

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2026-B-131-z Nerandomilast

Stand: August 2026

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Nerandomilast zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Lungentransplantation
- Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie bzw. Heilmittelkatalog:
- Physiotherapie/Atemtherapie
- Maßnahmen gemäß Hilfsmittel-Richtlinie:
- Langzeit-Sauerstofftherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Nintedanib (Beschluss vom 17. Oktober 2019)
- Pirfenidon (Beschluss vom 15. März 2012)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
BI 1015550	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Treatment of adult patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). <i>[inoffizielle Übersetzung: Behandlung von Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF).</i>
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon Jenapharm®	<u>Bronchial- und Lungenkrankheiten</u> [...] – Interstitielle Lungenerkrankungen, wie akute Alveolitis, Lungenfibrose, zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte)
Prednisolon H02AB06 generisch	Pneumonologie: [...] – interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis (DS: b), Lungenfibrose (DS: b), Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) (DS: b ausschleichend), ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva, chronische eosinophile Pneumonie (DS: b ausschleichend), zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte) (DS: b) [...]
Prednison H02AB07 generisch	Pneumonologie: [...] – interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis (DS: b), Lungenfibrose (DS: b), Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) (DS: b ausschleichend), ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva, chronische eosinophile Pneumonie (DS: b ausschleichend), zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte) (DS: b) [...]

Antifibrotische Therapien	
Pirfenidon L04AX05 Esbriet®	Esbriet wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF).
Nintedanib L01XE31 Ofev®	Ofev wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF). Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) (siehe Abschnitt 5.1). Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2026-B-131z (Beratung nach § 35a SGB V)
Nerandomilast**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. Juni 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	28
Referenzen	31

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minute Walking Distance
6MWT	6-Minute Walking Test
AE	Adverse event
ATS	American Thoracic Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EMA	European Medicines Agency
ERS	European Respiratory Society
FVC	Forced vital capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Gastroesophageal reflux disease
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ILD	Interstitial lung disease
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
JRS	Japanese Respiratory Society
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PFT	Pulmonary function test
PPF	Progrediente Pulmonale Fibrose
RR	Relatives Risiko
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *idiopathische Lungenfibrose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)*, *PubMed*. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 16.06.2026 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1564 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Archontakis Barakakis P et al., 2024 [1].

Supplementary oxygen efficacy for chronic pulmonary disorders and exertion desaturation

Fragestellung

Exertion-induced desaturation (EID) is a common complication of numerous pulmonary disorders and often treated with supplementary oxygen during exertion. We performed a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials (RCTs) to evaluate the efficacy of supplementary oxygen for EID in pulmonary disorders.

Methodik

Population:

- adult study participants (>18 years old), 3) study population restricted to chronic and primary pulmonary disorders

Intervention:

- oxygen supplementation

Komparator:

- placebo supplementation or no supplementation

Endpunkte:

- primary outcome was exercise capacity
- secondary outcomes were dyspnoea severity during exercise (exercise dyspnoea), dyspnoea during daily life (baseline dyspnoea) and quality of life (QoL) during treatment

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Embase
- database and reference review started in November 2022 and was completed in June 2023 by two research teams

Qualitätsbewertung der Studien:

- Two independent reviewers assessed the RoB of the included studies using the revised Cochrane RoB tool for randomised trials (RoB2)
- quality of the evidence was assessed by the GRADE approach and primarily based on the RoB of included RCTs, result imprecision, heterogeneity and publication bias calculations

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 studies met all the inclusion criteria and were advanced to qualitative and quantitative analysis

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Baseline characteristics of study populations in the included randomised control trials

Study	Publication year	Design	Country/region(s)	Population	Exercise hypoxia definition	Number of O ₂ /placebo groups	Age (so) of O ₂ users, years	Age (so) of placebo users, years	Number of males in O ₂ /placebo groups	Method of O ₂ supplementation
ALISON <i>et al.</i> [E1]	2019	Parallel	Australia, New Zealand	COPD	Nadir S _{PO₂} <90% on RA from best of two 6MWTs	58/53	69 (7)	69 (8)	30/31	Oxygen concentrators at 5 L·min ⁻¹
VISCA <i>et al.</i> [E2] (AmbOx)	2018	Crossover	UK	Fibrotic ILD	S _{PO₂} of 88% or less on 6MWT	84/84	67.9 (10.4)	67.9 (10.4)	58/58	Nasal cannula up to 6 L
ARIZONO <i>et al.</i> [E3]	2020	Crossover	Japan	IPF	S _{PO₂} <90% on 6MWT	72/72	Median and (95% CI): 66.5 (63.5–67.5)	Median and (95% CI): 66.5 (63.5–67.5)	48/48	Nasal cannula at 4 L·min ⁻¹
DIPLA <i>et al.</i> [E4]	2021	Crossover	Greece	IPF	1) ≥5% S _{PO₂} drop compared to resting levels 2) S _{PO₂} <89% during 6MWT	13/13	63.4 (9.6)	63.4 (9.6)	10/10	Venturi mask (F _{IO₂} : 0.4)
DYER <i>et al.</i> [E5]	2012	Parallel	UK	COPD	1) Exercise desaturation of >4% 2) Nadir S _{PO₂} <90%	24/23	68 (8)	70 (7)	15/15	Nasal cannula at 2, 4, 6 L·min ⁻¹
EATON <i>et al.</i> [E6]	2002	Crossover	New Zealand	COPD	S _{PO₂} <89% during exercise	41/41	67.1 (9.3)	67.1 (9.3)	29/29	Cylinder O ₂ using standard flow rate of 4 L·min ⁻¹
JAROSCH <i>et al.</i> [E7]	2017	Crossover	Germany	COPD	P _{aO₂} <55.0 mmHg during 6MWT	43/43	63 (8)	63 (8)	27/27	Nasal cannula at 2 L·min ⁻¹
JOLLY <i>et al.</i> [E8]	2001	Parallel	Argentina	COPD	1) Drop in S _{PO₂} by 5% 2) Nadir S _{PO₂} <90% during exercise	11/11	67 (6.63)	67 (6.63)	10/10	Nasal cannula at 3–12 L·min ⁻¹ to maintain S _{PO₂} >90%
LELLOUCHE <i>et al.</i> [E9]	2016	Crossover	France	COPD	S _{PO₂} <90% during exercise	15/15	69 (9)	69 (9)	13/13	Nasal cannula at 2 L·min ⁻¹
LOTT Group <i>et al.</i> [E10]	2016	Parallel	USA	COPD	During the 6MWT, S _{PO₂} <90% for ≥10 s	148/171	68.3 (7.5)	69.3 (7.4)	266/276	Nasal cannula at 2 L·min ⁻¹ or adjusted to maintain an S _{PO₂} >90%
NISHIYAMA <i>et al.</i> [E11]	2013	Crossover	Japan	IPF	Desaturation to <88% on 6MWT	20/20	73.5 (4.1)	73.5 (4.1)	16/16	Nasal cannula at 4 L·min ⁻¹
NONOYAMA <i>et al.</i> [E12]	2007	Crossover	Canada	COPD	Desaturation to <88% for 2 min during 6MWT	24/24	69 (10)	69 (10)	17/17	Nasal cannula at 2 L·min ⁻¹ (1–3 L·min ⁻¹)
RINGBAEK <i>et al.</i> [E13]	2013	Parallel	Denmark	COPD	1) Desaturation with exercise >4% 2) Nadir S _{PO₂} <90% on exercise test	22/23	69.4 (9.8)	68.6 (7.8)	11/10	Nasal cannula at 2 L·min ⁻¹ through concentrator
ROOYACKERS <i>et al.</i> [E14]	1997	Parallel	Netherlands	COPD	S _{PO₂} <90% at maximal exercise	12/12	63 (5)	59 (13)	10/10	Nasal cannula at 4 L·min ⁻¹
WADELL <i>et al.</i> [E15]	2001	Parallel	Sweden	COPD	S _{PO₂} <92% with exercise	10/10	Median and (min–max): 65 (52–73)	Median and (min–max): 69 (60–72)	5/5	Nasal cannula at 5 L·min ⁻¹

Corresponding references for the studies cited in the table are available in the supplementary material. 6MWT: 6-min walk test; F_{IO₂}: inspiratory oxygen fraction; ILD: interstitial lung disease; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; P_{aO₂}: arterial oxygen tension; RA: room air; S_{PO₂}: oxygen saturation measured by pulse oximetry.

