

AAT-Mangel und COPD: Wie wirksam ist inhalierbares Alpha-1- Antitrypsin?

Stolk J et al. Efficacy and safety of inhaled alpha-1-antitrypsin in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency and frequent exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur Respir J 2019; doi:10.1183/13993003.00673-2019

Bei Patienten mit einem schweren Mangel an Alpha-1-Antitrypsin (AAT, Phänotyp ZZ) und COPD wurde bereits untersucht, ob intravenös appliziertes AAT die Anzahl oder Schwere von COPD-Exazerbationen verringern kann. Bisherige randomisierte klinische Studien ergaben keinen deutlichen Vorteil gegenüber Placebo. Jetzt wurde untersucht, wie wirksam und sicher ein inhalierbares AAT bei diesen Patienten ist.

An der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie nahmen 12 Zentren teil. Zugelassen waren Patienten über 18 Jahre mit einer CT-bestätigten Emphysem diagnosis und dokumentiertem schwerem AAT-Mangel (Serumwerte $<11 \mu\text{M}$). Der post-bronchodilatatorische FEV_1 musste $<80\%$ und des Verhältnis $\text{FEV}_1/\text{FVC} <70\%$ betragen. Zusätzlich mussten in den vorangegangenen 18 Monaten ≥ 2 schwere Exazerbationen erfolgt sein, die eine Therapieänderungen erforderten. Mindestens 1 Exazerbation musste sich innerhalb der letzten 12 Monate vor der Eingangsuntersuchung ereignet haben. Die Patienten erhielten dann entweder AAT (80 mg in 4 ml) oder 4 ml Placebo. Die Behandlung startete, wenn sich in den letzten 4 Wochen vor Therapiebeginn keine Exazerbation ereignet hatte, und erstreckte sich über 50 Wochen. In einem elektronischen Tagebuch trugen die Teilnehmer Symptome, Wohlbefinden, Begleitmedikation und Krankenhausaufenthalte ein.

Kein Vorteil im Placebo- vergleich

Insgesamt 85 Patienten erhielten AAT und 83 Placebo. Die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation (primäres Studienziel) lag in der Verumgruppe bei median 112 Tagen und in der Placebogruppe bei 140 Tagen ($p=0,095$). In beiden Gruppen kam es zu jeweils 2 Exazerbationen. Pro Patient wurden 2,26 (Verum) und 2,35 (Placebo) ereignisbasierte Exazerbationen registriert. Die jährliche Exazerbationsrate lag in der AAT-Gruppe bei durchschnittlich 3,12 und unter Placebo bei 2,67 ($p=0,31$). Der Anteil erster symptombasierter Exazerbationen vom Anthonisen-Typ I betrug bei Patienten mit AAT-Therapie 18,8% und in der Placebogruppe 31,3% ($p=0,06$). Dagegen traten Anthonisen-Typ-II-Exazerbationen in der Verumgruppe häufiger auf als unter Placebo (27,1% vs. 14,5%, $p=0,04$). Zu therapiebedingten Nebenwirkungen kam es bei 57,5% (AAT) bzw. 46,9% (Placebo) der Patienten. Der Anteil der Patienten, die aufgrund therapiebedingter Nebenwirkungen die Therapie abbrachen, lag unter Verum bei 17,2% und unter Placebo bei 7,4%.

FAZIT

In dieser Studie ergab die Therapie mit inhalierbarem AAT bei Patienten mit schwerem AAT-Mangel und COPD keinen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation. Nach Ansicht der Autoren könnte diese AAT-Therapie das Exazerbationsmuster verändert haben.

Matthias Manych, Berlin