Idiopathische Lungenfibrose: Best Practices für das Monitoring und Management einer unerbittlichen fibrosierenden Erkrankung

Wim A. Wuyts^a Marlies Wijsenbeek^b Benjamin Bondue^c Demosthenes Bouros^d
Paul Bresser^e Carlos Robalo Cordeiro^f Ole Hilberg^g Jesper Magnusson^h Effrosyni D. Manaliⁱ
António Morais^j Spyridon Papirisⁱ Saher Shaker^k Marcel Veltkamp^l Elisabeth Bendstrup^m

^aDepartment of Respiratory Diseases, Unit for Interstitial Lung Diseases, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgien;

^bDepartment of Respiratory Medicine, Erasmus MC, University Medical Centre, Rotterdam, Niederlande;

^cDepartment of Pneumology, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles, Brüssel, Belgien;

^dFirst Academic Department of Pneumology, Interstitial Lung Diseases Unit, Department of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athen, Griechenland;

^eDepartment of Respiratory Medicine, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, Niederlande;

^fDepartment of Pneumology, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal;

^gDepartment of Respiratory Medicine and Allergology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dänemark;

^hDepartment of Internal Medicine/Respiratory Medicine and Allergology, Institute of Medicine, University of Gothenburg, Göteborg, Schweden;

ⁱ2nd Pulmonary Medicine Department, General University Hospital «Attikon», Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athen, Griechenland;

^jDepartment of Pulmonology, Hospital de São João, Porto, Portugal;

^kHerlev and Gentofte University Hospital, Kopenhagen, Dänemark;

^lDepartment of Pulmonology ILD Center of Excellence, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, Niederlande;

^mCenter for Rare Lung Diseases, Department of Respiratory Diseases and Allergy, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dänemark

Schlüsselwörter

Nintedanib · Pirfenidon · Interstitielle Lungenerkrankung ·
Therapie · Behandlung · Mortalität

Zusammenfassung

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung, die definitionsgemäß progredient verläuft. Das Fortschreiten der IPF spiegelt sich in der zunehmenden Verschlechterung der Lungenfunktion, der Dyspnoe, der Belastungskapazität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Kurzfristig ist es nicht möglich, den Krankheitsverlauf bei einem einzelnen Patienten vorherzusagen. Eine Phase relativer Stabilisierung der forcierten Vitalkapazität (FVC) bedeutet nicht, dass die FVC auch in Zukunft stabil bleibt. Eine engmaschige Überwa-

chung mit multiplen Instrumenten, nicht nur Lungenfunktions-tests, ist wichtig, um den Krankheitsverlauf individuell zu erfassen und sicherzustellen, dass jedem Patienten eine angemessene Versorgung angeboten wird. Optimales IPF-Management beruht auf einem mehrdimensionalen Vorgehen, das sowohl pharmakologische Therapie zur Verlangsamung der respiratorischen Verschlechterung als auch supportive Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Lebensqualität umfasst.

© 2020 Die Autoren

Herausgegeben von S. Karger AG, Basel

Einleitung

Die idiopathische Lungenfibrose (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) ist eine chronisch-progredient verlaufende, fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD), die in der hochauflösenden Computertomographie (high-resolution computed tomography, HRCT) durch das Muster einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie gekennzeichnet ist [1]. Es wird empfohlen, die Diagnose im Rahmen einer interdisziplinären Diskussion zu stellen. IPF tritt vorwiegend bei Erwachsenen im siebten bis achten Lebensjahrzehnt auf, die Raucher waren oder sind; und Männer sind häufiger betroffen als Frauen [2–5]. Die Patienten stellen sich klassischerweise mit chronischer Dyspnoe und einem trockenen, nicht produktiven Husten vor; in der Thorax-Auskultation ist beidseitig basal Sklerosiphonie («klettverschleissartige» Rasselgeräusche) zu hören [1, 3]. Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der IPF gehen weit auseinander, je nachdem welche Methodik der Fallfeststellung angewendet wird. Konservative Schätzungen auf der Grundlage einer systematischen Analyse populationsbasierter Studien belaufen sich jedoch auf 3 bis 9 Fälle pro 100 000 Personen pro Jahr in Nordamerika und Europa [6].

