

S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017

German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis – Update on Pharmacological Therapies 2017

Autoren

Jürgen Behr¹, Andreas Günther², Francesco Bonella³, Klaus Geißler⁴, Dirk Koschel⁵, Michael Kreuter⁶, Antje Prasse⁷, Nicolas Schönfeld⁸, Helmut Sitter⁹, Joachim Müller-Quernheim¹⁰, Ulrich Costabel³

Institute

- 1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München und Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung
- 2 Schwerpunkt Fibrosierende Lungenerkrankungen, Universitätsklinikum Gießen – Marburg, Standort Gießen, Justus-Liebig-Universität Gießen, sowie Agaplesion Pneumologische Klinik Waldhof-Elgershausen, University of Giessen Marburg Lung Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung
- 3 Schwerpunkt interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Ruhrlandklinik, Universitätsklinikum Essen
- 4 Patientenvertretung Lungenfibrose e.V., Essen
- 5 Abteilung Innere Medizin/Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig, Zentrum für Pneumologie, Allergologie, Beatmungsmedizin, Thoraxchirurgie
- 6 Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung
- 7 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover und Clinical Research Center Fraunhofer Institut ITEM, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung
- 8 Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin
- 9 Institut für Theoretische Chirurgie, Philipps-Universität Marburg
- 10 Klinik für Pneumologie, Department Innere Medizin, Medizinische Fakultät, Albert Ludwigs Universität, Freiburg

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-106160>

Online-Publikation: 2017 | Pneumologie

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jürgen Behr, Asklepios Fachkliniken Gauting und Medizinische Klinik und Poliklinik V, Comprehensive Pneumology Center, Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 15, 81377 München
juergen.behr@med.uni-muenchen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die idiopathische Lungenfibrose (idiopathische pulmonale Fibrose, IPF) ist eine schwerwiegende Lungenerkrankung, die häufig innerhalb von zwei bis vier Jahren nach Diagnosestellung zum Tod führt. Seit Veröffentlichung der deutschen IPF-Leitlinie im Jahr 2013 liegen neue Therapiestudien vor, die eine Neubewertung der Behandlungsstrategien erfordern. Abweichend von der Vorgängerleitlinie wurde in der aktuellen Überarbeitung nicht mehr das GRADE-System sondern die Oxford Evidenzsystematik mit drei Empfehlungsgraden (A, B, C) verwendet, weil dieses System eine differenziertere Betrachtung erlaubt. Folgende Medikamente wurden mit dem Empfehlungsgrad A und dem Evidenzgrad 1-b als nicht geeignet für die Behandlung der IPF klassifiziert: Triple-Therapie aus Prednisolon, Azathioprin und Acetylcystein; Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten; Imatinib; Ambrisentan; Bosentan; Macitentan. Weniger eindeutig ist die negative Bewertung des Phosphodiesterase-5-Inhibitors Sildenafil und der Acetylcystein-Monotherapie (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 2-b). Eindeutig positiv fiel die Empfehlung für Nintedanib und Pirfenidon zur Behandlung von IPF-Patienten aus (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1-a). Mit Empfehlungsgrad C und Evidenzgrad 4 wurde der generelle Einsatz von Antazida zur Behandlung der IPF als nicht zu empfehlen bewertet, da die Datenlage widersprüchlich ist; hier weicht die deutsche Leitlinie auch am deutlichsten von der internationalen Leitlinie ab. Am Ende der Leitlinie wird aus Expertensicht zu offenen Fragen in der Therapie der IPF Stellung genommen, für die bisher keine ausreichende Evidenzbasis existiert.

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a severe and often fatal disease with a median survival of 2–4 years after diagnosis. Since the publication of the German IPF guideline in 2013 new treatment trials have been published, necessitating an update of the pharmacological therapy of IPF. Different from the previous guideline, the GRADE system was discarded and replaced by the Oxford evidence classification system which allows a more differentiated judgement. The following pharmacological therapies were rated not suitable for the treatment of IPF patients (recommendation A; evidence 1-b): triple therapy with prednisolone, azathioprine and acetyl-cysteine; imatinib; ambrisentan; bosentan; macitentan. A less clear but still negative recommendation (B, 1-b) was attributed to the treatment of IPF with the phosphodiesterase-5-inhibitor sildenafil and acetyl-cysteine monotherapy. In contrast to the international guideline antacid therapy as a general treatment for IPF was rated negative, based on conflicting results of recent analyses (recommendation C; evidence 4). An unanimous positive recommendation was granted for the antifibrotic drugs nintedanib and pirfenidone for the treatment of IPF (A, 1-a). For some open questions in the management of IPF patients for which firm evidence is lacking the guideline also offers recommendations based on expert consensus.

Leitlinienreport

1. Geltungsbereich und Zweck

Bei der vorliegenden Leitlinie Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (idiopathische pulmonale Fibrose, IPF) handelt es sich um ein Update der Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der IPF der 2013 in der Zeitschrift PNEUMOLOGIE publizierten S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose [1].

Seit der letzten Veröffentlichung der Leitlinie sind speziell bezüglich der medikamentösen Therapie der IPF eine relevante Anzahl an evidenzbasierten Studien hinzugekommen, die es zu berücksichtigen gilt. Der Umfang der wissenschaftlichen Erkenntnisse hat in einem deutlichen Ausmaß zugenommen, sodass dieses Update als Ergänzung der ursprünglichen Leitlinie veröffentlicht wird.

Zu den Themen der nicht-medikamentösen Therapie (z. B. Lungentransplantation, Rehabilitation), der palliativen medikamentösen Therapie von Symptomen (z. B. Husten, Atemnot) sowie von Komplikationen (z. B. pulmonale Hypertonie) wird hier nicht Stellung genommen.

Diese Leitlinie richtet sich an ärztliche und nichtärztliche Berufsgruppen, die im weitesten Sinne in die Behandlung mit einbezogen sein können (z. B. Physiotherapeuten, Naturwissenschaftler, Pflegepersonal, Selbsthilfegruppen und interessierte Laien).

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Prof. Dr. med. Jürgen Behr, München (federführend)
 Prof. Dr. med. Andreas Günther, Giessen
 Prof. Dr. med. Ulrich Costabel, Essen
 Prof. Dr. med. Joachim Müller-Quernheim, Freiburg
 Dr. med. Nicolas Schönfeld, Berlin
 Prof. Dr. med. Antje Prasse, Hannover
 PD Dr. med. Dirk Koschel, Coswig
 Prof. Dr. med. Michael Kreuter, Heidelberg
 Dr. med. Francesco Bonella, Essen
 Klaus Geißler, Bietigheim-Bissingen
 PD Dr. med. Helmut Sitter, Marburg

Um die Repräsentativität der Leitliniengruppe zu gewährleisten, wurden folgende Berufsgruppen und Patientenvertreter beteiligt.

Medizinische Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM, Mandatsträger J. Müller-Quernheim)
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP, Mandatsträger J. Behr)

Patientenorganisationen

- Lungenfibrose e. V., Mandatsträger K. Geißler
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF) Moderation: H. Sitter

3. Methodisches Vorgehen

Die Leitlinie wurde während der gesamten Entwicklung von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) begleitet. Die Abstimmungen in den Konsensuskonferenzen erfolgten nach dem nominalen Gruppenprozess und wurden durch Herrn PD. Dr. Helmut Sitter moderiert.

Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, enthielt der Konsensusprozess die folgenden Elemente:

Logische Analyse, formale Konsensfindung, Evidenzbasierung, Entscheidungsanalyse (► **Tab. 1**). Für eine S2-Leitlinie gilt, dass anhand einer klar definierten Fragestellung eine Lösung mit konditionaler Logik (Wenn-Dann-Logik) in mehreren Schritten herbeigeführt wird. Für die Evidenzbasierung werden klinische Studien und Metaanalysen mit einbezogen. Es bestand Einigkeit, dass drei Empfehlungsgrade, A, B und C, wie in ► **Tab. 2** und ► **Tab. 3** dargestellt, verwendet werden sollen. Für den Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) lautet das Wording „soll“, für B (moderate Empfehlung) „sollte“, und für C (schwache Empfehlung) „kann“.

Im Rahmen des Konsentierungsprozesses können in begründeten Fällen auch abweichende Empfehlungsgrade verabschiedet werden.

► **Tab. 1** Elemente der systematischen Entwicklung der Leitlinie.

Logik
Konsens
Evidenz
Entscheidungsanalyse

► **Tab. 2** Zuordnung von Empfehlungsgraden zu Evidenzgraden.

Empfehlungsgrad: A, B, C
Evidenzgrad
A1a, 1b, 1c
B2a–c, 3a, 3b, 4
C4, 5

► **Tab. 3** Studienformen, Oxford Level of Evidence.

