

## Idiopathische Lungenfibrose – Teil 2: Therapie

H. Lode, R. Erbes, M. Raffenberg

Pneumologische Klinik I (Infektiologie und Immunologie), Zentralklinik Emil von Behring, Department Heckeshorn

Eine wissenschaftliche und klinisch belegte effektive Therapie der idiopathischen Lungenfibrose existiert nicht. Behandlungen mit Kortikoiden allein oder in Kombination mit unterschiedlichen zytotoxischen Substanzen werden zwar häufig eingesetzt, aber diese Therapie ist weitgehend ungesichert und beruht nicht auf randomisierten plazebokontrollierten klinischen Studien. Die Ursachen für das erhebliche Defizit von überzeugenden klinischen Studien sind vielfältig. Ein wichtiger Faktor ist die insgesamt sehr niedrige Inzidenz der idiopathischen Lungenfibrose, weitere Faktoren sind die vielfach unterschiedlichen diagnostischen Kriterien und auch der Mangel an eindeutig validierten primären Endpunkten sowie Erfolgskriterien. Eine internationale Konsensuskonferenz, bestehend aus nordamerikanischen und europäischen Experten (1), hat daher Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose vorwiegend auf der Basis klinischer Erfahrungen und Expertenmeinungen erarbeitet. Fortschritte hinsichtlich der Pathogenese der Lungenfibrose haben neuerdings zu einer vermehrten Entwicklung auch von antifibrotisch wirksamen Substanzen und anderen zusätzlichen Behandlungsmöglichkeiten neben den Kortikosteroiden und den immunsuppressiv wirkenden Substanzen geführt (2).

### Alleinige Kortikosteroidtherapie

Die alleinige Kortikosteroidbehandlung war in den letzten 50 Jahren der bei weitem führende pharmakologische Ansatz. Prospektive kontrollierte klinische Studien wurden hinsichtlich dieser Therapie jedoch niemals durchgeführt, und die zahlreichen begrenzten klinischen Untersuchungen haben zumeist nicht die unterschiedlichen Formen der interstitiellen Lungenerkrankungen differenziert (3,4). Bei Ausschluss anderer Formen der interstitiellen Lungenerkrankungen mit höherer Sensibilität gegenüber einer Steroidbehandlung kommt die Mehrzahl der Autoren zu der Auffassung, dass Patienten mit einer idiopathischen Lungenfibrose nur in 10 bis 20% auf eine derartige Therapie ansprechen. Diese sehr niedrige und nicht vorhersehbare Erfolgsrate einer alleinigen Kortikosteroidtherapie hat manche Experten veranlasst, insbesondere bei alten Patienten mit der Einleitung einer Therapie zurückhaltend zu sein. Insbesondere bei nicht ausgeprägten Symptomen und einer stabilen pulmonalen Befundkonstellation über einen längeren Zeitraum erscheint ein abwartendes Verhalten durchaus sinnvoll. Allerdings muss darauf verwiesen werden, dass in einer älteren Studie bei Patienten mit einer gesicherten idiopathischen Lungenfibrose (IPF) keiner der Patienten ohne Behandlung eine klinische Besserung aufwies (5).

### Immunsuppressive Therapie

Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Cyclophosphamid wurden in der Vergangenheit bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose eingesetzt, soweit sie auf Kortikosteroide nicht

ansprechen oder bedeutsame Unverträglichkeitsreaktionen mit dieser Behandlung aufwiesen. Häufig wurde auch eine Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und immunsuppressiven Substanzen vorgenommen. Azathioprin wurde bisher vorwiegend als Kortikosteroid-Ersatzbehandlung oder bei mangelndem Ansprechen auf Kortikosteroide eingesetzt. In unkontrollierten Studien wurden vereinzelt positive Ergebnisse mitgeteilt (6). Die Kombination von Azathioprin mit Kortikosteroiden erbrachte eine mäßige Verbesserung und ein verlängertes Überlebensintervall bei einigen Patienten in einer doppelblinden kontrollierten Studie (7).

