

Aus der Medizinischen Klinik
des Universitätsklinikums Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Ertl

Therapie der Idiopathischen Lungenfibrose

Inaugural — Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius–Maximilians–Universität Würzburg
vorgelegt von
Kathrin Maisch
aus Würzburg

Würzburg, Juni 2012

Referent: Prof. Dr. med. M. Schmidt

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Hebestreit

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juli 2013

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Methodik | 6 |
| 2.1. Auswahl der Patienten | 6 |
| 3. Ergebnisse | 11 |
| 3.1. Biometrische Daten | 11 |
| 3.2. Therapiedauer | 12 |
| 3.3. Lungenfunktion | 13 |
| 3.3.1. Lungenfunktion allgemein | 13 |
| 3.3.2. Beurteilung des Therapieansprechens anhand der Lungenfunktionswerte - Einteilung | 15 |
| 3.3.3. Biometrie und Eigenschaften der Gruppen Ansprecher/ Nicht-Ansprecher | 18 |
| 3.3.4. Lungenfunktion - Unterschiede im Verlauf zwischen Ansprechern und Nicht-Ansprechern | 20 |
| 3.4. Radiologie | 23 |
| 3.5. Symptome | 24 |
| 3.6. Laborwerte | 25 |
| 4. Diskussion | 30 |
| 4.1. Spezieller Datenvergleich | 30 |
| 4.1.1. Biometrie/ Therapie | 30 |
| 4.1.2. Lungenfunktion | 31 |
| 4.1.2.1. Vitalkapazität | 31 |
| 4.1.2.2. Totalkapazität | 32 |
| 4.1.2.3. Sauerstoffpartialdruck | 33 |
| 4.1.2.4. Diffusionskapazität | 34 |
| 4.1.3. Radiologie | 35 |
| 4.1.4. Symptome | 36 |

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 4.1.5. Laborwerte | 37 |
| 4.1.5.1. Laktatdehydrogenase | 37 |
| 4.1.5.2. Leukozyten | 38 |
| 4.1.5.3. C-reaktives Protein | 38 |
| 4.1.5.4. Hämatokrit | 39 |
| 4.2. Grenzen und Schwächen dieser Arbeit | 40 |
| 4.3. Allgemeine Datenlage zur Therapie der IPF | 41 |
| 4.3.1. PRO | 41 |
| 4.3.2. CONTRA | 42 |
| 4.3.3. Mögliche Therapeutika der Zukunft | 45 |
| 4.3.3.1. Gamma-Interferon | 45 |
| 4.3.3.2. Pirfenidone | 45 |
| 4.3.3.3. Etanercept | 46 |
| 4.3.3.4. Imatinib | 46 |
| 4.3.3.5. Antikoagulantien | 46 |
| 4.3.3.6. Vasoaktive Substanzen (Bosentan, Sildenafil) | 47 |
| 4.3.3.7. N-Acetylcystein | 47 |
| 5. Zusammenfassung und Ausblick | 49 |
| Literaturverzeichnis | 52 |
| Abbildungsverzeichnis | 58 |
| Tabellenverzeichnis | 59 |
| A. Anhang | i |
| A.1. Diagramme | i |
| A.2. Tabellen | x |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|---|
| (n) | Anzahl |
| A | Ansprecher |
| AIP | Acute interstitial pneumonia |
| ATS | American Thoracic Society |
| AZA | Azathioprin |
| BUILD 3 | Bosentan Use in Intestinal Lung Disease 3 (Studie) |
| COP | Cryptogenic organizing pneumonia |
| CP | Cyclophosphamid |
| CR | Complete remission |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CS | Corticosteroide |
| DIP | Desquamative interstitial pneumonia |
| DLCO / TLCO SB | Diffusionskapazität |
| dVC | Änderung der Vitalkapazität |
| ERS | European Respiratory Society |
| FVC | Forcierte Vitalkapazität |
| Hkt | Hämatokrit |
| HRCT | High-resolution Computertomographie |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Diagnoseklassifikations- und Verschlüsselungssystem |
| IFIGENIA | Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Ex- ploring N-Acetylcysteine I Annual (Studie) |
| ILD | Interstitial lung diseases |
| ILK | Interstitielle Lungenerkrankung(en) |
| IPF | Idiopathische Lungenfibrose |
| LDH | Laktatdehydrogenase |

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|---|
| LIP | Lymphoid interstitial pneumonia |
| LTX | Lungentransplantation |
| Max | Maximum |
| Min | Minimum |
| NA | Nicht-Ansprecher |
| NAC | N-Acetylcystein |
| NSIP | Non-specific interstitial pneumonia |
| PANTHER-IPF ... | Prednisone, Azathioprine, and N-acetylcysteine: A Study that Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Studie) |
| PD | Progressive disease |
| pO ₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| PR | Partial remission |
| RBILD | Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease |
| SAP | Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung (elektronisches Basisdokumentationssystem) |
| SD | Stable disease |
| TGF- β | Transforming Growth Factor beta |
| TLC | Totalkapazität |
| TNFalpha | Tumornekrosefaktor alpha |
| UIP | Usual interstitial pneumonia |
| USA | United States of America |
| VATS | Videoassistierte Thorakoskopie |
| VC | Vitalkapazität |
| WHO | World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation |

1. Einleitung

Die Idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) zählt zum Formenkreis der Interstitiellen Lungenerkrankungen (Interstitial lung diseases, ILD) und stellt dort den häufigsten Vertreter in der Subgruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (Idiopathic interstitial pneumonia) dar. Insgesamt betrachtet gehört die IPF jedoch mit einer geschätzten Prävalenz von 7–20/ 100.000 Einwohner in den westlichen Ländern zu den selteneren Erkrankungen, wobei männliche Patienten und solche mit einem Nikotinabusus in der Vorgeschichte, häufiger betroffen zu sein scheinen. Die Inzidenz der IPF steigt auch mit zunehmendem Alter: Zwei Drittel der Betroffenen sind älter als 60 Jahre [33], [15], [5].

Weitere Vertreter der ILD zeigt Abbildung 1.1.

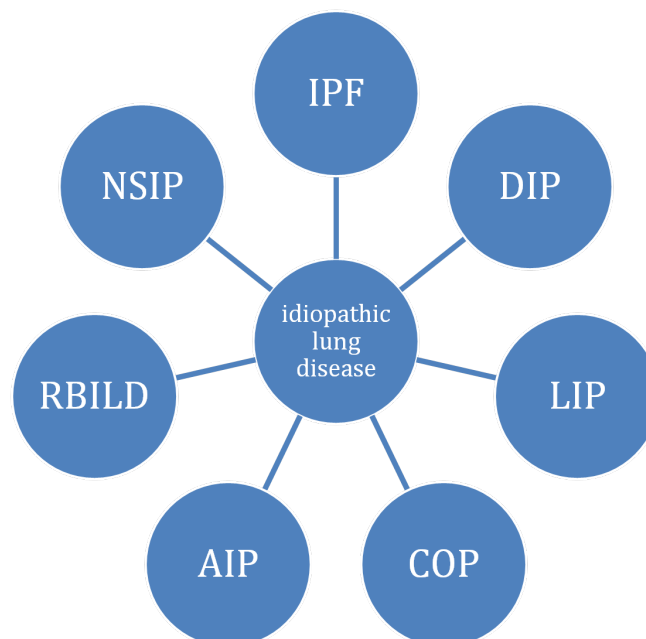


Abbildung 1.1.: Einteilung der idiopathischen Lungenerkrankungen [8]

IPF = Idiopathic pulmonary fibrosis, DIP = Desquamative interstitial pneumonia, LIP = Lymphoid interstitial pneumonia, COP = Cryptogenic organizing pneumonia, AIP = Acute interstitial pneumonia, RBILD = Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, NSIP = Non-specific interstitial pneumonia

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

1. Einleitung

Bei der IPF handelt es sich um eine chronisch progrediente Erkrankung unklarer Ätiologie. Die vorherrschenden klinischen Symptome wie Dyspnoe, Husten und reduzierte körperliche Belastbarkeit sind wenig spezifisch, was häufig dazu führt, dass sich die Diagnosestellung um Monate verzögert [20]. Unbehandelt führt die IPF über narbige Umbauprozesse und eine zunehmende Störung des Gasaustausches letztendlich zur respiratorischen Insuffizienz. Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt bei drei Jahren (zwei bis fünf Jahren [33]) ab Diagnosestellung, und legt den Vergleich mit malignen Erkrankungen nahe. Nicht nur die Mortalität sondern auch die Morbidität der IPF sind erheblich, so müssen die Betroffenen im weiteren Krankheitsverlauf doch mit drastischen Einschränkungen ihrer Lebensqualität rechnen (reduzierte Belastbarkeit, Sauerstoffpflichtigkeit, Nebenwirkungen der Therapie etc.) [40].

Die Pathogenese dieser Erkrankung ist bis heute nicht endgültig geklärt - es existieren jedoch eine Reihe hypothetischer Ansätze, die sich mit der Frage nach der Ursache und Entstehung der IPF auseinandersetzen.

Das histologische Korrelat der IPF stellt die „Usual interstitial pneumonia“ (UIP) dar, wobei der Begriff keine Infektion, sondern eine mehr oder weniger ausgeprägte Entzündungsreaktion im Bereich des Interstitiums beschreibt. Der Begriff „usual“ (engl. für üblich, gewöhnlich) soll verdeutlichen, dass es sich bei der UIP um das am häufigsten zu beobachtende histologische Bild im Falle der IPF handelt. Beide Begriffe werden in der Literatur z.T. synonym verwendet. Typische histologische Befunde der IPF/ UIP sind eine fleckförmige Fibrose in oft normal oder nur wenig verändert imponierendem Lungengewebe, subpleurale und paraseptale Veränderungen, Zeichen einer meist nur geringfügigen Entzündungsreaktion, Bereiche mit akuter Proliferation von Fibroblasten und Kollagenablagerungen (sog. „Fibroblast foci“) und ein mit fortschreitendem Krankheitsverlauf entstehendes Muster, welches als „honeycombing“ bezeichnet wird. Eine höhere Anzahl an Fibroblast foci ist als prognostisch ungünstig zu werten [2].

Beispiele für typische histologische und morphologische Befunde der hochauflösenden Computertomographie (High-resolution Computertomographie, HRCT) zeigen Abbildung 1.2 und Abbildung 1.3.

Das Vorhandensein einer UIP gilt als wichtigstes Kriterium bei der Diagnosestellung. Histologisches Material kann dabei entweder durch transthorakale (offene) Lungenbiopsie bzw. videoassistierte Thorakoskopie (VATS) oder im

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

1. Einleitung



Abbildung 1.2.: *HRCT-Scan IPF/ UIP*
Klassisches Bild einer fortgeschrittenen IPF/ UIP mit Honeycombing (Pfeilspitzen) und Traktionsbronchiektasen (Pfeil) [33].

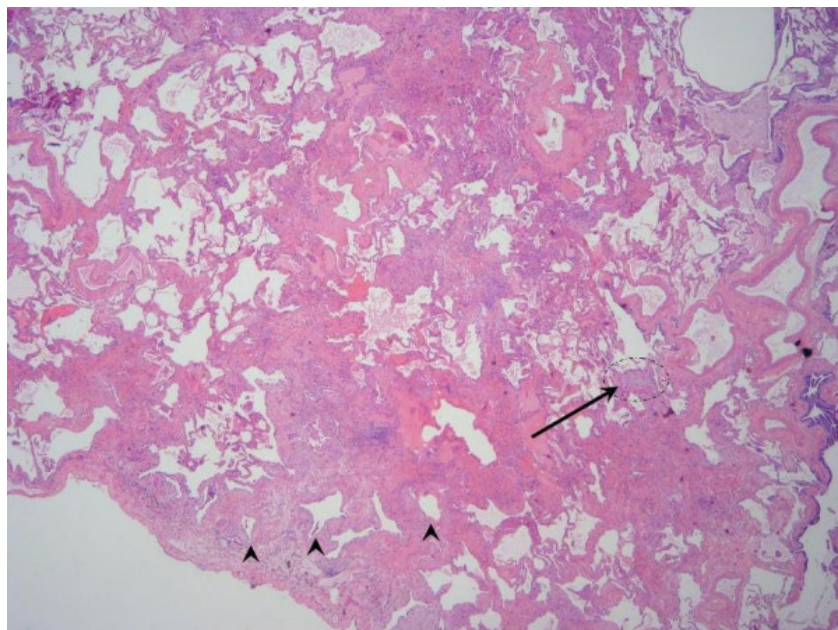


Abbildung 1.3.: *Histologie IPF/ UIP*
Klassisches Bild einer IPF/ UIP mit Honeycombing (Pfeilspitzen) und Fibroblast foci (Pfeil) [33].

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

1. Einleitung

Rahmen einer Bronchoskopie (transbronchiale Biopsie) gewonnen werden. Obwohl dieses Verfahren als Einziges eine definitive Diagnose ermöglicht, kommt es nicht bei allen Betroffenen zum Einsatz, teilweise auch bedingt durch den Krankheitszustand der Patienten und die dadurch limitierten Möglichkeiten invasiver Diagnostik. Um dieser Situation gerecht zu werden, bedient man sich deshalb weiterer Kriterien, die auch ohne histologische Sicherung zumindest eine wahrscheinliche Diagnose der IPF erlauben [1].

Tabelle 1.1.: Nicht-invasive Diagnostik der IPF/ UIP [1]

HAUPTKRITERIEN (4 aus 4):

- Ausschluss aller bekannten Ursachen (v.a. Medikamente, Umweltnoxen oder Allergene, Kollagenosen/ Vaskulitiden)
- Nachweis einer restriktiven Ventilationsstörung mit Störung des Gasaustausches
- HRCT: beidseits basal retikuläre Einlagerungen mit geringen Milchglasstrübungen
- Transbronchiale Biopsie und Bronchioalveoläre Lavage ergeben keine Hinweise auf das Vorliegen einer anderen Erkrankung

NEBENKRITERIEN (3 aus 4):

- Alter > 50 Jahre
- Schleichender Beginn einer unerklärlichen Belastungsdyspnoe
- Krankheitsdauer 3 Monate und länger
- Auskultatorisch beidseits basal Knisterrasseln (velcro rales)

Im Krankheitsverlauf der IPF scheinen sich Phasen relativer Stabilität bzw. sehr langsamer Progredienz mit solchen rascher Befundverschlechterung (akute Exazerbation) abzuwechseln. Dauer und Häufigkeit dieser Phasen und somit das Outcome der Patienten sind individuell jedoch sehr variabel [26]. Die Frage ist nun, ob es möglich ist, die Phasen der Krankheitsstabilität durch geeignete

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

1. Einleitung

therapeutische Maßnahmen zu verlängern oder gar eine Besserung der Befunde zu erzielen und die akute Exazerbation zu verhindern bzw. hinauszuzögern, und so Überlebenszeit und Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Als Therapiestandard gilt nach wie vor der Einsatz von Corticosteroiden in Kombination mit Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Cyclophosphamid, ggf. ergänzt durch die Gabe von Acetylcystein. Grundprinzip dieser Therapie ist die Unterdrückung des Entzündungsprozesses durch die Hemmung immunkompetenter Zellen, in der Hoffnung, auf diese Weise auch die Fibrogenese beeinflussen zu können [29].

Die Risiken und Nebenwirkungen einer solchen Therapie sind nicht unerheblich und erfordern regelmäßige klinische Kontrolluntersuchungen sowie eine hohe Compliance und eine enge Anbindung der Patienten an die behandelnden Ärzte. Es ist daher sinnvoll und notwendig, den Erfolg der Therapie im Verlauf zu beurteilen um so zwischen Nutzen und Risiken für den Patienten abwägen zu können.

2. Methodik

2.1. Auswahl der Patienten

Für die retrospektive Betrachtung wurden Daten aus dem elektronischen Basisdokumentationssystem (SAP) des Universitätsklinikums Würzburg herangezogen. Eine vorläufige Auswahl erfolgte zunächst für den Zeitraum vom 01.01.2004 bis 14.05.2007 und mittels folgender, in Tabelle 2.1 aufgeführter Diagnoseschlüssel (ICD-10).

Tabelle 2.1.: Diagnoseschlüssel

| | | |
|----|-------|--|
| 1. | J84.0 | Alveoläre und parietoalveoläre Krankheitszustände |
| | J84.1 | Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose |
| | J84.8 | Sonstige näher bezeichnete interstitielle Lungenkrankheiten |
| | J84.9 | Interstitielle Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet |
| | | |
| 2. | J99.0 | Lungenkrankheit bei seropositiver Polyarthritits |
| | J99.1 | Krankheiten der Atemwege bei sonstigen diffusen Bindegewebskrankheiten |
| | | |
| 3. | M34.8 | Sklerodermie |

Auf diese Weise ergab sich eine Zahl von 73 Patienten, die sich während der vergangenen vier Jahre im Schwerpunkt Pneumologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg aufgrund einer interstitiellen Lungenerkrankung in stationärer oder ambulanter Behandlung befanden.

Anhand der Patientenakten sollten nun Daten zu Person, Diagnostik, Krankheitszustand, Therapie und Verlauf erhoben werden. Im Rahmen der Akten-

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

2. Methodik

einsicht wurde auch ermittelt, ob im bestimmten Fall Kriterien vorlagen, die gegen eine weitere Betrachtung im Sinne dieser Arbeit sprechen.

Die Ausschlusskriterien hierfür lauteten wie folgt:

- Es lagen Hinweise vor, die für eine bekannte Ursache der Erkrankung sprachen und damit gegen die Diagnose IPF
- Es erfolgte keine medikamentöse Therapie
- Es erfolgte lediglich eine medikamentöse Therapie mit Corticosteroiden
- Der Therapieverlauf war zu kurz oder nicht nachvollziehbar
- Es erfolgte keine weitere Betreuung durch das Universitätsklinikum Würzburg und damit keine weitere Dokumentation zu Krankheitsverlauf und Therapie des Patienten

Es erfolgte so eine Eingrenzung des ursprünglichen Patientenkollektivs auf zunächst 25, später 16 Personen, die sich sowohl im Hinblick auf ihre Diagnose als auch im Hinblick auf Therapie und Verlauf für die weitere Betrachtung als tauglich erwiesen. Eine Auflistung der Häufigkeit der einzelnen Ausschlussgründe zeigt Tabelle 2.2:

Tabelle 2.2.: Ausgeschlossene Patienten

| | Ausschlussdiagnose/ Grund für Ausschluss | Anzahl der deshalb ausgeschlossenen Patienten |
|-----------|--|---|
| 1. | andere Interstitielle Lungenerkrankungen | 2 |
| 2. | Vaskulitis/ Kollagenose/ sonstige Erkrankung des rheumatischen Formenkreises | 10 |
| 3. | Pneumokoniose | 1 |
| 4. | medikamentös oder strahleninduzierte Fibrose | 3 |
| 5. | keine Therapie/ kein Verlauf | 21 |
| 6. | keine Interstitielle Lungenerkrankung/ andere Lungenerkrankung | 20 |
| insgesamt | | 57 |

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

2. Methodik

Die Dokumentation der erfassten Patientendaten erfolgte anonymisiert mit Hilfe einer Codierungsnummer von 001 bis 025, so dass auf eine weitere Verwendung von Name und Geburtsdatum verzichtet werden konnte. Zur Erfassung der gewünschten Daten wurde zunächst ein Erfassungsbogen erstellt, welcher im weiteren Verlauf das Grundkonzept zum Aufbau einer Datenbank im Programm „FileMaker Pro 7®“ bildete. In dieser Datenbank wurden Kennzahlen zu Biometrie, Diagnose, Therapie, Untersuchungszeitpunkten und Symptomen der Patienten erfasst und anschließend mit Hilfe von Excel®-Dateien sortiert und ausgewertet.

The screenshot shows a web-based patient data entry form. At the top, there is a header with the title 'Patienten' and logos of the Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Below the header is a navigation bar with icons for 'Neu', 'Löschen', 'Suchen', 'Als PDF speichern', and 'Als Excel speichern'. The main form area is divided into several sections:

- Patient Nummer:** A field for the patient number, with 'geboren: , Alter: -' below it.
- 1. Biometrie:** Includes fields for 'Patienten Nr.', 'Geschlecht' (radio buttons for 'männlich' and 'weiblich'), 'Geburtsjahr:', 'Alter:', and 'Beruf'.
- 2. Anamnese - Risikofaktoren:** Includes radio buttons for 'berufliche Belastung' (ja/nein), 'Kontakt mit Noxen' (ja/nein), 'familiäre genetische Belastung' (ja/nein), 'Raucher' (radio buttons for 'aktuell', 'früher', 'nie'), 'sonstige Drogen' (radio buttons for 'ja', 'nein', and a text field 'welche Drogen'), 'sonstige Erkrankungen', and 'Medikamente'.
- 3. zeitliche Daten:** Includes fields for 'Erstkontakt', 'Diagnosezeitpunkt', 'Therapiebeginn', 'Therapieende', 'letzter Kontakt', and 'Grund für letzter Kontakt' (radio buttons for 'verstorben', 'verzogen', 'unbekannt').
- 6. Diagnose:** Includes a 'tauglich' field (radio buttons for 'JA', 'NEIN') and a list of checkboxes for 'IPF | UIP', 'AIP | DAD', 'BOOP | COP | OP', 'DIP | RBILD', 'NSIP', and 'Sonstige'. There is also a section for 'Art der Diagnosestellung' with checkboxes for 'klinisch (inkl. Lufu)', 'pathologisch', and 'radiologisch'.
- 8. Prognose:** Includes fields for 'Todeszeitpunkt' and 'Todesursache'.
- Notizen:** A large text area for notes, with a sub-section for 'Adresse Hausarzt'.
- Untersuchungen:** A section with a 'Neue Untersuchung erstellen' button and a table with columns 'Datum', 'Beschreibung', 'Status', and 'Bearbeitungs-Notiz'.

Abbildung 2.1.: Erfassung der Patienten

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

2. Methodik

The screenshot shows the 'Klinik' section of the 'Untersuchungen' software. At the top, there is a header with the title 'Untersuchungen' and logos of the Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Below the header, there are navigation icons (Zurück, Löschen, Suchen, Als PDF speichern, Als Excel speichern) and a search icon. The main content area is titled 'vom - Patient Nummer:' and includes fields for 'geboren: , Alter: -', 'Untersuchungsdatum', 'Beschreibung', 'Bearbeitungsstatus', and 'Bearbeitungsnotiz'. Below these fields, there are three tabs: '4. Klinik', '5. Untersuchungen', and '7. Therapie'. The '4. Klinik' tab is active. It contains a 'Symptome seit' field and a section titled 'Art der Symptome / Ergebnisse der körperlichen Untersuchung:'. This section lists various symptoms with radio buttons for 'ja' (yes) and 'nein' (no): Husten, Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe, Sklerosiphonie / Kristerrasseln, Uhrglasnägel / Trommelschlegelfinger, Tachypnoe, Tachycardie, Zwerfellgrenzen hochstehend, mitinspiratorisches Giemen (Fibrosequitschen), Fieber, and Halsvenenstauung. Below this list is a 'Begleiterkrankungen:' field.

Abbildung 2.2.: Erfassung der Klinik

The screenshot shows the 'Untersuchungen' section of the 'Untersuchungen' software. It has the same header and navigation icons as the previous screenshot. The main content area is titled 'vom - Patient Nummer:' and includes the same fields for patient information. Below these fields, there are three tabs: '4. Klinik', '5. Untersuchungen', and '7. Therapie'. The '5. Untersuchungen' tab is active. It contains several sections for data entry: 'Lungenfunktion' (VC, FVCabs, FEV1, TLC, Rtot, DLCO, TLCO SB, VC%, FVC%, FEV1%_{soil}, TLC%, Rtot%, DLCO%, TLCO SB%), 'Blutgasanalyse' (PaCO₂, PaO₂, SpO₂), 'Labor' (LDH, Leukozyten, Hkt, CRP), 'Belastungstest' (6-min-Gehtest, Ergospirometrie), 'Ergebnisse' (VO₂max, AaDO₂, VO₂max%, AaDO₂ mmHg), 'Radiologie' (Rönthorax, CT / HRCT, radiologische Zeichen vorhanden, im Verlauf), 'Histologie' (VATS, Bronchoskopie, Biopsie, BAL), 'Ergebnisse der BAL' (Gesamtzellzahl, Makrophagen, Neutrophile, Eosinophile, Lymphozyten, Quotient), 'Notizen', and 'weitere Untersuchungen' (EKG, Herzkatheter, Rechtsherzbelastung vorhanden, systolischer pulmonal arterieller Druck mmHg).

Abbildung 2.3.: Erfassung der Untersuchungen

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

2. Methodik

Untersuchungen Doktorarbeit von Kathrin Malsch
Doktorvater Prof. Dr. med. M. Schmidt
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Zurück Löschen Suchen Als PDF speichern Als Excel speichern

vom - Patient Nummer:
geboren: , Alter: -

Untersuchungsdatum Bearbeitungsstatus
Beschreibung Bearbeitungsnotiz

4. Klinik **5. Untersuchungen** **7. Therapie**

Therapiebeginn aktuelle Medikation
Therapieende
 Therapieabbruch Begründung
Therapie Notiz

Therapie mit

| Behandlung mit | Präparat | Dosierung | Nebenwirkungen |
|----------------|----------|-----------|----------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

O2 Therapie O2 Dosierung in Ruhe Datum l/min O2 Dosierung bei Belastung l/min
 Lungentransplantation Art

Abbildung 2.4.: Erfassung der Therapie

3. Ergebnisse

3.1. Biometrische Daten

Die Untersuchungsgruppe umfasste 16 Patienten mit einer Altersspanne zwischen 45 und 79 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 63,88 Jahre. Die Geschlechterverteilung war mit jeweils 8 weiblichen und 8 männlichen Patienten ausgeglichen.

Histologische Daten zur Diagnosesicherung lagen bei 11 von 16 Patienten vor, in 5 Fällen wurde die Diagnose über die in der Einleitung genannten Kriterien zur nicht-invasiven Diagnostik der IPF gestellt.

Als Therapie im Sinne dieser Arbeit wurden nur diejenigen Therapieschemata gezählt, welche neben Corticosteroiden auch Cyclophosphamid (Endoxan®) oder Azathioprin (Imurek®) enthielten. Reine Cortisontherapien wurden nicht erfasst - ein Grund für diese Entscheidung war unter anderem auch der meist nur schwer nachvollziehbare Therapieverlauf einer solchen Medikation, die oft schon vor dem Zeitpunkt der eigentlichen Diagnosestellung begonnen wurde und in den meisten Fällen auch durchgängig vom Patienten eingenommen wurde, so dass klar definierbare Anfangs- und Endpunkte der Therapie fehlten. 9 der 16 Patienten erhielten nur eine Therapie während des Betrachtungszeitraums, 7 Patienten unterzogen sich (hintereinander) zwei verschiedenen Therapien. So erhielten 11 Patienten Endoxan®, davon 4 ausschließlich dieses Medikament, und 12 Patienten Imurek®, davon 5 ausschließlich dieses Medikament. Bei 3 Patienten waren die Zeitpunkte von Therapiebeginn und Erstuntersuchung identisch, was dadurch zu erklären ist, dass die Erstuntersuchung häufig im Rahmen eines mehrtägigen stationären Aufenthaltes erfolgte, während dessen nach erfolgter Diagnosestellung zeitnah eine Therapie eingeleitet wurde.

