

Progrediente Lungenfibrose

Neue Therapien vor der Zulassung

Die idiopathische Pulmonalfibrose und andere progrediente, fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) haben nach wie vor eine ungünstige Prognose. Die aktuell verfügbaren Therapien können allenfalls die Progression verlangsamen. Entsprechend hoch ist der Bedarf nach neuen, besser wirksamen Behandlungen. Zahlreiche Ansätze werden erforscht – mit zwei Substanzen (Nerandomilast und Treprostinal) wurden kürzlich in Phase-III-Studien erfreuliche Ergebnisse erzielt.

Mit der Einführung des Antifibrotikums Pirfenidon und des Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) Nintedanib gelang es vor einigen Jahren erstmals, in den Verlauf der idiopathischen Pulmonalfibrose (IPF) einzutreten. Man sei allerdings nicht einmal in der Nähe einer kurativen Therapie, so Prof. Dr. Rachel Chambers vom University College, London (UK). Im Falle von Pirfenidon ist zudem der Wirkmechanismus unklar, pleiotrope antifibrotische und anti-inflammatorische Effekte werden vermutet. Jedenfalls führt die Behandlung mit Pirfenidon durch Beeinflussung der Fibroblasten zu einer Verlangsamung der IPF-Progression. In-vitro- und in-vivo-Modelle zeigen eine Unterdrückung der TGF- β -getriebenen Transkription, reduzierten oxidativen Stress und eine abnehmende Kollagensynthese unter Pirfenidon, so Prof. Chambers. Die Zulassung erfolgte auf Basis der Phase-III-Studien CAPACITY (1) und ASCEND (2).

Der TKI Nintedanib wirkt an Rezeptoren, die die Proliferation von Fibroblasten fördern, wodurch es zu reduzierter Proliferation und Migration von Fibroblasten sowie zu einer Abnahme der Deposition von extrazellulärer Matrix (ECM) durch Fibroblasten kommt. Vermutlich hat auch Nintedanib noch eine Reihe weiterer, aktuell noch nicht bekannter, molekulärer Ziele. Nintedanib wurde auf Basis der INPULSIS-Studien (3) in der Indikation IPF zugelassen, aufgrund der Daten der SENSCIS-Studie besteht auch eine Indikation zur Behandlung der mit systemischer Sklerose assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (4). Auch Nintedanib kann die Progression der Erkrankung lediglich verlangsamen. Beide Substanzen verlängern das Leben, wenn auch in überschaubarem Mass, reduzieren jedoch die Symptomlast nicht und haben auch keinen Effekt auf die Lebensqualität.

Kombinationstherapie als mögliche Lösung?

In der Behandlung der IPF, der «archetypischen progredienten, tödlichen, interstitiellen Lungenerkrankheit» besteht also dringender Bedarf nach innovativen Ansätzen. Ein naheliegender Ansatz liegt in einer Kombination von Pirfenidon und Nintedanib, so Prof. Dr. Sheetu Singh, Direktorin des Lung Centers der Rajasthan University in Jaipur (Indien). Da beide Substanzen über unterschiedliche und möglicherweise

komplementäre Mechanismen wirken, besteht eine Rationale für den kombinierten Einsatz. Allerdings sind beide Substanzen auch in Monotherapie bereits mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, sodass Zweifel hinsichtlich der Verträglichkeit der Kombinationstherapie bestehen. Ob diese bei akzeptabler Toxizität wirksam ist, wird aktuell in der randomisierten Open-label-Studie PROGRESSION untersucht. Da Pirfenidon häufig zu gastrointestinale Nebenwirkungen und einer Erhöhung der Leberwerte führt, wurde eine Formulierung zur inhalativen Anwendung entwickelt. Diese wird aktuell in einer Phase-IIb-Studie untersucht, wie Prof. Singh ausführt. Ebenso wird derzeit mit Sufenidon ein Pirfenidon-Analog in der Phase II getestet. Zudem befindet sich mit Anlotinib ein weiterer TKI in der Indikation IPF in klinischer Entwicklung.

Phosphodiesterase 4B-Inhibitor bewährt sich in Phase-III-Studien

Die pharmakologische Forschung zu den ILD beschäftigt sich jedoch auch mit einer Reihe weiterer Ziele. Mit Nerandomilast hat ein oral verfügbarer Inhibitor der Phosphodiesterase 4B (PDE4B) bereits die Phase III absolviert und wurde bei der FDA zur Zulassung eingereicht. Zulassungsanträge in der EU und in der Schweiz dürften folgen. Die Blockade von PDE4 soll die überschüssende Kollagenproduktion durch aktivierte Fibroblasten unterbinden und damit antifibrotisch und immunmodulatorisch wirken. Nerandomilast wurde in den Dosierungen 9mg und 18 mg jeweils zweimal täglich in den Phase-III-Studien FIBRONEER-IPF (5) und FIBRONEER-ILD (6) untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit IPF bzw. mit progredienter pulmonaler Fibrose unterschiedlicher Genese (PPF), die zu fast 80% bereits unter antifibrotischer Therapie standen. Primärer Endpunkt war die Reduktion des Verlusts an forcierter Vitalkapazität (FVC) nach 52 Wochen im Vergleich zu Plazebo. Dieser Endpunkt wurde mit beiden Dosierungen von Nerandomilast in beiden Studien erreicht. Bei den IPF-Patienten in FIBRONEER-IPF sank die FVC unter Plazebo um 183,5 ml, unter zweimal täglich 9 mg Nerandomilast um 138,6 ml und unter zweimal täglich 18 mg Nerandomilast um 114,7 ml. Bei den PPF-Patienten

