abstände halten, und wird wahrscheinlich durch den Luftstrom oder Wind eine lokale Anreicherung von Tröpfchen, die infizieren können, deutlich reduziert.

- Ideal bleibt als wichtiger Schutz bei sozialen Kontakten der **Gebrauch von Masken**. Dabei sind aufgrund der internationalen Erfahrungen die FFP 2 Masken die sichersten Masken, wenn sie korrekt angepasst und dadurch dicht sind. Die blauen einfachen chirurgischen Masken sind wahrscheinlich auch gut, und werden in der Schweiz oft verwendet, doch möglicherweise doch mehr Schutz dürften die FFP 2 Masken bieten. Entsprechend bleibt bezüglich Schutzes zum Beispiel das Essen und Trinken in Innenräumen ein grosses Problem, wenn mehrere Personen dort vorhanden sind.

Aktuell sind zum Beispiel auch die Empfehlungen für medizinische Einrichtungen wie ärztliche Praxen wieder so, dass dort Masken getragen werden sollen.

Was ist der wichtigste Schutz vor einer schweren Erkrankung?

Ganz von **entscheidender Bedeutung ist der Impfstatus**: Jede jugendliche oder erwachsene Person sollte zum Selbstschutz wie auch zum Schutz ihrer nächsten sozialen Partner wie Familie, Freunde und Arbeitskollegen etc. wenn irgend möglich geimpft sein. Wenn keine wichtigen Gründe gegen eine Impfung sprechen, so ist in den allermeisten Situationen ein sehr guter Schutz bezüglich des Schweregrades der Erkrankung durch die Impfung vorhanden. Die Impfung hat enorm viele Todesfälle in den letzten 2 Jahren vermieden. Die allermeisten Patienten, die vollständig geimpft und möglicherweise durch eine 3. Impfung oder 4. Impfung immunologisch noch besser geschützt sind, haben einen **für die gesamte Bevölkerung immensen, ganz deutlichen Schutz vor einem schweren Verlauf von COVID-19 Infektionen**, das heisst deutlich mildere Verläufe und ganz deutlich weniger Spitalaufenthalte und ganz deutlich weniger Todesfälle erlitten. Dass indessen jegliche Intervention und jegliche Impfung auch unerwünschte Wirkungen haben kann, ist völlig unbestritten, und dennoch ist für die allermeisten Personen das Verhältnis von persönlichem Nutzen und Risiko in einem enorm günstigen Verhältnis; selbstverständlich gibt es sehr wenige Ausnahmen, die aus gesundheitlichen Gründen die Impfung nicht oder nur mit grosser gesundheitlicher Gefahr durchführen können. Der zusätzliche Nutzen für die Gesellschaft bezüglich direkter Folgen wie grösserer Wahrscheinlichkeit nicht zu erkranken oder nicht schwer zu erkranken oder nicht lange zu erkranken ist zudem ein wichtiger Aspekt.

Indessen **schützt die Impfung viel weniger effizient vor einer Infektion, dafür aber ganz entscheidend** – wie oben beschrieben - **bezüglich des Schweregrads des Verlaufes einer Infektion**.

Was können wir bei Verdacht auf eine Infektion tun?

- Von grösster Bedeutung ist, dass **ältere Personen ab ca. 65 Jahren mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel sowie Personen mit schwereren** Erkrankungen sich bei engem Kontakt mit einem (später) positiv Getesteten und/oder klinischem Verdacht umgehend durch einen Arzt testen und beraten lassen.

Dies gilt insbesondere für Alpha-1-Antitrypsin-Mangel- Personen mit Erkrankungen der Lunge, da sie meist. an einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung bzw. einem Lungenemphysem leiden. Sie sollen **im Falle eines COVID-19- Infektverdachts sich** umgehend - wenn irgend möglich **am gleichen Tage**, spätestens am Folgetag – **beim**

Hausarzt (bitte in der Praxis anfragen, ob sich diese akuten COVID-19-Infektionsverdacht-Patienten annimmt) **oder auf einer Notfallstation beraten lassen:**