Evidenzgrad	Beschreibung
1a	Evidenz durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
1b	Evidenz durch eine geeignete geplante RCT
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
2a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
2b	Evidenz durch eine gut geplante Kohortenstudie/ RCT mäßiger Qualität (z. B. <80 % Follow-Up)
2c	Evidenz durch Outcome-Research-Studien
3a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Fall-Kontrollstudien
3b	Evidenz durch eine Fall-Kontrollstudie
4	Evidenz durch Fallserien/Kohorten und Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder Basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

4. Abfassen der Leitlinie/Konsentierung

Die erste Version der Leitlinie wurde unter Leitung des Leitlinienerverantwortlichen Jürgen Behr und von den Autoren der einzelnen Kapitel verfasst.

Diese Version diente als Grundlage des Konsensustreffens am 16. 12. 2016 in München.

Es waren anwesend:

Prof. Dr. med. Jürgen Behr, München (federführend)

Prof. Dr. med. Andreas Günther, Giessen

Prof. Dr. med. Ulrich Costabel, Essen

Dr. med. Nicolas Schönfeld, Berlin

Prof. Dr. med. Antje Prasse, Hannover

PD Dr. med. Dirk Koschel, Coswig

Prof. Dr. med. Michael Kreuter, Heidelberg

Dr. med. Francesco Bonella, Essen

Klaus Geißler, Bietigheim-Bissingen

PD Dr. med. Helmut Sitter, Marburg

Entschuldigt abwesend:

Prof. Dr. med. Joachim Müller-Quernheim, Freiburg

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde auf die internationale IPF-Guideline gegründet [2]. Darüber hinaus wurde aktuelle Literatur bis 12/2016 berücksichtigt, sofern sie den u. g. Kriterien genügte bzw. als wichtig erachtet wurde. Als Einschlusskriterien wurden definiert:

Deutsch- oder englischsprachige Publikationen, prospektive oder retrospektive klinische Studien, randomisierte kontrollierte Studien, kontrollierte klinische Studien, systematische Reviews, Metaanalysen, Leitlinien der AWMF, der europäischen und nordamerikanischen Fachgesellschaften (Practice Guidelines, Guidelines) in deutscher oder englischer Sprache. Ausschlusskriterien waren definiert als: nicht in englischer oder deutscher Sprache publizierte Originalarbeiten, tierexperimentelle Studien, Leserbriefe, Case Reports (Falldarstellungen), Expertenmeinungen, Reviews (Übersichtsartikel), die keine systematische Zusammenfassung der Literatur darstellten, sondern nur einen allgemeinen Überblick zur Thematik lieferten.

Insgesamt wurden 90 Beiträge ausgewählt. Bereits im Vorfeld wurde von der Leitliniengruppe beschlossen das Therapie-Update der internationalen IPF-Leitlinie aus dem Jahr 2015 als Grundlage für die Aktualisierung der Deutschen IPF-Leitlinie aus dem Jahr 2013 zu verwenden. Die Bewertung der Literatur erfolgte von je zwei Mitgliedern der Leitliniengruppe nach den Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2001).

5. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde von den Vorständen der beteiligten medizinischen Fachgesellschaften beraten und verabschiedet.

6. Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie und die Durchführung der Konsensuskonferenz erfolgte ausschließlich durch Mittel der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP).

7. Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Potenzielle Interessenkonflikte wurden anhand standardisierter Formblätter der AWMF dokumentiert. Die erforderliche Beantwortung der Fragen erfolgte von allen Beteiligten. Die Angaben zu den Interessenkonflikterklärungen wurden von 2 Mitgliedern des Steeringkomitees (H. S. und J. B.) kritisch überprüft. Es wurde entschieden, dass in keinem Fall relevante Interessenkonflikte bestehen, die einen Ausschluss der Betroffenen von bestimmten Teilbereichen oder Abstimmungen begründen.

8. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird über das Fachjournal Pneumologie verbreitet und kann online auf der Homepage der AWMF eingesehen werden (<http://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html>).

9. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie behält ihre Gültigkeit 5 Jahre lang nach dem Erscheinungsdatum.

Präambel

Geltungsbereich der Leitlinie: sichere und wahrscheinliche Diagnose einer IPF und für alle Patienten, die nach interdisziplinärer Evaluation (MDT) die Hauptdiagnose einer IPF erhalten (s. u.).

A. Diskussion und Wertung einzelner medikamentöser Verfahren

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

Acetylcystein ist ein Vorläufer des Antioxidans Glutathion, das in der Lunge von Patienten mit IPF verringert sein kann [3, 4]. Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die bei Patienten unter Behandlung mit Prednison plus Azathioprin den Effekt von hoch dosiertem Acetylcystein gegenüber Placebo vergleicht [5]. In dieser Studie fiel die Verringerung der Vitalkapazität und Diffusionskapazität nach 12 Monaten in dem Behandlungsarm mit Acetylcystein signifikant geringer aus (Vitalkapazität: Unterschied von 0,18 l; 95% Konfidenzintervall [CI], 0,03 – 0,32; $p=0,02$; Diffusionskapazität: Unterschied von 0,75 mmol/min/kPa; 95% CI, 0,27 – 1,23; $p=0,003$). Bei der Mortalität oder anderen sekundären Endpunkten einschließlich Dyspnoe, Lebensqualität, Belastungsphysiologie oder radiologischem Erscheinungsbild waren keine Unterschiede zu beobachten. Zu den Limitationen dieser Studie zählt eine erhebliche Abbruchrate (ca. 30%, incl. der Todesfälle), das Fehlen eines reinen Placeboarms sowie die Verwendung der „last observation carried forward“-Methodik für fehlende Werte, die mit einer Gefahr der Überbewertung von Therapieeffekten einhergeht [6, 7].

In einer neueren, dreiarmligen Studie (PANTHER-Studie) wurde die Kombination N-Acetylcystein plus Prednison plus Azathioprin versus N-Acetylcystein Monotherapie versus Placebo verglichen [8]. Der Tripletherapiearm musste wegen einer erhöhten Mortalitäts- und Hospitalisationsrate vorzeitig abgebrochen werden. Bis zum vorzeitigen Abbruch ergab sich kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt (FVC-Abnahme) und in weiteren Endpunkten zwischen Tripletherapie und Placebo [8]. Daraus ist zu schließen, dass die Tripletherapie bei IPF eher schädlich und nicht effektiv ist.

EMPFEHLUNG

IPF-Patienten sollen nicht mit einer Kombinationstherapie aus Corticosteroid, Azathioprin und Acetylcystein behandelt werden (A, 1-b).

Sollen IPF-Patienten mit einer Acetylcystein-Monotherapie behandelt werden?

Zum Zeitpunkt des Abbruchs des Tripletherapiearms der PANTHER-Studie waren erst 60% der Patienten rekrutiert. Die Fortsetzung der Studie – nach kurzzeitiger Unterbrechung – mit weiterer Rekrutierung in den verbliebenen zwei Armen bis zum Einschluss von 133 Patienten in der Verum- und 131 in der Placebogruppe erbrachte weder im primären Endpunkt (Änderung der forcierten Vitalkapazität) noch in den meisten sekundären Endpunkten (z. B. weitere Lungenfunktionsparameter) einen signifikanten Unterschied [9]. Positive, teilweise signifikante Effekte ergaben sich im 6MWT und in einigen Lebensqualitätscores. Als Schwäche der Studie ist die vorübergehende Unterbrechung mit partieller Entblindung (Kenntnis des Verhaltens des Placeboarms bis zu diesem Zeitpunkt) anzusehen. Eine Subgruppenanalyse der Patienten, die vor bzw. nach Unterbrechung rekrutiert wurden, ergab deutliche Unterschiede im Outcome. Für fast alle Endpunkte fanden sich in der Subgruppe vor Unterbrechung trendmäßig positive Effekte der Monotherapie mit Acetylcystein, die für die DLCO und die 6-Min-Gehstrecke sogar signifikant ausfielen, während sich dies in der Subgruppe nach Unterbrechung ins Gegenteil verkehrte [9].

Ob die Monotherapie mit Acetylcystein in Abhängigkeit von Polymorphismen bestimmter IPF-Genotypen, wie z. B. dem TOLLIP rs3750920-Genotyp, mit einer signifikanten Therapieansprache verbunden sein könnte, wie in einer jüngst publizierten Analyse des PANTHER-Studienkollektives vorgeschlagen [10], muss angesichts relativ niedriger Fallzahlen und dem exploratorischen post-hoc Ansatz dieser Analyse erst in weiteren prospektiven, randomisierten Studien überprüft werden. Falls sich diese Beobachtung dann entsprechend reproduzieren lässt, entspräche dies dem ersten individualisierten Therapieansatz der IPF.

EMPFEHLUNG

IPF-Patienten sollten nicht mit einer Acetylcystein-Monotherapie behandelt werden (B, 2-b).