Die gängige Hypothese zur Pathogenese der IPF lautet, dass die Erkrankung durch persistierende Mikrotraumata des Alveolarepithels in Verbindung mit Störungen der Reparaturprozesse verursacht wird. Der kontinuierliche Umbau von alveolärem Gewebe zu fibrotischen Läsionen verändert die Lungenarchitektur und führt zur Verkleinerung des Lungenvolumens, Einschränkung des Gasaustauschs und letztlich zum Tod des Patienten [7]. Die mediane Überlebensdauer nach einer IPF-Erstdiagnose beträgt etwa 3–4 Jahre [2, 8, 9]. Der klinische Verlauf der IPF ist jedoch von Patient zu Patient ganz unterschiedlich [10]. Einige Patienten versterben bereits kurz nach der Diagnosestellung, bei anderen zieht sich die Verschlechterung länger hin, wieder andere erleben einen Wechsel zwischen Phasen klinischer Stabilisierung und Episoden akuter respiratorischer Einbrüche, welche als Exazerba-

tionen bezeichnet werden [11]. Akute Exazerbationen sind verheerende Ereignisse, die mit sehr hoher Mortalität assoziiert sind – die Krankenhausmortalität nach einer akuten Exazerbation wird auf mehr als 50% geschätzt [11]. Akute Exazerbationen treten überdurchschnittlich häufig bei Patienten mit fortgeschrittener Einschränkung der Lungenfunktion auf, können aber auch sonst jederzeit im Krankheitsverlauf vorkommen, auch wenn die Lungenfunktion noch gut erhalten ist [12, 13].

In der vorliegenden Arbeit stellen wir dar, wie sich die Krankheitsprogression bei IPF manifestiert, wie man die Progression evaluieren kann und wie wichtig ein mehrgleisiges, auf den Einzelfall zugeschnittenes Vorgehen beim Monitoring und Management der IPF ist. Dieser Text basiert auf Diskussionen, die auf einer von den Autoren besuchten Tagung im Juni 2017 geführt wurden, sowie auf einer Auswertung der Fachliteratur.

Progredienter Verlauf der IPF

IPF ist per definitionem eine progrediente Erkrankung [1]. Das Fortschreiten der IPF äußert sich typischerweise in einer Abnahme der forcierten Vitalkapazität (forced vital capacity, FVC), zunehmender Dyspnoe, Reduktion der Belastungskapazität und Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gLQ) [5, 14, 15]. Ergebnisse klinischer Studien deuten darauf hin, dass bei Patienten, die bei Studienbeginn eine leicht bis mittelschwer eingeschränkte Lungenfunktion haben und in der Studie Placebo erhalten, die FVC im Zeitraum eines Jahres um etwa 150–200 ml abnimmt (Abb. 1) [16]. Das Ausmaß der FVC-Abnahme ist bei Patienten mit IPF ein starker Prädiktor für die Mortalität. In einer aggregierten Analyse der Placebogruppen der Studien TOMORROW, IMPULSIS, CAPACITY und ASCEND war bei den Patienten, deren FVC um ≥ 10 bis $<15\%$ des Sollwerts zurückging, das Sterberisiko während der Studie mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten mit einer FVC-Reduktion um $<5\%$ des Sollwerts (Abb. 2) [17]. Andere Studien belegen einen noch stärkeren Anstieg des Sterberisikos im Zusammenhang mit einer

Abb. 1. Abnahme der Lungenfunktion bei IPF-Patienten, die in klinischen Studien der Phase II und III Placebo erhielten [16]. Die roten Punkte kennzeichnen die mittlere oder mediane Veränderung gegenüber Studienbeginn bei der FVC bzw. VC von IPF-Patienten in den Placebogruppen von klinischen Studien der Phase II und III. Die schwarze Linie zeigt die mittlere Abnahme der FVC bei gesunden 60-Jährigen laut FVC-Messungen aus den Zeiträumen 1987–1989, 1990–1992 und 2011–2013 [87]. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der © ERS 2019 [16]. Das vorliegende Material wurde vor der Veröffentlichung nicht überprüft; daher ist die European Respiratory Society nicht für etwaige inhaltliche Fehler, Auslassungen oder Ungenauigkeiten oder daraus resultierende Konsequenzen verantwortlich zu machen. FVC: forcierte Vitalkapazität; IPF: idiopathische Lungenfibrose.