Qualität der Studien/Studienergebnisse:

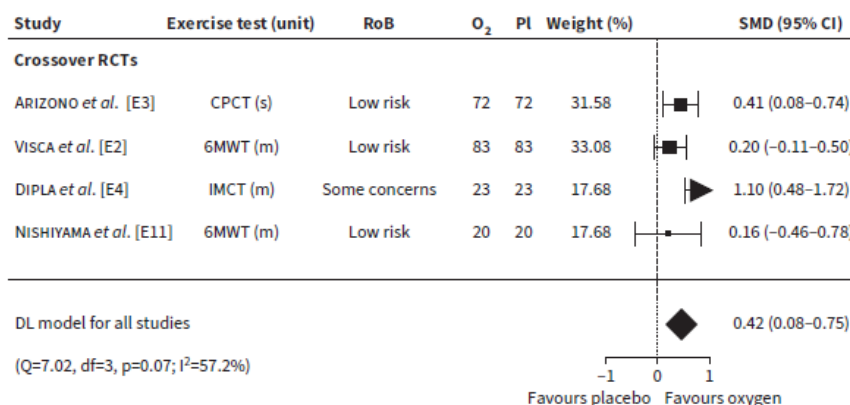
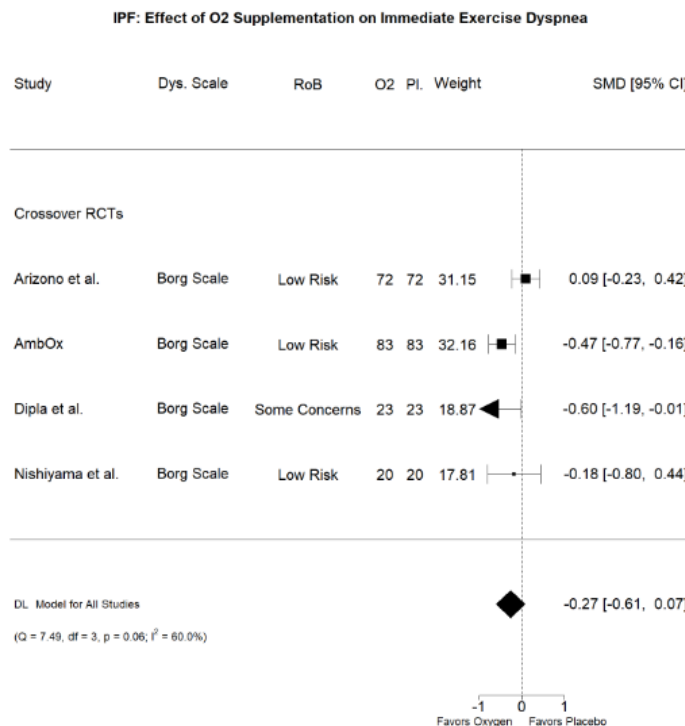


FIGURE 3 Effect of oxygen versus placebo supplementation on immediate exercise capacity for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Corresponding references for the studies cited in the figure are available in the supplementary material. 6MWT: 6-min walk test; CPCT: constant power cycle test; DL: DerSimonian and Laird; IMCT: incremental maximal cycle test; O₂: number of patients on oxygen; Pl: number of patients on placebo; RCT: randomised control trial; RoB: risk of bias; SMD: standardised mean difference

Secondary outcome: exercise dyspnoea



Secondary outcome: baseline dyspnoea

To assess the effect of short-term, ambulatory oxygen supplementation during exercise for patients with IPF, we identified a significant difference in favour of participants receiving supplemental oxygen versus not receiving supplemental oxygen in baseline dyspnoea (one study).

Secondary outcome: baseline QoL

To assess the effect of short-term ambulatory oxygen supplementation during exercise for patients with IPF, we identified no difference between study participants receiving or not receiving supplemental oxygen in baseline dyspnoea (one study).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The recognition of EID is of particular clinical importance as it not infrequently leads to the prescription of supplemental oxygen. Our study reveals a significant benefit of oxygen supplementation on exercise capacity in COPD and ILD and acute exertional dyspnoea in COPD but no other outcome improvements including longer duration measures.

Lee J et al., 2025 [5].

Effectiveness of antifibrotics on health-related quality of life in patients with interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We aimed to evaluate whether antifibrotic agents improve HRQoL and their effectiveness in treating HRQoL-related symptoms in patients with ILD.

MethodikPopulation:

- patients diagnosed with ILD aged 18 years or older

Intervention:

- pirfenidone or nintedanib

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- HRQoL measures
 - HRQoL outcomes were assessed using the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed, EMBASE, and Cochrane Library. The final search was performed on August 25, 2025.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias 2 tool for RCTs
- GRADE

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies were published between 2011 and 2025, six were non-IPF studies

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Characteristics of the included studies.

Author, year and references	Study	Enrollment period	Design	ILD type	Intervention	Follow-up time (weeks)	Population		
							Number		Age
							Antifibrotics	Placebo	Antifibrotics
Richeldi et al., 2011 ²⁴	TOMORROW	2007–2010	RCT	IPF	Nin 150 mg twice	52	85	85	65.4 ± 7.8
Noble et al., 2011 ²⁵	CAPACITY	2006–2008	RCT	IPF	PFD 2403 mg/d	72	345	347	66.3 ± 8
Nathan et al., 2019 ²⁶	CAPACITY advanced	2006–2008, 2011–2013	RCT	IPF	PFD 2403 mg/d	52	90	80	70 [46–80]
Azuma et al., 2011 ²⁷	NA	2005–NA	RCT	IPF	PFD 1200/1800 mg/d	52	430	104	65.0 ± 6.7
Richeldi et al., 2014, ⁶ Taniguchi et al., 2016, ²⁸ Azuma et al., 2017, ²⁹ Kolb et al., 2017, ³⁰ Xu et al., 2019, ³¹ Ryerson et al., 2019, ³² Richeldi et al., 2020 ³³	INPULSIS	2011–2013	RCT	IPF	Nin 150 mg twice	52	638	423	66.6 ± 8.1
Flaherty et al., 2019, ⁸ Inoue et al., 2023 ³⁴	INBUILD	2017–2019	RCT	PF-ILD	Nin 150 mg twice	52	332	331	65.2 ± 9.7
Distler et al., 2019, ³⁵ Azuma et al., 2021, ³⁶ Highland et al., 2021, ³⁷ Kuwana et al., 2021, ³⁸ Volkman et al., 2022 ³⁹	SENSCIS	2015–2018	RCT	SSc-ILD	Nin 150 mg twice	52	288	288	54.6 ± 11.8
Huang et al., 2015 ⁴⁰	NA	2012–2013	RCT	IPF	PFD 1800 mg/d	48	38	38	59.0 ± 5.94
Lancaster et al., 2020 ⁴¹	NA	2013–2014	RCT	IPF	Nin 150 mg twice	24	56	57	68.8 ± 7.6
Maher et al., 2020 ⁴²	NA	2017–2018	RCT	PF-ILD	PFD 2403 mg/d	24	127	126	70 [61–76]
Acharya et al., 2020 ⁴³	NA	2017–2018	RCT	SSc-ILD	PFD 600–2400 mg/d	24	17	17	42 [26–55]
Mateos-Toledo et al., 2020 ⁴⁴	NA	2015–2017	RCT	cHP	PFD 900 mg twice	48	13	9	55 ± 7
Behr et al., 2021 ⁹	RELIEF	2016–2018	RCT	PF-ILD	PFD 267 mg, 534 mg, 801 mg tid	48	64	63	63.2 ± 10.6

Data are presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range), or number (%) except for (*) mmol/min/kPa. ATAQ-IPF, A Tool to Assess Quality of Life in idiopathic pulmonary fibrosis; BDI-TDI, Baseline Dyspnea Index-Transition Dyspnea Index; cHP, chronic hypersensitivity pneumonitis; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide; EQ-VAS, EuroQol-visual analog scale; F, H-J, Fletcher, Hugh-Jones; FVC, forced vital capacity; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; K-BILD, King's Brief Interstitial Lung Disease; NA, not available; Nin, nintedanib; PFD, pirfenidone; PF-ILD, progressive fibrosing interstitial lung disease; PROMs, patient-reported outcome measures; RCT, randomized controlled trial; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; SSc-ILD, systemic sclerosis-associated interstitial lung disease; UCSD-SOBQ, University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire. Impact of antifibrotics on HRQoL; TID, ter in die.

Qualität der Studien:

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
INPULSIS 2014	+	+	+	+	+	+	Low risk
INBUILD 2019	+	+	+	+	+	+	Some concerns
TOMORROW 2011	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Lancaster 2020	+	+	!	+	!	!	Some concerns
Huang 2015	+	+	!	+	+	!	Some concerns
SENSCIS 2019	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Mahler 2020	+	+	!	!	!	!	Some concerns
Mateos-Toledo 2020	!	+	!	!	!	+	Some concerns
CAPACITY 2011	+	+	+	+	+	+	Some concerns
CAPACITY advanced 2019	+	!	!	!	+	+	Some concerns
Azuma 2011	+	+	!	+	+	+	Some concerns
Acharya 2020	+	+	!	+	+	!	Some concerns
RELIEF 2021	+	+	+	+	+	+	Some concerns

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

Supplementary-Figure-6. Quality-assessment-of-RCT-studies-using-the-ROB2-tool. PFD, pirfenidone; RCT, randomized-controlled-trial; ROB, risk-of-bias. ¶

Studienergebnisse:

