

# ***SONDERDRUCK***

**Patientenverständliche  
Kurzfassung der neuen  
Leitlinien von 2017 über  
medikamentöse Therapien  
der idopathischen pulmo-  
nalen Fibrose (IPF)**

***Zusammen leuchten wir  
heller!***

## SONDERDRUCK

### der Leitlinie zur IPF für Betroffene und deren Angehörige

Liebe Leser, liebe Leserinnen!

#### Grundsätzliche Vorbemerkungen:

Leitlinien sind wissenschaftlich begründete Handlungsempfehlungen für Ärzte im Behandlungsalltag. Sie geben Empfehlungen, wie bei bestimmten Krankheiten, zumeist in Bezug auf bestimmte Aspekte der Therapie, teilweise auch der Diagnostik im Allgemeinen vorgegangen werden sollte. Diese Empfehlungen beruhen auf dem besten derzeit verfügbaren Wissen und der Erfahrung der Fachleute. Im klinischen Alltag jedoch entscheiden Ärzte und Patienten gemeinsam über das angemessene Vorgehen. Im Einzelfall werden daher nicht selten andere Vorgehensweisen eingeschlagen als die in einer Leitlinie empfohlenen, da individuelle Aspekte berücksichtigt werden müssen, die in einer Leitlinie, die eine Art roter Faden für eine bestimmte Erkrankung darstellen soll, nicht alle erfasst werden können.

Die aktuelle Neufassung zur medikamentösen Therapie der IPF wurde von einer Arbeitsgruppe erarbeitet, die sich unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) aus folgenden Fachleuten zusammensetzte:

Prof. Dr. Behr, München, Prof. Dr. Costabel, Essen, PD Dr. Koschel, Dresden, Prof. Dr. Kreuter, Heidelberg, Prof. Dr. Günther, Gießen, Prof. Dr. Müller-Quernheim, Freiburg, Dr. Schönfeld, Berlin, Prof. Dr. Prasse, Hannover, Dr. Bonella, Essen, PD Dr. Sitter, Marburg, und Klaus Geißler, Bietigheim-Bissingen als Patientenvertreter (Lungenfibrose e.V.)

Leitlinien können nur dann wirksam werden, wenn ihre Empfehlungen im Alltag der Gesundheitsversorgung berücksichtigt werden. Dazu ist es wichtig, dass der wissenschaftliche Inhalt der neuen Leitlinien den informationsinteressierten Patienten zugänglich gemacht wird. Sie stellen ein Update der 2013 veröffentlichten Leitlinie dar. Seither liegen neue, wesentliche Therapiestudien vor, die eine Neubewertung der Behandlungsstrategien erforderlich machte.

Die neue Leitlinie kann nach ihrem Erscheinen im Original online auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) unter <http://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html> eingesehen werden. Auf der DGP-Webseite (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.) wird sie ebenfalls zu finden sein.

Im Folgenden soll nun versucht werden, die Leitlinien in einer allgemein verständlichen Sprache – und in Kurzform - für Patienten darzustellen.

Fachlich in der Original-Leitlinie sehr detailliert dargestellte medizinische Grundlagen und Forschungsergebnisse sind bewusst ausgelassen worden.

Sie können von Detail-Interessierten jederzeit online nachgelesen werden (siehe Linkangabe).

Da viele medizinische Fachbegriffe leider nicht vermieden werden können, wurde im Anhang ein Glossar beigelegt, das die wichtigsten Fachbegriffe allgemein verständlich zu erklären versucht.

Der Lungenfibrose e.V. übernimmt keine Haftung für die Vollständigkeit der Informationen.

**Wir weisen daraufhin das diese Informationen den Besuch bei einem Facharzt nicht ersetzen können!**

#### Der Geltungsbereich der Leitlinie:

***Sichere und wahrscheinliche Diagnose einer IPF und für alle Patienten, welche nach möglichst interdisziplinärer, fachärztlicher Begutachtung die Diagnose einer IPF erhalten.***

Bei den in der Leitlinie behandelten Therapien drückt die Stärke einer Empfehlung aus, wie sicher die Kommission war, dass die erwünschten Effekte einer Therapie die unerwünschten Nebenwirkungen überwogen.

Die meisten Negativempfehlungen sind starke Empfehlungen. Solche Negativempfehlungen beruhen auf Studien, die keinen Vorteil oder teilweise sogar Nachteile aufzeigten.

Andere Behandlungsempfehlungen sind schwach, als Ausdruck dafür, dass Daten von höherer Qualität gebraucht werden und dass bezüglich Nutzen und Risiken der Therapie Unsicherheit besteht. Die Stärke einer Empfehlung hat also wichtige Konsequenzen für Patienten und Ärzte und dient dem Verständnis, wie gut die Datenlage für bzw. gegen die Empfehlung einer solchen Therapie ist.

Drei Empfehlungsgrade, A, B und C wurden verwandt. Für den Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) lautet die Sprachregelung „soll“, für B (moderate Empfehlung) „sollte“ und für C (schwache Empfehlung) „kann“.

Die Originale Leitlinie aus 2013 beschreibt – und dort leicht verständlich nachlesbar – die Definition, das klinische Bild, die Häufigkeit bzw. das Vorkommen der IPF soweit es die Datenlage in Deutschland und international zulässt.

Ebenso sind die möglichen Risikofaktoren (Rauchen/ Umweltbelastung/Erreger/Reflux) beschrieben.

Diese Faktoren sind den Patienten ebenfalls weitestgehend bekannt und deshalb sollen diese hier nicht wiederholt werden.

Familiäre Formen der IPF (IPF bei mindestens 2 Mitgliedern derselben biologischen Primärfamilie) wurden nur bei weniger als 5 % aller IPF-Patienten berichtet.

Die Leitlinie erhält ihre Gültigkeit 5 Jahre nach dem Erscheinungsdatum, kann aber bei wesentlichen Veränderungen der Therapiemöglichkeiten auch vorher erneut überarbeitet werden.

Bis zum Jahr 2000 gab es nur wenige Studien zur IPF, zumeist retrospektive Auswertungen oder Fallberichte.