Die Zeitpunkte von Therapieende und Abschlussuntersuchung waren bei 4 der 16 Patienten identisch. Diese Konstellation ergab sich beispielsweise bei Patienten, welche sich auch über den Zeitpunkt dieser Betrachtung hinaus unter

Therapie befanden. Als Endpunkt wurde in diesem Fall die letzte dokumentierte Untersuchung gewählt.

3.2. Therapiedauer

Die Therapiedauer wurde in ganzen Wochen erfasst. Angefangene Wochen wurden aufgerundet. So ergab sich beispielsweise für einen Patienten mit einer Therapiedauer von 120 Tagen, gerechnet vom Datum des Therapiebeginns bis zum Datum des Therapieendes, eine Therapiedauer von umgerechnet 17,4 Wochen - in diesem Fall also 18 Wochen.

Cut off für die Aufnahme der Patienten in die Untersuchung war eine Mindesttherapiedauer von 3 Monaten bzw. 12 Wochen. Dies galt auch für Patienten mit zwei verschiedenen Therapien, bei denen erste und zweite Therapie zusammengenommen mindestens 3 Monate betragen sollten. Nach oben war der Therapiezeitraum unbegrenzt. Bei vier Patienten wurde eine Ausnahme gemacht: Sie wurden trotz kürzerer Therapiezeiträume in die Untersuchung eingeschlossen, da der Therapieverlauf jeweils gut nachvollziehbar war und keine weiteren Ausschlusskriterien vorlagen. Gründe für den kurzen Therapiezeitraum waren hauptsächlich Therapieabbruch wegen Unverträglichkeiten oder ein vorzeitiges Versterben des Patienten. Die kürzeste auf diese Weise eingeschlossene Therapiedauer betrug 5 Wochen; dieser Patient befand sich bei Abschlussuntersuchung noch unter Therapie und war einen Monat später bereits verstorben.

Eine Fortführung der Therapie bei Erfassungsende wurde bei insgesamt vier Patienten dokumentiert. In diesen Fällen wurde der Zeitpunkt des (angenommenen) Therapieendes mit dem der Abschlussuntersuchung gleichgesetzt und die jeweiligen Werte für Lungenfunktion, Radiologie, Symptome etc. übernommen. Ein sofortiger Therapiebeginn im Rahmen der Erstuntersuchung (bzw. des „Erstuntersuchungszeitraums“ im Rahmen einer stationären Abklärung) lag bei drei Patienten vor. Hier wurden ebenfalls Erstuntersuchung und Therapiebeginn gleichgesetzt.

Für die durchschnittliche Therapiedauer ergibt sich ein Median von 84,5 Wochen (Minimum 5 Wochen – Maximum 416 Wochen). Liegt, wie bei 9 der Patienten, nur eine Therapie vor, so dauert diese im Durchschnitt 69,78 Wochen (Min 5 Wochen – Max 331 Wochen). Bei den 7 Patienten mit 2 Therapien

liegt die durchschnittliche Therapiedauer bei 203,14 Wochen (Min 18 Wochen – Max 416 Wochen). Zwischen Erstuntersuchung und Therapiebeginn vergehen im Median 19,5 Wochen (Min 0 Wochen – Max 228 Wochen), zwischen Therapieende und Abschlussuntersuchung 14,5 Wochen (Min 0 Wochen – Max 139 Wochen). Für den gesamten Beobachtungszeitraum (Erstuntersuchung bis Abschlussuntersuchung) ergibt sich ein Median von 214 Wochen (Min 37 Wochen – Max 474 Wochen).

3.3. Lungenfunktion

3.3.1. Lungenfunktion allgemein

Die Lungenfunktion der Patienten wurde mittels Spirometrie bzw. Bodyplethysmographie und Blutgasanalyse im Lungenfunktionslabor des Schwerpunkts Pneumologie bestimmt. Die Werte der Patienten in Tabelle A.2.1 wurden dabei nach gängigem Verfahren mit den Sollwerten einer Gruppe verglichen, welche in Alter, Körpergröße, Gewicht und Geschlecht mit der jeweils zu beurteilenden Person übereinstimmte. Erfasst wurden vier Parameter: die Vitalkapazität (VC) in [l], die Totalkapazität (TLC) in [l], der Sauerstoffpartialdruck arteriell (pO₂) in [mmHg], und die Diffusionskapazität (DLCO bzw. TLCO SB) in [%]. Absolutwerte wurden bevorzugt. Die Diffusionskapazität stellt die einzige Ausnahme dar: Hier war im Laufe des Betrachtungszeitraums eine Umstellung in den Lungenfunktionsprotokollen von DLCO auf TLCO SB zu verzeichnen. Um die Werte dennoch vergleichen zu können, wurde in diesem Fall auf die Prozentangaben des Sollwerts zurückgegriffen.

Zur Vitalkapazität ist zunächst festzuhalten, dass kaum ein Patient mit seinen Messwerten in den Normalbereich gelangt (für Frauen 3-4 l, für Männer 4-5 l), gegen Ende des Betrachtungszeitraums wird dies ausnahmslos der Fall. Die Werte steigen lediglich vom Ausgangswert, 2,34 l im Median bei Erstuntersuchung, bis auf 2,43 l bei Therapiebeginn an; im weiteren Verlauf nimmt die VC stetig ab. So werden bei Therapieende nur noch mediane Werte von 1,61 l erreicht (Min 1,13 l - Max 2,7 l), bei Abschlussuntersuchung liegt die mediane VC noch niedriger bei 1,45 l (Min 0,94 l - Max 2,66 l).

Im Kurvenverlauf der Abbildung A.1.1 („VC im Verlauf“) zeigt sich nur im ersten Abschnitt ein Anstieg der VC. Vom Therapiebeginn an sinkt die Kurve

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

3. Ergebnisse

fast stetig bis zum Ende des Betrachtungszeitraums. Lediglich ein minimaler Unterschied lässt sich zwischen dem Zeitraum unter Therapie und dem Zeitraum nach Therapieabschluss erkennen: Nach Beendigung der Therapie scheint die VC noch etwas schneller zu sinken.

Die Änderung der VC unter Therapie zeigt in Abbildung A.1.5 eine Abnahme der Werte über den gesamten Therapiezeitraum. Dabei werden mit steigender Therapiedauer die Differenzen größer, um welche die VC abnimmt.

Auch bei der totalen Lungkapazität in Abbildung A.1.2 werden von den Patienten die Normalwerte selten erreicht; die Mediane zwischen 3,74 l und 2,81 l unterschreiten allesamt den Normbereich von 5-7 l. Die TLC sinkt bereits vor Beginn der Therapie leicht von 3,74 l bei Erstuntersuchung auf 3,69 l bei Therapiebeginn im Median. Unter Therapie sinken die Werte noch stärker bis auf 2,81 l (Min 2,12 l - Max 6,22 l) bei Therapieende, was auch in der Verlaufskurve deutlich wird. Lediglich im Zeitraum nach Beendigung der Therapie scheint die TLC wieder leicht zuzunehmen. Bei Abschlussuntersuchung beträgt sie im Median 2,83 l.

Betrachtet man die Werte in Abbildung A.1.6 über die Therapiedauer gemittelt, so zeigt sich in dieser Darstellung ebenfalls eine Abnahme über den gesamten Therapieverlauf.

Beim Sauerstoffpartialdruck in Abbildung A.1.2 wird der Normbereich mit 70-100 mmHg angegeben. Dieser Grenzbereich wird auch vom letzten Absolutwert in allen vier Medianen (wenn auch knapp) unterschritten. Der pO₂ bei Erstuntersuchung beträgt im Mittel 66,45 mmHg (Min 47,9 mmHg - Max 84,6 mmHg). Bis zum Therapiebeginn steigt er leicht bis auf 66,55 mmHg an (Min 40,4 mmHg - Max 84,1 mmHg). Der größte Anstieg bis auf Werte um 68,1 mmHg im Median zeigt sich unter Therapie, der steilste Abfall dagegen nach Ende der Therapie. Bei Abschlussuntersuchung sind die Werte bis auf 62,95 mmHg gefallen (Min 38 mmHg - Max 99,6 mmHg).

Auch das Verlaufsdiagramm zeigt einen pO₂-Anstieg unter Therapie; viel deutlicher wird hier aber der steile Abfall der Werte um durchschnittlich 5 mmHg (Differenz der Mediane) im letzten Kurvenabschnitt.

In Abbildung A.1.7 lässt sich bezüglich der pO₂-Änderung unter Therapie ein Abwärtstrend beobachten: Bei geringer Therapiedauer steigen die pO₂-Werte, mit steigender Dauer zeigt sich jedoch eine vermehrte Abnahme.

Die Diffusionskapazität in Abbildung A.1.4 wurde als DLCO bzw. TLCO SB jeweils in [%] erfasst. Für den Verlauf vor und unter Therapie ergeben sich sinkende Zahlenwerte. So beträgt die Diffusionskapazität bei Erstuntersuchung im Median 73,2 % (Min 34,4 % - Max 90,5 %) und nimmt bis zum Therapiebeginn auf 60,1 % ab (Min 12,9 % - Max 84,1 %). Im Folgenden sinken die Werte nochmals bis auf einen Median von 38 % bei Therapieende (Min 21,1 % - Max 65,4 %). Am Ende des Betrachtungszeitraums beträgt die Diffusionskapazität im Median 49,9 % (Min 18,4 % - Max 67 %), was ein erneutes Ansteigen der Werte nach Beendigung der Therapie bedeutet.

Die Verlaufskurve in Abbildung A.1.8 zeigt eine Abnahme der Diffusionskapazität bis zum Zeitpunkt des Therapieendes, wobei die DLCO bzw. TLCO SB unter Therapie etwas langsamer zu sinken scheint. Im letzten Drittel der Kurve findet sich der beschriebene Anstieg.

3.3.2. Beurteilung des Therapieansprechens anhand der Lungenfunktionswerte - Einteilung

Mit Hilfe der ermittelten Lungenfunktionswerte sollten nun die Endpunkte für das Therapie-Ansprechen festgelegt werden. Die angesprochenen Parameter (und hier im Besonderen die VC) eignen sich speziell für eine derartige Betrachtung, da sie zum einen objektivierbar und reproduzierbar sind, zum anderen als Maß für die Funktionalität des betroffenen Organs sehr nah am Krankheitsgeschehen der Lungenfibrose stehen. Der aus anderen Studienprotokollen übernommene Vorschlag, Therapieansprechen als Verbesserung der Parameter um mindestens 10 % des Ausgangswertes zu definieren [29], erwies sich für diese Arbeit allerdings als nicht geeignet. Die Betrachtung der Mediane für VC, TLC, pO_2 und DLCO bzw. TLCO SB, bzw. deren Veränderung über den Therapiezeitraum, ergab für keinen der vier Werte ein Ansprechen. Stattdessen wurde ein Ansatz aus der Onkologie gewählt: Die Kategorisierung des Krankheitsverlaufes in Complete remission (CR), Partial response (PR), Stable disease (SD) und Progressive disease (PD), wie sie von der WHO für die Remission solider Tumore verwendet wird.

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

3. Ergebnisse

Tabelle 3.1.: Remissionskriterien (WHO-Definition) [38]

| Kategorie | Messbarer Tumor | Nicht-messbarer Tumor |
|-------------------------------|--|---|
| CR, Complete remission | Kompletter Rückgang aller Tumorbefunde für ≥ 4 Wo- chen | Kompletter Rückgang aller Tumorsymptome für ≥ 4 Wo- chen |
| PR, Partial response | ≥ 50 % Verkleinerung der Tu- mordimension für ≥ 4 Wo- chen, keine Tumorprogres- sion in irgendeiner Lokalisa- tion | ≥ 50 % Abnahme der Tumor- symptome für ≥ 4 Wochen, keine Zunahme der Tumor- symptome in irgendeiner Lo- kalisierung |
| SD, Stable disease | < 50 % Verkleinerung, ≤ 25 % Vergrößerung der Tu- mordimension für ≥ 4 Wo- chen | < 50 % Abnahme, ≤ 25 % Zunahme der Tumor- symptome, unveränderter Befund der Tumorsymptome für ≥ 4 Wochen |
| PD, Progressive disease | > 25 % Vergrößerung der Tumordimension, Auftreten neuer Herde | > 25 % Zunahme der Tumor- symptome, Auftreten neuer Symptome |

Eine Verschlechterung der Erkrankung (PD) wurde definiert als Volumenabnahme der Lungenfunktion von 10 % oder mehr, um so ein Nicht-Ansprechen auf die erfolgte Therapie zu kennzeichnen. Dem gegenüber gestellt wurden SD, PR und CR als Zeichen eines Therapie-Ansprechens. Die Patienten wurden nun anhand dieser Definition und ihrer jeweiligen Ergebnisse in den Lungenfunktions-Analysen entweder der Gruppe der „Ansprecher“ (A) oder der Gruppe der „Nicht-Ansprecher“ (NA) zugeordnet. Ansprecher sind also all jene, deren Werte sich verbessern, stabil bleiben oder sich im Verlauf um weniger als 10 % verschlechtern im Vergleich zum Ausgangswert. Nicht-Ansprecher dagegen sind alle diejenigen, deren Lungenfunktionswerte unter Therapie einen Verlust von 10 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert bei Therapiebeginn aufweisen. An dieser Stelle ist zu berichten, dass auch der neue Ansatz bei der Betrachtung des Patientenkollektivs im Gesamten bzw. der Mediane für VC, TLC und DLCO bzw. TLCO SB (die pO_2 -Werte waren aufgrund ungenauer Angaben nicht verwertbar) über den Therapiezeitraum keine positiven Ergebnisse im Sinne eines Therapieansprechens ergab. Allerdings war es mit Hilfe dieser Methode möglich, die Patienten einzeln betrachtet neu zu gruppieren.

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

3. Ergebnisse

Die vier Lungenfunktionsparameter aller 16 Patienten wurden in ihren einzelnen Werten jeweils für die Zeitpunkte von Therapiebeginn und Therapieende gegenübergestellt und so die Änderung des jeweiligen Parameters über den Zeitraum der Therapie erfasst. Da der Verlauf der Werte im Bezug auf den Ausgangswert zu Therapiebeginn beschrieben wird, handelt es sich um Prozentangaben. Einzige Ausnahme stellt die DLCO bzw. TLCO SB dar; hier wurde die Änderung als Differenz in realen Zahlen erfasst, da in diesem Fall bereits die Ausgangswerte in Prozentangaben vorliegen.

Auf diese Weise, und sofern alle nötigen Angaben vorlagen, wurden pro Patient vier neue Zahlenwerte gewonnen: dVC%, dTLC%, dpO₂% und dDLCOreal bzw. dTLCO SBreal. Der angewendete Cut off lag bei -10 %, also einem Verlust von 10 % Volumen beispielsweise für VC. Die gewonnenen Werte wurden so einem möglichen Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen zugeordnet. Anschließend wurden die 16 Patienten in Tabelle A.2.9 nochmals einzeln betrachtet und einer der beiden Gruppen A/ NA zugeteilt.

Im Falle der dVC% konnten von 13 Patienten die Werte ermittelt werden, über 3 Patienten war aufgrund fehlender Zahlen keine Aussage zu treffen. Von diesen 13 Werten wurden mit Hilfe des Cut offs 7 der Gruppe NA zugeordnet, davon 2 knapp mit -10,56 % bzw. -11,60 %. Die anderen 6 Werte fielen in den Bereich der Gruppe A, da es sich zumeist um Volumenverluste von weniger als 10 % handelte; bei zwei Patienten stieg der Wert sogar an.

Ähnliches zeigte sich für die dTLC%: Von den 12 ermittelten Werten ließen sich 5 der Gruppe NA zuweisen (davon einer wiederum knapp mit -10,86 %) und 7 der Gruppe A. Hier war in drei Fällen ein Anstieg der TLC zu verzeichnen.

Bei der dpO₂% wurden 5 von 14 erfassten Werten der Gruppe NA zugeordnet (2 davon knapp mit -11,82 % und -10,26 %), die übrigen 9 zählten zur Gruppe A. Da in diesem Fall fast die Hälfte der Patienten Anstiege ihrer pO₂-Werte zu verzeichnen hatten, und dies teilweise von bis zu +73,51 %, wurden vor allem die Werte derjenigen Patienten, die während der Untersuchung zusätzlichen Sauerstoff erhalten hatten, als falsch positiv gewertet. Bei 4 der 6 Patienten mit ansteigendem pO₂-Wert war dies laut Akte der Fall - fraglich bleibt, ob weitere Werte durch nicht dokumentierte O₂-Gaben verfälscht wurden. Um die Fehler-Quote möglichst gering zu halten, wurde die dpO₂% deshalb nur im Hinblick auf die übrigen Parameter bewertet (und ggf. vernachlässigt).

Der Vergleich der DLCO bzw. TLCO SB zu Therapiebeginn und Therapieende ergab in 9 Fällen verwertbare Differenzwerte; davon erfüllten 5 die Vorgaben der Gruppe NA, die übrigen 4 die der Gruppe A. Dabei wurden in zwei Fällen Anstiege verzeichnet (+8,20 und +9,80).

In der Zusammenschau der vier neu ermittelten und gruppierten Werte wurden nun die Patienten einer der beiden Gruppen A/ NA zugeordnet. Sobald ein Patient mindestens einen Wert aufwies, der bereits der Gruppe A zugeordnet worden war, kam er im Sinne einer Vorauswahl theoretisch für diese Gruppe in Betracht. Das Hauptaugenmerk bei der Aufteilung lag auf der dVC%, falsch positive dpO₂%-Werte wurden vernachlässigt. Auf diese Weise konnten 8 der 16 Patienten der Gruppe A zugeordnet werden, davon 6 mit dVC%-Werten oberhalb des Cut offs von -10 %, wie laut Definition für diese Gruppe verlangt. In zwei Fällen wurde der Cut off für die dVC% mit -10,56 % bzw. -11,60 % knapp unterschritten - die betreffenden Patienten zeigten jedoch gute Ergebnisse in dTLC%, dpO₂% und dDLCOreal bzw. dTLCO SBreal und wurden deshalb trotzdem zur Gruppe der Ansprecher gezählt. Zeigte sich dagegen bei sonst guten Ergebnissen ein schlechter dVC%-Wert weit unterhalb des Cut-offs, wie beispielsweise bei Patient Nr. 015 (dVC% = -40,20), so wurde dies als wahrscheinlich falsch positiv gewertet und der Patient der Gruppe NA zugeteilt.

Es ergaben sich damit also zwei neue Gruppen, welche im weiteren Verlauf genauer beschrieben werden sollen.

3.3.3. Biometrie und Eigenschaften der Gruppen Ansprecher/ Nicht-Ansprecher

In der Anzahl ihrer Patienten gleichen sich die Gruppen A und NA: Beide zählen jeweils 8 Patienten. Das durchschnittliche Alter der Patienten aus Gruppe A beträgt 67,38 Jahre, wobei der jüngste Patient 57, der älteste 79 Jahre alt ist. Im Fall der Gruppe NA liegt das Durchschnittsalter mit 60,38 Jahren etwas niedriger (Min 45 - Max 74). Die Geschlechterverteilung ist mit je 4 weiblichen und 4 männlichen Patienten in beiden Gruppen ausgeglichen. Waren beim gesamten Kollektiv bei 11 der 16 Patienten histologische Daten gewonnen worden, so ist dies in der Gruppe A bei 5, in der Gruppe NA bei 6 Patienten der Fall. Die Anzahl derjenigen Patienten, bei denen sich die Diagnose lediglich

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

3. Ergebnisse

auf klinische und radiologische Kriterien stützt, liegt damit für die Gruppe A bei 3, für die Gruppe NA bei 2 Patienten.

Was die Art der Therapie angeht, so erscheinen die Anteile derjenigen Patienten, welche mit Endoxan[®], und derjenigen, welche mit Imurek[®] behandelt wurden, weitestgehend ausgeglichen zu sein. 5 (A) bzw. 6 (NA) der 16 Patienten wurden mit Endoxan[®] behandelt, 3 (A) bzw. einer (NA) davon ausschließlich mit diesem Medikament, d. h. es erfolgte nur eine Therapie und diese mit Endoxan[®]. Imurek[®] erhielten 5 (A) bzw. 7 (NA) Patienten, davon wiederum 3 (A) bzw. 2 (NA) als alleinige Therapie. Zusätzliche Therapien mit Decortin wurden nicht erfasst. Bei der Anzahl der erfolgten Therapien dagegen zeigen sich Unterschiede zwischen beiden Gruppen: Von den insgesamt 7 Patienten, die jeweils zwei Therapien erhalten haben, gehören 2 der Gruppe A und 5 der Gruppe NA an. Bei besagten 5 Patienten war es also trotz zweifacher Therapie nicht möglich, den Krankheitsverlauf stabil zu halten. Es erscheint dennoch nachvollziehbar, dass der Großteil der Zweittherapieversuche in der Gruppe NA zu finden ist.

Des Weiteren wurde erfasst, dass bei einem Patienten aus der Gruppe A und drei Patienten aus der Gruppe NA die Zeitpunkte für Therapieende und Abschlussuntersuchung identisch waren. Therapiebeginn und Erstuntersuchung fielen bei jeweils einem Patienten von A und zwei von NA zusammen. Auch für die Therapiedauer zeigen sich Unterschiede. So liegt die durchschnittliche Therapiedauer der Gruppe A bei 115,75 Wochen, im Median bei 31 Wochen (Min 10 Wochen – Max 416 Wochen). Für die Gruppe NA dagegen liegt sie bei 140,5 Wochen, im Median bei 118 Wochen (Min 5 Wochen – Max 400 Wochen). Für die Gruppe A vergehen zwischen Erstuntersuchung und Therapiebeginn im Median 74,5 Wochen (Min 0 Wochen – Max 228 Wochen), für die Gruppe NA nur 15,5 Wochen im Median (Min 0 Wochen – Max 179 Wochen). (Man beachte die Fälle, in denen beide Zeitpunkte zusammenfallen). Die Dauer zwischen Therapieende und Abschlussuntersuchung beträgt in der Gruppe A im Median 14,5 Wochen (Min 0 Wochen – Max 139 Wochen). In der Gruppe B sind es im Median 9,5 Wochen (Min 0 Wochen – Max 79 Wochen).

Es zeigen sich also bereits bei Biometrie und Eigenschaften sowie der Therapiedauer Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch im Folgenden soll das Verhalten von Ansprechern und Nicht-Ansprechern jeweils gegenüberstellend betrachtet werden; die vorgenommene Einteilung wird deshalb für die folgende

Betrachtung der Lungenfunktion und alle weiteren Bereiche des Ergebnisteils übernommen.

3.3.4. Lungenfunktion - Unterschiede im Verlauf zwischen Ansprechern und Nicht-Ansprechern

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse knüpfen an den Abschnitt 3.3.1 „Lungenfunktion allgemein“ an. Wie bereits an früherer Stelle werden auch hier die verschiedenen Parameter der Lungenfunktion einzeln besprochen und unter dem Gesichtspunkt A/ NA verglichen.

Bei der VC zeigen sich in Abbildung A.1.1 wie erwartet deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Gruppe A bleiben die Werte vor und während Therapie relativ stabil und sinken lediglich von 2,32 l zu Beginn des Betrachtungszeitraums (Min 1,44 l – Max 2,98 l) auf 2,24 l bei Therapiebeginn bzw. 2,23 l bei Therapieende im Median (Min 1,45 l – Max 2,7 l). Erst nach Beendigung der Therapie fallen die Werte bis auf 1,61 l im Median bei Abschlussuntersuchung (Min 1,03 l – Max 2,66 l). Auch in der Kurve (Abbildung A.1.1 „VC A im Verlauf“) zeigt sich der weitgehend stabile Verlauf bis zum Absetzen der Therapie und der anschließende VC-Verlust. Die Änderung der VC A unter Therapie zeigt im Diagramm auch bei zunehmender Therapiedauer eine konstante, lediglich geringe Abnahme der VC von durchschnittlich -0,1 l. In der Gruppe NA dagegen sinken die VC-Werte während des gesamten Betrachtungszeitraums von anfangs 2,98 l (Min 1,14 l – Max 3,7 l) auf 2,63 l bei Therapiebeginn (Min 2,04 l – Max 3,26 l) und 1,51 l bei Therapieende (Min 1,13 l – Max 2,12 l), bis sie am Schluss lediglich noch Werte um 1,15 l im Median erreichen (Min 0,94 l – Max 1,45 l). Der stärkste VC-Verlust ereignet sich dabei vor und nach Therapie, wie sich im zugehörigen Verlaufsdigramm (Abbildung A.1.1 „VC NA im Verlauf“) zeigt. Während der Therapie scheint sich der VC-Verlust langsamer zu ereignen; er wird jedoch größer, je länger die Therapie dauert. Insgesamt zeigt sich im Diagramm aller drei Verläufe, dass die Gruppe NA mit besseren VC-Werten startet, aber die Patienten im Verlauf deutlich an VC einbüßen. Die Gruppe A dagegen hat zwar zu Beginn die vermeintlich schlechteren Werte, hält sich aber im Verlauf weitestgehend konstant und liegt am Ende im Median höher (1,61 l im Vergleich zu 1,15 l bei Abschlussuntersuchung).

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

3. Ergebnisse

Die Gruppe A bleibt, was die Änderung der VC unter Therapie anbelangt, weitestgehend stabil, während die Gruppe NA trotz Therapie weiter an VC verliert.

Was die TLC angeht, so zeigt sich in Abbildung A.1.2 ebenfalls ein relativ stabiler Verlauf in Gruppe A für den Zeitraum von der Erstuntersuchung bis zum Therapieende. Unter Therapie steigen die Werte sogar leicht von 3,59 l (Min 2,79 l – Max 4,32 l) auf 3,64 l (Min 2,71 l – Max 4,2 l) im Median. Die TLC bei Erstuntersuchung liegt mit einem Median von 3,62 l nahezu im selben Bereich. Nach Beendigung der Therapie verliert sie jedoch an Wert und liegt bei Abschlussuntersuchung bei 2,91 l im Median (Min 2,48 l – Max 3,99 l). Der Verlauf der Kurve (Abbildung A.1.2 „TLC A im Verlauf“) macht dies deutlich: Unter Therapie zeigt die Änderung der TLC in Abhängigkeit von der Zeit für diese Gruppe einen leichten Anstieg der Gerade; die Verluste scheinen hier mit zunehmender Therapiedauer geringer zu werden. Für die Gruppe NA liegt die TLC zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Median bei 4,15 l (Min 2,5 l – Max 4,83 l) und sinkt im weiteren Verlauf kontinuierlich von 3,89 l bei Therapiebeginn über 2,65 l bei Therapieende bis auf einen Median von 2,52 l bei Abschlussuntersuchung (Min 1,83 l – Max 6,22 l). Im Kurvenverlauf (Abbildung A.1.2 „TLC NA im Verlauf“) zeigt sich über den gesamten Betrachtungszeitraum hinweg ein nahezu stetiger Verlust an TLC, welcher durch die Therapie allenfalls leicht gebremst zu werden scheint. Auch bei der dTLC zeigt sich ein Verlust unter Therapie; dieser wird umso größer, je länger die Therapie dauert.