Sollen IPF-Patienten mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden?

Epidemiologische Studien aus den USA und aus Dänemark zeigen eine erhöhte thrombembolische (akutes Koronarsyndrom, tiefe Venenthrombose) Mortalität bei Patienten, die später eine IPF entwickelten [11, 12]. Der Nachweis einer Hyperkoagulabilität bei der IPF gab den Anlass zur Entwicklung von Studien zur Therapie der IPF mit Warfarin. Eine kleine japanische Studie

zeigte einen günstigen Effekt in Kombination mit Prednisolon auf die Gesamtmortalität und führte zum Auflegen einer größeren Studie in den USA [13, 14]. Diese Studie mit einem kombinierten Endpunkt musste vorzeitig beendet werden, da die Verumgruppe eine höhere Mortalität aufwies und keinen Vorteil in den sekundären Endpunkten zeigte [14]. Eine Post-hoc-Analyse der Placeboarme der Zulassungsstudien für Pirfenidon zeigte bei IPF-Patienten, die wegen kardiovaskulärer IPF-Indikationen (z.B. Vorhofflimmern u.ä.) antikoaguliert waren, eine erhöhte Mortalität (Hazard ratio: 4,7) [15].

Zwei retrospektive, monozentrische Analysen ergaben ähnlich erhöhte Mortalitätsraten bei IPF-Patienten unter therapeutischer Antikoagulation im Vergleich zu solchen ohne Antikoagulantien [16, 17].

EMPFEHLUNG

IPF-Patienten sollen zur Behandlung der Grundkrankheit IPF nicht mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden (A, 1-b).

Sollen IPF-Patienten mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib behandelt werden?

Imatinib ist ein Tyrosinkinase-Hemmer, der die Signaltransduktion von TGF- β , PDGF und anderen Zytokinen behindert und so die Freisetzung von extrazellulärer Matrix reduziert und die Transdifferenzierung von Fibroblasten in Myofibroblasten blockiert. Diese Eigenschaften ließen eine Wirkung bei IPF erhoffen, woraufhin eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt wurde. Mortalität und Krankheitsprogression zeigten zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied [18].

EMPFEHLUNG

IPF-Patienten sollen nicht mit Imatinib behandelt werden (A, 1-b).

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

Bei der IPF wurde eine erhöhte Expression von ET-A- und ET-B-Rezeptoren nachgewiesen [19]. Sowohl selektive (Ambrisentan) als auch duale Antagonisten (Bosentan, Macitentan) wurden für die Behandlung der IPF getestet. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde der Effekt von Ambrisentan bei IPF-Patienten (nur 10% mit sekundärer pulmonaler Hypertonie) auf den Progress der Lungenfibrose untersucht. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da unter Ambrisentan sowohl im Gesamtkollektiv als auch stratifiziert nach pulmonaler Hypertonie ein verstärkter Krankheitsprogress mit vermehrten respiratorischen Hospitalisationen und erhöhter Mortalität beobachtet wurde [20].

EMPFEHLUNG

IPF-Patienten sollen nicht mit Ambrisentan behandelt werden (A, 1-b).

Sollen IPF-Patienten mit den dualen Endothelinrezeptorantagonisten (ET-A und ET-B) Bosentan oder Macitentan behandelt werden?

Es wurden zwei randomisierte und Placebo-kontrollierte (RC) Studien zu Bosentan [21, 22] und eine RC-Studie zu Macitentan publiziert [23]. In BUILD-1 (Bosentan Use in Interstitial Lung Disease) wurden 158 IPF-Patienten zu entweder Placebo oder Bosentan randomisiert und für 12 Monate nachverfolgt [24]. BUILD-1 ergab keinen Effekt von Bosentan auf die Mortalität (RR, 1,14; 95% CI, 0,24–5,54), allerdings zeigte sich für einen kombinierten Endpunkt aus der Zeit bis zum Tod oder Krankheitsprogress, der anhand Lungenfunktion und Klinik definiert wurde, ein positives Signal (RR, 0,62; 95% CI, 0,37–1,05). Zudem zeigte sich unter Bosentantherapie kein signifikanter Anstieg in der Zahl unerwünschter Ereignisse bzw. schwerer unerwünschter Ereignisse. In der Folgestudie BUILD-3 wurden in einer größeren Kohorte von 616 IPF-Patienten nur Patienten mit histologischem Nachweis einer UIP eingeschlossen [22]. Doch trotz des veränderten Studiendesigns gelang es auch in BUILD-3 nicht, einen konklusiven Effekt auf Mortalität (RR, 1,25; 95% CI, 0,53–2,96) oder Krankheitsprogress (RR, 1,25; 95% CI, 0,53–2,96) für Bosentan zu belegen. Zudem ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte FVC, Lebensqualität (36-Item Short Form Health Survey), Dyspnoe, unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse [22].

Macitentan, ein neuer dualer ERA, wurde gegen Placebo in einer Phase-2-Studie in 178 IPF-Patienten mit histologischem Nachweis einer UIP getestet [23]. Ähnlich wie für Bosentan ergab die Studie für die mit Macitentan behandelten Patienten keinen signifikanten Effekt auf das Überleben (RR, 0,74; 95% CI, 0,13–4,33), progressionsfreies Überleben (RR 1,02; 95% CI, 0,63–1,66) oder den FVC-Verlauf (median difference, 0,00, 95% CI –0,09–0,08). Weiterhin gab es keinen Unterschied in der Rate der berichteten unerwünschten Ereignisse bzw. schweren unerwünschten Ereignisse [23].

Aufgrund der relativ ähnlichen Wirkmechanismen wurden die Daten aller drei Studien zusammen analysiert [2]. Auch bei dieser gepoolten Analyse ergaben sich keine signifikanten Therapieeffekte.

EMPFEHLUNG

IPF-Patienten sollen nicht mit Bosentan oder Macitentan zur Behandlung der Grundkrankheit IPF behandelt werden (A, 1-b).

Sollen Patienten mit IPF mit dem PDE5-Hemmer Sildenafil behandelt werden?

Sildenafil ist ein oral verfügbarer Phosphodiesterase (PDE)-5-Inhibitor, der mittlerweile in zwei randomisierten kontrollierten Studien bei IPF-Patienten geprüft wurde [24, 25]. In der STEP-IPF (Sildenafil trial of exercise performance in IPF)-Phase-3-Studie, in die 180 IPF-Patienten mit einer TLco < 35 % Soll und somit bereits fortgeschrittener IPF eingeschlossen wurden, erhielten die Patienten nach Randomisierung entweder 3 × 20 mg Sildenafil oder Plazebo täglich für insgesamt 12 Wochen, gefolgt von einer Open-label-Phase mit Verum für weitere 12 Wochen. Der primäre Endpunkt bestand in dem prozentualen Anteil der Patienten, die im 6-Minuten-Gehtest (6 minute walk test, 6MWT) eine mindestens 20%ige Steigerung am Ende der ersten 12 Wochen zeigten. Dieser Endpunkt wurde in der Studie nicht erreicht (Sildenafil 10,1 % vs. Plazebo 6,6 %, p = 0,39) [25]. In einigen sekundären Endpunkten wie z. B. dem Dyspnoegrad, der Lebensqualität, der TLco und der Sauerstoffsättigung konnten nichts desto trotz diskrete, zum Teil statistisch signifikante, Verbesserungen unter der Anwendung von Sildenafil beobachtet werden [25]. Es zeigte sich in einer Post-hoc-Analyse, dass die Behandlung mit Sildenafil bei Patienten mit offensichtlicher Rechtsherzhypertrophie bzw. RVSD zu einer signifikanten Verbesserung der 6MWT-Wegstrecke von 99,3 m und der QoL führte [26]. Es bleibt kritisch festzuhalten, dass in der STEP-IPF-Studie nicht alle Patienten durchgängig auf eine Rechtsherzbelastung hin untersucht wurden. Zudem wurde auch keine Stratifizierung entsprechend der Rechtsherzbelastung durchgeführt. Diese Umstände schränken die Wertigkeit der Studie ein.

EMPFEHLUNG

IPF-Patienten sollten zur Behandlung der Grundkrankheit IPF nicht mit Sildenafil behandelt werden (B, 2-b).

Sollen Patienten mit IPF mit einer antaziden Medikation behandelt werden?

