

Neuigkeiten in der Forschung zum Thema Interstitielle Lungenerkrankung

Ziel dieses Artikel ist es, einige Neuigkeiten zum aktuellen Stand der Forschung im Bereich der Interstitiellen Lungenerkrankung darzustellen. Die Themenbereiche 1) Krankheitsmechanismen, 2) Diagnose, 3) Überleben sowie 4) zukünftige Therapiemöglichkeiten werden im Folgenden beleuchtet. Der Artikel zeigt Einblicke in spannende jüngste Untersuchungen, ohne jedoch einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

1. Krankheitsmechanismen

Forscher um die Berliner Wissenschaftler Dr. Dürr und Prof. Mall (Charité Universitätsmedizin Berlin) haben Forschungsergebnisse bezüglich der Entstehung der Idiopathischen Lungenfibrose veröffentlicht. Die Idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine Erkrankung aus der Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen, die durch eine zunehmende Vernarbung der Lunge mit begrenzten therapeutischen Möglichkeiten gekennzeichnet ist. Die Wissenschaftler zeigten am Tiermodell (Mäusen), dass das Protein Nedd4-2 eine wichtige Funktion in der Entstehung der Lungenfibrose spielt. Diese Entdeckung soll dabei helfen, die Prozesse der Erkrankung besser zu verstehen und so neue Heilungsansätze zu finden.[1]

Bezüglich einer genetischen Komponente der Entstehung der Lungenfibrosen wurde in den vergangenen Jahren der Einfluss von Mutationen, welche die Endabschnitte von Chromosomen (Telomere) beeinflussen. Außerdem wurden Veränderungen, die die Immunabwehr (z.B. Schleimproduktion) und Zell-Zell-Verbindungen beeinträchtigen, untersucht. Nun haben Forscher aus England und Italien nicht nur 11 der bisher vermuteten 17 genetischen Merkmale bestätigt, sondern auch drei neue genetische Veränderungen, die mit dem Auftreten interstitieller Lungenfibrosen in Zusammenhang gebracht werden, identifiziert (KIF15, MAD1L1 und DEPTOR).[2, 3] Durch die Identifizierung dieser genetischen Veränderungen soll in der Zukunft ein besseres Verständnis der Krankheitsanfälligkeit für interstitielle Lungenerkrankungen erreicht werden.

2. Diagnostik

Forscher um den Münchner Lungenarzt Prof. Behr (LMU Klinikum München) haben im Jahr 2020 eine neue Leitlinie zur Diagnostik der Idiopathischen Lungenfibrose veröffentlicht. Mit dieser Leitlinie soll eine frühzeitige, sichere und effektive Diagnose der IPF unterstützt werden. Idiopathisch kommt aus dem Altgriechischen und bedeutet übersetzt etwas „eigenes Leiden“, bzw Leiden ohne fassbare Ursache, die Idiopathische Lungenfibrose ist also eine Ausschlussdiagnose, wenn keine erkennbaren Ursachen für die Veränderungen der Lunge gefunden werden. Die Leitlinie bietet Hilfestellung beim Ausschluss möglicher Ursachen einer interstitiellen Lungenerkrankung, z.B. standardisierte Fragebögen, serologische Tests und Untersuchung der Spülflüssigkeit der Lungenbläschen, die bei der Lungenspiegelung gewonnen wird (bronchoalveolären Lavage). Die Leitlinie unterstreicht, dass die hochauflösende Computertomographie (HR CT) nach wie vor von entscheidender Bedeutung in der diagnostischen Abklärung der Lungenfibrose ist. Wenn Proben für die Gewebeuntersuchung benötigt werden, ist die Entnahme von Lungengewebe mit einer Kälte-Sonde (transbronchiale Lungenkryobiopsie) der vorrangige Ansatz. Die chirurgische Probenentnahme aus der Lunge soll in den Patienten vorbehalten sein, bei denen die bronchoskopische Diagnose nicht die erforderlichen Informationen

lieferte. Trotz erheblicher Fortschritte bleibt die Idiopathische Lungenfibrose eine Ausschlussdiagnose und die fächerübergreifende Diskussion bleibt der Goldstandard der Diagnose.[4]

Um den Verlauf einer Erkrankung besser einschätzen zu können, wird derzeit nach Merkmalen, die im Blut gemessen werden können (sog. Biomarkern) gesucht. Ein neuer Ansatz ist die Messung der Monozyten, einer Art von Immunzellen, die im Blut messbar sind. Wissenschaftler haben nun herausgefunden, dass eine Erhöhung bestimmter Monozyten (CD14 positiv) auf eine schlechtere Prognose hinweist. Eine bessere Einschätzung der Prognose kann helfen, Therapieentscheidungen besser zu treffen.[5, 6]

