

## Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

## Initiative unterstützt COPD-Screening

**In Deutschland leiden rund 8000 – 16 000 Menschen an einem schweren Mangel des Proteinase-Inhibitors Alpha-1-Antitrypsin (AAT). Dieser führt zu einer Minderung des natürlichen Schutzes der Lungenalveolen vor mit der Luft eingeatmeten Substanzen. Die Betroffenen sind von permanenten Schädigungen der Lunge durch entzündliche Prozesse betroffen, die mit den typischen Symptomen einer COPD einhergehen können.**

Häufig erkranken die Patienten jedoch früher als klassische COPD-Patienten und haben nicht oder wenig geraucht. Die Erbkrankheit lässt sich heute rasch diagnostizieren und effektiv medikamentös behandeln. Die Leitlinien und auch die Weltgesundheitsorganisation empfehlen daher alle COPD- und Asthma-Patienten mit inkompletter Reversibilität auf AAT-Mangel zu testen. Bisher werden jedoch nur etwa 10% der Betroffenen korrekt diagnostiziert, obwohl die Blutentnahme erstattungsfähig ist.

Mit einem Screening-Test<sup>1</sup> lässt sich aus einem Tropfen Blut nach 15 Minuten ein Alpha-1-Mangel mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Ärzte können den Test kostenfrei bei der Initiative PROAlpha ([www.initiative-pro-alpha.de](http://www.initiative-pro-alpha.de)) bestellen. Bei positivem Testergebnis können dann der AAT-Serumspiegel bestimmt sowie eine Geno- und Phänotypisierung des Patienten vorgenommen werden. Je früher ein Patient erkannt wird, desto besser sind auch die Chancen für ein gutes Behandlungsergebnis. Das seit bereits 1989 zur Substitutionstherapie zugelassene humane AAT<sup>2</sup> hat in einer aktuellen randomisierten, kontrollierten Phase III/IV-Doppelblindstudie (RAPID)<sup>3</sup> erneut seine Wirksamkeit und Sicherheit bewiesen, berichtete Prof. Felix Herth, Heidelberg, auf einem Workshop<sup>4</sup>. 180 Patienten mit AAT-Mangel, klinisch manifestem Lungenemphysem und einem FEV<sub>1</sub> zwischen 35 und 70% erhielten über 2 Jahren entweder 60 mg/kg humanes AAT oder Placebo. Primärer Endpunkt war die durch CT

ermittelte Lungendichte. Diese nahm dabei im Verumarm jährlich um 34% weniger ab als im Placeboarm (-1,45 g/l vs. -2,19 g/l). Dieser Unterschied war mit  $p=0,03$  statistisch signifikant. Die Sicherheit war in beiden Armen vergleichbar. „Dieser Therapieerfolg bedeutet für die Betroffenen eine deutlich spürbare Verlangsamung des Verlusts ihrer Lungenfunktion und letztlich auch eine Verlängerung ihres Lebens“, wertete Herth dieses Ergebnis. Weitere Unterstützung erhalten Ärzte und Patienten unter <http://alpha-care.de>, das für Betroffene firmenunabhängig ein individuelles Serviceprogramm bietet.

*Dr. Katrin Wolf, Eitorf*

<sup>1</sup> AlphaKit® QuickScreen, Grifols Deutschland GmbH, Frankfurt am Main

<sup>2</sup> Prolastin®, Grifols Deutschland GmbH, Frankfurt am Main

<sup>3</sup> Chapman KR et al. Lancet 2015; 386: 360 – 368

<sup>4</sup> Workshop „Alpha-1 in Deutschland – Versorgungsrealität und Optimierungsmöglichkeiten in der Alpha-1-Therapie“, September 2015, Düsseldorf, Veranstalter: Grifols Deutschland GmbH

## Pulmonale arterielle Hypertonie

## Von der Grundlagenforschung zur Therapie

**Drei biologische Pfade sind an der Pathogenese der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) beteiligt und die Aufklärung dieser Zusammenhänge hat erheblich zur Entwicklung von spezifischen Medikamenten zur Therapie beigetragen. Zwar ist die pulmonale Hypertonie noch nicht heilbar, aber ihre Progression kann verlangsamt und damit die Lebensqualität Betroffener entscheidend verbessert werden.**

So konnte der stärkste körpereigene Vasokonstriktor Endothelin-1, der bei PAH-Patienten, je nach Schwere der Erkrankung in erhöhten Konzentrationen im Plasma nachweisbar ist, durch Blockierung seiner Rezeptoren in seiner schädlichen Wirkungen beeinflusst werden. Dies führte zur Entwicklung des dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) Bosentan<sup>1</sup> und dem neuartigen ERA Macitentan<sup>2</sup>, erklärte Prof. Ralph Schermuly, Gießen, auf einer Presseveranstaltung<sup>3</sup>. Die Aufklärung der Bedeutung des Stickstoffmonoxid-Si-

gnalwegs führte zum therapeutischen Einsatz der PDE-5-Inhibitoren sowie von Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase. Schließlich folgten aus der Beobachtung einer geringen Prostazyklinproduktion bei PAH-Patienten sowie dem Verständnis über die Rolle des IP-Rezeptors und von cAMP im Prostazyklin-Signalweg die Entwicklung von IP-Rezeptoragonisten wie Epoprostenol, Trepostinil und Iloprost, die durch Aktivierung des IP-Rezeptors der Vasokonstriktion und der Zellproliferation entgegen wirken. Die geringe Zahl von PAH-Patienten gepaart mit hohem medizinischen Bedarf erfordert eine sorgfältige Vorselektion möglicher Arzneimittel. Dabei helfen experimentelle Tiermodelle aber auch Zellkulturen aus menschlichem Gewebe, um die verschiedenen Aspekte der pulmonalen arteriellen Hypertonie zu beleuchten. Bei der diagnostischen Abklärung von Patienten mit Verdacht auf eine PAH, ist zunächst die invasive Rechtsherzkatheter-Untersu-

chung zwingend erforderlich, danach ist ein weiteres komplexes diagnostisches Vorgehen notwendig, erklärte Dr. Henning Gall, Gießen. Die neue ERS/ESC-Leitlinien empfehlen in einem Algorithmus die Verordnung effektiver aber auch potenziell mit Nebenwirkungen behafteter und durchaus kostspieliger PAH-Medikamente nach erfolgter korrekter Diagnose. Gegenwärtig rückt das Prinzip „hit hard and early“ und damit die Kombination von 2 oder mehr Medikamentenklassen, um das Therapie-Outcome zu verbessern, immer mehr in den Fokus. Dabei ist Macitentan der erste und bislang einzige ERA, der für die Kombinationstherapie zugelassen ist.

*Richard Kessing, Zeiskam*

<sup>1</sup> Tracleer®, Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Freiburg

<sup>2</sup> Opsumit®, Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Freiburg

<sup>3</sup> „Media meets science“ – eine geführte Tour durch PAH-Forschungslabore mit anschließender „Ask-the-Expert-Runde“, Gießen, September 2015, Veranstalter: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH