

# Studienendpunkte beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Interdisziplinäre Aspekte\*

## Clinical Trial Endpoints in alpha-1-Antitrypsin Deficiency: Interdisciplinary Aspects

### Autoren

G. Steinkamp<sup>1</sup>, T. Köhnlein<sup>2</sup>, J. Ley-Zaporozhan<sup>3</sup>, K. Wegscheider<sup>4</sup>, R. Buhl<sup>5</sup>

### Institute

- <sup>1</sup> Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren, Schwerin
- <sup>2</sup> Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
- <sup>3</sup> Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- <sup>4</sup> Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- <sup>5</sup> III. Medizinische Klinik, Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinikum Mainz

eingereicht 2. 10. 2010  
akzeptiert nach Revision  
3. 11. 2010

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256017>  
Online-Publikation: 14. 1. 2011  
Pneumologie 2011; 65:  
229–235 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Roland Buhl**  
Universitätsklinikum Mainz  
III. Medizinische Klinik,  
Schwerpunkt Pneumologie  
Langenbeckstraße 1  
55101 Mainz  
r.buhl@3-med.klinik.uni-  
mainz.de

### Zusammenfassung

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) ist eine seltene Unterform der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. In Deutschland sind bisher nur rund 800 Patienten im Alpha-1-Register erfasst, während man insgesamt mit rund 8000 Betroffenen rechnet. Klinische Studien zum Wirksamkeitsnachweis der AAT-Substitutionstherapie gestalten sich nicht nur wegen der geringen Zahl potentieller Studienteilnehmer schwierig. Wie in aktuellen COPD-Studien erwiesen sich klassische Lungenfunktionsparameter, vor allem die FEV<sub>1</sub>, auch beim AATM als unzureichend, um statistisch signifikante Behandlungsvorteile nachzuweisen. In der vorliegenden Arbeit werden bekannte ebenso wie potenzielle zukünftige Studienendpunkte erläutert und diskutiert. Neue Zielparame- ter kommen vor allem aus dem Bereich der Bildgebung. So erlaubt eine softwaregestützte Analyse der Lungendichte eine Quantifizierung des Ausmaßes des Emphysems. In der EXACTLE-Studie erwies sich diese CT-Densitometrie des Thorax als sensitiv zur Beurteilung der Emphysempression über 2 bis 3 Jahre. Die Magnetresonanztomografie (MRT) kann ergänzend funktionelle Informationen über Perfusion, Ventilation und Atemdynamik liefern. Multizentrische, plazebokontrollierte Studien zur Therapie des AATM werden zukünftig wahrscheinlich eher mit neuen Zielparametern der Bildgebung durchgeführt als mit der FEV<sub>1</sub> als primärem Endpunkt. Zusätzlich in Betracht kommen die Diffusionskapazität und zusammenfassende Indizes wie der BODE-Index, der beim Emphysem mit der Mortalität korreliert.

### Abstract

Patients with alpha-1-antitrypsin deficiency (AAD) represent a small subgroup of subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Only about 800 patients are registered in the German AAD registry, so that about 90% of the estimated 8000 afflicted individuals have not yet been diagnosed. Clinical trials to demonstrate the efficacy of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy are difficult not only due to the small number of potential participants. As in recent COPD trials, FEV<sub>1</sub> and other standard respiratory function parameters have failed to demonstrate statistically significant differences between treatment groups. The present article reviews and discusses both established and potentially new study endpoints. Novel parameters emerge within the field of diagnostic imaging. IT-supported analysis of lung density allows to quantify the extent of emphysema. The EXACTLE trial has shown that CT densitometry is able to document the progression of emphysema over 2 to 3 years. Magnetic resonance imaging (MRI) can serve as an adjunct to assess lung perfusion, ventilation, and breathing dynamics. In the future, prospective multi-centre studies will rather use imaging endpoints than classical respiratory function measurements such as FEV<sub>1</sub>. In addition, diffusion capacity and combined endpoints such as the BODE index, which correlates with mortality in COPD, should be considered.

\* Referate beim Symposium der Talecris Biotherapeutics GmbH anlässlich des 51. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. am 17. März 2010 in Hannover.

## Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Grundlagen



In Deutschland sind circa 800 Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) im Alpha-1-Register dokumentiert. Die Erkrankung ist jedoch viel häufiger und betrifft in Europa etwa jede dreitausendste Person. Daher dürften in Deutschland noch rund 90% der Betroffenen undiagnostiziert sein. Ärzte sollten vor allem bei jüngeren Patienten mit Lungenemphysem an den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel denken.

Beim AATM besteht in der Lunge ein Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen. Prädestiniert für ein Lungenemphysem sind Patienten mit ZZ-Genotyp, der zu stark erniedrigten Konzentrationen von Alpha-1-Antitrypsin (AAT) im Serum führt. Diese Personengruppe kommt für eine Substitutionstherapie mit AAT in Betracht. Auch bei SZ-Genotyp wird substituiert, wenn die Alpha-1-Antitrypsin-Konzentrationen im Serum unter 80 mg/dl liegen.

Die GOLD-Leitlinien empfehlen eine Substitution mit AAT für junge Patienten mit schwerem AAT-Mangel und Emphysem (Evidenzgrad C) [1]. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie äußert sich in ihrer Leitlinie differenzierter: Eine Substitution wird empfohlen bei homozygotem AATM, Alpha-1-Antitrypsin-Konzentrationen unter 35% der Norm und einer FEV<sub>1</sub> zwischen 30 und 65% des Solls. Nicht befürwortet wird die Substitution bei Patienten mit normaler Lungenfunktion sowie jährlichem Abfall der FEV<sub>1</sub> von weniger als 50 ml und bei Patienten mit schwerer Funktionseinschränkung (FEV<sub>1</sub> ≤ 30% des Sollwertes) oder mit dekompensiertem Cor pulmonale [2].

