

Z Rheumatol 2020 · 79:393–394
<https://doi.org/10.1007/s00393-020-00782-7>
Online publiziert: 3. April 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020

Redaktion

C. Fiehn, Baden Baden
B. Hellmich, Kirchheim-Teck
I. Kötter, Hamburg
K. Krüger, München

**D. Hadjiski**

Gemeinschaftspraxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie, Baden-Baden,
Deutschland

Nintedanib bei progressiven fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen

Originalpublikation

Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, et al for the INBUILD Trial Investigators (2019) Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 381:1718–1727

Hintergrund. Nintedanib (Ofev®, Boehringer Ingelheim Pharma, Ingelheim am Rhein, Deutschland) ist ein intrazellulärer Inhibitor der Tyrosinkinase und wird zur Behandlung der Lungenfibrose eingesetzt. Die Effektivität wurde bereits bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) im Rahmen der INPULSIS-Studie und bei Patienten mit Lungenfibrose im Rahmen von systemischer Sklerose (SSc) in der SENSICIS-Studie belegt [1, 2].

Methode. Die INBUILD-Studie, die im Herbst 2019 in *The New England Journal of Medicine* publiziert wurde, hat die Sicherheit und die Effizienz von Nintedanib bei Patienten mit einem breiten Spektrum an anderen progressiven fibrosierenden Lungenerkrankungen (ILD) untersucht [3]. Es war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Einschlusskriterien waren mindestens ein 10%iger Befall des Lungenvolumens in der High-Resolution-Computertomographie (HRCT) sowie eine forcierte Vitalkapazität (FVC) $\geq 45\%$ in der Lungenfunktion und Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) zwischen 30 und 80% in der Diffusionsmessung. Die Patienten sollten

außerdem eins der folgenden Kriterien für die Progression der ILD in den letzten 24 Monaten erfüllen: Abfall der FVC $\geq 10\%$, Abfall der FVC $\geq 5\text{--}10\%$ und Verschlechterung der respiratorischen Symptome, Abfall der FVC $\geq 5\text{--}10\%$ und Verschlechterung der Fibrose in der HRCT oder Verschlechterung der respiratorischen Symptomen und Verschlechterung der Fibrose in der HRCT. Am häufigsten wurden Patienten mit chronischer Pneumonitis mit Hypersensitivität (26,1%) und autoimmuner ILD (25,6%) eingeschlossen, die IPF war ein Ausschlusskriterium. Ausgeschlossen wurden auch Patienten, die mit immunsuppressiven Medikamenten wie Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Ciclosporin A, Rituximab, Cyclophosphamid, Tacrolimus oder oralen Glukokortikoiden ($>20\text{ mg/Tag}$) vorbehandelt wurden. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder 150 mg Nintedanib 2-mal am Tag oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die jährliche Abnahme der FVC während der Beobachtung über 52 Wochen. Die sekundären Endpunkte waren die absolute Änderung im Gesamtergebnis von King's Brief Interstitial Lung Disease-Fragebogen (K-BILD) in Woche 52, die Zeit bis zur ersten Exazerbation der ILD oder Tod oder die Zeit bis zum Tod in den 52 Wochen. Die Patienten wurden in 2 Populationen analysiert, eine Gesamtpopulation und eine Population mit Usual-interstitial-pneumonia (UIP)-Muster in der HRCT. Es wurden 663 Patienten behandelt, davon waren 332 in der Nintedanib-Gruppe (206 mit UIP-

Muster) und 331 in der Placebogruppe (206 mit UIP-Muster).

Resultate. Die jährliche Abnahme der FVC in der Gesamtpopulation war 80,8 ml/Jahr in der Nintedanib-Gruppe und 187,8 ml/Jahr in der Placebogruppe, was eine Differenz von 107 ml/Jahr zwischen den Gruppen oder 57% relative Reduktion ergibt (95%-CI 65,4 und 148,5; $p < 0,001$). In der Population mit UIP-Muster war die Abnahme der FVC 82,9 ml/Jahr in der Nintedanib-Gruppe und 211,1 ml/Jahr in der Placebogruppe mit einer Differenz von 128,2 ml/Jahr zwischen den Gruppen oder relative Reduktion von 61% (95%-CI 70,8 und 185,6; $p < 0,001$) (s. **Abb. 1**).

In den sekundären Endpunkten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Jedoch wurde eine numerische Risikoreduktion für das Auftreten von akuten Exazerbationen oder Tod oder nur Tod in der Nintedanib-Gruppe gefunden. Unterschiede in der Lebensqualität, gemessen mit dem K-BILD-Fragebogen, waren sehr klein und ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diarrhöen als häufigste unerwünschte Nebenwirkung traten signifikant häufiger in der Nintedanib-Gruppe ($n = 222$; 66,9%) als in der Placebogruppe ($n = 79$; 23,9%) auf. Auch andere unerwünschte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Transaminasenerhöhungen wurden unter Nintedanib-Therapie häufiger beobachtet als unter Placebo.

