

Idiopathische interstitielle Pneumonie

Innerhalb der großen Gruppe der diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen stellen die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIPs) eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Nach der neuen internationalen Konsensusklassifikation unterscheidet man sieben Entitäten innerhalb der IIPs, wobei die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) vom histologischen Typ der Usual Interstitial Pneumonie (UIP) mit ca. 60 – 70% der Fälle am häufigsten ist. Mit einem medianen Überleben von ca. 3 Jahren nach Diagnosestellung weist die IPF gleichzeitig die ungünstigste Prognose auf. Die Diagnose der IPF beruht auf jeweils 4 Haupt- und Nebenkriterien.

Hauptkriterien:

1. Restriktion und Diffusionseinschränkungen der Lungenfunktionsprüfung.
2. Beidseits basal ausgeprägte, interstitielle Zeichnungsvermehrung mit subpleuralem Honigwabemuster und weitgehendem Fehlen von Milchglastrübungen des Lungenparenchyms im hochauflösendem Computertomogramm (HRCT).
3. Transbronchiale Lungenbiopsie oder bronchoalveoläre Lavage ohne Hinweis auf eine Alternativdiagnose.
4. Ausschluss bekannter Ursachen einer interstitiellen Lungenerkrankung.

Nebenkriterien:

1. Alter > 40 Jahre.
2. Schleichender Beginn einer sonst unerklärten Luftnot.
3. Krankheitsdauer mindestens 3 Monate.
4. Auskultatorisch inspiratorisches Knisterrasseln über den basalen Lungenabschnitten.

Sind alle vier Haupt- und mindestens drei Nebenkriterien erfüllt, so lässt sich insbesondere bei typischem Befundmuster im HRCT die Diagnose einer IPF auch ohne Notwendigkeit einer chirurgischen Lungenbiopsie mit nahezu 90%iger Sicherheit stellen. Nach Literatur und eigenen Erfahrungen ist die chirurgische Lungenbiopsie bei Berücksichtigung der genannten Kriterien nur in etwa einem Drittel der Patienten zur Diagnosesicherung erforderlich.

Erste antiinflammatorische Therapieansätze mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva wie Azathioprin und Cyclophosphamid zeigten, wenn überhaupt, so nur geringe Effekte. Diese ernüchternden Erfahrungen und neue histopathologische Befunde führten schließlich zu einer neuen pathogenetischen Hypothese, der zu Folge eine wiederholte Schädigung des Alveolarepithels zu einer direkten Fibrogenese im Lungeninterstitium führt, während die entzündliche Begleitreaktion von untergeordneter Bedeutung ist. Basierend auf dieser neuen Hypothese wurden nun antifibrotische Therapieansätze verfolgt. Interferon- γ , welches in vitro eine ausgeprägte hemmende Wirkung auf Fibroblasten ausübt, zeigte allerdings in einer großen plazebokontrollierten Studie keinen signifikanten Effekt auf das progressionsfreie Überleben der Patienten. Lediglich in einer Untergruppe von Patienten mit nur geringer Lungenfunktionseinschränkung lies sich ein signifikanter Überlebensvorteil nachweisen, der aktuell in einer groß angelegten internationalen Studie überprüft wird.

Nachdem zahlreiche Studien ein Oxidantien – Antioxidantien Ungleichgewicht mit Überwiegen von reaktiven Sauerstoffmetaboliten und Mangel an antioxidativen Glutation bei Patienten mit Lungenfibrose nachgewiesen werden konnte, wurde die Idee einer antioxidativen Therapie mit N-Acetylcystein (NAC) zunächst in Pilotstudien verfolgt. Dabei konnte gezeigt werden, dass hochdosiertes N-Acetylcystein (3 x 600 mg p. o.) die pulmonalen Glutathionpiegel signifikant erhöht und so das bestehende Oxidantien-Antioxidantien Ungleichgewicht teilweise korrigiert. In einer plazebokontrollierten Studie mit hochdosiertem N-Acetylcystein (3 x 600 mg pro die), wobei alle Patienten als Grundtherapie Prednison und Azathioprin erhielten, wurde der Effekt auf die Änderung der Vitalkapazität und die Diffusionskapazität nach 1 Jahr als primärer Endpunkt untersucht. Es zeigte sich ein