Je nach Studiendesign schwanken die Angaben über die Häufigkeit einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) bei IPF zwischen 0 und 94,1 % [55]. Zwei retrospektive Analysen berichteten über eine prognostische Bedeutung der GERD bei IPF-Patienten [56, 57]. In beiden Arbeiten ist das Vorkommen einer GERD mit einer besseren Prognose verbunden, Gründe dafür sind unklar. Eine Erklärung könnte sein, dass Reflux-assoziierte Beschwerden zu einer weiteren Abklärung führen und dabei dann eine IPF früher im Sinne einer „lead time bias“ diagnostiziert wird. Als andere Gründe werden die bisher noch nicht eindeutig verstandenen Zusammenhänge zwischen GERD und IPF angeführt. Einige Daten sprechen dafür, dass (Mikro-) Aspirationen von azidem (oder auch nicht-azidem) Refluat Parenchymschädigungen verursachen, die zu einer Pneumonitis führen, zu einer erhöhten Epithelpermeabilität beitragen und eine

fibrotische Proliferation initiieren, verstärken oder unterhalten können [58]. Auch wurde ein Zusammenhang zwischen Mikroaspirationen und einer akuten Exazerbation der IPF postuliert [59]. Aufgrund dieser Datenlage besteht seit längerem die Diskussion, ob eine Therapie der GERD mit antazider Medikation auch einen positiven Einfluss auf den Verlauf einer IPF haben könnte [56, 60].

Mehrere, zumeist retrospektive Analysen bzw. Beobachtungsstudien haben den Einfluss von antazider Medikation hinsichtlich einer verminderten Erkrankungsprogression der IPF untersucht [60–63]. Eine retrospektive Analyse einer longitudinalen Kohorte zeigte hierbei einen Überlebensvorteil für IPF-Patienten, die eine antazide Medikation aus medizinischen Gründen erhielten (HR, 0,47; 95 % CI, 0,24–0,93; adjustierte Analysen) [56]. In einer weiteren Arbeit wurden alle Patienten aus den Plazebogruppen von drei randomisierten Studien der IPFnet-Studie in einer präspezifizierten Post-hoc-Analyse untersucht [62]. Dabei zeigte sich, dass jene Patienten, die bei Einschluss in die Studie unter antazider Medikation standen, einen signifikant langsameren Abfall der FVC im Beobachtungszeitraum hatten als Patienten ohne diese Medikation (mittlerer Unterschied 0,07 l; 95 % CI, 0–0,14; p = 0,05). Zudem fanden sich bei den Patienten unter Antazida keine adjudizierten akuten Exazerbationen. Allerdings konnte weder ein Überlebensunterschied noch eine geringere Hospitalisierungsrate gesehen werden. Demgegenüber konnte eine jüngste Post-hoc-Analyse der Plazeboarme der CAPACITY- und der ASCEND-Studien keine Effekte einer antaziden Therapie bei Einschluss in die Studie auf die Erkrankungsprogression, Gesamt- und IPF-assoziierte Mortalität sowie Abfall bzw. Verlauf der FVC finden [63]. Die Rate von Hospitalisierungen war nicht signifikant zu Ungunsten der Patienten unter Antazida verschoben (p = 0,0522). Zwei weitere Studien, von denen eine jedoch noch nicht als Vollpublikation erschienen ist [65], untersuchten ebenfalls in einem Post-hoc-Design den Einfluss einer antaziden Medikation auf den Erkrankungsverlauf unter einer antifibrotischen Therapie und fanden keine positiven Effekte [64, 65].

Aus Sicht der Leitlinienkommission ist 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 (C, 4).

ERLÄUTERUNG

Bei Vorhandensein eines Refluxes wird empfohlen, eine gastroösophageale Refluxkrankheit leitliniengemäß wie bei nicht-IPF-Patienten zu behandeln.

► **Tab. 4** Einschlusskriterien aktueller klinischer Studien zur Therapie der IPF [27–30, 48].

	TOMORROW (Nintedanib)	INPULSIS 1 u. 2 (Nintedanib)	CAPACITY 1 u. 2 (Pirfenidon)	ASCEND (Pirfenidon)
Alter (Jahre)	40–80	≥ 40	40–80	40–80
FVC (% Soll)	≥ 50	≥ 50	50–90 ¹	50–90
DLco (% Soll)	30–79	30–79	35–90 ¹	30–90
FEV1/FVC (%)	k. A.	k. A.	k. A.	≥ 80
6MWT (m)	k. A.	k. A.	≥ 150	≥ 150
Diagnose				
Erstdiagnose	max. 5 Jahre	max. 5 Jahre	max. 2 Jahre	max. 4 Jahre
definitive IPF	ja	ja	ja	ja ²
wahrscheinl. IPF	ja	ja	nein ²	nein
Begleittherapie				
Prednison/olon	≤ 15 mg/d	≤ 15 mg/d	nein ³	nein ³
FVC = forcierte Vitalkapazität; DLco = Diffusionskapazität ; FEV1/FVC = Quotient aus Sekundenkapazität und forciertes Vitalkapazität (Tiffeneau-Index); 6MWT = 6-Minuten-Gehstrecke; IPF = idiopathische Lungenfibrose; ¹ FVC und/oder DLco durften nicht größer als 90 % des Sollwertes sein. ² Experten-Review der HRCTs und der chirurgischen Lungenbiopsien sofern vorhanden. ³ Kortikosteroide durften nur vorübergehend zur Behandlung von Exazerbationen gegeben werden.				

Sollen IPF-Patienten mit Nintedanib behandelt werden ?

Nintedanib ist ein intrazellulärer Inhibitor mehrerer Rezeptortyrosinkinasen und hemmt insbesondere die Signaltransduktion der Wachstumsfaktoren Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Fibroblast Growth Factor (FGF) und Platelet Derived Growth Factor (PDGF).

Nintedanib wurde bei Patienten mit IPF in drei randomisierten kontrollierten Studien untersucht: eine Phase-II-Studie (TOMORROW) und zwei Zwillings-Phase-III-Studien (INPULSIS 1 und 2) [27, 28]. Einen vergleichenden Überblick über die Haupteinschlusskriterien der wichtigsten Studien zu Nintedanib und Pirfenidon gibt ► **Tab. 4**.

In einer Phase-II-Studie wurde die Sicherheit und Effektivität von vier verschiedenen Nintedanib-Dosierungen (50 mg täglich, 100 mg täglich, 150 mg täglich und 150 mg zweimal täglich) versus Plazebo untersucht [27]. Der primäre Endpunkt, Abfall der FVC nach einem Jahr, zeigte in der Dosis von 150 mg zweimal täglich ein deutliches Signal zugunsten der Therapie mit Nintedanib, verfehlte aber in der präspezifizierten Analyse die statistische Signifikanz ($p = 0,06$). Zusätzlich traten in dieser Dosis signifikant weniger akute Exazerbationen in den Nintedanib-Armen im Vergleich zur Plazebokontrolle auf (HR, 0,16; 95% CI, 0,03–0,70), und die Lebensqualität, gemessen mittels SGRQ, zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied zugunsten von Nintedanib. Signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalität ergaben sich nicht [27].

Die INPULSIS-1- und INPULSIS-2- (Safety and Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis) Studien waren identisch angelegte Phase-III-Studien, in denen insgesamt 1066 Patienten in einem 3:2-Verhältnis zwischen 150 mg Nintedanib

zweimal täglich versus Plazebo randomisiert und über 52 Wochen beobachtet wurden [28]. Beide Studien zeigten übereinstimmend eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts, d. h. des jährlichen FVC-Abfalls um ca. 50% (INPULSIS 1 von 239,9 ml/Jahr auf 114,7 ml/Jahr; INPULSIS 2 von 207,3 ml/Jahr auf 113,6 ml/Jahr; beides $p < 0,001$). Die Rate an Patienten, die nach 52 Wochen keinen FVC-Abfall größer 5% oder größer 10% absolut hatten, war in beiden Studien unter Nintedanib signifikant höher als unter Plazebo [28]. Ein Hauptsekundärer Endpunkt war die Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation, wie vom Untersucher berichtet oder nach Adjudizierung der Ereignisse durch ein verblindetes Adjudizierungskommittee. Für diesen Endpunkt ergab sich kein Effekt in INPULSIS 1 (HR 1,15; 95% CI, 0,54–2,42; $p = 0,67$), während eine günstige Wirkung in INPULSIS 2 nachweisbar war (HR 0,38, 95% CI 0,17–0,77; $p < 0,005$). Die Lebensqualität, gemessen mit dem St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), war ein weiterer wichtiger sekundärer Endpunkt. Hier zeigte sich kein Unterschied in INPULSIS 1 (SGRQ Gesamtscore –4,34 Punkte unter Nintedanib versus –4,39 Punkte unter Plazebo.; $p = 0,97$), jedoch ein signifikant geringerer Punkteabfall (=Verschlechterung) unter Nintedanib in INPULSIS 2 (–2,80 Punkte versus –5,48 Punkte; $p = 0,02$).