Im Falle des pO_2 zeigt sich in Abbildung A.1.3 in der Gruppe A ein Anstieg der Mediane von 60,5 mmHg bei Erstuntersuchung (Min 47,9 mmHg – Max 84,1 mmHg) über 67,3 mmHg bei Therapiebeginn bis auf 68,8 mmHg am Ende der Therapie (Min 59,5 mmHg – Max 99,6 mmHg). Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung beträgt der mittlere pO_2 63,9 mmHg (Min 53 mmHg – Max 99,6 mmHg). Auch im Diagramm (Abbildung A.1.3 „ pO_2 A im Verlauf“) zeigt sich ein steigender Kurvenverlauf, also eine vermeintliche Besserung schon vor und auch während der Therapie; nach Therapieende fällt der Median dagegen um fast 5 mmHg im Wert. Was die dpO_2 der Gruppe A unter Therapie anbelangt, so ist hier zunächst ebenfalls bei ca. der Hälfte der Patienten ein Anstieg der Werte zu verzeichnen. Mit fortschreitender Therapiedauer sinken die Werte dagegen; die Kurve nimmt insgesamt einen abfallenden Verlauf vom Positiven ins Negative.

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

3. Ergebnisse

In der Gruppe NA ist eine kontinuierliche Abnahme der Mediane über den gesamten Zeitraum zu beobachten. Der pO_2 beträgt bei Erstuntersuchung noch 68,35 *mmHg* im Median (Min 62 *mmHg* – Max 84,6 *mmHg*), bei Therapiebeginn ist er bereits auf 66,5 *mmHg* gefallen. Unter Therapie sinken die Werte ebenfalls, wenn auch weniger stark, bis auf 65,25 *mmHg* (Min 38 *mmHg* – Max 78,9 *mmHg*), um bei Abschlussuntersuchung lediglich Werte von 62,9 *mmHg* im Median zu erreichen (Min 38 *mmHg* – Max 93 *mmHg*). Das zugehörige Diagramm (Abbildung A.1.3 „ pO_2 NA im Verlauf“) zeigt einen abfallenden Kurvenverlauf, wobei die Werte unter Therapie weniger stark abnehmen, danach allerdings wieder deutlich schneller sinken. Für die dpO_2 unter Therapie ergibt sich ein leicht sinkender Verlauf.

Bei der Änderung des pO_2 unter Therapie zeigen sich für die Gruppe A zunächst ansteigende, für NA dagegen abnehmende Werte. Die Tendenz der Geraden ist trotzdem ähnlich: mit steigender Therapiedauer nehmen die Verluste zu bzw. wachsen die Werte weniger stark.

Bei der DLCO bzw. TLCO SB zeigen sich die Unterschiede zwischen den Gruppen A/ NA in Abbildung A.1.4 wie folgt: In der Gruppe A beträgt der Median bei Erstuntersuchung 59,55 % (Min 34,4 % – Max 86,1 %). Dieser sinkt nun im Verlauf bis zum Zeitpunkt des Therapiebeginns auf 47,45 % (Min 12,9 % – Max 84,1 %), und anschließend weiter bis auf Werte um 45,55 % bei Therapieende (Min 21,1 % – Max 65,4 %) – jedoch etwas weniger stark im letzt genannten Abschnitt. Bis zur Abschlussuntersuchung steigen die Werte auf 51,05 % im Median an (Min 32,4 % – Max 63,8 %). Dieser Verlauf spiegelt sich auch im zugehörigen Diagramm (Abbildung A.1.4 „DLCO bzw. TLCO SB A im Verlauf“) wieder: Zu Beginn sinken die Werte zunächst, wobei diese Abnahme unter Therapie leicht gebremst zu sein scheint. Die Situation stabilisiert sich im Weiteren zunehmend, und nach Therapieende ist sogar ein Anstieg der Werte zu verzeichnen. Die Änderung der DLCO bzw. TLCO SB dieser Gruppe zeigt sinkende Werte unter Therapie, wobei die Verluste umso größer werden, je länger die Therapie andauert.

In der Gruppe NA sind die beobachteten Verluste zwischen Erstuntersuchung und Abschlussuntersuchung insgesamt größer. Im Kurvenverlauf zeigen sich starke Verluste vor Therapiebeginn – von 80,6 % im Median bei Erstuntersuchung (Min 56,1 % – Max 90,5 %) auf 60,1 % (Min 46,4 % – Max 80,6 %), und dies innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums von durchschnittlich 15,5 Wochen. Unter Therapie sinken die Werte weiter bis auf einen Median von

38 % (Min 23,9 % – Max 45 %), diesmal jedoch weniger schnell, wenn man den längeren Zeitraum betrachtet. Die Verlustsituation scheint also unter Therapie in ihrer Geschwindigkeit gebremst. Im Anschluss halten sich die Werte stabil auf niedrigem Niveau um 38 % im Median bei Abschlussuntersuchung (Min 18,4 % – Max 67 %). Die dDLCO bzw. TLCO SB der Gruppe NA zeigt im Vergleich noch stärker sinkende Werte unter Therapie als in Gruppe A.

3.4. Radiologie

Um den morphologischen Zustand der Fibrosierung zu erfassen, wurden radiologische Aufnahmen herangezogen, die im Laufe der Behandlung bzw. des Therapie-Monitorings entstanden. Es handelt sich dabei um RöntgenThorax-Aufnahmen oder HRCT-Scans (High-Resolution Computertomographie) der Lunge. Ausgewertet wurden allerdings nicht die Aufnahmen selbst, sondern die bereits erhobenen und in der Patientenakte dokumentierten Befunde. Entscheidend war dabei zum einen, ob radiologische Zeichen einer Fibrosierung der Lunge vorhanden waren oder nicht, und zum anderen, ob sich diese Zeichen im Vergleich zur letzten Aufnahme verbessert, verschlechtert oder nicht verändert hatten (Tabelle A.2.3). Ein Schweregrad der Fibrosierung wurde nicht erfasst.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung liegen von allen 16 Patienten radiologische Befunde vor. Alle 16 Patienten weisen Zeichen einer Lungenfibrose auf. Die Angaben zu den weiteren Untersuchungszeitpunkten zeigen Abweichungen in der Zahl der erfassten Daten (n), da nicht zu allen Zeitpunkten bei allen Patienten radiologische Befunde dokumentiert wurden. War dies aber der Fall, so zeigt sich stets in allen erfassten Aufnahmen eine Fibrosierung im weiteren Verlauf.

Bei zwei Patienten lagen bereits zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ältere radiologische Befunde mit Zeichen einer Fibrosierung vor, welche in einem Fall als besser, im anderen als schlechter im Vergleich zur Erstuntersuchung bewertet werden.

Aussagen darüber, ob und inwiefern sich die radiologischen Zeichen der Fibrosierung verändert haben, liegen nur bei einem geringen Teil der Patienten vor. So zeigt sich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bei zwei Patienten eine Verschlechterung in den Aufnahmen, bei einem Patienten kommt es zu einer Ver-

besserung, und bei einem Patienten wird der Zustand als unverändert beschrieben. Bei Therapieende wird bei jeweils einem Patienten eine Verbesserung bzw. Verschlechterung dokumentiert und zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung erscheint der Befund in zwei Fällen als unverändert, in fünf Fällen dagegen als verschlechtert im Vergleich zum Vorbefund.

Es lässt sich also festhalten, dass im Verlauf der gesamten Betrachtungsdauer von Erstuntersuchung bis Abschlussuntersuchung die Anzahl der als schlechter im Vergleich bewerteten Veränderungen zunimmt, wohingegen sich kaum Verbesserungen zeigen. Über den Einfluss der Therapie auf diesen nach unten zeigenden Verlauf lässt sich allerdings auf Grund der zu geringen Zahlen (nur zwei bzw. vier Angaben über eine Veränderung bei Therapieende und Therapiebeginn) keine Aussage treffen.

3.5. Symptome

Zur Erfassung der Symptome diente die dokumentierte Anamnese und körperliche Untersuchung der Patienten bei Vorstellung bzw. Wiedervorstellung in der pneumologischen Ambulanz. Für die statistische Betrachtung herangezogen wurden folgende Symptome: Trockener, nichtproduktiver Husten, Belastungsdyspnoe, Sklerosiphonie bei Auskultation der Lunge, auch als „Knisterrasseln“ oder „velcro rales“ bezeichnet, und Tachypnoe (Atemfrequenz $>20/\text{min}$). Entscheidend war dabei, ob die genannten Symptome zu den verschiedenen Betrachtungszeitpunkten jeweils vorlagen oder nicht vorlagen; der Schweregrad der einzelnen Symptome wurde nicht erfasst.

Husten, Belastungsdyspnoe und Sklerosiphonie finden sich in Tabelle A.2.5 bei einem Großteil der Patienten - die Belastungsdyspnoe sogar bei nahezu allen Patienten, und zwar durchgängig über den gesamten Betrachtungszeitraum. Eine Tachypnoe dagegen liegt nur bei zwei Patienten vor, bei einem dieser Patienten jeweils zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und dem des Therapiebeginns, beim anderen zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung. 13 von 16 Patienten geben bei Erstuntersuchung an, unter trockenem Husten zu leiden. Im Verlauf der Therapie werden diese Angaben etwas unterschritten, steigen zum Ende des Betrachtungszeitraums aber an. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung wird dieses Symptom bei 14 von 15 Patienten dokumentiert. Bei der körperlichen Untersuchung zu Beginn des Betrachtungszeitraums weisen 14 von 16 Patienten eine Sklerosiphonie auf, zu Therapiebeginn liegt bei allen

erfassten Patienten dieses Symptom vor. Zum Ende der Therapie hin sinkt die Zahl der positiven Auskultationsbefunde leicht von 15 auf 13 und bleibt bis zum Ende des Betrachtungszeitraums konstant.

Betrachtet man nun noch die Gruppen A und NA einzeln (Tabellen A.2.6.1, A.2.6.2), so zeigt sich, dass die meisten Patienten der Gruppe A unter Husten leiden. Unter Therapie lässt sich scheinbar eine leichte Abnahme dieses Symptoms verzeichnen - zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung sind jedoch alle 8 Patienten betroffen. Auch die Belastungsdyspnoe wurde ohne Ausnahme über den gesamten Zeitraum verzeichnet. Bei der Sklerosiphonie zeigen sich ebenfalls annähernd unverändert hohe Zahlen. Lediglich das Symptom der Tachypnoe wurde in dieser Gruppe nur in einem Fall bei Abschlussuntersuchung dokumentiert. Auch in der Gruppe NA gab die Mehrzahl der Patienten Husten an - jedoch vergleichsweise etwas seltener als in Gruppe A. In diesem Fall schien sich eine leichte Abnahme bereits vor Therapiebeginn zu ereignen. Belastungsdyspnoe wurde wiederum von fast allen Patienten durchgehend als Symptom beschrieben, Ähnliches gilt für die Sklerosiphonie. Eine Tachypnoe wurde nur bei einem Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und des Therapiebeginns verzeichnet.

3.6. Laborwerte

Zur Verlaufsbeurteilung herangezogen wurden des Weiteren vier Laborwerte, die man im Zuge der Vorstellungen am Universitätsklinikum Würzburg bei den Patienten per Blutabnahme bestimmte: die Laktatdehydrogenase (LDH) in $[U/l]$, die Leukozytenzahl (Leukozyten) $[\times 10^3/\mu l]$, das C-reaktive Protein (CRP) in $[mg/l]$ und der Hämatokrit (Hkt) in $[\%]$ (Tabelle A.2.7).

Zum Teil lagen zum Untersuchungszeitpunkt bereits aktuelle Blutwerte vor (beispielsweise vom Hausarzt des betreffenden Patienten); diese wurden in die Betrachtung mit eingeschlossen, da in diesen Fällen vom behandelnden Arzt zumeist keine erneute Labordiagnostik veranlasst wurde. Verringerte Anzahlen in der Tabelle (n) lassen sich dadurch erklären, dass bei auswärtigen Befunden nicht immer alle vier Werte bestimmt wurden oder, dass bei fehlenden Laborausdrucken in den Patientenakten, die in den Arztbriefen dokumentierten Laborwerten verwendet wurden, welche ebenfalls nicht immer alle diese vier Werte umfassten.

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

3. Ergebnisse

Bei der LDH lässt sich über den gesamten Betrachtungszeitraum im Median ein Anstieg von ca. 90 U/l verzeichnen, von 242 U/l bei Erstuntersuchung bis 329,5 U/l bei Abschlussuntersuchung. Unter Therapie ist dieser Anstieg um einiges geringer. Zwischen den Werten bei Therapiebeginn (287 U/l) und denen bei Therapieende (293,5 U/l) liegt der Unterschied im Median bei unter 10 U/l. Nach Abschluss der Therapie zeigen sich erneut stärkere Anstiege. Die LDH stieg also auch unter Therapie weiter an - im Vergleich zum restlichen Zeitraum aber deutlich langsamer.

Auch an dieser Stelle sollen die Gruppen A/NA ein weiteres Mal gegenübergestellt werden, um zu überprüfen, inwieweit die für die Lungenfunktionsparameter getroffene Einteilung auch für die Laborparameter zutrifft (Tabellen A.2.8.1, A.2.8.2).

Im Fall der Gruppe A zeigt sich für die LDH in Abbildung A.1.9 zunächst ein Anstieg des Medians von 226 U/l (Min 168 U/l – Max 353 U/l) auf 311,5 U/l (Min 188 U/l – Max 394 U/l) bei Therapiebeginn. Unter Therapie erscheint dieser Verlauf gebremst – im Therapiezeitraum steigen die Werte lediglich bis auf 318 U/l im Median (Min 200 U/l – Max 383 U/l). Nach Beendigung der Therapie allerdings nimmt der Median wieder stärker zu und erreicht bei Abschlussuntersuchung einen Wert von 349,5 U/l (Min 200 U/l – Max 516 U/l). Die Grafik „dLDH A unter Therapie“ in Abbildung A.1.13 zeigt mit zunehmender Dauer weniger stark steigende bzw. abnehmende Differenzwerte. Für die Gruppe NA zeigt sich vor Therapiebeginn ein leichter Anstieg der Werte von 242,5 U/l (Min 220 U/l – Max 301 U/l) auf 269,5 U/l (Min 211 U/l – Max 381 U/l) im Median. Unter Therapie scheint dieser Zuwachs weniger stark ausgeprägt; bei Therapieende beträgt der Median 290 U/l (Min 207 U/l – Max 305 U/l). Im Anschluss wird der Anstieg in der Kurve wieder etwas deutlicher; der Median bei Abschlussuntersuchung liegt bei 301 U/l (Min 270 U/l – Max 408 U/l). Bei der dLDH dieser Gruppe werden mit zunehmender Therapiedauer die Verluste größer bzw. der Zuwachs weniger stark, wobei zu beachten ist, dass erfassbare Zahlenwerte lediglich in 3 von 8 Fällen vorlagen.

Die Zahl der Leukozyten im Blut steigt im Median von $9,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ bei Erstuntersuchung auf $11,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ bei Abschlussuntersuchung an (Abbildung A.1.10). Unter Therapie sinkt sie dagegen von $10,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $9,4 \times 10^3/\mu\text{l}$. Nach Therapieabschluss steigen die Werte nochmals deutlich an. Es lässt sich also unter Therapie eine vorübergehende Senkung der Leukozytenzahlen im Blut verzeichnen.

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

3. Ergebnisse

Hier zeigt sich wiederum für den Zeitraum unter Therapie, dass die Leukozytenzahlen mit zunehmender Therapiedauer weiter abnehmen.

Betrachtet man nun die Leukozytenzahlen der Gruppe A, so zeigt sich die größte Zunahme im ersten Abschnitt von $9,85 \times 10^3/\mu l$ als Ausgangswert (Min $8 \times 10^3/\mu l$ – Max $12,9 \times 10^3/\mu l$) bis auf $12,1 \times 10^3/\mu l$ bei Therapiebeginn (Min $9,7 \times 10^3/\mu l$ – Max $19,9 \times 10^3/\mu l$). Unter Therapie sinken die Werte auf $10,5 \times 10^3/\mu l$ im Median (Min $6,6 \times 10^3/\mu l$ – Max $21,3 \times 10^3/\mu l$), um anschließend in etwas kürzerer Zeit um genau den selben Betrag wieder anzusteigen auf einen abschließenden Median von $12,1 \times 10^3/\mu l$ (Min $9,9 \times 10^3/\mu l$ – Max $23 \times 10^3/\mu l$). In der Grafik „dLeukozyten A unter Therapie“ in Abbildung A.1.14 zeigt sich die beschriebene Abnahme. Auch in der Gruppe NA steigen die Leukozytenzahlen zu Beginn von $8,9 \times 10^3/\mu l$ (Min $6,9 \times 10^3/\mu l$ – Max $11,4 \times 10^3/\mu l$) auf $9,5 \times 10^3/\mu l$ (Min $6,9 \times 10^3/\mu l$ – Max $12,39 \times 10^3/\mu l$) im Median. Während des Therapiezeitraumes zeigen sich kaum Änderungen; der Median bleibt stabil bei $9,4 \times 10^3/\mu l$ (Min $4,9 \times 10^3/\mu l$ – Max $10,8 \times 10^3/\mu l$). Nach Therapieende zeigt sich der größte Anstieg bis auf einen Median von $10,75 \times 10^3/\mu l$ bei Abschlussuntersuchung (Min $5 \times 10^3/\mu l$ – Max $16,1 \times 10^3/\mu l$). Die Änderung der Leukozytenzahlen unter Therapie beschreibt anfangs eine Zunahme, später eine Abnahme der Werte. Die größten Differenzen zeigen sich mit zunehmender Therapiedauer.

Das CRP steigt über den gesamten Verlauf der Betrachtung hin an, und zwar um Werte von $0,57 \text{ mg/l}$ bei Erstuntersuchung bis auf $0,85 \text{ mg/l}$ bei Abschlussuntersuchung. Der geringste Anstieg lässt sich im Zeitraum vor der Therapie beobachten, also zwischen Erstuntersuchung und Zeitpunkt des Therapiebeginns ($0,59 \text{ mg/l}$). Eine Erklärung hierfür ist, dass bei vielen Patienten der Zeitraum zwischen Diagnosestellung (im Rahmen der Erstuntersuchung) und Beginn der Therapie sehr kurz ist, bei einigen Patienten sogar identische Zeitpunkte angenommen wurden. Deutlich größere Anstiege im Vergleich zeigen sich für den Zeitraum der Therapie und den nach Therapieabschluss. So steigt unter Therapie das CRP im Median um $0,14 \text{ mg/l}$ von $0,59 \text{ mg/l}$ auf $0,73 \text{ mg/l}$, im anschließenden Zeitraum ohne Therapie im Median um $0,12 \text{ mg/l}$. Ein zahlenmäßiger Unterschied lässt sich hier kaum ausmachen.

Betrachtet man die beiden Gruppen im Einzelnen so findet sich in Abbildung A.1.11 bei Gruppe A zunächst ein Anstieg der Werte von $1,27 \text{ mg/l}$ im Median bei Erstuntersuchung (Min $0,52 \text{ mg/l}$ – Max $4,52 \text{ mg/l}$) auf $1,49 \text{ mg/l}$ bei Therapiebeginn (Min $0,11 \text{ mg/l}$ – Max $4,52 \text{ mg/l}$). Unter Therapie sinken die

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

3. Ergebnisse

Werte deutlich auf 0,62 *mg/l* im Median (Min 0,08 *mg/l* – Max 5,2 *mg/l*), d.h. auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes vor Therapiebeginn. Im letzten Abschnitt lässt sich ein erneuter Anstieg verzeichnen; der Median bei Abschlussuntersuchung beträgt 0,75 *mg/l* (Min 0,39 *mg/l* – Max 8,92 *mg/l*). In der Grafik „dCRP A unter Therapie“ in Abbildung A.1.15 zeigt sich bei niedriger Therapiedauer eine Abnahme der Werte. Im weiteren Verlauf ergeben sich sowohl negative als auch positive Differenzen, welche mit zunehmender Dauer größer werden.

Die Verlaufskurve der Gruppe NA steigt über den gesamten Betrachtungszeitraum von 0,32 *mg/l* bei Erstuntersuchung (Min 0,23 *mg/l* – Max 11,04 *mg/l*) über Werte von 0,38 *mg/l* bei Therapiebeginn (Min 0,21 *mg/l* – Max 0,72 *mg/l*) und 0,84 *mg/l* bei Therapieende (Min 0,03 *mg/l* – Max 3,64 *mg/l*) bis auf einen abschließenden Median von 1,0 *mg/l* (Min 0,03 *mg/l* – Max 2,74 *mg/l*). Dabei zeigt sich in der Steigung der Geraden kaum ein Unterschied zwischen den ersten beiden Abschnitten – durch den vergleichsweise längeren Therapiezeitraum von 118 Wochen im Median ergibt sich jedoch insgesamt ein Anstieg um mehr als das Doppelte im Vergleich zum Ausgangswert bei Therapiebeginn. Der letzte Kurvenabschnitt zeigt einen noch steileren Anstieg bei kürzerem Zeitraum. Für die dCRP dieser Gruppe unter Therapie war aufgrund zu geringer Zahlen ($n=1$) keine Betrachtung möglich. Vergleicht man die übrigen Geraden, so zeigen sich bei Gruppe A zu anfangs abnehmende Werte im Unterschied zum Gesamtkollektiv.

Was den Hkt-Wert im Blut der Patienten angeht, so zeigt sich im Laufe der Erkrankung eine stetige Abnahme, von 42,8 % bei Erstuntersuchung bis auf 40,4 % bei Abschlussuntersuchung. Damit scheint er sich dennoch beim Großteil der Patienten im Normbereich zu bewegen (ca. 35 – 48 %). Auf eine geschlechterspezifische Betrachtung der Werte wurde an dieser Stelle verzichtet. Der Hkt sinkt in den Zeiträumen vor und nach Therapie jeweils um Werte von 1,35 % bzw. 1,4 %. Lediglich für den Therapiezeitraum lässt sich ein differenter Verlauf beobachten: Hier steigen die Werte sogar leicht von 41,45 % auf 41,8 % im Median. Es lässt sich also festhalten, dass unter Therapie der Hkt nicht weiter absinkt, sondern konstante bzw. leicht steigende Werte beobachtet werden können.

Dies bestätigt sich auch in der über die Therapiedauer gemittelten Kurve (Abbildung A.1.16 „dHämatokrit unter Therapie“).

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

3. Ergebnisse

In der Gruppe A sinkt der Hkt im ersten Abschnitt leicht von 42,85 % im Median (Min 38,4 % – Max 45,5 %) auf 42,3 % bei Therapiebeginn (Min 39 % – Max 53,3 %). Unter Therapie zeigt sich keine Änderung dieses Verlaufes – der Median sinkt weiter bis auf 41,8 % bei Therapieende (Min 38,4 % – Max 43,8 %). Erst nach Beendigung der Therapie fallen die Werte stärker bis auf 40,5 % im Median bei Abschlussuntersuchung (Min 31,5 % – Max 47,2 %). Die Grafik „dHämatokrit A unter Therapie“ in Abbildung A.1.16 zeigt geringere Verluste unter Therapie, je länger diese andauert und bei größerer Therapiedauer sogar leichte Anstiege. Der Median der Gruppe NA steigt zu Beginn des Betrachtungszeitraums am deutlichsten von 37,6 % bei Erstuntersuchung (Min 29,7 % – Max 64,6 %) bis auf 40,4 % bei Therapiebeginn (Min 29,7 % – Max 44,1 %). Auch unter Therapie steigen die Werte weiter an, wenn auch weniger stark als im ersten Abschnitt. Bei Therapieende werden Hkt-Werte um 41,8 % im Median erreicht (Min 34,2 % – Max 50,9 %). Bis zur Abschlussuntersuchung sinkt der Median jedoch erneut bis auf einen Wert von unter 40 % (39,7 % Median, Min 38,1 % – Max 50,9 %). Die Gerade des dHkt dieser Gruppe fällt und schneidet die Nulllinie bei ca. 200 Wochen. Mit zunehmender Therapiedauer werden also die Beträge geringer, um welche der Hkt unter Therapie ansteigt.

4. Diskussion

4.1. Spezieller Datenvergleich

Im vorangehenden Teil dieser Arbeit wurden die einzelnen Ergebnisse der retrospektiven Betrachtung in tabellarischer sowie grafischer Form vorgestellt. Es hat sich dabei gezeigt, dass sich nur bei einem Teil der Patienten der erhoffte Therapieeffekt einstellt. Ein Grossteil der erfassten Daten spiegelt vielmehr den natürlichen Verlauf der IPF wieder - eine fortschreitende Verschlechterung, einhergehend mit einem progressiven Funktionsverlust, bis hin zur respiratorischen Globalinsuffizienz [31, S. 16].

4.1.1. Biometrie/ Therapie

Bei zwei der bereits im Ergebnisteil beschriebenen Patienten aus der Gruppe der Ansprecher kam jeweils eine Zweittherapie zum Einsatz. Es stellt sich hierbei die Frage, ob es erst durch die Therapieumstellung möglich war, die Erkrankung in den Griff zu bekommen. Dies lässt sich aus den erfassten Daten allerdings nur schwer beantworten, da einer der beiden Patienten (Pat. Nr. 025) über den gesamten Betrachtungszeitraum hinweg relativ stabil geblieben war. Der andere Patient (Pat. Nr. 001) war während der ersten Therapie stabil geblieben; im Anschluss zeigte sich eine leichte Verschlechterung.

Was den zeitlichen Rahmen der Therapie angeht, so lässt sich festhalten, dass für die Gruppe NA die Therapie im Mittel früher beginnt - in den beiden beschriebenen Fällen sogar unmittelbar im Zeitraum der Erstuntersuchung. Sie dauert außerdem länger (118 Wochen im Gegensatz zu 31 Wochen im Median), wobei hier auf den höheren Anteil an Zweittherapien dieser Gruppe zu verweisen ist (n=5 im Gegensatz zu n=2 in Gruppe A). Und auch der therapiefreie Zeitraum am Ende bis zur Abschlussuntersuchung ist in der Gruppe

NA kürzer - die drei genannten Patienten, bei denen beide Zeitpunkte wiederum zusammenfallen, befinden sich sogar bei Abschlussuntersuchung noch unter Therapie.

4.1.2. Lungenfunktion

Der Lungenfunktion kommt eine zentrale Rolle bei der Abschätzung von Therapieverlauf und Prognose zu. So erläutert Behr in seiner Übersichtsarbeit zur IPF, dass eine Abnahme der Vitalkapazität um $\geq 10\%$ bzw. ein Abfall der Diffusionskapazität um $\geq 20\%$ oder eine Zunahme der alveoloarteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz um $\geq 5\text{ mmHg}$ innerhalb eines Jahres mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert sind. Umgekehrt wird einer Verbesserung der entsprechenden Parameter ein günstiger Effekt auf Krankheitsentwicklung und Überlebensrate zugeschrieben [7, S. 69].

