



Nintedanib

Idiopathische Lungenfibrose

Die Idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine chronische, progressive Erkrankung, die hauptsächlich ältere Patienten betrifft und eine schlechtere Lebenserwartung hat als die meisten Tumorerkrankungen. Die Hälfte der Patienten stirbt innerhalb von drei bis vier Jahren nach Diagnosestellung. Mit Nintedanib steht ein neuer Wirkstoff für die begrenzten Therapiemöglichkeiten bei IPF zur Verfügung, der die Progression der Erkrankung verlangsamen sowie das Risiko für akute Exazerbationen signifikant reduzieren kann.

Update Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

Die IPF ist eine chronische, progressive Erkrankung, die hauptsächlich ältere Patienten betrifft und eine schlechtere Lebenserwartung hat als die meisten Tumorerkrankungen. Die Hälfte der Patienten stirbt innerhalb von drei bis vier Jahren nach Diagnosestellung. Mit Nintedanib steht ein neuer Wirkstoff für die begrenzten Therapiemöglichkeiten bei IPF zur Verfügung, der die Progression der Erkrankung verlangsamen sowie das Risiko für akute Exazerbationen signifikant reduzieren kann.

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Pohl und OA Dr. Hubert Koller

Die IPF ist eine chronische, progredient verlaufende Lungenerkrankung ungeklärter Ätiologie mit einer hohen Mortalität¹. Die mediane Überlebensdauer nach Diagnose der IPF liegt bei ungefähr drei bis vier Jahren.² Als potenzielle Risikofaktoren werden Rauchen, Umweltbelastungen, Mikroorganismen



Koller: „Durch neue zielgerichtete Therapien könne wir IPF-Patienten das Leben mit der Krankheit erheblich erleichtern.“

Wirkmechanismus

Nintedanib ist ein niedermolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der durch eine Rezeptorblockade die Wirkung mehrerer Wachstumsfaktoren hemmt (siehe Abb. 1). Nintedanib bindet an die drei „Vascular Endothelial Growth Factor“-Rezeptoren (VEGFR 1, 2 und 3), die beiden „Platelet-derived Growth Factor“-Rezeptoren (PDGFR- α und - β) und die „Fibroblast Growth Factor“-Rezeptoren (FGFR1, 2 und 3).⁵ Nintedanib bindet kompetitiv an die ATP-Bindungsstelle der jeweiligen Rezeptor-Tyrosinkinase und hemmt so die Signaltransduktion in Endothelzellen, Perizyten und glatten Mus-



Pohl: „Das Krankheitsbild der IPF wird in Österreich noch immer viel zu selten und viel zu spät diagnostiziert.“

kelzellen.⁵ Somit greift die Substanz in Signalwege ein, die in der Pathogenese der IPF eine zentrale Rolle spielen.^{5,6,7}

Dosisfindungsstudie TOMORROW

In einer zwölfmonatigen Dosisfindungsstudie wurden 432 Patienten auf eine von vier Nintedanib-Dosierungen (50mg einmal täglich bzw. 50, 100, 150mg zweimal täglich) oder Plazebo randomisiert.⁸ Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC). Als sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Reduktion von akuten Exazerbationen, die Lebensqualität und die Totalkapazität der Lunge definiert.

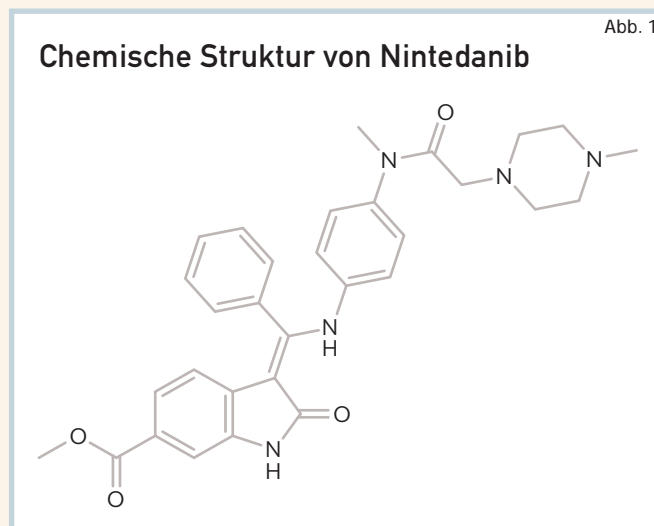
Die jährliche Abnahme der FVC bei Patienten in der Nintedanib-Gruppe mit 150mg zweimal täglich betrug 0,06 Liter (95% CI: -0,14 bis 0,02) im Vergleich zu 0,19 Litern in der Plazebogruppe (95% CI: -0,26 bis -0,12). Dies entspricht einer Reduktion des jährlichen Abfalls der FVC um 68,4 Prozent. Die Inzidenz für akute Exazerbationen innerhalb des Beobachtungszeitraums von 52 Wochen war in der Nintedanib-Gruppe mit der höchsten Dosierung im Vergleich zu Plazebo signifikant reduziert (2,4 vs. 15,7 pro 100 Patientenjahre, Ha-

und gastroösophagealer Reflux beschrieben.^{1,3} Bei Patienten mit IPF kommt es zu einer progredienten Fibrosierung des Lungengewebes, welche sich als Reaktion auf eine gestörte Wundheilung nach Apoptose von Alveolarepithelzellen entwickeln dürfte.⁴ Dies könnte die unkontrollierte Proliferation und Differenzierung von Myofibroblasten und die abnorme Deposition von extrazellulärer Matrix mit überschießender Kollagenakkumulation im Interstitium zur Folge haben.