FVC-Abnahme um $\geq 10\%$ des Sollwerts [12]. Bei Patienten mit niedriger FVC oder dokumentierter Abnahme der FVC ist außerdem die Wahrscheinlichkeit einer akuten Exazerbation erhöht [12, 18].

Doch so nützlich diese Daten aus klinischen Studien für eine populationsbezogene Charakterisierung des Verlaufs der IPF auch sind, stellt sich die Lage auf der Ebene des individuellen Einzelfalls deutlich komplexer dar. Gegenwärtig gibt es keine Möglichkeit, den Krankheitsverlauf eines einzelnen Patienten korrekt vorherzusagen. Die bisherige Rate der FVC-Abnahme scheint kein guter Prädiktor für die künftige Verschlechterung der FVC zu sein (Abb. 3) [19]. In den Placebogruppen der INPULSIS-Studien zeigten die Patienten, deren FVC (FVC $>90\%$ des Sollwerts) bei Studienbeginn noch gut erhalten war, fast genau dasselbe Maß an Verschlechterung der FVC über 1 Jahr wie diejenigen Patienten, die die Studie bereits stärker eingeschränkter FVC begonnen hatten (-225 vs. -224 ml/Jahr) [13]. Eine gut erhaltene FVC ist bei IPF-Patienten somit nicht als Hinweis darauf zu werten, dass die FVC in Zukunft stabil bleiben wird. Und eine Phase der Stabilisierung der FVC bedeutet nicht, dass die Krankheit nicht auf subklinischer Ebene fortschreitet oder dass der Patient nicht einem erhöhten Exazerbations- und Sterberisiko ausgesetzt ist. Eine wegweisende Studie ergab, dass auch bei Patienten mit stabiler

FVC über 6 Monate das mediane Überleben lediglich 3 Jahre betrug [20]. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs eines individuellen Patienten noch andere Parameter als die FVC zu berücksichtigen.

Der Gasaustausch – gemessen an der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, D_{LCO}) – ist bei IPF-Patienten eingeschränkt und verschlechtert sich im Verlauf der Erkrankung zunehmend [14, 21]. Eine Abnahme der D_{LCO} um $>15\%$ des Sollwerts über 6–12 Monate ist bei Patienten mit IPF mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko assoziiert [5, 22]. Da die Messung dieses Parameters schwierig zentrumsübergreifend zu standardisieren ist, ist es problematisch, die D_{LCO} als Endpunkt in klinischen Studien zu verwenden, doch in der klinischen Praxis ist sie ein nützliches Instrument zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs im Einzelfall. Die funktionale Verschlechterung, die mit dem Fortschreiten der IPF einhergeht, spiegelt sich in der Reduktion der Belastungskapazität wider. In einer Studie mit 748 Patienten war eine Reduktion der 6-Minuten-Gehstrecke um >50 m in 24 Wochen mit einer knapp dreimal höheren Mortalität im Folgejahr verbunden [23]. Auch die Sauerstoffsättigung unter Belastung (Reduktion um $>10\%$ gegenüber Studienbeginn) ist mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko in Verbindung gebracht worden [24]. Auch der Bedarf

Abb. 2. Sterberisiko von Patienten aus den Placebogruppen der Studien TOMORROW, INPULSIS, CAPACITY und ASCEND, ausgewertet nach Basisvariablen, Abnahme der FVC und akuten Exazerbationen (nach [17]). Die Vergleiche bezogen sich auf folgende Referenzwerte: Alter <65 Jahre, nie geraucht, FVC $>85\%$ des Sollwerts, $D_{LCO} >50\%$ des Sollwerts, FVC-Abnahme $<5\%$ des Sollwerts, keine akute Exazerbation. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der American Thoracic Society. Copyright © 2019 Amerikanische Thoraxgesellschaft [17]. FVC: forcierte Vitalkapazität.

