

Phosphodiesterase-4B-Hemmer bei idiopathischer Lungenfibrose

Richeldi L et al. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2022; 386: 2178–87

Zur Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) stehen derzeit 2 zugelassene antifibrotisch wirkende Medikamente zur Verfügung: Nintedanib und Pirfenidon. Beide können das Fortschreiten der Fibrose lediglich verlangsamen. Phosphodiesterase-Hemmer (PDE-Hemmer) wirken antiinflammatorisch und antifibrotisch, kommen also als Therapieoption infrage. Insbesondere Inhibitoren des PD-Subtyps 4B sind mit vergleichsweise weniger schweren Nebenwirkungen verbunden.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit des PDE4B-Inhibitors BI 1015550 bei idiopathischer Lungenfibrose im Vergleich zu Placebo zu bewerten, führten die Autoren eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie durch. In der von Boehringer Ingelheim finanzierten Studie erhielten die Patienten in einem 2:1-Verhältnis 2-mal täglich 18 mg des Medikaments oder Placebo über 12 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, diagnostiziert anhand eines hochauflösenden Computertomogramms, ab einem Alter von 40 Jahren mit einer forcierten Vitalkapazität (FVC) von mindestens 45% des Sollwerts und einer Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (D_{LCO}) zwischen 25% und 80% des Sollwerts (unter Berücksichtigung des Hämoglobinwerts). Eine antifibrotische Therapie in bereits längerfristig stabiler Dosierung war erlaubt. Ausschlusskriterien waren kürzliche Atemwegsinfektion, Atemwegsobstruktion, akute Exazerbation der IPF, eine Therapie mit >15 mg Prednison täglich oder suizidales Verhalten innerhalb der vorherigen 2 Jahre.

Die idiopathische Lungenfibrose ist selten; zwischen August 2020 und Oktober 2021 wurden an 90 Kliniken in 22 Ländern 147 Patienten rekrutiert, von denen

132 (90%) die geplante Therapie abgeschlossen. Für die statistische Analyse der Daten wurden mithilfe einer Bayes'schen Analyse zusätzliche Daten für die Placebogruppe berücksichtigt.

In Bezug auf den primären Endpunkt veränderte sich die FVC bei Patienten ohne zusätzliche antibiotische Medikamente unter dem PDE4B-Hemmer im Median um 5,7 ml und um –81,7 ml in der Placebogruppe. Bei den Patienten, die zusätzlich antifibrotische Medikamente einnahmen, lagen diese Werte bei 2,7 ml versus –59,2 ml. Die D_{LCO} -Werte unterschieden sich am Ende der Intervention zwischen den Gruppen nur unwesentlich. Unter Placebo brach kein Patient die Therapie ab. Aus der BI 1015550-Gruppe setzten insgesamt 15 Patienten das Medikament aufgrund von unerwünschten Wirkungen ab, meist nach rund 80 Tagen. Am häufigsten kam es zu Diarrhoe; über depressive Symptome oder suizidale Pläne oder Handlungen berichtete kein Patient. Schwere oder sehr schwere Nebenwirkungen traten insgesamt in beiden Gruppen gleich häufig auf, insgesamt kam es jedoch unter BI 1015550 bei mehr Patienten als unter Placebo überhaupt zu einer Nebenwirkung. Zudem starben 2 Patienten aus der Interventionsgruppe; einer an einer SARS-CoV2-Pneumonie und einer an einer vermuteten IPF-Exazerbation und Vaskulitis.

FAZIT

Die Gabe des PDE4B-Inhibitors BI 1015550 beugte bei idiopathischer Lungenfibrose in dieser gesponsorten, placebokontrollierten Phase-2-Studie einer Verschlechterung der Lungenfunktion vor. Dieser Effekt war unabhängig von der zusätzlichen Therapie mit einem antifibrotischen Medikament. Trotz der kleinen Probandenzahl und kurzen Dauer der Studie sprechen die Autoren sich für genauere Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von BI 1015550 bei IPF aus.

Susanne Meinrenken, Bremen