



ERS 2017

Idiopathische Lungenfibrose: eine oder mehrere Krankheiten?

Die Taxonomie der Lungenerkrankungen ist gegenwärtig generell in Diskussion. Damit drängt sich auch die Frage auf, ob es sich bei der idiopathischen Pulmonalfibrose überhaupt um eine eigenständige Erkrankung handelt.

Die Diagnose der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) hat sich über viele Jahre und durch viele Studien langsam herausgebildet. Prof. Dr. Bruno Crestani von der Universität Paris Diderot weist auf eine der ersten systematischen Beschreibungen der Erkrankung (damals noch kryptogene fibrosierende Alveolitis genannt) im Jahr 1980 hin.¹ In dieser, die Jahre 1955 bis 1973 umfassenden, Fallserie litten 30% der Betroffenen unter „Arthritis“ oder anderen immunologischen

Erkrankungen. Bei Patienten mit in der Lungenbiopsie nachgewiesener Fibrosierung lag das Fünf-Jahres-Überleben in dieser Publikation bei etwas unter 50%. Crestani: „Das ist auch ungefähr das Überleben, das wir heute noch sehen.“ Die Studie untersuchte auch die Zusammenhänge zwischen Patientenalter und Prognose und fand das schlechteste Outcome bei Patienten älter als 70 Jahre. Auch daran hat sich bis heute nichts geändert. Crestani: „Auch wenn diese Serie zweifellos Pa-

tienten enthielt, bei denen man heute keine IPF diagnostizieren würde, so kann man doch davon ausgehen, dass es sich zum Teil um eine IPF-Serie gehandelt hat.“

Das Konglomerat der Pathologien entwirren

Der Terminus idiopathische Pulmonalfibrose wurde in den USA geprägt. Ursprünglich umfasste er vier verschiedene Formen interstitieller Pneumonie sowie

eine Reihe weiterer Erkrankungen, alle mit unterschiedlicher Genese und Prognose.² Crestani: „Das sehen wir heute nicht mehr so.“ Allerdings war die „usual interstitial pneumonia“ (UIP) bereits Bestandteil dieses Krankheitsbildes. Im Jahr 2000 fand eine Studie in einer Serie von Patienten mit IPF nach damaligem Verständnis in 55% der Fälle eine UIP. Diese Patienten hatten mit einem Fünf-Jahres-Überleben von 43% und einem Zehn-Jahres-Überleben von 15% die schlechteste Prognose.³ „Das ist die Krankheit, die wir heute als IPF bezeichnen“, sagt Crestani. Im Gegensatz zu den UIP-Patienten waren in dieser Kohorte von den Patienten mit zellulärer nicht spezifischer interstitieller Pneumonie (NSIP) nach 10 Jahren noch alle am Leben. Im Vergleich dazu war die Prognose einer fibrotischen NSIP mit einem Zehn-Jahres-Überleben von 35% deutlich schlechter. Dies konnte in weiteren Studien bestätigt werden. Crestani: „NSIP kann man auch nicht als benigne Erkrankung bezeichnen.“

Die heute gültige Definition der IPF⁴ stammt aus dem Jahr 2011 und bezeichnet IPF als „spezifische Form einer chronischen, progressiv fibrosierenden interstitiellen Pneumonie unbekannter Ursache, die primär bei älteren Erwachsenen auftritt, auf die Lunge beschränkt bleibt und mit dem histopathologischen und/oder radiologischen Muster einer UIP assoziiert ist.“ Crestani weist auf einen wesentlichen Vorteil dieser Definition hin: **Für die Diagnose wird keine Biopsie mehr benötigt. Dafür gibt es Evidenz. Studiendaten zeigen, dass sich das Überleben von biopsisch diagnostizierten IPF-Patienten nicht vom Überleben jener Patienten unterscheidet, bei denen die Diagnose einer IPF allein radiologisch gestellt wurde⁵.** „Das legt zumindest nahe, dass wir mit beiden Methoden die gleiche Krankheit diagnostizieren.“