in FIBRONNEER-ILD sank die FVC unter Plazebo um 165,8 ml, unter zweimal täglich 9 mg Nerandomilast um 84,6 ml und unter zweimal täglich 18 mg Nerandomilast um 98,6 ml. In der IPF-Population betrug die Differenz zwischen Nerandomilast 18 mg und Plazebo 68,8 ml (95%-Konfidenzintervall [KI]: 30,3–07,4; $P < 0,001$) sowie zwischen Nerandomilast 9 mg und Plazebo 44,9 ml (95%-KI: 6,4 – 83,3; $P = 0,02$). Die Erfolge bei PPF bewegten sich in einer vergleichbaren Größenordnung. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war in beiden Studien Diarrhö. Hinsichtlich Exazerbationen, Hospitalisierungen und Tod konnte jedoch auch für Nerandomilast kein Vorteil gezeigt werden. In Sachen Mortalitätsreduktion ist jedoch das letzte Wort noch nicht gesprochen, betonte Prof. Singh. Signale in diese Richtung gäbe es.

Positive Studiendaten für inhalatives Prostacyclinanalogon

Ebenfalls positive Phase-III-Daten liegen seit Kurzem für das inhalative, synthetische Prostacyclinanalogon Treprostinil vor, das bereits bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) eingesetzt wird. Der Wirkmechanismus von Treprostinil entspricht dem von Prostacyclin. Die Substanz bewirkt nicht nur eine Vasodilatation im Lungen- und Körperkreislauf sowie eine Hemmung der Thrombozytenaggregation, sondern inhibiert auch die Proliferation von Fibroblasten sowie die Produktion von extrazellulärer Matrix. In der Indikation IPF wurde und wird Treprostinil in der Studien INCREASE, TETON I und TETON II untersucht. In der Studie INCREASE waren Patienten mit IPF und assoziiertem Lungenhochdruck eingeschlossen. Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass Treprostinil nicht nur die pulmonale Hypertonie, sondern auch die Abnahme der FVC beeinflusste (7). Auf dieser Basis wurden die TETON-Studien initiiert.

Die Ergebnisse von TETON II wurden im Rahmen des diesjährigen ERS-Kongresses vorgestellt. In die randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie waren 597 IPF-Patienten eingeschlossen; diese wurden über 52 Wochen mit Treprostinil oder Plazebo behandelt. Rund drei Viertel der Studienpopulation standen unter Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder Nintedanib. Über die Beobachtungszeit von einem Jahr reduzierte Treprostinil die Abnahme der FVC im Vergleich zu Plazebo um 95,6 ml. Der Vorteil war unabhängig von der Hintergrundtherapie, dem Raucher-Status und einer Sauerstofftherapie. Die Trennung der Kurven begann ab Woche acht, also ab dem Zeitpunkt, zu dem die meisten Patienten auf ihre definitive Dosis auftitriert waren. Ab Woche 16 war der Vorteil der Verumgruppe signifikant. Prof. Singh weist auch auf die klinisch bedeutsamen sekundären Endpunkte der Studie hin. Zumindest dem Trend nach zeigte Treprostinil deutliche Reduktionen der Exazerbationsrate, der klinischen Verschlechterung und der Gesamt mortalität. Angesichts der relativen geringen Ereigniszahlen waren diese Ergebnisse jedoch nicht signifikant. Sehr wohl signifikant war der Vorteil hinsichtlich des von den Patienten angegebenen Gesundheitsstatus, gemessen mit dem

«King's Brief Interstitial Lung Disease» (KBILD)-Fragebogen. Die Verträglichkeit von Treprostinil entsprach den bisherigen Erfahrungen mit dieser Substanz (8). Die Ergebnisse der identischen Studie TETON 1 werden in der ersten Hälfte des Jahres 2026 erwartet.

Bislang nicht optimal verlaufen sind Versuche, den für die Fibrosierung der Lunge massgeblichen TGFb-Pathway therapeutisch zu beeinflussen, der sich als essenziell für eine normale Geweberéparation, die Integrität der Gefäße und die Immunabwehr erwiesen hat. Mehrere klinische Entwicklungsprogramme mussten wegen Toxizitäten in einer frühen Phase abgebrochen werden. Das gilt auch für Versuche, TGFb1 über eine Blockade von Integrinen zu beeinflussen. Möglicherweise könnte eine inhalative Applikation dieses Problem lösen, was aktuell für eine Silencing RNA und einen inhalativen ALK5-Inhibitor untersucht wird. Die Studien befinden sich allerdings derzeit noch in Phase I. □

Reno Barth

Quelle: State of the art session «Interstitial lung diseases», 28. September 2025 im Rahmen des ERS 2025-Kongress in Amsterdam.

Referenzen:

1. Noble PW et al.: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet. 2011;377(9779):1760–9.
2. King TE et al.: A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2014;370:2083–2092.
3. Richeldi L et al.: Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2014;370:2071–2082.
4. Distler O et al.: Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019;380:2518–2528
5. Richeldi L et al.: Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2025;392:2193–2202.
6. Maher TM et al. Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2025;392(22):2203–2214.
7. Nathan SD et al.: Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. Lancet Respir Med. 2021;9(11):1266–1274.
8. Nathan SD et al.: TETON phase 3 clinical trials of inhaled treprostinil in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Presented at ERS 2025.