Diese Personen sind zum Beispiel **durch** Medikamente wie virushemmende Mittel, sogenannte **Virostatika** (demnächst verfügbar und in der Schweiz seit 15.06.2022 zugelassen ist z. B. Paxlovid, die Kombination aus Nirmatrelvir und Ritonavir), **oder durch Antikörper** (aktuell im Notfall- und Spitalbereich z. B. hochdosiert Sotrovimab) **gegen das Virus** und dessen Vermehrung und Ausbreitung im Körper **während der allerersten Tage der Erkrankung** immer besser **behandelbar**, was in den ersten eins bis anderthalb Jahren der COVID-19 Erkrankung kaum möglich gewesen war. Diese Substanzen verändern durch ihren Einsatz die Prognose der COVID-19-Infektion dramatisch und sind deshalb für gefährdete Personen wichtig und sinnvoll.

Weitere **Substanzen** können **gegen die Entzündungsreaktion** eingesetzt werden. Zum Beispiel haben bei Personen mit schwererem Verlauf neben Kortikosteroiden auch Medikamente, die bei Rheuma eingesetzt werden, eindrücklich die Prognose verbessert.

Diese Substanzen haben ganz entscheidend die Prognose von Personen mit Vorerkrankungen verbessert

Zudem können weitere Therapien wie die dann sinnvoll grosszügige Vitamin D-Behandlung, antientzündliche und allfällige weitere Behandlungen und die medikamentöse **Behandlung der Symptome** dann begonnen oder optimiert werden.

Wir möchten betonen, dass eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, wie sie bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel auftreten kann, ein anerkannter Risikofaktor für einen schwereren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ist. Das Ausmass der Erkrankung ist – wie immer – sicher mit beim Ermessen solch eines Zusatzrisikos zu berücksichtigen. Und wir möchten betonen, dass eine Lungenentzündung für einen Alpha-1-Antitrypsin-Patienten typischerweise eine ganz andere Prognose hat als für eine sonst gesunde Person. Charakteristisch ist, dass wenn eine Person ohne Alpha-1 Antitrypsin-Mangel eine normale Lungenentzündung gehabt hat, dass die Lunge sich davon wieder komplett erholen kann. Bei Alpha-1 Antitrypsin-Mangel ist indessen eine Schädigung mit vermehrter Emphysembildung und somit vermehrter obstruktiver Komponente viel wahrscheinlicher. Entsprechend ist gerade bei Alpha-1 Antitrypsin-Mangel eine enorme Vorsicht und ein therapeutisch aggressives Verhalten gegenüber den Folgen einer COVID-19 Infektion ganz fest in Betracht zu ziehen. Wie immer fehlen solide Daten bei dieser seltenen Erkrankung (was z. B. auch im medizinischen Online-Nachschlagewerk UpToDate so dargestellt ist, dass für Alpha-1-Antitrypsin keine klare Empfehlung bezüglich aggressiver Therapie, indessen solch eine bei COPD besteht): Bei so wenig Patienten mit schwerem Mangel und Vorerkrankung sollte umso mehr im Zweifelsfall eine aggressive Therapie zur Vermeidung einer Lungenentzündung erwogen werden: Wir gehen aufgrund aller wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte davon aus, dass eine Zusatzgefahr bei schwerem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel im Rahmen von schweren Infekten besteht.

Selbstverständlich für uns alle: **Alle Personen mit Verdacht auf Infektion müssen sich sofort beim Verdacht auf eine COVID-19- Infektion konsequent selbst isolieren** und entsprechend nur mit Masken sich in Räumen aufhalten und auch draussen sich von Personen deutlich distanziert halten, um nicht weitere Personen allfällig zu infizieren!

