

# Co je nového v pneumologii – rok 2022

**Kristián Brat<sup>1,2,3</sup>, Martina Doubková<sup>1,3</sup>, Monika Bratová<sup>1,3</sup>, Nela Šťastná<sup>1,3</sup>, Jiří Wallenfels<sup>4</sup>, Ivana Čierná Peterová<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u svaté Anny, Brno

<sup>3</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>4</sup>Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

<sup>5</sup>Plicní ambulance Brandýs nad Labem

Pneumologie a ftizeologie je pestrý medicínský obor, který v posledních dvou dekadách prochází dynamickým rozvojem. Minulost pneumologie patřila léčbě tuberkulózy a pneumonií, v dnešní době je těžištěm oboru péče o pacienty s chronickými plicními nemocemi (chronická obstrukční plicní nemoc, astma bronchiale, intersticiální plicní procesy), ale také s akutními plicními stavy (pneumonie, nemoci pleury, respirační selhání), pneumoonkologie či vysoce specializovaná péče o vzácné plicní nemoci (cystická fibróza, vzácné nemoci intersticia). Významnou složkou oboru je také bronchologie, intervenční pneumologie a funkční vyšetřovací metody. Význam oboru také podtrhla pandemie covidu-19, během které patřila pneumologická pracoviště k nejvíce vytíženým.

V tomto článku přinášíme stručný přehled novinek v oboru pneumologie a ftizeologie za rok 2022, kdy se postupně věnujeme tematickým okruhům bronchologie, cystické fibrózy, chronické obstrukční plicní nemoci, bronchiálního astmatu, intersticiálních plicních procesů, pleurálních nemocí, pneumoonkologie a tuberkulózy a netuberkulózních mykobakterií.

**Klíčová slova:** pneumologie a ftizeologie, tuberkulóza, chronická obstrukční plicní nemoc, astma bronchiale, intersticiální plicní nemoci, pneumoonkologie.

## News in respiratory medicine

Pneumology and phthisiology (respiratory medicine) has undergone dynamic development in the last two decades. The main focus of pulmonology in the past was care for patients with tuberculosis and pneumonia. Since then, respiratory medicine evolved and the current focus is on chronic pulmonary diseases, including chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, interstitial lung diseases, but also on acute lung conditions (e.g., pneumonia, pleural diseases, respiratory failure), pneumooncology or highly specialized care for rare lung diseases (e.g., cystic fibrosis, rare interstitial diseases). Bronchology, interventional pneumology and pulmonary function testing are also important components of respiratory medicine. The importance of respiratory medicine was apparent during the COVID-19 pandemic. In this article, we provide a brief overview of the most important news to the field of respiratory medicine in the year 2022, addressing the thematic areas of bronchology, cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, interstitial lung diseases, pleural diseases, pneumooncology, tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria.

**Key words:** pneumology, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, interstitial lung diseases, pneumooncology.

## Úvod

Pneumologie a ftizeologie je velmi pestrý medicínský obor, který v posledních dvou až třech dekádách prochází dynamickým rozvojem a zvyšuje se tak jeho atraktivita. Obdobně jako v jiných medicínských oborech, i v pneumologii pozorujeme významný rozvoj jednotlivých subspecializací, které jsou součástí oboru. Minulost pneumologie (v té době spíše ftizeologie) patřila léčbě pneumonií a tuberkulózy, která byla „metlou“ lidstva až do objevu antituberkulotik ve druhé polovině 20. století. Pro ilustraci, v 19. století bylo přibližně každé čtvrté úmrtí dospělého člověka způsobeno tuberkulózou a jen v roce 1918 zemřelo v nově vzniklém Československu na tuberkulózu 34 tisíc lidí. V dnešní době je tuberkulóza spíše okrajovým (ale nikoliv nevýznamným) problémem, o čemž svědčí i epidemiologické statistiky; za rok 2022 bylo v České republice hlášeno „pouze“ 383 případů tuberkulózy.

