

Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN s prokázanou deficiencí alfa-1 antitrypsinu (AAT)

1. Úvod.

Deficience A-1-AT je dědičnou poruchou, poprvé popsanou v roce 1963, která vzniká důsledkem vrozených defektů alel AAT genu, lokalizovaného na chromozómovém segmentu 14q31-32.3. Nejčastější deficientní alelou je PI*Z, která v homozygotní kombinaci (PI*ZZ) vede k nízké sérové koncentraci A-1-AT, obvykle pod 50 mg/dl (11 μ M). Panacinární plicní emfyzém je nejčastějším klinickým korelátem a nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s AAT deficiencí. Druhou nejčastější komplikací je postižení jater, které se obvykle v dětství projevuje cholestázou se spontánním ústupem v období dospívání. V posledních letech však bylo prokázáno, že cirhóza jater a karcinom jater se vyskytuje u 30-40 % dospělých nad 50 let.

AAT je inhibítozem proteáz, jehož sérová koncentrace se pohybuje mezi 120-200 mg/dl. Jeho hlavním úkolem je inhibovat neutrofilní elastázu, enzym, který degraduje elastin, bazální membránu a další součásti extracelulární matrix.

AAT patří mezi serinové inhibitory proteáz a je syntetizován v hepatocytech. Varianta Z molekuly AAT, nejčastěji spojená s plicním postižením, je charakterizována normální tvorbou a velmi sníženou sekrecí AAT do cirkulace (cca 15 %). 85 % syntetizovaného A-1-AT je blokováno v hepatocytech, v jejichž cytoplazmě jsou patrné obrovské inkluze. Isoelektrickými testy (isoelectric focusing) bylo dosud identifikováno kolem 100 genetických variant AAT. Normální fenotyp je PI*MM, který se vyskytuje v 94-96 % kavkazské populace.

2. Epidemiologie.

Celosvětově existuje značná variabilita prevalence AAT deficience. Normální fenotyp PI alel (PI*MM) se vyskytuje v 94-96 % kavkazské populace, přičemž heterozygotů (PI*MZ) je přibližně 2-3 %. Z epidemiologických studií vyplývá, že se prevalence fenotypu PI*ZZ mezi Evropskými zeměmi značně liší a pohybuje se od 0,4 (Polsko) do 1,7 % (Belgie). Pro Českou republiku žádná studie neexistuje.

Výskyt AAT deficience mezi pacienty s CHOPN je značně variabilní a pro PI*ZZ se pohybuje mezi 1-4,5 %, výskyt heterozygotů PI*MZ může dosahovat až 17,8 %.

3. Klinický význam.

Podle dostupných údajů je patrné, že diagnostika AAT deficiencie je nedostatečná. Při pátrání po AAT deficienci by měly zvláštní pozornost zasluhovat následující skupiny pacientů:

1. CHOPN s převahou emfyzému u pacientů mladších 50 let
2. CHOPN s převahou emfyzému u pacientů bez expozice rizikovým faktorům
3. CHOPN s převahou emfyzému s predilekcí v oblasti dolních laloků plic
4. Bronchiektazie nezjištěné etiologie
5. Anti-proteinase 3 pozitivní (c-ANCA pozitivní) vaskulitida
6. Jinak neobjasněné jaterní onemocnění
7. Nekrotizující panikulitida
8. Rodinná anamnéza kteréhokoliv onemocnění uvedeného výše

Terapeutický efekt suplementace AAT byl doposud, i když nikoliv v randomizovaných kontrolovaných studiích, prokázán u pacientů s CHOPN s převahou emfyzému na podkladě AAT deficiencie, a proto se tento dokument týká především této skupiny nemocných.

Efekt podávání AAT pacientům s CHOPN na podkladě AAT deficiencie prokázal jednak zpomalení rychlosti poklesu FEV₁, snížení mortality a tendenci ke zpomalení změn denzity plicní tkáně zjišťované pomocí HRCT plic. Největší efekt byl prokazován u pacientů se středně těžkým stupněm obstrukční ventilační poruchy s FEV₁ v rozmezí mezi 35 a 60 % náležitých hodnot. Podávání AAT pacientům s FEV₁ < 35 % poskytuje menší prospěch. Dosud neexistuje dostatek důkazů podporujících podávání AAT u pacientů s CHOPN na podkladě AAT deficiencie, kteří podstoupili transplantaci plic, a proto není doporučováno.