Personen, die eine Alpha-1 Antitrypsin Substitution durchführen, sollten gerade in Zeiten der Infektion unbedingt die Substitution weiterführen. Aktuell sind wenige Daten von Studien vorhanden, die dafürsprechen, dass die Substitution von Alpha-1-Antitrypsin möglicherweise selbst bei Personen, die keinen Alpha-1 Antitrypsin-Mangel haben, eine Verbesserung des Verlaufs vom COVID-19 Infektionen haben. Insbesondere wichtig bleibt auch, bei Alpha-1-Antitrypsin-Patienten allfällige zusätzliche bakterielle Infekte frühzeitig und konsequent und aggressiv zu behandeln: Die zusätzliche Entzündung der Lunge bei einer bakteriellen Lungenentzündung könnte sonst zusätzliche wichtige und teils irreversible

Schädigungen der Lunge durch die riesige Entzündungsaktivität bewirken. Bei zu wenig oder ganz fehlendem Alpha-1-Antitrypsin im entzündeten Lungengewebe wird das Enzym Neutrophile Elastase nicht inaktiviert. Dieses Enzym wird bei genügend Vorhandensein von Alpha-1-Antitrypsin im Verhältnis 1: 1 gebunden und dadurch blockiert, so dass dieses Enzym die Lungenstruktur nicht weiter schädigt und „anfrisst“ oder „enzymatisch auflöst“.

Mit dieser Zusammenfassung möchten wir dem Informationsbedürfnis der Betroffenen und von deren Familien mit Alpha-1-Antitrypsin gerecht werden. Diese Zusammenfassung misst sich nicht perfekt, sie dient als einfaches Information-Mittel. Wir werden sie allenfalls bei neuen Aspekten weiter ergänzen oder korrigieren.

Mit meinen besten Wünschen für Ihre Gesundheit und freundlichen Grüßen
Jürg Hamacher

Aus unserer Sicht gute **Literaturhinweise:**

Amerikanische Tabelle der Komorbiditäten, die die amerikanische Center of Disease Control and Prevention CDC als Risikofaktor für schwere COVID-19-Verläufe ansieht (aus UpToDate, heruntergeladen 25.06.2022, Original in Englisch, Uebersetzung von uns):

Komorbiditäten the CDC die als Risikofaktor für schwere COVID-19 Infekte gelten:

Klar erwiesenen, wahrscheinliche, and mögliche Risikofaktoren (Komorbiditäten die mit schwerer COVID-19 Infektion assoziiert wurden in mindestens einer Metaanalyse oder systematischen Review, in Beobachtungsstudien oder in Fallstudien):

- Alter ≥ 65 Jahre^f
- Asthma
- Krebsleiden
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen (Krankheiten der Hirngefäße, die zu Hirnschlag etc. führen können)
- Kinder mit gewissen Erkrankungen
- Chronische Nierenerkrankungen
- Chronische Lungenerkrankungen (interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenembolien, pulmonale Hypertone, Bronchiektasen, COPD)
- Chronische Lebererkrankungen (Zirrhose, nicht-alkoholische Fettleber, alkoholische Lebererkrankungen, Autoimmun-Hepatitis)
- Zystische Fibrose
- Diabetes mellitus, Typ 1 and Typ 2 ("Altersdiabetes")
- Wichtige Behinderungen und neurologische Erkrankungen (z.B, ADHD, zerebrale Lähmungen, kongenitale Missbildungen, Personen mit beschränkter Möglichkeit der Selbst-Fürsorge und der Aktivitäten des täglichen Lebens, intellektuelle oder and entwicklungsbedingte Einschränkungen, Lernbehinderungen, Rückenmarksverletzungen, ...)
- Herzerkrankungen (wie Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathien),
- HIV
- Psychische Erkrankungen (Stimmungs- Erkrankungen inkl. Depression, Schizophrenie und ähnliche Erkrankungen)
- Neurologische Erkrankungen (Demenz)
- Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) und Übergewicht (BMI 25 to 29 kg/m²), or ≥ 95 . Perzentile bei Kindern
- Körperliche Inaktivität
- Schwangerschaft oder kürzliche Schwangerschaft
- Primäre Immundefekte
- Rauchen (aktuelles Rauchen oder früheres Rauchen)
- Sichelzellerkrankung oder Thalassämie
- Solidorgan- or Blut-Stammzell- Transplantation
- Substanzenmissbrauch- Erkrankungen
- Tuberkulose
- Gebrauch von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten

Mögliche Risikofaktoren aber mit unklarer Evidenz der wissenschaftlichen Datenlage (Komorbiditäten waren assoziiert mit with schwerem COVID-19 in mindestens einer Meta-Analyse oder systematischer Review, aber andere Studien führten zu anderen Ergebnissen):

- Alpha 1 Antitrypsin- Mangel
- Bronchopulmonale Dysplasie
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Arterielle Hypertonie

ADHS: attention deficit hyperactivity syndrome; COVID-19: coronavirus disease 2019; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; BMI: body mass index.

