

Idiopathische Lungenfibrose

Dreifachtherapie ist mit erhöhter Sterberate assoziiert

Bei milder idiopathischer Lungenfibrose (IPF) wird häufig eine Immunsuppression mit Prednison und Azathioprin kombiniert mit N-Acetylcystein (NAC) eingesetzt. Das „Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network“ hat nun in der PANTHER-IPF-Studie die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Therapieregimes untersucht.

N Engl J Med 2012; 366: 1968–1977

Tatsächlich hatte eine Studie bisher nur belegt, dass die Dreifachkombination die Lungenfunktion besser erhält als die Zweifachkombination von Glukokortikoid und Immunsuppressivum. Es gab bisher aber keine placebokontrollierte Studie, die Sicherheit und Wirksamkeit dieser beiden Wirkstoffe belegt hätte. In der jetzt vorliegenden randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie erhielten Patienten mit IPF und einer bisher nur geringen oder mäßigen Einschränkung der Lungenfunktion in 3 Gruppen entweder die Dreifachkombination mit Prednison, Azathioprin und NAC oder nur NAC oder Placebo. Die forcierte Vitalkapazität (FVC) sollte dabei eingangs noch mindestens 50% betragen, die CO-Diffusionskapazität noch mindestens 30% des Sollwerts. Als primären Endpunkt hatte das Netzwerk die longitudinale Veränderung der FVC während eines 60-wöchigen Behandlungszeitraums vorgesehen.

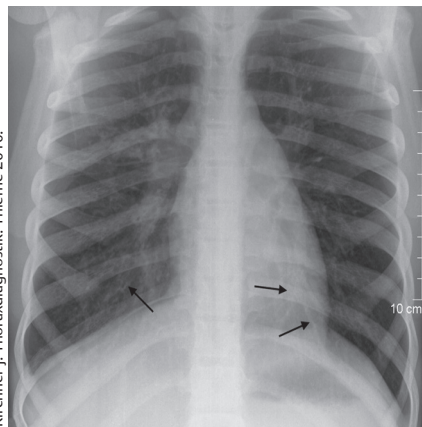


Bild: Kirchner J. Thoraxdiagnostik. Thieme 2010.

Forschungsschwerpunkt IPF: Zum „Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network“ (www.ipfnet.org) haben sich 26 medizinische Zentren in den USA zusammengeschlossen.

Vorzeitiger Studienabbruch

Die Autoren der Studie hatten vorab festgelegt, eine Interimsanalyse durchzuführen, wenn etwa 50% der vorgesehenen Daten ermittelt worden waren. In diese Auswertung flossen Daten von 77 Patienten des Kombinationstherapie- und 78 des Placebo-Arms ein. Dabei zeigte sich, dass die Patienten unter der Kombinationstherapie eine gegenüber Placebo deutlich erhöhte Todes- (8 vs. 1, $p=0,01$) und Hospitalisierungsrate (23 vs. 7, $p<0,001$) hatten.

Akute Exazerbationen waren im Kombinationsarm häufiger als im Placeboarm (5 vs. 0, $p=0,03$) und ebenso häufiger wie schwere unerwünschte Ereignisse (24 vs. 8, $p=0,001$). Gleichzeitig zeichnete sich kein Hinweis auf einen physiologischen oder klinischen Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie ab. Daraufhin empfahl das unabhängige Gremium für das Daten- und Sicherheitsmonitoring, den Kombinationsarm nach einer medianen Beobachtungszeit von 32 Wochen zu stoppen. Die Daten des NAC-Behandlungsarms liegen noch nicht vor.

Fazit

Die Studie deckt die Risiken der bislang häufig eingesetzten Dreifachkombination Prednison, Azathioprin und NAC auf, ohne dass Anzeichen einer für die Patienten relevanten Wirksamkeit zu beobachten waren. Damit besteht nach Angaben der Autoren eine starke Evidenz dafür, diese Kombination nicht mehr einzusetzen.

Friederike Klein, München

Pilzinfektionen

Die Schleife macht den Unterschied

Wissenschaftler aus Marburg und Stuttgart haben herausgefunden, wie sich krankmachende Pilze in den Schleimhäuten ihrer Wirte einnisten. Die Forscher veränderten die Struktur von Proteinen, die dafür verantwortlich sind, dass sich die Pilzzellen am Wirtsgewebe anheften. Dabei reichen minimale Veränderungen aus, um die Bindungspartner zu wechseln, berichten die Forscher um Prof. Lars-Oliver Essen und Prof. Hans-Ulrich Mösch von der Philipps-Universität Marburg in der Wissenschaftszeitschrift PNAS.

„Unsere Untersuchungen decken auf, welche Strukturen darüber entscheiden, wo sich die Oberflächenproteine der Pilze anheften und wo nicht“, erklärt Essen. Pilzinfektionen sind eine häufige Krankheitsursache und beruhen auf dem Vermögen der Einzeller, sich an Schleimhäute und Epithelien ihrer Wirte anzuhängen. Damit sich Candida in die Schleimhaut einnisten kann, interagieren die Anheftungsproteine des Pilzes mit ganz bestimmten Zuckermolekülen wie Laktose oder Galaktose, die auf der Oberfläche von Wirtsepithelien oder Schleimhäuten verankert sind. Die Stuttgarter Koautoren um Dr. Steffen Rupp vom Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB untersuchten dies mit Hilfe von Schleimhautmodellen direkt im Reagenzglas.

Wie die Proteinstruktur im Detail aussieht, analysierten die Marburger Wissenschaftler und ihre Kollegen am Beispiel des Adhäsins EPA1 (Epitheliale Adhäsine). Für die Wahl des richtigen Bindungspartners sind 3 schleifenförmige Abschnitte des Proteins verantwortlich, die eine Tasche bilden, in die das Zuckermolekül genau passt. Kleinste Abweichungen in der Schleifenstruktur bewirken, dass andere Zuckermoleküle gebunden werden. Die Forscher präsentieren Varianten von EPA1, die an ähnlichen Stellen binden wie die nah verwandten Proteine EPA2, EPA3 und EPA6. „Aufgrund unserer Befunde könnten einmal Wirkstoffe entwickelt werden, die gegen Pilzbefall helfen, indem sie eine Anheftung an die Schleimhaut verhindern“, hoffen die Autoren.

Nach einer Mitteilung der Philipps-Universität Marburg