Ačkoliv je efekt volumreduktivní plicní operace na zmírnění dušnosti a zlepšení tolerance zátěže u pacientů s CHOPN na podkladě AAT deficiencie zřejmý, zřejmě přetrvává kratší dobu a nemá pravděpodobně prognostický význam.

Standardní léčba pacientů CHOPN na podkladě AAT deficiencie je shodná s tou poskytovanou ostatním pacientům s CHOPN a opírá se o doporučení GOLD.

Tento dokument je tudíž specificky zaměřen na pacienty s CHOPN s prokázaným defektem AAT a byl navržen se záměrem zpřístupnit jim tuto velmi nákladnou léčbu. Cílem suplementárního podávání AAT níže definované skupině pacientů za specificky stanovených podmínek sledování je zpomalení progresu onemocnění, včetně poklesu plicních funkcí a kvality života, a následně prodloužení života. Následující doporučení k vyhledávání pacientů s AAT deficiencí a suplementací AAT by se mělo stát prostředkem k naplnění stanoveného cíle.

4. Léčebný program.

- Screening pacientů:

A. Kvantitativní vyšetření AAT v séru by mělo být provedeno u následujících skupin pacientů:

1. Pacienti s CHOPN mladší 50 let, zejména při absenci rizikových faktorů onemocnění (dlouhodobá či opakovaná inhalace cigaretového kouře, prachu, toxických látek, apod.)
2. Pacienti s bronchiálním astmatem, jejichž ventilační porucha není při adekvátní léčbě (podle doporučení GINA) plně reverzibilní
3. Dospívající či dospělí jedinci s asymptomatickou obstrukční ventilační poruchou nereagující na podávání inhalačních kortikosteroidů a bronchodilatancií, zejména při absenci rizikových faktorů onemocnění (dlouhodobá či opakovaná inhalace cigaretového kouře, prachu, toxických látek, apod.)
4. Dospělí pacienti s bronchiektaziemi neobjasněné etiologie
5. Všichni přírodní příbuzní pacientů s prokázaným defektem AAT

B. Je-li při kvantitativním stanovení zjištěna hladina AAT v séru < 50 % dolní hranice referenčního rozmezí, je indikováno genetické vyšetření, ke kterému musí dát pacient písemný informovaný souhlas.

Do léčebného programu budou zařazeni pacienti s diagnózou CHOPN II.-IV. stadia dle kritérií GOLD, pakliže splní následující kritéria:

1. defekt AAT potvrzený geneticky průkazem přítomnosti alely PI*ZZ nebo PI*null
2. sérová koncentrace AAT pod 50-80 mg/dl (podle použité metodiky) v případě přítomnosti variant PI*MZ, PI*SZ
3. FEV₁ < 60 % normy
4. absence nikotinu

- Suplementace AAT:

Trypsone® 0,5 g (1 g) prášek pro přípravu infúzního roztoku s rozpouštědlem se podává v pomalé i.v. infuzi ve 2 možných režimech podávání, přičemž první z uvedených je preferovaný:

1. 60 mg/kg váhy 1x týdně
2. 250 mg/kg váhy 1x měsíčně

Minimální doba podávání je při dobré toleranci určena na dobu 12 měsíců, po uplynutí této doby bude hodnocen efekt suplementace AAT. Je-li efekt prokazatelný, pokračuje se v aplikaci AAT další sledované období.

- Hodnocení efektu suplementace AAT

Zpomalení poklesu FEV₁ minimálně o 20 ml/rok oproti předchozímu „referenčnímu“ roku sledování.

Zpomalení změny denzity plicní tkáně podle HRCT.

- Sledování pacientů:

Všichni pacienti budou sledováni doživotně v režimu popsaném níže, léčba CHOPN se bude řídit standardem pro prevenci, diagnostiku a léčbu vydaným ČPFS.

A. Plán návštěv:

Návštěva 1:

Indikovaný pacient je informován o specifickém léčebném programu a možnosti o zařazení k suplementárnímu podávání AAT. V případě souhlasu je podepsán informovaný souhlas (viz níže).

