Tab. 1. *Sekundární endpointy studie INBUILD v podskupině IPP asociovaných se systémovými onemocněními pojiva (14)*

	Nintedanib (n = 82)	Placebo (n = 88)	HR (99 % CI)
Úmrtí	8 (9,8 %)	11 (12,5 %)	0,80 (0,32, 1,98)
≥ 1 akutní exacerbace IPP nebo úmrtí	10 (12,2 %)	18 (20,5 %)	0,58 (0,27, 1,27)
progrese onemocnění (pokles FEV1 ≥ 10 %) nebo úmrtí	33 (40,2 %)	47 (53,4 %)	0,72 (0,46, 1,13)

mentovaná progrese onemocnění v posledních 24 měsících (definovaná poklesem plicních funkcí a/nebo progresí HRCT nálezu). Studie se zúčastnilo celkem 663 pacientů, průměrný věk v nintedanibové větvi činil 65,2 ± 9,7 let, v placebové 66,3 ± 9,8, v obou skupinách převažovali muži (53,9 %, resp. 53,5 %).

V nintedanibové větvi činil roční pokles FVC -80,8 ml, v placebové pak -187,8 ml, rozdíl činil 107,0 ml (95 % CI, 65,4–148,5, p < 0,001). U skupiny pacientů s obrazem UIP (usual interstitial pneumonia) činil pokles -82,9 ml, resp. -211,1 ml, rozdíl pak 128,2 ml (95 % CI, 70,8–185,6, p < 0,001). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl opět průjem, zaznamenaný u 66,9 %, resp. 23,9 % pacientů. Zvýšení jaterních testů bylo rovněž častější u pacientů léčených nintedanibem než v placebové větvi.

Podskupinu pacientů s IPP asociovaných se systémovými onemocněními pojiva tvořilo celkem 170 nemocných (82 v nintedanibové a 88 v placebové větvi). Z jednotlivých diagnóz byly nejvíce zastoupeny IPP při revmatoidní artritidě (n = 89), systémové sklerodermii (n = 39), smíšeném onemocnění pojiva (n = 19), dále pak při ostatních onemocněních (n = 23) včetně Sjögrenova syndromu (n = 7), intersticiální pneumonie s autoimunními rysy (n = 5) a nediferencovaného onemocnění pojiva (n = 3). V této podskupině rozdíl poklesu FVC (nintedanib vs. placebo) činil 104,0 ml (95 % CI, 21,1–186,9), výsledky ve smyslu výskytu akutní exacerbace IPP, úmrtí nebo progrese onemocnění v průběhu studie viz tabulka 1 (13, 14).

Na základě výše uvedených dat bylo v rámci EU v únoru 2020 schváleno použití nintedanibu pro léčbu IPP u systémové sklerodermie, následně pak v červenci 2020 pro ostatní IPP s progredujícím fibrotizujícím fenotypem.

Dle národních doporučení pro diagnostiku a léčbu intersticiálního plicního postižení u systémových onemocnění pojiva České pneumologické a ftizeologické společnosti (aktualizace 2021) je v současné době léčba nintedanibem doporučena u nemocných s recentní diagnózou systémové sklerodermie a respiračními příznaky. Důvodem je fakt, že většina IPP u systémových onemocnění pojiva se vyskytuje v rozmezí 2–5 let od stanovení diagnózy. Další indikací léčby je nízké FVC a/nebo TLco, ≥ 10–20 % plicního postižení na HRCT hrudníku a progrese plicních funkčních parametrů v čase (15).

Monitoring pacientů

Aktuálně jsou diskutovány různé možnosti aktivního vyhledávání pacientů s IPP asociovaných se systémovým onemocněním pojiva. Celoplošný skríningový program dosud nefunguje, nicméně vzhledem k závažnosti tohoto onemocnění a dostupnosti léčby by v ideálním případě byli pacienti pravidelně vyšetřeni pneumologem. Protože však dostupnost vyšetření není v některých regionech zdaleka ideální, je doporučeno vyšetření všech pacientů, u kterých se vyvine námahová dušnost, kašel, krepitace nebo známky respiračního selhání.

Závěr

Intersticiální plicní onemocnění představuje závažnou orgánovou manifestaci systémových onemocnění pojiva. Ukázalo se, že nintedanib, lék původně vyvinutý pro léčbu IPF, vykazuje srovnatelnou účinnost u pacientů s jinými IPP s progredujícím fibrotizujícím fenotypem, kam patří i IPP v rámci systémového onemocnění pojiva. U pacientů s těmito onemocněními je zapotřebí na možnou přítomnost subklinické nebo klinické formy IPP pomýšlet a aktivně po ní pátrat. Klíčovou roli zde hraje mezioborová spolupráce mezi revmatologem a pneumologem, případně praktickým lékařem či jiným oborově relevantním specialistou. Plicní vyšetření umožní kvantifikovat tíži funkčního postižení, případně zpřesnit histopatologický nález a odeslat vhodného pacienta do Centra pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních onemocnění, kde je možno provést finální diagnostiku a u indikovaných nemocných zahájit neprodleně antifibrotickou léčbu, u pokročilejších nálezů pak případně pacienta referovat do transplantačního centra FN Motol. Léčba nintedanibem je pro pacienty komfortní, není spojena se závažnými nežádoucími účinky a nemá zásadní kontraindikace. V současné době není antifibrotická léčba u non-IPF IPP standardně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, o úhradu lze žádat pouze prostřednictvím mediálně dobře známého paragrafu 16. Podobně jako u IPF lze do budoucna očekávat postupnou integraci této léčby do standardních terapeutických modalit a tím i její úhradu.

