

## Idiopathische Lungenfibrose

# Neuer Tyrosinkinase-Inhibitor begrenzt die FVC-Abnahme

Bei der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) kommt den Wachstumsfaktoren VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor) und PDGF (Platelet Derived Growth Factor) vermutlich eine zentrale pathogenetische Rolle zu. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Nintedanib blockiert in den Fibroblasten die Rezeptoren dieser Wachstumsfaktoren. Auf Basis einer Phase-II-Dosisfindungsstudie haben L. Richeldi et al. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib bei IPF-Patienten insbesondere in Bezug auf Veränderungen der forcierten Vitalkapazität (FVC) geprüft.

N Engl J Med 2014; 370: 2071–2082

In die 2 Phase-III-Studien (INPULSIS-1, -2) mit identischem Design (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen) wurden IPF-Patienten aufgenommen, die 40 Jahre oder älter waren und deren Diagnose seit max. 5 Jahren bestand. Weitere Aufnahmekriterien waren eine FVC von  $\geq 50\%$  des Sollwerts, eine Diffusionskapazität (DLco) von 30–79% des Sollwerts und das Ergebnis einer hochauflösenden CT aus den vergangenen 12 Monaten. Die Studie umfasste 52 Behandlungswochen, in denen die Verumpatienten 2-mal täglich 150 mg Nintedanib einnahmen. Der primäre Endpunkt bestand in der jährlichen FVC-Abnahme; zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten die Zeit bis zur ersten akuten IPF-Exazerbation und die mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) bestimmte Lebensqualität.

In der INPULSIS-1-Untersuchung erhielten 513 Patienten mind. eine Dosis der Studienmedikation (309 mal Verum, 204 mal Placebo), bei INPULSIS-2 waren es 548 Patienten (329 Verum, 219 Placebo). In beiden Studien erreichte die Dosisintensität bei 75,9% der Verum-Patienten über 90%. Die jährliche FVC-Abnahme betrug in INPULSIS-1 unter Nintedanib  $-114,7$  ml und in der Placebo-Gruppe  $-239,9$  ml (Differenz:  $125,3$  ml,  $p < 0,001$ ). In INPULSIS-2 nahm die FVC um  $113,6$  ml (Nintedanib) bzw. um  $207,3$  ml (Placebo) ab (Differenz:  $93,7$  ml,  $p < 0,001$ ). Die Robustheit dieser Ergebnisse wurde in vorgegebenen Sensi-

tivitätsanalysen bestätigt. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tyrosinkinase-Inhibitor und Placebo ergab INPULSIS-1 hinsichtlich der Zeit bis zur 1. Exazerbation (Hazard Ratio [HR] 1,15,  $p = 0,67$ ). Dagegen verbesserte sich dieser Parameter in INPULSIS-2 unter Verum gegenüber Placebo deutlich (HR 0,38,  $p = 0,005$ ). Die Lebensqualität entsprechend SGRQ nach 52 Wochen war in INPULSIS-1 bei beiden Patientengruppen gleich (Nintedanib 4,34 Punkte, Placebo 4,39 Punkte,  $p = 0,97$ ). In INPULSIS-2 stieg der SGRQ-Score unter Verum weniger stark an als unter Placebo (Nintedanib 2,80 Punkte, Placebo 5,48 Punkte,  $p = 0,02$ ).

Unter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Behandlung waren in beiden Studien leichte bis mittelschwere Diarrhöen die häufigste unerwünschte Nebenwirkung. Das führte bei 4,5% (INPULSIS-1) und 4,3% (INPULSIS-2) der Verum-Patienten zum vorzeitigen Therapieabbruch. Insgesamt gab es im Studienzeitraum unter Nintedanib mit 5,5% etwas weniger Todesfälle als unter Placebo (7,8%, HR 0,70,  $p = 0,14$ ).

## Fazit

Nach den Daten der beiden Phase-III-Studien mit Nintedanib bei IPF verringert der Tyrosinkinase-inhibitor die jährliche FVC-Abnahme und verbesserte in INPULSIS-2 deutlich die Zeit bis zur 1. IPF-Exazerbation sowie die Lebensqualität.

Matthias Manych, Berlin

## Zystische Fibrose

# Viele Patienten mit zusätzlicher Immunstörung

Die Zystische Fibrose (CF) ist eine häufige, angeborene Erkrankung der Lunge aufgrund eines Gendefektes. Forscher vom Helmholtz Zentrum München konnten nun zeigen, dass bei einem Großteil der erwachsenen CF-Patienten zusätzlich eine Störung des Immunsystems vorliegt. Die Studienergebnisse wurden im September von Thomas Hofer Hofer et al. im Journal of Molecular Medicine publiziert.

Bei CF resultiert die Mutation eines Ionenkanals in einer veränderten Zusammensetzung an Körpersekreten. Der zähflüssigere Schleim führt zu Störungen in der Lunge. Zudem leiden die Patienten sehr häufig an hartnäckigen Infektionen. Das Team vom Comprehensive Pneumology Center (CPC) am Helmholtz Zentrum München untersuchte daher, ob bei den Patienten eine zusätzliche Immunstörung vorliegt. Die Forscher konnten zeigen, dass ein immunologisch bedeutsames Oberflächen-Molekül, HLA-DQ, bei vielen Patienten in verminderter Menge vorhanden ist oder fehlt. Die HLA-DQ-Moleküle gehören zu einer Gruppe von Oberflächenmolekülen, die in der Lage sind, Teile von eindringenden Mikroorganismen so zu präsentieren, dass Immunzellen aktiviert und die Erreger gezielt eliminiert werden. Diese Oberflächenmoleküle finden sich insbesondere auf primären Immunzellen wie den Monozyten oder den Makrophagen.

Laut Studie sind HLA-DQ auf allen diesen Zellen sowohl im Blut als auch in der Lunge vermindert oder fehlen. Um zu verstehen, wie diese Störung zustande kommt, haben die Forscher die einzelnen Schritte der molekularen Regulation untersucht. Sie konnten zeigen, dass bei den betroffenen CF-Patienten der Entzündungs-Botenstoff Interferon-gamma nicht in der Lage ist, das Signalüberträger-Molekül CIITA zu induzieren. In der Folge unterbleibt die Bildung von HLA-DQ. Zu klären bleibt, warum Interferon-gamma das CIITA-Molekül nicht aktiviert und in welchem Maße diese Störung zum Verlauf der Erkrankung beiträgt.

Nach einer Mitteilung des Helmholtz Zentrums München