

# Erfahrungen und unterstützende Hinweise zur Anwendung von Nintedanib bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

## Expert Knowledge and Supporting Advice for the Clinical Use of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

### Autoren

J. Behr<sup>1</sup>, A. Günther<sup>2,3</sup>, M. Kreuter<sup>4</sup>, D. Koschel<sup>5</sup>, A. Prasse<sup>6,7</sup>, M. Pfeifer<sup>8</sup>, U. Costabel<sup>9</sup>

### Institute

- 1 Asklepios Fachkliniken München-Gauting und Medizinische Klinik V, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 2 Med. Klinik II, Klinische Forschergruppe „Lungenfibrose“, Universitätsklinikum Gießen und Marburg
- 3 Lungenfachklinik Waldhof-Elgershausen, Greifenstein
- 4 Zentrum für seltene und interstitielle Lungenkrankungen, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung
- 5 Abteilung Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig, Zentrum für Pneumologie, Allergologie, Beatmungsmedizin und Thoraxchirurgie
- 6 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover und Deutsches Zentrum für Lungenforschung BREATH
- 7 Fraunhofer Institut ITEM Hannover
- 8 Zentrum für Pneumologie, Klinik Donaustauf
- 9 Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Essen

eingereicht 29.3.2017

akzeptiert nach Revision 26.4.2017

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-109856> |

Online-Publikation: 3.8.2017 | *Pneumologie* 2017; 71: 567–579

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jürgen Behr, Asklepios Fachkliniken München-Gauting und Medizinische Klinik V, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting  
[Juergen.Behr@med.uni-muenchen.de](mailto:Juergen.Behr@med.uni-muenchen.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Im Oktober 2016 fand in Frankfurt auf Einladung von Boehringer Ingelheim ein Treffen deutscher IPF-Experten mit der Zielsetzung statt, praxisrelevante Aspekte der Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) mit Nintedanib zu

erörtern und unterstützende Hilfestellungen für den klinischen Behandlungsalltag zu formulieren. Die resultierenden Hinweise dieses Dokumentes beschränken sich auf praktische Fragen und Erfahrungen zur Anwendung von Nintedanib bei IPF. Die Wahl des Medikaments bei Vorliegen verschiedener Therapieoptionen wurde hier nicht diskutiert. Hierzu verweisen die teilnehmenden Experten auf die aktuellen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der IPF. Die Teilnehmer diskutierten anhand von 10 Themenbereichen ein umfassendes Spektrum klinischer Fragestellungen einer IPF-Behandlung mit Nintedanib. Hierzu zählten u. a. patientenbezogene Aspekte bei Therapiebeginn, die Behandlung antikoagulierter IPF-Patienten und der Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Nintedanib (z. B. gastrointestinale Nebenwirkungen, Leberenzym-erhöhungen).

Weiterhin erörterten die Experten Therapiemaßnahmen unter fortschreitender Krankheitsprogression des IPF-Patienten, klinische Umstände, die einen Therapieabbruch mit Nintedanib rechtfertigen, sowie therapeutische Handlungsoptionen bei akuter Exazerbation oder schwerer Infektion. Abschließend diskutierten die Teilnehmer die Vorgehensweise vor/nach elektiven Eingriffen (z. B. Lungentransplantation) unter Therapie mit Nintedanib und die gegenwärtige Evidenz für den Einsatz einer antifibrotischen Kombinationstherapie bei IPF-Patienten.

In die zu jedem Themenbereich formulierten Hinweise einer IPF-Therapie mit Nintedanib ist die publizierte Evidenz aus klinischen Studien eingeflossen. Bei unzureichender oder fehlender Datenlage haben die Experten auf Grundlage eigener klinischer Erfahrungen und Einschätzungen Empfehlungen formuliert.

### ABSTRACT

In October 2016, a group of German IPF experts were invited by Boehringer Ingelheim to meet in Frankfurt with the aim, (a) to discuss relevant aspects of the management and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) using nintedanib; and, (b) to provide supportive advice for daily clinical practice with nintedanib. The resulting information compiled in this document is confined to practical issues regarding the use of nintedanib in patients with IPF. Where different therapeutic options were available, the choice of IPF medication was not discussed and the experts alluded

to current guidelines for the diagnosis and treatment of IPF. The participants discussed a comprehensive spectrum of clinical questions related to 10 different topics, including patient-related aspects at initiation of IPF therapy, the treatment of anticoagulated IPF patients, and the handling of nintedanib-related adverse events such as gastrointestinal side effects and elevated liver enzymes. In addition, the experts evaluated therapeutic options for IPF patients with continuous disease progression, clinical scenarios that justify discontinuation of nintedanib treatment, and therapeutic

options for IPF patients with an acute exacerbation or severe infection. Finally, the participants discussed the handling of nintedanib before/after elective surgical intervention (e.g. lung transplantation) and the current evidence for antifibrotic combination therapy in patients with IPF. For each topic discussed, the resulting information incorporates published evidence from clinical trials. In case of insufficient or lacking evidence, the experts have formulated recommendations based on their personal clinical experience and evaluation.

## Grundsätze – Entscheidungsgrundlagen für die Therapie von IPF Patienten

Evidenzbasierte Leitlinien fassen die publizierte Studienlage zusammen und leiten daraus systematisch Behandlungsempfehlungen ab [1–3]. Bei unzureichender Studienlage können Expertenmeinungen die Empfehlungen evidenzbasierter Leitlinien sinnvoll ergänzen, indem sie Unterstützung und Orientierungshilfen zu offenen Fragen der optimierten Patientenversorgung bieten [4]. Ziel dieses Artikels ist es, unterstützende Hinweise für eine antifibrotische Behandlung mit Nintedanib bei Patienten mit idiopathischer Lungenerkrankung (IPF) zu geben.

Die folgenden Aussagen (I–IV) sind nur gültig für Patienten, deren IPF-Diagnose nach den ATS/ERS/JRS/ALAT-Kriterien gestellt wurde [1–3].

- I. Die idiopathische Lungenerkrankung (IPF) ist charakterisiert durch einen progredienten Verlauf, der sich durch einen messbaren Verlust an Lungenvolumen äußert (gemessen als Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC) im zeitlichen Verlauf) [1, 5]. Für unbehandelte (bzw. Placebo-behandelte) IPF-Patienten wurde der jährliche Verlust an FVC in mehreren unterschiedlichen Studienpopulationen mit 200–250 ml festgestellt, was in etwa dem 6- bis 10-Fachen des FVC-Verlustes einer lungengesunden Kontrollpopulation entspricht [5].
- II. Der Verlust an FVC ist mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert [5, 6], die FVC kann daher als Surrogatmarker für die Mortalität betrachtet werden und hat sich als primärer Endpunkt in klinischen Studien zur IPF etabliert [7].
- III. Der individuelle Krankheitsverlauf kann bei IPF-Patienten erheblich variieren und ist im Einzelfall schlecht vorhersagbar [8–12]. Insbesondere ist ein 10%iger FVC-Abfall innerhalb von 6–12 Monaten zwar mit einer 4–8-fach erhöhten Mortalität assoziiert, aber nicht unbedingt zwingend mit einem weiteren FVC-Verlust [12–14]. Insgesamt 5–15% erleiden jährlich eine akute Exazerbation oder versterben [15, 16].
- IV. Die akute Exazerbation (definiert als akute, klinisch signifikante respiratorische Verschlechterung) stellt eine dramatische und lebensbedrohliche Komplikation der IPF dar [2]. Akute Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erfordern, führen in ca. 50% innerhalb von 3 Monaten zum Tod [17], innerhalb eines Jahres versterben ca. 80–90% dieser IPF-

Patienten [18, 19]. Aufgrund der hohen assoziierten Mortalität kann eine frühzeitige Erkennung akuter Exazerbationen bedeutsam sein. Die kürzlich erweiterte Definition akuter Exazerbationen der IPF umfasst nun sowohl Ereignisse unbekannter als auch Ereignisse mit bekannter Ursache [19].