Unter der Vorstellung, dass die Vernarbung der IPF auf dem Boden einer durch das Immunsystem vermittelten Entzündungsreaktion entsteht, hat man die IPF früher mit immunsupprimierenden Medikamenten behandelt.

Durch zunehmende Erkenntnisse in der Grundlagenforschung wurden dann aber neue Ziele erkannt und entsprechende Medikamentenstudien durchgeführt – dies war vor allem die Zeit ab dem Jahr 2000.

Viele Studien, die unten dargestellt werden, konnten aber leider keine Wirksamkeit solcher Medikamente nachweisen.

Seit dem Jahr 2010 allerdings wurden mehrere bahnbrechende Entwicklungen veröffentlicht, die dazu führten, dass die gegen die Vernarbung gerichteten Medikamente Pirfenidon und Nintedanib als Therapie zugelassen wurden und die Immunsuppressive Therapie nun auf keinen Fall mehr eingesetzt werden soll.

#### **Nun zu den einzelnen medikamentösen Verfahren**

##### **Frage: Sollen IPF-Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Corticosteroid, Azathioprin und Acetylcystein behandelt werden?**

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die bei IPF-Patienten unter Behandlung mit Prednison plus Azathioprin den zusätzlichen Effekt von hoch dosiertem Acetylcystein gegenüber Placebo verglich.

In dieser Studie fiel die Verschlechterung der Vitalkapazität und Diffusionskapazität nach 12 Monaten in dem Behandlungsarm von Prednison/Azathioprin mit Acetylcystein signifikant geringer als in dem Placeboarm in Kombination mit den beiden Immunsuppressiva aus.

Bei der Mortalität oder z.B. bei Dyspnoe, Lebensqualität, Belastungsphysiologie oder radiologischem Erscheinungsbild waren keine Unterschiede zu beobachten.

Ermutigt durch diese Ergebnisse war daher eine immunsuppressive Therapie in Kombination mit ACC lange Zeit Standardtherapie der IPF.

Da jedoch kein reiner Placeboarm existierte, hat das US-amerikanische IPFnet eine weitere Studie (Panther-Studie) durchgeführt, bei der u.a. die Kombination Corticosteroid, Azathioprin und Acetylcystein mit einem neuen Placeboarm verglichen wurde.

Diese Studie musste wegen einer erhöhten Mortalitäts- und Hospitalisationsrate im Corticosteroid, Azathioprin und Acetylcystein Arm abgebrochen werden, d.h. man hat negative Effekte dieser Kombination sehen müssen.

Daraus ist zu schließen, dass die Tripletherapie bei IPF schädlich und nicht wirksam ist.

Eine immunsuppressive Therapie soll daher nicht bei IPF-Patienten als Langzeittherapie angewandt werden.

**Empfehlung: IPF-Patienten sollen NICHT mit dieser Kombinationstherapie behandelt werden (A)**

##### **Frage: Sollen IPF-Patienten mit einer Acetylcystein-Monotherapie behandelt werden?**

Die Panther-Studie hatte noch ein weiteres Ziel: die Wirkung des Wirkstoffes ACC alleine zu untersuchen.

ACC gilt als sog. Antioxidative Therapie, die der an IPF erkrankten Lunge fehlende vor inneren und äußeren Einflüssen schützende Stoffe zurückgeben soll.

Daher wurde nach dem o.a. Abbruch des Dreifacharms die Studie mit zusätzlich rekrutierten Teilnehmern fortgeführt und ACC alleine mit Placebo verglichen.

Diese Teilstudie erbrachte in keinem der Endpunkte einen signifikanten Unterschied.

Positive Signale ergaben sich im 6MWD und in einigen Lebensqualitätsaspekten.

Inwieweit dies für eine Monotherapie mit Acetylcystein spricht, muss erst in weiteren Studien überprüft werden.

**Empfehlung: IPF-Patienten sollten NICHT mit einer Acetylcystein-Monotherapie behandelt werden (B)**

##### **Frage: Sollen IPF-Patienten mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden?**

Verschiedene Studien haben berichtet, dass die Blutgerinnung bei der Entstehung und dem Fortschreiten der IPF eine wesentliche Rolle spielen kann und IPF-Patienten auch häufiger Thrombosen und Lungenembolien haben können. Dies führte zu Studien mit verschiedenen blutverdünnenden Wirkstoffen (z.B. Warfarin).

Die wichtigste Studie, die den Marcumar-ähnlichen Wirkstoff Warfarin gegen Placebo verglich musste ebenfalls wegen erhöhter Mortalität unter Warfarin abgebrochen werden.

Auch Analysen bei IPF-Patienten, die aus anderen Gründen Blutverdünner wie Marcumar einnehmen müssen (z.B. bei Vorhofflimmern) zeigten möglicherweise negative Auswirkungen, müssen aber noch durch weitere Untersuchungen untermauert werden und dürfen keinesfalls dazu führen, solche Medikamente bei anderer medizinischer Indikation nicht mehr einzusetzen.

**Empfehlung: IPF-Patienten sollen zur Behandlung der Grundkrankheit IPF NICHT mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden. (A)**

##### **Frage: Sollen IPF-Patienten mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib behandelt werden ?**

Imatinib ließ aufgrund seiner besonderen Eigenschaften Hemmer bestimmter Wachstumsfaktoren die bei der IPF vorkommen eine günstige Wirkung bei IPF erhoffen.

Eine placebo-kontrollierte Studie zeigte jedoch keine wesentlichen Unterschiede zwischen dem Imatinib- und dem Placebo-Arm.

**Empfehlung: IPF-Patienten sollen NICHT mit Imatinib behandelt werden (A).**

**Frage: Sollen IPF-Patienten mit dem Endothelinrezeptor-A-Antagonisten Ambrisentan behandelt werden?**

In einer Studie wurde der Effekt von Ambrisentan, einem sonst bei Lungenhochdruck eingesetzten Medikament bei IPF-Patienten auf den Progress der Lungenfibrose untersucht.

Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da unter Ambrisentan ein verstärkter Krankheitsprogress mit vermehrten respiratorischen Hospitalisationen und erhöhter Mortalität beobachtet wurde.

**Empfehlung: IPF-Patienten sollen NICHT mit Ambrisentan behandelt werden.**

**Frage: Sollen Patienten mit IPF mit Sildenafil behandelt werden?**

Sildenafil ist in 2 Studien bei Patienten mit fortgeschrittener IPF geprüft.

Der Endpunkt (mindestens 20%ige Steigerung beim 6 MWD bei einem größeren Teilnehmeranteil) wurde nicht erreicht. Allerdings wurden diskrete Verbesserungen beim Dyspnoegrad (Schwere der Luftnot), der Lebensqualität, der Diffusionskapazität und der Sauerstoffsättigung beobachtet. Bei Patienten mit einer offensichtlichen Rechtsherzvergrößerung, die Folge des durch die Fibrose erhöhten Blutdrucks im Lungenkreislauf ist, wurde eine Verbesserung der 6MGT Wegstrecke von rund 100 m festgestellt.

Es bleibt aber kritisch festzuhalten, dass in der Studie nicht alle Patienten durchgängig auf eine Rechtsherzbelastung untersucht wurden.

Dieser Umstand schränkt die Wertigkeit der Studie ein.

**Empfehlung: IPF-Patienten sollten zur Behandlung der Grundkrankheit IPF NICHT mit Sildenafil behandelt werden (B)**

**Frage: Sollen Patienten mit Bosentan oder Macitentan behandelt werden?**

In einigen Studien mit einer großen Zahl an Teilnehmern zu Bosentan und ebenfalls Medikamenten gegen Lungenhochdruck, die sich gegen Signalstoffe richten, die auch bei IPF eine Rolle spielen, gelang es nicht, einen sicheren Effekt auf Mortalität und Krankheitsprogress für Bosentan zu belegen. Es ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede für FVC, Lebensqualität, Luftnot und sonstige unerwünschte Ereignisse. Vergleichbar unergiebig war auch das Ergebnis einer Studie mit Macitentan.

**Empfehlung: IPF-Patienten sollen NICHT mit Bosentan oder Macitentan zur Behandlung der Grundkrankheit IPF behandelt werden (A).**

**Frage: Sollen alle Patienten mit IPF mit Medikamenten gegen Reflux (Antazida) behandelt werden?**

Je nach Studiendesign schwanken die Angaben über die Häufigkeit von Sodbrennen (GERD) bei IPF zwischen 0 und 94,1. Zwei retrospektive Analysen berichteten, dass das Vorkommen einer GERD mit einer besseren Prognose bei IPF verbunden ist. Gründe dafür sind unklar.

Weitere Analysen, die entweder retrospektiv waren oder eine nachträgliche Analyse aus abgelaufenen Studien waren berichteten, dass Patienten, die nicht zur IPF Therapie sondern aus anderen Gründen eine Säureunterdrückende Therapie, sog. Antazida (Protonenpumpeninhibitoren und H2 Blocker) erhielten einen besseren Verlauf der IPF hatten als solche ohne.

Demgegenüber stehen aktuelle Analysen, - aus großen Patientenkohorten ohne andere IPF Therapie (sog. Placeboarme) oder auch mit Pirfenidon und Nintedanib, keinerlei positiven Effekte aufweisen konnten.

Aus Sicht der Leitlinienkommission ist daher die aktuelle Datenlage nicht ausreichend, um einen Effekt einer antaziden Medikation auf den Krankheitsverlauf der IPF bewerten zu können.

**Empfehlung: Es kann NICHT empfohlen werden, dass IPF-Patienten wegen ihrer Grundkrankheit IPF mit Antazida behandelt werden.**

**Erläuterung:** Wenn Reflux bei IPF-Patienten behandelt werden soll, so soll dieser Reflux entsprechend den zur Reflux-Behandlung vorliegenden Leitlinien behandelt werden.

**Nun zu 2 aktuellen Therapien zur Behandlung von IPF:**

Nintedanib ist ein Wirkstoff, der als Tyrosinkinase-Inhibitor wirkt, indem er Rezeptoren für verschiedene Wachstumsfaktoren, die bei Narbenzellen (Fibroblasten), Blutgefäßen und anderen bei der IPF wichtigen Zellen blockiert. Im Rahmen einer Anwendung bei idiopathischer Lungenfibrose werden zweimal täglich 150mg Nintedanib-Kapseln unzerkaut mit reichlich Wasser und 12-stündigem Abstand zueinander mit dem Essen empfohlen.

Pirfenidon ist ein Wirkstoff mit antifibrotischen und entzündungshemmenden Eigenschaften. Es hemmt u.a. die Narbenzellen (Fibroblasten) und die Bildung fibroseassoziiertes Eiweißstoffe (Proteine) und Signalstoffe (Zytokine).

Die Kapseln werden dreimal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen.

**Tabelle 1: Einschlusskriterien aktueller klinischer Studien zur antifibrotischen Therapie der IPF**

TOMORROW		INPULSIS I u. II	CAPACITY I u. II/ASCEND		
Wirkstoff		Nintedanib	Nintedanib	Pirfenidon	Pirfenidon
Alter	(Jahre)	40-80	≥ 40	40 – 80	40 – 80
FVC	(% Soll)	≥ 50	≥ 50	50 – 90*	50 – 90
DLco	(% Soll)	30 – 79	30 – 79	35 – 90*	30 – 90
FEV1/FVC	(%)	k.A.	k.A.	k.A.	≥ 80
6MWD	(m)	k.A.	k.A.	≥ 150	≥ 150
Diagnose					
Erstdiagnose		max. 5 Jahre	max. 5 Jahre	max. 2 Jahre	max. 4 Jahre
Begleittherapie					
Prednison/olon		≤ 15 mg/d	≤ 15 mg/d	nein***	nein***

**Legende:** FVC = forcierte Vitalkapazität; DLco = Diffusionskapazität ; FEV1/FVC = Quotient aus Sekundenkapazität und forciert Vitalkapazität (Tiffeneau-Index); 6MWD = sechs Minuten Gehstrecke; IPF = idiopathische Lungenfibrose;

\* FVC und/oder DLco durften nicht größer als 90 % des Sollwertes sein.