WHO- Hinweis zur Durchführung von Therapien bei Patienten mit relevantem Gesundheits-Risiko und COVID-19 –Infekt:

<https://www.who.int/news/item/22-04-2022-who-recommends-highly-successful-covid-19-therapy-and-calls-for-wide-geographical-distribution-and-transparency-from-originator>

Exzellente regelmässig aktualisierte Übersicht für Ärzte bezüglich Behandlungsmöglichkeiten mit detaillierter Diskussion über Vor- und Nachteile von Therapien, enorm gut für Hintergrundwissen für Ärzte: Interim Clinical Guidance for Adults with confirmed COVID-19 in Belgium.

https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

Exzellentes Management-Dokument inkl. z. B. Einteilung in Schweregrad der Erkrankung, sehr hilfreich und informativ für Ärzte: Der Sanford- COVID-19 – Guide:

<https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus>

Faria N et al. : Alpha-1 antitrypsin deficiency severity and the risk of COVID-19: A Portugese cohort. Respir Med. 2021 May; 181: 106387.: 10.1016/j.rmed.2021.106387; PMID: 33848921

Daten bis März 2021. Hinweis, dass bei 8 von 77 bekannten PiZZ Patienten ein COVID-19- Infekt auftrat und 3 davon hospitalisiert werden mussten. Entsprechend der Hypothese, **dass Alpha-1-Antitrypsin-Patienten vermehrt gefährdet sind bei COVID-19-Infektion.**

Ferrarotti L. et al: COVID-19 infection in severe Alpha 1-antitrypsin deficiency: Looking for a rationale. Respir Med. 2021 Jul; 183: 106440. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106440. PMID: 33964815.

Eine sehr frühe **Telefon-Abfrage zu möglicher COVID-19-Infektion bei 209 Personen mit schwerem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, basierend auf dem italienischen Register** mit damals 593 Kontaktpersonen (35% erreichte Patienten). Von den 209 erreichten Patienten waren 113 (54.1%) mit Lungenerkrankung (Emphysem, COPD, Bronchiektasien, Asthma); 16 (7.7%) waren durch hauptsächlich Lebererkrankungen und ohne pulmonale Erkrankung belastet. Die reinen Telefon-Anamnese-Daten sind **enorm unsicher, weisen auf möglicherweise 8 – 12-fach vermehrte Infektionsraten bei Alpha-1-Antitrypsin-Patienten, aber nicht auf eine vermehrte Mortalität hin.** Sie wiesen auch auf die **Problematik der teils durch die COVID-19- Pandemie schwierige Weiterführung der Substitutionstherapie hin.**

Herth FJF, Sandhaus RA, Turner AM, Sucena M, Welte T, Greulich T.: Alpha 1 Antitrypsin Therapy in Patients with Alpha 1 Antitrypsin Deficiency: Perspectives from a Registry Study and Practical Considerations for Self-Administration During the COVID-19 Pandemic. J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Nov 1;16:2983-2996. doi: 10.2147/COPD.S325211. eCollection 2021. PMID: 34754184.

Aufgrund der gesamten Datenlage zur Substitutionstherapie weisen die Autoren darauf hin, dass die **frühe Entdeckung des Lungenschadens und frühe Behandlung zur maximalen Erhalt der Lungenfunktion einerseits**, aufgrund der COVID-19-Pandemie indessen auch **die wöchentliche Heimtherapie mit Selbstadministration (oder der Abgabe durch eine Pflegeperson daheim) ein wichtiger Weg zur Gesunderhaltung, der Selbsteffizienz und der Erhaltung der Lebensqualität der Betroffenen ist.**