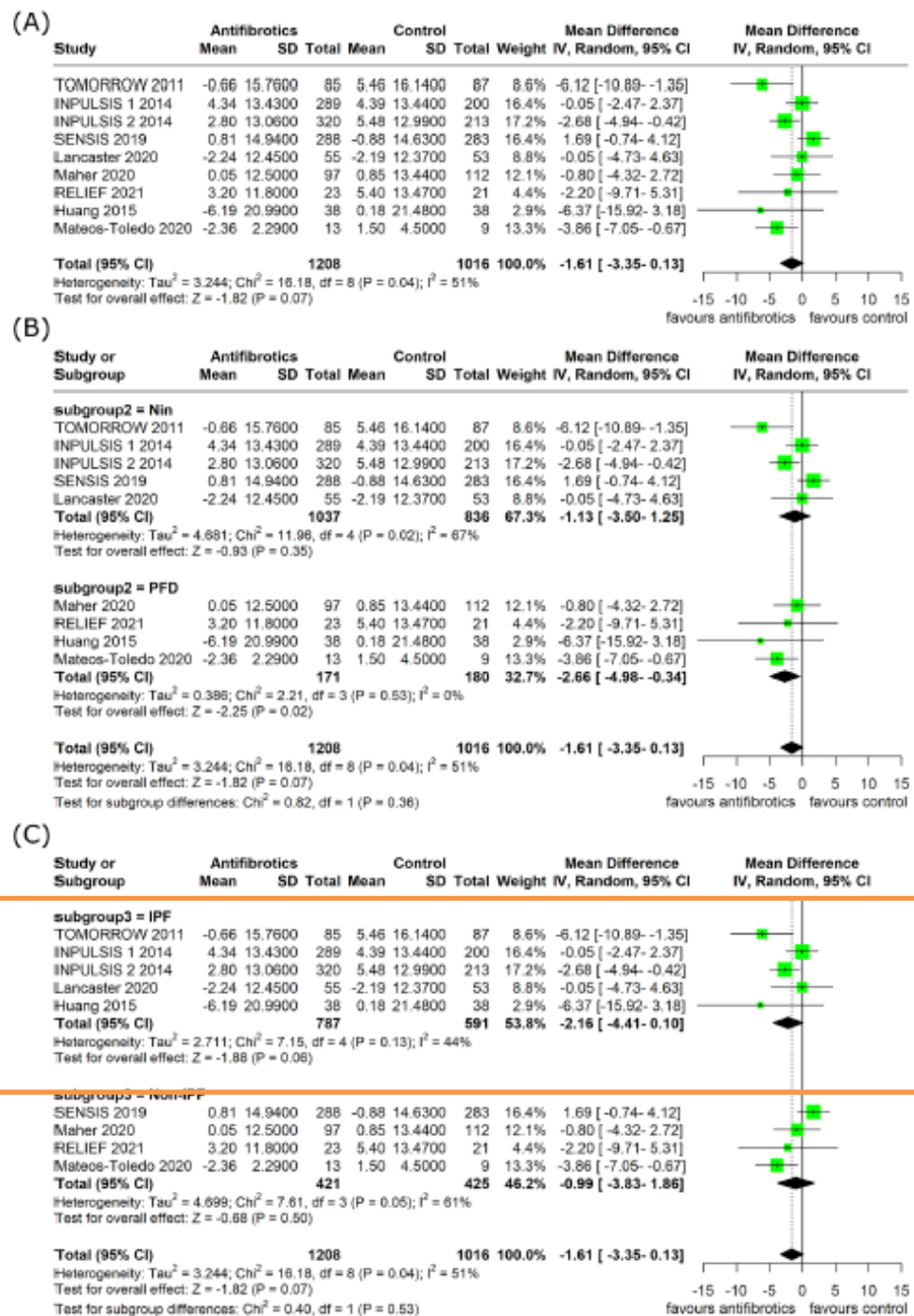


Figure 2. Forest plot presenting the pooled mean difference in total SGRQ scores between antifibrotic and non-antifibrotic groups. (a) Overall analysis; (b) Comparison between nintedanib and pirfenidone; (c) Comparison between IPF and non-IPF ILD.

CI, confidence interval; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IV, inverse variance; Nin, nintedanib; PFD, pirfenidone; SD, standard deviation; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire.

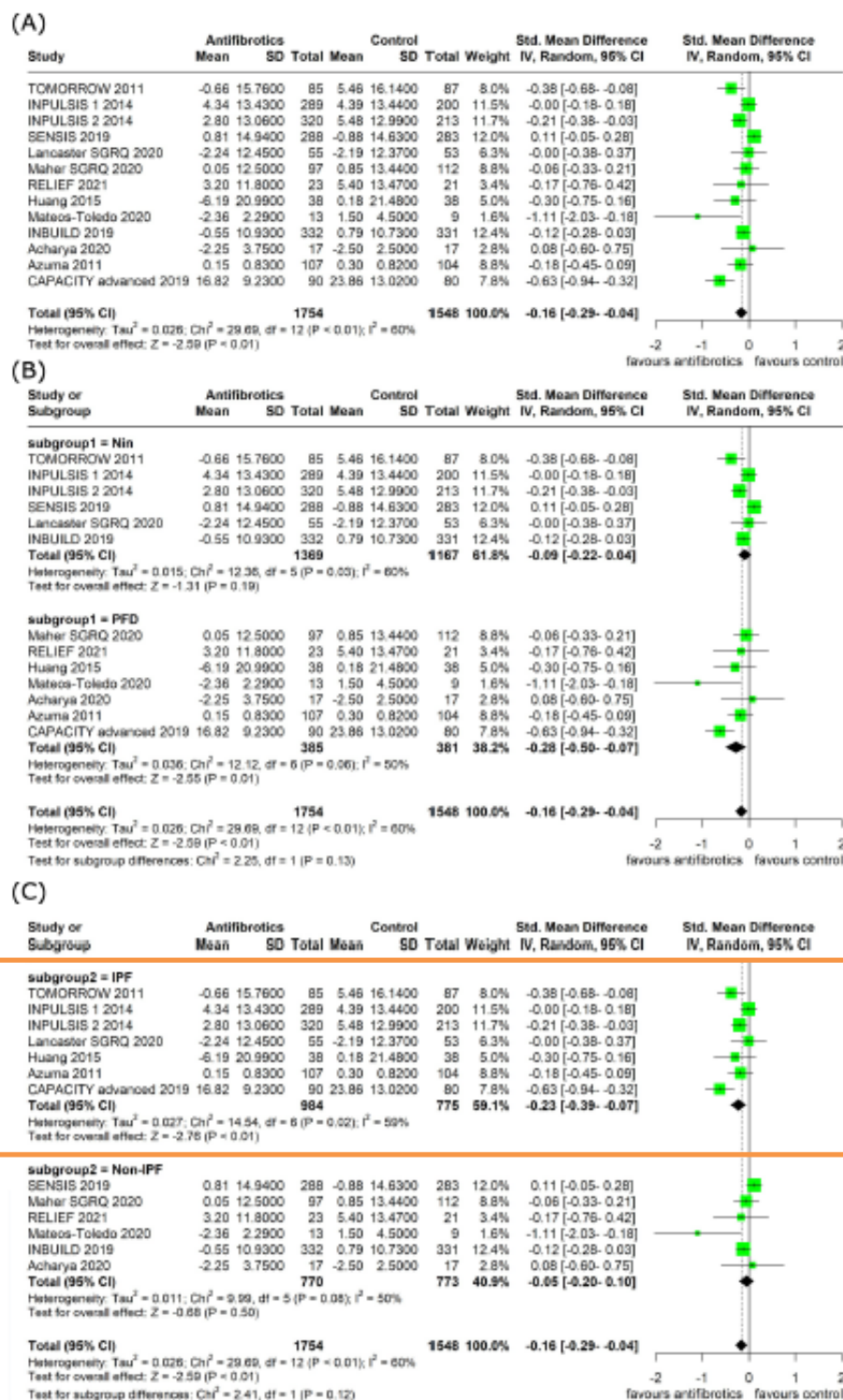


Figure 3. Forest plot presenting the pooled standardized mean difference in dyspnea scales between antifibrotic and non-antifibrotic groups. (a) Overall analysis; (b) Comparison between nintedanib and pirfenidone; (c) Comparison between IPF and non-IPF ILD. CI, confidence interval; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IV, inverse variance; Nin, nintedanib; PFD, pirfenidone; SD, standard deviation; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; Std., standard; UCSD-SOBQ, University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire.