\*\* Experten Review der HRCTs und der chirurgischen Lungenbiopsien sofern vorhanden.

\*\*\* Kortikosteroide durften nur vorübergehend zur Behandlung von Exazerbationen gegeben werden.

#### **Frage: Sollen IPF-Patienten mit Nintedanib behandelt werden?**

Nintedanib wurde bei Patienten mit IPF in drei Studien untersucht: eine Phase II-Studie (Tomorrow) und zwei gleich angelegten (sog. Zwillings) Phase III-Studien (INPULSIS 1 und 2). Einen vergleichbaren Überblick über die Haupteinschlusskriterien der wichtigsten Studien Nintedanib und Pirfenidon gibt die obige Tabelle 1.

In einer Phase II-Studie wurde die Sicherheit und Effektivität von 4 verschiedenen Nintedanib-Dosierungen (50mg täglich, 100mg täglich, 150mg täglich und 150mg zweimal täglich) versus Placebo untersucht. Der primäre Endpunkt, Abfall der FVC nach einem Jahr, zeigte in der Dosis von 150mg zweimal täglich ein deutliches Signal zugunsten der Therapie mit Nintedanib. Zusätzlich traten in dieser Dosis signifikant weniger akute Verschlechterungen, d.h. akute Exazerbationen in den Nintedanib-Armen im Vergleich zur Placebo Kontrolle auf. Ebenso ergab sich auch ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität. Signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalität

ergaben sich nicht.

Die Phase III Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 Studien (mit 1066 Patienten) zeigten eine signifikante Reduktion des jährlichen FVC-Abfalls um ca. 50%. Die Rate an Patienten, die nach 52 Wochen keinen FVC Abfall größer 5 % oder größer 10 % absolut hatten, war in den Studien unter Nintedanib signifikant höher als unter Placebo.

Die zusammengefasste Analyse von INPULSIS I und II ergab eine zahlenmäßige Verringerung, aber keinen signifikanten Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität. Aus der gepoolten Analyse ergaben sich als wesentlichste Nebenwirkungen Diarrhoen und Übelkeit (siehe Tabelle 2)

**Tabelle 2: Nebenwirkungen - gepoolte Analyse von INPULSIS I und II (modif. nach 30)**

Nebenwirkungen		Nintedanib (2 x 150 mg/d)	Placebo
Jegliche Nebenwirkung (alle, TEAE)	[%]	95,3	89,8
Schwere Nebenwirkungen (alle, TEAE)	[%]	26,7	23,4
Diarrhoe	[%]	61,5	17,9
Übelkeit	[%]	24,3	7,1
Erbrechen	[%]	11,8	3,0

TEAE=Treatment emergent adverse event/Behandlungsbedingte Nebenwirkungen

Unter Nintedanib 150mg zweimal täglich traten insgesamt ähnlich häufig unerwünschte Reaktionen wie im Placeboarm auf, jedoch waren Diarrhoen und andere gastrointestinale Nebenwirkungen häufiger.

Erste Erfahrungsberichte zu Nintedanib aus der „realen Welt“ (d.h. außerhalb von Studien im täglichen Einsatz existieren mittlerweile auch für Deutschland; hierbei wurden ähnliche Verläufe wie in den Studien ohne neu aufgetretene unerwünschte Ereignisse berichtet

Aus Sicht der Leitlinienkommission belegen die Studien, dass Nintedanib einen positiven und klinisch relevanten Effekt auf den Krankheitsverlauf der IPF ausübt, bei einem insgesamt akzeptablen Nebenwirkungsprofil.

**Empfehlung: IPF-Patienten sollen mit Nintedanib behandelt werden (A)**

**Frage: Sollen IPF-Patienten mit Pirfenidon behandelt werden?**

Pirfenidon wurde bei Patienten mit IPF in 6 Studien untersucht.

Eine japanische Phase II-Studie (1800mg/d) wurde vorzeitig beendet, nachdem akute Exazerbationen in der Placebogruppe signifikant häufiger als im Pirfenidon-Arm aufgetreten waren.

In einer japanischen Phase III-Studie wurde in den Pirfenidon-Armen (1200mg oder 1800mg pro Tag oder Placebo) eine signifikant geringere Abnahme der Vitalkapazität über einen Zeitraum von 52 Wochen festgestellt (-90ml unter 1800mg/d im Vergleich zu -160ml unter Placebo). Darüber hinaus trat ein Unterschied im progressionsfreien Überleben zugunsten der Pirfenidon-Therapie zutage.

Die Phase III-Studien CAPACITY 1 und 2 waren zwei identisch angelegte Studien mit unterschiedlichen Dosisarmen: CAPACITY 1 schloss 435 Patienten ein und randomisierte zwischen 3 Gruppen: 2403mg/d, 1197mg/d und Placebo, wäh-

rend CAPACITY 2 344 Patienten einschloss und zwischen 2 Gruppen (2403mg/d und Placebo). In CAPACITY 1 zeigte Pirfenidon eine signifikante Verminderung des FVC-Abfalls nach 72 Therapiewochen, aber nicht in CAPACITY-2.

In der zusammengefassten Analyse beider Studien erwiesen sich unter Pirfenidon der FVC-Abfall, das progressionsfreie Überleben und 6-MWT-Gehstrecke als signifikant besser.

Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte im Hinblick auf die Gesamt-Mortalität während der Behandlung aber nicht festgestellt werden.

In der ergänzenden ASCEND Studie die von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA aufgrund der schwierig einstuftbaren fehlenden Wirkung in CAPACITY-2 gefordert wurde zeigte sich ein signifikanter Effekt in Bezug auf die Abnahme der FVC nach 52 Wochen, welcher unter Pirfenidon um 47,9 % geringer als im Placebo-Arm ausfiel. Auch die Reduzierung der Gehstrecke im 6-Minutentest war unter Pirfenidon signifikant geringer als unter Placebo. Hinsichtlich der Mortalität konnte eine zahlenmäßige Reduktion festgestellt werden.