Schneider CV, Strnad P. SARS-CoV-2 infection in alpha1-antitrypsin deficiency. Respir Med. 2021 Aug;184:106466. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106466. Epub 2021 May 13. PMID: 34010739

Die Autoren konnten aufgrund der im April 2021 abgeschlossenen Analyse der in die UK Biobank (UKB) eingeschlossene Bevölkerungskohorte von mehr als 500'000 Personen den Vergleich zwischen COVID-19- Erkrankung und Todesfällen bei Nicht-Alpha-1-Antitrypsin- Defizit-Patienten versus Alpha-1-Antitrypsinmangel-Patienten machen. Diese Studie zeigt, dass **für Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel die nicht an PiZZ-Mangel leiden, vermehrte Infektion mit COVID- 19 einerseits, und keine klare Verschlechterung der Prognose in dieser Kohorte aufgezeigt wurde, was an sich beruhigend ist. So sind über 17'000 Personen mit PiMZ darin studiert, und die Daten sind absolut beruhigend und nicht schlechter aus in der Nicht-Alpha-1-Antitrypsinmangel-Gruppe. Indessen sind auch hier die Daten für PiZZ viel zu gering, um eine Schlussfolgerung für die wichtigste Betroffenenengruppe zu schliessen: von 141 PiZZ aus den über 500'000 studierten Personen (dort PiZZ- Häufigkeit also relativ niedrig mit rund 1: 3460) waren zum Zeitpunkt der Analyse lediglich 3 Personen an COVID-19 erkrankt.**

Anmerkung: Vielleicht gibt es im Verlauf aus dieser Kohorte erneut Daten in den kommenden Monaten oder Jahren.

Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395:1763–1770.

Erste Studie von 2020 mit 257 Intensivstationspatienten von insgesamt 1150 hospitalisierten Patienten (22% der hospitalisierten Patienten sind somit auf die Intensivstation gekommen) aus der allerersten COVID-19-Infektionszeit, die **zeigt, dass mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung die Wahrscheinlichkeit zu versterben der grösste für sie fassbare Risikofaktor für das Versterben gefunden wurde, und die Mortalität entsprechend ungefähr 3 x höher als ohne obstruktive Lungenerkrankung ist.**

Yang C, Zhao H, Tebbutt SJ: Leave no one behind: inclusion of alpha-1 antitrypsin deficiency patients in COVID-19 vaccine trials. Eur J Hum Genet. 2022 Jan 28;1-3. doi: 10.1038/s41431-022-01047-4. PMID: 35087186.

Diskussion der Autoren, dass leider die Alpha-1-Antitrypsin- Patienten nicht aktiv in den COVID-19- Impfstudien eingeschlossen wurden. Wir hätten dann mehr Information über Sicherheit, immunologische Wirkung und Effizienz bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel.

Anmerkung: Grösstes Problem für solch eine Studie wäre aber die Rekrutierung von Patienten, da dies schon ein riesiges Problem für Studien zur Substitution mit Alpha-1-Antitrypsin ist. Entsprechend müssen wir damit leben, dass wir wie so oft bei einer seltenen Erkrankung keine harten Daten zur Impf-Effizienz haben.

Ritzmann F, Chitirala P, Krüger N, Hoffmann M, Zuo W, Lammert F, Smola S, Tov N, Alagem N, Lepper PM, Pühlmann S, Beisswenger C, Herr C, Bals R und AAT-In-COVID-19 Study Group: Therapeutic Application of Alpha-1 Antitrypsin in COVID-19. Am J Respir Crit Care Med 2021 Jul 15;204(2):224-227. doi: 10.1164/rccm.202104-0833LE. PMID: 33961754

Eine kleine, aber für die Alpha-1-Antitrypsin- Community wichtige Hintergrundstudie, die die Rolle von Alpha-1-Antitrypsin in der COVID-19-Infektion diskutiert, und die neue Wege zu gehen versucht durch die Substitution von Alpha-1-Antitrypsin bei Patienten ohne Alpha-1 Antitrypsin Mangel, in dessen mit schwergradigem COVID-19 Infekt.