Vstupní vyšetření: měření statických a dynamických ventilačních parametrů, T_{LCO}, 6-MWT s měřením saturace hemoglobinu kyslíkem (event. dynamické hyperinflace), s měřením stupně dušnosti při maximální zátěži podle Borga nebo vizuálním analogovým skóre (VAS). Všichni pacienti vyplní dotazník kvality života (Sain George's Respiratory Questionnaire) a vyplní stupeň dušnosti podle MRC (event. BDI). V rozmezí ± 3 týdnů od první návštěvy bude provedeno HRCT hrudníku a stanoven kvantitativně rozsah plicního emfyzému. Odběry krve na vyšetření jaterních testů, event. další indikovaná vyšetření (screening hepatitid, CT břicha, apod.)

Další návštěvy:

po 3 měsících s měřením dynamických ventilačních parametrů a IC (nebo IVC).

Každých 12 měsíců bude návštěva obsahovat všechna vyšetření jako při návštěvě 1.

B. Hodnocené parametry:

Primární:

Roční pokles (dynamika) FEV₁, roční pokles (dynamika) tolerance fyzické zátěže (podle 6-MWT), kvantitativní změna rozsahu plicního emfyzému dle HRCT

Sekundární:

Roční pokles (dynamika) kvality života, změna stupně dušnosti, změna plicní hyperinflace.

C. Metodika vyšetření

Dynamické plicní parametry budou získány analýzou křivky průtok-objem. Budou provedena alespoň 3 měření a reprodukovatelný pokus splňující kritéria ATS (resp. SPFD FD ČPFS) zaznamenán. K analýze budou použity postbronchodilatační hodnoty. Statické plicní parametry budou měřeny bodyplety smograficky nebo diluční technikou podle vybavení pracoviště (u jednotlivého pacienta musí být metodika měření statických plicních objemů stejná po celou dobu sledování)

T_{LCO} bude měřeno metodou jednoho nádechu k hodnocení difusní kapacity oxidu uhelnatého.

6-MWT bude prováděn na nemocniční chodbě dlouhé 30-50 metrů. Zaznamenávají budou ušlá vzdálenost, (event. dynamická plicní hyperinflace podle změny IC před a do 15 vteřin po ukončení testu), maximální pokles saturace hemoglobinu měřená pulsním oxymetrem, skóre dušnosti (Borg RP10 nebo VAS) při maximální zátěži.

Kvalita života bude hodnocena podle Saint George's Respiratory Questionnaire hodnotící příznaky, aktivitu a dopad onemocnění.

Stupeň dušnosti bude sledován podle skóre MRC (Medical Research Council), event. podle BDI (baseline dyspnea index) s následným sledováním TDI (transitional dyspnea index).

5. Pracoviště, na kterých bude suplementace AAT probíhat

Screening pacientů mohou provádět všechna lůžková i ambulantní zařízení, zejména oboru pneumoftizeologie. Pacienti se sníženou sérovou hladinou AAT by měli být doporučeni k následnému vyšetření a sledování do specializovaného centra. S ohledem na nutnost získání epidemiologických dat týkající se tohoto onemocnění, je žádoucí, aby byli do centra nahlášeni i ti pacienti, kteří nejsou podle Standardu indikováni k suplementační terapii (pakliže nejsou do centra odesláni). V době tvorby tohoto Standardu byla, zejména z důvodů kontroly poskytované substituce Všeobecnou zdravotní pojišťovnou, schválena jako jediné centrum pro ČR Pneumologická klinika 1.LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha (J.Chlumský, pověřený vedením centra). Podle nárůstu počtu diagnostikovaných pacientů bude vhodné v budoucnu počet center navýšit. Centrum pro léčbu pacientů s CHOPN na podkladě deficitu AAT poskytuje péči danou protokolem Standardu (viz výše), běžnou zdravotní péči poskytují spádová pneumologická zařízení.

Literatura:

1. ATS/ERS Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003, 168: 818-900.
2. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency related pulmonary emphysema with human alpha-1 antitrypsin. Eur Respir J 1998, 11: 428-433.
3. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. November 2006, www.goldcopd.com
4. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. November 2006, www.ginasthma.com

Zpracovali:

MUDr.Jan Chlumský

MUDr.Martina Vašáková

Pneumologická klinika 1.LF UK a FTNsP

Kontakt:

jan.chlumsky@ftn.cz