Das an die Stelle von normalem Lungengewebe tretende Narbengewebe führt zu einer progredienten Verschlechterung der Atemmechanik und des Gasaustausches.

An diesem Prozess sind multiple Wachstumsfaktoren beteiligt. Es liegt somit nahe, die diesen Faktoren nachgeschalteten Signalwege als Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen bei IPF zu nutzen.

ved Growth Factor“-Rezeptoren (PDGFR- α und - β) und die „Fibroblast Growth Factor“-Rezeptoren (FGFR1, 2 und 3).⁵ Nintedanib bindet kompetitiv an die ATP-Bindungsstelle der jeweiligen Rezeptor-Tyrosinkinase und hemmt so die Signaltransduktion in Endothelzellen, Perizyten und glatten Mus-



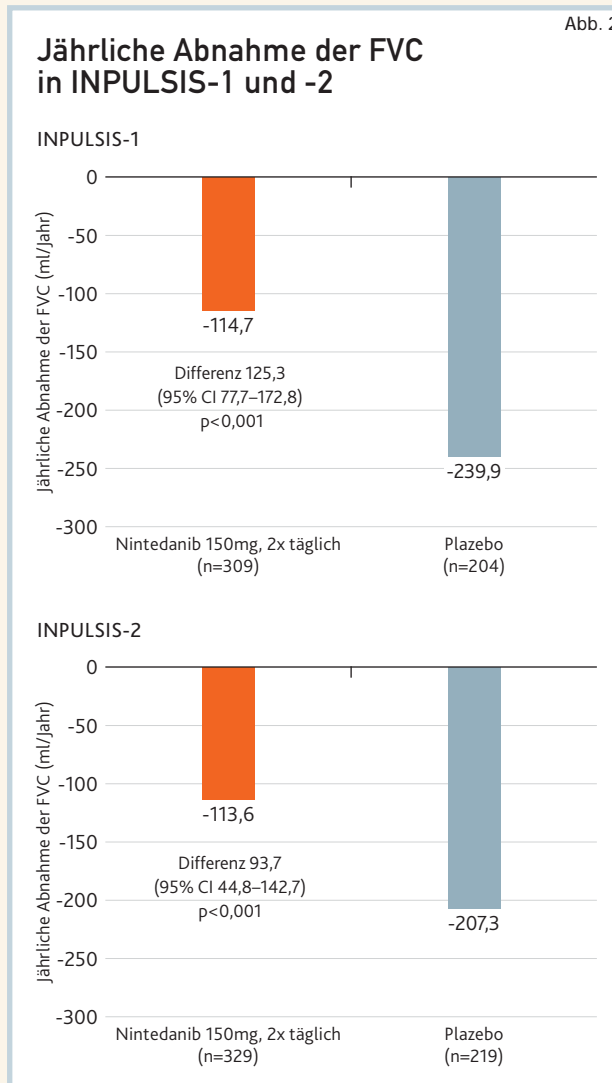
zard Ratio [HR] 0,16; 95% CI: 0,03 bis 0,70; $p=0,02$). Auch die Analyse der sekundären Endpunkte unterstützte die Dosierung von 150mg zweimal täglich. So war die Anzahl der Patienten, die eine Abnahme der FVC von >10 Prozent oder >200ml aufwiesen, bei dieser Dosierung signifikant kleiner als in der Placebogruppe (20 Patienten [23,8 Prozent] vs. 37 Patienten [44,0 Prozent], $p=0,004$). Auch die absolute Veränderung der totalen Lungkapazität gegenüber dem Ausgangswert war bei Patienten mit Nintedanib 150mg zweimal täglich signifikant niedriger als mit Placebo (0,12 vs. -0,24 Liter; $p<0,001$). Die Lebensqualität wurde mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) gemessen. Dieser umfasst drei Domänen (Symptome, Aktivität, Leidensdruck), aus denen sich ein Gesamt-Score zwischen 0 und 100 errechnet, wobei niedrigere Werte mit einer höheren Lebensqualität assoziiert sind.⁹ In den SGRQ-Domänen Symptome und Aktivität fand sich bei Patienten, die mit der höchsten getesteten Nintedanib-Dosis behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verumgruppe. Mit der zweimal 150mg-Dosierung wurde auch im SGRQ-Gesamtscore eine Abnahme um 0,66 Punkte erreicht, während dieser Score in der Placebogruppe nach einem Jahr um 5,46 Punkte höher lag als der Ausgangswert ($p=0,007$).