3. Überleben

Im vergangenen Jahr haben Studien gezeigt, dass Patienten, die an einer Lungenfibrose erkrankt sind, ein höheres Sterblichkeitsrisiko unter COVID-19 haben.[7, 8] Dabei sind als Risikofaktoren vor allem das höhere Alter, eine eingeschränkte Lungenfunktion, und die Diagnose einer Idiopathischen Lungenfibrose (im Vergleich zu den Patienten, die an einer anderen interstitieller Lungenerkrankung erkrankt sind) identifiziert worden. Die Forscher unterstreichen die Bedeutung der Risiko-Reduktion sowie Strategien für die gefährdeten Patienten, einschließlich eines vorrangigen Zugang zu Impfungen. Gleichzeitig muss das Gesundheitswesen die Versorgung der Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung sicherstellen sowie einen eventuelles Fortschreiten der Erkrankung überwachen.

4. Therapie

Im Februar 2021 wurde eine aktualisierter Report bezüglich der Lungen-Rehabilitation zur Verbesserung der Beschwerden, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Leistungsfähigkeit bei Menschen mit interstitieller Lungenerkrankung veröffentlicht. Die Forscher werteten 16 Einzelstudien aus und kamen zu dem Ergebnis, dass die Lungen-Rehabilitation die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten zu verbessern scheint. Die untersuchten Rehabilitationsprogramme bestanden aus Ausdauertraining und zum Teil zusätzlichem Krafttraining. Die meisten Rehabilitationsmaßnahmen wurden ambulant durchgeführt mit einer Dauer von acht bis zwölf Wochen. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. In kommenden Studien soll untersucht werden, welche Trainingsmethoden den besten Effekt haben. [9]

Bezüglich der medikamentösen Therapie für fortschreitende interstitiellen Lungenerkrankungen gibt es einige neue Veröffentlichungen:

I) Pirfenidon bei nicht-IPF Lungenfibrosen

Wissenschaftler um Dr. Frankenberger (Comprehensive Pneumology Center München) und Prof. Behr (LMU Klinikum München) untersuchten den Einsatz des Medikamentes Pirfenidon bei interstitiellen Lungenerkrankungen, die zu den nicht-idiopathischen Lungenerkrankungen (sogenannte Nicht-IPF-ILDs), zählen. Da das Medikament Pirfenidon bei Patienten mit Idiopathischer Lungenfibrose (IPF) die Vernarbung der Lunge (Fibrose) und somit das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt, wurde der Einsatz dieses Medikaments nun auch bei anderen Krankheiten untersucht. Die untersuchten Krankheiten waren die fibrotische non-spezifische Lungenerkrankung, die bindegewebs-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung, die chronische Hypersensitivitätspneumonitis und die asbestassoziierte Lungenfibrose. Die Erkrankungen ähneln sich bezüglich der Abläufe der Krankheitsprozesse und klinischen Ähnlichkeiten

zwischen IPF. Es wurden Patienten aus 17 Lungenfibrose-Zentren in die Untersuchungen eingeschlossen. Die Wissenschaftler beobachteten, dass die Behandlung mit Pirfenidon nach 48 Wochen mit Vorteilen bei der Lungenfunktion, und zwar mit einem verlangsamten Rückgang (im Vergleich zu Placebo) verbunden zu sein scheint. Darüber hinaus waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Lungeninfektionen in der Pirfenidon-Gruppe seltener. Die Studie wurde vorzeitig beendet und eine Zwischenanalyse wurde durchgeführt, da sich der Einschluss der Studienteilnehmer als langwierig herausstellte. Deshalb sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Die Studie unterstützt die Annahme, dass Patienten mit voranschreitenden nicht-IPF Lungenfibrosen ähnlich auf eine antifibrotische Therapie ansprechen wie Patienten mit IPF. Dieses Medikament kann also einen neuen Behandlungsstandard bei der Behandlung von progressiven fibrotischen ILDs darstellen.[10]

II) Pamrevlumab bei Idiopathischer Lungenfibrose

Im Jahr 2020 sind die Ergebnisse der PRAISE-Studie veröffentlicht worden. Diese hat die Wirksamkeit und Sicherheit von Pamrevlumab, einer Antikörpertherapie zur Behandlung der Idiopathischen Lungenfibrose (IPF), untersucht. Pamrevlumab ist ein vollständig menschlicher, im Labor hergestellter Antikörper, der ein Protein blockiert, das eine zentrale Rolle in der Krankheitsentstehung der Fibrose spielt (Connective tissue growth factor bzw. CTGF). Die Infusionen mit Pamrevlumab (oder in der Kontrollgruppe mit einem wirkungslosen Scheinmedikament (Placebo) wurden über einen Zeitraum von 48 Wochen verabreicht. Die Studienergebnisse zeigten, dass es bei Patienten, die Pamrevlumab erhielten, im Vergleich zur Placebogruppe zu einer weniger starken Verschlechterung der vorhergesagten forcierten Vitalkapazität (Lungenfunktionswert) und einer Verlangsamung der Krankheitsprogression kam. Pamrevlumab ist somit ein vielversprechendes Medikament für die weitere Behandlung von Patienten mit Lungenfibrose und wird derzeit in weiterführenden Studien weiter untersucht.[11]

III) Behandlung der Idiopathischen Lungenfibrose mit Pentraxin-2

Im Jahr 2018 haben Wissenschaftler aus den Vereinigten Staaten sowie Italien in der Zeitschrift Journal of the American Medical Association (JAMA) die Ergebnisse ihrer Untersuchung des Proteins Pentraxin-2 veröffentlicht. Pentraxin-2 ist ein menschliches Protein, das vermutlich eine Rolle bei der Entstehung der Lungenfibrose spielt. Es hemmt die Entstehung von Fibrozyten (unbewegliche Bindegewebszellen). Die Werte von Pentraxin-2 sind im Blut von Fibrosepatienten erniedrigt, somit wird die Bildung der Fibrozyten weniger unterdrückt und die narbige Veränderung der Lunge wird begünstigt. Die Gabe von Pentraxin-2 scheint ersten Untersuchungsergebnissen zufolge bei Patienten mit Idiopathischer Lungenfibrose die Verschlechterung der Lungenfunktion zu verlangsamen. Verglichen wurden die Ergebnisse mit den Studienteilnehmern, die ein Placebo-Medikament erhalten hatten.[12, 13] Eine Folgestudie mit sehr vielen Studienteilnehmern wurde vor kurzem begonnen, sodass in absehbarer Zeit eine weitergehende Einschätzung der Wirksamkeit von Pentraxin-2 vorliegen wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zuletzt einige neue Erkenntnisse der Forschung zu interstitiellen Lungenerkrankungen gab und in diesem Bereich auch in Zukunft viele Neuigkeiten zu erwarten sind.

Literatur

1. Duerr J, Leitz DHW, Szczygiel M, Dvornikov D, Fraumann SG, Kreutz C, Zadora PK, Seyhan Agircan A, Konietzke P, Engelmann TA *et al*: **Conditional deletion of Nedd4-2 in lung epithelial cells causes progressive pulmonary fibrosis in adult mice.** *Nat Commun* 2020, **11**(1):2012.
2. Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, Ma SF, Dressen A, Paynton ML, Kraven LM, Obeidat M, Li X, Ng M *et al*: **Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2020, **201**(5):564-574.
3. Spagnolo P, Kropski JA: **Genome-Wide Association Studies in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Bridging the Gap between Sequence and Consequence.** *Am J Respir Crit Care Med* 2020, **201**(5):508-509.
4. Behr J, Gunther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, Geissler K, Glaser S, Handzhiev S, Jonigk D *et al*: **[German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis].** *Pneumologie* 2020, **74**(5):e1-e2.
5. Scott MKD, Quinn K, Li Q, Carroll R, Warsinske H, Vallania F, Chen S, Carns MA, Aren K, Sun J *et al*: **Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study.** *Lancet Respir Med* 2019, **7**(6):497-508.
6. Kreuter M, Lee JS, Tzouveleakis A, Oldham JM, Molyneaux PL, Weycker D, Atwood M, Kirchgaessler KU, Maher TM: **Monocyte Count as a Prognostic Biomarker in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2021, **204**(1):74-81.
7. Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ, Putman RK, Fredenburgh LE, El-Chemaly SY, Goldberg HJ, Baron RM, Hunninghake GM, Doyle TJ: **Increased Odds of Death for Patients with Interstitial Lung Disease and COVID-19: A Case-Control Study.** *Am J Respir Crit Care Med* 2020, **202**(12):1710-1713.
8. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, Quint JK, Adamali H, Agnew S, Babu S, Barber CM, Barratt S, Bendstrup E *et al*: **Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study.** *Am J Respir Crit Care Med* 2020, **202**(12):1656-1665.
9. Dowman L, Hill CJ, Holland AE: **Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2014(10):CD006322.
10. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, Bonnet R, Grohe C, Held M, Wilkens H *et al*: **Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial.** *Lancet Respir Med* 2021, **9**(5):476-486.
11. Richeldi L, Fernandez Perez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, Ettinger N, Perez R, Scholand MB, Goldin J *et al*: **Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** *Lancet Respir Med* 2020, **8**(1):25-33.
12. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, Wijsenbeek MS, Vasakova M, Pesci A, Antin-Ozerkis DE *et al*: **Long-term treatment with recombinant human pentraxin 2 protein in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an open-label extension study.** *Lancet Respir Med* 2019, **7**(8):657-664.
13. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, Wijsenbeek MS, Vasakova M, Pesci A, Antin-Ozerkis DE *et al*: **Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA* 2018, **319**(22):2299-2307.