## Studienendpunkte bei COPD



Grundsätzlich müssen Wirksamkeit und Verträglichkeit jedes Medikamentes nachgewiesen werden. Zunehmend spielt auch die Frage eine Rolle, ob die Behandlung kosteneffizient ist. Beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel als einer Unterform der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung hatte man sich für den Wirksamkeitsnachweis zunächst an Parametern orientiert, die bei der COPD zum Nachweis einer Progression verwendet werden. An erster Stelle steht typischerweise die Lungenfunktionsmessung mit Parametern der Obstruktion und Überblähung. Erfasst werden außerdem Symptome, Exazerbationen, funktioneller Status, systemische Parameter wie der Body Mass Index (BMI) sowie zusammengesetzte Indizes.

## Schwierigkeiten mit Endpunkten in COPD-Studien aus klinischer Sicht

Die TORCH-Studie mit mehr als 6000 COPD-Patienten hat die Grenzen des FEV<sub>1</sub>-Abfalls als Studienendpunkt bei dieser Erkrankung deutlich gemacht [3]. Der Nachweis statistisch signifikanter Vorteile der Therapiegruppe im Vergleich zu Placebo erwies sich selbst bei dieser sehr großen Patientengruppe als schwierig. Jährliche Änderungen der FEV<sub>1</sub> von 50 bis 100 ml sind an der Grenze dessen, was zuverlässig gemessen werden kann.

Um die Studienergebnisse hinsichtlich COPD-bedingter Mortalität zuverlässig auswerten zu können, wurde eine unabhängige verblindete Kommission eingesetzt [4]. Von den 911 Todesfällen waren nach Ansicht der Experten nur 40% als sicher oder wahrscheinlich auf die COPD zurückzuführen, während die übrigen Patienten aus anderen Gründen verstorben waren, vor allem an kardiovaskulären oder Krebserkrankungen. Nutzt man die Mor-

talität als Endpunkt, muss man daher sorgfältig unterscheiden, ob der Patient »an« oder »mit« COPD verstorben ist.

## Endpunkte in COPD-Studien aus biometrischer Sicht

Die TORCH- und die UPLIFT-Studie zeigen die Schwierigkeiten bei der Interpretation von Studienendpunkten auf. In diesen placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien wurden 6000 bzw. 8000 COPD-Patienten über drei bzw. vier Jahre untersucht. Gegenüber Placebo geprüft wurden die Behandlung mit Tiotropium in der UPLIFT-Studie [5] bzw. die Therapie mit Salmeterol, Fluticason oder der Kombination beider Substanzen in der TORCH-Studie [3]. Endpunkte waren Mortalität und die Änderung der FEV<sub>1</sub>.

Die Ergebnisse dieser beiden klinischen Prüfungen fielen weniger klar aus als erhofft und haben zahlreiche, teilweise kontroverse Diskussionen ausgelöst. Das Editorial zur TORCH-Studie [6] wirft die Frage nach der Bedeutung der statistischen Signifikanz auf, und es zeugt von einem mangelnden Verständnis des Zieles klinischer Studien. Dort heißt es sinngemäß, die Studie habe ihr Ziel verfehlt, weil der p-Wert für die Mortalität nicht bei 0,050, sondern bei 0,052 gelegen hat. Jede klinische Studie sei ein Glücksspiel, und im Falle von TORCH habe man Pech gehabt und dieses Spiel nicht gewonnen.

## Interpretation nicht signifikanter p-Werte

Klinische Prüfungen sind jedoch nicht mit einer Wette zu vergleichen. Die statistische Signifikanz, der p-Wert, ist ein Maß für die Sicherheit, mit der man die gefundenen Effekte glauben kann. Ob sich diese Sicherheit in einem p-Wert von 0,050 oder 0,052 ausdrückt, spielt für die Interpretation der Ergebnisse keine Rolle. Wie Austin Hill bereits 1965 zum Umgang mit „negativen“ Studien schrieb, ist alle Wissenschaft zwangsläufig unvollständig und vorläufig [7]. Forscher seien grundsätzlich verpflichtet, das vorhandene Wissen zu nutzen, selbst wenn es mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist.

## Erkenntnisse aus TORCH und UPLIFT

Aus Sicht des Biometrikers sind die Ergebnisse der beiden Studien trotz der knapp verfehlten Signifikanzgrenze wertvoll. Man kann daraus lernen, dass die getesteten Medikamente unterschiedlich auf die Endpunkte Lungenfunktion und Mortalität einwirken. Im Vergleich zu Placebo reduzierte vor allem Salmeterol bzw. die Kombinationstherapie die Mortalität, während Fluticason allein keinen Effekt hatte. Hinsichtlich des FEV<sub>1</sub>-Verlaufs in den ersten 24 Wochen wirkten Salmeterol und Fluticason günstig, wobei der Effekt bei kombinierter Gabe noch deutlich größer war als bei der Therapie mit Einzelsubstanzen.

Nach einer initialen Verbesserung der Lungenfunktion ließ sich der Verlauf über die folgenden zwei bis drei Jahre weder in der TORCH- noch in der UPLIFT-Studie günstig beeinflussen. Trotzdem war die Mortalität behandelter Patienten geringer als in der Placebogruppe. Offenbar handelt es sich hier um ein mehrdimensionales, komplexes Geschehen. Ein einzelner Endpunkt kann diese Situation nicht abbilden, sondern man benötigt für aussagekräftige Ergebnisse mehrere relevante Endpunkte. Diese Erkenntnis hat auch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Federal Drug Administration) inzwischen in ihre Empfehlungen zur Planung und Bewertung klinischer Prüfungen einbezogen.