Eine gepoolte Analyse der beiden CAPACITY und der ASCEND Studien bestätigte die gleichen Effekte zugunsten der Pirfenidon-Therapie. Relevante Nebenwirkungen unter Pirfenidon, festgestellt in der gepoolten Analyse:

Zudem sind auch für Pirfenidon Daten zum Einsatz aus der „realen Welt“ (d.h. außerhalb von klinischen Studien) in Deutschland erschienen, die ähnliche Verläufe zu den Studien ohne neu aufgetretene unerwünschte Ereignisse angaben.

Aus Sicht der Leitlinienkommission belegen die Studien, dass Pirfenidon einen positiven und klinisch relevanten Effekt auf den Krankheitsverlauf der IPF ausübt, bei einem insgesamt akzeptablen Nebenwirkungsprofil.

**Empfehlung: IPF-Patienten sollen mit Pirfenidon behandelt werden (A)**

**Tabelle 3: Relevante Nebenwirkungen unter Pirfenidon – gepoolte Analysen nach [50]**

Nebenwirkungen		Pirfenidon	Placebo
Jegliche Nebenwirkung (alle, TEAE)	[%]	99,0	97,9
Schwere Nebenwirkungen (alle, TEAE)	[%]	27,0	28,5
Übelkeit	[%]	36,1	15,5
Hauteffloreszenz (Hautveränderungen)	[%]	30,3	10,3
Anorexie (Appetitlosigkeit)	[%]	13,0	5,0

TEAE=Treatment emergent adverse event/Behandlungsbedingte Nebenwirkungen

**Tabelle 4: Folgende Medikamente werden zur Behandlung der IPF nicht empfohlen:**

	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
"Triple Therapie" (Prednisolon, Azathioprin, Acetylcystein)	A	1-b
Acetylcystein Monotherapie*	B	2-b
Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten	A	1-b
Imatinib	A	1-b
Ambrisentan	A	1-b
Duale Endothelinrezeptor-Antagonisten* (i.e. Bosentan, Macitentan)	A	1-b
Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil *	B	2-b
Antazide Therapie als IPF Therapie ohne Hinweis auf Reflux	C	4

**Folgende Medikamente werden zur Behandlung der IPF empfohlen:**

	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Nintedanib	A	1-a
Pirfenidon	A	1-a

**\*Bei den hier genannten Substanzen gibt es Hinweise aus klinischen Studien, dass IPF-Subgruppen von einer entsprechenden Therapie profitieren könnten, so dass weitere klinische Studien gerechtfertigt sind.**

**Allgemeine Empfehlungen zur antifibrotischen Therapie bei der IPF, basierend ausschließlich auf Expertenmeinung.**

Obwohl in den klinischen Studien mit Pirfenidon und Nintedanib nur Patienten mit leichter und mittelschwerer IPF eingeschlossen wurden, erfolgte die Zulassung beider Präparate 2014 durch die FDA nach Veröffentlichung der Nintedanib INPULSIS Studien und neu mit Pirfenidon der ASCEND Studie bei Pirfenidon uneingeschränkt für alle Patienten mit IPF. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hatte Pirfenidon wesentlich früher im Jahr 2011 nach den Ergebnissen der CAPACITY Studien zugelassen, aber nur für Patienten mit leichter und mittelschwerer IPF zugelassen, für Nintedanib erfolgten 2014 keine Zulassungsbeschränkungen. Beide Medikamente sind ausschließlich für die IPF zugelassen, also für keine andere ILD-Diagnose. Daher kommt der konkreten Diagnosestellung einer IPF eine entscheidende Bedeutung zu.

Eine frühzeitige Therapieeinleitung bereits zum Zeitpunkt der Diagnose erscheint sinnvoll, um möglichst früh die Krankheitsprogression gemessen am Verlust der Lungenfunktion zu verlangsamen und damit die Prognose zu verbessern. Die verfügbare Datenlage belegt, dass sich die antifibrotische Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib über alle untersuchten funktionellen Schweregrade hinweg gleich gut auf die Krankheitsprogression auswirkt. Erfahrungen zeigen, dass eine Lungenfunktion, die keine Einschränkungen zeigt (d.h. im sog. Referenzbereich) kein Grund ist, die antifibrotische Therapie nicht einzuleiten.

In besonderen Fällen (z.B. Zufallsbefund bei CT-Untersuchung oder Lungenresektion aus anderer Indikation) kann bei Patienten mit fehlender oder nur geringgradiger

Einschränkung der Lungenfunktion zunächst ein abwartendes Verhalten bezüglich der Therapieeinleitung eingenommen werden. Auch schwere Begleiterkrankungen, die die Prognose des an IPF erkrankten Menschen wie z.B. Lungenkrebs deutlich einschränken können ein Grund dafür sein, auf die Einleitung einer antifibrotischen Therapie zu verzichten. Dies muss jedoch mit dem Patienten offen kommuniziert werden. Gleichzeitig soll immer eine engmaschige klinische und lungenfunktionelle Kontrolle erfolgen (zumindest alle 3 Monate).

**Empfehlung: Patienten mit einer definitiven, optimalerweise multidisziplinär basierten Diagnose sollen ab dem Zeitpunkt der Diagnoseerstellung, abgesehen von begründeten Ausnahmen antifibrotisch behandelt werden.**

**Erläuterung: In besonderen Fällen (z.B. Zufallsbefund bei CT-Untersuchung oder Lungenresektion aus anderer Indikation) kann bei nicht symptomatischen Patienten mit fehlender oder nur geringgradiger Einschränkung der Lungenfunktion zunächst ein abwartendes Verhalten bezüglich der Therapieeinleitung eingenommen werden. Dies muss jedoch in jedem Fall mit dem Patienten offen und verständlich besprochen werden. Auch bei Entscheidung gegen eine sofortige Therapieeinleitung sollen immer engmaschige klinische und lungenfunktionelle Kontrollen erfolgen (zumindest alle 3 Monate).**

### **Wann sollte die antifibrotische Therapie beendet werden?**

Grundsätzlich können Therapieversagen oder nicht tolerable Nebenwirkungen einen Therapieabbruch rechtfertigen.