INPULSIS-1 und INPULSIS-2

INPULSIS-1 und INPULSIS-2 waren randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit insgesamt 1.066 Patienten, in denen basierend auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie TOMORROW die Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib 150mg zweimal täglich im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit IPF untersucht wurde.^{10,11} Als wesentlichste Inklusionskriterien waren definiert: Alter über 40 Jahre, nicht länger als fünf Jahre zurückliegende IPF-Diagnose, FVC ≥ 50 Prozent des Sollwertes, Diffusionskapazität (DL_{CO}) zwischen 30 und 79 Prozent des Sollwertes, Vorliegen einer hochauflösenden Computertomografie (HRCT) aus den letzten zwölf Monaten vor Aufnahme in die Studie. Die Patienten wurden drei zu zwei auf Nintedanib 150mg zweimal täglich ($n=309$ in INPULSIS-1; $n=329$ in INPULSIS-2) oder Placebo ($n=204$ bzw. 219) randomisiert. Der primäre Endpunkt für beide Studien war die Abnahme

Jährliche Abnahme der FVC in INPULSIS-1 und -2

Abb. 2



der FVC (gemessen in ml pro Jahr). Als sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Auftreten der ersten akuten Exazerbation sowie die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert im SGRQ-Score definiert. Weitere sekundäre Endpunkte waren die absolute Veränderung der FVC gegenüber dem Ausgangswert, der Anteil der Patienten mit einem FVC-Abfall um ≤ 5 Prozent und ≤ 10 Prozent des Sollwertes sowie die Gesamtmortalität.

Bei Patienten mit IPF liegt der mittlere Verlust an FVC in der Größenordnung von 130 bis 200ml pro Jahr.¹² Die jährliche Abnahme der FVC betrug in der INPULSIS-1-Studie 114,7ml in der Nintedanib-Gruppe, im Gegensatz zu -239,9ml in der Placebogruppe (Differenz: 125,3ml; 95% CI: 77,7 bis 172,8; $p<0,001$), entsprechend einer relativen Reduktion um 52 Prozent (siehe Abb. 2). In der INPULSIS-2-Studie wurde eine Reduktion der jährlichen FVC von -113,6ml unter Nintedanib vs. -207,3ml unter Placebo (Differenz 93,7ml; 95% CI: 44,8 bis 142,7; $p<0,001$) beobachtet. Dies entspricht einer relativen Reduktion um 45 Prozent. Die gepoolte

Analyse der beiden Studien zeigt eine jährliche Abnahme der FVC von -113,6ml in der Nintedanib-Gruppe vs. -223,5ml in der Placebogruppe (Differenz: 109,9ml; 95% CI 75,9 bis 144,0; $p<0,001$). Die Behandlung mit Nintedanib halbierte somit den jährlichen Verlust an Lungenfunktion gegenüber Placebo. Da jährliche Abnahme der FVC als Indikator für das Fortschreiten der IPF angesehen wird, ist aus diesen Studiendaten der Schluss zu ziehen, dass Nintedanib die Krankheitsprogression signifikant verlangsamen kann.

Dementsprechend war auch die Abnahme der FVC gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten unter Nintedanib signifikant geringer als bei Patienten unter Placebo (siehe Abb. 3, Seite 4). Die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach einem Jahr betrug in INPULSIS-1 109,9ml (95% CI: 71,3 bis 148,6; $p<0,001$), und in INPULSIS-2 109,8ml (95% CI: 70,9 bis 148,6; $p<0,001$). Die gepoolte Analyse ergibt somit eine adjustierte mittlere FVC-Abnahme nach einem Jahr von 94,5ml in der Nintedanib-Gruppe und 205,0ml in der Placebogruppe, entsprechend einer Differenz von 110,6ml (95% CI: 83,2 bis 137,9; $p<0,001$).