## Einsekundenkapazität als Studienendpunkt beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

In Analogie zu den COPD-Studien verwendeten auch fast alle Studien zur Substitution beim AATM als primären Endpunkt den FEV<sub>1</sub>-Abfall. Die Publikation der deutschen WATL-Studiengruppe fand in einer Kohortenstudie für mittelgradig erkrankte Patienten im unadjustierten Vergleich einen geringeren jährlichen Verlust der FEV<sub>1</sub>, wenn mit Alpha-1-Antitrypsin substituiert wurde [8].

FEV<sub>1</sub>-Abfall und Mortalität wurden auch in einem US-Patientenregister bei substituierten Patienten im Vergleich zu einer Gruppe von unbehandelten Patienten untersucht [9]. Gründe für die fehlende Therapie in dieser Gruppe waren neben fehlender Indikation für eine Substitutionstherapie bei normaler Lungenfunktion auch sozioökonomische Gründe wie fehlende Krankenversicherung. Daraus resultierten auch signifikante Unterschiede in den demografischen Parametern. In beiden Gruppen wurde eine Abnahme der Lungenfunktion über den Beobachtungszeitraum von 3,5 bis 7 Jahren beobachtet. Nicht substituierte Patienten mit einer Lungenfunktion zwischen 35 und 79% des Solls hatten einen deutlich höheren jährlichen Verlust an FEV<sub>1</sub> als solche mit guter Ausgangs-FEV<sub>1</sub> (> 80%). Für die Gruppe der substituierten Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> von 35–49% des Solls wurde eine langsamere Abnahme der Lungenfunktion beobachtet. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Die Mortalität war am höchsten bei Patienten, die zu Beginn eine FEV<sub>1</sub> unter 50% des Solls hatten und nie mit Alpha-1-Antitrypsin substituiert worden waren. Die Sterblichkeit über fünf Jahre war bei Patienten mit gelegentlicher oder regelmäßiger Substitution statistisch signifikant geringer als bei Patienten ohne Substitutionstherapie.

Der Vergleich von deutschen Patienten unter Substitutionstherapie mit dänischen Patienten ohne Substitutionstherapie ergab in beiden Gruppen einen Verlust an Lungenfunktion [10]. Bei substituierten Patienten war der FEV<sub>1</sub>-Abfall mit 53 ml pro Jahr jedoch signifikant geringer als ohne Substitution (75 ml pro Jahr). Grupperte man die Patienten nach initialer FEV<sub>1</sub>, so profitierte wiederum vor allem die (größte) Gruppe der Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> von 31 bis 65% des Solls.

In einer prospektiven, randomisierten Studie aus Dänemark und Holland wurde der Verlauf der von Patienten täglich gemessenen FEV<sub>1</sub> über drei Jahre beobachtet [11]. Von den insgesamt 56 Patienten erhielten 28 eine Substitutionstherapie mit Alpha-1-Antitrypsin (250 mg/kg KG alle vier Wochen), die Vergleichsgruppe wurde mit Albumin behandelt. In dieser kleinen Studie mit geringer statistischer Power ergab sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied des FEV<sub>1</sub>-Verlaufs über drei Jahre.

Eine aktuelle Meta-Analyse fasst die Lungenfunktionsergebnisse aus fünf Studien mit 1509 Patienten zusammen [12]. Bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Obstruktion (FEV<sub>1</sub> 30 bis 65% des Solls) ergab sich eine signifikante Verlangsamung des FEV<sub>1</sub>-Abfalls unter Substitution. Allerdings war die amerikanische Register-Studie [9] mit mehr als der Hälfte der Patienten für die Ergebnisse dieser Meta-Analyse bestimmend.

## Anforderungen der Behörden

Die Zulassungsbehörden stellen hohe Anforderungen an klinische Prüfungen zur Alpha-1-Antitrypsin-Substitution. Erwartet werden prospektive, randomisierte, doppelblinde Studien, bei denen alle eingeschlossenen Patienten ausgewertet werden. Die

Studiendauer soll mindestens drei Jahre betragen, die Lungenfunktion der primäre Endpunkt sein und die Qualität der Spirometrie gesichert werden. Die oben zusammengefassten Publikationen erfüllten somit weder die aktuellen Standards klinischer Prüfungen noch die Anforderungen der Zulassungsbehörden.

Aus den Erfahrungen der beiden großen COPD-Studien, bei denen die avisierten Studienziele mit dem FEV<sub>1</sub>-Abfall als Endpunkt verfehlt wurden, lässt sich schließen, dass die Änderung der Einsekundenkapazität als Studienendpunkt bei seltenen Erkrankungen wie dem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel noch weniger geeignet ist. Um hier signifikante Unterschiede zwischen Patienten unter Therapie und unter Placebo zu finden, wären sehr große Fallzahlen erforderlich, was angesichts der viel kleineren Patientenkollektive die Rekrutierung für eine solche Studie unmöglich macht.

Vor zwei Jahren hat die US-amerikanische FDA Richtlinien zur Entwicklung von Medikamenten bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen publiziert [13]. Erstmals werden bildgebende Verfahren wie die Messung der Lungendichte im HRCT akzeptiert, speziell für Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel.

## Bildgebung bei COPD und AATM

Die hochauflösende thorakale Computertomografie (CT) gewinnt in der Diagnostik chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen zunehmend an Bedeutung. Je nach Indikation stehen verschiedene Aufnahmetechniken zur Verfügung. Um bei morphologisch heterogenen Erkrankungen die Lungenstruktur zu erfassen, ist eine kontinuierliche Abbildung des gesamten Thorax mit geringer Schichtdicke (1–2 mm) optimal [14]. Dies lässt sich mit Hilfe eines Multidetektor-CTs in einem kurzen Atemstillstand von 5–10 s realisieren. Anschließend steht ein Datensatz der gesamten Lunge zur Verfügung, welcher sogar die dreidimensionale Darstellung der Lungenmorphologie erlaubt.