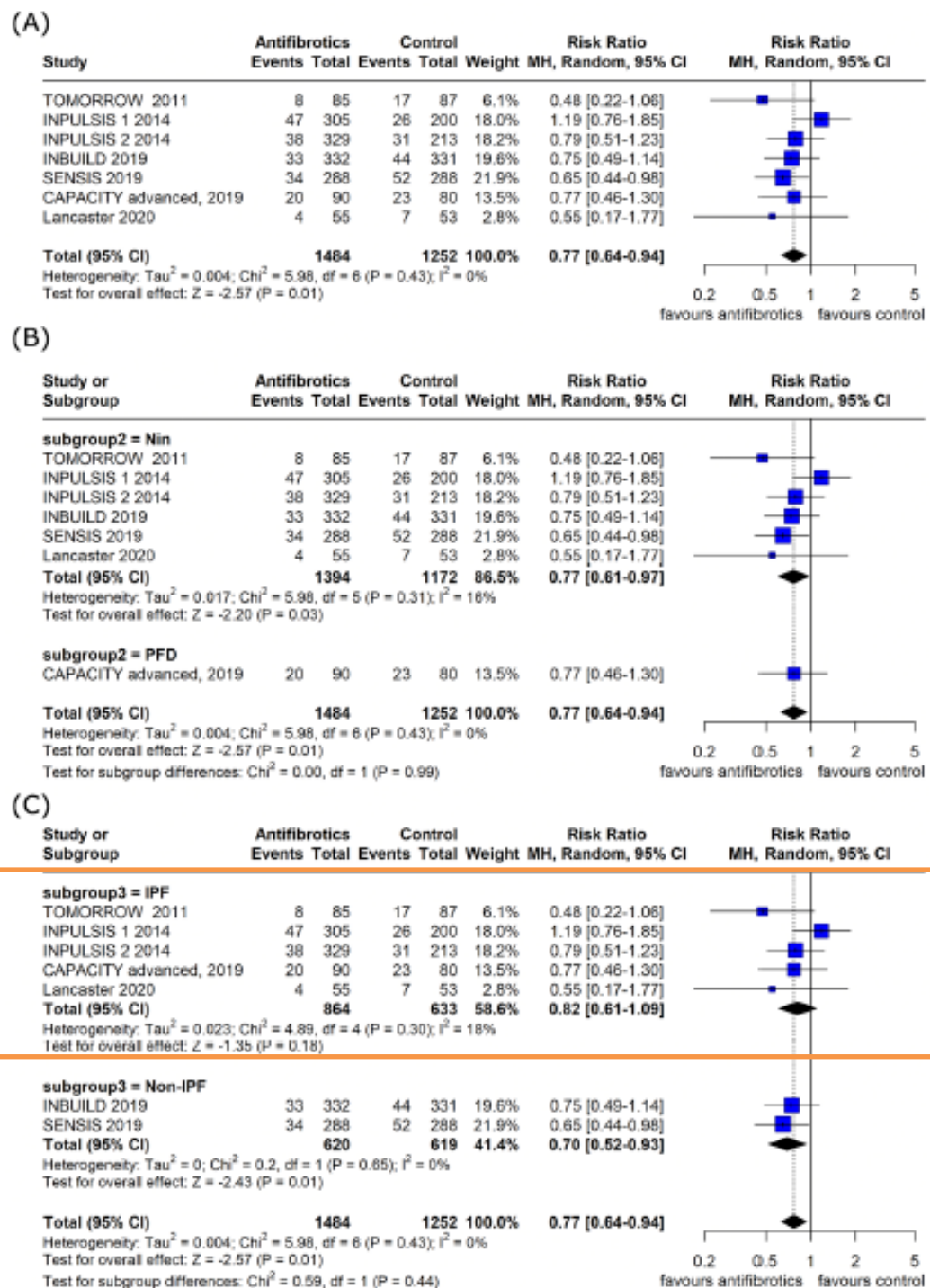
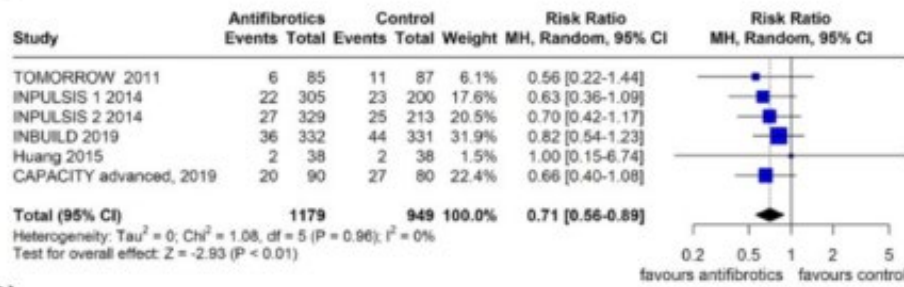
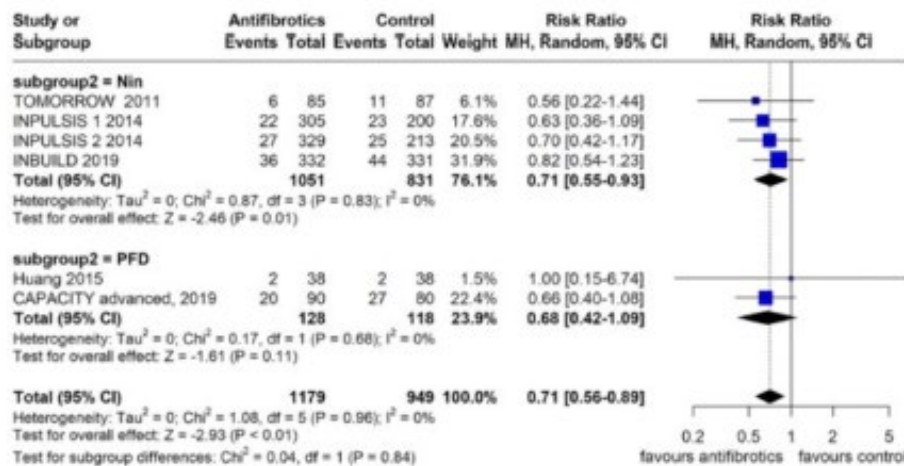


Figure 4. Forest plot presenting the pooled relative risk for cough symptoms between antifibrotic and non-antifibrotic groups. (a) Overall analysis; (b) Comparison between nintedanib and pirfenidone; (c) Comparison between IPF and non-IPF ILD. CI, confidence interval; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; MH, Mantel-Haenszel; Nin, nintedanib; PFD, pirfenidone.

(A)



(B)



(C)

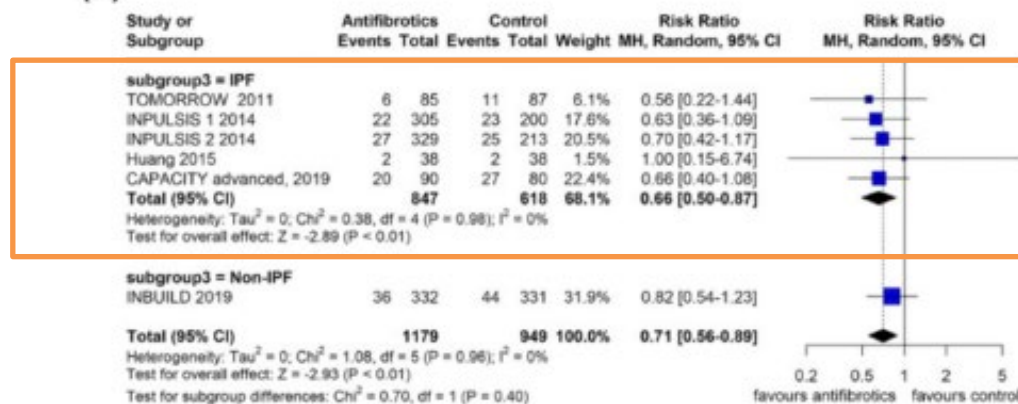


Figure 5. Forest plot presenting the pooled relative risk for dyspnea symptoms between antifibrotic and non-antifibrotic groups. (a) Overall analysis; (b) Comparison between nintedanib and pirfenidone; (c) Comparison between IPF and non-IPF ILD.

CI, confidence interval; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; MH, Mantel-Haenszel; Nin, nintedanib; PFD, pirfenidone.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis suggests that antifibrotics may have a beneficial impact on HRQoL-related symptoms—particularly dyspnea and cough—with low-to-moderate certainty of evidence. By contrast, the effect on overall HRQoL totals remains uncertain (very low certainty), and fatigue appears to increase, requiring careful monitoring. The effectiveness was more pronounced in patients with fibrotic ILDs. These findings indicate potential benefits of antifibrotic therapy for improving patients' well-being, while underscoring the need for further high-quality studies to clarify its impact on HRQoL.

Cheema S et al., 2025 [2].

Efficacy and safety of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis

MethodikPopulation:

- . patients diagnosed with IPF

Intervention:

- Nintedanib

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- primary efficacy outcome on this meta-analysis was the mean difference in FVC at 6 and 12 months.
- The safety outcomes included the number of serious AEs, as well as specific AEs such as diarrhea, nausea, nasopharyngitis, cough, progression of IPF, bronchitis, upper respiratory tract infections, dyspnea, decreased appetite, gastrointestinal disorders, and cardiac disorders

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (MEDLINE), Embase, Scopus, Cochrane, and clinicaltrials.gov
- The search covered studies published from inception until August 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2.0

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 4 randomized controlled trials with 1,665 patients

Charakteristika der Population/Studien:

Study ID		Richeldi et al., 2014	Richeldi et al., 2014	Richeldi et al., 2018	Song et al., 2020
No. of patients	Treatment(N)	309	329	85	194
Gender	Control(N)	204	219	85	128
	Male (N)	251	256	68	98
	Female (N)	58	73	17	23
Dosage (mg)	150	150	150	150	
Time since diagnosis (years)	1.7±1.4	1.7±1.4	N/A	N/A	
Mean ± SD					
Medical History	BMI, kg/m ²	28.6±4.5	27.6±4.6	28.0±4.7	24.5±3.1
	Age (years)	66.9±8.4	66.4±7.9	66.4±7.3	66.3±7.5
	Smokers (N)	238	226	58	87
	Non-smokers (N)	71	103	27	N/A
Pulmonary Function Tests	FVC(ml) Mean± SD	2757±735	2673±776	2642±837	N/A
	FEV1:FVC Mean ± SD	81.5±5.4	81.8±6.3	N/A	N/A
	SpO ₂ (%) Mean ± SD	95.9±2.0	95.8±2.6	N/A	N/A
Others	Total SGRQ score Mean± SD	39.6±17.6	39.5±20.5	42.5±19.4	N/A
	Systemic corticosteroid therapy(N)	68	68	12	N/A
	Specimen from surgical lung biopsy available (N)	60	84	34	N/A