Abb. 3. Verlauf der FVC nach Stabilisierung bzw. Verschlechterung im Vorjahr (nach [19]). FVC-Trendanalyse mit gemischten Modellen. Die durchgezogenen Linien stellen die mittlere FVC dar; die gestrichelten Linien den jeweiligen 95%-KI. Nachdruck aus [19]. Copyright (2019) mit freundlicher Genehmigung des American College of Chest Physicians; Vermittlung der Genehmigung durch Copyright Clearance Center, Inc. FVC: forcierte Vitalkapazität.

nach Sauerstoffsupplementierung – zunächst unter Belastung, später auch im Ruhezustand – ist bei Patienten mit IPF ein Marker für ein fortgeschrittenes Stadium und ein starker Prädiktor für die Mortalität [21, 22, 25, 26]. In einer unter Praxisbedingungen behandelten Kohorte von 167 IPF-Patienten betrug das mediane Überleben nach Beginn der Sauerstoffgabe <18 Monate, verglichen mit rund 49 Monaten bei Patienten ohne Sauerstoffgabe [21].

Die Symptome der IPF, insbesondere Husten und Dyspnoe, verschlechtern sich im Laufe der Erkrankung durchgängig [14, 27]. Husten ist nachweislich ein unabhängiger Prädiktor für die Krankheitsprogression (definiert als Abnahme der FVC um $\geq 10\%$ des Sollwerts, Abnahme der D_{LCO} um $\geq 15\%$ des Sollwerts, Lungentransplantation oder Tod) in den folgenden 6 Monaten [28]. Auch ein Anstieg des Dyspnoe-Schweregrades ist ein Prädiktor für die Mortalität [22, 29]. Husten und Dyspnoe sind zugleich maßgebliche Faktoren für die gLQ von Patienten mit IPF [14, 27, 30]. Je weiter die IPF fortschreitet, desto schwerer machen die zunehmenden Symptome dem Patienten jegliche Tätigkeiten, die auch nur eine leichte körperliche Anstrengung erfordern, und das wirkt sich auf alle Aspekte des Lebens aus, vom Familienleben über die gesellschaftliche Teilhabe bis hin zum Beruf [27, 31]. So kann für den einzelnen Patienten die Verschlechterung der Symptome der Aspekt der Krankheit sein, der ihn am stärksten einschränkt.

Darüber hinaus liegt zunehmend Evidenz dafür vor, dass das Ausmaß der Fibrosierung laut HRCT und andere in der HRCT erkennbare spezifische Merkmale wie retikuläre Muster mit Veränderung der Architektur und gefäßassoziierten Strukturen sowie die Entwicklung dieser Aspekte im Zeitverlauf weitere Prädiktoren für die Mortalität bei Patienten mit IPF sind [32–34]. In

der klinischen Praxis ist es jedoch bisher nicht möglich, Veränderungen in HRCT-Scans zur Abschätzung des Krankheitsverlaufs zu nutzen. Hier sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um computergestützte Scoring-Systeme anhand des Outcomes zu validieren. Auch besteht derzeit kein Konsens darüber, wann im Rahmen des Monitorings von Patienten mit IPF erneute HRCT-Scans durchgeführt werden sollten. Die Identifizierung und Validierung genetischer und molekularer Biomarker, die prädiktiv für den weiteren Krankheitsverlauf sind, ist ein weiteres Gebiet, auf dem aktiv geforscht wird [35–38], doch der Einzug von Biomarkern in die klinische Praxis wird noch auf sich warten lassen. Angesichts der Unzulänglichkeiten einzelner Untersuchungen zur Vorhersage der Mortalität bei Patienten mit IPF sind multivariate Modelle entwickelt worden, darunter das Index- und Scoring-System GAP (Geschlecht, Alter, Physiologie) [39], ein zusammengesetzter physiologischer Index [40] und ein Risikostratifizierungs-Score [41]. Jedoch ermöglicht keins dieser Modelle eine korrekte Vorhersage des Krankheitsverlaufs eines konkreten Patienten, und keins der Modelle findet breite Anwendung in der klinischen Praxis.