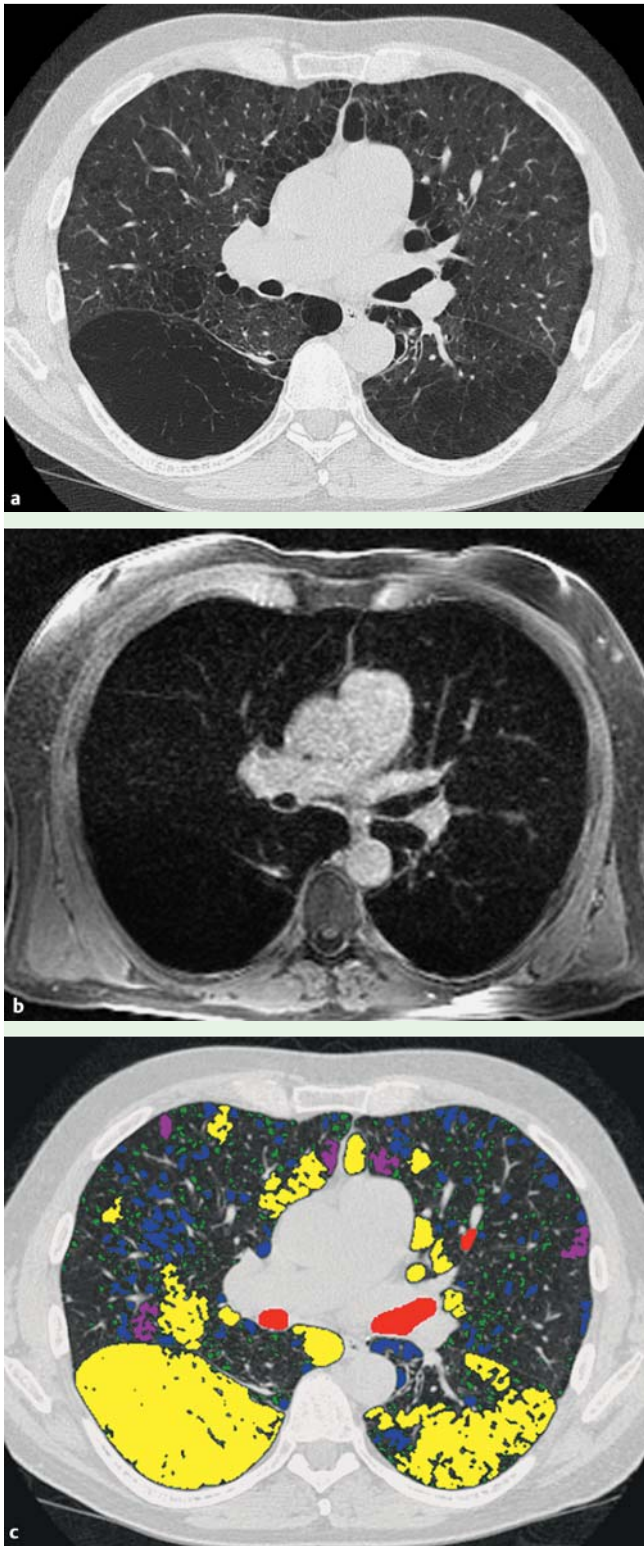
## Emphysem im Thorax-CT

Beim Lungenemphysem unterscheidet man verschiedene Typen, je nach Lokalisation, Verteilung und Größe der emphysematösen Bezirke. Als eher typisch für einen AATM gilt das basale Emphysem, während COPD-Patienten häufig ein apikal betontes Emphysem aufweisen. Zusätzlich kann ein Verlust der Gefäßzeichnung sowie eine Mosaikperfusion sichtbar werden. Durch Aufnahmen in In- und Expiration lassen sich Bereiche mit Air trapping identifizieren.

Soll das Ausmaß des Emphysems beschrieben werden, kann dies durch visuelle Auswertung oder durch eine automatische Quantifizierung erfolgen (Abb. 1). Für die visuelle Auswertung nutzt der Radiologe eine Punkteskala, die den Schweregrad der Veränderungen in den einzelnen Lungenarealen widerspiegelt. Diese Methode ist zeitaufwändig und mit einer hohen inter- und intraindividuellen Variabilität behaftet.

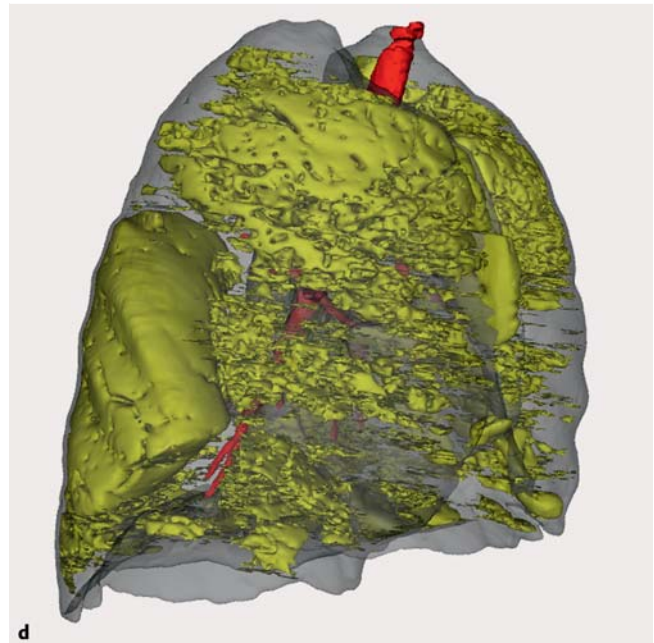
Zur automatischen Quantifizierung des Luftgehalts des Lungparenchyms muss das Parenchym erst rechnerisch aus dem Datensatz heraussegmentiert werden. Zudem sollten die zentralen luftleitenden Einheiten (Trachea, Haupt- und Lappenbronchien) segmentiert und aus den weitergehenden Analysen ausgeschlossen werden.