In einer gepoolten Analyse von INPULSIS 1 und 2 war der Effekt für die Untersucher-beobachteten akuten Exazerbationen nicht signifikant (HR 0,64; 95% CI, 0,39–1,05; $p = 0,08$), für die adjudizierten Ereignisse ergab sich jedoch ein signifikant positiver Effekt (HR 0,32; 95% CI, 0,16–0,65; $p = 0,01$) [28, 29]. Die präspezifizierte, gepoolte Analyse des SGRQ-Gesamtscores ergab keinen signifikanten Effekt (–3,53 Punkte versus 4,96 Punkte; $p = 0,09$) [28, 29]. Eine kürzlich veröffentlichte gepoolte Analyse aller drei Studien ergab eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Untersucher-berichteten

► **Tab. 5** Nebenwirkungen – gepoolte Analyse von INPULSIS 1 und 2 (modif. nach [30]).

Nebenwirkungen	Nintedanib (2 × 150 mg/d)	Plazebo
jegliche Nebenwirkung (alle, TEAE) [%]	95,3	89,8
schwere Nebenwirkungen (alle, TEAE) [%]	26,7	23,4
Diarrhö [%]	61,5	17,9
Übelkeit [%]	24,3	7,1
Erbrechen [%]	11,8	3,0

TEAE = treatment emergent adverse event

ersten akuten Exazerbation, ansonsten gegenüber den bisher dargestellten Ergebnissen keine wesentliche Änderung [30].

Die gepoolte Analyse von INPULSIS 1 und 2 ergab eine numerische Reduktion, aber keinen signifikanten Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität (HR 0,70; 95% CI, 0,43–1,12; $p = 0,14$) [28].

Aus der gepoolten Analyse ergaben sich als wesentliche Nebenwirkungen Diarrhoen und Übelkeit (siehe ► **Tab. 5**).

Selbst unter Nintedanib 150 mg zweimal täglich traten insgesamt ähnlich häufig unerwünschte (AE, 95,3%) oder schwere unerwünschte (SAE, 26,7%) Reaktionen wie im Plazeboarm (AE 89,8%; SAE 23,4%) auf, jedoch waren insbesondere Diarrhoen und andere gastrointestinale Nebenwirkungen häufiger.

Darüber hinaus wurden zuletzt mehrere Post-hoc-Analysen hinsichtlich Subgruppen der INPULSIS-Studien veröffentlicht: in Bezug auf Geschlecht, Alter, Ethnie, baseline FVC, baseline SGRQ, Raucherstatus, Einsatz systemischer Steroide und von Bronchodilatoren und auch CT-Muster ergaben sich auch bei verschiedenen Schwellenwerten oder bei asiatischen Patienten keine Unterschiede in Bezug auf die Effektstärke der Therapie [31–34]. Erste Daten zu Patienten mit fortgeschrittenerer IPF (FVC Schwellenwert 50%) zeigten im Rahmen der INPULSIS-Verlängerungsstudie INPULSIS-ON keinen Unterschied im Verlauf vergleichend zu Patienten mit weniger fortgeschrittener Erkrankung [35]. Erste Erfahrungsberichte aus dem „real world“-Einsatz von Nintedanib existieren mittlerweile auch für Deutschland; hierbei wurden ähnliche Verläufe wie in den Studien ohne neu aufgetretene unerwünschte Ereignisse berichtet [36]. Die Autoren halten die gepoolten Daten für aussagekräftiger als die bis dato publizierten Meta- und Netzwerkanalysen, die auch keine abweichenden Informationen ergeben haben [37–39].

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, 1-a).

Sollen IPF-Patienten mit Pirfenidon behandelt werden ?

Pirfenidon ist ein orales antifibrotisches Medikament mit pleiotropen Effekten. Es wurde gezeigt, dass es wichtige profibrotische und proinflammatorische Zytokinkaskaden in vivo reguliert [40] und die Fibroblastenproliferation und Kollagensynthese in Tiermodellen der Lungenfibrose abschwächt [41–43].

Pirfenidon wurde bei Patienten mit IPF in einer offenen Phase-II-Studie [44], einer randomisierten Phase-II-Studie [45] und vier Phase-III-Studien [46–48] untersucht. Einen vergleichenden Überblick über die Haupteinschlusskriterien der wichtigsten Studien zu Nintedanib und Pirfenidon gibt ► **Tab. 4**.

Eine randomisierte japanische Phase-II-Studie [1800 mg/d] wurde vorzeitig beendet, nachdem ein sekundärer Endpunkt – akute Exazerbation – in der Plazebogruppe signifikant häufiger als im Pirfenidon-Arm aufgetreten war [45]. Nach vorzeitigem Abbruch ergab sich kein signifikanter Effekt auf den primären Endpunkt Sauerstoffsättigung unter Belastung (mittlere Behandlungsdauer neun Monate), während eine signifikant geringere Abnahme der Vitalkapazität im Verum-Behandlungsarm im Vergleich zu Plazebo berichtet wurde ($p = 0,036$) [45].

In einer Phase-III-, randomisierten, kontrollierten japanischen Studie wurde in den Pirfenidon-Armen (1200 mg oder 1800 pro Tag oder Plazebo) eine signifikant geringere Abnahme der Vitalkapazität über einen Zeitraum von 52 Wochen festgestellt (–90 ml unter 1800 mg/d im Vergleich zu –160 ml unter Plazebo, $p = 0,04$) [46]. Darüber hinaus trat als sekundärer Endpunkt ein Unterschied im progressionsfreien Überleben (definiert als Tod oder >10% Abnahme der Vitalkapazität) zugunsten der Pirfenidon-Therapie zutage ($p = 0,03$), während sich die Häufigkeit von Exazerbationen nicht unterschied. Diese Studie wies jedoch bedeutsame Limitationen auf, insbesondere wurde der primäre Endpunkt der Studie vor der Entblindung geändert.

Die Phase-III-Studien CAPACITY 1 und 2 [47] waren zwei identisch angelegte Studien mit unterschiedlichen Dosisarmen: CAPACITY 1 schloss 435 Patienten ein und randomisierte zwischen 3 Gruppen: Hochdosis-Pirfenidon [2403 mg/d], Niedrigdosis-Pirfenidon [1197 mg/d] und Plazebo, während CAPACITY 2 344 Patienten einschloss und zwischen 2 Gruppen randomisierte: Hochdosis-Pirfenidon [2403 mg/d] und Plazebo. In CAPACITY 1 zeigte Pirfenidon eine signifikante Reduktion des FVC-Abfalls nach 72 Therapiewochen (mittlere Abweichung vom Ausgangswert abs. –8,0% vs. –12,4% Soll, $p = 0,01$). Die Ergebnisse der niedrigeren Pirfenidondosis waren intermediär zur hohen Dosis. Allerdings zeigte CAPACITY 2 keinen signifikanten Vorteil während dieser Therapiedauer im Vergleich zu Plazebo (–9,0% vs. –9,6%, $p = 0,50$). Einige sekundäre Wirksamkeitsvariablen (kategoriale Veränderung der FVC, progressionsfreies Überleben und 6-MWT) waren in jeweils einer der

beiden Studien signifikant besser. In der gepoolten Analyse beider Studien (Hochdosis vs. Placebo) erwiesen sich unter Pirfenidon der primäre Endpunkt FVC Abfall ($p = 0,005$), der kategoriale Abfall der FVC $> 10\%$ (absolute Differenz $9,1\%$, $p = 0,003$), das progressionsfreie Überleben (HR $0,74$, $p = 0,025$) und die 6-Minuten-Gehstrecke (absolute Differenz 24 m , $p = 0,0009$) als signifikant besser. Ein signifikanter Überlebensvorteil (gepoolte Analyse, Hochdosis vs. Placebo) konnte im Hinblick auf die Gesamtmortalität während der Behandlung nicht festgestellt werden (HR $0,77$; 95% CI $0,47 - 1,28$; $p = 0,315$) [47].

In der ASCEND-Studie (A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis) wurden 555 IPF-Patienten entweder in einen Pirfenidon- (2403 mg/d) oder einen Placebo-Arm randomisiert [48]. Im Vergleich zu den CAPACITY-Studien hatte die ASCEND-Studie striktere Einschlusskriterien (siehe ► **Tab. 4**; $> 95\%$ definitive IPF). Demzufolge wurden von 1562 gescreeenten Patienten 1007 ausgeschlossen. Die Studie zeigte einen signifikanten Effekt auf den primären Endpunkt, die Abnahme der FVC (% Soll) nach 52 Wochen, welche unter Pirfenidon um relativ $45,1\%$ geringer als unter Placebo war. Pirfenidon reduzierte den Anteil von Patienten mit einem Abfall der FVC $> 10\%$ oder verstorben nach 52 Wochen signifikant um $47,9\%$ ($p < 0,001$). Wurde die jährliche FVC-Abnahme mit der Slope-Analyse analog der INPULSIS-Studien errechnet, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion um $41,5\%$ von 280 ml/Jahr (Placebo) auf 164 ml/Jahr (Pirfenidon). Im Hinblick auf die beiden hauptsächlich sekundären Endpunkte reduzierte Pirfenidon die Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest signifikant ($p = 0,04$) und verbesserte das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo (HR $0,57$; 95% CI $0,43 - 0,77$; $p < 0,001$). Hinsichtlich der Mortalität konnte eine numerische Reduktion (HR $0,55$; CI $0,26 - 1,15$; $p = 0,10$) festgestellt werden [48].