* N=no of patients; SD=standard deviation; BMI= Body Mass Index; FVC= Forced Vital Capacity; FEV1= Forced Expiratory Volume in 1second; SpO₂= Saturation of peripheral oxygen; SGRQ score= The St. George's Respiratory Questionnaire score

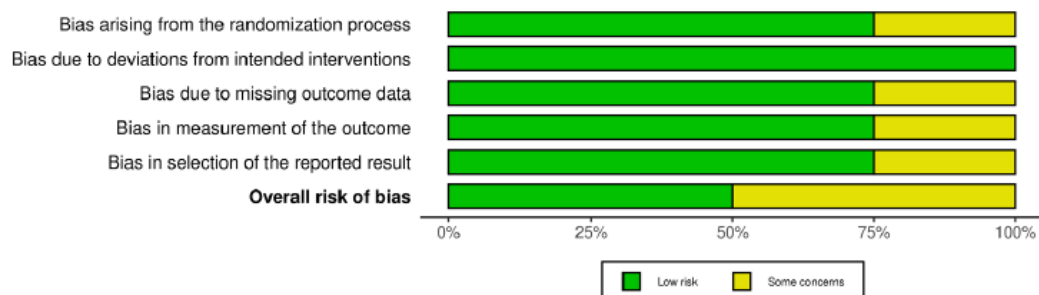
•

Qualität der Studien:

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Richeldi 2014(a)	+	+	-	-	-	-
	Richeldi 2014(b)	+	+	+	+	+	+
	Richeldi 2018	-	+	+	+	+	-
	Song 2020	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low



Studienergebnisse:

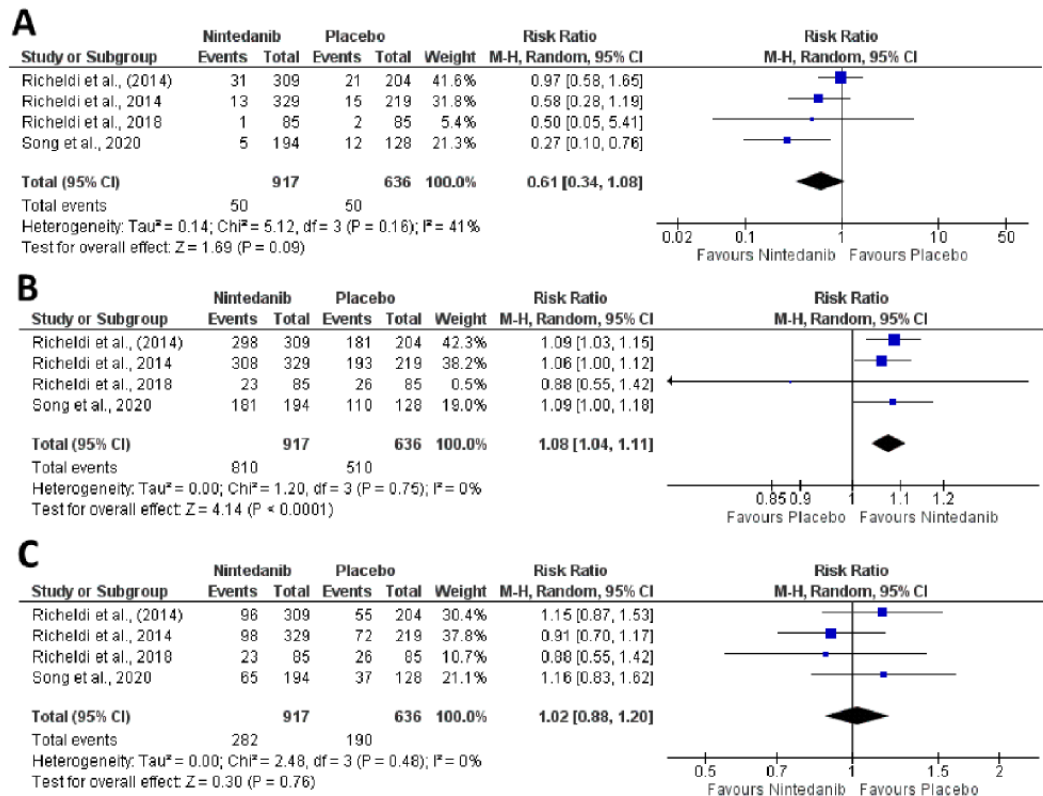


Fig. 4. Forest plot of A) IPF progression, B) any adverse events, and C) serious adverse events.

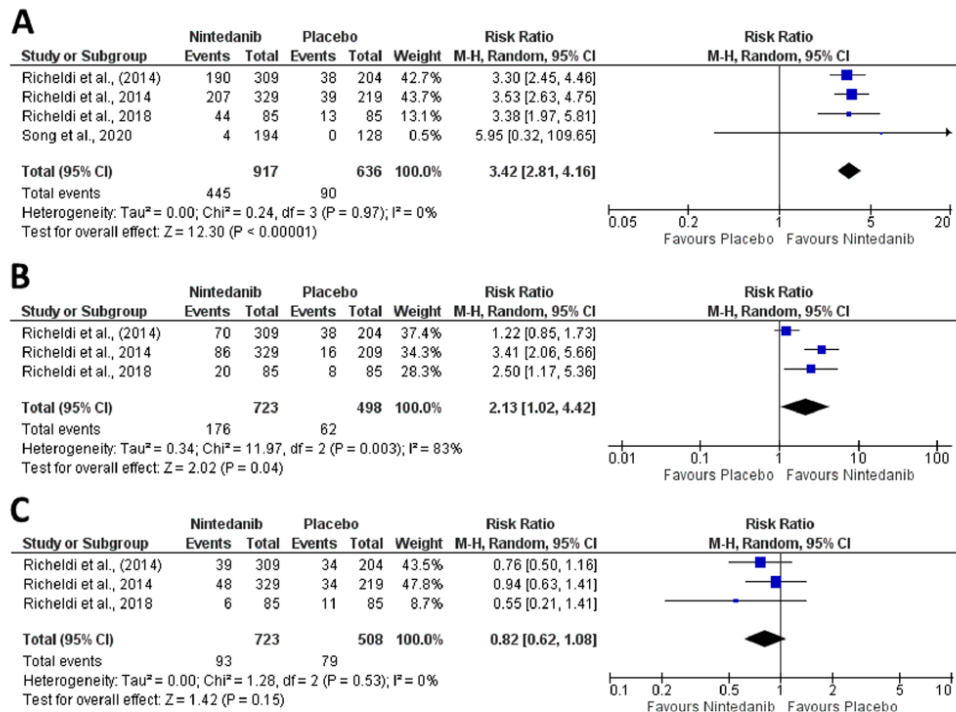


Fig. 5. Forest plot of A) diarrhea, B) nausea, and C) nasopharyngitis.

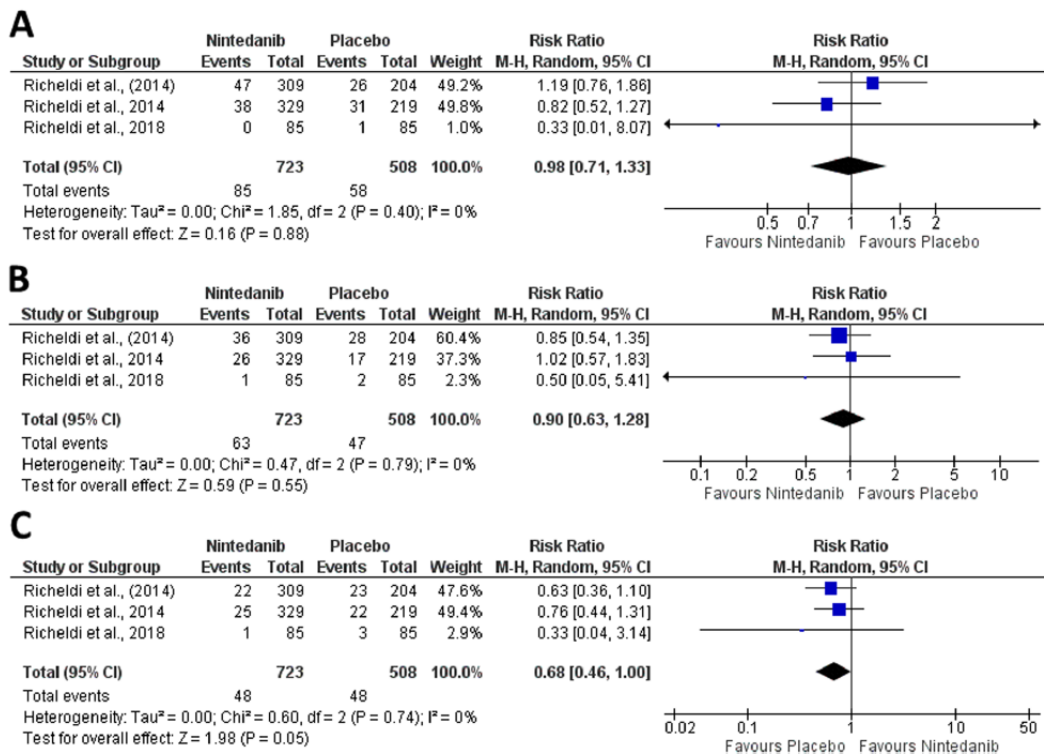


Fig. 6. Forest plot of A) cough, B) bronchitis, and C) dyspnea.