### Lungendichtemessung (Densitometrie)

Die automatische Auswertung und Lungendichtemessung (Densitometrie) wird inzwischen auch von der FDA als Parameter zur Beurteilung einer COPD akzeptiert. Grundlage ist die Kalibrierung der Dichtewerte in Hounsfield Einheiten (HE), wobei Luft  $-1024$  und Wasser  $0$  HE entspricht. Basierend auf der Segmentation des Lungenparenchyms können alle Volumeneinheiten (Voxel) unterhalb eines bestimmten Dichtewerts im Verhältnis



**Abb. 1** Bei diesem Patienten zeigte sich ein ausgeprägtes panlobuläres Emphysem in den Unterlappen und ein zentrilobuläres und paraseptales Emphysem in Mittel- und Oberlappen.

**a** Die transversale Schicht aus dem 3D-HRCT-Datensatz zeigt die oben beschriebenen morphologischen Veränderungen der verschiedenen Emphysemtypen.

**b** Korrespondierende T1-gewichtete transversale MRT-Aufnahme (Gradientenechosequenz (VIBE) nach Kontrastmittel). Das MR-Bild zeigte einen homogenen Signalverlust in den Unterlappen, was die ausgeprägte Parenchymdestruktion und Verlust der Gefäßzeichnung widerspiegelt. Demgegenüber zeigen sich nur geringe Veränderungen des Lungenparenchyms in den Arealen mit zentrilobulärem Emphysem.

**c** Die oben gezeigte CT-Schicht nach Segmentierung und farblicher Überlagerung der Emphysemareale. Dabei wurden die zusammenhängenden Emphysemvolumina (Cluster) in verschiedenen Farben markiert (große Volumina in gelb, mittelgroße in violett und kleine in blau und grün).

**d** Farbkodierung aller emphysematischen Areale im gesamten Lungenvolumen (entspricht Emphysem-Index). Durch diese 3D-Darstellung zeigt sich besonders eindrucksvoll die Heterogenität der Verteilung, was eine optimale Planungsgrundlage für regionale Therapien (z.B. Lungenvolumenreduktion) darstellt (Abbildungen aus [20], mit freundlicher Genehmigung von Springer Science and Business Media).

zum Gesamtlungenvolumen ausgedrückt werden (Emphysem-Index), wobei sich hier der Schwellenwert  $-950$  HE als valide erwiesen hat. Das Resultat ist unabhängig vom Volumen der untersuchten Lunge.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Häufigkeitsverteilung der gemessenen Voxelwerte in einem Histogramm zu analysieren. Die 15. Perzentile beschreibt die Lungendichte, die 15% aller Voxel unterschreiten. Beim Emphysem ist dieser Wert kleiner als bei Gesunden, d. h. dass die 15. Perzentile in Richtung  $-1024$  HE (Luft) verschoben ist. Dieser Emphysem-Indikator wird lediglich von einer Arbeitsgruppe für Patienten mit AATM verwendet. Er korreliert gut mit dem Emphysem-Index [15] und hat den Vorteil, dass auch schon beginnende emphysematöse Veränderungen erfasst werden, die der Emphysem-Index nicht abbilden kann.

Beide Verfahren sind abhängig von der Tiefe der Inspiration während der Aufnahme und vom Rauschen innerhalb der Bilddaten (siehe unten). Sowohl Emphysem-Index als auch 15. Perzentile zeigten bei AATM eine zufriedenstellende Reproduzierbarkeit,

wenn zwei im Abstand von 14 Tagen angefertigte CTs miteinander verglichen wurden [16].

### Strahlenhygiene

Ein dreidimensionales HR-CT des Thorax, wie es oben beschrieben wurde, beinhaltet mit den Standardeinstellungen eine ungefähre Strahlenexposition von 4 mSv [17]. Mit besonders strahlenreduzierten Protokollen und manueller Anpassung wird eine Reduktion auf unter 1 mSv erreicht. Im Vergleich dazu beträgt die Standarddosis einer Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen 0,02 mSv p.a. plus 0,04 mSv lateral. Die jährliche Hintergrundstrahlung in Deutschland liegt bei durchschnittlich 2,4 mSv pro Jahr, allerdings mit erheblichen regionalen Unterschieden: Wer im Schwarzwald lebt, ist einer Hintergrundstrahlung von 18 mSv pro Jahr ausgesetzt. Transatlantik-Flüge mit einer Strahlenexposition von 0,05 bis 0,08 mSv sind vergleichbar mit einer Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen.

Nach Angaben des Bundesamtes für Strahlenschutz ist die jährliche Strahlenexposition der Bevölkerung durch medizinische Maßnahmen zu mehr als der Hälfte auf CT-Untersuchungen zurückzuführen, während Thorax-Aufnahmen nur etwa 4% ausmachen.

Um unnötige Belastungen zu vermeiden, ist die Indikation für jede Röntgenuntersuchung sorgfältig zu stellen. Zur Verlaufsunter-suchung der Emphysempression erscheinen CTs im Abstand von zwei Jahren als sinnvoller Kompromiss.

Die Strahlenbelastung könnte verringert werden, indem nicht immer die gesamte Lunge gescreent wird, sondern nur einzelne Schichten. Dies bringt die Schwierigkeit mit sich, dass man nicht immer genau dieselben Schichten treffen kann wie bei der Voruntersuchung, sodass eine Vergleichbarkeit der Messungen nicht gegeben ist. Zwei Millimeter über oder unter der zuletzt ausgewerteten Schicht kann das Lungengewebe bereits eine andere Dichte aufweisen. Bei der CT-Densitometrie in klinischen Studien kommt eine Niedrig-Dosis-Technologie zum Einsatz, die die Dosis pro CT auf 1 mSv für den gesamten Thorax reduziert. Aufgrund des erhöhten Rauschens in den Datensätzen dürfen Vergleiche nur mit Datensätzen erfolgen, die in der gleichen reduzierten Dosis akquiriert wurden.

