

Pneumologie

Therapie der idiopathischen Lungenfibrose – Licht am Horizont!

Thomas Geiser, Manuela Funke

Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Bern

Die idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) ist eine chronische Lungenerkrankung mit schlechter Prognose. Wirksame medikamentöse Therapieansätze haben bisher gefehlt. Zwei neue antifibrotische Substanzen erlauben nun, den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen und den Lungenfunktionsverlust zu bremsen.

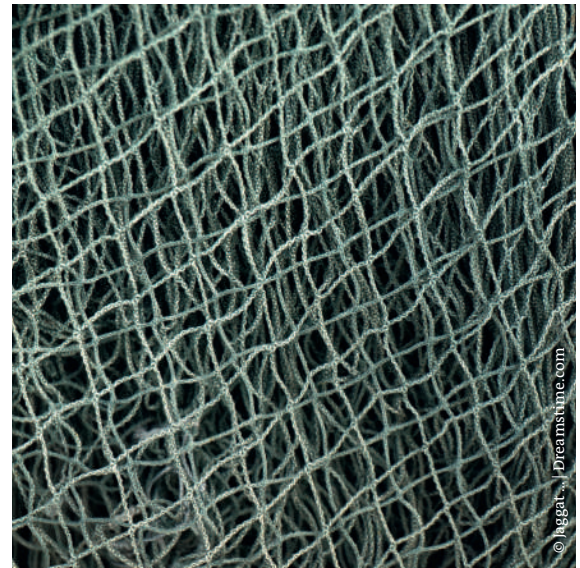
Bisher fehlten überzeugende Therapieansätze

Bei der Diagnose einer IPF stellte sich beim Patienten oft eine Verzweiflung, beim Arzt eine Frustration ein, da überzeugende Therapieansätze bisher fehlten. Das mittlere Überleben beträgt zwei bis vier Jahre und ist damit mit der Prognose eines malignen Tumors vergleichbar. Oft blieben nur die symptomreduzierende Dauersauerstofftherapie und in ausgewählten Fällen die Lungentransplantation, die dem Patienten angeboten werden konnten.

IPF tritt vor allem bei älteren Patienten auf und ist durch eine langsam zunehmende Anstrengungs-dyspnoe mit trockenem Husten gekennzeichnet. Lungenfunktionell steht eine restriktive Ventilationsbehinderung mit Diffusionseinschränkung und Belastungshypoxämie im Vordergrund. Auskultatorisch hört man oft Rasselgeräusche basal, welche an das Vorliegen einer IPF denken lassen sollten. Computertomographisch finden sich subpleural betonte, retikuläre Veränderungen mit Zunahme gegen basal und Ausbildung von Wabenmustern mit Traktionsbronchiektasen, typischerweise mit geringen oder fehlenden Milchglasveränderungen. Eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage wird in der Regel zur weiteren Abklärung durchgeführt. Bei typischer Klinik und Radiologie sowie Ausschluss anderer Ursachen einer interstitiellen Pneumopathie darf die Diagnose einer IPF auch ohne Lungengewebsbiopsie gestellt werden. Als Gold-Standard in der Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen gelten multidisziplinäre Boards mit Pneumologen, Radiologen und Pathologen, wie sie an spezialisierten Zentren regelmässig durchgeführt werden.



Thomas Geiser



Lange ging man davon aus, dass chronisch-entzündliche Veränderungen für die Entwicklung einer IPF verantwortlich sind. Entsprechend wurden anti-entzündliche Behandlungen eingesetzt. Neuere zell- und molekularbiologische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass vielmehr repetitive Mikroschädigungen des Lungenepithels mit Fibroblastenaktivierung und gestörter intraalveolärer Wundheilung zur Fibrosierung des Lungenparenchyms führen und die akute Entzündung bei der IPF höchstens eine Nebenrolle zu spielen scheint. So erwiesen sich die häufig eingesetzten Kortikosteroide als wirkungslos, sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Immunsuppressiva wie zum Beispiel Azathioprin. Auch spezifischere Antiinflammativa wie Interferon-gamma oder TNF-alpha-Inhibitoren zeigten keinen Effekt. Ebenso konnte auch kein Vorteil bei Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan), Antikoagulantien oder N-Acetylcystein nachgewiesen werden.

Therapiekonzept: Hemmung des fibrotischen Prozesses

Diese frustrierenden Erkenntnisse haben zu der Überzeugung geführt, dass vielmehr nach neuen Therapie-

konzepten gesucht werden muss, welche direkt den fibrotischen Prozess hemmen. Gefragt sind daher bei IPF nicht antiinflammatorische, sondern antifibrotische Substanzen, welche profibrotische Wachstumsfaktoren inhibieren und/oder antifibrotische Mediatoren stimulieren. In den letzten Jahren sind ein paar solche Substanzen entwickelt worden, von denen 2014 nun zwei aufgrund positiver klinischer Studien in den Vordergrund gerückt sind: Pirfenidon und Nintedanib.

