

## Nintedanib v léčbě systémové sklerodermie

Studie SENSIS, na jejímž základě byl nintedanib registrován pro léčbu IPP při SSC, použila jako zařazovací kritérium více než 10 % postižení plicního intersticia dle počítačové tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT), FVC větší než 40 % predikovaných hodnot a DLco 30–89 % predikovaných hodnot (5). Charakter IPP na HRCT hrudníku nebyl protokolem specifikován, zařazení mohli být nemocní s jakýmkoliv typem IPP. Progrese IPP v čase, jakkoliv definovaná, nebyla inkluzním kritériem této studie. Studie prokázala signifikantní zpomalení poklesu FVC u nemocných užívajících nintedanib po dobu 52 týdnů, je třeba ale poznamenat, že roční pokles % predikovaných hodnot FVC v placebové větvi studie nepřesahoval v průměru 2,6 %.

Nemocní s IPP při SSC byli mimo studie SENSIS zařazení i do studie INBUILD, která prokázala signifikantní efekt na zpomalení poklesu plicních funkcí u nemocných s progresivním fenotypem intersticiálního plicního postižení (6). Design studie byl v tomto případě odlišný – pro zařazení nebylo postačující naplnit kritéria pro IPP (včetně více než 10 % rozsahu postižení dle HRCT hrudníku), bylo nutné naplnit i kritéria progrese. IPP musel být navíc prokazatelně fibrotizující. Nemocní se SSC tvořili 6,9 % studijní populace užívající nintedanib a 4,8 % populace v placebové větvi. Definice progrese využitá v této studii se hodně podobá definici progrese sloužící k analýze databáze EUSTAR, parametr poklesu DLco je ale nahrazen radiologickou progresí na HRCT hrudníku a/nebo subjektivně vnímaným zhoršením tolerance fyzické zátěže. Nemocní s významnou plicní hypertenzí do studie INBUILD zařazování nebyli.

Je důležité si uvědomit, že studie zahrnovaly fenotypově odlišné skupiny nemocných s IPP při SSC a do studie INBUILD, která obsahovala nemocné s prognosticky nepříznivými IPP fenotypy, bylo zařazeno příliš málo pacientů s touto diagnózou. Data týkající se pacientů s progresivním fenotypem IPP při SSC máme od 23 osob z větve s nintedanibem a 16 osob z placebové větve (celková populace pacientů ve větvi s nintedanibem 332, ve větvi s placeboem 331) a analyzovat tuto skupinu zvlášť by velmi pravděpodobně přineslo nevalná data.

## Vedlejší účinky a bezpečnost nintedanibu u nemocných se SSC

Populace nemocných s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi včetně IPF se od nemocných s IPP při SSC významně liší, a to nejen charakteristikami obou skupin nemocných (IPF typicky u mužů, bývalých kuřáků, kolem 70 let věku, SSC typicky u žen mezi 45–64 lety věku), ale i léčebným přístupem (7). Předchozí studie prokázaly, že imunosupresní léčba zahrnující systémové kortikosteroidy a azathioprin zhoršuje prognózu nemocných s IPF a negativně ovlivňuje jejich morbiditu i mortalitu (8). U pacientů se systémovou sklerodermií je situace odlišná a předchozí studie naopak prokázaly benefit některých imunosupresiv na průběh plicního postižení, byť se ve všech případech jedná o podání off-label, tedy mimo schválenou indikaci.

Ve studii INBUILD nebyla povolena imunosupresní léčba a systémová kortikoterapie v dávce > 20 mg/den 4 týdny před randomizací, ale v průběhu studie mohla být zahájena, pokud to stav pacienta vyžadoval. Ve studii SENSIS naopak mohl pacient v době zařazení i v průběhu studie užívat mykofenolát mofetil nebo metotrexát a systémovou kortikoterapii v dávce <10 mg/den.

Analýza studie SENSIS ukazuje, že kombinace nintedanibu a mykofenolátu u nemocných se systémovou sklerodermií je bezpečná a nemocní užívající tuto kombinaci léčiv neměli v rámci studie menší benefit z uvedené terapie proti nemocným, kteří byli léčeni pouze nintedanibem (9). Nejčastějšími vedlejšími účinky nintedanibu jsou jednoznačně průjem a nauzea. Průjem byl hlášen u 62,4 % nemocných zařazených do studií INPULSIS 1 a 2 a k ukončení účasti ve studii vedl v 4,5 % případů (10). U nemocných se SSC byly vedlejší účinky vycházející z postižení trávicího traktu častější – průjem hlásili investigátoři u 75,7 % nemocných. Nauzea byla reportována u čtvrtiny nemocných užívajících nintedanib ve studiích INPULSIS a u třetiny nemocných užívajících nintedanib ve studii SENSIS.

Zajímavé je v tomto ohledu ale i srovnání vedlejších účinků v placebové větvi, cca 18 % nemocných s IPF neléčených nintedanibem též udávalo průjem, u pacientů se SSC to bylo nepřekvapivě více – 31,6 %. Trávicí trakt má v určité míře postiženo 90 % pacientů se SSC, i když o klinicky významnou formu se jedná

u 8 % nemocných (11). Střevní dysmikrobie, která není u nemocných se SSC vzácná, může vedlejšími účinkům nintedanibu na trávicí trakt nahrávat (12).

## Postavení nintedanibu v doporučeních

Poslední mezinárodní doporučený postup týkající se léčby systémové sklerodermie, vydaný EULAR (European League Against Rheumatism), pochází z roku 2016 a nemůže tedy vyjádření ohledně postavení nintedanibu v léčbě IPP při SSC obsahovat (13). Stejně tak Britská společnost pro revmatologii (BSR) a Britští odborníci v revmatologii (BHRP) revidovali naposledy své doporučené postupy týkající se managementu pacientů se SSC naposledy v roce 2016 (14). Doporučený postup České revmatologické společnosti se datuje do roku 2017 (15). Poměrně recentně ale byla publikována nová francouzská doporučení týkající se jak managementu SSC obecně, tak léčby SSC. Dokument je definován jako Národní protokol pro diagnostiku a péči. Jako jednu z léčebných možností (a prakticky jediný lék registrovaný pro léčbu IPP při SSC) zmiňuje nintedanib, jeho postavení vůči ostatním chorobu modifikujícím lékům (DMARD) ale nespécifikuje (16). Kromě této novinky dokument obsahuje ještě jedno doporučení týkající se screeningu plicního postižení u nemocných se systémovou sklerodermií – u všech nemocných se SSC je jako iniciální vyšetření k vyloučení plicního postižení doporučeno provést HRCT hrudníku. S ohledem na vysokou prevalenci a závažnost plicního postižení při SSC se toto doporučení jeví jako velmi praktické a společně se vstupním vyšetřením plicních funkcí by se mělo stát standardem péče o nemocné se SSC.

Racionálním se zdá být postup doporučený kolektivem Khanna D. et al – autoři navrhuji zvážení léčby nintedanibem (ale třeba i cyklofosfamidem nebo mykofenolátem mofetilu) u nemocných s klinicky významným IPP nebo s progredujícím IPP, a to především tam, kde chybí zásadnější mimoplicní postižení.

U nemocných s mimoplicním postižením navrhuji použití nintedanibu zejména v těch případech, kdy dochází v čase k progresi IPP navzdory zavedené léčbě (17).

Ve světle dat studie INBUILD je na místě skutečně zvážit indikaci zejména u nemocných s progresivním fibrotizujícím fenotypem IPP při