## Nintedanib – Eigenschaften und Wirkungsweise

Mit Nintedanib steht zur Behandlung der idiopathischen Lungenerkrankung ein neuartiges Medikament zur Verfügung, welches Einfluss auf die Fibrosierungsreaktion der Lunge nimmt und dadurch eine Verlangsamung der Krankheitsprogression ermöglicht [20]. Nintedanib ist ein niedermolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der die Rezeptortyrosinkinasen von (1) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), (2) Platelet Derived Growth Factor (PDGF), und (3) Fibroblast Growth Factor (FGF) inhibiert. Durch Blockade der Phosphorylierungsfunktion dieser Rezeptoren unterbindet Nintedanib deren intrazellulären Signalwege, die für die Proliferation, Migration und Transformation von Fibroblasten und Myofibroblasten bedeutsam sind [21].

## Was sollte bei einer Behandlung mit Nintedanib bedacht werden?

Zentrales Ziel der Therapie der idiopathischen Lungenerkrankung mit Nintedanib ist der Erhalt der Lungenfunktion und damit der Lebensqualität, verbunden mit der Fähigkeit der Patienten, ihren Alltag so lange wie möglich selbständig zu bewältigen. In Bezug auf die weiteren Grundsätze der Therapie der IPF verweisen wir auf die (inter-)nationalen Leitlinien [1–3].

### 1 Welche patientenbezogenen Aspekte sind bei Therapiebeginn mit Nintedanib relevant?

#### Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus den zulassungsorientierten Studien von Nintedanib

Die klinischen Studien zu Nintedanib bei IPF schlossen ein breites Spektrum von nach Leitlinie diagnostizierten IPF-Patienten ein, einschließlich Patienten mit erhaltener/normaler FVC, HRCT-Befundmustern einer „möglichen UIP“ und begleitendem Emphysem. Patienten mit einer Ausgangs-FVC <50% des

Sollwerts waren jedoch ausgeschlossen, sodass für diese Gruppe bislang keine Placebo-kontrollierten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vorliegen [15, 22]. Der therapeutische Effekt von Nintedanib bei IPF erscheint in allen bislang untersuchten Subgruppen konsistent (präspezifizierte und post hoc-Analysen) [23, 27].

Therapiestudien mit Nintedanib haben gezeigt, dass (1) der jährliche Abfall der FVC im Placebo-Arm in einem breiten Spektrum der Ausgangswerte (FVC  $\geq$  50%; FVC  $\geq$  70%; FVC  $\geq$  90%) reproduzierbar bei ca. 200 ml liegt und dass (2) Nintedanib diese Progressionsrate in allen Fällen durchschnittlich um ca. 50% reduziert [15, 22, 25, 28]. Diese Befunde verdeutlichen, dass bei IPF-Patienten auch bei erhaltener FVC bereits ein IPF-typischer FVC-Verlust einsetzt, der durch Einsatz von Nintedanib effektiv halbiert werden kann (auf Populationsebene).

Subgruppenanalysen zur begleitenden Gabe von Bronchodilatoren, Antazida, Corticosteroiden oder Statinen mit Nintedanib ergaben keine Anhaltspunkte für nachteilige Effekte solcher Kombinationen [23, 29–31].

### Empfehlungen zum Therapiebeginn mit Nintedanib

Die Therapie mit Nintedanib ist in Europa von der EMA für alle Schweregrade der IPF zugelassen. Auf Basis der Erfahrungen der teilnehmenden Experten profitieren auch IPF-Patienten mit noch normaler Vitalkapazität von einer Behandlung mit Nintedanib hinsichtlich der Krankheitsprogression. Dies wird durch post hoc-Analysen aus den Zulassungsstudien unterstützt. Nach Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen der Therapie und unter Berücksichtigung der gültigen Leitlinie und individueller Faktoren empfehlen wir daher auch diesen Patienten mit IPF mehrheitlich eine antifibrotische Therapie.

Bei der Therapie mit Nintedanib sollten potenzielle Interaktionen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden (s. a. Fachinformation). Die Biotransformation von Nintedanib erfolgt nur geringfügig über CYP-Stoffwechselwege, Arzneimittelinteraktionen auf Basis des CYP-Metabolismus sind deshalb unwahrscheinlich. Nintedanib ist ein Substrat des P-Glykoproteintransporters (P-gp), der Abbau erfolgt über die Leber. Eine gleichzeitige Einnahme von starken P-gp-Inhibitoren kann zu einer Erhöhung des Nintedanib-Plasmaspiegels führen, eine gleichzeitige Gabe von P-gp-Induktoren dagegen zu einer Absenkung des Nintedanib-Plasmaspiegels (s. a. ► **Tab. 1**) [32].

#### FAZIT

- Es wurden bislang keine Hinweise auf Wirksamkeitsunterschiede von Nintedanib in verschiedenen Subkategorien von IPF-Patientenpopulationen identifiziert.
- Nach Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen der Therapie und unter Berücksichtigung individueller Faktoren kann deshalb geeigneten IPF-Patienten eine Therapie mit Nintedanib als eine Option einer antifibrotischen Therapie empfohlen werden.

► **Tab. 1** Potenzielle Arzneimittelinteraktionen mit Nintedanib (Auswahl) [32].

P-gp-Inhibitoren	P-gp-Induktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ketoconazol</li> <li>▪ Erythromycin</li> <li>▪ Ciclosporin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rifampicin</li> <li>▪ Carbamazepin</li> <li>▪ Phenytoin</li> <li>▪ Johanniskraut</li> </ul>

Die Biotransformation von Nintedanib erfolgt nur geringfügig über CYP-Stoffwechselwege, Arzneimittelinteraktionen auf Basis des CYP-Metabolismus sind deshalb unwahrscheinlich.  
P-gp = P-Glykoproteintransporter

## 2 Wie sollen antikoagulierte Patienten und Patienten mit Komorbiditäten mit Nintedanib behandelt werden?

### Evidenzlage zum Blutungsrisiko unter Therapie mit Nintedanib

In den INPULSIS-Studien war der Anteil von Patienten mit Blutungsereignissen unter Nintedanib geringfügig höher (10,3%) als im Placebo-Arm (7,8%), die Häufigkeit schwerer Blutungskomplikationen war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Placebo: 1,4% vs. Nintedanib: 1,3%) [32]. Jedoch waren in INPULSIS IPF-Patienten mit bekannter Blutungsneigung bzw. Patienten unter therapeutischer Antikoagulation und/oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung ausgeschlossen. In seltenen Fällen wurde über ein Auftreten einer Thrombozytopenie unter Therapie mit Nintedanib berichtet.

IPF-Patienten unter Dauertherapie mit niedrig dosiertem Heparin oder sekundär prophylaktischer antithrombozytärer Therapie (z. B. Azetylsalizylsäure/ASS bis 325 mg/Tag, 75 mg/Tag Clopidogrel [Monotherapie] oder äquivalent) konnten in die INPULSIS-Zulassungsstudien eingeschlossen werden [15]. Bei solchen Patienten wurde in INPULSIS keine erhöhte Blutungshäufigkeit beobachtet.

In onkologischen Studien wurde unter Therapie mit Nintedanib ebenfalls keine signifikant erhöhte Blutungsneigung beobachtet [33–36]. Allerdings waren in den klinischen Studien Patienten mit bekannter Blutungsneigung bzw. Patienten unter therapeutischer Antikoagulation ebenfalls ausgeschlossen.

Daten einer einjährigen Anwendungsbeobachtung bei mehr als 6700 amerikanischen IPF-Patienten, die mit Nintedanib behandelt wurden, bestätigten das in den Zulassungsstudien gezeigte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Nintedanib (Abstract ATS 2016) [37]. Insbesondere wurde hier im klinischen Versorgungsalltag keine Zunahme von Blutungsereignissen beobachtet.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass für das Blutungsrisiko nachfolgend aufgeführter Patientengruppen unter Nintedanib keine belastbaren Daten aus klinischen Studien vorliegen: (1) Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder angeborener bzw. erworbener Blutungsneigung; (2) Patienten unter therapeutischer Antikoagulation; (3) Patienten mit dualer Hemmung der Thrombozytenaggregation.