Biologische Hintergründe: SARS-CoV-2 braucht sogenannte „Wirtsfaktoren“ um Zellen zu infizieren, das heisst vereinfacht Andockstellen an Zellen und zusätzlich noch ein Enzym. Die Andockstelle ist der ACE2- Rezeptor, das Enzym heisst TMPRSS2 = transmembrane serine protease-2. Es ist nötig zur Aktivierung des viralen Spike-Proteins und ACE-2 (Angiotensin-converting enzyme 2) zum Zelleintritt. Da bekannt war, dass bei der Hepatitis C-Infektion, also der Leberentzündung durch das Hepatitis C Virus, Alpha-1-Antitrypsin dieses TMPRSS2-Enzym zum Eintritt in die Zelle inhibiert, und zudem COVID-19 Patienten relativ zur Entzündung ein Defizit an Alpha-1-Antitrypsin im Serum und im Gewebe haben, wurde die Substitution von COVID-19 Patienten ohne Alpha-1 Antitrypsin Mangel als

einfachste Feldstudie und ohne „doppelblinde“ direkte Kontrollgruppe, sondern nur mit einer Vergleichsgruppe studiert:

In Homburg/Saar sind in der Universitätsklinik 9 Patienten mit COVID-19- Infekt neben Standardbehandlung somit mit Alpha-1-Antitrypsin behandelt worden. Eingesetzt wurde einerseits inhaliertes AAT (der Firma Kamada) 100 mg/ Tag während 7 Tagen in 4 Patienten. Zudem erhielten 5 Patienten Prolastin 60 mg/kg Körpergewicht intravenös an den Tagen 1, 3 und 5 plus die Inhalationen mit AAT (Kamada) 100 mg/ Tag während 7 Tagen. Ein günstiger guter Verlauf wurde insgesamt beobachtet. Bezüglich der Entzündung ist insbesondere das C-reaktive Protein relativ schnell gesunken, und auch die Viruslast sank schnell. Die Vergleichsgruppe mit ungefähr gleichzeitig behandelten maximal vergleichbaren 28 Patienten hatte schlechtere Verläufe mit mehr Entzündungszeichen und –parametern, und in ihr sind 3 Todesfälle aufgetreten.

Zusammenfassend zeigt dieser Studie, dass selbst für bezüglich Alpha-1-Antitrypsin gesunde Patienten möglicherweise ein relevanter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel während der Infektion auftritt. Diese Studie weist somit nur indirekt darauf hin, dass es wahrscheinlich wirklich wichtig ist, bei relevantem Alpha-1 Antitrypsin-Mangel die Substitution zumindest konsequent aufrecht zu erhalten, wenn eine COVID-19 Infektion auftritt. Die Risiken Limited Aktionen sind, dass dies keine zufällig zugeordnete sogenannter randomisierte kontrollierte Studie ist, sondern lediglich eine Vergleichsstudie. Mit guter Wahrscheinlichkeit kann damit gerechnet werden, dass Alpha-1-Antitrypsin eine direkte oder indirekte antivirale Aktivität hat und eine wahrscheinlich auchg bei COVID-19-Infektion für die Prognose wichtige antiinflammatorische Aktivität.

Diese Studie könnte auch wegweisend sein für weitere Studien um alle bakteriellen und viralen Lungenentzündungen oder sonstige schwere Infekte bei Patienten mit Alpha-1 Antitrypsin Mangel. Bei Lungenentzündungen stellt sich wirklich die Herausforderung, in der allernächsten Zukunft wenn irgend möglich saubere randomisierte Studien zu machen mit der vermehrten Substitution von Alpha-1-Antitrypsin während Lungenentzündungen, wie hier gezeigt zum Beispiel durch Inhalationen (was nicht wirklich sehr teuer und sehr belastend ist und wahrscheinlich einigermaßen gut verträglich ist; die bisher studierten Dosen in der Literatur mit Inhalationen sind bei Alpha-1-Antitrypsin-Mengen von 80-160 mg/Tag, in der vorliegenden Studie bei 100 mg/Tag während 7 Tagen. Typischerweise substituieren wir ja 4 und 6 g/Woche intravenös. 1 g davon würde also schon für 1 Woche inhalierte Therapie reichen.