**Mišljenje Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a o primjeni nintedaniba u liječenju bolesnika s progresivnim fibrozirajućim intersticijskim bolestima pluća uz sustavne bolesti vezivnog tkiva**

Dana 27. studenoga 2020. održan je virtualni savjetodavni odbor „Algoritam dijagnostike i praćenja bolesnika s instersticijskim bolestima pluća u sklopu sustavnih bolesti vezivnog tkiva” pod pokroviteljstvom tvrtke Boehringer Ingelheim na kojem su aktivno sudjelovali članovi Hrvatskoga reumatološkog društva, Hrvatskoga torakalnog društva Toraks i Hrvatskoga pulmološkog društva (\*popis nazočnih na kraju teksta). Na sastanku je određena radna skupina koja je uime društava sastavila prijedlog stajališta spomenutih društava o primjeni nintedaniba u bolesnika s fibrozirajućim intersticijskim bolestima pluća uz sustavne bolesti vezivnog tkiva (\*\*popis članova radne skupine na kraju teksta). Radna skupina održala je virtualni sastanak 4. prosinca 2020. te je predložila sljedeće mišljenje o primjeni nintedaniba u terapiji bolesnika s progresivnim fibrozirajućim intersticijskim bolestima pluća udruženim sa sustavnim bolestima vezivnog tkiva. (Tablica 1.). Na virtualnoj sjednici UO HRD 20. siječnja 2021. godine prihvaćen je prijedlog teksta kao stajalište Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a.

Intersticijske bolesti pluća vrlo su česta manifestacija sustavnih bolesti vezivnog tkiva (sustavna skleroza, miješana bolest vezivnog tkiva, reumatoidni artritis, sustavni eritemski lupus, Sjögrenov sindrom i idiopatske upalne miopatije) što pridonosi lošijoj dugoročnoj prognozi osnovne bolesti i narušava kvalitetu života bolesnika.

Progresivne fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća predstavljaju heterogenu grupu bolesti, a najčešće su manifestacije u sustavnim bolestima vezivnog tkiva nespecifična intersticijska pneumonija, uobičajena intersticijska pneumonija i organizirajuća pneumonija.

Dosadašnje liječenje ovih manifestacija citotoksičnim lijekovima te imunosupresivima/imunomodulatorima je tek djelomično učinkovito.

Nintedanib je mala molekula, inhibitor tirozin-kinaze čija je klinička djelotvornost ispitana u bolesnika sa sustavnim bolestima vezivnog tkiva s progresivnim fibrozirajućim intesticijskim bolestima pluća.

Učinkovitost nintedaniba dokazana je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (studija INBUILD). U studiji je ¼ ispitanika imala progresivnu fibrozirajuću intersticijsku bolest pluća udruženu sa sustavnim bolestima vezivnog tkiva.

Nadalje, klinička učinkovitost nintedaniba ispitana je u bolesnika s progresivnom fibrozirajućom intersticijskom bolesti pluća u sklopu sustavne skleroze u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (studija SENSCIS).

Rezultati obje studije nedvojbeno su pokazali statistički značajno manje godišnje sniženje forsiranog vitalnog kapaciteta u bolesnika koji su primali nintedanib u odnosu na bolesnike koji su primali placebo uz zadovoljavajući sigurnosni profil.

Učinkovito i svrsishodno liječenje progresivnih fibrozirajućih intersticijskih bolesti pluća u sklopu sustavnih bolesti vezivnog tkiva nintedanibom zahtijeva multidisciplinarnu suradnju pulmologa, reumatologa/kliničkog imunologa i torakalnog radiologa.

Tablica 1. Preporuka za primjene nintedanibu u terapiji bolesnika s progresivnim fibrozirajućim intesticijskim bolestima pluća udruženih sa sustavnim bolestima vezivnog tkiva

|  |  |
| --- | --- |
| **INDIKACIJA** | Progresivne fibrozirajuće intesticijske bolesti pluća udružene sa sustavnim bolestima vezivnog tkiva: * sustavna skleroza
* miješana bolest vezivnog tkiva
* reumatoidni artritis
* sustavni eritemski lupus
* Sjögrenov sindrom
* upalne idiopatske miopatije
 |
| **KRITERIJI ZA POČETAK LIJEČENJA NINTEDANIBOM** | Progresija bolesti: * sniženje FVC ≥ 10%  i/ili DLco ≥ 10% tijekom godine dana
* kliničko pogoršanje uz pad FVC ≥ 5% i/ili radiološko pogoršanje na HRCT-u
 |
| **PROCJENA UČINKOVITOSTI LIJEČENJA**  | * individualizirano praćenje FVC-a i  DLCO uz procjenu usporenja sniženja testova plućne funkcije tijekom godine dana
* klinički odgovor bolesnika prema procjeni ordinarijusa.
 |

FVC, forsirani vitalni kapacitet; DLCO, difuzijski kapacitet za ugljični monoksid.

HRCT, *high resolution computerised tomography* (kompjuterska tomografija visoke rezolucije)

Literatura:

1.     Wells AU, Flaherty KR, Brown KK i sur. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):453-60.

2.     Flaherty KR, Wells AU, Cottin V i sur. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381(18):1718-27.

3.     Distler O, Highland KB, Gahlemann M i sur. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019;380(26):2518-28.

4. Sažetak opisa svojstava lijeka Ofev

\* Sudionici savjetodavnog odbora održanog 27. studenoga 2020. godine:

akademik Miroslav Samaržija

 prof. dr. sc. Branimir Anić

 prof. dr. sc. Ljiljana Bulat Kardum

 prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles

 prof. dr. sc. Srđan Novak

 doc. dr. sc. Mislav Cerovec

 doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović

 doc. dr. sc. Miroslav Mayer

 doc. dr. sc. Dijana Perković

 doc. dr. sc. Višnja Prus

 doc. dr. sc. Mislav Radić

 prim. Marko Barešić

 prim. dr. sc. Jasna Tekavec Trkanjec

 dr. sc. Ana Hećimović

\*\* Članovi radne skupine za izradu prijedloga usuglašenog stava:

doc. dr. sc. Mislav Radić

prim. Marko Barešić

dr. sc. Ana Hećimović

doc. dr. sc. Dijana Perković

prim. dr. sc. Jasna Tekavec Trkanjec