## Empfehlungen zur Therapie mit Nintedanib bei IPF-Patienten unter therapeutischer Antikoagulation

Grundsätzlich besteht für antikoagulierte Patienten keine Kontraindikation für Nintedanib, in der Fachinformation werden jedoch einschränkende Hinweise formuliert: Bei Fehlen einer therapeutischen Alternative sollten diese Patienten nur dann mit Nintedanib behandelt werden, wenn der voraussichtliche therapeutische Nutzen das mögliche Risiko überwiegt [32].

Eine Therapie mit Nintedanib kann bei antikoagulierten Patienten im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Erwägung gezogen werden, falls keine therapeutische Alternative verfügbar ist. Hierbei sollte der Patient umfassend über potenzielle Blutungsrisiken aufgeklärt werden. Im Falle einer positiven Therapieentscheidung sollte unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten unbedingt ein regelmäßiges Gerinnungsmonitoring (INR) durchgeführt werden. Das häufigste beobachtete Blutungsereignis bei antikoagulierten IPF-Patienten war Epistaxis [38].

Komorbiditäten treten bei Patienten mit IPF sehr häufig auf und können einen relevanten Einfluss auf die Krankheitsprognose der IPF und Behandlungsentscheidungen haben [39, 40]. Bei Auftreten neuer, prognoselimitierender Erkrankungen (z. B. Lungenkrebs) unter Therapie mit Nintedanib empfehlen wir, das weitere therapeutische Vorgehen im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz festzulegen. Für weitere Detailinformationen zu relevanten Begleiterkrankungen bei IPF-Patienten wird auf die Fachinformation verwiesen [32].

### FAZIT

- Für die Behandlung von antikoagulierten Patienten mit Nintedanib besteht keine Kontraindikation, eine Nintedanib-Behandlung kann bei Fehlen einer therapeutischen Alternative und nach Aufklärung des Patienten im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abschätzung in Erwägung gezogen werden.
- Bei neu auftretenden, prognoselimitierenden Erkrankungen unter Therapie mit Nintedanib sollte das weitere therapeutische Vorgehen im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz festgelegt werden.

## 3 Wie sollen gastrointestinale UAW unter Therapie mit Nintedanib behandelt werden?

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UEs) aus den Zulassungsstudien zu Nintedanib sind in ► **Tab. 2** aufgeführt. Unter Therapie mit Nintedanib sind Diarrhoe und andere gastrointestinale (GI) Beschwerden die führenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) [38].

### Diarrhoe unter Therapie mit Nintedanib (Daten aus INPULSIS 1/2)

In den beiden INPULSIS-Studien stellte die Diarrhoe die häufigste Nebenwirkung unter einer Therapie mit Nintedanib dar (62,4% vs. 18,4% unter Placebo). Die Mehrheit dieser Ereignisse wurde in den ersten 90 Behandlungstagen beobachtet, Diar-

► **Tab. 2** Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs) in den INPULSIS-Studien 1/2 modifiziert nach [38].

Ereignisse	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)
alle UEs	95,5%	89,6%
häufigste UEs		
▪ Diarrhoe	62,4%	18,4%
▪ Übelkeit	24,5%	6,6%
▪ Nasopharyngitis	13,6%	16,1%
▪ Husten	13,3%	13,5%
▪ Erbrechen	11,6%	2,6%
▪ Appetitverlust	10,7%	5,7%
▪ Bronchitis	10,5%	10,6%
▪ Progression der IPF	10,0%	14,4%
▪ Atemnot	7,7%	11,3%

► **Tab. 3** Intensität von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) [41].

<b>leicht</b>	wahrnehmbare Anzeichen oder Symptome, gut zu tolerieren
<b>moderat</b>	Beschwerden, die zu einer Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten führen
<b>schwer</b>	schwere Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten oder Unfähigkeit zu arbeiten

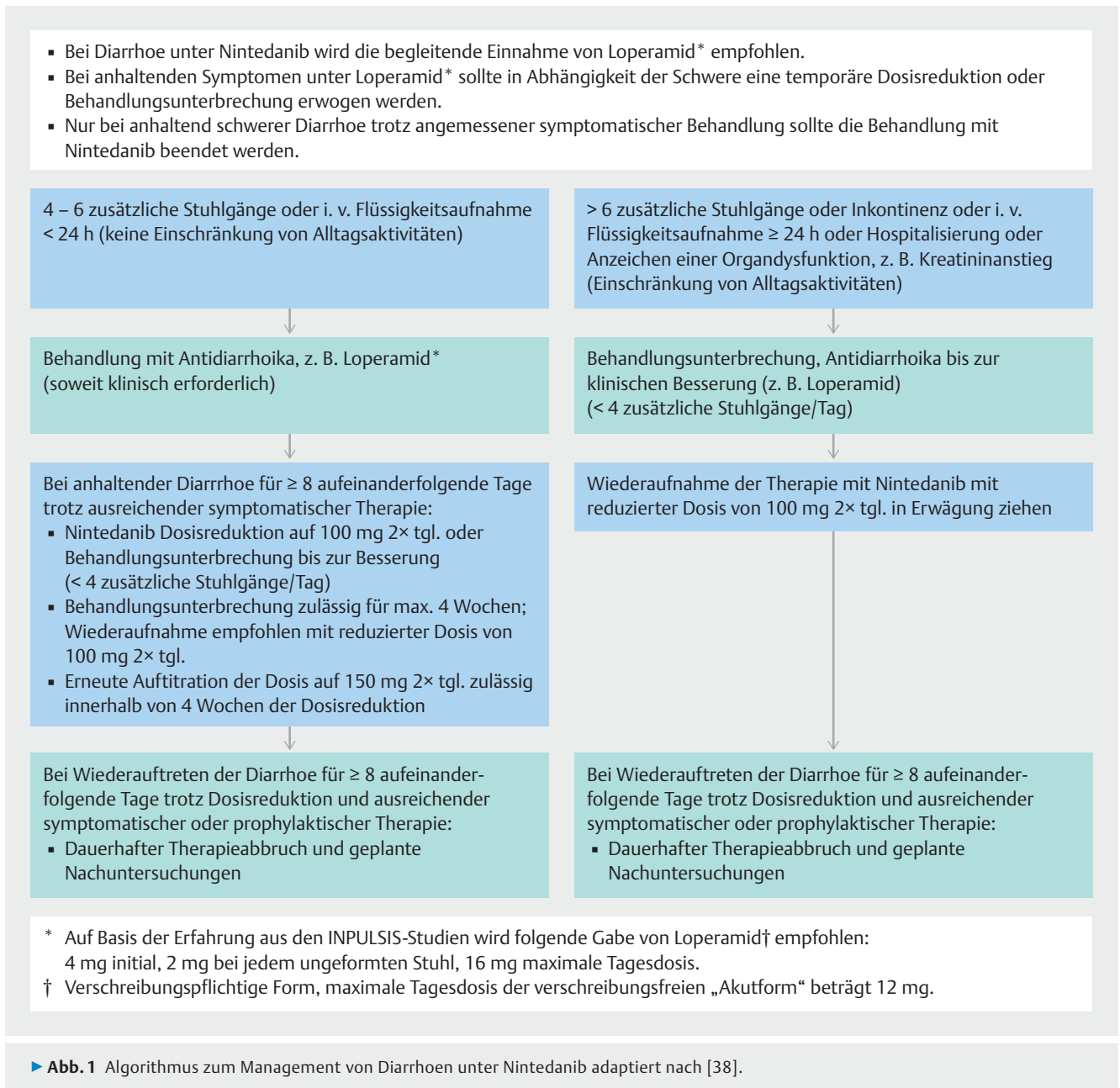
rhoen im späteren Behandlungsverlauf wurden jedoch ebenfalls beschrieben. Die meisten Diarrhoen wurden als leichte oder moderate Ereignisse (56,8%, bzw. 37,7%) eingestuft, schwere Ereignisse traten nur selten (5,3%) auf [38]. (s. a. ► **Tab. 3** zur Definition der Intensität von unerwünschten Arzneimittelwirkungen)

Die meisten IPF-Patienten mit Diarrhoe (60,3%) hatten unter Nintedanib nur eine Episode, 26,4% zwei Episoden, der Rest  $\geq 3$  Episoden. In den INPULSIS-Studien erhielten 55,3% der Patienten mit Diarrhoe unter Nintedanib Antidiarrhoika (i. d. R. Loperamid), im Vergleich 25,6% unter Placebo. Aufgrund von Diarrhoen mussten in den INPULSIS-Studien 4,4% der Patienten die Therapie mit Nintedanib dauerhaft beenden, bei 10,7% erfolgte deshalb eine permanente Dosisreduktion [38].

### Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhoe

Nach übereinstimmenden Erfahrungen der Experten sind Diarrhoen bzw. gastrointestinale Nebenwirkungen unter Nintedanib im Behandlungsalltag in der Regel gut zu beherrschen und führen nur in wenigen Fällen zu Änderungen oder Abbruch der Therapie (s. a. Abschnitte 5 und 7).

Bei leichter Diarrhoe (kein Einfluss auf Alltagsaktivitäten) ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Wir empfehlen auf Basis der Erfahrungen aus INPULSIS die Einnahme von Lope-



ramid (erhältlich als verschreibungspflichtige und -freie Form „Loperamid Akut“; empfohlene Gabe von Loperamid: 4 mg initial, 2 mg bei jedem ungeformten Stuhl, 16 mg maximale Tagesdosis). Es bestehen keine Bedenken gegen eine Dauertherapie mit Loperamid. Für andere Antidiarrhoika liegen uns keine hinreichenden Erfahrungen vor (s. a. ► **Abb. 1**).

Hält eine leichte Diarrhoe trotz ausreichender Gabe von Loperamid 8 Tage oder länger an, so sollte eine Dosisreduktion von Nintedanib auf 100 mg 2× täglich oder eine temporäre Behandlungsunterbrechung in Erwägung gezogen werden. Nach Behandlungsunterbrechung empfehlen wir zunächst eine Wiederaufnahme von Nintedanib in reduzierter Dosis, nach einwöchiger Verträglichkeit die Einnahme der vollen Dosis unter regelmäßig klinischer Kontrolle.

Bei schwerer Diarrhoe sollte die Therapie mit Nintedanib pausiert werden, alle anderen empfohlenen Maßnahmen sind wie zuvor beschrieben.

Bei anhaltend leichter Diarrhoe (z. B. Stuhlgang > 2× täglich über das gewohnte Maß hinaus) sollte mit dem Patienten besprochen werden, dass diese Symptomatik auch langfristig im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung einer andauernden Therapie mit Nintedanib toleriert werden kann und die Entscheidung zur Fortführung der Therapie gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden.

Bei anhaltend schwerer Diarrhoe trotz symptomatischer Behandlung sollte die Therapie mit Nintedanib beendet werden und über Therapiealternativen diskutiert werden.

In ► **Abb. 1** sind die Behandlungsempfehlungen bei Auftreten von Diarrhoen unter Nintedanib zusammengefasst.



## Übelkeit und Erbrechen unter Therapie mit Nintedanib (Daten aus INPULSIS 1/2)

Übelkeit wurde bei 24,5% (vs. 6,6% Placebo), Erbrechen bei 11,6% (vs. 2,6% Placebo) der Patienten unter Nintedanib in den INPULSIS-Studien beobachtet. Die Übelkeit trat meist früh nach Therapiebeginn auf, das Erstauftreten von Erbrechen hatte keinen Bezug zum Behandlungsbeginn. Die meisten dieser Ereignisse waren von leichter bis moderater Intensität. Übelkeit führte bei 2,0% der Patienten, Erbrechen bei 0,8% der Patienten zu einem Behandlungsabbruch [38].

## Empfehlungen zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen unter Nintedanib

Bei Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter Therapie mit Nintedanib sollten die Ernährungsgewohnheiten des Patienten hinterfragt und eventuell eine Diätanpassung vorgenommen werden. Ein signifikanter, Nintedanib-induzierter Gewichtsverlust aufgrund Appetitlosigkeit sollte soweit wie möglich durch Diätanpassung mit hochkalorischer Nahrung vermieden werden.

Gegebenenfalls kann eine antiemetische Therapie, z. B. mit Metoclopramid (MCP), verabreicht werden.

Bei fortdauernden Symptomen empfehlen wir, eine Dosisreduktion von Nintedanib auf 100 mg 2 × täglich, bei anhaltend schweren Symptomen auch eine Therapieunterbrechung und ggf. Wiederaufnahme mit reduzierter (100 mg 2 × täglich) oder voller Dosis (150 mg 2 × täglich) in Erwägung zu ziehen (andere Ursachen von Übelkeit und Erbrechen sind auszuschließen).

### FAZIT

- Gastrointestinale Nebenwirkungen unter Therapie mit Nintedanib sind in der Praxis allgemein gut handhabbar (ggf. Diätanpassungen, symptomatische Begleittherapie wie Loperamid).
- Halten die Symptome unter adäquater Begleittherapie an, so sollte in Abhängigkeit von der Symptomschwere eine temporäre Dosisreduktion oder temporäre Behandlungsunterbrechung in Erwägung gezogen werden.

## 4 Wie sollen Leberenzym erhöhungen unter Therapie mit Nintedanib behandelt werden?

### Leberenzym erhöhungen unter Therapie mit Nintedanib (Daten aus INPULSIS 1/2)

Erhöhte Leberenzymwerte wurden bei 13,6% der Patienten unter Therapie mit Nintedanib in den INPULSIS-Studien berichtet [32]. Die Erhöhungen der Leberenzyme waren generell reversibel und nicht mit einer klinisch manifesten Lebererkrankung assoziiert. Auch in der Nachzulassungsphase wurden milde und reversible medikamenteninduzierte Leberschädigungen beobachtet. Bei 5,0% der Nintedanib-behandelten Patienten trat eine Erhöhung der AST und/oder ALT auf über das Dreifache des oberen Normwertes (ON) auf. Erhöhte Werte der alkalischen

Phosphatase bzw. des Gesamtbilirubins auf über das 1,5-Fache des ON wurden bei 5,8% bzw. 2,4% der Patienten beobachtet [38].

## Empfehlungen zur Behandlung von Leberenzym erhöhungen

Die Empfehlung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA lautet, die Leberenzyme vor Behandlungsbeginn, während der ersten drei Behandlungsmonate monatlich und anschließend vierteljährlich zu untersuchen [27]. Wir teilen diese Empfehlung mehrheitlich. Nach Expertenerfahrung treten Leberenzym erhöhungen bei Komedikation und bei Frauen mit geringem Körpergewicht (<60 kg) häufiger auf.

Bei Transaminasenerhöhungen auf über das Dreifache des oberen Normwertes (ON) empfehlen wir eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie, gefolgt von engmaschiger Überwachung (► **Abb. 2**). Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann die Behandlung wieder begonnen werden, entweder in voller Dosis (150 mg 2 × täglich) oder zunächst in reduzierter Dosis (100 mg 2 × täglich), mit anschließender Erhöhung auf die volle Dosis unter regelmäßiger Transaminasenkontrolle mindestens analog zum Therapiestart.

Bei jeder Erhöhung von Leberwerten auf mehr als das Achtfache des oberen Normwertes oder bei klinischen Zeichen oder Symptomen einer Leberschädigung, z. B. Gelbsucht (z. B. Bilirubin > 1,5 ON), sollte Nintedanib abgesetzt werden und andere Ursachen der Leberenzym erhöhung abgeklärt werden.

Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) sollten mit der reduzierten Nintedanib-Dosis (100 mg 2 × täglich) behandelt werden [32]. Bei Patienten mit stärkerer Einschränkung der Leberfunktion (Child Pugh B und C) wird der Einsatz von Nintedanib nicht empfohlen [32].

In ► **Abb. 2** sind die Behandlungsempfehlungen bei Auftreten von Leberenzym erhöhungen unter Nintedanib zusammengefasst.

