

Was bringen neue Therapien für Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose?

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine schwere Lungenkrankheit mit schlechter Prognose. Am Kongress der European Respiratory Society in London wurden mehrere Studien präsentiert, wonach sowohl das Antifibrotikum Pirfenidon als auch der Tyrosinkinasehemmer Nintedanib den fortschreitenden Verlust der Lungenfunktion verzögern können.

Susanne Kammerer

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist definiert als spezifische Form einer chronischen, progressiven, fibrosierenden, interstitiellen Pneumonie unbekanntes Ursprungs. Sie gilt als seltene Krankheit. Ob die IPF tatsächlich so selten ist, wird mittlerweile von Pneumologen bezweifelt: «Wir haben die Häufigkeit dieses Krankheitsbildes bislang grob unterschätzt – vermutlich

genfunktion um etwa 50 Prozent. Am Kongress der European Respiratory Society in London wurden mehrere Studienanalysen vorgestellt, die den Nutzen dieser Behandlungen für den Patienten bestätigen.

Was bringt eine frühe Therapie mit Pirfenidon?

Bei der Einteilung der Patienten mit Lungenfibrose hat sich das Gap Risk Assessment System (<https://www.acponline.org/journals/annals/extras/gap/>) etabliert, in das Geschlecht, Alter und zwei Lungenfunktionsparameter eingehen. Man unterscheidet drei Stufen: GAP I, II und III. Sie gehen mit einer Einjahresmortalität von 6, 16 beziehungsweise 39 Prozent einher. Eine Behandlung mit Pirfenidon wird oft erst gestartet, wenn die Lungenfunktion um 80 Prozent der vorhergesagten forcierten Vitalkapazität (FVC) gefallen ist oder wenn das GAP-Stadium II erreicht wurde.

Um zu untersuchen, ob Patienten von einer früheren Behandlung profitieren, wertete man Patientendaten der Follow-up-Studie RECAP aus. Sie ist eine Fortsetzung der CAPACITY-Studien, in welche Patienten mit GAP Stadium I aufgenommen wurden und Pirfenidon oder Placebo erhalten hatten (1). Patienten mit Pirfenidon wiesen hier eine langsamere FVC-Abnahme auf im Vergleich zu den Patienten mit Placebo

(2,2% vs. 3,5%). In der Verlängerungsstudie RECAP verglich man GAP-I-Patienten, die initial Placebo erhielten und erst in RECAP auf Pirfenidon umgestellt wurden, mit Patienten, die von Anfang an Pirfenidon erhalten hatten. Insgesamt begannen 144 Patienten die Verlängerungsstudie. 71 von ihnen hatten zuvor bereits Pirfenidon, 73 Placebo erhalten.

Nachdem die ehemaligen Placebopatienten in RECAP auf Pirfenidon umgestellt worden waren, passte sich ihr FVC-Rückgang demjenigen der Pirfenidongruppe an: Die Lungenfunktion sank im Zeitraum von 180 Wochen jährlich um 4,5 beziehungsweise 3,9 Prozent. «Dieses Ergebnis unterstützt das Konzept der frühen Behandlung mit Pirfenidon bereits im Stadium GAP I, um den Funktionsverlust der Lunge hinauszuzögern, da der Behandlungsvorteil über 180 Wochen besteht», erklärte Dr. Paul W. Noble. Cedars Sinai Hospital, Los Angeles.

Altersunabhängiger Behandlungseffekt

Die Daten der drei Zulassungsstudien (CAPACITY 004 und 006, ASCEND 016) wurden in einer einzigen Analyse erneut ausgewertet, um den Einfluss von Faktoren wie Alter oder Geschlecht auf die Wirksamkeit des Pirfenidons zu untersuchen (2). Hier zeigte sich, dass Patienten jeglichen Alters etwa gleichermassen von der Behandlung mit Pirfenidon profitieren (ausgewertet wurden die drei Altersgruppen < 65, 65–74 und ≥75 Jahre). Frauen profitierten ebenso wie Männer. Zudem war der Behandlungseffekt des Pirfenidons in der Analyse unabhängig von der Lungenfunktion zu Studienbeginn. «Bereits nach 3-monatiger Behandlung mit Pirfenidon spalteten sich die Kurven auf, und die Pirfenidongruppe hatte

Die Häufigkeit der IPF wird vermutlich unterschätzt.