Cyclophosphamid erzielte bei unterschiedlichen therapeutischen Anwendungsformen (u.a. als hochdosierte intravenöse Pulstherapie) keine überzeugenden oder verbesserten Ergebnisse gegenüber Kortikosteroiden. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass diese Substanz zumeist nur bei Patienten mit mangelndem Behandlungserfolg durch andere Therapieansätze vorwiegend im Endstadium der Erkrankung eingesetzt wurde. Ein weiterer Vorbehalt gegenüber Cyclophosphamid besteht allerdings auch in der erheblichen Toxizität dieser Substanz.

**kurzgefasst:** Therapieempfehlungen basieren aus Mangel an randomisierten, plazebokontrollierten Studien auf Expertenmeinungen. Üblich ist die Kortikosteroidtherapie. Seltener eingesetzte Immunsuppressiva sind Azathioprin und Cyclophosphamid.

### Mögliche alternative Behandlungsansätze

Mögliche zukünftige Therapieansätze bei der idiopathischen Lungenfibrose vom Typ der »usual interstitial pneumonia« (UIP) sollten auf folgenden Mechanismen beruhen: Substanzen mit inhibitorischen Wirkungen auf Zytokine, Proteasen, Oxidantien oder auf fibroblastische Wachstumsfaktoren. Weitere Alternativen sind antifibrotisch wirkende Substanzen, möglicherweise Diätmodifikationen, verbesserter intrapulmonaler Transport von Substanzen mittels Liposomen, Diphosphonate, Antioxidanzien, Inhibitoren der leukozytären Integrine und genterapeutische Ansätze (1). Mögliche immunsuppressive Substanzen wie Cyclosporin A, Penicillamin, Methotrexat oder Chlorambucil werden aus unterschiedlichen Aspekten nicht als sinnvolle Substanzen beurteilt.

Colchicin behindert die Kollagenbildung und moduliert das extrazelluläre Milieu im Tierexperiment; darüber hinaus supprimiert diese Substanz die Freisetzung von durch Alveolarmakrophagen gebildete Wachstumsfaktoren und Fibronectin im In-vitro-Kulturrexperiment. In einer kontrollierten Studie erwies sich Colchicin als vergleichbar wirksam wie Kortikosteroide, und die Unverträglichkeitsreaktionen waren vergleichsweise geringer (8). Eine orale Colchicindosis von 0,6mg ein- oder zweimal täglich kann daher als eine allfällige Alternativtherapie bzw. Anfangstherapie durchaus eingesetzt werden. Größere kontrollierte Studien auch zur Kombination von Colchicin mit immunsuppressiven Substanzen stehen allerdings noch aus.

**Tab. 1** Behandlung der Lungenfibrose.

Kortikosteroidtherapie (Prednison oder Äquivalente):

0,5 mg/kg Körpergewicht (LBW\*) pro Tag oral über 4 Wochen, dann 0,25 mg/kg (LBW) pro Tag über 8 Wochen, dann reduzieren bis 0,125 mg/kg pro Tag oder 0,25 mg/kg jeden zweiten Tag.

Plus

Azathioprin:

2–3 mg/kg Körpergewicht (LBW) pro Tag bis zu einer Maximaldosis von 150 mg pro Tag oral. Die Dosierung sollte mit 25–50 mg pro Tag beginnen und mit 25 mg alle 7 bis 14 Tage gesteigert werden, bis die Maximaldosis erreicht ist.

\*LBW: lean body weight

Neuere antifibrotisch wirksame Substanzen werden zur Zeit in unterschiedlichen Phasen der Entwicklung untersucht und umfassen Pirfenidon, Interferon  $\gamma$ , Interferon  $\beta$ , Relaxin, Halfuginon, Suramin, Prostaglandin PGE<sub>2</sub> sowie ACE-Inhibitoren. – Insbesondere Pirfenidon mit einer in vitro nachgewiesenen inhibitorischen Wirkung auf die Proliferation von Lungenfibroblasten, verminderter extrazellulärer Matrixproduktion sowie reduzierter »transforming growth factor  $\beta$ « (TGF  $\beta$ )-stimulierter Kollagensynthese hat in einer offenen Studie günstige Ergebnisse erbracht (9).