### FAZIT

- Leberenzymwerte sollten vor Therapiebeginn mit Nintedanib im ersten Behandlungsquartal vierwöchentlich und anschließend periodisch (ca. alle 3 Monate), oder wenn klinisch indiziert, geprüft werden.
- Bei Transaminasenerhöhung  $\geq 3 \times$  ON wird eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie empfohlen, gefolgt von einer engmaschigen Überwachung.
- Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann die Behandlung mit Nintedanib je nach maximalem Transaminasenwert in reduzierter Dosis wieder begonnen werden, mit evtl. anschließender Erhöhung auf die volle Dosis unter regelmäßiger Transaminasenkontrolle.

- Bei Transaminasenerhöhung  $\geq 3 \times \text{ON}$  wird eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Therapie mit Nintedanib empfohlen, gefolgt von einer engmaschigen Überwachung.
- Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann die Behandlung mit Nintedanib wiederaufgenommen werden, entweder in voller Dosis oder zunächst in reduzierter Dosis mit anschließender Erhöhung auf die volle Dosis.
- Bei Transaminasenerhöhung  $\geq 8 \times \text{ON}$ , dauerhaften Werten  $\geq 3 \times \text{ON}$ , oder Anzeichen einer schweren Leberschädigung sollte die Behandlung mit Nintedanib dauerhaft beendet werden.



\* Definiert als Anstieg von Leber-Transaminasen (AST/ALT)  $\geq 3 \times \text{ON}$ , zusätzlich 1) Gesamt-Bilirubin  $> 1,5 \text{ ON}$ ; oder 2) INR  $> 1,5$ ; oder 3) Auftreten von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen oder Bauchspannung, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophil-Werte  $> 5 \%$  Gesamt

ON = oberer Normwert

► **Abb. 2** Algorithmus zum Management von Leberenzym erhöhungen unter Nintedanib adaptiert nach [38].

## 5 Wie soll nach Dosisreduktion oder -unterbrechung infolge UAW unter Nintedanib vorgegangen werden?

Wie unter Abschnitt 3 erwähnt zählen gastrointestinale Beschwerden zu den häufigsten UAWs unter Therapie mit Nintedanib (s. a. ► **Tab. 2**). Art und Schwere der UAWs stellen die zentralen Kriterien im Hinblick auf weiterführende Therapieentscheidungen mit Nintedanib dar. Hier stehen ggf. die Optionen (1) Dosisreduktion, (2) temporäre Behandlungsunterbrechung oder (3) Behandlungsabbruch zur Verfügung. Nachfolgend werden die Erfahrungen zum Thema aus den INPULSIS-Studien zusammengefasst.

### Temporäre Dosisreduktionen von Nintedanib

Aufgrund von UAWs wurde bei 27,9% der Patienten unter Nintedanib eine Dosisreduktion vorgenommen (3,8% unter Placebo). In den allermeisten Fällen (25,5% aller Patienten) war die Dosisreduktion einmalig, bei 2,0% zweimalig und bei 0,3% mehr als zweimalig [38].

Im zeitlichen Verlauf der Therapie unter Nintedanib waren die Dosisreduktionen relativ gleichmäßig verteilt, es wurden keine auffälligen Häufungen in frühen oder späten Therapiestadien beobachtet [38].

### Temporäre Behandlungsunterbrechungen von Nintedanib

Behandlungsunterbrechungen aufgrund von UAWs wurden bei 23,7% der Patienten unter Nintedanib vorgenommen (9,9% unter Placebo). Bei der großen Mehrheit der Patienten (17,7% aller Patienten) wurde die Therapie mit Nintedanib einmalig unterbrochen, bei 4,7% zweimalig und bei 1,3% mehr als zweimalig [38].

Ähnlich wie bei den Dosisreduktionen war auch bei den Therapieunterbrechungen keine auffällige Häufung in frühen oder späten Behandlungsstadien unter Nintedanib zu beobachten [38].

### Permanente Dosisreduktion von Nintedanib und Therapieabbruch

In den INPULSIS-Studien führten UAWs unter Nintedanib bei 15,8% der Patienten zu einer permanenten Dosisreduktion (0,5% unter Placebo) und bei 19,3% aller Patienten zu einem Therapieabbruch. 78,6% der behandelten Patienten konnten die Therapie trotz Diarrhoe oder Übelkeit mit Nintedanib 150 mg 2 × täglich fortsetzen [38].

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Diarrhoe (4,4%), Übelkeit (2,0%), Progression der IPF (2,0%) oder Appetitverlust (1,4%) [38].

### Zusammenfassung der Erfahrungen aus INPULSIS 1/2

UAWs, die zur Dosisreduktion von Nintedanib führen, können auch nach längerer Behandlungsdauer auftreten, häufig ist eine Dosisreduktion nur einmalig erforderlich.

Gleiches gilt für Behandlungsunterbrechungen, die dann in der Mehrzahl der Fälle (53,6%) entweder zu einer Dosisreduktion führen, oder aber zu einer Beibehaltung der Dosis (45,7%) von Nintedanib führen [38].

UAW-bedingte Dosisreduktionen oder temporäre Unterbrechungen scheinen nicht zu einer signifikanten Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit von Nintedanib zu führen [38, 42]. Dauerhafte Therapieabbrüche sind seltener und werden meist durch gastrointestinale UAWs ausgelöst.

### Empfehlungen zum Management von Dosisreduktionen/Behandlungsunterbrechungen unter Nintedanib

Nach übereinstimmenden Erfahrungen der Experten erscheinen Dosisreduktionen oder Behandlungsunterbrechungen unter Nintedanib im Behandlungsalltag seltener erforderlich zu sein, als die Daten in den INPULSIS-Studien vermuten lassen.

Generell sollten IPF-Patienten unter kritischer Würdigung von UAWs möglichst mit Nintedanib 150 mg 2 × täglich behandelt werden, da hierfür die beste Evidenz zur Wirksamkeit aus klinischen Studien vorliegt.

Bei UAWs mit moderater Ausprägung (s. a. ► **Tab. 3**) erscheint primär eine temporäre Behandlungsunterbrechung mit/ohne nachfolgender Dosisreduktion angezeigt, mit dem Ziel, die Behandlung mit Nintedanib in der ursprünglichen oder ggf. reduzierten Dosis nach Abklingen der Symptome wiederaufzunehmen.

Auch bei mehrfachen UAWs im zeitlichen Verlauf sollte in Abhängigkeit von der Schwere der Symptome eine Behandlungsunterbrechung als primäre Reaktion in Betracht gezogen werden, mit anschließender Wiederaufnahme der Nintedanib-Therapie mit/ohne Dosisreduktion.

Bezüglich der Dosierung von Nintedanib bei Wiederaufnahme der Therapie gibt es nach Erfahrungen der Expertenrunde kein einheitliches klinisches Vorgehen. Wir empfehlen deshalb eine individuelle Vorgehensweise, evtl. auch den Versuch eines erneuten Hochtitrierens von Nintedanib. Eine schrittweise Erhöhung der Nintedanibdosis bei Wiederaufnahme kann aus rein psychologischen Gründen hilfreich sein, der Patient fasst so leichter wieder Zutrauen in die künftige Verträglichkeit der Therapie.

Die o. g. Aussagen zur Dosierung von Nintedanib bei Wiederaufnahme der Therapie stehen unter dem Vorbehalt einer erkennbaren individuellen Wirksamkeit von Nintedanib. Eine solche kann im Einzelfall vorliegen, obwohl eine Abnahme der Vitalkapazität dokumentiert wird. (s. a. Abschnitt 6).

#### FAZIT

- IPF-Patienten sollten, wenn möglich, unter kritischer Würdigung von UAWs mit der vollen Dosis Nintedanib (150 mg 2 × täglich) behandelt werden.
- Bei anhaltenden UAWs trotz symptomatischer Begleittherapie wird eine Dosisreduktion und/oder Behandlungsunterbrechung empfohlen, mit dem Ziel, nach Abklingen der Symptome die Behandlung mit Nintedanib in der ursprünglichen oder ggf. reduzierten Dosis wiederaufzunehmen.
- Hinsichtlich der Dosierung von Nintedanib bei Wiederaufnahme der Therapie wird eine individuelle Vorgehensweise empfohlen.