Monitoring von IPF-Patienten

Eine engmaschige Überwachung ist bei IPF unerlässlich, um den Krankheitsverlauf des Patienten zu evaluieren und auf dieser Grundlage therapeutische Entscheidungen zu treffen und den Patienten zu beraten. Die Lungenfunktionsprüfung («LuFu») ist ein zentraler Bestandteil dieses Monitorings, doch da die Abnahme der FVC bei Patienten mit IPF nicht der einzige Indikator für die Krankheitsprogression ist, sollten die Untersuchungen zur Ver-

laufsbeobachtung sich auch nicht auf Lungenfunktionstests beschränken. Es liegt nur wenig Evidenz dazu vor, in welchen Abständen die Arztbesuche idealerweise erfolgen sollten, doch unserer Einschätzung nach sind Besuche mit Messung der FVC und D_{LCO} alle 3–4 Monate sinnvoll, um den Krankheitsverlauf zu überwachen und eine gute Arzt-Patienten-Beziehung aufrechtzuerhalten. Ein Nachteil der LuFu in dieser Häufigkeit liegt darin, dass aufgrund des Rauschens bei der FVC-Messung eine Reihe von Messungen erforderlich sein kann, um eine Abnahme der FVC zu erkennen, was dazu führt, dass erst mit Verzögerung solche Verschlechterungen erkannt und entsprechende Therapieentscheidungen getroffen werden. FVC-Kontrollen in kürzeren Abständen mittels Heim-Spirometrie könnten zur früheren Erkennung von FVC-Verschlechterungen und akuten Exazerbationen beitragen [42–44], jedoch muss der Nutzen dieser Maßnahme in der täglichen Praxis noch überprüft werden. Bei der Interpretation der FVC- und D_{LCO} -Messungen sollten Kliniker an mögliche Vermengungseffekte eines konkomitanten Emphysems denken; bei Patienten mit einem Emphysem-Ausmaß von $\geq 15\%$ stellt die FVC möglicherweise kein zuverlässiges Maß für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs mehr dar [45].

Symptome und gLQ können bei jedem Arztbesuch durch offene Fragen und Fragebögen beurteilt werden [46, 47]. Allerdings gibt es bisher keinen validierten, kurzen, krankheitsspezifischen Fragebogen zur Beurteilung des Gesamtschweregrades und der Auswirkungen der Krankheit bei Patienten mit IPF. Die Schwere und Auswirkungen der Dyspnoe können schwer zu beurteilen sein, wenn man nicht weiß, wie aktiv der Patienten normalerweise ist; eine Belastungsdyspnoe bei einem älteren und gebrechlichen Patienten ist nicht mit der eines aktiv gebliebenen Menschen vergleichbar. Patienten, die nur über leichte Dyspnoe klagen, haben möglicherweise durch weniger Bewegung die Dyspnoe-Belastung reduziert. Quantitative Messinstrumente wie das University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire [48], die Medical Research Council Dyspnea Scale [49] oder die Borg-Skala [50] können bei der Beurteilung von Veränderungen der Dyspnoe im Verlauf der IPF von Nutzen sein.