Auch Antioxidanzien werden diskutiert, da hinsichtlich der epithelialen Schädigung bei der idiopathischen Lungenfibrose Sauerstoffradikale als ungünstige Mediatoren beteiligt sind. Substanzen wie Glutathion, Taurin, Niacin oder auch hochdosiert N-Acetylcystein werden in diesem Zusammenhang zumindest als ergänzende Therapie vorgeschlagen (10).

**kurzgefasst:** Neuere Substanzen mit inhibitorischer Wirkung auf inflammatorische und fibrotisch wirkende Mediatoren werden gegenwärtig in allen Phasen der Entwicklung untersucht.

## Behandlungsempfehlungen

Bevor eine Therapie der idiopathischen Lungenfibrose eingeleitet wird, sollte eine eindeutige Verschlechterung des Krankheitsbildes orientiert an klinischen, radiologischen und funktionellen Kriterien über einen Zeitraum von 3–6 Monaten vorliegen. Die möglichen Behandlungskomplikationen, insbesondere bei Patienten über 70 Jahre, müssen gegenüber den zu erreichenden begrenzten Therapieerfolgen kritisch abgewogen werden.

Da keine evidenzbasierte Datenlage vorhanden ist und die alleinige Kortikosteroidtherapie in der Vergangenheit nur bei 10–20% der Patienten erfolgreich war, wird heute ein kombiniertes Therapieschema als Anfangsbehandlung vorgeschlagen (Tab. 1). Diese besteht aus einer Kortikosteroidtherapie zusammen mit Azathioprin. Die Dosierung der Kortikosteroide wird innerhalb von 12 Wochen langsam reduziert, die Azathioprin-Dosis hingegen über 2 bis 4 Wochen auf Maximaldosis von 150 mg täglich gesteigert. Azathioprin kann bei mangelnder Verträglichkeit durch Cyclophosphamid in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht täglich ersetzt werden bis zu einer Maximaldosis von 150 mg täglich oral. Auch hier soll die Cyclophosphamidtherapie mit 25 bis 50 mg täglich beginnen und in 25-mg-Schritten alle 7 bis 14 Tage bis zur Maximaldosis gesteigert werden.

**Tab. 2** Ergänzende Maßnahmen und Pflege bei Patienten mit Lungenfibrose.

Anleitung

- Aufklärung des Patienten über den Krankheitsverlauf
- Rehabilitation: Körperbewegung (Sportprogramme)
- unterstützende Ernährungsempfehlungen (Umgang mit Hyperglykämie und Gewichtszunahme durch Kortikosteroide)
- Umgang mit Mutlosigkeit/Depression
- Husten und/oder hyperreaktive Bronchien bedürfen möglicherweise einer Spezialbehandlung
- O<sub>2</sub>-Therapie – Überlegung einer transtrachealen O<sub>2</sub>-Gabe
- pulmonale Hypertension – Rechtsherzversagen – vorsichtige Dosierung von Diuretika
- Wachsamkeit gegenüber opportunistischen Infektionen
- empfohlene Impfungen verabreichen

## Prognose

Hinsichtlich des unterschiedlichen therapeutischen Ansprechens und der Prognose der idiopathischen Lungenfibrose muss auf folgende, prognostisch eher günstig zu bewertende Befunde hingewiesen werden:

- Alter (< 50 Jahre)
- weibliches Geschlecht
- kürzere symptomatische Periode ( $\leq$  1 Jahr) mit weniger Dyspnoe
- relativ gut erhaltene Lungenfunktion
- Milchglasveränderungen und retikuläre Verdichtungen im hochauflösenden Computertomogramm
- Erhöhter proportionaler Lymphozytenanteil (20 bis 25%) in der bronchoalveolären Lavage
- Günstiges Ansprechen oder stabilisierte Krankheit 3 bis 6 Monate nach der initialen Kortikosteroidtherapie