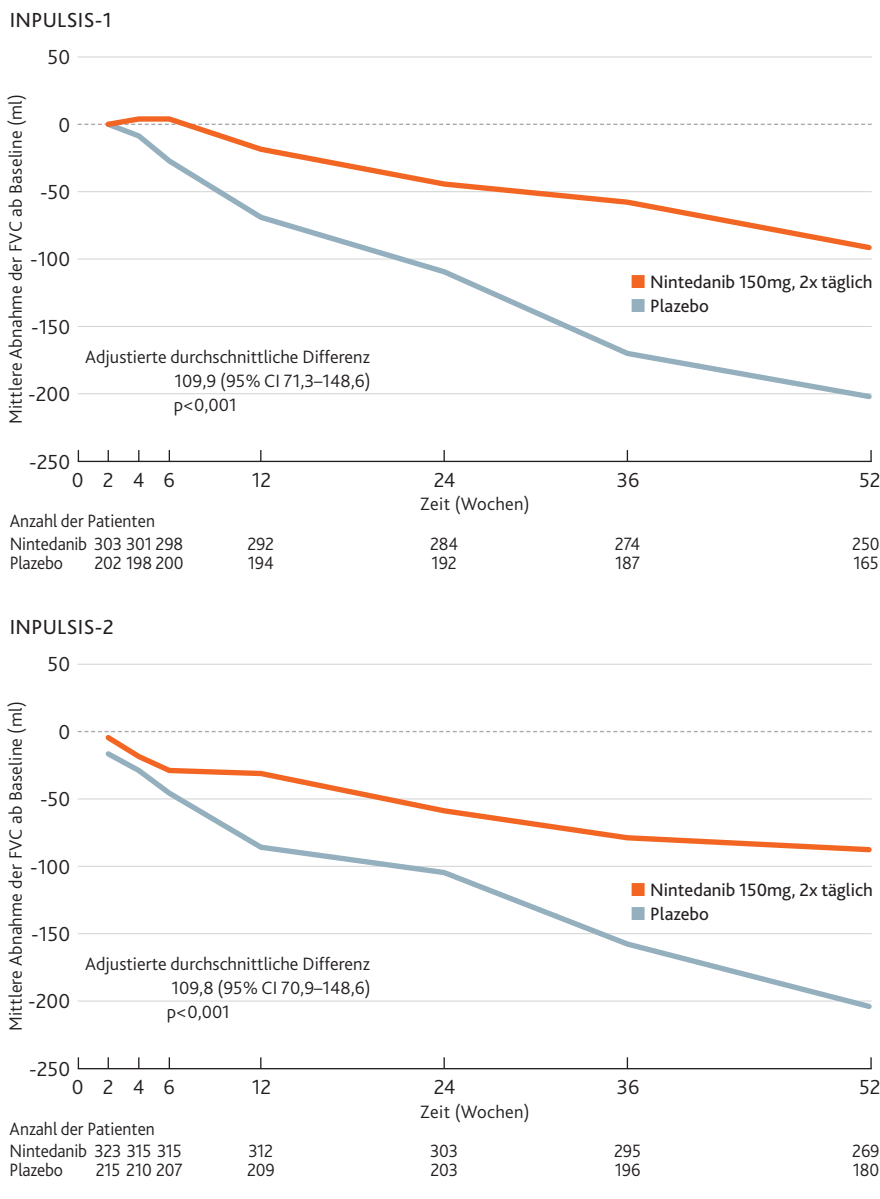
Ein Abfall der FVC um mehr als fünf Prozent des Sollwertes innerhalb von sechs Monaten gilt bereits

als Hinweis auf eine prognostisch relevante Progression der IPF. Ein Abfall der FVC um ≥ 10 Prozent in einem Jahr ist mit einem bis zu achtfach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.^{13,14,15} In beiden INPULSIS-Studien zeigte sich bei signifikant mehr Patienten in der Nintedanib-Gruppe ein Abfall der FVC um weniger als fünf Prozent des Sollwertes im Vergleich zu Placebo (siehe Tab. 1). In INPULSIS-1 war zudem der Anteil der Patienten mit einem Abfall der FVC um ≤ 10 Prozent des Sollwertes unter Nintedanib signifikant größer als unter Placebo.

Akute Exazerbationen waren in den INPULSIS-Studien definiert als ungeklärte Verschlechterung oder Entwicklung von Atemnot innerhalb von 30 Tagen, neue diffuse pulmonale Infiltrate in der hochauflösenden Dünnschicht-Computertomografie (HRCT) oder Entwicklung von parenchymalen Anomalien ohne Pneumothorax oder Pleuraerguss seit dem letzten Besuch. Weitere Kriterien waren der Ausschluss aller bekannten Ursachen einer akuten Verschlechterung, wie Infektionen, Linksherzinsuffizienz, sowie jede erkennbare Ursache eines aku- ...

Veränderung der FVC gegenüber dem Ausgangswert in INPULSIS-1 und -2

Abb. 3



Die Lebensqualität, ein weiterer wichtiger sekundärer Endpunkt, wurde mittels SGRQ-Score beurteilt. In INPULSIS-2 war der Anstieg im Gesamtscore mit Nintedanib im Vergleich zu Placebo signifikant kleiner (2,8 vs. 5,48 Punkte; Differenz -2,69; 95% CI: -4,95 bis -0,43; p=0,02). In der INPULSIS-1-Studie lag die adjustierte mittlere Veränderung im SGRQ-Gesamtscore bei 4,34 (Nintedanib) und 4,39 Punkten (Placebo), entsprechend einer Differenz von -0,05 Punkten (95% CI: -2,50 bis -2,40; p=0,97). Außer in der SGRQ-Domäne Symptome war der Unterschied zwischen Patienten unter Nintedanib und Placebo signifikant. In der SGRQ-Domäne Aktivität konnten sogar deutliche Verbesserungen erzielt werden. Der Score lag bei Patienten unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo bei 3,89 vs. 7,20 Punkten (p=0,02), in der SGRQ-Domäne Impact (Leidensdruck) bei 2,85 vs. 5,93 Punkten (p=0,02). Da kein signifikanter Unterschied in den Ausgangswerten bestand, weist die Inkonsistenz der SGRQ-Ergebnisse auf die Variabilität dieses bei IPF nicht validierten Parameters hin.

