

## Interstitielle Lungen- erkrankung: Was hilft effektiv und dauer- haft?

Tashkin DP et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708 – 719

**Für die progressive, durch Sklerodermie bedingte interstitielle Lungenerkrankung (ILD= interstitial lung disease) gibt es bisher nur wenige Therapieoptionen. Orales Cyclophosphamid hat sich zwar als wirksamer im Vergleich zu Plazebo erwiesen, doch gibt es Bedenken wegen der Toxizität und der nachlassenden Effektivität in der Langzeittherapie. Donald P. Tashkin aus Los Angeles, Kalifornien, und Kollegen stellten die Hypothese auf, dass Mycophenolatmofetil (MMF) sicherer und langanhaltender wirkt als Cyclophosphamid – fanden das aber nur teilweise bestätigt.**

Die amerikanischen Forscher führten eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie durch, in der sie Cyclophosphamid und MMF miteinander verglichen. Sie nahmen 142 Patienten mit Sklerodermie-ILD in einem Durchschnittsalter von 52,3 Jahren aus 14 medizinischen Zentren in den USA auf. 105 (74%) davon waren Frauen. Die ersten systemischen Sklerosesymptome waren bei ihnen im Durchschnitt 2,6 Jahre vor Aufnahme in die Studie aufgetreten. Studienkriterien waren eine definierte Dyspnoe, eine beeinträchtigte Lungenfunktion und die Ergebnisse hochauflösender CT-Scans (HRCT). Ihre mittlere FVC betrug 66,6%, die totale Lungenkapazität (TLC) 65,8% und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) 54,0% des jeweils vorhergesagten Normalwertes. Die Ärzte führten folgende Behandlungen durch:

- 69 Patienten erhielten 24 Monate lang Mycophenolatmofetil (Targetdosis 2 x 1500 mg täglich)

- 73 Patienten nahmen 12 Monate lang orales Cyclophosphamid (Targetdosis 2 mg/kg täglich) ein, gefolgt von 12 Monaten Plazebo.

Der primäre Endpunkt bestand in der Veränderung der forcierten Vitalkapazität in Prozent des vorhergesagten Normalwertes (FVC%) im Verlauf von 24 Monaten. Die Forscher bestimmten diesen Wert mittels einer modifizierten Intent-to-treat-Analyse. In die primäre Analyse schlossen sie jeweils 63 Patienten der beiden Vergleichsgruppen ein, von denen akzeptable Basis-HRCT-Studien und mindestens ein Studienendpunkt vorlagen.

### Ergebnisse

Die Auswertung ergab, dass im Verlauf von 24 Monaten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der vorhergesagten FVC%-Normalwerte zwischen den beiden Vergleichsgruppen auftrat. In Post-hoc-Analysen, basierend auf einem zusammengefassten Modell ohne Adjustierung auf multiple Vergleiche, ergaben sich hingegen in beiden Gruppen signifikante Anstiege im Vergleich zu den Basiswerten. Nach 24 Monaten betrug die Verbesserung in Prozent des vorhergesagten FVC-Wertes 2,19% in der MMF-Gruppe und 2,88% in der Cyclophosphamidgruppe.

Häufigste Nebenwirkungen waren Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie. Die beiden letztgenannten traten signifikant häufiger in der Cyclophosphamidgruppe auf. Schwerwiegende, auf die Studienmedikation zurückzuführende Nebenwirkungen ereigneten sich häufiger in der Cyclophosphamidgruppe. 16 Patienten (11%) starben, davon fünf in der MMF-Gruppe. Die meisten starben an der progressiven ILD. Nur einen der Todesfälle führten die Prüfarzte auf die Studienmedikation zurück. Auch vorzeitige Studienabbrüche waren in der Cyclophosphamidgruppe häufiger als unter MMF (n = 32 vs. 20).

### FAZIT

Die Studienergebnisse verdeutlichen den potentiellen Wert von MMF und Cyclophosphamid für die Behandlung der Sklerodermie-ILD. Die Verbesserungen bei den gemessenen Effektivitätsparametern unterschieden sich nicht zwischen beiden Behandlungsgruppen. Nach Ansicht der Autoren ist die Aussage, dass MMF besser verträglich ist als das Vergleichspräparat, dadurch begrenzt, dass sie hier orales Cyclophosphamid einsetzten. Möglicherweise wäre intravenöses Cyclophosphamid sicherer und besser verträglich gewesen.

Dr. Volker Kriegeskorte, Buchloe