## Dauer der Therapie

Ein Ansprechen dieser Behandlung kann häufig erst nach drei und mehr Monaten erwartet werden. Aus diesem Grunde sollte die kombinierte Behandlung mindestens über 6 Monate erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt sollte bei einem stabilen oder verbesserten Zustand die Therapie in gleicher Dosierung weiter fortgeführt werden; ist es allerdings zu einer Verschlechterung gekommen, sollte die Kortikosteroiddosis weiter gegeben werden und zusätzlich auf Cyclophosphamid statt Azathioprin gewechselt werden. In dieser Situation sollten jedoch auch die Lungentransplantation oder andere alternative Therapieformen (siehe oben) überlegt werden (1).

## Lungentransplantation

Die einseitige Lungentransplantation ist heute die bevorzugte operative Transplantationsmaßnahme. Patienten mit progressiver Lungenfunktionseinschränkung, vermehrtem Sauerstoffbedarf und radiologischer Verschlechterung sollten frühzeitig auf die Transplantationsliste aufgenommen werden, soweit nicht die üblichen Kontraindikationen (z.B. hohes Alter) dagegen sprechen.

## Ergänzende Maßnahmen

Allgemeine erläuternde und pflegerische Maßnahmen sind besonders bei Lungenfibrose-Patienten notwendig und hilfreich (Tab.2).

**kurzgefasst:** Aktuelle medikamentöse Behandlungsempfehlung ist eine Kortisontherapie in Kombination mit Azathioprin für zunächst ein halbes Jahr und bei Erfolg Therapiefortführung. Bei Zustandsverschlechterung ist eine alternative zytotoxische oder eine Behandlung mit neueren antifibrotisch wirksamen Substanzen zu erwägen.

## Fazit

Insgesamt ist die Evidenz-basierte Datenlage zu einer rationalen Therapie der idiopathischen Lungenfibrose unzureichend. Wegen der Seltenheit dieses Krankheitsbildes ist auch in absehbarer Zeit von einer Änderung dieser Situation nicht auszugehen. Allerdings empfiehlt die Mehrzahl der Experten heute im Gegensatz zu der bisherigen Auffassung, dass dieses Krankheitsbild möglichst von Beginn an in kombinierter Form mit Kortikosteroiden und Azathioprin behandelt werden sollte. Zahlreiche neue, antifibrotisch wirkende Substanzen werden in naher Zukunft hoffentlich auch klinisch verfügbar sein, sodass möglicherweise in Zukunft bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden können.

## Literatur

- 1 American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664
- 2 Freudenberger T, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Olivieri D, du Bois RM (edit.). Eur Respir Mon 2000; 14: 79-95
- 3 Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 1976; 69: 43-47
- 4 Stack BH, Grant IW, Irvine WJ et al. Idiopathic diffuse interstitial lung disease: A review of 42 cases. Am Rev Respir Dis 1965; 92: 939-948
- 5 Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. N Engl J Med 1978; 298: 801-809
- 6 Cegla UH. Treatment of idiopathic fibrosing alveolitis: Therapeutic experiences with azathioprine-prednisolone and p-penicillamine-prednisolone combination therapy. Schweiz Med Wschr 1977; 107: 185
- 7 Raghu GW, Depaso J, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, Hutchinson J, Pardee NE, Winterbauer RH. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 291-296
- 8 Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM, DeRemee RA and Members of the Lung Study Group. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 220-225
- 9 Mason RJ, Schwarze MJ, Hunninghake GW, Musson RA. Pharmacological therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1771-1777
- 10 Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1897-1901

## Korrespondenz

Prof. Dr. H. Lode  
Pneumologie I, Zentralklinik Emil von Behring  
Department Heckeshorn  
Zum Heckeshorn 33  
14109 Berlin  
E-Mail: haloheck@zedat.fu-berlin.de