Eine gepoolte Analyse ($n = 1247$) der beiden CAPACITY-Studien und der ASCEND-Studie inkludierte alle Patienten mit der Dosis von 2403 mg Pirfenidon und alle Placebo-Patienten und analysierte den Effekt über 52 Wochen [49]. Eine Therapie mit Pirfenidon reduzierte den Anteil an Patienten mit einem Abfall der FVC $\geq 10\%$ oder Tod im Vergleich zu Placebo um $43,8\%$ (95% CI $29,3 - 55,4\%$, $p < 0,001$). Zudem reduzierte Pirfenidon den Abfall der FVC um $40,7\%$ im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$). Ebenfalls wurde ein signifikanter Therapiebenefit bzgl. des progressionsfreien Überlebens, der Gehstrecke im 6-MWT und des Dyspnoeempfindens beschrieben. Gepoolte Analysen der Gesamtmortalität, die im Rahmen der ASCEND-Studie veröffentlicht wurden, zeigten einen signifikanten Vorteil für eine Pirfenidon-Therapie (HR $0,52$; CI $0,31 - 0,87$, $p = 0,01$) [48, 49].

In einer gepoolten Analyse ergaben sich nach 1 Jahr unter Pirfenidon insgesamt ähnlich häufig unerwünschte (AE, 99%) oder schwere unerwünschte (SAE, $27,0\%$) Reaktionen wie im Placeboarm (AE 98% ; SAE $28,5\%$), jedoch waren insbesondere Hauteffloreszenzen, Übelkeit und Anorexie häufiger (► **Tab. 6**) [49, 50].

Darüber hinaus wurden zuletzt mehrere gepoolte Post-hoc-Analysen hinsichtlich Subgruppen der CAPACITY- und ASCEND-Studien veröffentlicht: in Bezug auf Region, Geschlecht, Alter, Rasse, baseline FVC, baseline 6-MWT, baseline DLCO, baseline

► **Tab. 6** 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 [%]	30,3	10,3
Anorexie [%]	13,0	5,0
TEAE = treatment emergent adverse event		

FEV1/FVC Ratio, Zeit seit Diagnose und baseline GAP-Index, Raucherstatus, LTOT, ergaben sich auch bei verschiedenen Schwellenwerten keine Unterschiede in Bezug auf die Effektstärke der Therapie, d.h. ein konsistenter Therapieeffekt [50, 51].

Zudem sind auch „real world“-Daten zum Einsatz von Pirfenidon in Deutschland erschienen, die ähnliche Verläufe zu den Studien ohne neu aufgetretene unerwünschte Ereignisse angeben [52–54]. Die Autoren halten die oben beschriebenen gepoolten Daten für aussagekräftiger als die bis dato publizierten Meta- und Netzwerkanalysen [37–39], die auch keine abweichenden Informationen ergeben haben.

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, 1-a).

Einen Überblick über die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der IPF gibt ► **Tab. 7**.

B. Diskussion und allgemeine Empfehlungen zur antifibrotischen Therapie bei der IPF

Die folgenden Empfehlungen basieren ausschließlich auf Expertenmeinung und sind daher alle dem Evidenzgrad 5 zuzuordnen.

Wann sollte man mit einer antifibrotischen Therapie beginnen?

Obwohl in den klinischen Studien mit Pirfenidon und Nintedanib nur Patienten mit leichter und mittelschwerer IPF eingeschlossen wurden, erfolgte die Zulassung beider Präparate durch die FDA uneingeschränkt für alle Patienten mit IPF. Die

► **Tab. 7** Überblick über die Empfehlungen zur Therapie der IPF.

Folgende Medikamente werden <i>nicht</i> zur Behandlung der IPF empfohlen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
„Triple Therapie“ (Prednisolon, Azathioprin, Acetylcystein)	A	1-b
Acetylcystein Monotherapie ¹	B	2-b
Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten	A	1-b
Imatinib	A	1-b
Ambrisentan	A	1-b
Duale Endothelinrezeptor-Antagonisten ¹ (i. e. Bosentan, Macitentan)	A	1-b
Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil ¹	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

¹ Bei den hier genannten Substanzen gibt es Hinweise aus klinischen Studien, dass IPF-Subgruppen von einer entsprechenden Therapie profitieren könnten, sodass weitere klinische Studien gerechtfertigt sind.

europäische Arzneimittelbehörde EMA hatte Pirfenidon nur für Patienten mit leichter und mittelschwerer IPF zugelassen, für Nintedanib erfolgten keine Zulassungsbeschränkungen. Zu beachten ist, dass beide Medikamente ausschließlich für die IPF zugelassen sind, also für keine andere ILD-Diagnose. Daher kommt der korrekten Diagnosestellung einer IPF eine entscheidende Bedeutung zu.

EMPFEHLUNG

Alle Patienten mit der definitiven, optimalerweise multidisziplinär basierten Diagnose einer IPF sollen ausführlich über die Erkrankung, deren Verlaufsformen inklusive akute Exazerbationen, über Therapieoptionen, deren Wirkungen und Nebenwirkungen aufgeklärt werden (A).

Eine frühzeitige Therapieeinleitung bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 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. Bedeutsam ist, dass in den Placebo-Armen Patienten mit „normaler“ FVC (>90% in den Nintedanibstudien; >80% in den Pirfenidonstudien) einen vergleichbar starken FVC-Verlust aufwiesen wie Patienten mit eingeschränkter FVC. Somit erscheint eine Spirometrie im Referenzbereich kein Grund, bei einem IPF-Patienten die antifibrotische Therapie nicht einzuleiten [31, 51, 54, 71, 72]. Zudem ist zu beachten, dass bei Patienten mit Emphysem und IPF (sog. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema, CPFE) die FVC nicht geeignet ist, den Schweregrad und den Verlauf der Erkrankung einzuschätzen.

EMPFEHLUNG

Symptomatischen Patienten mit einer optimalerweise multidisziplinär basierten Diagnose einer definitiven IPF soll ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eine antifibrotische Behandlung empfohlen werden (A).

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. Auch Prognose-limitierende Begleiterkrankungen (z. B. Lungenkrebs) können ein Grund dafür sein, auf die Einleitung einer antifibrotischen Therapie zu verzichten. In jedem Fall muss das individuelle therapeutische Vorgehen 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. Eine einheitliche Definition für das Vorliegen eines Therapieversagens existiert nicht. Die Datenlage für eine Therapiedauer von

länger als 52–71 Wochen, d. h. über den Therapiezeitraum der Zulassungsstudien hinausgehend, ist begrenzt [28, 47, 48]. Aktuell werden die Ergebnisse von zwei Langzeit-Beobachtungsstudien von Pirfenidon erwartet – RECAP and PASSPORT (Pirfenidone Post-Authorization Safety Registry) [66, 67]. Integrierte Langzeitanalysen von 1299 Patienten aus 5 klinischen Studien belegen, dass Pirfenidon auch über einen längeren Zeitraum von bis zu 9,9 Jahren (Median 1,7 Jahre) gut toleriert wird [50]. Zusätzlich liegen mittlerweile mehrere Publikationen von sogenannten “real-world“-Daten aus einzelnen Lungenfibrose-Zentren vor. Diese Daten bestätigen den günstigen Einfluss der antifibrotischen Therapie auf die Lungenfunktion bei klinisch vertretbarer Tolerabilität [36, 52, 53, 68–70]. Eine Langzeit-Beobachtungsstudie mit Nintedanib läuft noch (INPULSIS ON). Eine Studie zu klinischen “real-world“-Erfahrungen mit Nintedanib in Deutschland wurde kürzlich veröffentlicht. Dabei konnte die Reduktion des Abfalls der Lungenfunktion bei vertretbarer Tolerabilität über eine Therapiedauer von 9 Monaten, auch nach Wechsel von einer anderen antifibrotischen Therapie, bestätigt werden [36].

EMPFEHLUNG

Vor dem Hintergrund der hohen Mortalität der IPF soll eine vom Patienten gut vertragene antifibrotische Therapie zeitlich unbegrenzt, incl. Therapiewechsel, ggf. bis zur Möglichkeit einer Lungentransplantation fortgeführt werden (A).

Die antifibrotische Behandlung soll beendet werden, wenn Nebenwirkungen trotz symptomatischer Therapie, Dosisreduktionen oder temporärer Behandlungsunterbrechungen nicht zu beherrschen sind (A).