In Bezug auf die Gesamt mortalität fand sich ein numerischer Vorteil von Nintedanib gegenüber Placebo. Der Anteil der Verstorbenen lag in der Nintedanib-Gruppe bei 5,5 Prozent verglichen mit 7,8 Prozent in der Placebogruppe (HR 0,70; 95% CI: 0,43 bis 1,12; p=0,14). Dass diese 30-prozentige Risikoreduktion statistisch nicht signifikant war, liegt daran, dass die INPULSIS-Studien nicht gepowert waren, um einen Mortalitätsbenefit zu zeigen – dazu wäre eine Studie mit etwa 6.000 Patienten notwendig gewesen.

Verträglichkeit

Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung von Nintedanib war Diarrhoe mit 61,5 vs. 18,6 Prozent (Placebo) in INPULSIS-1, und 63,2 vs. 18,3 Prozent in INPULSIS-2. Bei den meisten Patienten waren die Nebenwirkungen leicht bis moderat und gut beherrschbar. Bei Patienten mit Durchfall lag die Abbruchrate in den beiden INPULSIS-Studien in der Nintedanib-Gruppe mit 4,5 bzw. 4,3 Prozent zwar höher als mit Placebo (0 bzw. 0,5 Prozent), 95 Prozent konnten die Behandlung dennoch fortsetzen. Tab. 2 (auf Seite 6) zeigt die Nebenwirkungen, die in ≥10 Prozent der Patienten zu beobachten waren. Die Lebertransaminasen- und Bilirubin Spiegel sollten vor Beginn einer Behandlung mit Nintedanib und anschließend periodisch (z.B. bei jedem Patientenbesuch) oder, wenn klinisch indiziert, überprüft werden. Wenn Transaminaseerhöhungen (AST oder ALT) von >3xULN gemessen werden, wird eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Nintedanib empfohlen, und der Patient sollte engma-

... ten Lungenversagens. In der Literatur wird von einer jährlichen Inzidenz von akuten Exazerbationen bei IPF-Patienten von bis zu 14 Prozent berichtet.¹⁶ Diese Ereignisse haben eine extrem schlechte Prognose: Etwa 60 Prozent der Patienten versterben noch während des Krankenhausaufenthaltes und zirka 90 Prozent innerhalb von einem Jahr nach Entlassung. In INPULSIS-2 fand sich ein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation in der Nintedanib-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe (HR 0,38; 95% CI: 0,19 bis 0,77; p=0,005). Der Anteil der Patienten mit mindestens einer akuten Exazerbation war unter Nintedanib geringer als unter Placebo (3,6 vs. 9,6 Prozent). Alle von den Prüfern dokumen-

tierten Exazerbationen wurden von einem Expertenkomitee als verifizierte, mögliche und keine Exazerbation klassifiziert. Die gepoolte Analyse der so adjudizierten Daten aus beiden Studien zeigte einen klaren Vorteil für Nintedanib im Vergleich zu Placebo (HR 0,32; 95% CI: 0,16 bis 0,65; p=0,001). Nintedanib reduzierte demnach das Risiko adjudizierter Exazerbationen um 68 Prozent (siehe Abb. 4). Dass dieses Ergebnis überwiegend von INPULSIS-2 getrieben wird, während sich in INPULSIS-1 bei den von den Prüfern dokumentierten Exazerbationen kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe fand, ist den regional unterschiedlichen diagnostischen Möglichkeiten und Gewohnheiten zuzuschreiben.

INPULSIS-1 und -2: Anteil der FVC-Responder nach 52 Wochen und deren gepoolte Daten

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und -2 gepoolt	
	Plazebo	Nintedanib 150mg zweimal täglich	Plazebo	Nintedanib 150mg zweimal täglich	Plazebo	Nintedanib 150mg zweimal täglich
Anzahl der Patienten	204	309	219	329	423	638
5% Schwellenwert						
Anzahl (%) der FVC-Responder ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Vergleich vs. Plazebo						
Odds Ratio		1,85		1,79		1,84
95%-KI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-Wert ²		0,0010		0,0011		<0,0001
10% Schwellenwert						
Anzahl (%) der FVC-Responder ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Vergleich vs. Plazebo						
Odds Ratio		1,91		1,29		1,58
95%-KI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-Wert ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Responder sind Patienten mit absoluter FVC-Abnahme von maximal 5 oder 10 Prozent des Sollwerts, je nach Schwellenwert und mit einer FVC-Bestimmung nach 52 Wochen.