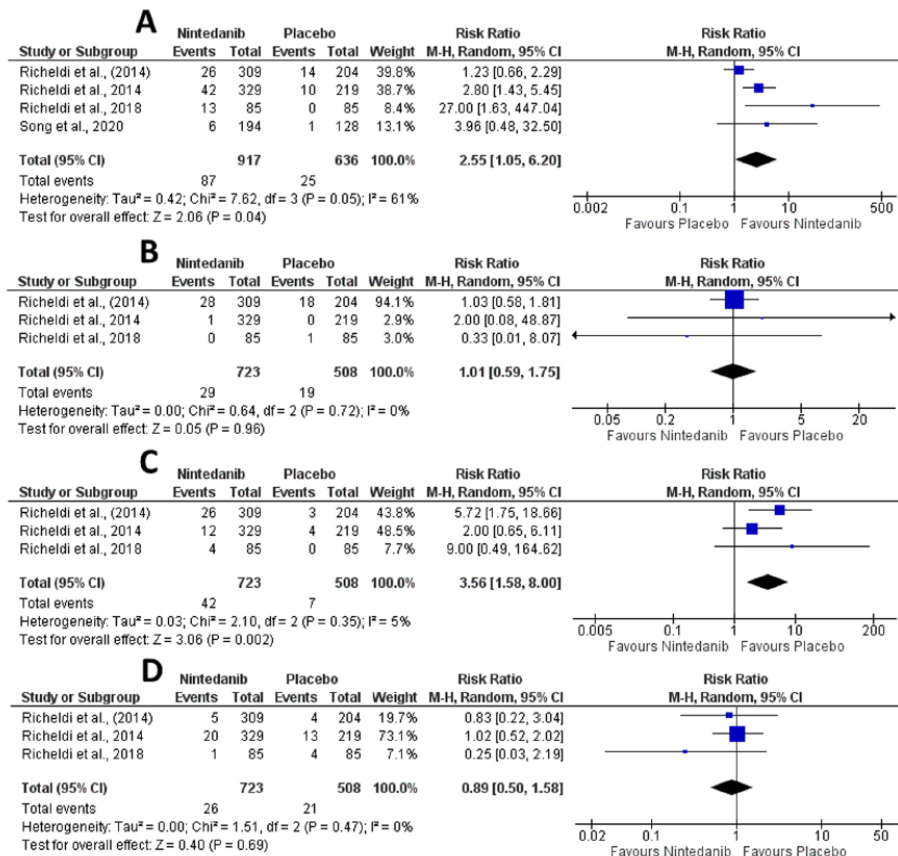


Fig. 7. Forest plot of A) decreased appetite, B) upper respiratory tract infections, C) gastrointestinal disorders, and D) cardiac disorders.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis suggests that while Nintedanib may not significantly affect IPF progression, it is associated with an increased risk of gastrointestinal adverse events, such as diarrhea, nausea, and vomiting. These findings highlight the need for careful monitoring of adverse effects in clinical practice, and future research should focus on improving Nintedanib's safety profile and comparing its efficacy with other treatments for IPF.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., 2022 [3, 4].

Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (S2k-Leitlinie)

Zielsetzung/Fragestellung

konsentiierte Aussagen zur Diagnostik und Verlaufsform der verschiedenen interstitiellen Lungenerkrankungen so zu treffen, dass die verfügbaren therapeutischen Strategien bei den jeweiligen Patientenpopulationen in optimaler Weise zum Einsatz kommen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext wird die Leitlinie ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, unklar, ob ein Methodiker teilgenommen hat;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Unklar, ob eine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz erfolgte;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed im Zeitraum 01.01.2018 bis 31.05.2022

LoE

- Keine Angaben

GoR

Stärke der Empfehlung	Sprachliche Formulierung
Starke Empfehlung	Soll/Soll nicht
Schwache Empfehlung	Sollte/sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden

>75% Konsens, > 95% starker Konsens// Mehrheitliche Zustimmung > 50%, kein Konsens <50%.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie ist ein Update.

Empfehlungen

2. Diskussion und Wertung einzelner medikamentöser Verfahren

2.1. Sollen IPF-Patienten antifibrotisch behandelt werden?

E1	Empfehlung
↑↑	IPF-Patienten sollen mit einem der aktuell zugelassenen Antifibrotika - Nintedanib oder Pirfenidon - behandelt werden.
	Konsensstärke: 100 %

2.2. Sollen IPF-Patienten mit einer antaziden Medikation behandelt werden?

E2	Empfehlung
↓↓	IPF-Patienten sollen zur Behandlung der Lungenfibrose nicht mit Antazida therapiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

2.3. Sollen IPF-Patienten mit N-Acetylcystein behandelt werden?

E3	Empfehlung
↓↓	IPF-Patienten sollen nicht mit N-Acetylcystein behandelt werden.
	Konsensstärke: 100 %

2.4. Sollen IPF-Patienten mit den dualen Endothelinrezeptorantagonisten (ET-A und ET-B) Bosentan oder Macitentan behandelt werden?

E4	Empfehlung
↓↓	IPF-Patienten sollen zur Behandlung der Fibrose nicht mit Macitentan oder Bosentan therapiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

2.5. Sollen IPF-Patienten mit dem PDE5-Hemmer Sildenafil behandelt werden?

E5	Empfehlung
↓	IPF-Patienten sollten zur Behandlung der Lungenfibrose nicht mit Sildenafil therapiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

2.8. Sollen Patienten mit fibrosierender ILD (incl. IPF) und mit pulmonaler Hypertonie mit inhalativen Prostanoiden behandelt werden?

E16	Empfehlung
↑↑	IPF/PPF mit Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie sollen zur weiteren Abklärung und ggf. Therapieeinleitung in einem PH Zentren vorgestellt werden.
	Konsensstärke: 100 %

4. Diskussion und allgemeine Empfehlungen zur antifibrotischen Therapie bei der IPF und bei PPF

4.1. Wann sollte eine antifibrotische Therapie begonnen werden?

4.1.1. Bei IPF

E17	Empfehlung
↑↑	IPF-Patienten sollen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung antifibrotisch behandelt werden.
	Konsensstärke: 100 %

4.2. Wann sollte eine antifibrotische Therapie beendet werden?

4.2.1. Bei IPF

E19	Empfehlung
↑↑	Vor dem Hintergrund der hohen Mortalität der IPF soll eine vom Patienten gut vertragene antifibrotische Therapie zeitlich unbegrenzt, incl. Therapiewechsel, ggf. bis zur Möglichkeit einer Lungentransplantation fortgeführt werden.
	Konsensstärke 100 %

E20	Empfehlung
↑↑	Die antifibrotische Behandlung soll beendet werden, wenn Nebenwirkungen trotz symptomatischer Therapie, Dosisreduktionen oder temporärer Behandlungsunterbrechungen nicht zu beherrschen sind.
	Konsensstärke 100 %

E21	Empfehlung
↑↑	Die Entscheidung zum Therapieabbruch soll in Abstimmung mit dem Patienten getroffen werden.
	Konsensstärke 100 %

4.3. Wann sollte ein Therapiewechsel erfolgen?

4.3.1. Bei IPF

E25	Empfehlung
↑↑	Bei IPF-Patienten soll im Falle des Auftretens von nicht beherrschbaren Nebenwirkungen unter antifibrotischer Therapie ein Therapiewechsel erfolgen.
	Konsensstärke: 100 %

E26	Empfehlung
↔	Bei IPF-Patienten mit Progression der Lungenfibrose trotz mehrmonatiger antifibrotischer Therapie kann ein Therapiewechsel nach gründlicher Risiko-Nutzen-Abwägung im Einzelfall erwogen werden.
	Konsensstärke: 100 %

E27	Empfehlung
↑↑	Ein Therapiewechsel soll im ILD-Board festgelegt werden. Auch die Möglichkeit einer Studienteilnahme soll in diesem Fall geprüft werden.
	Konsensstärke: 100 %

4.4. Kann eine antifibrotische Kombinationstherapie sinnvoll sein?

E30	Empfehlung
↓↓	IPF- oder PPF-Patienten sollen nicht mit einer Kombinationstherapie aus Nintedanib und Pirfenidon außerhalb kontrollierter klinischer Studien behandelt werden
	Konsensstärke: 100 %

4.5. Welche Bedeutung hat die unterschiedliche Zulassung von Pirfenidon und Nintedanib bei IPF?

E31	Empfehlung
↑↑	Bei Patienten mit IPF soll die Wirkstoffauswahl unter Berücksichtigung des Schweregrades, des Nebenwirkungsprofils, der Komorbiditäten und Komedikationen sowie des Lebensstils und der persönlichen Präferenz des Patienten erfolgen.
	Konsensstärke: 100 %

Raghu G et al., 2022 [6].