Die Entscheidung zum Therapieabbruch soll in Abstimmung mit dem Patienten getroffen werden (A).

Wann sollte ein Therapiewechsel erfolgen?

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

In größeren Populationen ist gut belegt, dass ein Abfall der FVC > 10% innerhalb von 6 Monaten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist [73, 74]. Es muss allerdings offen bleiben, ob ein solcher, rascher FVC-Verlust im Einzelfall als ein Therapieversagen gewertet werden muss [74]. In einer Post-hoc-Analyse der CAPACITY- und ASCEND-Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die innerhalb der ersten 6 Monate einen Abfall der FV > 10% aufwiesen, dennoch im Verlauf weiterer 6 Monate verglichen zur Placebogruppe eine bessere

Prognose hatten, wenn sie mit Pirfenidon behandelt wurden [75]. Ähnliche, bisher nur in Abstraktform publizierte Daten, liegen auch für Nintedanib vor [76].

Ein Therapiewechsel auf Nintedanib nach Beendigung von Pirfenidon aufgrund von Unverträglichkeit oder Krankheitsprogression ist möglich [77]. Nach klinischer Erfahrung gilt das auch für die Umstellung von Nintedanib auf Pirfenidon; publizierte Daten liegen hierzu allerdings noch nicht vor.

EMPFEHLUNG

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

Kann eine antifibrotische Kombinationstherapie sinnvoll sein?

Aufgrund der Verfügbarkeit von zwei zugelassenen antifibrotischen Medikamenten stellt sich die Frage, ob eine Kombinationstherapie ähnlich wie bei anderen Krankheiten (z. B. Asthma bronchiale, COPD, PAH oder Lungenkarzinom) einen noch effektiveren Therapieansatz darstellen könnte. Aufgrund der multifaktoriellen und heterogenen Pathogenese der IPF und der damit verbundenen Notwendigkeit, durch die medikamentöse Therapie verschiedenste profibrotische Signalwege und Pfade gezielt zu beeinflussen, könnte eine Kombinationstherapie effektiv sein [78]. Allerdings ist unklar, ob die Kombination zweier wirksamer Wirkstoffe zu einer synergistischen bzw. additiven Wirkung führt oder ob sich die beiden Medikamente gar antagonisieren, d. h. in ihrer Wirkung gegenseitig abschwächen. Ein Beispiel hierfür ist die PANORAMA-Studie, in der die Kombination aus Pirfenidon und Acetylcystein vs. Pirfenidon und Placebo untersucht wurde und in der nicht nur kein positiver Effekt, sondern möglicherweise eine negative Wirkung von Acetylcystein auf den Therapieeffekt von Pirfenidon gezeigt wurde [79]. Auch können unvorhersehbare Medikamenteninteraktionen mit nicht akzeptablen Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden. In einer japanischen Phase-2-Studie wurde das Nebenwirkungsprofil, die Tolerabilität und die Pharmakokinetik von Nintedanib alleine und in Kombination mit Pirfenidon bei IPF-Patienten untersucht. Es fand sich eine Reduktion der maximalen Plasmaspiegel und der AUC von Nintedanib sowie häufiger auftretende Nebenwirkungen bei Komedikation mit Pirfenidon im Vergleich zur Nintedanib-Monotherapie [80].

Bevor eine Kombinationstherapie mit Pirfenidon und Nintedanib empfohlen werden kann, müssen daher kontrollierte Studien belegen, dass die Kombinationstherapie ein besseres Wirkungs- bzw. Sicherheitsprofil aufweist als die jeweilige Einzeltherapie.

EMPFEHLUNG

IPF-Patienten sollen außerhalb kontrollierter klinischer Studien nicht mit einer Kombination von Pirfenidon und Nintedanib behandelt werden (A).

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. Ein Vergleich der beiden Substanzen ist erschwert durch die unterschiedlichen Patientenkohorten in den jeweiligen Zulassungsstudien, die sich aufgrund der unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien CAPACITY, ASCEND und INPULSIS ergaben [28, 47, 48]. Darüber hinaus hat auch die aktualisierte internationale Leitlinie in ihren Therapieempfehlungen neben der vergleichbaren Hemmung der Krankheitsprogression keine zusätzliche Evidenz einer Wirksamkeit, wie z. B. Überlebensvorteil oder Reduktion von akuten Exazerbationen, für eines der beiden formuliert [2].

In Deutschland ist Nintedanib für alle Patienten mit IPF ohne Berücksichtigung des Schweregrades zugelassen, während Pirfenidon nur für die leichte und mittelschwere Form der IPF zugelassen ist, wobei es keine verbindlichen Definitionskriterien des Schweregrades gibt, sodass die Einschätzung dem behandelnden Arzt – optimalerweise dem multidisziplinären Team – obliegt, unter Berücksichtigung von klinischer Symptomatik, funktionellen Einschränkungen, radiomorphologischem Bild und Komorbiditäten [71].

EMPFEHLUNG

Bei Patienten mit IPF soll die Wirkstoffauswahl unter Berücksichtigung des Schweregrades, des Nebenwirkungsprofils, der Komorbiditäten und Komedikationen sowie des Lebensstils und der persönlichen Präferenz des Patienten erfolgen (A).

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

Da die antifibrotischen Medikamente nur für Patienten mit IPF zugelassen sind und nach den negativen Ergebnissen der PANTHER-Studie die Behandlung dieser Patienten mit der Tripletherapie aus Prednisolon, Azathioprin und Acetylcystein nicht mehr empfohlen wird, kommt der korrekten Diagnosestellung einer IPF und damit der differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen Formen einer interstitiellen Lungenerkrankung eine entscheidende Rolle auch im Hinblick auf die einzuschlagende Therapie zu [8]. Die korrekte Diagnose einer IPF sollte anhand evidenzbasierter Empfehlungen erfolgen [81]. Problematisch ist allerdings, dass mit diesen Diagnosekriterien

bei etwa der Hälfte aller Patienten nicht die Diagnose einer sicheren, sondern nur einer wahrscheinlichen oder möglichen IPF gestellt werden kann [82]. Aus verschiedensten Gründen werden nur bei etwa 15 % der Patienten mit möglichem oder inkonsistentem UIP-Muster im HRCT eine chirurgische Lungenbiopsie durchgeführt, zum einen wegen unverträglich hoher Risiken wie schweren funktionellen Einschränkungen oder Komorbiditäten, zum anderen weil der Patient eine invasive Prozedur mit einer Mortalität zwischen 2–6 % ablehnt [82–84]. Die bronchoskopische Kryobiopsie ist ein neues diagnostisches Verfahren, welches in manchen Zentren ergänzend oder anstelle einer chirurgischen Lungenbiopsie eingesetzt wird. Allerdings müssen noch weitere Daten den endgültigen diagnostischen Stellenwert der Methode in der Diagnostik der IPF klären [85–89]. Bei einem radiologisch möglichen UIP-Muster und fehlender Option einer chirurgischen Lungenbiopsie kommt einer interdisziplinären Diskussion des Falls eine besondere Bedeutung zu.

EMPFEHLUNG

Jeder Patient mit einer wahrscheinlichen oder möglichen IPF soll in einem Zentrum mit besonderer Expertise im Management von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen vorgestellt werden (A).

Abhängig von den im multidisziplinären Team evaluierten anamnestischen, klinischen, radiologischen, BAL- und biopischen Befunden ist dann festzulegen, ob eine alternative Diagnose vorliegt, z. B. eine chronische EAA, eine idiopathische NSIP oder eine Kollagenose-assoziierte ILD. Damit ist dann die Entscheidung verbunden, ob eine immunsuppressive Therapie eingesetzt werden soll, z. B. bei hoher Wahrscheinlichkeit einer chronischen EAA oder einer NSIP, oder die antifibrotische Therapie bei hoher Wahrscheinlichkeit einer IPF begonnen wird.

EMPFEHLUNG

Jeder Patient mit einer wahrscheinlichen oder möglichen IPF soll engmaschig kontrolliert werden (A). Falls im Krankheitsverlauf ein IPF-artiger Krankheitsverlauf beobachtet wird, soll im Rahmen einer MDD die Diagnose der IPF diskutiert und gegebenenfalls die antifibrotische Therapie eingeleitet werden (A).

ERLÄUTERUNG

Bei initial nicht näher zu klassifizierenden Lungenfibrosen oder als nonIPF klassifizierten Lungenfibrosen kann es zum charakteristischen Verlauf einer IPF kommen mit einem IPF-artigen Therapieansprechen/-versagen. In diesem Fall sollten die Befunde und der klinische Verlauf im multidisziplinären Team (ILD-Board) diskutiert werden, ggf. die Diagnose zu einer IPF revidiert und eine antifibrotische Therapie eingeleitet werden (A).