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein einfacher Test, der in der Untersuchung und Beobachtung von Patienten mit IPF sehr aufschlussreich sein kann. Wenn serielle Tests durchgeführt werden, ist es wichtig, durchgängig die gleiche Methodik anzuwenden, einschließlich eines einheitlichen Vorgehens bei der Sauerstoffgabe (ansonsten sind etwaige Unterschiede bei der Sauerstoffgabe bei der Interpretation der Testergebnisse zu berücksichtigen) [51, 52]. Auch Trainingseffekte und mögliche Auswirkungen von Komorbiditäten sind bei der Interpretation der Ergebnisse von Folgeuntersuchungen zu bedenken. Die Sauerstoffsättigung sollte während des Tests und bis in die Erholungsphase hinein gemessen werden. Eine Sauerstoffsättigung auf $<88\%$ unter Belastung gilt im Allgemeinen als Richtschnur für die Verordnung einer Sauerstoffsupplementierung. Die Sauerstoffsättigung im Ruhezustand sollte bei jedem Arztbesuch gemessen werden, und die Ergebnisse sollten in die Entscheidung zum weiteren Vorgehen einbezogen werden.

Verzögerung der IPF-Progression

Alle Patienten mit IPF sollten über den Zugang zu Behandlungsoptionen informiert werden, die das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen können. Zwei antifibrotische Arzneimittel, Nintedanib [53] und Pirfenidon [54], sind für die Anwendung bei IPF zugelassen. In großen placebokontrollierten Studien bei IPF-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der FVC zu Studienbeginn reduzierten Nintedanib [55] und Pirfenidon [56] den Rückgang der FVC in einem Jahr jeweils um rund 50%. Darüber hinaus gab es Hinweise darauf, dass diese Therapien das Risiko einer akuten respiratorischen Verschlechterung reduzieren [18, 57]. Die Leitlinie, die die American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/Japanese Respiratory Society (JRS)/Latin American Thoracic Society (ALAT) im Juli 2015 herausgegeben haben, enthält eine eingeschränkte Empfehlung für Nintedanib und Pirfenidon bei Patienten mit IPF und unterstreicht dabei, dass je nach Einzelfall unterschiedliche Entscheidungen angemessen sein können und dass der Arzt dem Patienten helfen muss, seine Entscheidung über seine Versorgung zu treffen [58]. Diese Empfehlungen wurden in länderspezifischen Leitlinien und Positionspapieren von regionalen Experten aufgegriffen [59–63]. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass Daten aus klinischen Studien belegen, dass Nintedanib und Pirfenidon beim gesamten betrachteten Spektrum der FVC zu Studienbeginn ($FVC > 50\%$ des Sollwerts) die gleiche Wirkung auf die Abnahme der FVC ausübten [13, 64–67]. In Kombination mit der Unvorhersehbarkeit des Krankheitsverlaufs bei IPF-Patienten sowie der Tatsache, dass die FVC nicht der einzige Indikator für den Schweregrad oder die Progression der Krankheit ist, sprechen diese Daten gegen eine zuwartende Strategie.

Die neuesten internationalen Behandlungsleitlinien sprechen außerdem eingeschränkte Empfehlungen für den Einsatz von Antazida bei Patienten mit IPF und asymptomatischer gastroösophagealer Refluxkrankheit aus, die jedoch auf Evidenz von sehr geringer Qualität beruht [58]; in Ermangelung randomisierter kontrollierter Studien bleibt das Risiko-Nutzen-Profil der Anwendung von Antazida bei IPF unbekannt [68, 69]. Zu allen anderen pharmakologischen Therapien, die bei IPF angewendet worden sind, einschließlich N-Acetylcystein, wurden starke oder eingeschränkte Empfehlungen gegen ihre Anwendung ausgesprochen [58]. Eine Lungentransplantation stellt für eine Minderung der IPF-Patienten eine Option dar; die Leitlinien empfehlen hierzu, die Patienten schon in einem frühen Stadium im Hinblick auf eine Transplantation zu evaluieren [70].