## 6 Was ist zu bedenken, wenn sich IPF-Patienten unter Therapie mit Nintedanib verschlechtern?

### Daten zur Krankheitsprogression unter Nintedanib aus INPULSIS 1/2

Die positiven Ergebnisse der Zulassungsstudien INPULSIS 1/2 wurden erzielt, ohne dass die Therapie im Individualfall bei messbarem Abfall der Lungenfunktion modifiziert wurde. Die Patienten blieben also in dem Therapiearm, in den sie randomisiert wurden (Verum oder Placebo). Es liegen inzwischen auch Daten aus der Verlängerungsstudie INPULSIS-ON vor, die bei Patienten mit einer Ausgangs FVC < 50 % ähnliche Progressionsraten unter Therapie und eine vergleichbare Verträglichkeit zeigen wie für Patienten mit einer Ausgangs FVC  $\geq$  50 % [28].

Eine post hoc-Analyse gepoolter Patientendaten aus INPULSIS 1/2 bestätigte die Beobachtung unabhängiger Studien, dass sich der FVC-Verlauf eines Patienten nicht als prognostischer Marker für den weiteren Krankheitsverlauf eignet (Abstract ERS 2016) [12 – 14]. Bei Fehlen einer therapeutischen Alternative könnte also trotz eines Abfalls der FVC die Fortführung einer Therapie mit Nintedanib im Einzelfall sinnvoll sein (diese Aussage wird durch Beobachtung des Krankheitsverlaufs in den Placebogruppen von INPULSIS 1/2 gestützt) [12, 15].

### Behandlungsempfehlungen, falls sich der IPF-Patient unter Nintedanib verschlechtert

Grundsätzlich spielen Lungenfunktionsparameter (FVC, Diffusionskapazität) für die Bewertung der Krankheitsprogression der IPF eine wesentliche Rolle. In der Gesamtbetrachtung müssen jedoch weitere klinische Faktoren (Dyspnoe, Husten, körperliche Belastbarkeit, etc.) und mögliche Komplikationen (z. B. Exazerbationen, Hospitalisierungen, pulmonale Hypertonie, Entwicklung eines Lungenkarzinoms) berücksichtigt werden, um ein sicheres Bild über die Verschlechterung des Krankheitsbildes zu erhalten.

Auch wenn in die INPULSIS 1/2-Studien nur Patienten mit einer Ausgangs-FVC von  $\geq$  50 % eingeschlossen wurden, so ist unter Therapie mit Nintedanib ein Abfall der FVC auf < 50 % des Sollwerts im Erkrankungsverlauf kein alleiniges Abbruchkriterium.

Daten, inwiefern und wann ein Therapiewechsel z. B. auf Pirfenidon möglich und sinnvoll ist, existieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Allerdings liegen erste Fallberichte vor [43, 44].

Beim Therapiewechsel aufgrund von Nebenwirkungen sollten die Symptome vor der Umstellung abgeklungen sein. Nach vier Tagen ist mit einer weitgehenden Elimination von Nintedanib zu rechnen, bei Pirfenidon beträgt die Zeitspanne mehr als 24 Stunden [32, 45]. Aufgrund unterschiedlicher Wechselwirkungspotenziale von Nintedanib (Substrat des P-Glykoproteins P-gp) und Pirfenidon (CYP-Interaktionen) kann eine Anpassung verabreichter Begleitmedikationen erforderlich sein.

Wir empfehlen deshalb, im individuellen Fall einer wiederholt nachweisbaren Progression unter kritischer Würdigung von Progressionsrate, Symptomlast und Nebenwirkungen die Option eines Therapiewechsels mit dem Patienten zu besprechen. In jedem Fall sollten weitere Optionen (z. B. der Einschluss in eine Therapiestudie) geprüft werden, ebenso die aktive Lis-

#### FAZIT

- Für die Bewertung der IPF-Krankheitsprogression müssen neben der Verschlechterung von Parametern der Lungenfunktion weitere klinische Faktoren bzw. Komplikationen berücksichtigt werden.
- Der Verlauf der Lungenfunktion (FVC) in den ersten 6 Monaten der Therapie mit Nintedanib erlaubt keine Prognose über die Wirksamkeit im weiteren Therapieverlauf.
- Im Falle einer schnellen Krankheitsprogression unter Nintedanib kann nach kritischer Abwägung die Option eines Therapiewechsels in Erwägung gezogen werden, hierzu liegen allerdings keine systematisch erhobenen Studiendaten oder prognostische Kriterien vor.

tung zur Lungentransplantation oder die Einleitung palliativer Therapiemaßnahmen.

## 7 Wann sollte eine Therapie mit Nintedanib beendet werden?

### Evidenzlage zur Therapie

In der INPULSIS-ON Studie konnte für eine kleine Kohorte (n = 41) von IPF Patienten mit einer FVC  $\leq$  50 % bei Therapiebeginn gezeigt werden, dass der jährliche FVC-Abfall unter Behandlung mit Nintedanib bei ca. 90 ml lag, also vergleichbar war mit dem FVC-Abfall unter Nintedanib-Therapie bei IPF Patienten mit einer Ausgangs FVC > 50 % [28]. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, dass auch Patienten mit stärkerer Lungenfunktions Einschränkung positiv auf Nintedanib ansprechen und von der Therapie profitieren könnten.

Wie eingangs dargelegt, existieren derzeit keine prognostischen Marker zur Abschätzung des künftigen Krankheitsverlaufs, oder um die Wirksamkeit der antifibrotischen Therapie verlässlich zu bewerten.

### Empfehlungen bezüglich eines Therapieabbruchs unter Nintedanib

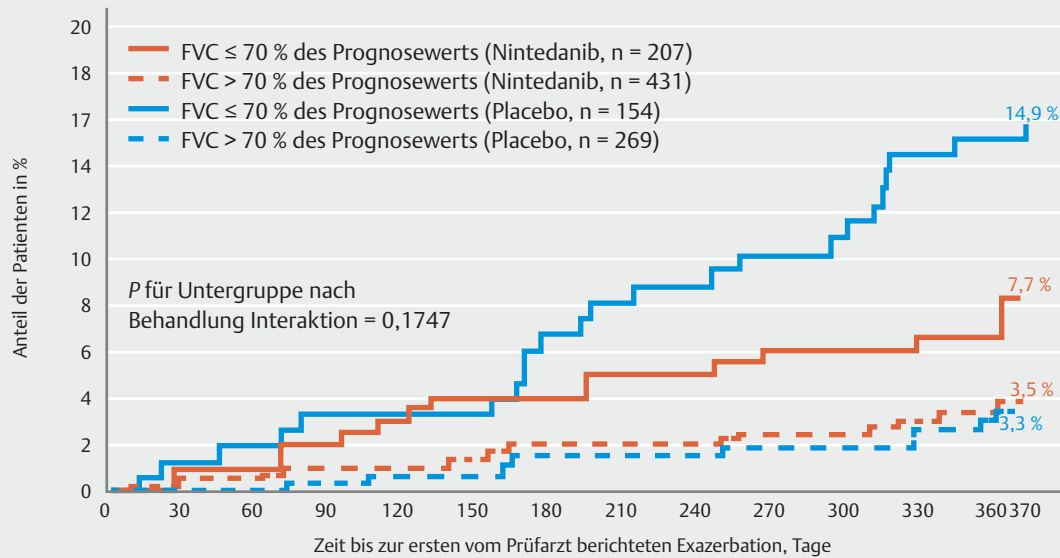
Ein Abfall der FVC auf Werte < 50 % von Sollwert stellt per se kein Kriterium zum Therapieabbruch mit Nintedanib dar.

Die Behandlung mit Nintedanib sollte beendet werden, wenn Nebenwirkungen auch durch Begleitmedikation, Dosisreduktionen oder temporäre Behandlungsunterbrechungen nicht zu beherrschen sind (s. a. Abschnitt 5). Das Vorgehen sollte im Konsens mit dem Patienten erfolgen.