wird künftig 1 von 100 Menschen an einer Lungenfibrose versterben», so Dr. Toby Maher vom Herz-Lungenzentrum Royal Brompton & Harefield, London. Laut ihm ist die IPF eine Erkrankung des älteren weissen Mannes: Die meisten Patienten sind zwischen 50 und 80 Jahren alt. Darum sollte bei allen älteren Männern mit unerklärbarer chronischer Dyspnoe, häufig begleitet von Husten, von einer IPF ausgegangen werden, wenn zusätzlich ein bibasilares inspiratorisches Rasselgeräusch vorliegt. Ein weiteres typisches Zeichen seien Trommelschlegelfinger. Seit der Zulassung von Pirfenidon (Esbriet®) und Nintedanib (Ofev®) kann zumindest die Progression der Erkrankung verlangsamt werden: Beide Substanzen bremsen den Verlust der Lun-

einen geringeren Abfall der Lungenfunktion im Vergleich zu Plazebo», erklärte Noble bei der Vorstellung der Daten.

Langfristige Wirkungen von Nintedanib

Langfristig positiv wirkte sich auch die Behandlung mit Nintedanib aus. Dies zeigten Daten der offenen Nachbeobachtungsstudien des INPULSIS®-Programms, die einen Behandlungszeitraum mit Nintedanib von drei Jahren umfassen (3). Der FVC-Abfall war

Möglicherweise könnten auch Statine bei IPF nützlich sein.

bei denjenigen Patienten, die in der INPULSIS®-ON-Studie weiter mit Nintedanib behandelt wurden, zwischen Studienstart und Woche 48 sowie zwischen Woche 48 und Woche 96 vergleichbar mit demjenigen, der in der INPULSIS®-Studie beobachtet wurde. Der Behandlungseffekt blieb also drei Jahre lang erhalten. «Dieser positive Effekt auf den Krankheitsverlauf bleibt bestehen, und es sind keine neuen Sicherheitsbedenken aufgetreten. Dies gibt uns eine noch grössere Behand-

lungssicherheit», bestätigte Prof. Bruno Crestani, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris.

Auch in INPULSIS®-ON hatte die Substanz über bis zu 51 Monate ein akzeptables Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Am häufigsten kam es zu Durchfall, der bei den meisten Patienten beherrscht werden konnte.

Statine: Haben sie auch bei IPF einen Stellenwert?

Über die Lipidsenkung hinaus weisen Statine eine antiinflammatorische und antioxidative Wirkung auf. Doch könnten sich diese in der Kardiologie geschätzten sogenannten pleiotropen Effekte auch auf den Verlust der Lungenfunktion bei Patienten mit IPF positiv auswirken? Dies wurde in einer Post-hoc-Subgruppenanalyse der Patientendaten untersucht, die in den INPULSIS®-Studien zusätzlich zu Nintedanib Statine erhalten hatten oder nicht (4). Insgesamt konnten die Daten von 312 Patienten, die Statine einnahmen (davon 192 in der Nintedanib- und 120 in der Plazebogruppe) mit 749 Patienten ohne Statineinnahme (davon 446 in der Nintedanib- und 303 in der Plazebogruppe) verglichen werden. Patienten, die Statine einnahmen, waren älter, zudem wies ein

höherer Anteil eine kardiovaskuläre Komorbidität auf. Trotz dieser ungünstigen Voraussetzungen war ihr FVC-Rückgang geringer und betrug $-78,9$ ml und $-187,6$ ml/Jahr bei Patienten unter Nintedanib beziehungsweise Plazebo. Die Lungenfunktion fiel bei Patienten ohne Statineinnahme stärker ab ($-237,9$ vs. $-127,9$ ml/Jahr). Der absolute Behandlungseffekt des Nintedanibs war jedoch in beiden Gruppen gleich. Die Studienautoren empfehlen, dem Einfluss von Statinen auf die Progression der IPF in prospektiven Studien nachzugehen. ❖

Susanne Kammerer

Literatur:

1. Noble PW et al.: Benefit of treatment with pirfenidone (PFD) persists over time in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) with limited lung function impairment. ERS 2016, Abstract 1809.
2. Day B et al.: Annual rate of FVC decline with patients with IPF treated with pirfenidone: pooled analysis from 3 pivotal studies. ERS 2016, Abstract 1810.
3. Crestani B et al.: Long-term treatment with nintedanib in patients with IPF: an update from INPULSIS®-ON. ERS 2016, Abstract 4960.
4. Kreuter M et al.: Effect of baseline statin use on benefit of nintedanib. ERS 2016, Abstract 4962.

Quelle: Sessions «IPF Treatment I» und «IPF Treatment II» anlässlich des 26. Jahreskongresses der European Respiratory Society (ERS), 5. September 2016 in London.