

Stellungnahme der Alpha-1-Center in Deutschland zur Nationalen Versorgungsleitlinie COPD



Die Testung auf Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATM) sollte integraler Bestandteil der diagnostischen bzw. differentialdiagnostischen Abklärung der COPD sein.

Begründung:

1. Die für Deutschland relevanten Leitlinien und Empfehlungen votieren für die routinemäßige Testung jedes COPD-Patienten auf einen AATM

In der gültigen nationalen COPD-Leitlinie heißt es: „Bei allen COPD-Patienten, ..., sollte einmal eine Untersuchung bezüglich eines hereditären Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangels erfolgen...“. Als Begründung wird das Vorhandensein einer spezifischen, in Deutschland verfügbaren und erstattungsfähigen Behandlung genannt (Substitutionstherapie) genannt. Die dazu ausgesprochene Empfehlung E17 lautet: „Bei Patienten mit schwerem Alpha-1-Antitrypsinmangel und Emphysem soll der Einsatz einer Substitutionstherapie erwogen werden.“

Die Autoren der GOLD-Empfehlungen haben auf Grundlage eines Vorschlags der Lancet-Kommission für COPD [1] eine neue ätiologische Einteilung der COPD vorgeschlagen, bei der die „genetically determined COPD – COPD-G“ die erste genannte Gruppe darstellt [2]. Als Hauptvertreter dieser Gruppe wird der AATM genannt. Die Autoren schließen sich der Empfehlung der WHO an, nach denen jeder COPD-Patient einmal im Leben auf das Vorliegen eines AATM untersucht werden sollte [3]. Bezüglich der möglichen Augmentation wird ausgeführt, dass diese traditionell für Patienten mit AATM und einem FEV1 von < 65% des Sollwertes empfohlen wurde, aber auch bei Patienten mit einem FEV1 > 65% und einer AATM-assoziierten Lungenerkrankung in Erwägung gezogen werden kann.

In beiden für Deutschland relevanten Dokumenten wird daher konstatiert, dass jeder Patientin mit COPD auf AATM getestet werden sollte.

2. Der Nachweis eines AATM kann bei COPD-Patienten zu einer Änderung der Therapie führen. Für die Wirksamkeit der Therapie gibt es verlässliche Daten. Die Therapie ist in Deutschland zugelassen und wird vergütet.

In Deutschland gibt es zwei zur Substitution zugelassene und verfügbare Präparate.

Der Zulassungstext für **Prolastin** führt aus: „Prolastin ist indiziert zur Dauersubstitutionstherapie bei Patienten mit nachgewiesenem schwerem Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel (z. B. Genotypen PiZZ, PiZ(Null), Pi(Null,Null) und PiSZ). Die Patienten müssen eine optimale pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlung erhalten und gemäß Beurteilung durch einen in der Behandlung von Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel erfahrenen Arzt Anzeichen einer progressiven Lungenerkrankung aufweisen (z. B. Verminderung der Einsekundenkapazität (FEV1), eingeschränkte Gehfähigkeit oder vermehrte Exazerbationen)“.

Im Zulassungstext für **Respreeza** heißt es: „Respreeza wird als Erhaltungstherapie angewendet, um das Fortschreiten eines Emphysems bei Erwachsenen mit nachgewiesenem schweren Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel (z. B. Genotypen PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ) zu verzögern. Die Patienten müssen eine optimale pharmakologische und nicht pharmakologische Behandlung erhalten und gemäß Beurteilung durch einen in der Behandlung von Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel erfahrenen Arzt Anzeichen einer progressiven Lungenerkrankung aufweisen (z. B. Verminderung der Einsekundenkapazität (FEV1), eingeschränkte Gehfähigkeit oder vermehrte Exazerbationen).

Die Evidenz bezüglich der Wirksamkeit der Therapie ist verschiedentlich untersucht und zusammengefasst worden. Die überwiegende Meinung der Autoren sowohl im nationalen Setting als auch im europäischen Kontext ist, dass die zusammengetragene Evidenz aus den wenigen RCTs und der zunehmenden Anzahl von observationellen Studien ausreichend ist, den Einsatz der Substitution in einer Untergruppe von Patienten mit schwerem AATM zu rechtfertigen [4, 5].

Zuletzt wurde 2023 eine hochrangige multinationale Registerstudie veröffentlicht, welche weitere Evidenz zur Wirksamkeit der Substitution liefert [6].

3. Die Kenntnis des eigenen Genotyps kann dazu führen, dass sich das Rauchverhalten ändert.

Die NVL betont in ihrer aktuellen Fassung die Notwendigkeit des Rauchstopps für alle aktiv rauchenden Individuen. Hierzu gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die dafürsprechen, dass das Wissen um den eigenen genetischen Status (insbesondere bei Patienten mit einem homozygoten Mangel) dazu führen kann, dass Patienten häufiger und erfolgreicher versuchen, das Rauchen aufzugeben [7-10].

Zusammengefasst sprechen aus unserer Sicht die oben genannten formalen und inhaltlichen Argumente dafür, die NVL anzupassen. Im aktuellen Dokument der NVL findet sich der AATM als Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel in Tabelle 5 unter dem Kapitel 2.2.2. Zusätzlich sollte eine Listung in Tabelle 9 unter dem Kapitel 2.6 Differentialdiagnosen erwogen werden.

Analog zur notwendigen Abgrenzung gegenüber Asthma (das als Risikofaktor und Differentialdiagnose genannt wird) sollte auch die Abgrenzung bzw. Ursachensuche der COPD als „Sollte-Empfehlung“ in die NVL aufgenommen werden.

Der Satz könnte lauten: „Jeder Patient, bei dem eine COPD diagnostiziert wurde, sollte einmalig auf AATM untersucht werden.“

Für die Alpha-1-Center in Deutschland

Prof. Dr. Rembert Koczulla

Prof. Dr. Dr. Robert Bals
als Sprecher der Center

Literatur

1. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022; 400: 921-972. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01273-9
2. Agusti A, Celli BR, Criner GJ et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2023; 61. DOI: 10.1183/13993003.00239-2023
3. WHO. Alpha1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 397-415.
4. Greulich T, Fahndrich S, Clarenbach C et al. [Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD) - D-A-CH-Expert Statement]. *Pneumologie* 2020; 74: 436-442. DOI: 10.1055/a-1143-8186
5. Balbi B, Ferrarotti I, Miravittles M. Efficacy of augmentation therapy for emphysema associated with alpha1-antitrypsin deficiency: enough is enough. *Eur Respir J* 2016; 47: 35-38. DOI: 10.1183/13993003.01145-2015
6. Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD et al. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline-A Multinational Registry Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208: 964-974. DOI: 10.1164/rccm.202305-0863OC
7. Franciosi AN, Alkhunaizi MA, Woodsmith A et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Tobacco Smoking: Exploring Risk Factors and Smoking Cessation in a Registry Population. *COPD* 2021; 18: 76-82. DOI: 10.1080/15412555.2020.1864725
8. Carpenter MJ, Strange C, Jones Y et al. Does genetic testing result in behavioral health change? Changes in smoking behavior following testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Behav Med* 2007; 33: 22-28.
9. Strange C, Dickson R, Carter C et al. Genetic testing for alpha1-antitrypsin deficiency. *Genet Med* 2004; 6: 204-210.
10. Ashenurst JR, Nhan H, Shelton JF et al. Prevalence of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Self-Reported Behavior Change, and Health Care Engagement Among Direct-to-Consumer Recipients of a Personalized Genetic Risk Report. *Chest* 2022; 161: 373-381. DOI: 10.1016/j.chest.2021.09.041