4.1.2.1. Vitalkapazität

Betrachtet man zunächst die Vitalkapazität, so zeigt sich allgemein eine Verschlechterung sowohl im Gesamtverlauf, als auch unter Therapie. Damit scheint die Therapie keinen Effekt auf diesen Lungenfunktionsverlust zu haben. Es lässt sich vielmehr festhalten, dass mit zunehmender Therapiedauer die VC im Vergleich zum jeweiligen Wert bei Therapiebeginn stärker abzunehmen scheint. Dies würde wiederum dafür sprechen, dass die Therapie am stetigen Vitalkapazitäts-Verlust der Patienten nichts zu ändern vermag.

Wie zu erwarten, zeigt sich die Gruppe der Ansprecher, was die Änderung der VC unter Therapie anbelangt, weitestgehend stabil, während die Gruppe NA trotz Therapie weiter an VC verliert. Es zeigt sich dabei im ersten Fall ein weitgehend stabiler Verlauf bis zum Absetzen der Therapie mit anschließendem VC-Verlust. Letzterer scheint sich unter Therapie langsamer zu ereignen, wenn auch gesteigerte Verlustraten mit zunehmender Therapiedauer zu verzeichnen sind.

Die Vitalkapazität war im Rahmen dieser Arbeit, neben der TLC, einer der maßgeblichen Parameter zur Einschätzung des Therapieansprechens bzw. der Festlegung der Einteilung in Ansprecher und Nicht-Ansprecher. In verschiedenen Studien zum Einsatz von Glucocortikoiden und Immunsuppressiva bei der Therapie der IPF, konnten objektivierbare Ansprechraten zwischen 11 und

32 % erzielt werden [7, S. 37]. Kolb et al. berichteten über eine funktionelle Verbesserung in bis zu 60 % der Fälle [30]. Baughman et al. konnten im Rahmen ihrer Studie zum Einsatz von Cyclophosphamid zur Therapie der IPF von einer signifikanten Verbesserung der VC berichten, welche über die folgenden 18 Monate an Therapiedauer anhielt [4].

Zur Festlegung des Therapieansprechens wird meist die Veränderung der FVC unter Therapie herangezogen, ein Therapieversagen dementsprechend als FVC-Verlust von $\geq 10\%$ ($\geq 200\text{ ml}$) definiert [1]. Entsprechende Grenzen wurden im Rahmen dieser Arbeit ähnlich eingesetzt bzw. aus gegebenen Vergleichsgründen zu malignen Grunderkrankungen entsprechend überarbeitet.

4.1.2.2. Totalkapazität

Es sieht so aus, als würde die TLC ebenfalls mit zunehmender Therapiedauer stärker fallen. Damit scheint auch hier die Therapie nicht den erwünschten Benefit zu erzielen. Mag man der Grafik „TLC im Verlauf“ in Abbildung A.1.2 glauben, so ereignen sich eher unter Therapie die größten Kapazitäts-Verluste. Allerdings stellt der Zeitraum unter Therapie auch einen Großteil des gesamten Betrachtungszeitraumes dar. Es scheint also nahe liegend, dass es sich bei der Totalkapazität ebenfalls um einen stetigen Funktionsverlust handelt, der durch die Therapie kaum aufgehalten werden kann.

Im direkten Vergleich von Ansprechern und Nichtansprechern zeigt sich im Fall der TLC, dass die Gruppe NA zu Beginn wiederum die besseren Werte aufweist, im weiteren Verlauf jedoch an Lungenvolumen verliert und sich am Ende mit ihren Werten schlechter positioniert als Gruppe A. Letztere dagegen zeigt einen deutlich stabileren Verlauf über weite Teile des Betrachtungszeitraums. Was die Änderung der TLC unter Therapie anbelangt, so zeigt sich auch hier die Gruppe A auf niedrigem Niveau stabil, wohingegen die Gruppe NA unter Therapie ebenfalls weiter an Volumen verliert.

In vergleichbaren Arbeiten gründen die Betrachtungen meist auf der Erhebung von Vitalkapazität bzw. Forcierter Vitalkapazität oder der der Diffusionskapazität. Zu den beiden anderen Parametern (TLC und pO_2) liegen kaum vergleichbare Daten vor.

4.1.2.3. Sauerstoffpartialdruck

Bereits aus der bisherigen Darstellung wird deutlich, mit welchen Extremen der Parameter pO_2 schwankt. So findet sich teilweise eine Schwankungsbreite von 38 mmHg bis $99,6 \text{ mmHg}$ für dokumentierte pO_2 -Messungen zu einem Betrachtungszeitpunkt. Auch die Diagramme liefern scheinbar widersprüchliche Aussagen. Das Problem liegt großteils schon in der Erfassung der Daten: Aus den Daten in den Patientenakten war nicht immer eindeutig ersichtlich, ob sich der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung unter O_2 -Therapie befand oder nicht. Falls diesbezüglich keine Angaben vorhanden waren, wurde grundsätzlich angenommen, dass die Blutgasanalyse bei Raumluft und in Ruhe stattgefunden hatte. Ob dies in der Mehrzahl der Fälle tatsächlich zutraf, bleibt fraglich. So lässt sich etwa ein pO_2 von $99,6 \text{ mmHg}$ ohne O_2 -Zufuhr bei Abschlussuntersuchung kaum mit der fortgeschrittenen Lungenfibrose des Patienten in Einklang bringen.

Betrachtet man den Verlauf der pO_2 -Werte in beiden Gruppen, so zeigt sich, dass beide zu Beginn in ihren Medianen weit auseinander liegen, wobei sich die Gruppe NA im Bereich der höheren Werte positioniert. Bis zum Ende des Betrachtungszeitraumes nähern sich die Mediane beider Gruppen jedoch weitestgehend an und zeigen nur noch marginale Unterschiede im letzten Wert ($63,9 \text{ mmHg}$ A bzw. $62,9 \text{ mmHg}$ NA). Man könnte nun fragen, ob trotz unterschiedlicher Ausgangsbedingungen am Ende doch alle Patienten bzw. beide Gruppen immer ein ähnlich niedriges Niveau erreichen. Im Fall des pO_2 bleibt es jedoch schwierig, hier eine gültige Aussage zu treffen, v.a. in Anbetracht dessen, dass im Laufe ihrer Erkrankung immer mehr Patienten eine Sauerstofftherapie erhalten und so gerade gegen Ende des Betrachtungszeitraums Verfälschungen der Werte durch O_2 -Gaben während der Messungen nicht ausgeschlossen sind. Es zeigt sich auch, dass gerade zu diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen die Spannbreite zwischen den niedrigsten und den höchsten gemessenen Werten am größten ist, z.B. Min 38 mmHg – Max 93 mmHg bei Abschlussuntersuchung in Gruppe NA.

Der Sauerstoffpartialdruck ist also, zusammenfassend betrachtet, für die Beurteilung des Erkrankungs- und Therapieverlaufs der Lungenfibrose im Rahmen dieser Arbeit als nur bedingt aussagekräftig zu werten.

4.1.2.4. Diffusionskapazität

Betrachtet man die Änderung der Diffusionskapazität in Abhängigkeit von der Therapiedauer, so findet man dort eine Abnahme der Werte über den gesamten Therapieverlauf vor. Mit zunehmender Dauer werden dabei auch die Differenzen größer, um welche die DLCO bzw. TLCO SB abnimmt. Es scheint sich auch bei der Diffusionskapazität um einen stetig abnehmenden Verlauf zu handeln, der unter Therapie wohl in seiner Geschwindigkeit gebremst, aber nicht stabilisiert werden kann. Eine scheinbare Verbesserung der Werte ist nach Abschluss der Therapie zu beobachten.

Bei der grafischen Gegenüberstellung der beiden Gruppen für den Bereich der DLCO bzw. TLCO SB zeigen sich zunächst ähnliche Verläufe während des Therapiezeitraums: Es ereignen sich Verluste – diese sind jedoch im Gegensatz zum Zeitraum vor Therapie weniger stark ausgeprägt. Die Gruppe NA weist zu Beginn zwar die besseren Werte auf, die Verluste werden jedoch im Verlauf größer und führen dazu, dass die Werte am Ende vergleichsweise niedriger ausfallen. Insgesamt ist hier also trotz Therapie der Verlust an DLCO bzw. TLCO SB nicht aufhaltbar – die Verluste im Bereich der Lungenfunktion ereignen sich in dieser Gruppe schneller und stärker, wie es sich bereits bei den anderen Parametern angedeutet hatte. Die Werte scheinen sich zumindest am Ende zu stabilisieren – es bleibt jedoch fraglich, ob der kurze Zeitraum des letzten Abschnitts (9,5 Wochen im Median) diese Aussage auch auf längere Sicht bestehen lässt. Die Gruppe A dagegen startet mit niedrigeren Ausgangswerten, stabilisiert sich aber zunehmend und es lässt sich zum Ende hin sogar einen Anstieg der DLCO bzw. TLCO SB verzeichnen. Auch insgesamt betrachtet sind die Verluste dieser Gruppe geringer. Allem Anschein nach gelingt es hier also, durch die Therapie einen schlimmeren Verlauf zu verhindern. Im Diagramm „dDLCO bzw. TLCO SB unter Therapie“ in Abbildung A.1.8 zeigen sich drei unterschiedlich stark sinkende Kurvenverläufe, wobei auch hier die Gruppe NA die stärksten Verluste aufweist. Verlängert man die unterste Kurve, so scheinen alle drei Geraden ähnlich zu beginnen, weichen mit zunehmender Dauer jedoch weiter auseinander; je länger die Therapie fortgeführt wird, desto deutlicher zeigen sich die Unterschiede.

Dieser Verlust an Diffusionskapazität mag hauptsächlich den beschriebenen Umbauprozessen im Rahmen der zunehmenden Fibrosierung geschuldet sein. Man geht mittlerweile davon aus, dass für die Pathogenese der IPF pathologische

Wundheilungsprozesse, fehlgeleitete Reparaturmechanismen und eine vermehrte Aktivität von Fibroblasten eine zentrale Rolle spielen. Konsekutiv kommt es zur Destruktion bestehender Gewebearchitektur sowie zu Umbauprozessen im Bereich der Basalmembran und in Folge dessen zu einer Zunahme der Diffusionsstrecke [7, S. 39f]. In etwa 80 % der Fälle lassen sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung pathologische Messwerte beobachten [7, S. 49f].

4.1.3. Radiologie

Die Radiologie ist ein wichtiger Aspekt in der Diagnostik der IPF und gewinnt hier neben invasiven Maßnahmen mehr und mehr an Bedeutung [7, S. 54]. Die Hochauflösende Dünnschicht-Computertomographie zählt mittlerweile zum Standardprocedere bei Erstdiagnose. Von den hier betrachteten Patienten erhielten nahezu alle im Verlauf mindestens einmal ein HRCT, 15 (94 %) davon bei Erstuntersuchung. In der Verlaufsbeurteilung kam diese Methode eher selten zum Einsatz (in 56 % der Fälle). Hier stand vielmehr die konventionelle Röntgendiagnostik im Vordergrund, beispielsweise um bei Verdacht auf Infektexazerbation ein Infiltrat auszuschließen bzw. nachzuweisen.

Wendet man auch für den Bereich der Radiologie die getroffene Einteilung in A/ NA an, so zeigt sich, was die Zeichen der Fibrosierung angeht, zunächst ein ähnliches Bild in beiden Gruppen: Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung weisen jeweils alle 8 Patienten radiologische Zeichen der Erkrankung auf. Auch im weiteren Verlauf wurde in beiden Gruppen jeweils in allen erfassten Fällen eine Fibrosierung dokumentiert (wobei die Anzahl der erfassten Daten (n) abnimmt). In der Gruppe A waren bei 2 Patienten radiologische Voruntersuchungen vorhanden - die entsprechende Erstuntersuchung wurde in einem Fall als besser, im anderen als schlechter im Vergleich dazu gewertet. Insgesamt betrachtet bleibt in dieser Gruppe die Anzahl der Untersuchungen, die als besser bzw. unverändert im Vergleich beschrieben wurden, über den Betrachtungszeitraum mit jeweils maximal einem Fall nahezu konstant. Lediglich bei Abschlussuntersuchung ließ sich in keinem der drei erfassten Fälle eine Besserung erkennen. Dagegen nimmt die Zahl der als schlechter bewerteten Untersuchungen zum Ende hin zu. In der Gruppe NA liegen bei keinem der Patienten ältere Befunde vor. Nur in einem von vier Fällen wird bei Abschlussuntersuchung ein unveränderter Fibrosierungszustand beschrieben, als

verbessert wird insgesamt kein Befund eingestuft. Dafür nimmt in dieser Gruppe die Anzahl der als schlechter im Vergleich bewerteten Fälle im Verlauf zu, so dass bei Abschlussuntersuchung mit drei von vier Patienten vergleichsweise mehr eine Verschlimmerung ihrer radiologischen Befunde aufweisen. Die Gruppe NA zeigt also auch in diesem Bereich einen etwas schlechteren Verlauf – wenn auch die geringen Zahlen eine Einschränkung der getroffenen Aussagen mit sich ziehen.

Eine Veränderung des radiologischen Erscheinungsbildes (bzw. assoziierter Bewertungsskalen) spiegelt jedoch, für sich betrachtet, lediglich einen Teilaspekt des Krankheitsgeschehens wider und ist somit nicht zwangsläufig mit einer symptomatischen Verbesserung oder einem prognostischen Vorteil assoziiert [10].

4.1.4. Symptome

Zusammenfassend lässt sich für den Abschnitt der Symptomerfassung festhalten, dass die Belastungsdyspnoe das meistgenannte Symptom ist und über den gesamten Betrachtungszeitraum auf hohem Niveau konstant bleibt; ein möglicher Einfluss der Therapie ist hier nicht auszumachen. Das Symptom des Hustens scheint sich unter Therapie kaum merklich zu bessern, nimmt aber insgesamt eher zu. Interessant wäre hier auch die Frage, inwiefern sich in diesem Verlauf eine eventuelle Erwartungshaltung der Patienten an die Therapie widerspiegelt. Eine positive Beeinflussung durch die Therapie scheint bei der Sklerosiphonie wahrscheinlicher. Über die Tachypnoe als erfasstes Symptom lassen sich diesbezüglich aufgrund der geringen Zahlen keine Aussagen treffen.

Betrachtet man nun die Symptome in den einzelnen Gruppen, so scheint in der Gruppe NA das Symptom „Husten“ etwas seltener zu sein - es zeigen sich jedoch keine wegweisenden Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Zur Gruppe A ist festzuhalten, dass trotz besserer Ergebnisse in der Lungenfunktion die Symptome weiterhin vorhanden sind - allerdings liegt keine Aussage über deren Schweregrad vor.

Insgesamt sind die Symptome sicherlich ein wichtiger, jedoch schwer zu erfassender Aspekt der Verlaufsbeobachtung unter Therapie. In einigen Scalen, wie etwa dem „clinical–radiographic–physiologic disease severity score“ [10, S. 326], [45], erscheinen die Symptome als Teilaspekt neben physiologischen

und radiologischen Kriterien. Man wird jedoch immer versuchen, Therapieentscheidungen auch an objektivierbaren Messgrößen, wie etwa Lungenfunktionsparametern, zu orientieren.

4.1.5. Laborwerte

4.1.5.1. Laktatdehydrogenase

Betrachtet man ganz allgemein die Änderung der LDH in Abhängigkeit von der Therapiedauer, so zeigt sich, dass dLDH mit zunehmender Therapiedauer abnimmt und sogar negativ wird; d.h. die LDH steigt mit zunehmender Therapiedauer weniger stark an bzw. sinkt in einigen Fällen bis zum Therapieende. Stellt man nun die Graphen dLDH, dLDH (A) und dLDH (NA) in einem Diagramm gegenüber (Abbildung A.1.13), so zeigt sich zunächst, dass alle drei Graphen von ähnlichen Ausgangspunkten starten. Erst gegen Ende zeigen sich Unterschiede: Die Werte der Gruppe A sind im Verlauf stärker angestiegen, v.a. vor und nach Therapie. Unter Therapie zeigen beide Gruppen ähnliche Verläufe: Für diesen Zeitraum sind in allen drei Fällen geringere Anstiege zu verzeichnen, die Situation scheint nahezu stabil. Dies könnte bedeuten, dass durch die Therapie der Umbau im Lungengewebe gebremst oder in einigen Fällen sogar aufgehalten werden kann. Andererseits ist nicht klar, inwieweit die immunsuppressive Therapie ihrerseits für Zellerfall und LDH-Anstieg verantwortlich zu machen ist – folglich wäre sie in diesem Fall also eher als Maß für die Wirkung oder, im ungünstigsten Falle, auch Nebenwirkung der Therapie zu sehen.

In der zugehörigen Literatur wird eine erhöhte Laktatdehydrogenase-Aktivität im Blutserum als prognostisch ungünstiger Faktor gewertet [7, S. 69]. Entsprechend zeigt sich in den hier erfassten Daten ein Anstieg der LDH während des Krankheitsverlaufes, welcher unter Therapie gebremst zu sein scheint. Dies würde dafür sprechen, dass die eingesetzte Therapie die Prognose der Erkrankung möglicherweise zwischenzeitlich zu verbessern vermag. Ausgeschlossen ist jedoch nicht, dass nach Beendigung des Therapiezeitraums dieser weniger starke Anstieg der LDH wieder „aufgeholt“ wird; der beschriebene Kurvenverlauf deutet auf eine solche Entwicklung hin. Widersprüchlich bleibt in diesem Zusammenhang allerdings die Gegenüberstellung der beiden Gruppen: Im Diagramm „dLDH unter Therapie“ zeigen sich die meisten Anstiege in der Gruppe A, die größten Abnahmen mit steigender Therapiedauer in der Gruppe NA.

Dies würde den Erwartungen einer Prognoseverbesserung in der Gruppe A widersprechen.

4.1.5.2. Leukozyten

Im Gesamtüberblick zeigen die Verläufe beider Gruppen einen Anstieg der Leukozytenzahlen. Beide zeigen ähnliche Ausgangswerte und auch die Mediane bei Abschlussuntersuchung unterscheiden sich lediglich um ca. eine Einheit ($10,75 \times 10^3/\mu l$ bei NA und $12,1 \times 10^3/\mu l$ bei A). Während der Graph von NA unter Therapie einen stabilen Verlauf nimmt, zeigen sich bei Gruppe A größere Schwankungen; hier ergibt sich zwar die größte Abnahme der Leukozytenzahlen unter Therapie, allerdings im vorherigen Abschnitt auch der größte Anstieg. Im Diagramm „dLeukozyten unter Therapie“ in Abbildung A.1.14 schneidet die Gerade der Gruppe NA als einzige die Nulllinie im betrachteten Zeitfenster. Mit zunehmender Therapiedauer werden die Verluste hier größer, wohingegen sich die Gruppe A im Gesamtverlauf stabiler zeigt, was die Differenzen angeht. Als mögliche Einflussfaktoren auf die Zahl der Leukozyten unter Therapie wäre auch hier zum einen die erhöhte Infektanfälligkeit unter immunsuppressiver Therapie zu nennen, zum anderen hat auch eine Therapie mit Corticosteroiden selbst einen Anstieg der Leukozytenzahlen zur Folge. Interessant wäre hierbei die Frage, ob die in Gruppe A beschriebenen Schwankungen unter Therapie ein Korrelat in einer möglichen Dosisanpassung des Corticosteroids oder gar einer „Corticosteroid-Pulstherapie“ finden. Spezielle Daten zu diesem Therapieaspekt wurden aufgrund oft fehlender Dokumentation bezüglich Beginn und Ende einer Corticosteroidtherapie im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht erfasst.

4.1.5.3. C-reaktives Protein

Betrachtet man ganz allgemein den Kurvenverlauf des CRP über den Beobachtungszeitraum, so zeigt sich in Abbildung A.1.11 ein deutlich steilerer Anstieg der Werte nur nach Therapieende; für die anderen beiden Zeiträume ist die Steigung der Kurve nahezu identisch - am geringsten vor Therapiebeginn. Dabei stellt sich die Frage, welchen Einfluss eine vermehrte Infektanfälligkeit unter immunsuppressiver Therapie auf den Kurvenverlauf hat und welche Rolle der Exitus letalis einiger Patienten am bzw. kurz nach Ende des betrachteten

Zeitraums spielt. So lagen für die fünf Patienten, welche am Ende an respiratorischem Versagen im Zuge ihrer Lungenfibrose verstarben, die gemessenen CRP-Werte im Durchschnitt bei $3,9 \text{ mg/l}$ (arithmetisches Mittel). Ohne dies betrachtet scheint die Therapie direkt aber keinen größeren Effekt auf den Verlauf des CRP zu haben.

Für die Änderung des CRP über den Therapiezeitraum zeigt sich eine leichte Zunahme der Werte mit steigender Therapiedauer.

In der Einzelbetrachtung der beiden Gruppen erreichen die entsprechenden Graphen in Abbildung A.1.11 trotz unterschiedlicher Ausgangswerte ähnliche Endpunkte. Die Gruppe A weist zu Beginn ansteigend hohe CRP-Werte auf – mit einem Median von $1,49 \text{ mg/l}$ bei Therapiebeginn die höchsten im Vergleich. Unter Therapie kann hier jedoch eine deutliche Abnahme der Werte erreicht werden, so dass trotz erneutem Anstieg im letzten Abschnitt bei Abschlussuntersuchung die vergleichsweise niedrigsten Werte vorliegen. Die Gruppe NA dagegen weist zwar zu Beginn die niedrigsten CRP-Werte aller drei Verläufe auf, es wird jedoch ein kontinuierlicher Anstieg auch unter Therapie verzeichnet, so dass dieser Gruppe am Ende die höchsten Werte zugeschrieben werden. Es zeichnet sich an dieser Stelle also ein ähnlicher Verlauf ab, wie bereits bei den Lungenfunktionsparametern beschrieben: Die Gruppe NA startet zwar mit den vermeintlich besseren Werten, positioniert sich jedoch am Ende schlechter als die Gruppe A, weil letztere den stabileren Verlauf aufweist bzw. unter Therapie sogar eine Verbesserung der Ausgangswerte erzielt werden kann.

4.1.5.4. Hämatokrit

Bezüglich des Hkt-Wertes zeigen sich bei der Gegenüberstellung ebenfalls Unterschiede zwischen beiden Gruppen: So zeigt die Gruppe A sowohl zu Beginn als auch am Ende vergleichsweise höhere Hkt-Werte – insgesamt scheinen sich die Kurven in Abbildung A.1.12 mit zunehmender Dauer jedoch anzugleichen. Den größten Anstieg unter Therapie weist die Gruppe NA auf: Sie startet mit den geringsten Ausgangswerten und verbessert sich im Verlauf zunehmend; am Ende fällt sie jedoch zurück auf die niedrigsten Werte im Vergleich. Die Gruppe A scheint sich, was den Hkt angeht, vor und während Therapie relativ konstant zu halten. Gegen Ende zeigen sich jedoch auch hier sinkende Tendenzen. Was die Änderung des Hkt unter Therapie anbelangt, so zeigt die Gruppe NA in Abbildung A.1.16 ansteigende, die Gruppe A leicht sinkende Werte.

Mit zunehmender Therapiedauer fallen die Veränderungen geringer aus. Beide Geraden erreichen jenseits der 200 Wochen die Nulllinie; in diesem Bereich liegt auch ihr gemeinsamer Schnittpunkt. Anschließend zeigen sich bei beiden Gruppen kaum noch Änderungen des Hkt-Werts.

Fraglich bleibt, inwieweit sich aus diesen Beobachtungen Schlüsse über Gesundheitszustand bzw. Therapieansprechen der einzelnen Patienten ableiten lassen. In Betracht gezogen werden sollten zudem die möglichen Nebenwirkungen der eingesetzten zytostatischen Therapien, wie etwa die Knochenmarksdepression – möglicherweise auch nur in geringer ausgeprägten Vorstufen. Auch zusätzliche Faktoren, die durchaus Einfluss auf Blutbild und Serumspiegel einzelner Laborwerte haben können, wie im Falle des Hämatokrit-Wertes beispielsweise ein zusätzlich bestehender Eisenmangel oder Exsikose-Zustände, wurden nicht miterfasst.

In vergleichbaren Studien finden sich leider keine Aussagen über die Veränderung der hier beschriebenen Laborparameter unter Therapie der Lungenfibrose.

4.2. Grenzen und Schwächen dieser Arbeit

Bezüglich der Grenzen und Kritikpunkte dieser Arbeit seien zunächst die geringe Patientenzahl sowie der retrospektive Charakter dieser Untersuchung genannt. Auch ein placebo-kontrollierter Ansatz war und ist im Bezug auf diese Studie ethisch kaum vertretbar, handelt es sich doch bei dem eingesetzten Therapie-Regime um die von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) zum damaligen Zeitpunkt empfohlene Standardtherapie und nicht etwa ein neuartiges Medikament, über dessen Nutzen und Risiken bisher nur spekuliert wurde. Es fehlt so jedoch an Vergleichsmöglichkeiten, die es erlauben würden, zwischen einem echten Therapieerfolg und einem möglicherweise therapieunabhängigen, stabilen Verlauf der Erkrankung zu differenzieren. An dieser Stelle sei zudem angemerkt, dass auch für diese Arbeit Ähnliches gilt wie für viele andere ihrer Art zuvor: Es ist in Anbetracht der verbesserten Diagnosestrategien der letzten Jahre wahrscheinlich, jedoch nicht mit letztendlicher Sicherheit auszuschließen, dass es nicht zu einer Durchmischung der verschiedenen Entitäten der interstitiellen Lungenerkrankung kam. Ein histologischer Nachweis liegt lediglich in 69 % der Fälle vor. Dem retrospektiven Charakter dieser Untersuchung ist auch

geschuldet, dass einheitliche Untersuchungszeitpunkte fehlen. Die Zeitpunkte der einzelnen Untersuchungen sowie die begleitende Datenerfassung sind z.T. sehr variabel, was dazu führt, dass sich teilweise sehr viel größere Abstände zwischen den ausgewählten Untersuchungszeitpunkten ergeben. In anderen Fällen wurden Untersuchungswerte nicht erfasst, nicht dokumentiert oder waren bei Aktendurchsicht nicht auffindbar. Es sei hier erwähnt, dass die entsprechenden Zeitpunkte auf Grund der langjährigen Krankheitsgeschichte einiger Patienten bis zu zehn Jahre zurücklagen, und aus diesem Grund kein elektronisches Datenmaterial für etwaige Abgleiche zur Verfügung stand.

All diese Punkte tragen zweifelsohne dazu bei, dass sich die Ergebnisse dieser Arbeit nicht generell auf größere oder andersartige Patientenkollektive übertragen lassen. Trotz der geringen Patientenzahl und des retrospektiven Charakters lässt sich jedoch ein Trend beobachten, der leider die berechtigten Zweifel an einem wirklichen Erfolg der bisher eingesetzten Therapieformen unterstreicht.

4.3. Allgemeine Datenlage zur Therapie der IPF

Die Kombination aus Corticosteroiden (CS) und Azathioprin (AZA) bzw. Cyclophosphamid (CP) gilt als Standardtherapie der IPF und wird seit der Veröffentlichung der gemeinsamen Erklärung der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) zu Diagnose und Behandlung der IPF in deren internationalen Therapierichtlinien empfohlen [1].