² Basierend auf einer logistischen Regression

schig überwacht werden. Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann die Behandlung mit Nintedanib in der vollen Dosis (150mg zweimal täglich) wieder aufgenommen oder zunächst wieder mit einer reduzierten Dosis (100mg zweimal täglich) begonnen werden, die anschließend auf die volle Dosis erhöht werden kann.

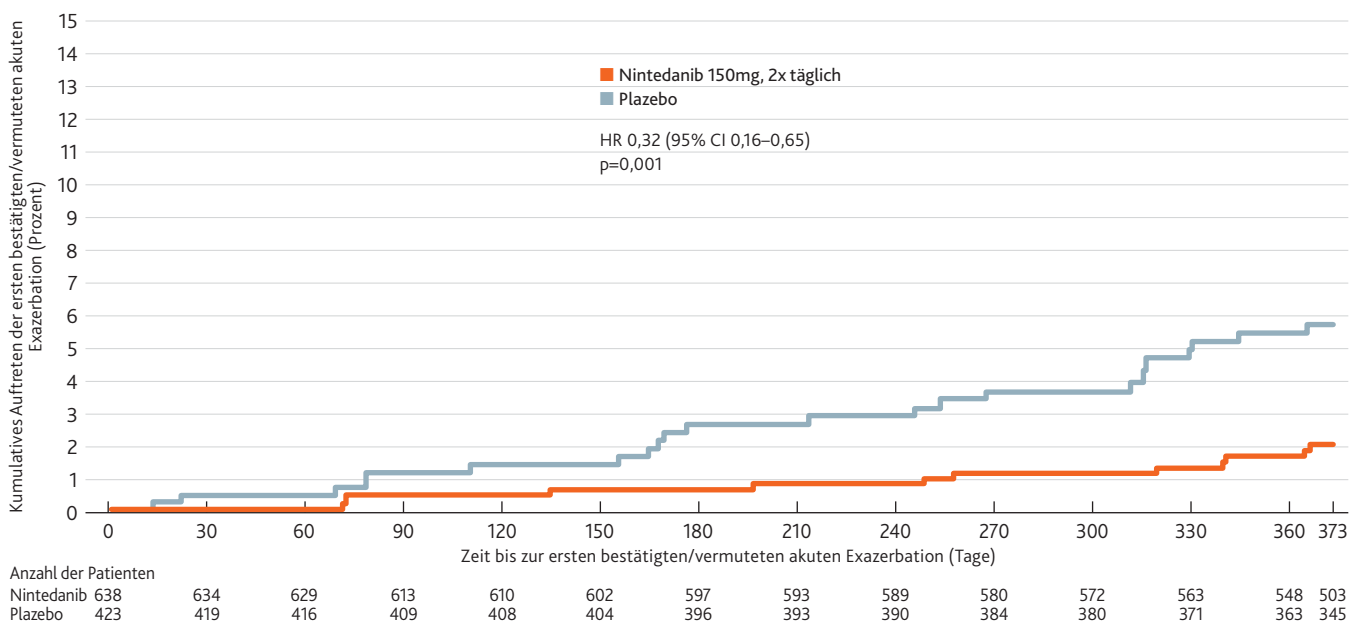
Patienten mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden von

den INPULSIS-Studien ausgeschlossen. Arterielle thromboembolische Ereignisse wurden selten berichtet: bei 0,7 Prozent der Patienten in der Plazebogruppe und bei 2,5 Prozent in der mit Nintedanib behandelten Gruppe. Unerwünschte Ereignisse, die auf eine ischämische Herzerkrankung deuten, waren zwar zwischen der Nintedanib- und der Plazebogruppe ausgeglichen, aber in der Nintedanib-Gruppe erlitt ein höherer Prozentsatz der Patienten (1,6 Prozent) ei-

nen Herzinfarkt als in der Plazebogruppe (0,5 Prozent).

Eine Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors (VEGFR) ist möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. In den INPULSIS-Studien mit Nintedanib war der Prozentsatz der Patienten mit Blutungsereignissen im Verumbehandlungsarm geringfügig höher (10,3 Prozent) als im Plazeboarm (7,8 Prozent). Nicht ...