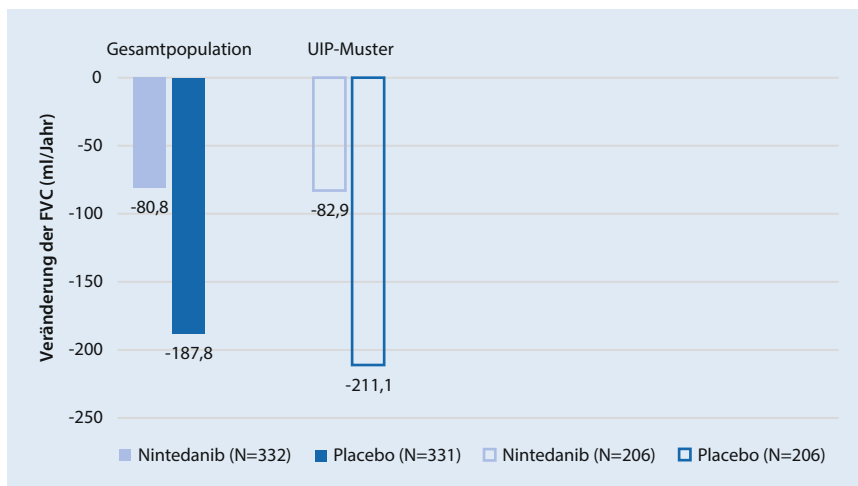


Abb. 1 ▲ Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC). (Mod. nach [3])

Interpretation. Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass die jährliche Abnahme der FVC bei Patienten mit ILD signifikant durch die Therapie mit Nintedanib reduziert wird und damit die Progression der ILD sowohl bei Patienten mit UIP-Muster als auch bei Patienten mit anderen fibrotischen Mustern verlangsamt wird [3]. Die unerwünschten Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei den bereits beobachteten Patienten mit IPF.

Kommentar

Bereits in den INPULSIS- und SENSISC-Studien konnte gezeigt werden, dass die Krankheitsprogression bei Patienten mit IPF und ILD bei SSc durch Nintedanib erfolgreich beeinflusst werden kann [1, 2]. Die aktuelle INBUILD-Studie bestätigt, dass Nintedanib die Progression der Fibrosierung bei Patienten mit einem breiten Spektrum von schnell progressiven ILD verlangsamen kann [3]. Die relative Reduktion der jährlichen Abnahme der FVC in der Gesamtpopulation sowie in der UIP-Gruppe verglichen mit der IPF-Gruppe aus der INPULSIS-Studie fiel ähnlich aus (107 ml/Jahr, 128,2 ml/Jahr und 109,9 ml/Jahr). Die jährliche Abnahme der FVC in der Placebogruppe mit IPF in der INPULSIS- und in der Gesamtpopulation sowie in der UIP-Gruppe in der INBUILD-Studie war ebenfalls vergleichbar (223,5 ml/Jahr, 187,8 ml/Jahr und entsprechend 211,1 ml/Jahr). Verglichen mit den Da-

ten aus der SENSISC-Studie war die relative Reduktion der jährlichen Abnahme der FVC bei den Patienten in der Gesamtpopulation und in der UIP-Gruppe, aber auch die jährliche Abnahme der FVC in der Placebogruppe in der INBUILD-Studie deutlich höher (41 ml/Jahr vs. 107 ml/Jahr und 128,2 ml/Jahr bzw. 93,3 ml/Jahr vs. 187,8 ml/Jahr und 211,1 ml/Jahr). Dieser Unterschied kann durch die Vorbehandlung mit MMF bei 48,4% der eingeschlossenen SSc-Patienten sowie durch die fehlende Vorselection für schnell progressive ILD in der SENSISC-Studie erklärt werden.

Die vergleichbaren Daten für die Wirkung von Nintedanib in den zitierten Studien lassen nicht nur die Vermutung ähnlicher zugrunde liegender pathogenetischer Mechanismen zu, sondern spiegeln v. a. einen ähnlichen Therapieeffekt von Nintedanib als Therapieprinzip unabhängig von der ILD-Form wider [3].

Fazit für die Praxis. Nintedanib verlangsamt die Progression einer Reihe fibrosierender Lungenerkrankungen und ist aktuell für die Behandlung der IPF in allen Stadien zugelassen. Die Zulassung für die ILD im Rahmen der SSc und für die anderen Formen der ILD ist abzuwarten.

Korrespondenzadresse



Dr. med. D. Hadjiski
Gemeinschaftspraxis
für Rheumatologie,
Tätigkeitschwerpunkt
Klinische Immunologie
Beethovenstr. 2, 76530 Baden-
Baden, Deutschland
d.hadjiski@
rheuma-badenbaden.de

Interessenkonflikt. D. Hadjiski gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U et al (2014) Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 370(22):2071–2082
2. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD et al (2019) Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 380(26):2518–2528
3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y et al (2019) Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 381(18):1718–1727