In der ASCEND-Studie konnte gezeigt werden, dass das Fortschreiten der IPF mit Pirfenidon gebremst werden kann, was mit einem verzögerten Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC) dokumentiert wurde [1]. Als primärer Endpunkt und Verlaufsparmter hat sich bei IPF die Abnahme der FVC über die Zeit durchgesetzt, welche ein prognostischer Marker darstellt und bei IPF ohne Therapie durchschnittlich ca. 200 ml/Jahr beträgt. Frühere Resultate aus dem CAPACITY-Studienprogramm, die 2011 veröffentlicht wurden [2], gaben damals zu Diskussionen Anlass, da eine Studie mit Pirfenidon hinsichtlich des primären Endpunkts (FVC-Abnahme) positiv, eine andere mit vergleichbarem Studiendesign negativ ausgefallen war. Mit der plazebokontrollierten ASCEND-Studie, in welche 555 Patienten eingeschlossen und während 52 Wochen mit Pirfenidon behandelt wurden, konnten die positiven Resultate nun bestätigt werden [1]. Die Verträglichkeit von Pirfenidon ist in der Regel gut – Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinaler oder dermatologischer Natur (Phototoxizität), führen aber bei gutem Patientenmanagement selten zum Therapieabbruch. Pirfenidon (Esbriet®) ist bereits in über 30 Ländern zugelassen, inklusive der EU, und kann in der Schweiz über spezialisierte Zentren verschrieben werden.

Bei der zweiten Substanz, die bei Patienten mit IPF einen günstigen Effekt gezeigt hat, handelt es sich um den oralen Tyrosinkinasehemmer Nintedanib (Vargatef®). Nintedanib hemmt die Produktion der profibrotischen Faktoren VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor) und PDGF (Platelet Derived Growth Factor) [3]. 2014 wurde die INPULSIS-1- und INPULSIS-2-Studie publiziert, die – ähnlich wie Pirfenidon – eine Verlangsamung des Lungenfunktionsverlusts (FVC-Abnahme) und damit eine Verlangsamung der Krankheitsprogression zeigte [4]. Der Effekt von Nintedanib auf die Exazerbationshäufigkeit variierte in der INPULSIS-1- und der INPULSIS-2-Studie. Auch wenn die Studie ungenügend gepowert war, um statistisch signifikante Unterschiede in der Sterblichkeit zu erfassen, besteht ein Trend zu reduzierter Mortalität unter Nintedanib.

Als Nebenwirkung wird insbesondere Diarrhoe beschrieben, die allerdings mit Dosisanpassung von Nintedanib und Antidiarrhoika in der Regel gut behandelt werden kann. Nintedanib ist in der Schweiz zurzeit im Rahmen eines «Compassionate Use»-Programms über spezialisierte Zentren erhältlich.

Nach jahrelangem Warten und vielen enttäuschenden Studien stehen uns für die Therapie der IPF endlich zwei Substanzen zur Verfügung, die in der Schweiz hoffentlich bald die Zulassung erhalten werden. Viele Fragen sind aber noch offen und müssen mit weiteren Studien sorgfältig geklärt werden: Welche Patienten profitieren in erster Linie von diesen (nicht kostengünstigen) Therapieformen? Wann soll eine medikamentöse Therapie begonnen werden? Welches sind die geeigneten Verlaufsparmter zur Beurteilung eines Therapieerfolgs? Können spezifische Pirfenidon- oder Nintedanib-Responder definiert werden? Sind in ausgewählten Fällen Kombinationstherapien mit beiden Substanzen sinnvoll? Wie lange hält ein Therapieeffekt an? Um die Fragen beantworten zu können, ist der Einschluss der behandelten IPF-Patienten in Studien und Register von höchster Bedeutung.

Von einer Heilung der IPF sind wir weit entfernt – dennoch kann mit diesen beiden neuen Medikamenten mit gutem Gewissen von einem Durchbruch bei der IPF-Behandlung gesprochen werden, und es bleibt zu hoffen, dass weitere, antifibrotische Substanzen mit günstigem Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil folgen werden. Und, last but not least, diese neuen Therapiemöglichkeiten können nur zur Anwendung kommen, wenn bei der Konsultation in der Hausarztpraxis an diese Erkrankung gedacht wird und weitere Abklärungen beim Spezialisten in die Wege geleitet werden. Der Grundversorger spielt bei der Diagnostik eine zentrale Rolle – Anstrengungsdyspnoe mit Rasselgeräuschen basal muss nicht immer kardial bedingt sein, sondern kann auf eine fibrotische Lungenerkrankung hinweisen!

Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (ASCEND). King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. *N Engl J Med* 2014;370:2083–92.
- 2 Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. Noble P, Albera C, Bradford WZ, et al. *Lancet* 2011;377:1760–9.
- 3 Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. *N Engl J Med* 2011;365:1079–87.
- 4 Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis (INPULSIS). Richeldi L, du Bois R, Raghu G, et al. *N Engl J Med* 2014;370:2071–82.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Thomas Geiser
Direktor und Chefarzt,
Universitätsklinik für
Pneumologie, Inselspital
CH-3010 Bern
thomas.geiser[at]insel.ch