American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), and Asociacion Latinoamericana de Torax (ALAT)

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

to provide the basis for rational, informed decisions by clinicians.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Excerpta Medica Database (EMBASE), and Cochrane Database of Systematic Reviews. Searching was conducted in July 2020

LoE

- Grading, Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

GoR

Table 2. Implications of the Guideline Recommendations

	Strong Recommendation ("We Recommend...")	Conditional Recommendation ("We Suggest...")
From the GRADE working group		
For patients	The overwhelming majority of individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small minority would not.	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but a sizable minority would not.
For clinicians	The overwhelming majority of individuals should receive the recommended course of action. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.	Different choices will be appropriate for different patients, and you must help each patient arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences. Decision aids may be useful to help individuals make decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working toward a decision.
For policy makers	The recommendation can be adapted as policy in most situations, including for the use as performance indicators.	Policy making will require substantial debates and involvement of many stakeholders. Policies are also more likely to vary among regions. Performance indicators would have to focus on the fact that adequate deliberation about the management options has taken place.
Additional conceptualization from the ATS/ERS/JRS/ALAT Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis Guidelines panel discussion		
	It is the right course of action for >95% of patients.	It is the right course of action for >50% of patients.
	"Just do it."	"Slow down, think about it, discuss it with the patient."
	You would be willing to tell a colleague who did not follow the recommendation that he/she did the wrong thing.	You would not be willing to tell a colleague who did not follow the recommendation that he/she did the wrong thing; it is "style" or "equipoise."
	The recommended course of action may be an appropriate performance measure.	The recommended course of action is not appropriate for a performance measure.

- Three outcomes were possible:
 - 1. Greater than 20% abstentions indicated that the course of action could not be addressed. When the primary reason for the abstentions was insufficient evidence, a research recommendation was made.
 - 2. Fewer than 20% abstentions with greater than 70% agreement on the appropriate course of action yielded a graded recommendation or suggestion.
 - 3. Fewer than 20% abstentions with less than 70% agreement on the appropriate course of action yielded no recommendation due to insufficient agreement among the committee regarding the most appropriate course of action. If additional evidence is likely to resolve the lack of agreement, a research recommendation was made.

Recommendations

Part I: Update on Diagnosis and Treatment of IPF

Evidence-based Recommendations for Treatment of IPF

We suggest not treating patients with IPF with antacid medication for the purpose of improving respiratory outcomes (conditional recommendation, very low quality evidence).

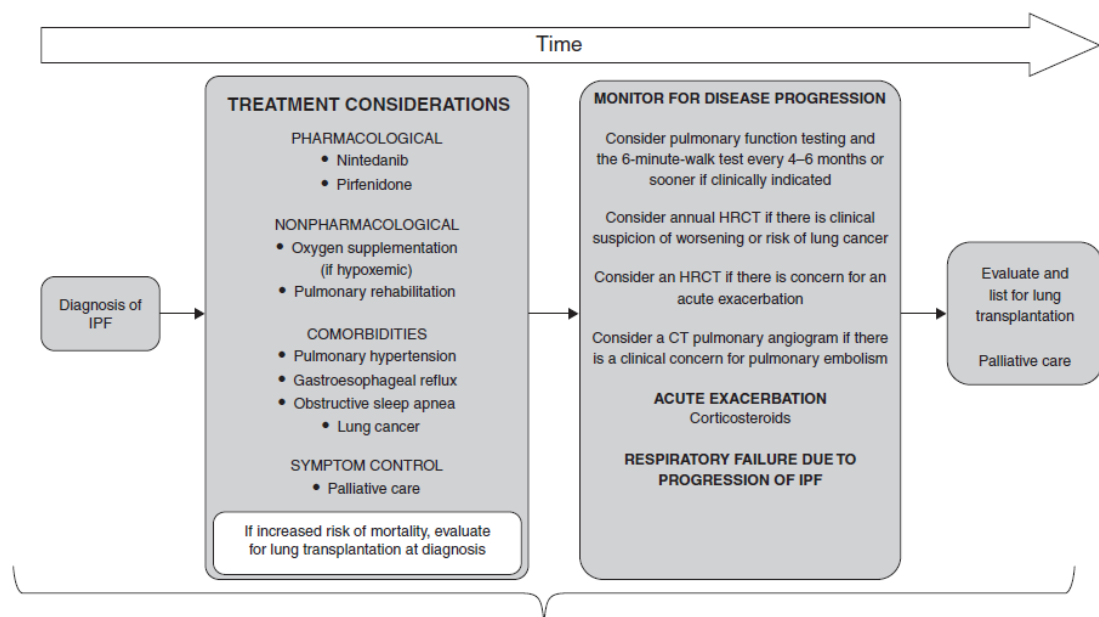
Remarks: Antacid medication and other interventions may be appropriate for patients with both IPF and symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) for the purpose of improving gastroesophageal reflux (GER)-related outcomes in accordance with GER-specific guidelines.

We suggest not referring patients with IPF for antireflux surgery for the purpose of improving respiratory outcomes (conditional recommendation, very low quality evidence).

Remarks: Antireflux surgery may be appropriate for patients with both IPF and symptoms of GERD for the purpose of improving GER-related outcomes in accordance with GER-specific guidelines.

Management Approach

The committee updated a key figure summarizing the management of IPF from the 2011 IPF guidelines (Figure 11)



Patients should be made aware of available clinical trials for possible enrollment at all stages

Figure 11. Schematic pathway for clinical management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), developed using consensus by discussion. Treatment considerations should include both pharmacological (nintedanib and pirfenidone) and nonpharmacological (oxygen supplementation and/or pulmonary rehabilitation) therapies. Patients should be evaluated and treated for existing comorbidities, including pulmonary hypertension, gastroesophageal reflux, obstructive sleep apnea, and lung cancer. Patients may benefit from involvement of palliative care to help with symptom management (cough, dyspnea, and/or anxiety). Patient values and preferences should be explored. Patients at increased risk of mortality should be referred for lung transplantation at diagnosis. Patients should be evaluated every 3–6 months or more often for disease progression. Acute exacerbations may be treated with corticosteroids. Mechanical ventilation is not recommended for the majority of patients with respiratory failure. Adapted from Reference 1. CT = computed tomography; HRCT = high-resolution computed tomography.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2026)
am 11.06.2026**

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Fibrosis] explode all trees
2	((pulmonary OR lung) NEXT fibros*):ti,ab,kw
3	((progressive OR interstitial OR nonidiopathic OR idiopathic OR nonspecific OR "non-specific") AND (pulmon* OR lung* OR pneum*) AND (fibros* OR fibrot*)):ti,ab,kw
4	(alveoliti* AND (fibros* OR fibrot*)):ti,ab,kw
5	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] this term only
6	(interstitial NEXT (lung OR pneumon*)):ti,ab,kw
7	(diffuse AND parenchym* AND lung):ti,ab,kw
8	(IPF OR nonIPF OR PPF OR PFILD OR ILD OR NSIP OR SScILD OR RAILD OR SLEILD):ti,ab,kw
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#9 with Cochrane Library publication date from Jun 2021 to present, in Cochrane Reviews
11	#10 with Cochrane Library publication date from Jun 2024 to present
12	#10 NOT #11

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 11.06.2026

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 20.03.2026

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Pulmonary Fibrosis[mh]
2	pulmonary fibros*[tiab] OR lung fibros*[tiab]
3	(progressive[tiab] OR interstitial[tiab] OR nonidiopathic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR nonspecific[tiab] OR non-specific[tiab]) AND (pulmon*[tiab] OR lung*[tiab] OR pneum*[tiab]) AND (fibros*[tiab] OR fibrot*[tiab])
4	alveoliti*[tiab] AND (fibros*[tiab] OR fibrot*[tiab])
5	Lung Diseases, Interstitial[mh:noexp]
6	interstitial lung[tiab] OR interstitial pneumon*[tiab]
7	diffuse[tiab] AND parenchym*[tiab] AND lung[tiab]

#	Suchschritt
8	IPF[tiab] OR nonIPF[tiab] OR PPF[tiab] OR PFILD[tiab] OR ILD[tiab] OR NSIP[tiab] OR SScILD[tiab] OR RAILD[tiab] OR SLEILD[tiab]
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Consensus Statement [pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti] OR ((consensus[ti] OR position[ti]) AND (expert[ti] OR delphi[ti] OR statement*[ti] OR paper*[ti] OR document*[ti] OR report*[ti])))
11	(#10) AND ("2021/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
13	(#9) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	(#13) AND ("2021/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
16	(#15) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
17	#16 NOT #12
18	(#17) AND ("2024/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	#17 NOT #18