Klinische Diagnose der Histologie ebenbürtig

Die Diagnose wird in der Regel mittels hochauflösender CT (HRCT) gestellt, wobei die UIP durch einige besondere Charakteristika, allen voran ein „Honigwabenmuster“ (honeycombing) auffällt. Damit kann eine definitive Diagnose gestellt werden. Schwierig wird es, wenn das Bild nicht eindeutig ist. Crestani: „Dann benötigen wir eine Biopsie. Allerdings bi-



opsiere ich diese Patienten nicht gerne, und meine Patienten wollen auch keine Biopsie. Hier haben wir also Bedarf nach Verbesserungen. Interessante Ansätze, zum Beispiel auf Basis von Biomarkern, gibt es. Allerdings sind Studien dazu noch im Laufen.“ Generell zeigen Studiendaten, dass Kliniker IPF-Diagnosen zumindest so zuverlässig stellen, wie Radiologen oder Pathologen das können. Im Falle einer NSIP ist die diagnostische Trefferquote deutlich schlechter.⁶ Dass die aktuellen Diagnosekriterien gut sind, erkenne man, so Crestani, nicht zuletzt daran, dass man weltweit ein ähnliches Verhalten der Erkrankung und insbesondere eine vergleichbare Prognose findet.

Auch ein pathophysiologisches Modell der IPF wurde mittlerweile ausgearbeitet. „Alles beginnt mit der Alteration eines Typ-2-Pneumozyten. Wie es zu dieser Alteration kommen kann, ist nicht ganz geklärt, aber es werden mechanische, endogene und exogene Noxen verdächtigt, wobei unter Letzteren beispielsweise Tabakrauch, Viren und Bakterien in Frage kommen“, so Crestani. Die Voraussetzung für die Schädigung sind allerdings genetische Faktoren sowie das Alter. In dieser Situation beginnt der Pneumozyt unter anderem Cytokine, Chemokine, Lipide, Wachstumsfaktoren etc. auszuschütten, die letztlich zur Aktivierung, Migration und Proliferation von Fibroblasten führen. Es kommt zur Narbenbildung in der Lunge.⁷ „Wir wissen noch nicht alles, aber wir

haben ein gutes pathophysiologisches Modell für die IPF – was auch darauf hinweist, dass es sich hier um eine pathologische Entität handelt.“ Auch Risikogene sind mittlerweile bekannt. Die transkriptomische Signatur einer IPF-Lunge unterscheidet sich sowohl von gesunden Kontrollen als auch von einer NSIP. Auf dieser Basis besteht Hoffnung, dass eine Abgrenzung der IPF von anderen Erkrankungen wie der hypersensitiven Pneumonitis anhand von Biomarkern möglich werden könnte.

Und nicht zuletzt weist Crestani auf die beiden zugelassenen Therapien hin, für die man nicht nur die Wirksamkeit demonstrieren konnte,^{8, 9} sondern für die man auch ausgearbeitete pathophysiologische Konzepte hat. Pirfenidon hat antifibrotische und entzündungshemmende Eigenschaften und reduziert unter anderem die Akkumulation von Entzündungszellen und die Fibroblastenproliferation. Im Gegensatz dazu ist Nintedanib ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der unter anderem den Rezeptor für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) blockiert.

bleibt es auch in Zukunft bei einer einzigen IPF-Diagnose?

Es sei allerdings, so Crestani, gut möglich, dass sich das Konzept der IPF in den kommenden Jahren dahingehend verändern wird, dass man zur Definition unterschiedlicher Subtypen kommt oder dass

weitere Erkrankungen in die IPF-Definition einbezogen werden. Zu Subtypen der Erkrankung könne man beispielsweise über die Erforschung der genetischen Hintergründe gelangen. Allerdings habe sich bereits gezeigt, dass die Verursacher einer familiären IPF die gleichen Gene sind wie bei der spontanen Erkrankung.¹⁰ Eine andere potenzielle Subgruppe sind IPF-Erkrankungen mit definierter Grundkrankheit. Nach aktueller Definition schließt eine Grundkrankheit eine IPF-Diagnose aus. Entwickelt ein Patient mit rheumatoider Arthritis eine von einer IPF nicht zu unterscheidende Lungenerkrankung, so spricht man nicht von einer IPF, sondern von einer RA-ILD. Aktuelle Ergebnisse der französischen TRANSLATE-Studie zeigten jedoch zur allgemeinen Überraschung, dass bei Patienten mit RA-ILD die gleichen Mutationen gefunden werden wie bei familiärer oder spontaner IPF.¹¹ Auch die Prognose der RA-ILD mit UIP-Muster ist mit einer IPF vergleichbar.¹² „Ich bin allerdings der Ansicht, dass

das unterschiedliche Erkrankungen sind, zwischen denen es gewisse Überschneidungen gibt,“ erklärte Crestani. „Es wird uns nicht weiterbringen, wenn wir alle fibrotischen Lungenerkrankungen in einen Topf werfen.“ ■