### MRT zur funktionellen Diagnostik

Das CT bildet zwar die Morphologie des Lungenparenchyms optimal ab, bietet jedoch nur eingeschränkt Anhaltspunkte zur Funktion des Organs. Hier sind andere Untersuchungsmethoden gefragt, wie Szintigrafie oder Magnetresonanztomografie (MRT). Luft ist in der MRT nicht sichtbar, nur die feinen septalen und vaskulären Strukturen führen zu einem Signal. Daher imponiert die Lunge in der MRT meist als „schwarzes Loch“. Beim Emphysem ist sogar noch weniger Parenchym vorhanden als beim Gesunden, was die Beurteilung der Lungenstruktur zusätzlich erschwert. Bei einem inhomogenen Emphysem lassen sich weniger stark betroffene Areale gut von stark betroffenen Bereichen abgrenzen. Ein homogenes Emphysem ist dagegen nur schwer zu diagnostizieren.

Ein Vorteil der MRT ist die hochaufgelöste Darstellung der Lungendurchblutung. Bei Emphysempatienten wird der Ausfall der Perfusion klar sichtbar. Zusätzlich kann ein Ventilations-Perfusions-Mismatch (unter Korrelation mit der CT) dargestellt werden. Die MR-Perfusion erlaubt auch eine quantitative Analyse der regionalen Durchblutung der Lunge, die als farbige Perfusionskarte dargestellt werden kann. Diese Technik eignet sich optimal für Verlaufskontrollen unter Therapie, zumal sie nicht

mit einer Strahlenbelastung verbunden ist. Gegenüber der Szintigrafie haben die MRT-Bilder eine deutlich höhere Auflösung, so dass eine differenziertere Darstellung der Durchblutung möglich ist.

### Helium-MR-Ventilation

Am Zentrum in Mainz ist die Ventilation mit hyperpolarisiertem <sup>3</sup>Helium-Gas als Kontrastgas etabliert. Die zu untersuchende Person atmet etwa 300 ml <sup>3</sup>Helium und Raumluft ein und hält dann für etwa 10 Sekunden die Luft an. Diese Technik deckt die ganze Lunge ab und zwar mit Schichten von 10 mm Dicke. Mit <sup>3</sup>Helium-MR-Ventilation erkennt man deutlich das Ausmaß von Ventilationsdefekten der Lunge. Die Wertigkeit dieser experimentellen Methode für den klinischen Alltag wird derzeit noch geprüft.

### Radiologische Diagnostik beim Emphysem: Fazit

Das CT bietet eine exzellente räumliche Auflösung und eine hervorragende Darstellung der Morphologie der Lunge. Die Untersuchungsmethode ist gut standardisiert, und es sind densitometrische Analysen möglich. Damit eignet sich das CT gut zur Darstellung der Emphysem-Progression. Nachteile der Computertomografie sind der Mangel an funktionellen Informationen und die relativ hohe Strahlenbelastung.

Mit der MRT ist nur eine grobe Darstellung der Morphologie möglich. Vor allem liefert die Methode funktionelle Informationen über Perfusion, Ventilation und Atemdynamik. Vorteilhaft ist auch, dass mit der MRT keine Strahlenbelastung verbunden ist, sodass engmaschige Verlaufsunter-suchungen erfolgen können. Aufgrund der breiten Verfügbarkeit der Technik ist die Perfusionsmessung an vielen Zentren möglich.

### Lungendichtemessung beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Bereits 1999 beschrieb die Arbeitsgruppe um Dirksen den Verlauf der Lungendichte mit und ohne Substitutionstherapie [11]. Mit der 15. Perzentile als sekundärem Endpunkt ergab sich ein etwas geringerer Verlust der Lungendichte bei den substituierten Patienten im Vergleich zu Placebo ( $p=0,07$ ). Das Problem dieser Studie war die geringe Patientenzahl und die damit zu geringe statistische Power.

### EXACTLE-Studie

Auf der Grundlage verbesserter CT-Technologie wurde in der EXACTLE-Studie die Eignung der Densitometrie als primärer Studienendpunkt untersucht [18]. 77 Patienten mit schwerem Alpha-1-Antitrypsinmangel erhielten über die Studiendauer von zweieinhalb Jahren mehrere thorakale CT-Untersuchungen und zwar zu Beginn, nach 12, nach 24 und zum Teil auch nach 30 Monaten. Mit dieser bildgebenden Diagnostik wurde die Progression des Emphysems quantifiziert. In der randomisierten doppelblinden Studie wurde die Hälfte der Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin (Prolastin 60 mg/kg KG einmal wöchentlich) behandelt, die andere Hälfte erhielt Placebo (Albumin 2%).

Als primärer Endpunkt wurde der Verlust an Lungengewebe gewählt, ausgedrückt als 15. Perzentile der HU-Werte gemessen über die ganze Lunge. Zwar beobachtete man damit in beiden Behandlungsgruppen einen Verlust an Lungengewebe, unter Prolastin war der Abfall jedoch geringer als unter Placebo. Die Densitometrie erbrachte somit einen klaren Hinweis für die Wirkung der Alpha-1-Antitrypsin-Therapie.

Von den vier geprüften statistischen Auswertemethoden erwies sich eine als besonders sensitiv zur Beurteilung der Emphysemprogression. Diese Analyse bestätigte einen signifikant geringeren Verlust an Lungengewebe bei Patienten, die mit Alpha-1-Antitrypsin substituiert worden waren. Auffällig war auch, dass die Unterschiede zwischen Placebo und Verum mit zunehmender Behandlungsdauer größer wurden. Man fand außerdem eine moderate Korrelation ( $r = 0,316$ ,  $p = 0,007$ ) zwischen dem Verlauf der FEV<sub>1</sub> und dem densitometrischen Parameter der 15. Perzentile. Der Vorteil durch die Behandlung ist als klinisch relevanter Effekt zu bewerten, und er liegt außerhalb des Zufallsbereichs.