Symptommanagement und supportive Maßnahmen

Die Beherrschung der Symptome und angemessene supportive Maßnahmen sind tragende Säulen des IPF-Managements (Abb. 4). Die Symptome unter Kontrolle zu bringen ist eine große Herausforderung für den Kliniker, da Dyspnoe, Husten und Müdigkeit bei IPF schwierig zu behandeln sind und nur wenig Evidenz als Grundlage für die therapeutische Entscheidungsfindung zur Verfügung steht. Orale Kortikosteroide und Opiate werden zwar bis-

Abb. 4. Mehrgleisiges Vorgehen beim Management von Patienten mit IPF (nach [88]). Nachdruck aus [88]. Copyright (2019) mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Vermittlung der Genehmigung durch Copyright Clearance Center, Inc.

weilen zur Linderung von Husten und Dyspnoe eingesetzt, jedoch ist der Nutzen dieser Maßnahmen nicht nachgewiesen [71, 72]. Die Sauerstoffgabe wird in internationalen Leitlinien für Patienten mit IPF und klinisch relevanter Hypoxämie im Ruhezustand empfohlen [58]. Eine aktuelle randomisierte Studie hat ergeben, dass die Sauerstoffgabe bei Patienten mit ILD und Belastungshypoxie einen Nutzen in Bezug auf die gLQ erbrachte [73], es ist jedoch noch mehr Evidenz über die optimale Anwendung bei Patienten mit ILD erforderlich [74]. Die pulmonale Rehabilitation wird in den Leitlinien empfohlen [75], und Kurzzeitstudien belegen, dass sie bei Patienten mit IPF Verbesserungen der Belastungskapazität, der Dyspnoe und der Lebensqualität herbeiführt [76].

Komorbiditäten zu erkennen und zu behandeln ist ein wichtiger Beitrag zur Optimierung des Outcomes und der gLQ von Patienten mit IPF [77, 78]. Viele Patienten mit IPF leiden gleichzeitig unter weiteren respiratorischen und nicht respiratorischen Erkrankungen, die ihre Krankheit verkomplizieren, wie z.B. pulmonale Hypertonie, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Emphysem, gastroösophageale Refluxkrankheit, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, obstruktive Schlafapnoe oder Depression.

Patientenaufklärung und -kommunikation

Eine angemessene Versorgung mit Informationen ist und bleibt eine Herausforderung für IPF-Patienten und ihre Betreuungspersonen [79, 80]. Viele der Informationen, die sich zu IPF im Internet finden, sind veraltet oder unrichtig [81]. Patienten benötigen nicht nur zum Zeitpunkt der Diagnose Informationen, sondern je nach individuellen Bedürfnissen sind einige Fragen eventuell besser zu einem späteren Zeitpunkt zu besprechen [82]. Außer allgemeinen Informationen schätzen die Patienten auch praktische Ratschläge

für den Umgang mit ihrer Krankheit und die Aufrechterhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität [83]. Es ist wichtig, dass der Kliniker dem Patienten und seinen Betreuungspersonen erklärt, dass IPF eine intrinsisch fortschreitende Krankheit ist, damit ihnen bewusst wird, wie wichtig die Anwendung von Therapien ist, die das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen, auch wenn die Krankheit dennoch weiter fortschreitet und die Symptome nicht besser werden. Insbesondere sollte dem Patienten verdeutlicht werden, dass ein relativ stabiler bisheriger Verlauf nicht ausschließt, dass sich die Lungenfunktion in naher Zukunft erheblich verschlechtern oder eine akute Exazerbation auftreten kann. Es wird ein strukturierter, am Patienten ausgerichteter Kommunikationsansatz empfohlen, um sicherzustellen, dass der Patient in seiner fundierten Entscheidungsfindung über das Management seiner Krankheit gut unterstützt wird [84].

Supportive/palliative Maßnahmen haben zum Ziel, die gLQ bestmöglich zu steigern oder aufrechtzuerhalten, indem Symptome gelindert und der Patient und seine Betreuungspersonen unterstützt werden, damit sie mit den Auswirkungen der Krankheit besser zurechtkommen und weniger Angst vor der Zukunft haben [85]. Supportive Maßnahmen können in Form von Einzelbetreuung, Patienten-Selbsthilfegruppen, pulmonalen Rehabilitationsprogrammen oder auch einer stationären Behandlung erfolgen [85]. Fachpflegepersonal kann eine Schlüsselrolle bei der Beratung und Unterstützung des Patienten spielen. Angesichts der Unvorhersehbarkeit des Verlaufs der IPF sollte die supportive Behandlung schon in einem frühen Stadium mit dem Patienten und seinen Betreuungspersonen besprochen werden [85, 86]. Über Planungen für das Lebensende zu sprechen fällt vielen Patienten und ihren Angehörigen sehr schwer, und der Zeitpunkt und Umfang der Informationen sollte individuell auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten werden [87, 88].