Die Empfehlung der ATS/ ERS basiert auf Studien im Vorfeld der im Jahr 2000 veröffentlichten Therapierichtlinien, welche der Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva Vorteile gegenüber der bisher etablierten Monotherapie mit CS bescheinigte.

4.3.1. PRO

Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie von Rhagu et al. zeigte nach einer Therapiedauer von einem Jahr eine Verbesserung der Lungenfunktionsparameter in der Gruppe von Patienten, die mit CS und AZA behandelt wurden, sowie eine verringerte Mortalitätsrate (43 % versus 77 % in der Kontrollgruppe) am Ende des Betrachtungszeitraums von neun Jahren [35]. Dayton et al. berichteten in ihrer Arbeit über den Einsatz von oralem CP in der Behandlung

von IPF-Patienten, bei denen eine Therapie mit CS in Vorfeld aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen worden war: Bei 7 von 19 Patienten konnte auf diese Weise eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, bei einem von 19 sogar eine Verbesserung [18].

In einer Studie von Zisman et al. erwies sich dagegen ein Wechsel des Therapieregimes wegen Nichtansprechens von CS auf orales CP als lediglich bedingt wirksam [48].

Bessere Ergebnisse zeigten sich für die intravenöse Applikation von CP: Baughman et al. konnten in ihren Ergebnissen auf eine Verbesserung der Lungenfunktion und die Einsparung von Steroiden durch Dosisreduktion verweisen [4].

Auch in einer Arbeit von Kolb et al. erwies sich die Kombination aus einer Pulstherapie mit CP i. v. und oralen CS als viel versprechend: 11 von 17 Patienten zeigten ein Ansprechen auf die gewählte Therapie, wobei in fünf Fällen eine Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet werden konnte, bei sechs Patienten konnte eine Stabilisierung des Zustandes erzielt werden [30].

Einige Autoren stellen jedoch die Wirksamkeit dieser Therapie in Frage und bezweifeln, dass es jemals evidenzbasierte Ergebnisse gab, die diese Therapieform rechtfertigen. Ihre Kritik richtet sich dabei hauptsächlich gegen das Studiendesign vergangener Tage, v. a. was die Eingruppierung der Patienten nach den heutigen Diagnosekriterien der IPF anbelangt. Es erscheint durchaus plausibel, dass aufgrund fehlender Erkenntnisse auch Patienten mit anderen Entitäten der Idiopathischen interstitiellen Pneumonien in die Studien mit aufgenommen wurden und so zu einem vermeintlich besseren Outcome der IPF-Patienten beitrugen [12].

4.3.2. CONTRA

Collard et al. kommen in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2003 zu der Erkenntnis, dass weniger als 10 % der Patienten mit IPF überhaupt auf eine Therapie mit CS ansprechen. Auch die Kombination mit Immunsuppressiva wie AZA oder CP bringe keine weiteren Vorteile bezüglich des Outcomes der Patienten [12].

Eine Studie von Xaubert et al., die sich mit der Frage beschäftigt, ob es notwendig ist, alle Patienten mit IPF medikamentös zu behandeln, hat gezeigt, dass 15 % der beobachteten Patienten auch nach zwei Jahren ohne Therapie stabil geblieben waren [46].

Diese Erkenntnis legt die Vermutung nahe, dass vermeintliche Therapieeffekte anderer Studien in Wirklichkeit in der Variabilität des natürlichen Krankheitsverlaufes ihre Ursache haben, in welchem sich Phasen rapider Verschlechterung mit solchen relativer Stabilität oder gar leichter Verbesserung der Lungenfunktionsparameter abwechseln [12].

Douglas et al. bestätigten in ihrer Arbeit, dass sich die Überlebensraten zweier Patientengruppen, die entweder mit CS oder „best supportive care“ behandelt wurden, kaum unterschieden [21].

Field kommt daher in seinem Summary zu der Ansicht, dass die Therapie mit CS - auch in Kombination mit Immunsuppressiva - einer supportiven Therapie nicht überlegen ist [24].

Die Skepsis einiger Autoren gegenüber dem Nutzen immunsuppressiver Therapien ist nicht unbegründet - bedeutet doch eine solche Therapie für Arzt und Patient die Inkaufnahme potentiell schwerwiegender Nebenwirkungen und die Notwendigkeit häufiger Kontrolluntersuchungen, um unerwünschte Wirkungen der Medikamente rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.

Die bekannten Nebenwirkungen von CS sind vielfältig und gerade in der Langzeittherapie ein häufiges Problem. Neben dem Auftreten von Magenschleimhautentzündungen und -ulcera kann es zur Entwicklung von Glaukom und Katarakt sowie zu Myopathien und aseptischen Knochennekrosen kommen. Auch psychische Veränderungen sind beschrieben. Problematisch bei längerfristigem Einsatz von CS sind v.a. die zunehmende Osteoporosegefahr und endokrine/ metabolische Veränderungen wie Gewichtszunahme, Hyperglykämie neigung (Steroid-Diabetes) und Hypertonieentwicklung sowie eine vermehrte Infektanfälligkeit und Wundheilungsstörungen [34].

Der Einsatz von Immunsuppressiva wie AZA und CP birgt vor allem das Risiko potentiell lebensbedrohlicher Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie) sowie einer Knochenmarkssuppression und in Folge ein erhöhtes Risiko für Infektionen. CP kann eine hämorrhagische Cystitis verursachen, ist kanzerogen und wirkt in hohen Dosen kardiotoxisch. AZA gilt im Vergleich als weniger toxisch, kann aber zu Leberzellschäden führen und Exantheme verursachen. Zu den weiteren Nebenwirkungen beider Substanzen zählen gastrointestinale Störungen und Haarausfall [34].

Auch die ATS/ ERS weisen in ihrer Erklärung auf mögliche Nebenwirkungen hin und empfehlen die Kombinationstherapie aus CS und AZA/ CP für Patienten, die über die möglichen Risiken und den Nutzen einer solchen Behandlung

ausführlich aufgeklärt wurden, und in deren Fall man sich einen positiven Effekt der Therapie auf den Krankheitsverlauf verspricht [34].

Das Gremium räumt ein, dass aufgrund mangelnder großer, randomisierter, prospektiver Studien kaum evidenzbasierte Nachweise für Sicherheit und Effektivität der vorgeschlagenen Therapien zu erbringen sind und die ausgesprochenen Empfehlungen weitestgehend auf Expertenmeinungen beruhen, und erkennt die Limitation seiner Ergebnisse diesbezüglich an [34].

Was die Frage nach der Therapiedauer angeht, weisen die Richtlinien der ATS/ERS klar auf einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten, besser 6 Monaten oder länger hin, solange keine Komplikationen oder Nebenwirkungen auftreten, die gegen eine Fortführung der medikamentösen Behandlung sprechen. Grund für diese Empfehlung ist die Erkenntnis, dass ein Ansprechen oft erst nach einer dreimonatigen Therapiedauer sichtbar wird [1].

Auch der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Therapie wird diskutiert. ATS und ERS sprechen sich jedoch dafür aus, die Kombinationstherapie aus CS und Immunsuppressiva bei gestellter Indikation möglichst frühzeitig zu beginnen, unter der Annahme, dass der Therapieeffekt zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf günstiger sein könnte, solange noch keine irreversible Fibrosierung eingetreten ist. Es wird deshalb empfohlen, mit der Therapie zu beginnen, sobald eine messbare Beeinträchtigung der Lungenfunktion erkennbar wird [1].

Andere Autoren sind der Meinung, man sollte in Anbetracht der fehlenden Nachweise eines positiven Effektes der Therapie auf Überlebenszeit oder Lebensqualität der Patienten, von einem früheren und längeren Einsatz der potentiell toxischen Medikamente absehen, um die Betroffenen in ihrer Lebensqualität durch eine fragwürdige Therapie und deren Nebenwirkungen nicht weiter einzuschränken und den Erfolg einer eventuellen Lungentransplantation nicht zu gefährden (beispielsweise durch steroid-induzierte Wundheilungsstörungen) [24].

Obwohl die Definitionskriterien der IPF mittlerweile einheitlich sind und auch bei der Frage nach der Pathogenese der Erkrankung Fortschritte zu verzeichnen sind, fehlen bislang effektive Therapiemöglichkeiten [39].

Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Epitheldefekten und aberranten Wundheilungsprozessen eine bedeutende Rolle bei der Krankheitsentstehung zuzuschreiben ist. Die Theorie einer chronischen Inflammation als Krankheitsursache rückt dabei mehr und mehr in den Hintergrund,

was erklären würde, weshalb ein Großteil der Patienten von den üblichen anti-inflammatorischen Therapien nicht profitiert [13], [14].

4.3.3. Mögliche Therapeutika der Zukunft

Basierend auf neuen pathophysiologischen Konzepten wurden mittlerweile einige neuartige Substanzen in die Liste möglicher Therapeutika aufgenommen. Ihre Wirksamkeit in der Therapie der IPF ist Gegenstand aktueller klinischer Studien [25].

Wirkstoffe mit antifibrotischem Potential rücken dabei zunehmend in den Vordergrund und sind neben vasoaktiven Substanzen und der Erforschung des Einflusses von Genexpression und zellulären Signaltransduktionskaskaden das Ziel wissenschaftlicher Betrachtungen [44], [17].

Einige der neuen Substanzen seien im Folgenden genannt und ihre Wirksamkeit kurz anhand der jeweils aktuellen Studienlage erläutert:

4.3.3.1. Gamma-Interferon

Interferon gamma-1 ist ein Cytokin, welches maßgeblich die Downregulation von TGF- β (Transforming Growth Factor beta) bewirkt und dem neben antifibrotischen auch immunmodulatorische Effekte zugeschrieben werden [9]. Eine Untersuchung von Ziesche et al. an einer Gruppe von 18 IPF-Patienten versprach zunächst große therapeutische Effekte, die sich in der Folge in größeren, randomisierten und placebo-kontrollierten Studien leider nicht bestätigten. Hier zeigte der Einsatz von Interferon gamma-1 keinen Vorteil bezüglich Verbesserung der Lungenfunktion oder Überlebenszeit [47], [36], [27].

4.3.3.2. Pirfenidone

Pirfenidone ist ein TGF- β -Inhibitor mit antifibrotischen, anti-inflammatorischen und antioxidativen Eigenschaften, der oral verabreicht werden kann und in Japan bereits zu Behandlung der IPF zugelassen ist [22]. Eine große randomisierte, placebo-kontrollierte japanische Phase-III-Studie hatte der Substanz im Vorfeld signifikanten Einfluss auf die Erhaltung der Lungenfunktion und die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit bescheinigt [41]. In den USA und Europa hat Pirfenidone bisher keine Zulassung für die Therapie

der IPF. Weitere klinische Studien zu Nutzen und Risiken des Einsatzes von Pirfenidone seien zunächst erforderlich [9].

4.3.3.3. Etanercept

Der TNFalpha-Antagonist Etanercept zählt zu den Biologicals und kommt als Immunsuppressivum bisher vor allem in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen und in der Therapie der Psoriasis zum Einsatz. In einer Studie von Raghu et al. an 88 Patienten mit IPF konnten die erhofften Effekte auf den Verlauf der Lungenfunktionsparameter jedoch nicht bestätigt werden [37].

4.3.3.4. Imatinib

Für den Tyrosin-Kinase-Inhibitor Imatinib konnten im Tierversuch am Bleomycin-Modell positive Effekte auf die Krankheitsprogression im Sinne einer Hemmung weiterer Fibrosierungsprozesse gezeigt werden. In einer Studie von Daniels et al. konnten zunächst keine positiven Effekte auf die Lungenfunktion oder Überlebensrate der 119 eingeschlossenen Patienten nachgewiesen werden [16]. Es bleibt aber unklar, wie sehr die Ergebnisse dieser Studie ggf. durch die relativ hohe Zahl an ausgeschiedenen Studienteilnehmern beeinflusst wurden und welche Rolle den Tyrosin-Kinase-Inhibitoren in der Therapie der IPF letztendlich zugeschrieben werden kann [39].

4.3.3.5. Antikoagulantien

Eine Untersuchung von Kubo et al. aus dem Jahr 2005 zum Einsatz gerinnungshemmender Substanzen (in diesem Fall Coumadin bzw. Dalteparin) in der Therapie der IPF ergab eine deutliche Mortalitätsreduktion bei Patienten mit akuten Exazerbationen im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine Antikoagulantien erhielten. Im Falle einer solchen Exazerbation waren die D-Dimere derjenigen Patienten, die im Laufe dieses Krankheitsereignisses verstarben, deutlich erhöht, im Vergleich zu den gemessenen Werten derjenigen Patienten, welche die Exazerbation überlebten, was die mögliche Rolle einer aktivierten Hämostase für den Verlauf dieses Krankheitszustandes hervorhebt [32]. Die Ergebnisse einer weiteren Studie der National Institutes of Health in Zusammenarbeit mit dem IPF Clinical Research Network zum Einsatz von Antikoagulantien in der Therapie der IPF liegen noch nicht vor [39].

4.3.3.6. Vasoaktive Substanzen (Bosentan, Sildenafil)

Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie zählt zu den häufigeren Komplikationen im Verlauf einer IPF und kann die Prognose der Betroffenen weiter verschlechtern [6]. Auch vasoaktive Substanzen, wie Bosentan und Sildenafil, die in der Therapie der pulmonalen Hypertonie bereits zum Einsatz kommen, waren deshalb in den letzten Jahren Thema verschiedener Studien. Dabei zeigte sich zunächst im Fall von Bosentan, einem dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, ein positiver Trend, was Überlebenszeit und Krankheitsprogression, sowie die Verbesserung der Lebensqualität anbelangt [28]. Die Ergebnisse weiterführender Studien (BUILD-3 = Bosentan Use in Intestinal Lung Disease 3) scheinen die erhofften Effekte auf Überlebenszeit und Stabilisierung der Lungenfunktion jedoch nicht zu bestätigen [9]. In einer Studie von Collard et al. ließ sich sich durch den Einsatz von Sildenafil, einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor, eine Verbesserung der erreichten Distanzen im 6-Minuten-Gehtest erzielen [11]. Eine größere Studie aus dem Jahr 2010 konnte einen positiven Effekt auf die erreichte Gehstrecke zwar bestätigen, erreichte jedoch keine Signifikanz. Geringe, aber signifikante Unterschiede konnten darüber hinaus in den Bereichen von Lungenfunktion, Symptomen (Grad der Dyspnoe) und Lebensqualität berichtet werden [49]. Weitere Studien zum Einsatz von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren sind jedoch notwendig, bevor konkrete Therapieempfehlungen ausgesprochen werden können [9].

4.3.3.7. N-Acetylcystein

N-Acetylcystein (NAC) ist eine Substanz mit antioxidativem Charakter und wurde in IPF-Studien bisher nur als additives Therapeutikum zu einer immun-suppressiven Basistherapie mit Prednisolon und Azathioprin verabreicht. Im Rahmen der IFIGENIA Studie (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual) ergaben sich dabei nach einem 12-monatigen Therapieintervall signifikante Unterschiede in der NAC-Gruppe bezüglich der Lungenfunktionsparameter FVC und DLCO, im Sinne eines geringeren Funktionsverlustes gegenüber der Kontrollgruppe ohne NAC [19]. Bezüglich der Mortalität konnten jedoch keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden und die Dropout-Rate war mit 30 % beachtlich hoch. Zudem wurde mehrfach kritisiert, dass keine echte „unbehandelte“ Kontrollgruppe existierte,

da alle Patienten der IFIGENIA-Studie Prednisolon und Azathioprin erhielten [9].

Eine weitere Studie mit dem Titel PANTHER-IPF wurde jüngst initiiert und hat zum Ziel, die Effektivität von Prednisolon, Azathioprin und NAC in der Therapie der IPF zu evaluieren [9].

Auch wenn bisher noch keine der oben genannten Substanzen für die Therapie der IPF zugelassen sind, so lassen die Ergebnisse der abgeschlossenen Studien doch hoffen, dass zukünftig effektive medikamentöse Therapiestrategien zur Verfügung stehen werden [9].

Aktuell bleibt die Lungentransplantation die einzige Behandlungsoption, die nachweislich die Überlebenszeit der Betroffenen zu beeinflussen vermag [42]. Nur ein geringer Teil der Patienten ist jedoch aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes, fortgeschrittenen Alters oder assoziierter Komorbiditäten, überhaupt für eine ein- oder beidseitige Transplantation geeignet [9]. Der Eingriff sollte deshalb zu einem möglichst frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf erfolgen [43], was die Bedeutung einer unverzögerten Diagnosestellung und der rechtzeitigen Identifizierung und Listung geeigneter Patienten hervorhebt [34].

5. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, die Einflussmöglichkeiten einer Therapie mit Corticosteroiden und Azathioprin bzw. Cyclophosphamid auf den Verlauf der Idiopathischen Lungenfibrose (IPF) zu evaluieren. Obwohl die Wirksamkeit dieses Therapieschemas immer wieder von einigen Experten angezweifelt wird, bleibt es bisher doch – auch aufgrund mangelnder Alternativen – weiterhin empfohlene Standardtherapie der ATS/ ERS.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde retrospektiv anhand der Patientenakten eine Gruppe von 16 Patienten mit IPF untersucht, welche sich im Zeitraum von 2004 bis 2007 unter therapeutischer Betreuung durch die Abteilung Pneumologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universitätsklinik Würzburg befand. Alle Patienten erhielten im Verlauf eine kombinierte Medikation, bestehend aus einem Corticosteroid (Prednisolon) und Azathioprin (Imurek®) bzw. Cyclophosphamid (Endoxan®) in üblicher Dosierung.

Anhand der erfassten Verlaufsparemeter in den Bereichen der Lungenfunktion, Radiologie, Symptome und Laborwerte wurde das Therapieansprechen beurteilt, wobei hier v. a. die betrachteten Lungenfunktionsparameter als geeigneter Indikator für einen Effekt der Therapie herangezogen wurden. Es erfolgte eine weitere Einteilung der Gruppe in Patienten, die von der Therapie profitierten (Ansprecher, Gruppe A) und diejenigen, bei denen leider keine positiven Therapieeffekte beobachtet werden konnten (Nicht-Ansprecher, Gruppe NA): 50 % der Patienten konnten der Gruppe A zugeordnet werden und wiesen in der Lungenfunktion während der Therapiephase weitgehend stabile Verläufe auf. Erst nach Beendigung der Therapie zeigten sich stärkere Funktionsverluste (exemplarisch im Fall der VC: Ausgangswert im Median 2,32 l, Therapiebeginn 2,24 l, Therapieende 2,23 l und Betrachtungsende 1,61 l).

Diejenigen 50 % der Patienten, die von ihren Funktionswerten her der Gruppe NA zugeordnet wurden, zeigten dagegen insgesamt deutlichere Funktionsverluste, vor allem in den Zeiträumen vor und nach Therapie, während unter Therapie die Verluste etwas gebremst zu sein schienen (exemplarisch im Fall der VC: Ausgangswert im Median 2,98 l, Therapiebeginn 2,63 l, Therapieende

1,51 l, und Betrachtungsende 1,15 l). Insgesamt lässt sich somit für die Gruppe A ein weitestgehend stabiler Verlauf nachweisen, während sich in der Gruppe NA trotz Therapie weiterhin deutliche Funktionsverluste ereignen.

Die Ergebnisse in den Bereichen Radiologie, Symptome und Laborparameter spiegeln die bei den Lungenfunktionsparametern beobachteten Tendenzen weitgehend wieder.

Die Dauer der Therapie hatte dabei einen eher geringen Einfluss auf deren Effektivität. Die Therapie wurde vielmehr fortgeführt, solange keine bedeutenden Nebenwirkungen auftraten bzw. solange der Patient subjektiv und objektiv von ihr profitierte.

Es hat sich gezeigt, dass die immunsuppressive Therapie aus Corticosteroiden und Azathioprin bzw. Cyclophosphamid leider nur bei einem Teil der Patienten den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen vermag. Es konnte in diesen Fällen immerhin ein gewisse Stabilität des Zustandes erreicht werden. Da nach aktuellem Stand der Forschung keine zweifelsfreie Aussage darüber möglich ist, in wie weit adultes Lungengewebe überhaupt die Fähigkeit zur Restitution besitzt, wenn eine Fibrosierung bereits fortgeschritten ist, könnte ein Aufhalten des Krankheitsprozesses im Sinne einer Stabilisierung das einzig realistisch erreichbare Ziel darstellen [17]. Der frühzeitige Einsatz einer effektiven anti-fibrotischen Therapie wäre demnach die einzige Möglichkeit, die Lungenfunktion der Patienten weitestgehend zu erhalten.

Neue Therapieansätze sind viel versprechend, bedürfen jedoch weiterer Forschung und der Erprobung in klinischen Studien bevor mit einer Zulassung für die Behandlung der IPF gerechnet werden kann. Jeder Patient sollte die Möglichkeit erhalten, an aktuellen klinischen Studien teilzunehmen, wenn er dies wünscht. Nur auf diese Weise ist es möglich, effektive und sichere Behandlungsmöglichkeiten zu identifizieren [39], [9], [43].

Auch die Option einer Lungentransplantation sollte rechtzeitig in Betracht gezogen und mit dem Patienten ausführlich erörtert werden, um weitere Verzögerungen im Therapieprozess unter allen Umständen zu vermeiden.

Angesichts einer Erkrankung wie der IPF mit hoher Morbidität, Mortalität und schlechter Prognose sowie dem aktuellen Mangel effektiver Therapiemöglichkeiten, gewinnen supportive und palliative Maßnahmen in der Behandlung der IPF mehr und mehr an Bedeutung. Sowohl der Einsatz einer (Heim-) Sauerstofftherapie mit tragbaren Geräten wie auch rehabilitative Maßnahmen

zur Stärkung und Erhaltung der Lungenfunktion (Atemtraining) dienen dem Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern [23].

Regelmäßige Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza werden empfohlen, um Infekte der Atemwege zu vermeiden. Komorbiditäten wie Schlaf-Apnoe-Syndrom und gastroösophagealer Reflux sollten ebenfalls behandelt werden [39], [43].

Für Patienten im Endstadium der Erkrankung sollte die Anbindung an eine stationäre oder ambulante Einrichtung der Palliativversorgung in Betracht gezogen werden. Opioide in niedriger Dosierung können erfolgreich zur Linderung der quälenden Dyspnoe eingesetzt werden, ohne dadurch eine signifikante Verschlechterung der Sauerstoffsättigung in Kauf nehmen zu müssen [3].

Es bleibt zu hoffen, dass es in naher Zukunft gelingen wird, die Pathogenese der IPF weiter zu entschlüsseln und effektive Therapieoptionen zu entwickeln, um für die Betroffenen nicht nur ein Stück Lebensqualität zurückzugewinnen, sondern ihnen vielmehr ein weitgehend normales Leben mit ihrer Erkrankung zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

- [1] American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 161 (2000), Nr. 2 Pt 1, S. 646–664
- [2] American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 165 (2002), Nr. 2, S. 277–304
- [3] ALLEN, S. ; RAUT, S. ; WOOLLARD, J. ; VASSALLO, M. : Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Palliative medicine* 19 (2005), Nr. 2, S. 128–130
- [4] BAUGHMAN, R. P. ; LOWER, E. E.: Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Chest* 102 (1992), Nr. 4, S. 1090–1094
- [5] BAUMGARTNER, K. B. ; SAMET, J. M. ; STIDLEY, C. A. ; COLBY, T. V. ; WALDRON, J. A.: Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 155 (1997), Nr. 1, S. 242–248
- [6] BEHR, J. ; RYU, J. H.: Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. In: *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 31 (2008), Nr. 6, S. 1357–1367
- [7] BEHR, J. : *Lungenfibrose - aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie*. 1. Bremen : Uni-Med, 2003. – ISBN 3-89599-655-6

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

Literaturverzeichnis

- [8] BORCHERS, A. T. ; CHANG, C. ; KEEN, C. L. ; GERSHWIN, M. E.: Idiopathic pulmonary fibrosis-an epidemiological and pathological review. In: *Clinical reviews in allergy & immunology* 40 (2011), Nr. 2, S. 117–134
- [9] CHAN, A. L. ; RAFII, R. ; LOUIE, S. ; ALBERTSON, T. E.: Therapeutic Update in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Clinical reviews in allergy & immunology* (2011)
- [10] COLLARD, H. R. ; KING, T. E.: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the rise and fall of corticosteroids. In: *The American journal of medicine* 110 (2001), Nr. 4, S. 326–328
- [11] COLLARD, H. R. ; ANSTROM, K. J. ; SCHWARZ, M. I. ; ZISMAN, D. A.: Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Chest* 131 (2007), Nr. 3, S. 897–899
- [12] COLLARD, H. R. ; KING, T. E.: Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. In: *Archives of internal medicine* 163 (2003), Nr. 1, S. 17–29
- [13] COSTABEL, U. ; GUZMAN, J. : Lungenfibrosen. Klassifikation, Diagnostik, Therapie. In: *Der Internist* 44 Suppl 1 (2003), S. S35–43
- [14] COTTIN, V. : Traitement de la fibrose pulmonaire. In: *Presse médicale (Paris, France : 1983)* 31 (2002), Nr. 34, S. 1613–1623
- [15] COULTAS, D. B. ; ZUMWALT, R. E. ; BLACK, W. C. ; SOBONYA, R. E.: The epidemiology of interstitial lung diseases. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 150 (1994), Nr. 4, S. 967–972
- [16] DANIELS, C. E. ; LASKY, J. A. ; LIMPER, A. H. ; MIERAS, K. ; GABOR, E. ; SCHROEDER, D. R.: Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 181 (2010), Nr. 6, S. 604–610
- [17] DATTA, A. ; SCOTTON, C. J. ; CHAMBERS, R. C.: Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis. In: *British journal of pharmacology* 163 (2011), Nr. 1, S. 141–172
- [18] DAYTON, C. S. ; SCHWARTZ, D. A. ; HELMERS, R. A. ; PUERINGER, R. J. ; GILBERT, S. R. ; MERCHANT, R. K. ; HUNNINGHAKE, G. W.: Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. Implications for further studies. In: *Chest* 103 (1993), Nr. 1, S. 69–73