## Anforderungen an Endpunkte in klinischen Studien

### Perspektive des Kliniklers

Jeder Endpunkt sollte möglichst robust sein hinsichtlich der Kriterien 1) Eignung als Endpunkt (Validität), 2) Zuverlässigkeit (Reliabilität), 3) Unabhängigkeit von den individuellen Prüfumständen (Objektivität) und 4) Präzision des Messverfahrens (innere Genauigkeit). Endpunkte müssen also für die Erkrankung charakteristisch und patientenrelevant sein. Neue Endpunkte gewinnen dann an Glaubwürdigkeit, wenn sie eine „Korrelation“ zu den klassischen Endpunkten aufweisen.

### Biometrische Aspekte

Bei der Planung klinischer Prüfungen berücksichtigen Forschergruppen verschiedene Dimensionen der Wirksamkeit. Bei COPD oder beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel kann man als Endpunkt ein Surrogat für die Funktion messen (z. B. FEV<sub>1</sub>), Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik nutzen oder Symptome und Exazerbationen erfassen. In länger dauernden Studien kann zusätzlich die Mortalität dokumentiert werden.

► **Tab. 1** zeigt ein bewährtes Schema zur Auswahl von Endpunkten. Aus klinischer Sicht müssen die Endpunkte patientenrelevant, spezifisch und valide sein. Der Biometriker beachtet vor allem methodische Kriterien. Mehr und mehr müssen zusätzliche Aspekte berücksichtigt werden, wie erwartete Kosten für die Intervention und die Zulassungsrelevanz von Studienendpunkten. Im Entwicklungsprozess neuer Medikamente für eine bestimmte Indikation wird eine Vielzahl von Aspekten geprüft, wie exemplarisch am Beispiel der COPD dargestellt ist. Beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ist die Situation anders, vor allem wegen der sehr kleinen Stichproben, die für klinische Studien zur Verfügung stehen. Insofern bleibt es fraglich, ob der

Nutzen eines Medikamentes hinsichtlich der Letalität für diese Patientengruppe jemals in klinischen Prüfungen erfasst werden kann.

### Densitometrie in der EXACTLE-Studie

Die Densitometrie auf der Grundlage von CTs der Lunge erfüllt viele Kriterien der Endpunktwahl: Sie ist spezifisch, interpretierbar, sensitiv und robust. Seit die FDA Surrogat-Parameter der bildgebenden Diagnostik als Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit in COPD-Studien akzeptiert, ist die Densitometrie auch als zulassungsrelevant anzusehen.

In der EXACTLE-Studie wurden die densitometrischen Ergebnisse mit unterschiedlichen statistischen Methoden analysiert und miteinander verglichen [18]. Der berechnete Sensitivitäts-Index lag zwischen 6,7 und 7,6, das heißt, die gefundenen mittleren Veränderungen waren rund siebenmal so groß wie ihre Standardabweichung. Eine der vier Auswertemethoden erwies sich als etwas besser als die übrigen drei.

Die Beschreibung des Verlaufs unter Therapie mit Alpha-1-Antitrypsin beziehungsweise Placebo bezog sich in dieser Studie auf nur 77 Patienten. Dadurch wird die Aussage der Studie weniger zuverlässig als bei größeren Kohorten.

### Spezielle Herausforderungen bei seltenen Erkrankungen

► Bei einer seltenen Erkrankung wie dem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel sind Planung und Durchführung klinischer Prüfungen komplizierter als bei häufigen Krankheiten wie der COPD. Es gibt insgesamt nur wenige Patienten, die für Studien geeignet sind.

Umso wichtiger ist die Verfügbarkeit von gut geführten Registern mit hoher Datenqualität, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung wiedergeben und Planungsgrundlagen für speziellere Fragen bieten, die in klinischen Studien genauer untersucht werden. Außerdem können Register darüber Auskunft geben, wie typisch für die Gesamtpopulation die Patienten sind, die in doppelblinden Studien untersucht werden.

In einem zweiten Schritt sind pathophysiologische Abläufe genauer zu betrachten, zum Beispiel, wie sich die durch bildgebende Diagnostik erfassten Parameter im Verlauf der Erkrankung verändern. Randomisierte Studien der Phasen II und III sind bei seltenen Erkrankungen erst der dritte Schritt. Hier kann man in Erwägung ziehen, auf Placebogabe zu verzichten und stattdessen

**Tab. 1** Endpunktwahl – Beispiel: Studien zur COPD/AATD. Funktionen – Symptome – Lebensqualität (QoL) – Morbidität – Mortalität.

Gütekriterien/Endpunkt	FEV1	CT-Scan	D <sub>LCO</sub> K <sub>CO</sub>	Progression	QoL	Exazerbationen	(Re-) Hosp.	COPD Tod	Tod
<b>Klinik</b>									
patientenrelevant	X	X	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XXX
spezifisch	X	XXX	XX	XX	–	XX	X	XX	–
interpretierbar/valide	XX	XX	XX	XX	–	XX	X	XX	X
<b>Methode</b>									
sensitiv (große Effektst.)	X	XXX	XX	–	–	X	?	–	–
leicht zu erheben	XXX	–	–	XX	XX	XX	XX	XX	XXX
robust (verfälschungssicher)	X	XX	XX	X	XX	XX	–	X	XXX
<b>außerwiss. Aspekte</b>									
ökonomisch bedeutsam	–	–	–	X	X	XX	XXX	XX	X
Überzeugungskraft								XXX	XXX
zulassungsrelevant	XX	XX	XX	XX	XX	XX	–	XX	XXX



die optimale Dosis von Medikamenten zu prüfen, über deren Wirksamkeit bereits genügend Informationen vorliegen. Wenn die erforderlichen Fallzahlen nicht erreichbar sind, wird man auf Schlussfolgerungen auf der Basis von Surrogatparametern zurückgreifen müssen. Langzeitergebnisse lassen sich bei seltenen Erkrankungen nur über Registerdaten mit langfristiger Dokumentation der Krankheitsverläufe erreichen.