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 16.06.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Archontakis Barakakis P, Wolfe A, Schwartz A, Hernandez Romero GJ, Gidwani V, Chauhan S, et al.** Supplementary oxygen efficacy for chronic pulmonary disorders and exertion desaturation. ERJ Open Res 2024;10(6):00411-02024. <https://dx.doi.org/10.1183/23120541.00411-2024>.
 2. **Cheema S, Saddique MN, Jha A, Sehar A, Cheema U, Shahid F, et al.** Efficacy and safety of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Heart Lung 2025;73:114-122. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2025.05.008>.
 3. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP).** Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-025. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 15.06.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-025l_S2k_Idiopathische-Lungenfibrose-Update-medikamentöse-Therapie_2022-11.pdf.
 4. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP).** Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen; S2k-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-025. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 15.06.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-025m_S2k_Idiopathische-Lungenfibrose-Update-medikamentöse-Therapie_2022-11.pdf.
 5. **Lee J, Park S, Yoon HY.** Effectiveness of antifibrotics on health-related quality of life in patients with interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Respir Dis 2025;19:17534666251390672. <https://dx.doi.org/10.1177/17534666251390672>.
 6. **Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2022;205(9):e18-e47. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2026-B-131-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
Datum der Erstellung	23.06.2026

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF).
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die idiopathische Lungenfibrose (idiopathische pulmonale Fibrose, IPF) ist eine primär fibrotisch verlaufende interstitielle Lungenerkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität, so liegt das mediane Überleben nach Diagnosestellung unbehandelt bei zwei bis vier Jahren. Aufgrund des obligat progredienten Verlaufs der IPF und des kontinuierlichen Lungenfunktionsverlusts (Abfall der forcierten Vitalkapazität, FVC), der bereits bei scheinbar nur milder Manifestation der Erkrankung nachweisbar ist, besteht mit Diagnosestellung die Indikation zur antifibrotischen Therapie (1). Hierfür sind zwei Medikamente zugelassen, Nintedanib und Pirfenidon. Für beide Medikamente ist erwiesen, dass sie den Verlust an Lungenfunktion, gemessen als forcierte Vitalkapazität (FVC) um ca. 50% pro Jahr reduzieren (2,3). In gepoolten Analysen mehrerer Studien konnte gezeigt werden, dass Pirfenidon das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, den Abfall der Belastbarkeit gemessen in 6-Minuten-Gehtest und die subjektive Dyspnoe der verbessert, während Nintedanib das Auftreten von akuten Exazerbationen der IPF verzögert bzw. vermindert, die Lebensqualität positiv beeinflusst und einen numerisch positiven Effekt auf das Gesamtüberleben hat (2-5). Kritisch zu beachten ist, dass die genannten Medikamente mit teils erheblichen Nebenwirkungen für die Patienten einhergehen. So kommt es unter Pirfenidon häufig zu Inappetenz, Übelkeit, Gewichtsverlust und Hautausschlägen sowie einer Photosensibilisierung, welche das Benutzen einer Sonnenschutzcreme (Schutzfaktor 50) bei Tageslichtexposition erforderlich macht. Für Nintedanib sind die Hauptnebenwirkungen gastrointestinaler Natur mit Übelkeit und insbesondere Diarrhöen, die nicht selten zu Dosisreduktion oder Therapieunterbrechungen, gegebenenfalls auch zum Absetzen der Medikation zwingen. Aufgrund dieser Nebenwirkungen brechen bis zu 40% der Patienten die Therapie innerhalb des ersten Jahres wieder ab (6,7). Dabei wurde gezeigt, dass ein Abbrechen der Therapie mit einer deutlich ungünstigen Prognose assoziiert ist (8). Sowohl für Pirfenidon als auch für Nintedanib sind Leberwerterhöhungen unter Therapie beschrieben, weshalb für beide Medikamente Laborkontrollen der Leberwerte empfohlen werden. Aufgrund der limitierten Therapieeffekte der antifibrotischen Medikamente und der teils erheblichen Nebenwirkungen werden beide Medikamente oft nur mit Zurückhaltung eingesetzt. So

ergab eine Auswertung von deutschen Krankenkassendaten, dass innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren nach Diagnosestellung weniger als 20 Prozent der IPF-Patienten eine antifibrotische Therapie erhalten, während im gleichen Zeitraum bei etwa 50% der gleichen Patienten eine Langzeitsauerstofftherapie durchgeführt wird (9). Bei kritischer Betrachtung muss daher festgestellt werden, dass das mögliche therapeutische Potential der bereits zugelassenen antifibrotischen Medikamente nur zu einem sehr geringen Anteil ausgeschöpft wird, wahrscheinlich aufgrund von Befürchtungen bezüglich der möglichen Nebenwirkungen sowohl auf Seiten der verordnenden Ärzte als auch auf Seiten der Patienten.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Wie bereits oben ausgeführt sind die möglichen Nebenwirkungen der Medikamente in erster Linie für die Verordnung oder nicht Verordnung verantwortlich, während an der generellen, wenn auch begrenzten, Wirksamkeit keine begründeten Zweifel bestehen. Für die Auswahl des jeweiligen antifibrotischen Medikaments werden Co-Morbiditäten und Lebensstilaspekte der betroffenen Patienten herangezogen. So wird man Pirfenidon nicht bei Patienten verordnen, die entweder bereits unter Hautausschlägen leiden oder deren Alltag sich im Wesentlichen im Freien abspielt und somit Tageslichtexposition häufig besteht. Umgekehrt wird man Nintedanib bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis Ulcerosa oder Morbus Chron oder auch wie funktionelle Störungen der Verdauung mit größerer Zurückhaltung verordnen. Bzgl. der grundsätzlichen Entscheidung, ob eine antifibrotische Therapie eingeleitet wird oder nicht besteht in Expertengruppen Einigkeit darüber, dass idealerweise die antifibrotische Therapie so früh wie möglich eingeleitet werden sollte, wenn die funktionellen Einschränkungen noch möglichst gering sind und somit ein hohes funktionelles Niveau durch die Verzögerung der Progression solange wie möglich aufrechterhalten werden kann. Die derzeitige Praxis geht allerdings in die Richtung, dass eine antifibrotische Therapie erst bei fortgeschrittenen, symptomatischen Patienten verordnet wird. Dies ist zwar unter dem Aspekt der Belastung des Patienten durch die möglichen Nebenwirkungen nachvollziehbar, im Hinblick auf eine möglichst lange und für den Patienten zuträgliche Kontrolle der Grunderkrankung und Erhalt der Eigenständigkeit der Patienten ist dieses Vorgehen aber eher als kontraproduktiv zu bewerten (siehe oben). Wichtig ist darüber hinaus, dass insbesondere für die idiopathische Lungenfibrose (IPF) in der PANTHER-Studie gezeigt wurde, dass eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon und Azathioprin zu vermehrten Nebenwirkungen, Krankenhauseinweisungen und einer signifikant erhöhten Mortalität führt (10). Eine immunsuppressive Therapie ist deshalb bei IPF Patienten obsolet. Allenfalls kann im Falle einer akuten Exazerbation einer idiopathischen Lungenfibrose ein kurzzeitiger Prednisolon-Stoß für vier bis acht Wochen vertretbar sein (11).

Referenzliste:

1. Behr J, Bonella F, Frye BC, Günther A, Hagmeyer L, Henes J, Klemm P, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Nowak D, Prasse A, Quadder B, Sitter H, Costabel U. Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Update) and Progressive Pulmonary Fibroses: S2k Guideline of the German Respiratory Society. *Respiration*. 2024;103(12):782-810. doi: 10.1159/000540856. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39250885.
2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584. Epub 2014 May 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):782. doi: 10.1056/NEJMc150012. PMID: 24836310.
3. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2083-92. doi: 10.1056/NEJMoa1402582. Epub 2014 May 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1172. PMID: 24836312.
4. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Brown KK. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med*. 2016 Apr;113:74-9. doi:10.1016/j.rmed.2016.02.001. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26915984.
5. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster L, Lederer DJ, Leff JA, Nathan SD, Pereira CA, Swigris JJ, Valeyre D, King TE Jr. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):243-53. doi: 10.1183/13993003.00026-2015. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26647432; PMCID: PMC4697914.
6. Wright WA, Crowley LE, Parekh D, Crawshaw A, Dosanjh DP, Nightingale P, Thickett DR. Real-world retrospective observational study exploring the effectiveness and safety of antifibrotics in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res*. 2021 Mar;8(1):e000782. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000782. PMID:33771813; PMCID: PMC8006845.
7. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, Pelling K, Quaresma M, Lasky JA. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2015 Sep 24;16:116. doi:10.1186/s12931-015-0276-5. PMID: 26400368; PMCID: PMC4581488.
8. Porse S, Hoyer N, Shaker SB. Impact of reduction in antifibrotic treatment on mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2022 Nov-Dec;204:107015. doi: 10.1016/j.rmed.2022.107015. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36347111.
9. Kreuter M, Picker N, Schwarzkopf L, Baumann S, Cerani A, Postema R, Maywald U, Dittmar A, Langley J, Patel H. Epidemiology, healthcare utilization, and related costs among patients with IPF: results from a German claims database analysis. *Respir Res*. 2022 Mar 19;23(1):62. doi: 10.1186/s12931-022-01976-0. PMID: 35305632; PMCID: PMC8933882.
10. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1968-77. doi: 10.1056/NEJMoa1113354. Epub 2012 May 20. PMID: 22607134; PMCID: PMC3422642.

11. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Oct 23;4:176. doi: 10.3389/fmed.2017.00176. PMID: 29109947; PMCID: PMC5660065.