Interessenkonflikt

Jürgen Behr erhielt Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Gilead, InterMune/Roche, Novartis. Forschungsunterstützung erfolgte durch Actelion und Boehringer-Ingelheim.

Andreas Günther erhielt Honorare für Vortrags- und/oder Beratertätigkeiten von Roche, Boehringer-Ingelheim, Teva und Novartis sowie Drittmittel im Rahmen von Kooperationsprojekten mit Roche, Inventiva und Sanofi Aventis.

Francesco Bonella erhielt Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von InterMune/Roche und Boehringer-Ingelheim sowie Drittmittel für Forschungsvorhaben durch die Firmen InterMune/Roche, Boehringer-Ingelheim und Serendex/Savara.

Dirk Koschel erhielt Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von InterMune/Roche und Boehringer-Ingelheim.

Michael Kreuter erhielt Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von InterMune/Roche und Boehringer-Ingelheim sowie Drittmittel für Forschungsvorhaben durch die Firmen InterMune/Roche und Boehringer-Ingelheim.

Antje Prasse erhielt Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von InterMune/Roche, Boehringer-Ingelheim, Bayer und Actelion sowie Drittmittel für Forschungsvorhaben durch die Firmen Roche und Boehringer-Ingelheim.

Joachim Müller-Quernheim: Honorare für Vorträge und/oder Beratung von Roche und Novartis. Einnahmen der Klinik im Rahmen von Studien von Boehringer-Ingelheim, Actelion, Roche und Bristol-Myers Squibb.

Ulrich Costabel erhielt Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von InterMune/Roche und Boehringer-Ingelheim, für Vortragstätigkeit von AstraZeneca, für Beratertätigkeit von Bayer, GSK, UCB Celltech, Biogen, Fibrogen sowie Drittmittel für Forschungsvorhaben durch die Firmen InterMune/Roche und Boehringer-Ingelheim.

Klaus Geißler, Nicolas Schönfeld und Helmut Sitter geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Behr J, Günther A, Ammenwerth W et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 2013; 67: 81 – 111
- Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3 – e19
- Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 370 – 372
- Behr J, Maier K, Degenkolb B et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis: adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897 – 1901
- Demedts M, Behr J, Buhl R et al. IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229 – 2242
- Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2285 – 2287
- Wells AU. Antioxidant therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: hope is kindled. *Eur Respir J* 2006; 27: 664 – 666
- The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968 – 1977
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093 – 2101
- Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015; 192: 1475 – 1482
- Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I et al. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1257 – 1261
- Sode BF, Dahl M, Nielsen SF et al. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1085 – 1092
- Kubo H, Nakayama K, Yanai M et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475 – 1482
- Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB et al. A Placebo-Controlled Randomized Trial of Warfarin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 88 – 95
- Kreuter M, Wijsenbeek MS, Vasakova M et al. Unfavourable effects of medically indicated oral anticoagulants on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016; 47: 1776 – 1784
- Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* 2014; 108: 793 – 799
- Tomassetti S, Ruy JH, Gurioli C et al. The effect of anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis in real life practice. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 121 – 127
- Daniels CE, Lasky JA, Limper AH et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 604 – 610
- Park SH, Saleh D, Giaid A et al. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 600 – 608
- Raghu G, Behr J, Brown KK et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Annals of internal medicine* 2013; 158: 641 – 649
- King TE Jr, Behr J, Brown KK et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75 – 81
- King TE Jr, Brown KK, Raghu G et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 92 – 99
- Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 1622 – 1632
- Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF et al. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010; 188: 115 – 123
- Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620 – 628
- Han MK, Bach DS, Hagan PG et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and rightsided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699 – 1708
- Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079 – 1087
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071 – 2082
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Online supplement to: Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584

- [30] Richeldi L, Cottin V, du Bois RM et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS[®] trials. *Respir Med* 2016; 113: 74–79
- [31] Costabel U, Inoue Y, Richeldi L et al. Efficacy of nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 178–185
- [32] Taniguchi H, Xu Z, Azuma A et al. Subgroup analysis of Asian patients in the INPULSIS[®] trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016; 21: 1425–1430
- [33] Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S et al. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of $\leq 50\%$ of Predicted Value. *Lung* 2016; 194: 739–743
- [34] Raghu G, Wells AU, Nicholson AG et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 78–85
- [35] Kolb M, Richeldi L, Behr J et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2016; DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208710 [Epub ahead of print] PMID: 27672117
- [36] Bonella F, Kreuter M, Hagmeyer L et al. Insights from the German compassionate use program of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2016; 92: 98–106
- [37] Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G et al. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Systematic review and network meta-analysis. *Chest* 2016; 149: 756–766
- [38] Rochweg B, Neupane B, Zhang Y et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med* 2016; 14: 18
- [39] Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2016; 40: 95–103
- [40] Nakazato H, Oku H, Yamane S et al. A novel antifibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor- α at the translational level. *Eur J Pharmacol* 2002; 446: 177–185
- [41] Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor- β gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 367–373
- [42] Iyer SNGG, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on pro-collagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 211–218
- [43] Oku H, Shimizu T, Kawabata T et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 400–408
- [44] Raghu G, Johnson WC, Lockhart D et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1061–1069
- [45] Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040–1047
- [46] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821–829
- [47] Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–1769
- [48] King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092
- [49] Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47: 243–253
- [50] Lancaster L, Albera C, Bradford WZ et al. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ open respiratory research* 2016; 3: e000105
- [51] Albera C et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016; 48: 843–851
- [52] Bonella F, Wessendorf TE, Costabel U. Clinical experience with pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 518–523
- [53] Oltmanns U, Kahn N, Palmowski K et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a German tertiary referral center for interstitial lung diseases. *Respiration* 2014; 88: 199–207
- [54] Loeh B, Drakopanagiotakis F, Bandelli GP et al. Intraindividual response to treatment with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 110–113
- [55] Raghu G, Amatto VC, Behr J et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015; 46: 1113–1130
- [56] Lee JS, Ryu JH, Elicker BM et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1390
- [57] Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One* 2016; 11: e0151425
- [58] Allaix ME, Fisichella PM, Noth I et al. The Pulmonary Side of Reflux Disease: from Heartburn to Lung Fibrosis. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1526–1535
- [59] Lee JS, Song JW, Wolters PJ et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39: 352–358
- [60] Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: increased survival with “gastroesophageal reflux therapy”: fact or fallacy? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1330–1332
- [61] Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 369–376
- [62] Raghu G, Freudenberger TD, Yang S et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136–142
- [63] Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 381–389
- [64] Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W et al. Antacid therapy and disease progression in patients with IPF who received pirfenidone. *Respiration* 2017; DOI: 10.1159/000468546
- [65] Raghu G, Crestani B, Bailes Z et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur Respir J* 2015; 46 (Suppl. 59): OA450
- [66] Costabel U, Albera C, Bradford WZ et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: an open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 198–205
- [67] Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 58–64
- [68] Okuda R, Hagiwara E, Baba T et al. Safety and efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. *Respir Med* 2013; 107: 1431–1437

- [69] Chaudhuri N, Duck A, Frank R et al. Real world experiences: pirfenidone is well tolerated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014; 108: 224–226
- [70] Arai T, Inoue Y, Sasaki Y et al. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2014; 52: 136–143
- [71] Taguchi Y, Ebina M, Hashimoto S et al. Efficacy of pirfenidone and disease severity of idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of phase III trial in Japan. *Respir Investig* 2015; 53: 279–287
- [72] King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 479–489
- [73] du Bois RM1, Weycker D, Albera C et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1382–1389
- [74] Behr J, Bonella F, Bonnet R et al. Position Paper: Significance of the Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pneumologie* 2015; 69: 455–458
- [75] Nathan SD et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016; 71: 429–435
- [76] Richeldi L, Azuma A, Selman M et al. Twenty-four week decline in forced vital capacity predicts mortality at week 52 in the INPULSIS® trials. *Eur Respir J* 2016; OA1814
- [77] Milger K, Kneidinger N, Neurohr C et al. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur Respir J* 2015; 46: 1217–1221
- [78] Wuyts WA, Antoniou KM, Borensztajn K et al. Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? *Lancet Respir Med* 2014; 2: 933–942
- [79] Behr J, Bendstrup E, Crestani B et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 445–453
- [80] Ogura T, Taniguchi H, Azuma A et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1382–1392
- [81] Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824
- [82] Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 1600–1605
- [83] Park JH, Kim DK, Kim DS et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1115–1119
- [84] Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM et al. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016; 193: 1161–1167
- [85] Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A et al. Cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014; 09: e86716
- [86] Tomassetti S, Wells AU, Costabel U et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 745–752
- [87] Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: A comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016; 91: 215–227
- [88] Poletti V, Ravaglia C, Tomassetti S. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2016; 22: 289–296
- [89] Poletti V, Ravaglia C, Gurioli C et al. Invasive diagnostic techniques in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* 2016; 21: 44–50