Die Datenlage für eine Therapiedauer von länger als 52-72 Wochen, d.h. über den Therapiezeitraum der Zulassungsstudien hinausgehend, ist begrenzt.

Aktuell werden die Ergebnisse von zwei Langzeit-Beobachtungsstudien erwartet, die Verlängerungsstudien der ursprünglichen Studien zu Pirfenidon und Nintedanib waren. Langzeitanalysen von 1229 Patienten aus 5 klinischen Studien belegen, dass Pirfenidon auch über einen längeren Zeitraum von bis zu 9,9 Jahren gut toleriert wird.

Zusätzlich liegen wie oben genannt mittlerweile mehrere Publikationen von sogenannten „real-world“-Daten aus einzelnen ILD-Zentren vor.

Sie bestätigen den günstigen Einfluss der antifibrotischen Therapie auf die Lungenfunktion bei klinisch vertretbarer Tolerabilität.

**Empfehlung: Vor dem Hintergrund der hohen Mortalität der IPF soll eine vom Patienten gut verträgliche antifibrotische Therapie zeitlich unbegrenzt, incl. Therapiewechsel ggf. bis zur Möglichkeit einer Lungentransplantation fortgeführt werden.**

Die antifibrotische Behandlung soll – in Abstimmung mit dem Patienten - beendet werden, wenn Nebenwirkungen trotz symptomatischer Therapie, Dosisreduktionen oder zeitweise Behandlungsunterbrechungen nicht zu beherrschen sind.

### **Wann sollte ein Therapiewechsel erfolgen?**

Problematisch ist, dass keine klare Definition für das Vorliegen einer Krankheitsprogression existiert und daher die Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie vor allem von der Erfahrung des Behandelnden abhängt. Neben Lungenfunktionsparametern (FVC, DLCO) müssen in der Gesamtbetrachtung auch klinische Faktoren (Atemnot, Husten, körperliche Belastbarkeit usw.) und mögliche Komplikationen (z.B. Exazerbationen, Krankenhausaufnahmen, pulmonale Hypertonie) berücksichtigt werden, um ein umfassendes Bild über die Verschlechterung des Krankheitsbildes zu erhalten.

Ein Therapiewechsel auf Nintedanib nach Beendigung von Pirfenidon aufgrund von Unverträglichkeit oder Krankheitsprogression ist möglich. Auch umgekehrt ist das möglich.

**Empfehlung: Nach gemeinsamer kritischer Würdigung von Progressionsrate, Symptomlast und Nebenwirkungen mit dem Patienten sollte ein Therapiewechsel unter Einbeziehung der Möglichkeit einer Studienteilnahme erfolgen.**

### **Kann eine antifibrotische Kombinationstherapie sinnvoll sein?**

Aufgrund der Verfügbarkeit von 2 zugelassenen antifibrotischen Medikamenten könnte eine Kombinationstherapie theoretisch wirksam sein.

Allerdings ist unklar, ob die Kombination zweier wirksamer Wirkstoffe zu einer synergistischen bzw. additiven Wirkung führt oder ob sich die beiden Medikamente in ihrer Wirkung gegenseitig abschwächen.

Dies müsste in einer kontrollierten Studie erst belegt werden.

**Empfehlung: IPF-Patienten sollen NICHT mit einer Kombinationstherapie mit Pirfenidon und Nintedanib außerhalb kontrollierter klinischer Studie behandelt werden.**

### **Welche Bedeutung hat die unterschiedliche Zulassung von Pirfenidon und Nintedanib?**

Die Daten der klinischen Studien zeigen bei fehlenden direkten Vergleichsuntersuchungen keine Überlegenheit eines der beiden Wirkstoffe, sodass keine Empfehlung bezüglich eines bevorzugten Einsatzes gegeben werden kann.

Dies entspricht auch der aktuellen internationalen Leitlinie.

In Deutschland ist Nintedanib für alle Patienten mit IPF ohne Berücksichtigung des Schweregrades zugelassen, während Pirfenidon nur für eine leichte und mittelschwere Form der IPF zugelassen ist.

Es gibt jedoch keine verbindlichen Definitionskriterien des Schweregrades, so dass die Einschätzung dem behandelnden Arzt – optimaler Weise dem multidisziplinären Team – obliegt.

**Empfehlung: Bei Patienten mit IPF soll die Wirkstoffauswahl unter Berücksichtigung des Schweregrades, des Nebenwirkungsprofils, evtl. anderer Erkrankungen und Medikationen sowie des Lebensstils und der persönlichen Präferenz des Patienten erfolgen.**

### **Welche Therapie bei „wahrscheinlicher“ oder „möglicher“ IPF?**

Da die antifibrotischen Medikamente nur für Patienten mit IPF zugelassen sind, kommt der korrekten Diagnosestellung einer IPF und damit die Differenzierung von anderen Formen der interstitiellen Lungenerkrankung eine entscheidende Rolle zu. Aus verschiedenen Gründen werden nur bei etwa 15 % der Patienten mit noch unsicherer Diagnose eine chirurgische Lungenbiopsie durchgeführt, zum einen wegen unverträglich hohen Risiken wie schwere funktionelle Einschränkungen oder Begleiterkrankungen, zum anderen weil der Patient eine invasive Prozedur mit einer Mortalität zwischen 2-6 % ablehnt.

Die bronchoskopische Kryobiopsie ist ein neues diagnostisches Verfahren, welches jedoch noch weiter erforscht werden muss.

**Empfehlung: Jeder Patient mit einer wahrscheinlichen oder möglichen IPF soll in einem Zentrum mit besonderer Expertise im Management von Patienten mit interstitieller Lungenfibrose vorgestellt werden.**



### Schlussbemerkung:

Dies ist eine vereinfachte Information für Patienten über die neuen Empfehlungen zur Therapie der IPF für Fachärzte, welche Patienten die Diskussion mit dem behandelnden Facharzt erleichtern soll.