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

Literaturverzeichnis

- [19] DEMEDTS, M. ; BEHR, J. ; BUHL, R. ; COSTABEL, U. ; DEKHUIJZEN, R. ; JANSEN, H. M. ; MACNEE, W. ; THOMEER, M. ; WALLAERT, B. ; LAURENT, F. ; NICHOLSON, A. G. ; VERBEKEN, E. K. ; VERSCHAKELEN, J. ; FLOWER, C. D. R. ; CAPRON, F. ; PETRUZZELLI, S. ; VUYST, P. d. ; BOSCH, J. M. M. d. ; RODRIGUEZ-BECERRA, E. ; CORVASCE, G. ; LANKHORST, I. ; SARDINA, M. ; MONTANARI, M. : High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 353 (2005), Nr. 21, S. 2229–2242
- [20] DEMPSEY, O. J. ; KERR, K. M. ; GOMERSALL, L. ; REMMEN, H. ; CURRIE, G. P.: Idiopathic pulmonary fibrosis: an update. In: *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 99 (2006), Nr. 10, S. 643–654
- [21] DOUGLAS, W. W. ; RYU, J. H. ; SCHROEDER, D. R.: Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 161 (2000), Nr. 4 Pt 1, S. 1172–1178
- [22] DU BOIS, R. M.: Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Nature reviews. Drug discovery* 9 (2010), Nr. 2, S. 129–140
- [23] FERREIRA, A. ; GARVEY, C. ; CONNORS, G. L. ; HILLING, L. ; RIGLER, J. ; FARRELL, S. ; CAYOU, C. ; SHARIAT, C. ; COLLARD, H. R.: Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. In: *Chest* 135 (2009), Nr. 2, S. 442–447
- [24] FIELD, S. K.: Steroids and/or cytotoxic agents should be used early in the management of patients with IPF - the con argument. In: *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society* 11 (2004), Nr. 3, S. 212–213
- [25] GÜNTHER, A. ; MARKART, P. ; EICKELBERG, O. ; SEEGER, W. : Lungenfibrosen–ein therapeutisches Dilemma? In: *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)* 101 (2006), Nr. 4, S. 308–312
- [26] KIM, D. S. ; COLLARD, H. R. ; KING, T. E.: Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (2006), Nr. 4, S. 285–292
- [27] KING, T. E. ; ALBERA, C. ; BRADFORD, W. Z. ; COSTABEL, U. ; HORMEL, P. ; LANCASTER, L. ; NOBLE, P. W. ; SAHN, S. A. ; SZWARCBERG, J. ; THOMEER, M. ; VALEYRE, D. ; DU BOIS, R. M.: Effect of interferon

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

Literaturverzeichnis

- gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. In: *Lancet* 374 (2009), Nr. 9685, S. 222–228
- [28] KING, T. E. ; BEHR, J. ; BROWN, K. K. ; DU BOIS, R. M. ; LANCASTER, L. ; ANDRADE, J. A. d. ; STÄHLER, G. ; LECONTE, I. ; ROUX, S. ; RAGHU, G. : BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 177 (2008), Nr. 1, S. 75–81
- [29] KLINIKUM DER JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG: *Arbeitspapier zum Management der Idiopathischen Lungenfibrosen*. 2002
- [30] KOLB, M. ; KIRSCHNER, J. ; RIEDEL, W. ; WIRTZ, H. ; SCHMIDT, M. : Cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 12 (1998), Nr. 6, S. 1409–1414
- [31] KOLB, M. : *Lungenfibrose als Störung des Gewebs-Remodeling: Therapeutische Implikationen neuer pathogenetischer Konzepte*. Universität Würzburg : Habilitationsschrift, 2002
- [32] KUBO, H. ; NAKAYAMA, K. ; YANAI, M. ; SUZUKI, T. ; YAMAYA, M. ; WATANABE, M. ; SASAKI, H. : Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Chest* 128 (2005), Nr. 3, S. 1475–1482
- [33] MELTZER, E. B. ; NOBLE, P. W.: Idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases* 3 (2008), S. 8 This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
- [34] NATHAN, S. D.: Therapeutic intervention: assessing the role of the international consensus guidelines. In: *Chest* 128 (2005), Nr. 5 Suppl 1, S. 533S–539S
- [35] RAGHU, G. ; DEPASO, W. J. ; CAIN, K. ; HAMMAR, S. P. ; WETZEL, C. E. ; DREIS, D. F. ; HUTCHINSON, J. ; PARDEE, N. E. ; WINTERBAUER, R. H.: Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized,

- placebo-controlled clinical trial. In: *The American review of respiratory disease* 144 (1991), Nr. 2, S. 291–296
- [36] RAGHU, G. ; BROWN, K. K. ; BRADFORD, W. Z. ; STARKO, K. ; NOBLE, P. W. ; SCHWARTZ, D. A. ; KING, T. E.: A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 350 (2004), Nr. 2, S. 125–133
- [37] RAGHU, G. ; BROWN, K. K. ; COSTABEL, U. ; COTTIN, V. ; DU BOIS, R. M. ; LASKY, J. A. ; THOMEER, M. ; UTZ, J. P. ; KHANDKER, R. K. ; MCDERMOTT, L. ; FATENEJAD, S. : Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 178 (2008), Nr. 9, S. 948–955
- [38] REMISSIONSKRITERIEN: (*WHO-Definition*).
<http://www.onkologie2008.de/arbeitshilfen/remission.htm>.
Version: 13.01.2009
- [39] RYU, J. H. ; DANIELS, C. E.: Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *F1000 medicine reports* 2 (2010), S. 28
- [40] SWIGRIS, J. J. ; KUSCHNER, W. G. ; JACOBS, S. S. ; WILSON, S. R. ; GOULD, M. K.: Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. In: *Thorax* 60 (2005), Nr. 7, S. 588–594
- [41] TANIGUCHI, H. ; EBINA, M. ; KONDOH, Y. ; OGURA, T. ; AZUMA, A. ; SUGA, M. ; TAGUCHI, Y. ; TAKAHASHI, H. ; NAKATA, K. ; SATO, A. ; TAKEUCHI, M. ; RAGHU, G. ; KUDOH, S. ; NUKIWA, T. : Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 35 (2010), Nr. 4, S. 821–829
- [42] THABUT, G. ; MAL, H. ; CASTIER, Y. ; GROUSSARD, O. ; BRUGIÈRE, O. ; MARRASH-CHAHLA, R. ; LESÈCHE, G. ; FOURNIER, M. : Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 126 (2003), Nr. 2, S. 469–475

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN LUNGENFIBROSE

Literaturverzeichnis

- [43] VALEYRE, D. ; DION, G. : Traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. In: *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* 194 (2010), Nr. 2, S. 367–81; discussion 381–2
- [44] WALTER, N. ; COLLARD, H. R. ; KING, T. E.: Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (2006), Nr. 4, S. 330–338
- [45] WATTERS, L. C. ; KING, T. E. ; SCHWARZ, M. I. ; WALDRON, J. A. ; STANFORD, R. E. ; CHERNIACK, R. M.: A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The American review of respiratory disease* 133 (1986), Nr. 1, S. 97–103
- [46] XAUBET, A. ; AGUSTÍ, C. ; LUBURICH, P. ; ROCA, J. ; AYUSO, M. C. ; MARRADES, R. M. ; RODRIGUEZ-ROISIN, R. : Is it necessary to treat all patients with idiopathic pulmonary fibrosis? In: *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders* 18 (2001), Nr. 3, S. 289–295
- [47] ZIESCHE, R. ; HOFBAUER, E. ; WITTMANN, K. ; PETKOV, V. ; BLOCK, L. H.: A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 341 (1999), Nr. 17, S. 1264–1269
- [48] ZISMAN, D. A. ; LYNCH, J. P. ; TOEWS, G. B. ; KAZEROONI, E. A. ; FLINT, A. ; MARTINEZ, F. J.: Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. In: *Chest* 117 (2000), Nr. 6, S. 1619–1626
- [49] ZISMAN, D. A. ; SCHWARZ, M. ; ANSTROM, K. J. ; COLLARD, H. R. ; FLAHERTY, K. R. ; HUNNINGHAKE, G. W.: A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 363 (2010), Nr. 7, S. 620–628

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1.1. Einteilung der idiopathischen Lungenerkrankungen | 1 |
| 1.2. HRCT-Scan IPF/ UIP | 3 |
| 1.3. Histologie IPF/ UIP | 3 |
| 2.1. Erfassung der Patienten | 8 |
| 2.2. Erfassung der Klinik | 9 |
| 2.3. Erfassung der Untersuchungen | 9 |
| 2.4. Erfassung der Therapie | 10 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1.1. Nicht-invasive Diagnostik der IPF/ UIP | 4 |
| 2.1. Diagnoseschlüssel | 6 |
| 2.2. Ausgeschlossene Patienten | 7 |
| 3.1. Remissionskriterien (WHO-Definition) | 16 |

A. Anhang

A.1. Diagramme

- A.1.1. VC im Verlauf
- A.1.2. TLC im Verlauf
- A.1.3. pO_2 im Verlauf
- A.1.4. DLCO bzw. TLCO SB im Verlauf
- A.1.5. dVC unter Therapie
- A.1.6. dTLC unter Therapie
- A.1.7. dpO_2 unter Therapie
- A.1.8. dDLCO bzw. TLCO SB unter Therapie
- A.1.9. LDH im Verlauf
- A.1.10. Leukozyten im Verlauf
- A.1.11. CRP im Verlauf
- A.1.12. Hämatokrit im Verlauf
- A.1.13. dLDH unter Therapie
- A.1.14. dLeukozyten unter Therapie
- A.1.15. dCRP unter Therapie
- A.1.16. dHämatokrit unter Therapie