LITERATURA

1. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018; 27(150). doi: 10.1183/16000617.0076–2018.
2. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64(4): 519–524. doi: 10.1002/ACR.21583
3. Sanchéz-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. Rheumatol Int. 2018; 38(3): 363–374. doi: 10.1007/S00296–017–3916-X.
4. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasques YF et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2010; 62(6): 1583–1591. doi: 10.1002/ART.27405.
5. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis. 2010; 69(10): 1809–1815. doi: 10.1136/ARD.2009.114264.
6. Tran T, Šterzlová M, Mogulkoc N et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2020; 21(1). doi: 10.1186/S12931–019–1271-Z.
7. Doubková M, Švancara J, Svoboda M et al. EMPIRE Registry, Czech Part: Impact of demographics, pulmonary function and HRCT on survival and clinical course in idiopathic pulmonary fibrosis. Clin Respir J. 2018; 12(4): 1526–1535. doi: 10.1111/CRJ.12700.
8. Fukihara J, Kondoh Y. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2016; 10(12): 1247–1254. doi: 10.1080/17476348.2016.1249854.

9. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. BMC Pulm Med. 2020; 20(1). doi: 10.1186/S12890–019–1030–4.
10. Wuyts WA, Papiris S, Manalie et al. The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. Adv Ther. 2020; 37(7): 3246–3264. doi: 10.1007/S12325–020–01384–0.
11. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respir Res 2019 201. 2019; 20(1): 1–8. doi: 10.1186/S12931–019–1022–1.
12. Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. https://doi.org/101056/NEJMoa1903076. 2019; 380(26): 2518–2528. doi: 10.1056/NEJMOA1903076.
13. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. https://doi.org/101056/NEJMoa1908681. 2019; 381(18): 1718–1727. doi: 10.1056/NEJMOA1908681.
14. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J. 2020; 55(6). doi: 10.1183/13993003.00085–2020
15. Doubková M. Intersticiální plicní postižení a systémová onemocnění pojiva – doporučení diagnostiky a léčby. Aktualizace 2021. Dostupné online http://www.pneumologie.cz/upload/1612897353.6323.doc

Nemocnice Trutnov

Oblastní nemocnice Trutnov a.s.
přijme

LÉKAŘE/LÉKAŘKU INTERNISTU se specializovanou způsobilostí i ve specializační přípravě

Nabízíme:

- zajímavou a smysluplnou práci na akreditovaném pracovišti (interní oddělení zahrnuje standardní lůžkovou část, multidisciplinární JIP s navazujícím oddělením intermediární péče a spektrum odborných poraden),
- nástupní hrubou mzdu pro lékaře se specializovanou způsobilostí od **70 000 Kč** a stabilizační odměnu ve výši **200 000 Kč**,
- nástupní hrubou mzdu pro lékaře s dokončeným základním kmenem od **55 000 Kč**, stabilizační odměnu ve výši **150 000 Kč**,
- nástupní hrubou mzdu pro lékaře s odbornou způsobilostí (absolventa) od **43 500 Kč**, stabilizační odměnu ve výši **100 000 Kč**,
- služební byt s **příspěvkem na nájemné**,
- pracovní poměr na dobu neurčitou, plný i zkrácený úvazek,
- čtvrtletní **výkonnostní příplatky**, 5 týdnů dovolené, výhodné a **chutné** závodní stravování, příspěvek na penzijní připojištění nebo životní pojištění, **benefitní kartu**, slevu **10 %** v nemocniční lékárně,
- **nadstandardní podporu osobního rozvoje a dalšího vzdělávání**
- lékařům ve specializační přípravě **úhradu veškerých nákladů specializačního vzdělávání** a odbornou administrativní podporu v celém jeho průběhu plus opakovanou **úhradu dvouletého předplatného pro přístup do UpToDate** – on-line znalostní databáze pro lékařskou praxi po celou dobu specializačního vzdělávání (kvalifikační dohodu nepožadujeme),
- erudovaný a přátelský kolektiv,
- příjemné pracovní prostředí v nemocnici v podhůří Krkonoš,
- život i práci v malebném městě se silným geniem loci, s bohatými možnostmi kulturního i sportovního vyžití.

V případě zájmu prosím kontaktujte:
Mgr. Eliška Mikschová, personální náměstkyně, tel. +420 499 866 119, +420 605 506 535, e-mail mikschova.eliska@nemtru.cz nebo
Ing. Miroslav Procházka, Ph.D., předseda správní rady, tel. +420 776 069 842, +420 499 866 101, e-mail prochazka.miroslav@nemtru.cz

www.nemtru.cz