## Fazit und Ausblick

In Anbetracht der vorliegenden Daten wird es für die Wirksamkeit der Alpha-1-Antitrypsin-Substitution mit hoher Wahrscheinlichkeit keine große, plazebokontrollierte Studie mit dem primären Endpunkt FEV<sub>1</sub> geben. Nötig ist vielmehr eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, um bestmögliche Studienendpunkte, basierend auf dem aktuellsten Wissensstand, zu entwickeln. Die CT-Densitometrie eignet sich zum Nachweis der Progression des Lungenemphysems. In der EXACTLE-Studie reduzierte die Substitution mit Alpha-1-Antitrypsin den densitometrisch gemessenen Verlust an Lungenparenchym. Um die Strahlenbelastung zu reduzieren, kommt als Alternative zum Scan der gesamten Lunge ein Low-Dose-CT in Betracht, bei dem nur die Dichte gemessen wird. Die CT-Diagnostik ausschließlich zu Beginn und am Ende der Studie anstelle von mehreren Verlaufsuntersuchungen reduziert ebenfalls die Strahlendosis und ist aus biometrischer Sicht vollkommen ausreichend.

Zukünftig sollte auch geprüft werden, ob die Substitution für weitere Patientengruppen mit AATM sinnvoll ist, nämlich für Betroffene mit leichter oder schwerer Lungenerkrankung. Immerhin ist der jährliche FEV<sub>1</sub>-Verlust am höchsten bei Patienten mit FEV<sub>1</sub>-Ausgangswerten über 50% des Solls. Schwerkranke mit einer FEV<sub>1</sub> unter 30% des Solls verlieren zwar nur noch wenig Einsekundenkapazität pro Jahr, jedoch zeigt die Messung der Diffusionskapazität einen starken jährlichen KCO-Verlust. Dies spricht für einen fortschreitenden Verlust von Lungenparenchym auch bei sehr schwergradiger Erkrankung, der mit der FEV<sub>1</sub> nicht erfasst wird. Die Messung der Diffusionskapazität sollte daher für interventionelle Studien als Endpunkt geprüft werden.

Auch der neue Ansatz der zusammenfassenden Indizes könnte aufgegriffen werden. Der BODE-Index beinhaltet den Body Mass Index, die Obstruktion (FEV<sub>1</sub>), die Dyspnoe und die körperliche Leistungsfähigkeit [19]. Bei Patienten mit Lungenemphysem korrelierte dieser Index signifikant mit der Mortalität.

## Interessenkonflikt

G. Steinkamp hat von der Firma Talecris Biotherapeutics GmbH Honorare für Medical Writing und Reisekostenerstattungen erhalten.

T. Köhnlein hat Vortragshonorare und Reisekostenzuschüsse für Kongressreisen von der Firma Talecris Biotherapeutics GmbH erhalten.

J. Ley-Zaporozhan hat Vortragshonorar und Reisekostenzuschuss für Kongressreise von der Firma Talecris Biotherapeutics GmbH erhalten.

K. Wegscheider hat Vortragshonorar und Reisekostenzuschuss für Kongressreise von der Firma Talecris Biotherapeutics GmbH erhalten.

R. Buhl ist als Referent und/oder Berater für AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Nycomed und Talecris tätig.

## Literatur

- 1 National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. World Health Organisation. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2009. NHLBI/WHO Workshop Report, Executive Summary. 2009
- 2 Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al. 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* 2007; 61: e1 – e40
- 3 Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775 – 789
- 4 McGarvey LP, John M, Anderson JA et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411 – 415
- 5 Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543 – 1554
- 6 Rabe KF. Treating COPD – the TORCH trial, P values, and the Dodo. *N Engl J Med* 2007; 356: 851 – 854
- 7 HILL AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295 – 300
- 8 Wencker M, Banik N, Buhl R et al. Langzeittherapie des alpha 1-Antitrypsin-mangelassoziierten Lungenemphysems mit humanem alpha 1-Antitrypsin [Long-term therapy of alpha 1-antitrypsin-deficiency-associated pulmonary emphysema with human alpha 1-antitrypsin]. *Pneumologie* 1998; 52: 545 – 552
- 9 The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49 – 59
- 10 Seersholm N, Wencker M, Banik N et al. 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* 1997; 10: 2260 – 2263
- 11 Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1468 – 1472
- 12 Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009; 6: 177 – 184
- 13 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry - Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment - Draft Guidance. 2007 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071575.pdf>; Stand: 10/25/2007
- 14 Goldin JG. Quantitative CT of the lung. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 145 – 162
- 15 Parr DG, Stoel BC, Stolk J. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2006; 61: 485 – 490
- 16 Stolk J, Dirksen A, van der Lugt AA et al. Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Invest Radiol* 2001; 36: 648 – 651
- 17 Studler U, Gluecker T, Bongartz G. Image quality from high-resolution CT of the lung: comparison of axial scans and of sections reconstructed from volumetric data acquired using MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 602 – 607
- 18 Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33: 1345 – 1353
- 19 Martinez FJ, Foster G, Curtis JL et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326 – 1334
- 20 Ley-Zaporozhan J, Ley S, Kauczor HU. Morphological and functional imaging in COPD with CT and MRI: present and future. *Eur Radiol* 2008; 18: 510 – 521