Gepoolte Analyse der adjudizierten Exazerbationsraten aus INPULSIS-1 und -2



INPULSIS-1 und -2: Häufige Nebenwirkungen (mind. 10 Prozent Inzidenz in einer beliebigen Patientengruppe)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Nintedanib	Plazebo	Nintedanib	Plazebo
Nebenwirkungen (Prozent)	n=309	n=204	n=329	n=219
Diarrhoe	61,5	18,6	63,2	18,3
Übelkeit	22,7	5,9	26,1	7,3
Nasopharyngitis	12,6	16,7	14,6	15,5
Husten	15,2	12,7	11,6	14,2
Progression der IPF*	10,0	10,3	10,0	18,3
Bronchitis	11,7	13,7	9,4	7,8
Infektionen des oberen Respirationstrakts	9,1	8,8	9,1	11,0
Dyspnoe	7,1	11,3	8,2	11,4
Verminderter Appetit	8,4	6,9	12,8	4,6
Erbrechen	12,9	2,0	10,3	3,2
Gewichtsverlust	8,1	6,4	11,2	0,9

*Die Progression der IPF wurde in Übereinstimmung mit der Definition der IPF im Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 16.1 definiert, die eine Verschlechterung der Erkrankung und Exazerbationen der IPF umfasst.

... schwerwiegende Epistaxis stellte das häufigste Blutungsereignis dar. Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungsereignisse war in beiden Behandlungsgruppen gering und vergleichbar (Plazebo: 1,4 Prozent; Nintedanib: 1,3 Prozent).

Insgesamt haben in INPULSIS-1 78 Patienten (25,2 Prozent) aus der mit Nintedanib behandelten Gruppe und 36 Patienten (17,6 Prozent) aus der Plazebogruppe die Therapie vorzeitig abgebrochen. In INPULSIS-2 waren dies 78 Patienten (23,7 Prozent) aus der Nintedanib-Gruppe und 44 Patienten unter Plazebo (20,1 Prozent). Eine Dosisreduktion auf 100mg BID war bei 26,5 bzw. 29,2 Prozent der Patienten unter Nintedanib vs. 4,9 und 2,7 Prozent unter Plazebo (INPULSIS-1 und 2) notwendig.

Dosierung und Verabreichung

Die empfohlene Dosis beträgt 150mg Nintedanib zweimal pro Tag, die im Abstand von ca. zwölf Stunden eingenommen wird.

Diarrhoe war die häufigste gastrointestinale Nebenwirkung bei der Behandlung mit Nintedanib. Bei den ersten Anzeichen sollte mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Antidiarrhoika, z.B. Loperamid, behandelt werden. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein. Für Dosismodifikationen stehen die 100mg-Kapseln zur Verfügung.

Auch bei Übelkeit und Erbrechen ist eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung analog der oben beschriebenen Vorgangsweise angezeigt, wenn die Symptome trotz entsprechender unterstützender Behandlungsmaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten.

Zulassungsstatus

Nintedanib ist das einzige Medikament, das zur Behandlung aller Krankheitsstadien der IPF bei Erwachsenen zugelassen ist.

Die EU-Kommission folgte in einem beschleunigten Zulassungsverfahren der Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA vom 20. November 2014. Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA hatte Nintedanib zuvor bereits den Status eines Therapiedurchbruchs (Breakthrough Therapy Designation) erteilt. In einem beschleunigten Verfahren wurde Nintedanib in den USA am 15. Oktober 2014 zugelassen.

Beurteilung und Aussichten

Die IPF ist eine chronische, progressive Erkrankung, die hauptsächlich ältere Patienten betrifft und eine schlechtere Lebenserwartung hat als die meisten Tumorerkrankungen. Die Hälfte der Patienten stirbt innerhalb von drei bis vier Jahren nach

Zusammenfassung

Nintedanib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der den Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR), den Platelet-derived Growth Factor Receptor (PDGFR) und den Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) hemmt. Durch die Blockade dieser Rezeptoren werden intrazelluläre Signalwege modifiziert, die eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der idiopathischen Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) spielen.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib wurde in der Phase-II-Studie TOMORROW und in den beiden Phase-III-Studien INPULSIS-1 und -2 gezeigt. In allen drei Studien wurde die Krankheitsprogression, gemessen als jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC), durch Nintedanib signifikant verlangsamt. Die gepoolte Analyse der beiden INPULSIS-Studien zeigt eine Reduktion des jährlichen Verlusts der FVC gegenüber Plazebo um rund die Hälfte. Die jährliche Abnahme der FVC unter Nintedanib lag bei -113,6ml vs. -223,5ml unter Plazebo (Differenz: 109,9ml; 95% CI: 75,9–144,0; $p < 0,001$). Auch blieb ein signifikant höherer Prozentsatz an Patienten in der Nintedanib-Gruppe lungenfunktionell über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr weitgehend stabil, was als Abfall der FVC um ≤ 5 Prozentpunkte des Sollwerts definiert war. Die gepoolte Analyse der von einem verblindeten Expertenkomitee adjudizierten akuten IPF-Exazerbationen zeigte für Nintedanib im Vergleich zu Plazebo eine Reduktion um 68 Prozent (HR 0,32; 95% CI: 0,16–0,65; $p = 0,001$). Bezüglich Gesamtmortalität fand sich aufgrund der kleinen Fallzahl kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen, numerisch war das Mortalitätsrisiko jedoch unter Nintedanib 30 Prozent niedriger als unter Plazebo.

Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung in der Nintedanib-Gruppe war Diarrhoe, welche jedoch in der Mehrzahl der Fälle leicht bis moderat und gut beherrschbar war.

Diagnosestellung.³ Mit Nintedanib steht ein neuer Wirkstoff für die begrenzten Therapiemöglichkeiten bei IPF zur Verfügung, der die Progression der Erkrankung verlangsamen sowie das Risiko für akute Exazerbationen signifikant reduzieren kann. Nintedanib ist in der Regel gut verträglich. Als häufigste Nebenwirkung tritt Diarrhoe auf, welche jedoch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gut in den Griff zu kriegen ist.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Pohl
Abteilung für Atmungs- und
Lungenkrankheiten,
Krankenhaus Hietzing,
Wien

OA Dr. Hubert Koller
1. Interne Lungenabteilung,
SMZ Baumgartner Höhe/Otto-Wagner-Spital,
Wien

Referenzen

- 1 Raghu et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788–824
- 2 Behr, *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110:875–881
- 3 Behr et al., *Pneumologie* 2013; 67: 81–111
- 4 Maher et al., *Eur Respir Journal* 2007; 30:835–839
- 5 Hilberg et al., *Cancer Res* 2008; 68:4774–4482
- 6 Chaudhary et al., *Eur Respir J* 2007; 29:976–985;
- 7 Wollin et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 349:209–220
- 8 Richeldi et al., *N Engl J Med* 2011; 365:1079–1087
- 9 Jones et al., *Respir Med* 1991; 85 Suppl B:25–31
- 10 Richeldi et al., *Respir Med* 2014 108:1023–1030
- 11 Richeldi et al., *N Engl J Med* 2014; 370:2071–2082
- 12 Ley et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:431–440
- 13 Jegal et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:639–644
- 14 Zappala et al., *Eur Respir J* 2010; 35:830–836
- 15 du Bois et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:459–466
- 16 Collard et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:636–643

Ofev 100 mg Weichkapseln, **Ofev 150 mg** Weichkapseln. Ofev 100 mg Weichkapseln: **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Kapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Kapsel enthält 1,2 mg Phospholipide aus Sojabohnen. Ofev 150 mg Weichkapseln: **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Kapsel enthält 150 mg Nintedanib (als Esilat). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Kapsel enthält 1,8 mg Phospholipide aus Sojabohnen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Mittelkettige Triglyceride, Hartfett; Phospholipide aus Sojabohnen (E322). Kapselhülle: Gelatine; Glycerol (85 %); Titandioxid (E171); Eisen(III)-oxid (E172); Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Drucktinte: Schellack; Eisen(II,III)-oxid (E172); Propylenglycol (E1520). **Anwendungsbereiche:** Ofev wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja, oder gegen einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand der Fachkurzinformation:** Jänner 2015.

Impressum

Offenlegung nach § 25 Mediengesetz: Medizin Medien Austria GmbH. **DVR-Nr.:** 4007613 **Verlagsanschrift:** Forum Schönbrunn, Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/54 600-0, Fax: DW 50 611 **Geschäftsführer:** Thomas Zembacher **Prokuristin:** Pia Holzer **Unternehmensgegenstand der Medizin Medien GmbH:** Herausgabe, Verlag, Druck und Vertrieb von Zeitungen und Zeitschriften sowie sonstiger periodischer Druckschriften. Die Produktion und der Vertrieb von Videofilmen. Die Durchführung von Werbungen aller Art, insbesondere Inseratenwerbung (Anzeigenannahme), Plakatwerbung, Ton- und Bildwerbung, Reportagen, Ausarbeitung von Werbeplänen und alle sonstigen zur Förderung der Kundenwerbung dienenden Leistungen. **Gesellschafter der Medizin Medien GmbH:** Süddeutscher Verlag Hüthig Fachinformationen GmbH, München (100%). **Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig Fachinformationen GmbH:** Süddeutscher Verlag GmbH, München (94,68%) **Wesentliche Beteiligungen der Süddeutscher Verlag Hüthig Fachinformationen GmbH an Medienunternehmen (alles Fachverlage):** verlag moderne industrie GmbH, Landsberg (100%); Hüthig GmbH, Heidelberg (100%); Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Heidelberg (100%); Verlag Werben & Verkaufen GmbH, München (100%); Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH, Wiesbaden (100%); Medizin Medien Austria GmbH, Wien (100%); Swiss Professional Media AG, Basel (100%) **Chefredaktion:** Mag. Trude Just, Tel.: 01/54 600-611, E-Mail: just@medizinmedien.at **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout & DTP:** Johannes Spandl **Lektorat:** Heinz Javorsky **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die unterschiedliche geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Die gewählte männliche Form ist in diesem Sinne geschlechtsneutral zu verstehen. Herausgegeben mit freundlicher Unterstützung der Firma Boehringer