Schlussfolgerungen

Die IPF ist eine intrinsisch progredient verlaufende Krankheit mit einer ungünstigen Prognose. In klinischen Studien und epidemiologischen Untersuchungen sind zwar Prädiktoren für den Krankheitsverlauf und die Mortalität identifiziert worden, dennoch ist es nach wie vor nicht möglich, den Krankheitsverlauf im konkreten Einzelfall vorherzusagen. Das Fortschreiten der IPF spiegelt sich in der Abnahme der FVC, Verschlechterung der Symptome und der Belastungskapazität sowie Abnahme der gLQ wider, wobei jedoch von Patient zu Patient eine signifikante Variabilität zu beobachten ist. Eine Phase relativer Stabilisierung der FVC darf nicht als Zeichen dafür gewertet werden, dass die Krankheit nicht auf subklinischer Ebene fortschreitet oder dass die FVC auch in Zukunft stabil bleibt. Eine engmaschige Überwachung mit multiplen Instrumenten zur Untersuchung der Lungenfunktion sowie des körperlichen Leistungsvermögens, der Symptomatik und der gLQ ist wichtig, um den Krankheitsverlauf individuell zu erfassen und sicherzustellen, dass jedem Patienten über den gesamten Krankheitsverlauf eine angemessene Versorgung angeboten wird. Optimales IPF-Management be-

ruht auf einem mehrdimensionalen Vorgehen, das sowohl pharmakologische Therapie als auch supportive Maßnahmen umfasst.

Danksagungen

Julie Fleming und Wendy Morris von FleishmanHillard Fishburn, London, Großbritannien, leisteten von Boehringer Ingelheim finanzierte redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung dieses Artikels. Die Autoren tragen die volle Verantwortung für alle inhaltlichen und redaktionellen Entscheidungen, waren in alle Phasen der Manuskriptentwicklung eingebunden und haben die finale Fassung des Manuskripts genehmigt, welche die Interpretation und die Schlussfolgerungen der Autoren wiedergibt.

Disclosure Statement

Der Artikel basiert auf Diskussionen, die bei einer von Boehringer Ingelheim unterstützten Tagung geführt wurden. Darüber hinaus erhielt W.W. Forschungszuschüsse von Boehringer Ingelheim und Roche sowie persönliche Honorare von Boehringer Ingelheim. M.W. erhielt Forschungszuschüsse und weitere Unterstützung von Boehringer Ingelheim und Roche sowie weitere Unterstützung von Galapagos. B.B. und D.B. erhielten Forschungszuschüsse und persönliche Honorare von

Boehringer Ingelheim und Roche. O.H. erhielt Forschungszuschüsse von Boehringer Ingelheim sowie persönliche Honorare von Roche. J.M. erhielt persönliche Honorare von Boehringer Ingelheim und Roche. E.D.M. erhielt Forschungszuschüsse von Boehringer Ingelheim und Roche. S.P. erhielt Forschungszuschüsse von Boehringer Ingelheim und Roche. S.S. erhielt persönliche Honorare und Unterstützung nicht finanzieller Art von Boehringer Ingelheim und Roche. E.B. erhielt Forschungszuschüsse und persönliche Honorare von Boehringer Ingelheim und Roche.

Finanzierungsquellen

Die Publikationskosten für diesen Artikel werden gegebenenfalls von Boehringer Ingelheim getragen.

Beiträge der einzelnen Autoren

Alle Autoren haben zur Interpretation der Daten und zum Inhalt des Artikels beigetragen und die finale Fassung freigegeben.

Literatur

Die Literatur ist als Supplemental Material unter www.karger.com/?DOI=505469 abrufbar.