Bericht: **Reno Barth**

■07

Quelle:

State of the Art Session „Interstitial Lung Disease and Pulmonary Vascular Diseases“, ERS International Congress, 12. September 2017, Mailand

Literatur:

1 Turner-Warwick M et al.: Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980; 35(8): 593-9 2 Katzenstein AL, Myers JL: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(4 Pt 1): 1301-15 3 Travis WD et al.: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial

pneumonia. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24(1): 19-33 4 Raghu G et al.: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(6): 788-824 5 Mogulkoc N et al.: Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(1): 103-8 6 Walsh SL et al.: Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(7): 557-65 7 Selman M, Pardo A: Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis: an integral model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(10): 1161-72 8 King TE Jr et al.: A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22): 2083-92 9 Richeldi L et al.: Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22): 2071-82 10 Evans CM et al.: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Genetic Disease That Involves Mucociliary Dysfunction of the Peripheral Airways. *Physiol Rev.* 2016; 96(4): 1567-91 11 Juge PA et al.: Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017; 49(5) 12 Kim EJ et al.: Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2010; 35(6): 1322-8

PHARMA-NEWS

Ultibro® Breezhaler®

Weniger schwere Exazerbationen durch korrekte Anwendung

Im „wahren“ Leben treten bei der Handhabung von Inhalatoren mehr Fehler auf als in klinischen Studien. Eine nicht korrekte Inhalation kann die Deposition des Wirkstoffes beeinflussen und damit das Therapieergebnis bei COPD beeinträchtigen. Die Fehlerquote bei der Anwendung eines Inhalators ist daher von entscheidender Bedeutung.

Ultibro® Breezhaler® wird im Alltag von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ohne kritische Fehler – definiert als Fehler, die die Deposition des Wirkstoffes gefährden könnten – angewendet. Das zeigt eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie zur Anwendung der sechs am häufigsten für die COPD-Therapie verordneten Inhalatoren. Es beteiligten sich 212 Allgemeinmediziner und 50 Pulmologen. Sie beobachteten insgesamt 2935 Patienten bei der Inhalation, ohne diese zu be-

einflussen, und bewerteten die Inhalatoranwendung anhand von Fragebögen.

Die Quote kritischer Anwendungsfehler lag bei Ultibro® Breezhaler® bei 15,4% und damit niedriger als bei Diskus® (21,2%), HandiHaler® (29,3%), Turbohaler® (32,1%), bei pMDI (43,8%) und bei RespiMat® (46,9%).¹

Kritische Anwendungsfehler waren mit der Anzahl schwerer Exazerbationen in den vorangegangenen drei Monaten assoziiert. Im Vergleich mit Patienten ohne kritischen Anwendungsfehler waren in diesem Zeitraum unter Patienten mit mindestens einem kritischen Anwendungsfehler bei doppelt so vielen Personen schwere Exazerbationen aufgetreten (3,3% vs. 6,9%).

Die Auswertung ergab, dass Patienten mit kritischen Fehlern weniger Inhalatortraining erhalten hatten, die Gebrauchsanweisung

weniger genau studiert hatten, bei der Wahrnehmung der Effizienz schlechter abschnitten und eine geringere Adhärenz aufwiesen. Schwere Exazerbationen waren signifikant assoziiert mit kritischen Fehlern, mit einer Asthmanamnese, mit der COPD-Dauer, mit dem Alter und mit der Adhärenz. ■

Nähere Informationen:

Dr. **Ewald Gingl**

E-Mail: ewald.gingl@novartis.com

Literatur:

1 Molimard M et al.: *Eur Respir J* 2017; 49: 2601794

**Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung von
Novartis Pharma GmbH**

Fachkurzinformation siehe Seite 28 | AT1705649754
Datum der Erstellung: Mai 2017