Beim Wunsch nach detailgenauerer Information steht die originale Leitlinie zur Verfügung.

Siehe Link auf Seite 2

**Diese Zusammenfassung wurde von Klaus Geißler, Mitglied im Selbsthilfeverein „Lungenfibrose e.V.“ unter Mitwirkung von Herrn Prof. Dr. Michael Kreuter, Heidelberg und Herrn Prof. Dr. Jürgen Behr, München erstellt und kann eine medizinische Beratung nicht ersetzen.**

**Der Sonderdruck wurde durch den Lungenfibrose e.V. ermöglicht.**

Der Vorstand des Lungenfibrose e.V. sowie alle Mitglieder des Vereins bedanken sich bei allen Mitwirkenden, dass der Sonderdruck zustande kommen konnte und den Patienten somit wichtige Informationen zur Verfügung gestellt werden können.

Informationen zur IPF findet man auf der Internetseite: [www.lungenfibrose.de](http://www.lungenfibrose.de)

Betroffene können sich in der Geschäftsstelle telefonisch oder über den Postweg melden um unser Infopaket zur IPF anzufordern.

### Kontakt Daten:

Lungenfibrose e.V.  
Geschäftsstelle  
Postfach 150208  
45242 Essen

Tel. 0201-48 89 90 - Fax: 0201-94 62 48 10

Email: [l.kropp@lungenfibrose.de](mailto:l.kropp@lungenfibrose.de)  
Larissa Kropp -Mitarbeiterin der Geschäftsstelle

oder: [d.kauschk@lungenfibrose.de](mailto:d.kauschk@lungenfibrose.de)  
Dagmar Kauschka, 1. Vorsitzende

Auf unseren Internetseiten finden Sie auch Ansprechpartner zu Regionalen Gruppen, die der Verein zwischenzeitlich schon gründen konnte.

Die Gruppen freuen sich auf Ihren Besuch, denn unser Motto:

**Gemeinsam statt einsam!**



**Machen Sie mit und helfen Sie uns im Kampf gegen die IPF indem Sie sich als Mitglied im Verein aufnehmen lassen.**

## **Glossar für verwendete Abkürzungen**

**6 MWD** - 6 Minuten Gehstest, bei dem die zurückgelegte Wegstrecke und die Sauerstoffsättigung vor und nach 6 Minuten gemessen werden.

**Antazides Medikament**

Arzneimittel zur Neutralisierung der Magensäure.

**Anorexie** - Gewichtsverlust / Untergewicht

**Diffusionskapazität** - Gasaustausch zwischen Blut und Luft in den Lungenbläschen.

**Diarrhoe** - Durchfall.

**DLCO** - Transferfaktor oder auch Diffusionskapazität der Lunge, der die Fähigkeit der Lunge zum Gasaustausch zwischen Blut und Lunge misst.

**Dyspnoe** - Atemnot, Atemlosigkeit, Kurzatmigkeit.

**Effectiv** - wirksam.

**Endpunkt** - primärer Endpunkt in klinischen Studien bezeichnet das hauptsächliche Ziel der Studie. Die statistischen Berechnungen vor Beginn einer Studie (z.B. zur Fallgröße usw.) beziehen sich hierauf. Bei Studien zur IPF wird zumeist der Verlauf der Lungenfunktion (gemessen als Vitalkapazität) als primärer Endpunkt gewählt.

**Evidenzgrad** - Evidenzgrad beschreibt die Qualität und Aussagestärke einer gegebenen Empfehlung. Dabei betrachtet man die dieser Empfehlung zugrundeliegenden Studien im Hinblick auf die Art der Studie.

**Exazerbation** - innerhalb 30 Tagen einsetzende Verschlechterung, Verstärkung der Symptome, die über die normale Tagesschwankung hinausgeht. Oft als „akuter Schub“ der IPF umschrieben.

**FDA** - Food and Drug Administration (amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde).

**FEV1** - Forciertes Einsekundenvolumen/Luftmenge, die in einer Sekunde während der Lungenfunktionsprüfung maximal ausgeatmet wird.

**FVC** - Forcierte Vitalkapazität, d. h. maximal ein- und ausgeatmete Luft während der Lungenfunktion.

**Gastrointestinal** - Nebenwirkungen im Verdauungstrakt.

**Hauteffloreszenz** - Hautausschlag.

**Hospitalisationrate** - Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen.

**HRCT** - Hochauflösende Computertomographie der Lunge, bei der Einzelheiten der Lungenstruktur besser als in einem normalen CT (Computertomographie) analysiert werden können.

**Pulmonale Hypertonie** - Anstieg des Blutdruckes im Lungenkreislauf

**ILD** - Interstitielle Lungenerkrankung, d. h. Erkrankung des Lungenstützgewebes und der Lungenbläschen (Alveolen).

**Immunsuppressiva** - Substanz, welche die Funktion des Immunsystems unterdrücken.

**Interdisziplinär** - Teamentscheidung mehrerer Fachdisziplinen (z.B. Pneumologen, Pathologen, Radiologen).

**Interstitielle Lungenerkrankung** - Gruppe der Lungenerkrankungen, bei der das Gewebe der Lungen befallen ist.

**IPF** - idiopathische pulmonal Fibrose.

**Lungenresektion** - Operative Organentfernung oder Teilentfernung

**Kontrollierte Studie** - Kontrolliert heißt die Studie, weil die Ergebnisse in der Studiengruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen werden.

**Krankheitsprogression** - Fortschreiten der Erkrankung.

**Mortalität** - Sterblichkeit oder Sterberate

## **Glossar für verwendete Abkürzungen - Fortsetzung**

**NAC** - N-Acetylcystein (auch „antioxidative „ Therapie genannt).

**Phase I Studie** - Lernphase zur Überprüfung der Verträglichkeit und Sicherheit.

**Phase II Studie** - Dient zur Dosierung und der ersten Bestätigung einer Wirksamkeit.

**Phase III Studie** - Studie um den Wirksamkeitsnachweis zu testen und zur Zulassung der Therapie zu führen.

**Placebo** - Scheinarzneimittel ... enthält keinen Arzneistoff.

**Prospektive Studie** - Studie, bei der eine Behandlungsmethode fortwährend und nicht rückblickend auf Wirksamkeit untersucht wird. Dies gilt als Standard einer Studie, da eine rückblickende, d. h. retrospektive Analyse mit vielen Fehlermöglichkeiten verbunden ist.