## Idiopathische Lungenfibrose – Teil 3: Der konkrete Fall

**Anamnese:** Ein 71-jähriger Patient wurde vom Hausarzt wegen persistierender Pneumonie zugewiesen. Unter wechselnder antibiotischer Therapie kam es zu einer **Progredienz der Belastungsdyspnoe** und des **trockenen Hustens**. Der Patient hatte in den letzten 3 Monaten 7 kg Gewicht verloren. Aus der früheren Anamnese waren eine koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck, ein Schlaganfall und ein Arteria-carotis-interna-Bypass zu eruiieren. Der Patient war Exraucher (30 Packungsjahre) und seit 13 Jahren Rentner. Beruflich war er in Logistik und Einkauf tätig gewesen, Belastungen durch weitere inhalative Noxen bestanden nicht. Die Medikation bei Aufnahme bestand aus ASS 100 und Amlodipin.

**Untersuchungen:** **Auskultatorisch** bestanden seitengleiches Vesikulärratmen und beiderseits basales Knistern. Die Atemfrequenz lag bei 21 pro Minute. Das **Thorax-Röntgenbild** zeigte eine peripher und in den Untergeschossen betonte feinnetzige und teilweise kleinvabige interstitielle Zeichnungsmehrung (vergleichbar der Abb. 1 des Beitrages zur Diagnostik, s. S. 396). Im **hochauflösenden CT** fand sich subpleu-

ral und in den Untergeschossen betont eine feinnetzige Zeichnung (vergleichbar der Abb. 2 des Beitrages zur Diagnostik). Die **Lungenfunktionsprüfung** zeigte eine restriktive Ventilationsstörung, die totale Lungenkapazität war auf 72% des Normwertes, der **Gastransferfaktor** (Verhältnis DCLO/VA) auf 58% reduziert. In der **Ruhe-Blutgasanalyse** lag bei einem Sauerstoffpartialdruck von 60 mmHg eine respiratorische Partialinsuffizienz vor. In der **Spiroergometrie** fiel der Sauerstoffpartialdruck um 15 mmHg, die bereits in Ruhe erhöhte arterioalveoläre Sauerstoffdifferenz von 38 mmHg stieg auf 61 mmHg unter maximaler Belastung, die Belastung wurde wegen Dyspnoe abgebrochen. Die **klinisch-chemischen Untersuchungen** (Rheumafaktor, präzipitierende Antikörper, ANA, ANCA, ACE) waren unauffällig. In der **bronchaleveolären Lavage** fanden sich 24% Granulozyten, 6% Lymphozyten und 70% Makrophagen. Bei der **Bronchoskopie** zeigte sich endobronchial ein unauffälliger Befund, die **transbronchiale periphere Biopsie** war nicht richtungweisend. Die mittels minimalinvasiver Thoraxchirurgie durchgeführte **Keilexzision** im linken Ober- und Unterebenen zeigte **histologisch** eine deut-

lich ausgebildete interstitielle Lungenfibrose (UIP) in beiden Exzisaten.

**Therapie und Verlauf:** Eine Therapie mit **Prednisolon** (0,5 mg/kg) und **Azathioprin** in ansteigender Dosierung (bis 2 mg/kg) wurde eingeleitet. Die Verlaufskontrolle nach 3 Monaten zeigte eine gute Therapieverträglichkeit, jedoch keine radiologische oder lungenfunktionelle Veränderung. Die Therapie wurde zunächst fortgesetzt. Bei der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten hatte die Belastungsdyspnoe zugenommen. Die restriktive Ventilationsstörung war zwar unverändert, der Gastransfer jedoch zunehmend eingeschränkt. Das medikamentöse Therapieregime wurde daher jetzt auf **Prednison** und **Cyclophosphamid** umgestellt.

**Prognose:** Bei einem jüngeren Patienten wäre auch die Aufnahme auf eine Lungentransplantationsliste zu erwägen. Aufgrund des **bisherigen Therapieverlaufes** und des **Patientenalters** ist insgesamt von einer eher schlechten Prognose auszugehen.

Prof. Dr. H. Lode, Dr. R. Erbes, Berlin