Abbildung A.1.1.: VC im Verlauf

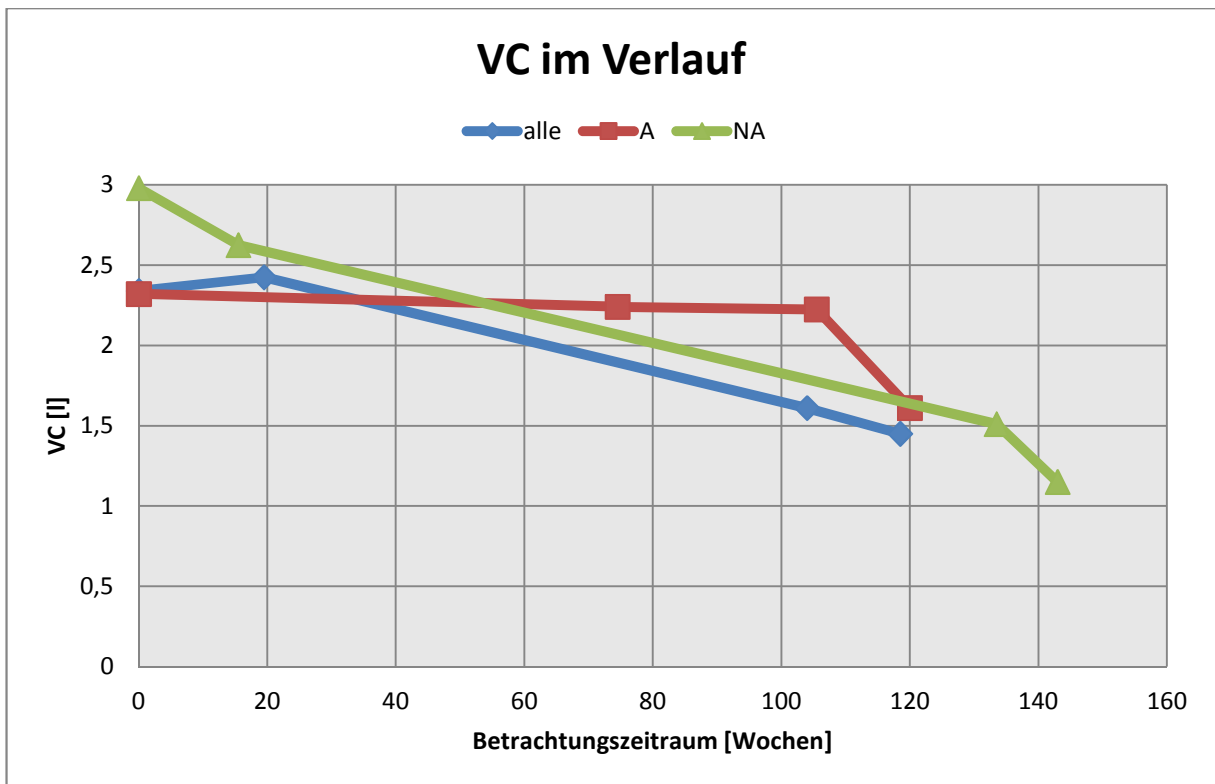


Abbildung A.1.2.: TLC im Verlauf

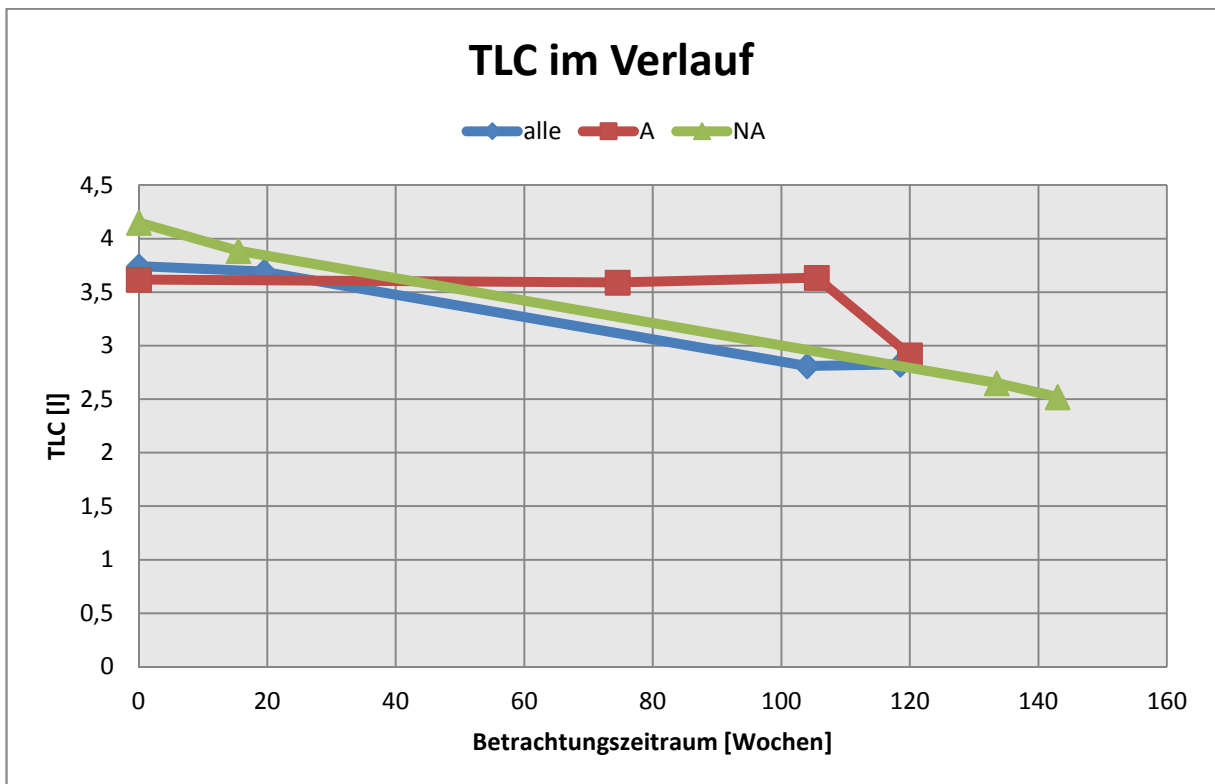


Abbildung A.1.3.: pO₂ im Verlauf

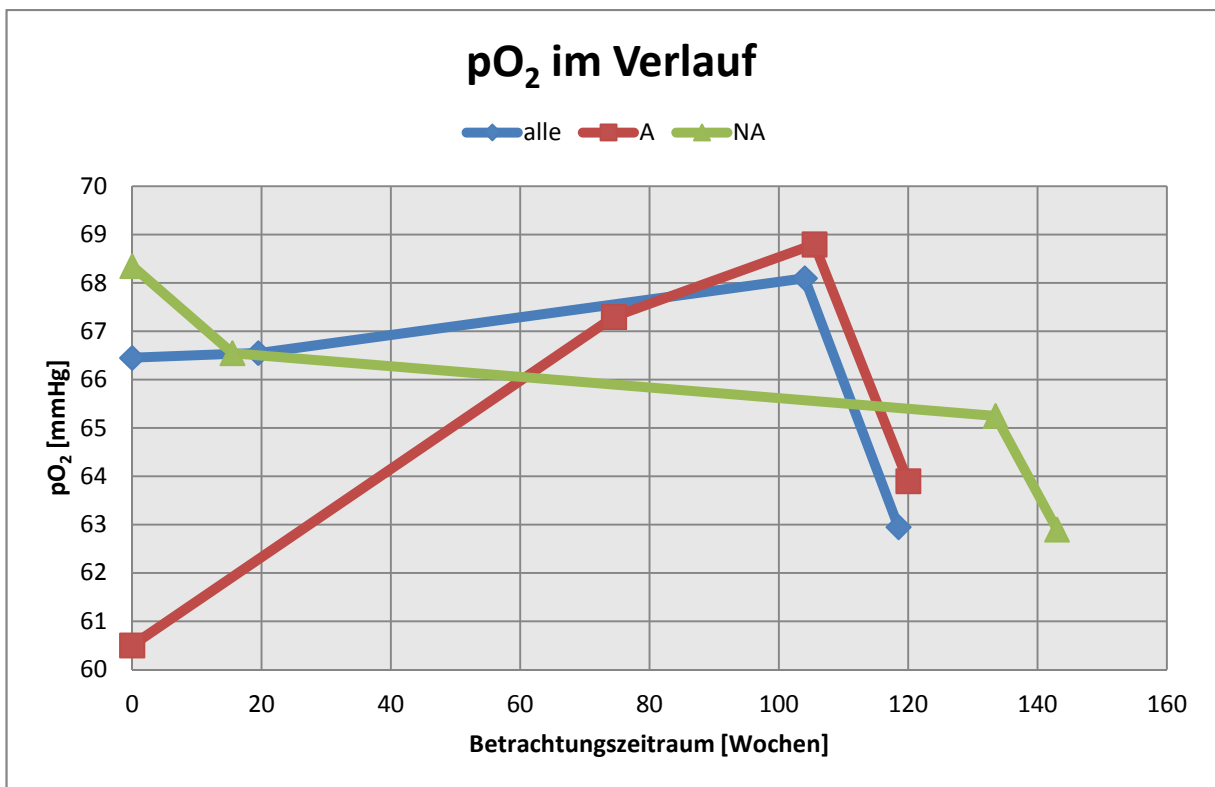


Abbildung A.1.4.: DLCO bzw. TLCO SB im Verlauf

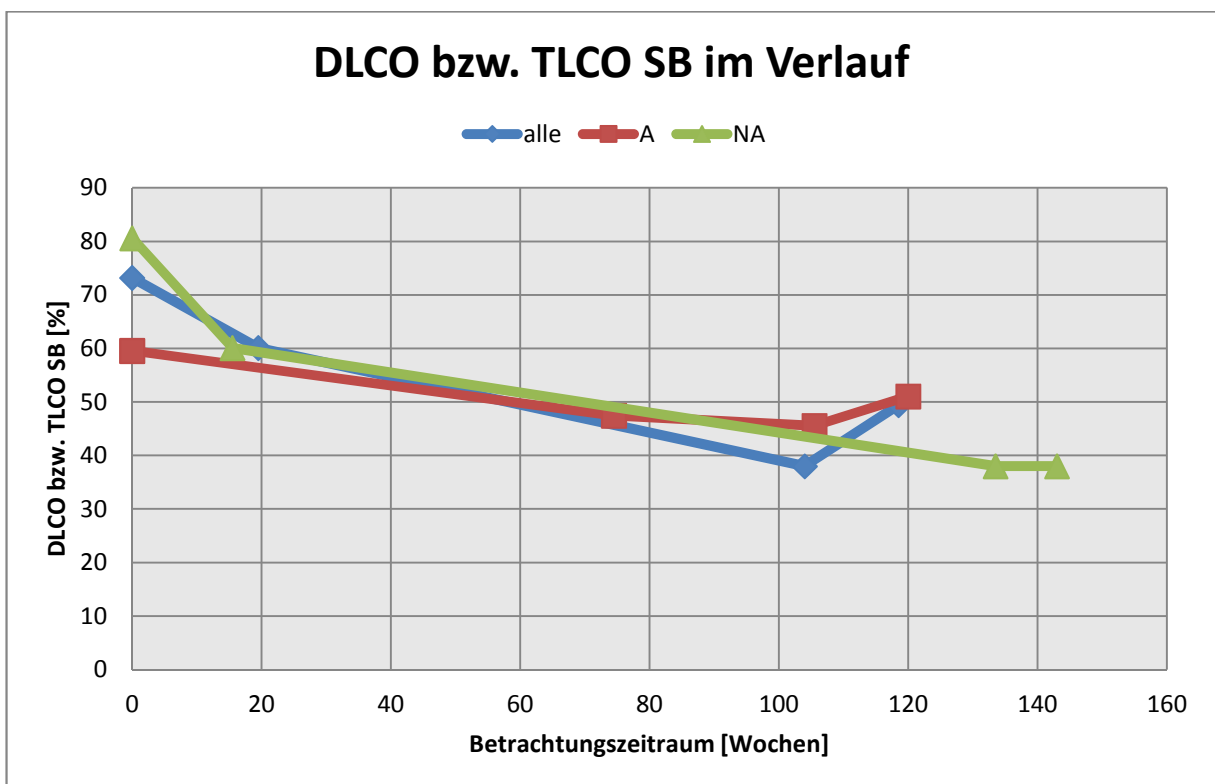


Abbildung A.1.5.: dVC unter Therapie

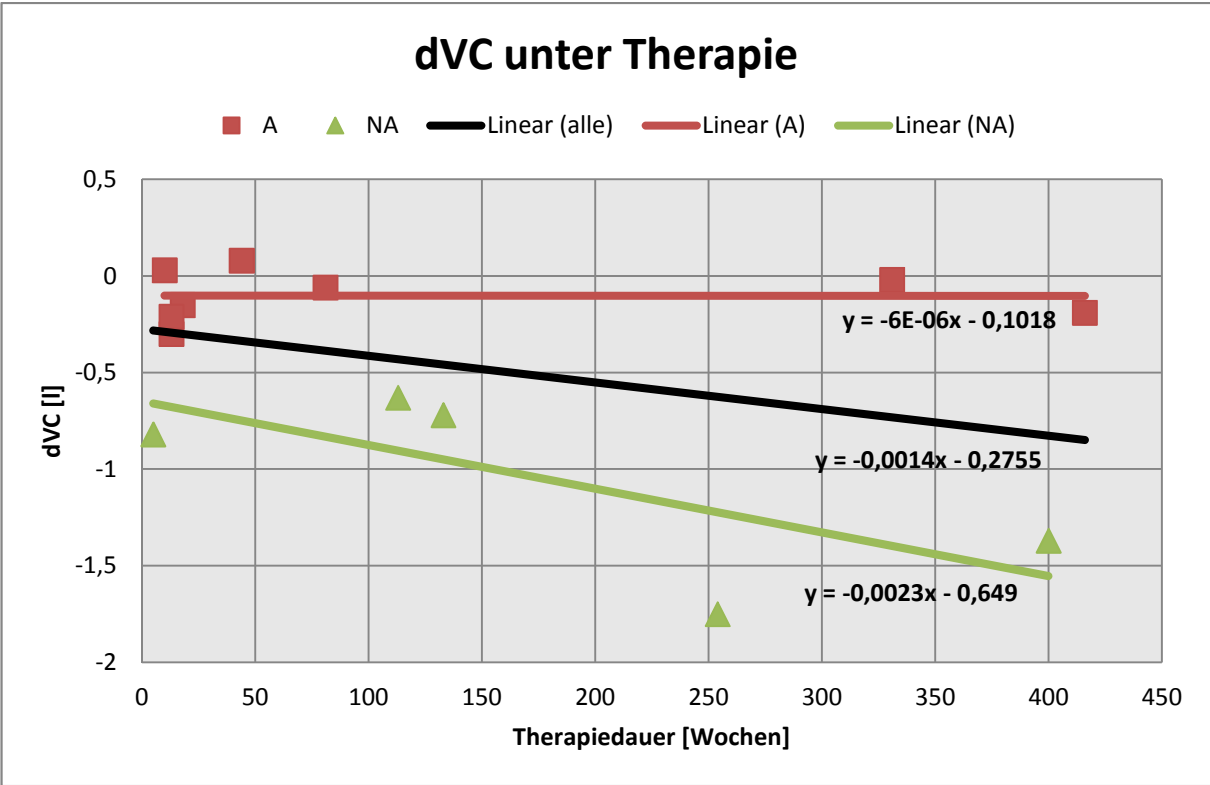


Abbildung A.1.6.: dTLC unter Therapie

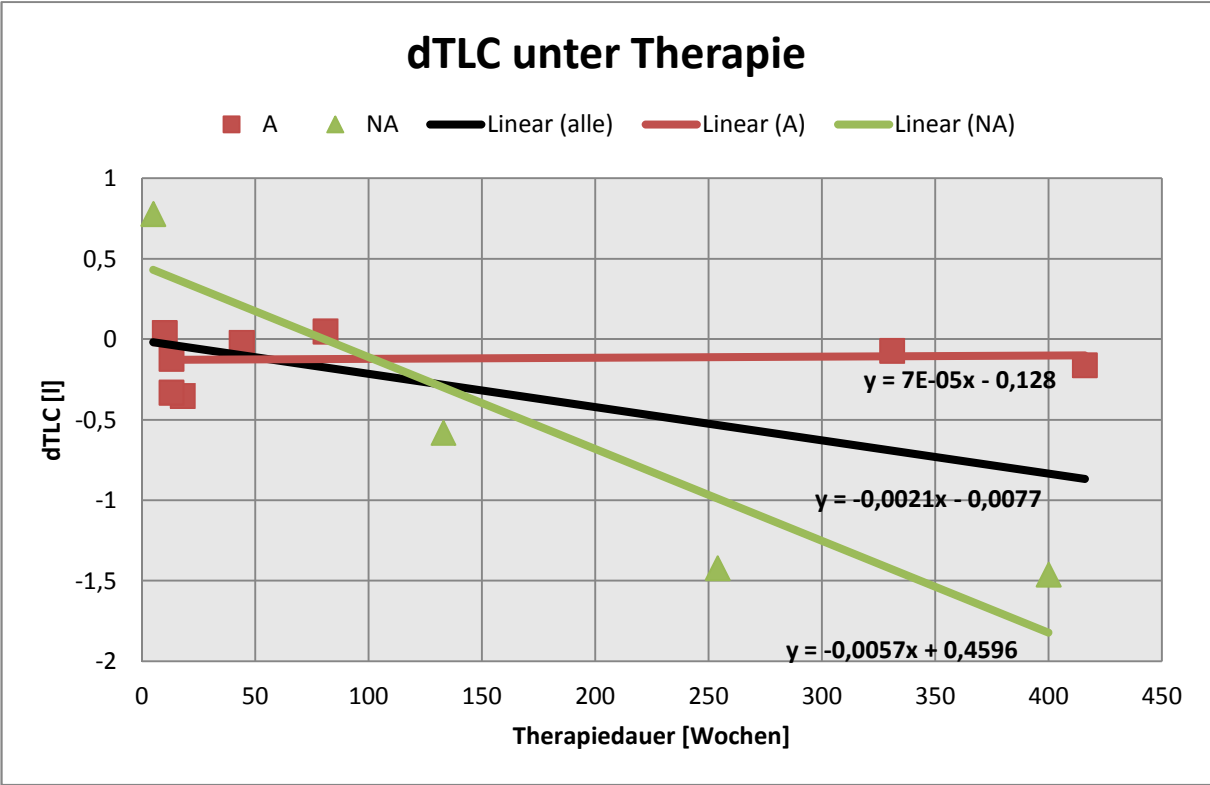


Abbildung A.1.7.: dpO₂ unter Therapie

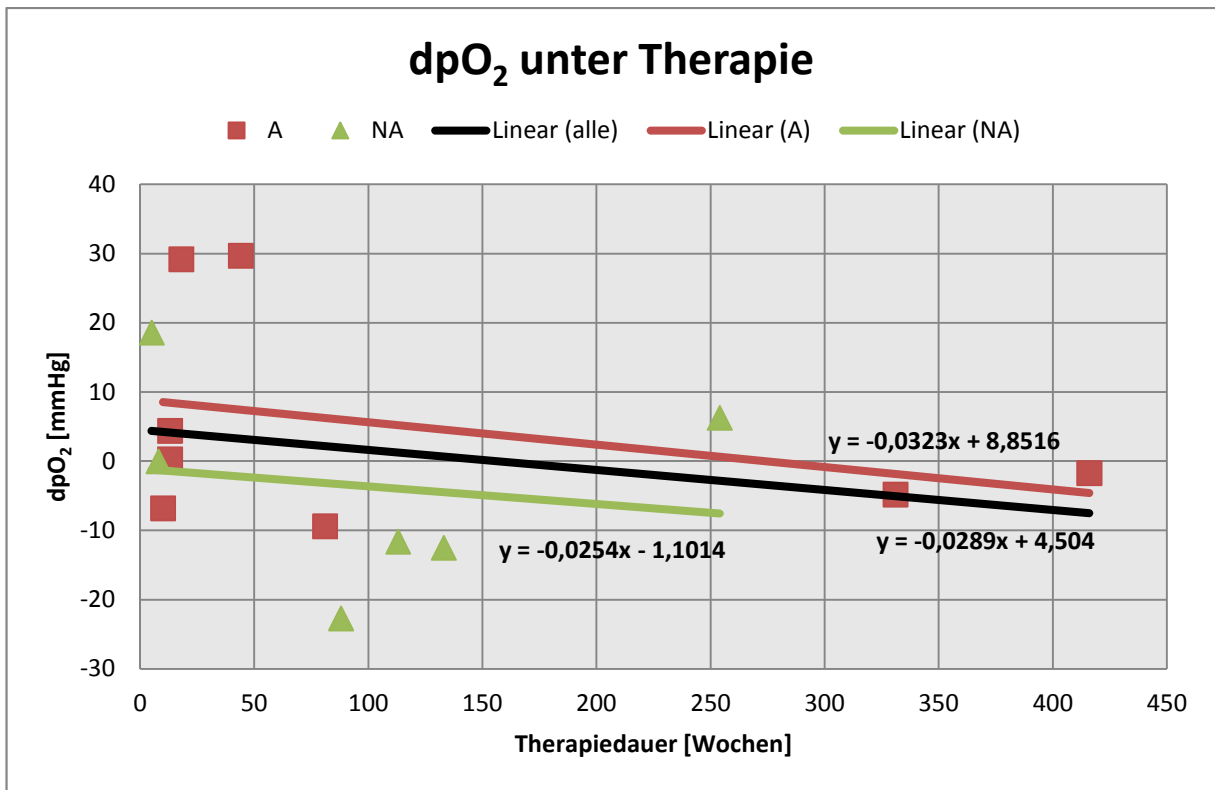


Abbildung A.1.8.: dDLCO bzw. TLCO SB unter Therapie

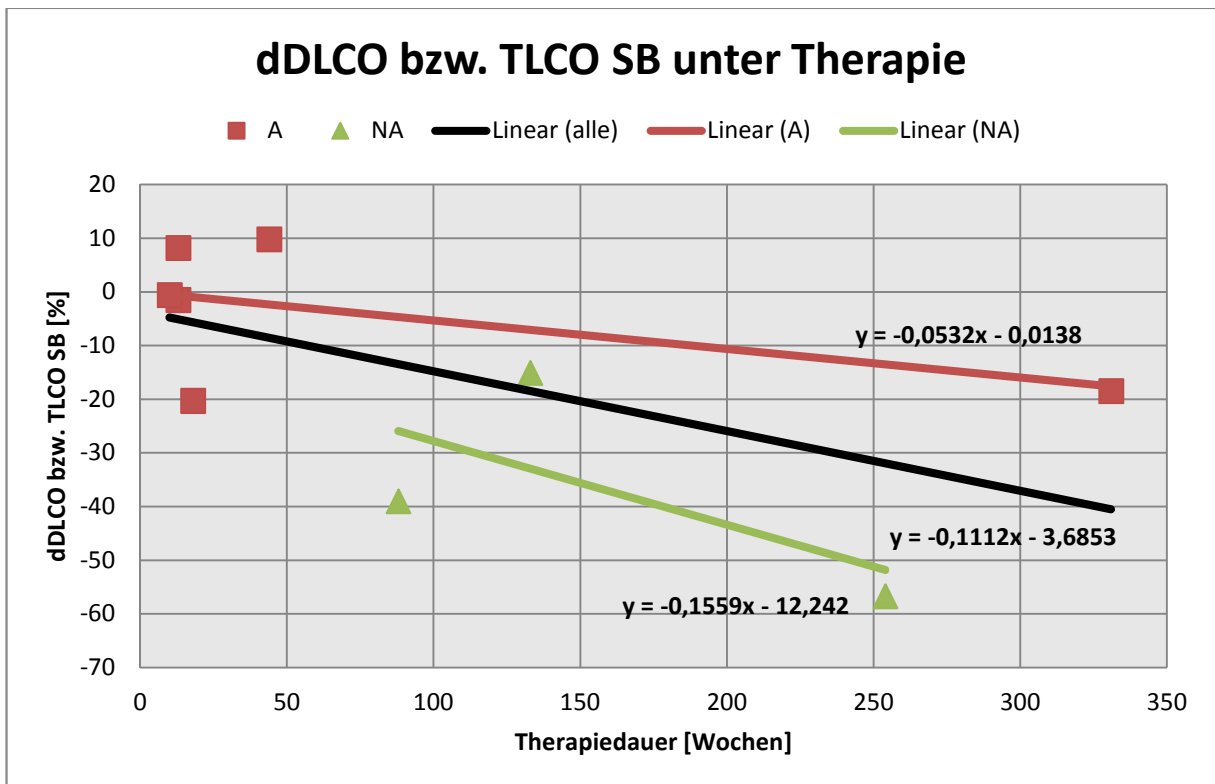


Abbildung A.1.9.: LDH im Verlauf

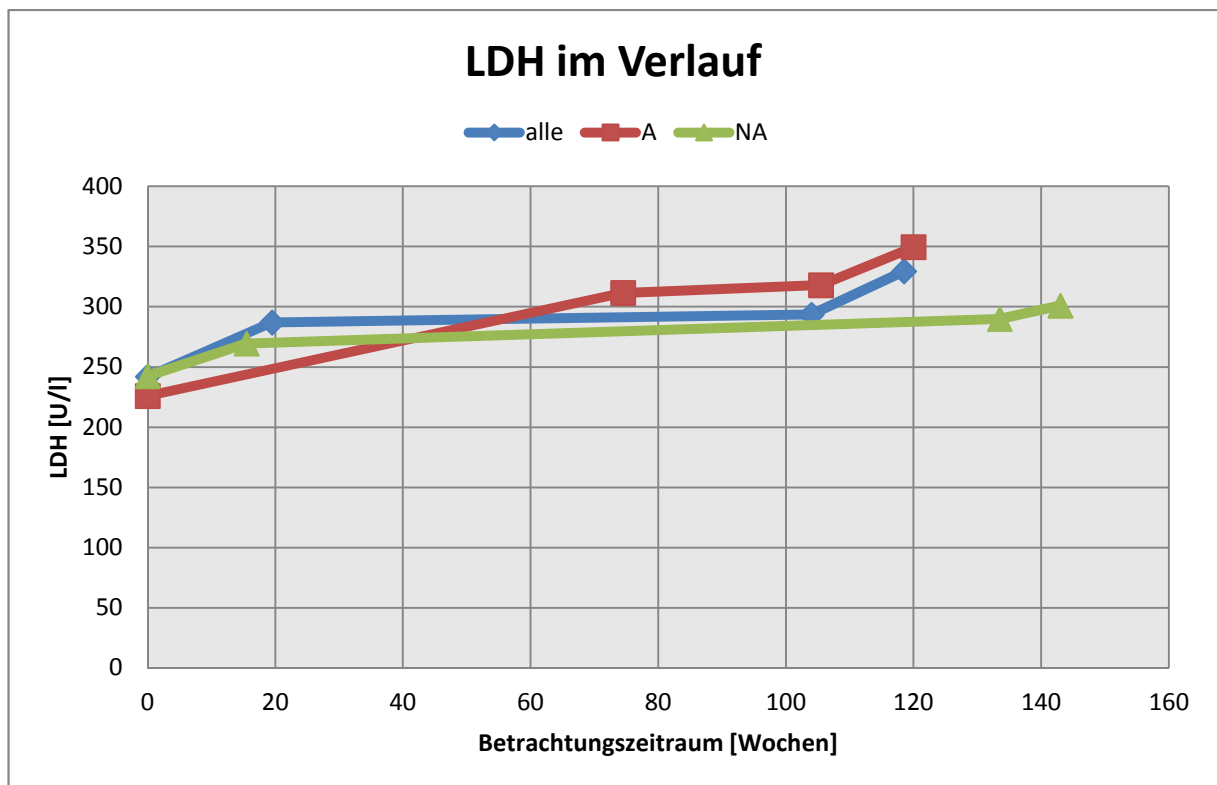


Abbildung A.1.10.: Leukozyten im Verlauf

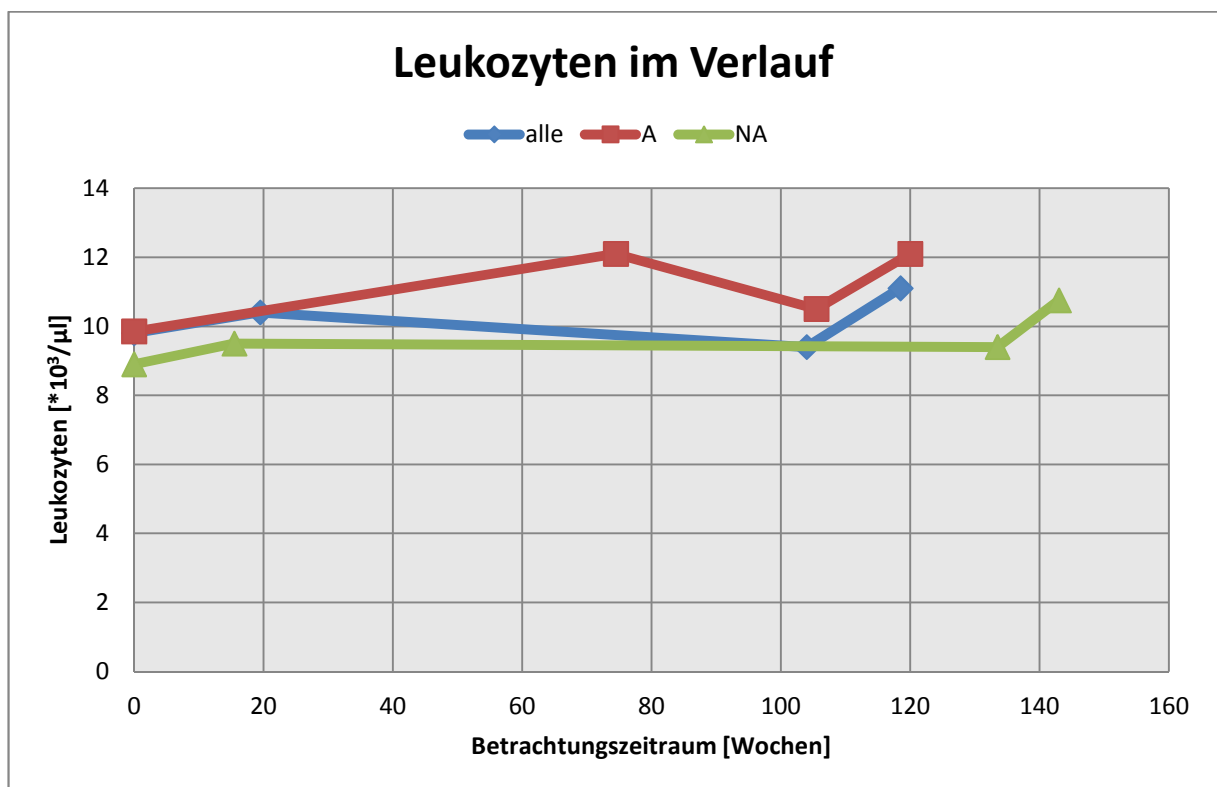


Abbildung A.1.11.: CRP im Verlauf

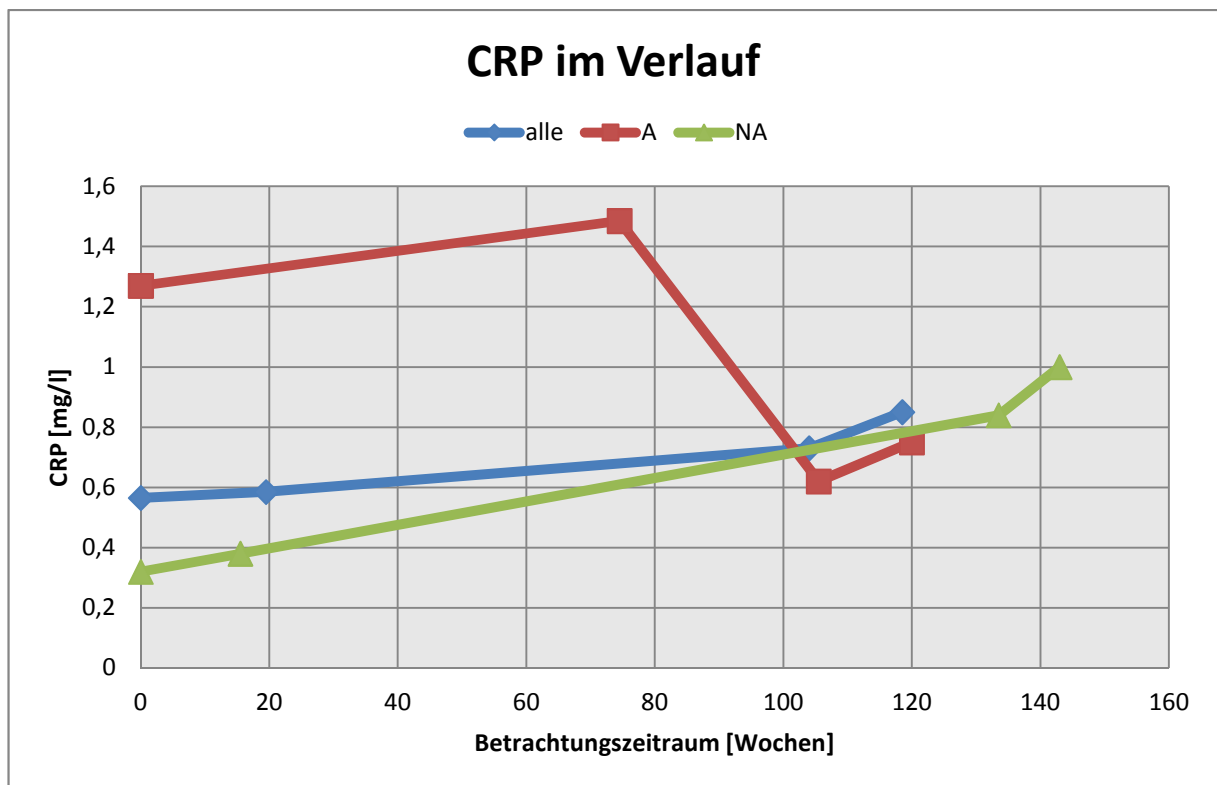


Abbildung A.1.12.: Hämatokrit im Verlauf

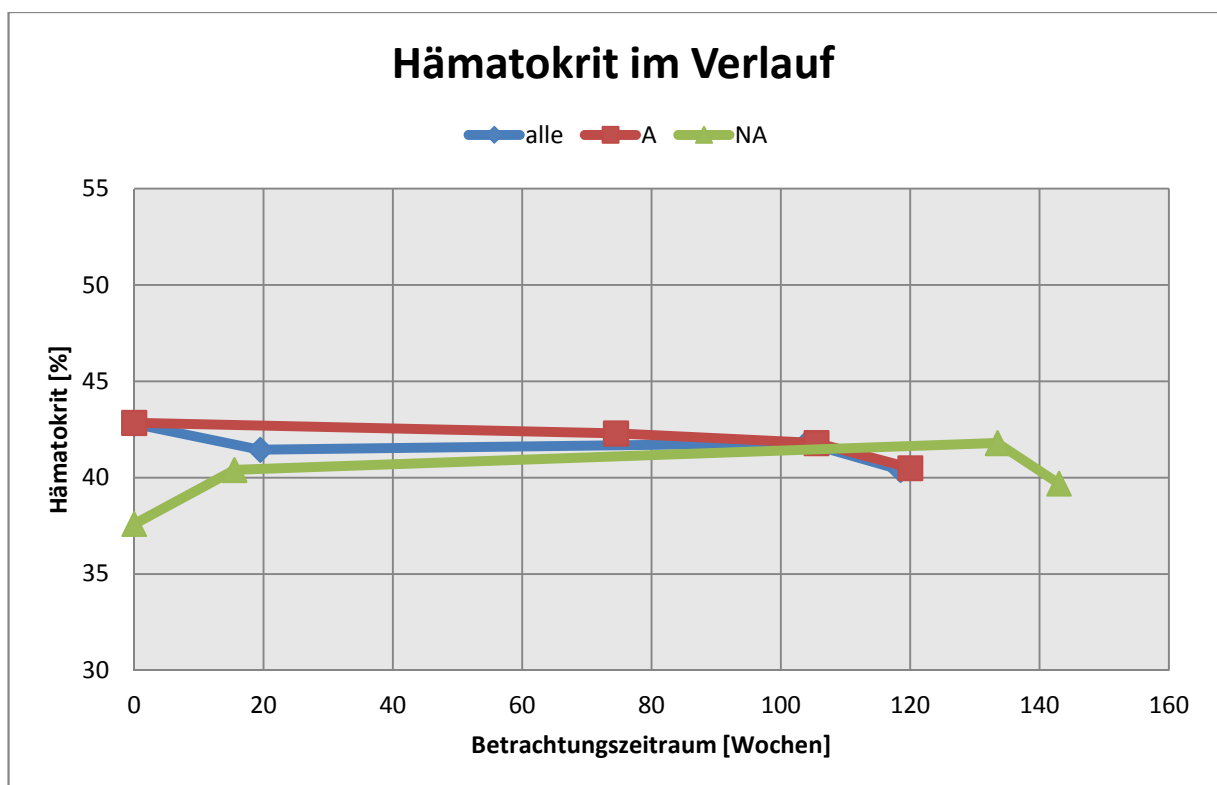


Abbildung A.1.13.: dLDH unter Therapie

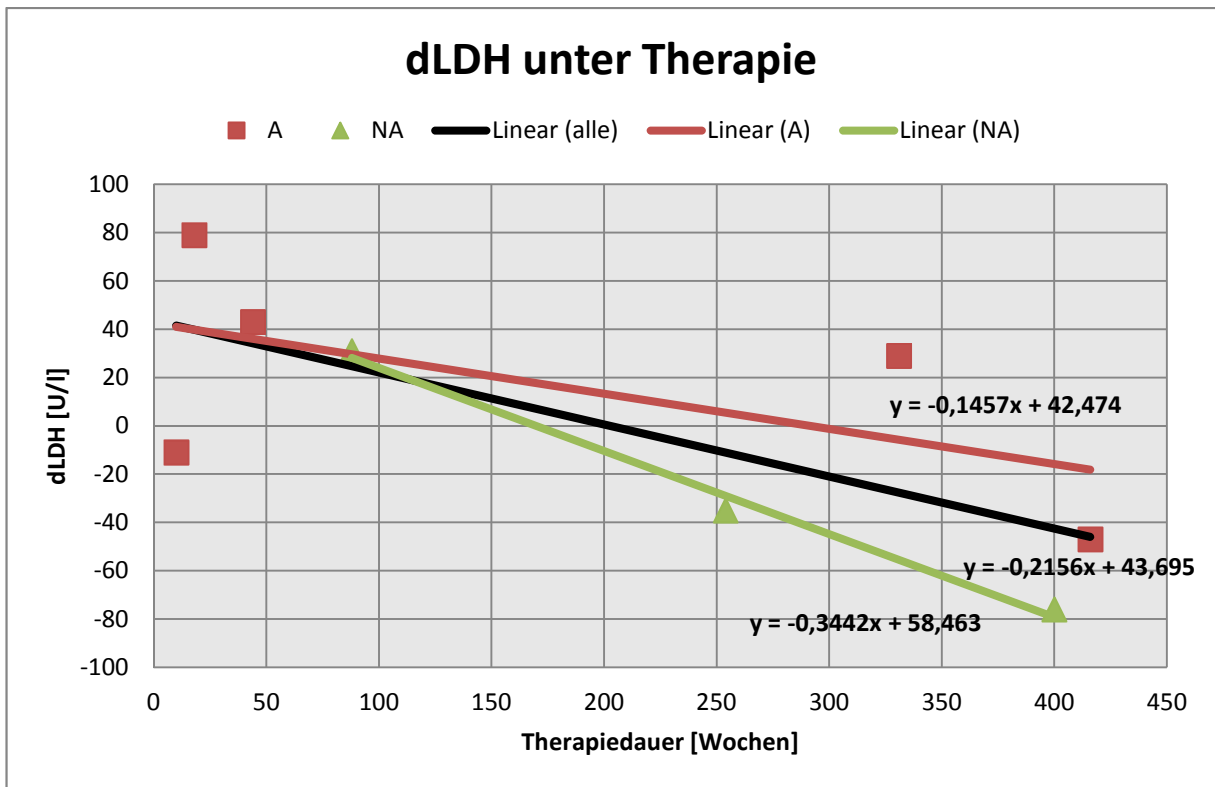


Abbildung A.1.14.: dLeukozyten unter Therapie

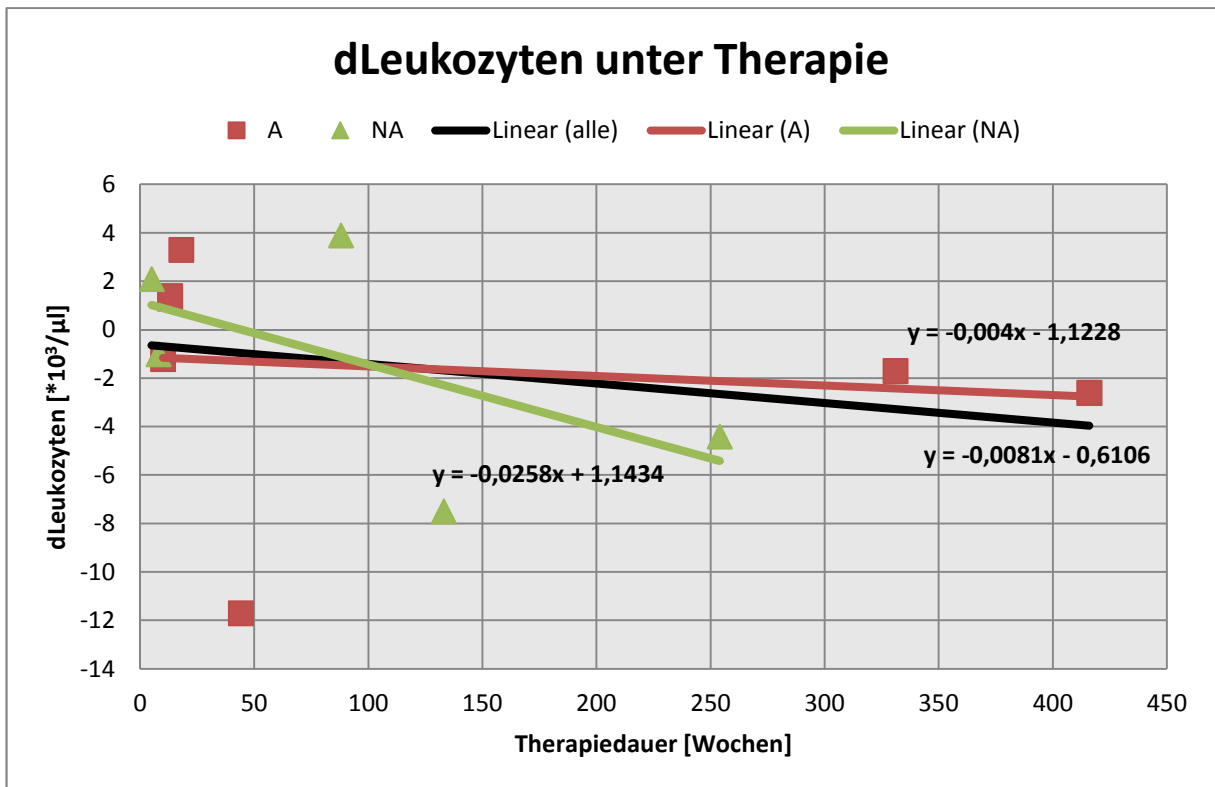


Abbildung A.1.15.: dCRP unter Therapie

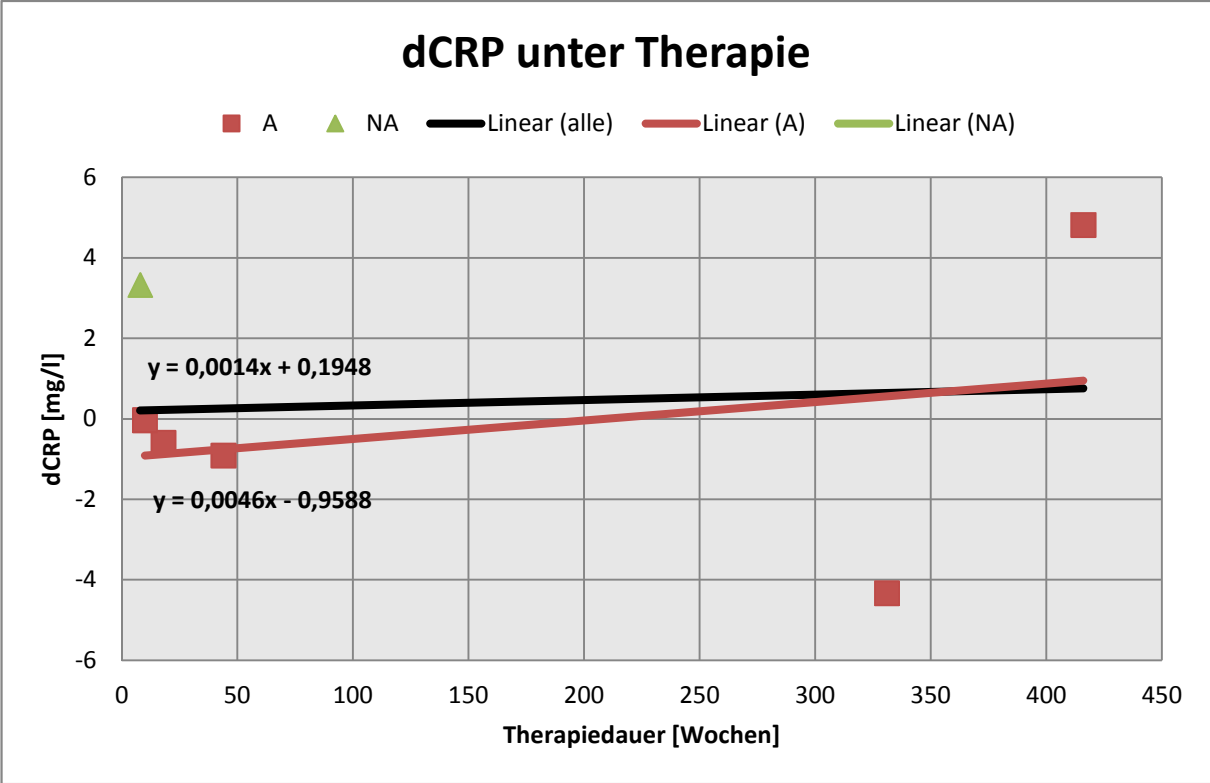
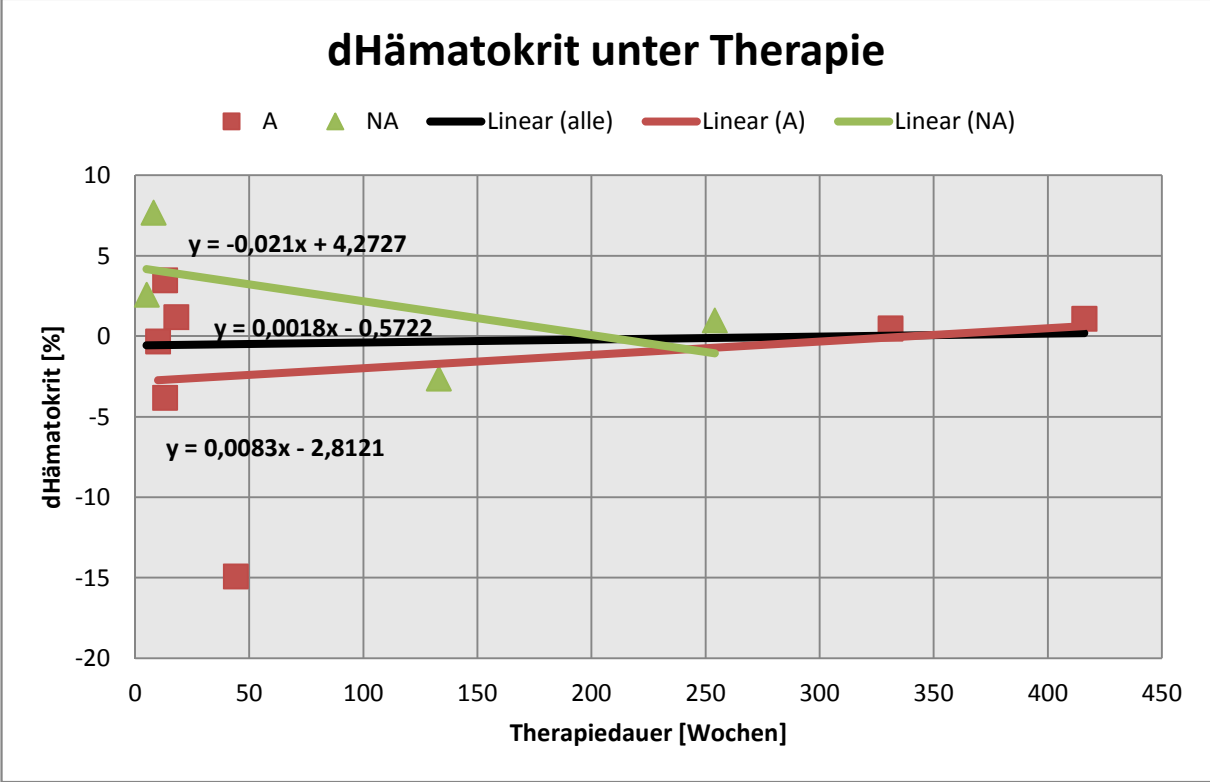