statistisch signifikant geringerer Abfall der Vitalkapazität und der Diffusionskapazität in der Verumgruppe im Vergleich zu Plazebo. Dieses erstmalige positive Studienergebnis wird durch positive Trends in den sekundären Studienendpunkten einschliesslich der Belastbarkeit und dem Überleben der Patienten untermauert. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte in dieser Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Verträglichkeit der Therapie war sehr gut, insbesondere wurde in der NAC-Gruppe eine signifikant geringere Knochenmarkstoxizitätsrate festgestellt, was möglicherweise auf einem protektiven Effekt von NAC gegenüber myelotoxischen Effekten von Azathioprin beruht.

Mit Pirfenidon steht eine weitere antifibrotische Substanz zur Verfügung, die in einer prospektiven Studie an Patienten mit IPF getestet wurde. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da in der Verumgruppe akute Exazerbationen der IPF signifikant seltener im Vergleich zur Plazebogruppe beobachtet wurden. Trotz dieses vorzeitigen Studienabbruchs zeigte sich ein grenzwertig signifikanter Effekt von Pirfenidon auf den primären Studienendpunkt – minimale arterielle Sauerstoffsättigung während eines modifizierten 6-Minuten-Gehtests – und es wurde ein signifikant geringerer Abfall der Vitalkapazität in der Verumgruppe verglichen zu Plazebo nach 9 Monaten festgestellt.

Nach der IPF vom Typ der Usual Interstitial Pneumonie ist die Nonspecific Interstitial Pneumonie (NSIP) die zweithäufigste IIP. Neben den idiopathischen Erkrankungsfällen wird das histologische Befundmuster der NSIP auch bei Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis oder bei Sklerodermiepatienten mit fibrosierender Alveolitis relativ häufig beobachtet. Histologisch ist diese Erkrankungsentität durch eine relativ homogene, entzündliche Infiltration des Lungeninterstitiums charakterisiert, während die Fibrogenese meist im Hintergrund steht. Im HRCT zeigt sich dies durch flächige, milchglasartige Trübungen des Lungenparenchyms, während das pleurale Honigwabenmusters im Gegensatz zur IPF fehlt. Im Vergleich zur IPF ist die Prognose der NSIP wesentlich besser, das mediane Überleben liegt bei über 10-12 Jahren. Auf Grund des entzündlichen Charakters dieser Erkrankung zeigt sie häufig ein Ansprechen auf antiinflammatorische Therapie mit Prednison in Kombination mit einem Immunsuppressivum (Cyclophosphamid oder Azathioprin). In der „Scleroderma Lung Study“ wurde nun erstmals auch bei Patienten mit Sklerodermie und fibrosierender Alveolitis in einem plazebokontrollierten, prospektiven Studiendesign die Wirksamkeit von Cyclophosphamid im Sinne einer Verlangsamung der Krankheitsprogression gezeigt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auf dem Gebiet der idiopathischen interstitiellen Pneumonien Fortschritte insbesondere in der Klassifikation erzielt wurden. Auf dieser Basis sind erstmals internationale Multizenterstudien zur Therapie dieser Erkrankungen möglich. Bisher vorliegende Studienergebnisse zeigen allerdings, dass mit den verfügbaren Therapiestrategien bisher nur eine Verlangsamung der Krankheitsprogression, nicht aber eine Heilung möglich ist. Die erzielten Fortschritte in der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen zeigen aber auch, dass ein diagnostischer oder therapeutischer Nihilismus verfehlt wäre.

Autor: Prof. Dr. med. J. Behr
Leiter des Schwerpunkts Pneumologie
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Klinikum der Universität München - Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
Telefon: 089/7095-3071
Fax: 089/7095-8877
Email: Juergen.Behr@med.uni-muenchen.de