**Randomisierte Studie** - Randomisierung bedeutet, dass die Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe (etwa Medikament A oder B) nach dem Zufallsprinzip erfolgt.

**Rechtsherzhypertonie** - Verdickung der rechten Herzkammer.

**Retrospektiv** - rückblickend.

**Retrospektive Studie** - Studie, bei der man rückblickend bestimmte Fragestellungen untersucht.

**RV** - Residualvolumen /Luft, die nach dem Ausatmen in der Lunge verbleibt.

**Spirometrie** - Messung des Lungen- bzw. Atemvolumens und der Luftgeschwindigkeiten zur Beurteilung der Lungenfunktion.

**Signifikant** - ein signifikantes WErgebnis einer Studie bedeutet, dass die statistische Auswertung zeigt, dass das Ergebnis mit extrem hoher Wahrscheinlichkeit kein Zufall ist, sondern tatsächlich auf dem positiven oder negativen Effekt der Therapie beruht.

**Tiffeneauindex** - Verhältnis der max. Ausatmung zum während einer Sekunde ausgeatmeten Volumen; dies ist das Maß für eine Atemwegseinengung (Obstruktion) beispielsweise bei Asthma oder COPD.

**TLC** - totale Lungenkapazität, d.h. gesamtluftmenge in der Lunge.

**VC und VK** - Maximales Luftvolumen, das ein-oder ausgeatmet wird / Vitalkapazität.

### **Kontaktdaten zum Lungenfibrose e.V.**

Lungenfibrose e.V.  
Geschäftsstelle  
Postfach 15 02 08  
45242 Essen

Tel.: 0201 - 48 89 90

Fax: 0201 - 94 62 48 10

E-Mail: [d.kauschka@lungenfibrose.de](mailto:d.kauschka@lungenfibrose.de) - [k.geissler@lungenfibrose.de](mailto:k.geissler@lungenfibrose.de) oder [l.kropp@lungenfibrose.de](mailto:l.kropp@lungenfibrose.de)

Bürozeiten:

dienstags - freitags - 9.00 Uhr - 14.00 Uhr.

Weitere Informationen findet man auch auf unsere Internetseite: [www.lungenfibrose.de](http://www.lungenfibrose.de)

**Der Vorstand**

## BEITRITTSERKLÄRUNG

**Keine Krankheit kann zu selten sein, um ihr die Aufmerksamkeit zu verweigern!**

Nur mit **IHRER** Bereitschaft zu einer Mitgliedschaft oder Spende kann es uns gelingen, unsere Ziele zu verwirklichen!

--	--	--	--

(Wird vom Vorstand ausgefüllt)

**Machen Sie mit - Helfen Sie mit, damit wir gemeinsam für die Forschung kämpfen können!**

Der Verein ist als gemeinnützig, und besonders förderungswürdig anerkannt.  
Finanzamt Essen-Süd - Steuernummer:

<input type="checkbox"/>	... als Lungenfibrose-Patient	Jahresbeitrag (mind.)	30,00 EUR
<input type="checkbox"/>	... als Freund & Förderer	Jahresbeitrag (mind.)	50,00 EUR
<input type="checkbox"/>	... als Förderndes Unternehmen	Jahresbeitrag (mind.)	5.000,00 EUR
<input type="checkbox"/>	... als Botschafter/in	Jahresbeitrag (mind.)	100,00 EUR
<input type="checkbox"/>	... als wissenschaftlicher Beirat	Jahresbeitrag (mind.)	100,00 EUR

**(zutreffendes bitte ankreuzen) Das Spendenkonto ist NICHT für Einzahlungen von Mitgliedsbeiträgen**

Wir freuen uns auch über einen freiwilligen höheren Betrag.

Für finanzschwache ist eine Ermäßigung durch den Vorstand möglich.

Name:	_____	Vorname:	_____
Straße:	_____	PLZ, Ort:	_____
Telefon/Fax:	_____	E-Mail:	_____
Geburtsdatum:	_____	Beruf:	_____
Ort, Datum:	_____	Unterschrift:	<b>X</b> _____ (oder Erziehungsberechtigter)

Bitte geben Sie uns außerdem Ihre Krankenkasse bekannt: \_\_\_\_\_

Anschrift der Krankenkasse: \_\_\_\_\_

### **Einzugsermächtigung:**

Hiermit ermächtige ich den Lufi e.V., widerruflich, den von mir zu entrichtenden Mitgliedsbeitrag in Höhe von:

\_\_\_\_\_ EUR

1x jährlich zu Lasten meines Kontos abzubuchen. **X muss ausgefüllt werden!**

Name des Geldinstituts: \_\_\_\_\_

**X**Kontonummer: \_\_\_\_\_ **X** Bankleitzahl: \_\_\_\_\_

**X** IBAN: \_\_\_\_\_ BIC: \_\_\_\_\_

Ort, Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: **X** \_\_\_\_\_  
(Kontoinhaber)

Ich erkläre mich damit einverstanden, die Interessen des Vereins zu wahren und zu vertreten.

Die Vereinssatzung wird bei einer Mitgliedschaft automatisch zugesandt, eine Zuwendungsbescheinigung (ZWB) wird zum Jahresende erstellt.  Ich benötige keine ZWB

Auf den Verein bin ich aufmerksam geworden durch \_\_\_\_\_

**Beitrittserklärung bitte an: Lungenfibrose .V. • D. Kauschka, 1. Vors. • Postfach 15 02 08 • 45242 Essen**

Spendenkonto: **Lungenfibrose e.V.** **Commerzbank AG** IBAN: DE52 3604 0039 0399 7277 01 BIC: COBADEFFXXX  
VR: 5341- Steuernummer: 112/5750/1363