Abbildung A.1.16.: dHämatokrit unter Therapie



A.2. Tabellen

- A.2.1. Lungenfunktion
 - A.2.2.1. Lungenfunktion Ansprechere
 - A.2.2.2. Lungenfunktion Nichtansprecher
- A.2.3. Radiologie
 - A.2.4.1. Radiologie Ansprechere
 - A.2.4.2. Radiologie Nichtansprecher
- A.2.5. Symptome
 - A.2.6.1. Symptome Ansprechere
 - A.2.6.2. Symptome Nichtansprecher
- A.2.7. Labor
 - A.2.8.1. Labor Ansprechere
 - A.2.8.2. Labor Nichtansprecher
- A.2.9. Festlegung Ansprechere
- A.2.10. Biometrische Daten
- A.2.11. Histologische Daten
- A.2.12. Art der Therapie
- A.2.13. Therapiedauer
 - A.2.14.1. Therapiedauer Ansprechere
 - A.2.14.2. Therapiedauer Nichtansprecher

Lungenfunktion

Tabelle A.2.1.: Lungenfunktion

| | Erstuntersuchung | | Therapie-Beginn | | Therapie-Ende | | Abschlussuntersuchung | | |
|------------------------|------------------|---------|-----------------|--------|---------------|---------|-----------------------|---------|---------|
| | Median | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum |
| VC [l] | 2,34 | 1,14 | 3,7 | 2,43 | 1,37 | 3,26 | 1,61 | 1,13 | 2,7 |
| n = | 15 | | | 14 | | | 13 | | 12 |
| TLC [l] | 3,74 | 2,5 | 4,83 | 3,69 | 2,79 | 5,44 | 2,81 | 2,12 | 6,22 |
| n = | 14 | | | 14 | | | 13 | | 12 |
| pO ₂ [mmHg] | 66,45 | 47,9 | 84,6 | 66,55 | 40,4 | 84,1 | 68,1 | 38 | 99,6 |
| n = | 16 | | | 14 | | | 16 | | 16 |
| DLCO / TLCO SB [%] | 73,2 | 34,4 | 90,5 | 60,1 | 12,9 | 84,1 | 38 | 21,1 | 65,4 |
| n = | 13 | | | 11 | | | 11 | | 9 |

Lungenfunktion

Tabelle A.2.2.1.: Lungenfunktion Ansprecher

| A | Erstuntersuchung | | Therapie-Beginn | | Therapie-Ende | | Abschlussuntersuchung | |
|------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | Median | Minimum Maximum | Median | Minimum Maximum | Median | Minimum Maximum | Median | Minimum Maximum |
| VC [l] | 2,32 | 1,44 2,98 | 2,24 | 1,37 2,89 | 2,23 | 1,45 2,7 | 1,61 | 1,03 2,66 |
| n = | 8 | | 8 | | 8 | | 7 | |
| TLC [l] | 3,62 | 2,92 4,7 | 3,59 | 2,79 4,32 | 3,64 | 2,71 4,2 | 2,91 | 2,48 3,99 |
| n = | 8 | | 8 | | 8 | | 7 | |
| pO ₂ [mmHg] | 60,5 | 47,9 84,1 | 67,3 | 40,4 84,1 | 68,8 | 59,5 99,6 | 63,9 | 53 99,6 |
| n = | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | |
| DLCO / TLCO SB [%] | 59,55 | 34,4 86,1 | 47,45 | 12,9 84,1 | 45,55 | 21,1 65,4 | 51,05 | 32,4 63,8 |
| n = | 6 | | 6 | | 8 | | 6 | |

Tabelle A.2.2.2.: Lungenfunktion Nichtansprecher

| NA | Erstuntersuchung | | Therapie-Beginn | | Therapie-Ende | | Abschlussuntersuchung | |
|------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | Median | Minimum Maximum | Median | Minimum Maximum | Median | Minimum Maximum | Median | Minimum Maximum |
| VC [l] | 2,98 | 1,14 3,7 | 2,63 | 2,04 3,26 | 1,51 | 1,13 2,12 | 1,15 | 0,94 1,45 |
| n = | 7 | | 6 | | 5 | | 5 | |
| TLC [l] | 4,15 | 2,5 4,83 | 3,89 | 3,39 5,44 | 2,65 | 2,12 6,22 | 2,52 | 1,83 6,22 |
| n = | 6 | | 6 | | 5 | | 5 | |
| pO ₂ [mmHg] | 68,35 | 62 84,6 | 66,55 | 43,2 81,2 | 65,25 | 38 78,9 | 62,9 | 38 93 |
| n = | 8 | | 6 | | 8 | | 8 | |
| DLCO / TLCO SB [%] | 80,6 | 56,1 90,5 | 60,1 | 46,4 80,6 | 38 | 23,9 45 | 38 | 18,4 67 |
| n = | 7 | | 5 | | 3 | | 3 | |

Radiologie

Tabelle A.2.3.: Radiologie

| | Erstuntersuchung | | Therapie-Beginn | | Therapie-Ende | | Abschlussuntersuchung | |
|--------------------------|------------------|------|-----------------|------|---------------|------|-----------------------|-------|
| | ja | nein | ja | nein | ja | nein | ja | nein |
| Zeichen vorhanden | 16 | 0 | 11 | 0 | 4 | 0 | 8 | 0 |
| n = | 16 | | 11 | | 4 | | 8 | |
| unverändert | 0 | 0 | 1 | 25 | 0 | 0 | 2 | 28,57 |
| n = | 2 | | 4 | | 2 | | 7 | |
| besser | 1 | 50 | 1 | 25 | 1 | 50 | 0 | 0 |
| n = | 2 | | 4 | | 2 | | 7 | |
| schlechter | 1 | 50 | 2 | 50 | 1 | 50 | 5 | 71,43 |
| n = | 2 | | 4 | | 2 | | 7 | |

Radiologie

Tabelle A.2.4.1.: Radiologie Ansprecher

| A | Erstuntersuchung | | Therapie-Beginn | | Therapie-Ende | | Abschlussuntersuchung | |
|-------------------|------------------|------|-----------------|------|---------------|------|-----------------------|------|
| | ja | nein | ja | nein | ja | nein | ja | nein |
| Zeichen vorhanden | 8 | 0 | 6 | 0 | 1 | 0 | 4 | 0 |
| n = | 8 | | 6 | | 1 | | 4 | |
| unverändert | 0 | | 1 | | 0 | | 1 | |
| n = | 2 | | 3 | | 1 | | 3 | |
| besser | 1 | | 1 | | 1 | | 0 | |
| n = | 2 | | 3 | | 1 | | 3 | |
| schlechter | 1 | | 1 | | 0 | | 2 | |
| n = | 2 | | 3 | | 1 | | 3 | |

Tabelle A.2.4.2.: Radiologie Nichtansprecher

| NA | Erstuntersuchung | | Therapie-Beginn | | Therapie-Ende | | Abschlussuntersuchung | |
|-------------------|------------------|------|-----------------|------|---------------|------|-----------------------|------|
| | ja | nein | ja | nein | ja | nein | ja | nein |
| Zeichen vorhanden | 8 | 0 | 5 | 0 | 3 | 0 | 4 | 0 |
| n = | 8 | | 5 | | 3 | | 4 | |
| unverändert | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | |
| n = | 0 | | 1 | | 1 | | 4 | |
| besser | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| n = | 0 | | 1 | | 1 | | 4 | |
| schlechter | 0 | | 1 | | 1 | | 3 | |
| n = | 0 | | 1 | | 1 | | 4 | |

Symptome

Tabelle A.2.5.: Symptome

| | Erstuntersuchung | | Therapie-Beginn | | Therapie-Ende | | Abschlussuntersuchung | |
|-------------------|------------------|----------------------|-----------------|----------------------|---------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | ja | nein ja (%) nein (%) | ja | nein ja (%) nein (%) | ja | nein ja (%) nein (%) | ja | nein ja (%) nein (%) |
| Husten | 13 | 3 81,25 18,75 | 12 | 3 80 | 11 | 3 78,57 21,43 | 14 | 1 93,33 6,67 |
| n = | 16 | | 15 | | 14 | | 15 | |
| Belastungsdyspnoe | 15 | 1 93,75 6,25 | 15 | 0 100 | 14 | 0 100 | 15 | 0 100 |
| n = | 16 | | 15 | | 14 | | 15 | |
| Sklerosiphonie | 14 | 2 87,5 12,5 | 15 | 0 100 | 13 | 2 86,67 13,33 | 13 | 2 86,67 13,33 |
| n = | 16 | | 15 | | 15 | | 15 | |
| Tachypnoe | 1 | 15 6,25 93,75 | 1 | 14 6,67 93,33 | 0 | 14 0 100 | 1 | 14 6,67 93,33 |
| n = | 16 | | 15 | | 14 | | 15 | |

Symptome

Tabelle A.2.6.1.: Symptome Ansprechher

| A | Erstuntersuchung | | Therapie-Beginn | | Therapie-Ende | | Abschlussuntersuchung | |
|-------------------|------------------|------|-----------------|------|---------------|------|-----------------------|------|
| | ja | nein | ja | nein | ja | nein | ja | nein |
| Husten | 7 | 1 | 7 | 1 | 6 | 2 | 8 | 0 |
| n = | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | |
| Belastungsdyspnoe | 8 | 0 | 8 | 0 | 8 | 0 | 8 | 0 |
| n = | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | |
| Sklerosiphonie | 7 | 1 | 8 | 0 | 7 | 1 | 7 | 1 |
| n = | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | |
| Tachypnoe | 0 | 8 | 0 | 8 | 0 | 8 | 1 | 7 |
| n = | 8 | | 8 | | 8 | | 8 | |

Tabelle A.2.6.2.: Symptome Nichtansprecher

| NA | Erstuntersuchung | | Therapie-Beginn | | Therapie-Ende | | Abschlussuntersuchung | |
|-------------------|------------------|------|-----------------|------|---------------|------|-----------------------|------|
| | ja | nein | ja | nein | ja | nein | ja | nein |
| Husten | 6 | 2 | 5 | 2 | 5 | 1 | 6 | 1 |
| n = | 8 | | 7 | | 6 | | 7 | |
| Belastungsdyspnoe | 7 | 1 | 7 | 0 | 6 | 0 | 7 | 0 |
| n = | 8 | | 7 | | 6 | | 7 | |
| Sklerosiphonie | 7 | 1 | 7 | 0 | 6 | 1 | 6 | 1 |
| n = | 8 | | 7 | | 7 | | 7 | |
| Tachypnoe | 1 | 7 | 1 | 6 | 0 | 6 | 0 | 7 |
| n = | 8 | | 7 | | 6 | | 7 | |

Labor

Tabelle A.2.7.: Labor

| | Erstuntersuchung | | Therapie-Beginn | | Therapie-Ende | | Abschlussuntersuchung | |
|---|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | Median | Minimum Maximum | Median | Minimum Maximum | Median | Minimum Maximum | Median | Minimum Maximum |
| LDH [U/l] | 242 | 168 353 | 287 | 188 394 | 293,5 | 200 383 | 329,5 | 200 516 |
| n= | 13 | | 12 | | 12 | | 12 | |
| Leukozyten [$\cdot 10^9/\mu\text{l}$] | 9,8 | 6,9 12,9 | 10,4 | 6,9 19,9 | 9,4 | 4,9 21,3 | 11,1 | 5 23 |
| n= | 15 | | 13 | | 15 | | 14 | |
| CRP [mg/l] | 0,57 | 0,23 11,04 | 0,59 | 0,11 4,52 | 0,73 | 0,03 5,2 | 0,85 | 0,03 8,92 |
| n= | 12 | | 10 | | 12 | | 12 | |
| Hkt [%] | 42,8 | 29,7 64,6 | 41,45 | 29,7 53,3 | 41,8 | 34,2 50,9 | 40,4 | 31,5 50,9 |
| n= | 13 | | 12 | | 14 | | 11 | |

Labor

Tabelle A.2.8.1.: Labor Ansprecher

| A | Erstuntersuchung | | | Therapie-Beginn | | | Therapie-Ende | | | Abschlussuntersuchung | | |
|---|------------------|---------|---------|-----------------|---------|---------|---------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|
| | Median | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum |
| LDH [U/l] | 226 | 168 | 353 | 311,5 | 188 | 394 | 318 | 200 | 383 | 349,5 | 200 | 516 |
| n= | 7 | | | 6 | | | 7 | | | 6 | | |
| Leukozyten [$\cdot 10^9/\mu\text{l}$] | 9,85 | 8 | 12,9 | 12,1 | 9,7 | 19,9 | 10,5 | 6,6 | 21,3 | 12,1 | 9,9 | 23 |
| n= | 8 | | | 7 | | | 8 | | | 6 | | |
| CRP [mg/l] | 1,27 | 0,52 | 4,52 | 1,49 | 0,11 | 4,52 | 0,62 | 0,08 | 5,2 | 0,75 | 0,39 | 8,92 |
| n= | 7 | | | 6 | | | 7 | | | 6 | | |
| Hkt [%] | 42,85 | 38,4 | 45,5 | 42,3 | 39 | 53,3 | 41,8 | 38,4 | 43,8 | 40,5 | 31,5 | 47,2 |
| n= | 8 | | | 7 | | | 8 | | | 6 | | |

Tabelle A.2.8.2.: Labor Nichtansprecher

| NA | Erstuntersuchung | | | Therapie-Beginn | | | Therapie-Ende | | | Abschlussuntersuchung | | |
|---|------------------|---------|---------|-----------------|---------|---------|---------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|
| | Median | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum |
| LDH [U/l] | 242,5 | 220 | 301 | 269,5 | 211 | 381 | 290 | 207 | 305 | 301 | 270 | 408 |
| n= | 6 | | | 6 | | | 5 | | | 6 | | |
| Leukozyten [$\cdot 10^9/\mu\text{l}$] | 8,9 | 6,9 | 11,4 | 9,5 | 6,9 | 12,39 | 9,4 | 4,9 | 10,8 | 10,75 | 5 | 16,1 |
| n= | 7 | | | 6 | | | 7 | | | 8 | | |
| CRP [mg/l] | 0,32 | 0,23 | 11,04 | 0,38 | 0,21 | 0,72 | 0,84 | 0,03 | 3,64 | 1 | 0,03 | 2,74 |
| n= | 5 | | | 4 | | | 5 | | | 6 | | |
| Hkt [%] | 37,6 | 29,7 | 64,6 | 40,4 | 29,7 | 44,1 | 41,8 | 34,2 | 50,9 | 39,7 | 38,1 | 50,9 |
| n= | 5 | | | 5 | | | 6 | | | 5 | | |

Festlegung Ansprechher

Tabelle A.2.9.: Festlegung Ansprechher

| PatNr | A/NA | VC | dVC% | TLC | dTLC% | PaO2 | dPaO2% | DLCO | dDLCOreal |
|-------|------|------|-------|------|--------|------|--------|------|-----------|
| 001 | A | | 1,6 | 3,1 | | 70,4 | | 84,1 | |
| | | | 1,45 | 2,75 | 11,29 | 99,6 | -41,48 | 63,8 | 20,30 |
| 002 | NA | | | | | | | | |
| | | | | | | 38 | | | |
| 003 | NA | 3 | | 4,3 | | 66,7 | | 77 | |
| | | | | | | 44 | 34,03 | 38 | 39,00 |
| 004 | NA | | | | | 71,5 | | | |
| | | | | 2,12 | | 71,5 | 0,00 | | |
| 006 | NA | 2,33 | | 3,39 | | 81,2 | | 60,1 | |
| | | 1,61 | 30,90 | 2,81 | 17,11 | 68,7 | 15,39 | 45 | 15,10 |
| 013 | NA | 2,75 | | 3,68 | | 64,6 | | 46,4 | |
| | | 2,12 | 22,91 | | | 53 | 17,96 | | |
| 014 | A | 2,49 | | 3,79 | | 84,1 | | 73,2 | |
| | | 2,47 | 0,80 | 3,72 | 1,85 | 79,3 | 5,71 | 54,7 | 18,50 |
| 015 | NA | 2,04 | | 5,44 | | 43,2 | | | |
| | | 1,22 | 40,20 | 6,22 | -14,34 | 61,8 | -43,06 | | |
| 016 | A | 2,84 | | 4,32 | | 63,1 | | 30,9 | |
| | | 2,54 | 10,56 | 4,2 | 2,78 | 67,5 | -6,97 | 29,4 | 1,50 |
| 017 | A | 1,81 | | 3,04 | | 61,9 | | 12,9 | |
| | | 1,6 | 11,60 | 2,71 | 10,86 | 62,2 | -0,48 | 21,1 | -8,20 |
| 019 | A | 2,12 | | 3,52 | | 79,5 | | | |
| | | 2,06 | 2,83 | 3,57 | -1,42 | 70,1 | 11,82 | 65,4 | |
| 020 | NA | 3,26 | | 4,07 | | 66,4 | | 80,6 | |
| | | 1,51 | 53,68 | 2,65 | 34,89 | 72,7 | -9,49 | 23,9 | 56,70 |
| 021 | NA | 2,5 | | 3,7 | | | | 56 | |
| | | 1,13 | 54,80 | 2,24 | 39,46 | 78,9 | | | |
| 022 | A | 2,36 | | 3,66 | | 66,3 | | 64 | |
| | | 2,39 | -1,27 | 3,7 | -1,09 | 59,5 | 10,26 | 63,4 | 0,60 |
| 024 | A | 1,37 | | 2,79 | | 40,4 | | 26,6 | |
| | | 1,45 | -5,84 | 2,77 | 0,72 | 70,1 | -73,51 | 36,4 | -9,80 |
| 025 | A | 2,89 | | 4,28 | | 68,3 | | | |
| | | 2,7 | 6,57 | 4,12 | 3,74 | 66,6 | 2,49 | 36,1 | |

Tabelle A.2.10.: Biometrische Daten

| | | A | NA |
|----------------------|-------|-------|-------|
| Anzahl Patienten: | 16 | 8 | 8 |
| Durchschnittsalter: | 63,88 | 67,38 | 60,38 |
| Min | 45 | 57 | 45 |
| Max | 79 | 79 | 74 |
| weibliche Patienten: | 8 | 4 | 4 |
| männliche Patienten: | 8 | 4 | 4 |

Tabelle A.2.11.: Histologische Daten

| | | A | NA |
|------------------------------|----|---|----|
| Anzahl Patienten mit Histo: | 11 | 5 | 6 |
| Anzahl Patienten ohne Histo: | 5 | 3 | 2 |

Tabelle A.2.12.: Art der Therapie

| | | A | NA |
|--|----|---|----|
| (überhaupt) Endoxan®: | 11 | 5 | 6 |
| (überhaupt) Imurek®: | 12 | 5 | 7 |
| nur Endoxan®: | 4 | 3 | 1 |
| nur Imurek®: | 5 | 3 | 2 |
| 2 Therapien: | 7 | 2 | 5 |
| TH-Ende und Abschlussuntersuchung identisch: | 4 | 1 | 3 |
| TH-Beginn und Erstuntersuchung identisch: | 3 | 1 | 2 |

Therapiedauer

Tabelle A.2.13.: Therapiedauer

| | | |
|--|-------------------------------|--------------------------|
| durchschnittliche Therapiedauer insgesamt: n= 16 | Mittelwert: 128,13 Min: 5 | Median: 84,5 Max: 416 |
| durchschnittliche Therapiedauer 1 TH: n= 9 | Mittelwert: 69,78 Min: 5 | Median: 13 Max: 331 |
| durchschnittliche Therapiedauer 2 TH: n= 7 | Mittelwert: 203,14 Min: 18 | Median: 133 Max: 416 |
| durchschnittliche Dauer Erstuntersuchung bis Therapiebeginn: n= 16 | Min: 0 | Median: 19,5 Max: 228 |
| durchschnittliche Dauer Therapieende bis Abschlussuntersuchung: n= 16 | Min: 0 | Median: 14,5 Max: 139 |
| Beobachtungszeitraum insgesamt: n= 16 | Min: 37 | Median: 214 Max: 474 |

Therapiedauer

Tabelle A.2.14.1.: Therapiedauer Ansprecher

A

| | | | |
|---|-------------|---------|---------|
| durchschnittliche Dauer Erstuntersuchung bis Therapiebeginn: | | Median: | 74,5 |
| n= | 8 | Min: | 0 |
| | | Max: | 228 |
| durchschnittliche Therapiedauer insgesamt: | Mittelwert: | 115,75 | Median: |
| n= | 8 | Min: | 10 |
| | | Max: | 416 |
| durchschnittliche Dauer Therapieende bis Abschlussuntersuchung: | | Median: | 14,5 |
| n= | 8 | Min: | 0 |
| | | Max: | 139 |
| durchschnittliche Therapiedauer 1 TH: | Mittelwert: | 82 | Median: |
| n= | 6 | Min: | 10 |
| | | Max: | 331 |
| durchschnittliche Therapiedauer 2 TH: | Mittelwert: | 217 | Median: |
| n= | 2 | Min: | 18 |
| | | Max: | 416 |
| Beobachtungszeitraum insgesamt: | | Median: | 238 |
| n= | 8 | Min: | 37 |
| | | Max: | 449 |

Tabelle A.2.14.2.: Therapiedauer Nichtansprecher

NA

| | | | |
|---|-------------|---------|---------|
| durchschnittliche Dauer Erstuntersuchung bis Therapiebeginn: | | Median: | 15,5 |
| n= | 8 | Min: | 0 |
| | | Max: | 179 |
| durchschnittliche Therapiedauer insgesamt: | Mittelwert: | 140,5 | Median: |
| n= | 8 | Min: | 5 |
| | | Max: | 400 |
| durchschnittliche Dauer Therapieende bis Abschlussuntersuchung: | | Median: | 9,5 |
| n= | 8 | Min: | 0 |
| | | Max: | 79 |
| durchschnittliche Therapiedauer 1 TH: | Mittelwert: | 45,33 | Median: |
| n= | 3 | Min: | 5 |
| | | Max: | 123 |
| durchschnittliche Therapiedauer 2 TH: | Mittelwert: | 197,6 | Median: |
| n= | 5 | Min: | 88 |
| | | Max: | 400 |
| Beobachtungszeitraum insgesamt: | | Median: | 170 |
| n= | 8 | Min: | 62 |
| | | Max: | 474 |

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. M. Schmidt, der mir das Thema dieser Dissertation überließ und mir stets mit gutem Rat und schier unendlicher Geduld zur Seite stand.

Herzlichen Dank für Alles.

Auch bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Pulmonologie, Med. Klinik I, möchte ich mich an dieser Stelle für die Hilfe und Unterstützung bei meiner Arbeit in ihren Räumlichkeiten bedanken.

Herrn Professor Dr. med. H. Hebestreit danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates und den Mitarbeitern des Dekanates für Medizin, allen voran Frau Mewis und Herrn Prodekan Professor Dr. med. T. Hünig, für die kompetente Beratung und Beantwortung meiner Fragen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie für die Unterstützung und Motivation in den letzten Jahren und bei meiner Tante Helga Fell für zahlreiche Ratschläge in Sachen Rechtschreibung und Satzbau.

Mirjam Kirschnick, Amelie Trebin und Judith Bosten danke ich für viele schöne Semester und einige Blaue Stunden — sie haben mir stets den Rücken frei gehalten, wenn die Arbeit überhand nahm.

Der größte Dank aber gebührt meinem Mann Philipp. Vor allem in Sachen Layout und Grafik wäre ich ohne ihn verloren gewesen.