Der Therapieabbruch ist das Resultat einer umfassenden Nutzen-Risikobewertung unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere, des bisherigen Verlaufs unter Therapie, bestehender Therapiealternativen und Abschätzung zukünftiger Risiken des Patienten.

#### FAZIT

- Bei anhaltend nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen sollte die Behandlung mit Nintedanib beendet werden.



► **Abb. 3** INPULSIS Subgruppenanalyse – Zeit bis zur 1. Exazerbation über 52 Wochen [23].

## 8 Was tun bei akuter Exazerbation oder schwerer Infektion unter Therapie mit Nintedanib?

### Daten zur Inzidenz von akuten Exazerbationen oder Infektionen unter Nintedanib aus INPULSIS 1/2 und TOMORROW

In einer gepoolten Auswertung von IPF-Patienten mit akuten Exazerbationen der Studien TOMORROW (Phase II), INPULSIS-1 und -2 (Phase III) war das Risiko für das Auftreten einer ersten akuten Exazerbation unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert (HR 0,53 [95% KI=0,34–0,83]  $p=0,0047$ ) [46]. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass Nintedanib das derzeit einzige Arzneimittel zur Behandlung der IPF ist, bei dem eine signifikante Risikoreduktion akuter Exazerbationen nachgewiesen wurde [47].

Eine vorab definierte Subgruppenanalyse zeigte, dass die antifibrotische Behandlung mit Nintedanib besonders bei IPF-Patienten mit weiter fortgeschrittener Erkrankung ( $FVC \leq 70\%$  des Sollwerts) einen deutlichen, klinisch relevanten Einfluss auf die Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation hatte (► **Abb. 3**) [23].

In einer gepoolten Analyse von INPULSIS 1/2- und TOMORROW-Studiendaten zeigten sich zwischen Nintedanib und Placebo keine signifikanten Unterschiede in der Infekthäufigkeit (inklusive Pneumonien) [46].

### Empfehlungen zur Vorgehensweise bei akuter Exazerbation oder schwerer Infektion unter Therapie mit Nintedanib

Hinsichtlich der Ausgangsfrage, welche therapeutischen Maßnahmen unter Therapie mit Nintedanib bei Auftreten einer akuten Exazerbation vorteilhaft sind, liegen gegenwärtig keine belastbaren Studiendaten vor.

Erleidet der IPF-Patient unter antifibrotischer Therapie mit Nintedanib eine akute Exazerbation, so empfehlen wir – neben der eventuellen Einleitung weiterer therapeutischer Maßnahmen (gemäß Leitlinien) – eine Fortsetzung der Behandlung mit Nintedanib, wenn der Patient in seiner schwierigen klinischen Situation die therapiassoziierten Nebenwirkungen (sofern vorhanden) tolerieren kann. Gleiches gilt, wenn der Patient unter Nintedanib einen schweren Infekt erleidet.

Kommt es, bedingt durch die akute Exazerbation, unter Nintedanib zu einer deutlichen Krankheitsprogression, so verweisen wir auf die Aussagen unter Abschnitt 6 unter Berücksichtigung der Zulassungsindikation von Pirfenidon. Allerdings liegen keine Daten zum Krankheitsverlauf nach Therapiewechsel vor, wir empfehlen diesen Punkt intensiv mit dem Patienten zu diskutieren.

Zur praktischen Vorgehensweise bei akuten Exazerbationen wird auf die Empfehlungen der nationalen/internationalen Leitlinien verwiesen [1–3].

#### FAZIT

- Die Behandlung mit Nintedanib reduzierte das Risiko für das Auftreten einer ersten akuten Exazerbation signifikant (gepoolte Auswertung).
- Für weitere therapeutische Maßnahmen bei akuter Exazerbation liegen keine belastbaren Studiendaten vor, es wird auf die Empfehlungen der Leitlinien verwiesen.

## 9 Wie soll vor/nach elektiven chirurgischen Eingriffen oder Lungentransplantation unter Therapie mit Nintedanib vorgegangen werden?

Unter Therapie mit Nintedanib kann unter Umständen ein elektiver chirurgischer Eingriff erforderlich werden. Eine Beeinträchtigung der Wundheilung ist auf Basis des Wirkmechanismus von Nintedanib grundsätzlich nicht auszuschließen, allerdings wurden hierzu keine speziellen Studien durchgeführt.

Die perioperative Mortalität von Lungentransplantationen liegt bei ca. 5–10%, wobei Infektionen/Sepsis, primäres Transplantatversagen oder die perakute Abstoßung des transplantierten Organs die häufigsten Ursachen darstellen [48].

### Erfahrungen zu chirurgischen Eingriffen und Lungentransplantationen unter Therapie mit Nintedanib

Zum Vorgehen vor Lungentransplantation liegen keine systematisch erhobenen Daten vor. Basierend auf kleinen Fallzahlen aus den Transplantationszentren in München (7 Fälle) und Hannover (5 Fälle) berichteten die teilnehmenden Experten über ihr Vorgehen bei Lungentransplantationen unter Therapie mit Nintedanib. Dabei wurde Nintedanib jeweils bis zum Tag des Eingriffs verabreicht, ohne dass es zu Auffälligkeiten im Sinne von Blutungskomplikationen oder Wundheilungsstörungen kam.

### Empfehlungen zum Vorgehen bei elektiven Eingriffen oder Lungentransplantation unter Therapie mit Nintedanib

In Bezug auf die perioperative Anwendung von Nintedanib bei größeren elektiven Eingriffen liegen keine systematisch erhobenen klinischen Daten vor. Wir verweisen hierzu auf die Angaben der Fachinformation [32]: Diese empfehlen mit Hinweis auf mögliche Blutungsrisiken bzw. Wundheilungsstörungen das Pausieren von Nintedanib vor größeren Eingriffen. Basierend auf seiner Halbwertszeit sollte Nintedanib perioperativ eine Woche vor dem geplanten (elektiven) Eingriff abgesetzt werden, um eine ausreichende Elimination des Wirkstoffes zu gewährleisten. Werden bei Patienten mit IPF chirurgische Interventionen durchgeführt, so ist grundsätzlich besondere Vorsicht geboten. Solche Eingriffe, speziell im thorakalen Bereich oder bei Überdruckbeatmung während der Operation (auch außerhalb des Thorax), werden als potenzielle Auslöser von akuten Exazerbationen angesehen [49].

Postoperativ sollte die Therapie mit Nintedanib gemäß Fachinformation dann eingeleitet bzw. wiederaufgenommen werden, wenn die Wundheilung als abgeschlossen beurteilt wird. Nach einem abdominal-chirurgischen Eingriff sollte die Therapie mit Nintedanib wegen des potenziellen Risikos einer gastrointestinalen Perforation frühestens 4 Wochen nach OP wieder begonnen werden [32].

## 10 Wann soll mit einer antifibrotischen Kombinationstherapie behandelt werden?

Im Falle einer fortschreitenden Verschlechterung von Lungenfunktion, ggf. CT-Morphologie und Symptomlast unter Therapie mit Nintedanib besteht grundsätzlich neben der Option eines Therapiewechsels (s. a. Abschnitt 6) die theoretische Überlegung einer antifibrotischen Kombinationstherapie unter Hin-

### FAZIT

- Bei größeren elektiven Eingriffen, speziell chirurgischen Interventionen, wird ein zeitiges Absetzen (1 Woche) von Nintedanib mit vollständiger Elimination des Wirkstoffes vor dem Eingriff empfohlen
- Postoperativ sollte die Therapie mit Nintedanib nach abgeschlossener Wundheilung wiederaufgenommen werden, nach abdominal-chirurgischen Eingriffen frühestens 4 Wochen nach der OP
- Bei insgesamt kleinen Fallzahlen zu Patienten mit Lungentransplantation wurde Nintedanib bis zum Tag des Eingriffs verabreicht, ohne dass auffällige Wundheilungsstörungen oder Blutungskomplikationen berichtet wurden

zunahme von Pirfenidon. Beide Substanzen (Nintedanib und Pirfenidon) besitzen wahrscheinlich verschiedene Wirkmechanismen und unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften. Konzepte zukünftiger klinischer Studien zur Behandlung der IPF werden mit hoher Wahrscheinlichkeit auf der Grundlage von Kombinationstherapien entwickelt werden [50]. Gegenwärtig besteht jedoch eine unzureichende Datenlage, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Nintedanib plus Pirfenidon beurteilen zu können.

### Empfehlungen hinsichtlich des Einsatzes einer antifibrotischen Kombinationstherapie

Zum jetzigen Zeitpunkt kann auf Basis verfügbarer klinischer Daten [43,44,51] eine antifibrotische Kombinationstherapie nicht empfohlen werden [27]. Keiner der teilnehmenden Experten behandelt derzeit IPF-Patienten mit einer Kombination aus Nintedanib und Pirfenidon außerhalb klinischer Studien.

Gegenwärtig untersuchen zwei laufende klinische Studien über 12 Wochen (NCT02579603) bzw. 24 Wochen (NCT02598193) die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination von Nintedanib plus Pirfenidon in größeren IPF-Patientenkollektiven. Es bleibt abzuwarten, welche Resultate diese und weitere Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser antifibrotischen Kombinationstherapie hervorbringen.

### FAZIT

- Gegenwärtig kann auf Basis verfügbarer klinischer Daten eine antifibrotische Kombinationstherapie nicht empfohlen werden.
- Laufende Studien untersuchen Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination von Nintedanib plus Pirfenidon in größeren IPF-Patientenkollektiven.
- Diese Daten, und auch Studien zur Wirksamkeit, sollten vor einem Einsatz einer Kombinationstherapie abgewartet werden.

## Interessenkonflikt

J. Behr: Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Gilead, InterMune/Roche, Novartis. Forschungsunterstützung erfolgte durch Actelion und Boehringer-Ingelheim, WATL, DFG, BMBF, Helmholtz, Friedrich-Baur-Stiftung.

A. Günther: Advisory Board Tätigkeit (BI, Roche), Vortragshonorare (BI, Roche), Reisekostenübernahme bei gleichzeitiger Beratung (BI, Roche).

M. Kreuter: Erstattungen für Referate und Konsultationen sowie unabhängige Zuwendungen für Forschung an Prof. Kreuter oder seinen Arbeitgeber.

D. Koschel: Honorare für Vorträge und Beratungsleistungen sowie finanzielle Unterstützung bei Teilnahme an wiss. Kongressen (BI).

A. Prasse: Vortragshonorare (BI, Roche, Novartis, Bayer), Advisory Boards (BI Roche, Sanofi-Aventis, Bayer), klinische Studien (Bi, Roche, Sanofi-Aventis, Novartis, Veracitytem Gilead).

M. Pfeifer: Honorare für Vorträge und Beratungsleistungen sowie finanzielle Unterstützung bei Teilnahme an wiss. Kongressen sowie Forschungsunterstützung (BI).

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

## Literatur

- [1] Behr J, Günther A, Ammenwerth W et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 2013; 67: 81–111
- [2] Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824
- [3] Raghu G, Rochweg B, Zhang Y et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3–19
- [4] Behr J. Guidelines or guidance for better idiopathic pulmonary fibrosis management? *BMC Med* 2016; 14: 24
- [5] Behr J, Bonella F, Bonnet R et al. Positionspapier zur Bedeutung der forcierten Vitalkapazität für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF). *Pneumologie* 2015; 69: 455–458
- [6] Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 830–836
- [7] Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med* 2015; 372: 1189–1191
- [8] Ley B, Collard HR, King TE. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–440
- [9] Russell AM, Adamali H, Molyneaux PL et al. Daily Home Spirometry: An Effective Tool for Detecting Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 989–997
- [10] Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J* 2011; 38: 176–183
- [11] Schmidt SL, Tayob N, Han MK et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest* 2014; 145: 579–585
- [12] Ley B, Bradford WZ, Vittinghoff E et al. Predictors of Mortality Poorly Predict Common Measures of Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 711–718
- [13] Nathan SD, Albera C, Bradford WZ et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016; 71: 429–435
- [14] Richeldi L, Azuma A, Selman M et al. Twenty-four week decline in forced vital capacity (FVC) predicts mortality at week 52 in the INPULSIS® trials. Oral presentation, abstract OA1814. ERS 2016
- [15] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082
- [16] King TE Jr., Bradford WZ, Castro-Bernadini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092
- [17] Kreuter M, Koegler H, Trampisch M et al. Efficacy of Nintedanib on Acute Exacerbations Reported as Serious Adverse Events in the INPULSIS Trials in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: A2690
- [18] Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636–643
- [19] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–275
- [20] Bonella F, Stowasser S, Wollin L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6407–6419
- [21] Grimminger F, Günther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1426–1433
- [22] Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–1087
- [23] Costabel U, Inoue Y, Richeldi L et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 178–185
- [24] Raghu G, Wells AU, Nicholson AG et al. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 78–85
- [25] Kolb M, Richeldi L, Behr J et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017; 72: 340–346
- [26] Pfeifer M, Cottin V, Taniguchi H et al. Effect of baseline emphysema on reduction in FVC decline with nintedanib in the INPULSISTM trials. *Pneumologie* 2015. DOI: 10.1055/s-0035-1544834
- [27] Mazzei ME, Richeldi L, Collard HR. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thor Adv Respir Dis* 2015; 9: 121–129
- [28] Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S et al. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of ≤50 % of Predicted Value. *Lung* 2016; 194: 739–743
- [29] Raghu G, Crestani B, Bailes Z et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. OA4502 ERS 2015
- [30] Cottin V, Li H, Luppi F et al. Effect of baseline corticosteroid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. Oral presentation, abstract OA4498. ERS 2015
- [31] Kreuter M, Costabel U, Richeldi L et al. Effect of baseline statin use on benefit of nintedanib. Oral presentation, abstract OA4962 ERS 2016
- [32] Boehringer Ingelheim. Prescribing Information OFEV® (nintedanib) capsules. Stand: September 2016

- [33] Reck M, Mellemaard A, von Pawel J et al. Anti-angiogenic-specific adverse events in patients with non-small cell lung cancer treated with nintedanib and docetaxel. *Lung Cancer* 2015; 90: 267–273
- [34] Eisen T, Loembé AB, Shparyk Y et al. A randomised, phase II study of nintedanib or sunitinib in previously untreated patients with advanced renal cell cancer: 3-year results. *Br J Cancer* 2015; 113: 1140–1147
- [35] du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 7: 78–89
- [36] Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3798–3804
- [37] Noth I, Allinger A, Kaul M et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): one-year data from post-marketing surveillance in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: A2692
- [38] Corte T, Bonella F, Crestani B et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2015; 16: 116
- [39] Vancheri C, Cottin V, Kreuter M et al. IPF, comorbidities and management implications. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32 (Suppl. 01): 17–23
- [40] Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLOS ONE* 2016; 11: e0151425
- [41] Protocol for: Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2782
- [42] Richeldi L et al. Effect of dose reductions, treatment interruptions and dose intensity on decline in lung function with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): results from the INPULSIS® trials. *PPF Summit*; 2015
- [43] Milger K, Kneidinger N, Neurohr C et al. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur Respir J* 2015; 46: 1217–1221
- [44] Hagemeyer L, Treml M, Priegnitz C et al. Successful Concomitant Therapy with Pirfenidone and Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Case Report. *Respiration* 2016; 91: 327–332
- [45] Esbriet® Produkteigenschaften (EMA). [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002154/WC500103049.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf)
- [46] Richeldi L, Cottin V, du Bois RM et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 2016; 113: 74–79
- [47] Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2016; 40: 95–103
- [48] Fuehner T, Welte T, Simon A et al. Complications after lung transplantation. Part 1: Intensive medical and pneumologic complications. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 782–786
- [49] Juarez MM, Chan AL, Norris AG et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis—a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis* 2015; 7: 499–519
- [50] Wuyts WA, Antoniou KM, Borensztajn K et al. Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? *Lancet Respir Med* 2014; 2: 933–942
- [51] Ogura T, Taniguchi H, Azuma A et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1382–1392