K rozvoji oboru přispěly i epidemie poliomyelitidy a pandemie „španělské“ chřipky v 1. polovině 20. století. V moderní době se těžiště oboru přesunulo k diagnostice a managementu populačně častých chronických plicních nemocí (chronická obstrukční plicní nemoc, astma bronchiale, intersticiální plicní procesy), (sub-)akutních plicních stavů (pneumonie, nemoci pleury, respirační selhání), pneumoonkologii či vysoce specializované péči o vzácné plicní nemoci (cystická fibróza, vzácné nemoci intersticia). Důležitou součástí oboru je také bronchologie, intervenční pneumologie a funkční vyšetřovací metody.

V následujícím textu přinášíme stručný přehled novinek v oboru pneumologie a ftizeologie za rok 2022 (nebo ze sklonku roku 2021), kdy se postupně věnujeme tematickým okruhům bronchologie, cystické fibrózy, chronické obstrukční plicní nemoci, bronchiálního astmatu, intersticiálních plicních procesů, pleurálních nemocí, pneumoonkologie a tuberkulózy a netuberkulózních mykobakterií.

## Bronchologie

V oblasti bronchologie se vývoj zaměřuje na zlepšení diagnostiky periferních nodulárních lézí (= plicních malignit nízkého stadia). Autorský kolektiv z Texasu v roce 2022 publikoval výsledky retrospektivní práce, ve které se zaměřili na diagnostickou výtežnost kombinace robotické bronchoskopie (robotic-assisted bronchoscopy, RAB) kombinované s radiálním endobronchiálním ultrazvukem (radial endobronchial ultrasound, rEBUS) a s cone beam počítačovou tomografií (CBCT) (1). Autoři analyzovali data 198 pacientů, u kterých bylo biptováno celkem 209 nodulů, z nichž 64,1 % bylo maligní etiologie. Autoři referovali senzitivitu použité metody na úrovni 87,3 %, přičemž specifita byla 98,7 % (1). Je nutné prospektivní ověření těchto pozoruhodných výsledků.

V odborných kruzích pokračují i intenzivní debaty ohledně používání jednorázových bronchoskopů, kterých je k dispozici již celá řada od několika výrobců (2). Používání jednorázových bronchoskopů bylo ještě nedávno omezeno hlavně na prostředí intenzivních lůžek a jednodušších endoskopických procedur, a to hlavně z důvodu lepších mechanických i optických vlastností omyvatelných bronchoskopů i důvodů ekonomických. Velký rozvoj technologie a také rozšíření používání jednorázových bronchoskopů nastaly během pandemie covid-19. V posledních letech se technologie výrazně rozvinula a také zlevnila (2). Jednorázové bronchoskopy snižují riziko přenosu infekce,

a podle nových prací i vykazují větší rozsah pohyblivosti oproti klasickým omyvatelným endoskopům, začínají se tak uplatňovat i v oblasti intervenční bronchologie (2).

## Cystická fibróza

Již 3. rokem je v EU schválena vysoce efektivní modulátorová léčba CFTR kanálu pro pacienty s cystickou fibrózou (CF) elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Hned na počátku roku, 11. 1. 2022, EMA rozšířila indikační kritéria, tuto terapii v kombinačním režimu společně s ivacaftorem pro věkovou skupinu 6–11 let. 1500 evropských dětí tak dostalo novou šanci na kvalitnější a delší život. V ČR bylo podepsáno společné stanovisko VZP a odborné společnosti 31. 8. 2022.

Doposud jejího efektu mohli užívat pouze starší 12 let. Tato léčba dosáhla významných klinických úspěchů. Sekvenováním metagenomu respiračních patogenů bylo např. prokázáno, že tato terapie snižuje bakteriální nálož po ročním užívání léčby a zlepšila se diverzita mikrobiálního složení (3). Zatím omezená data máme o užívání po transplantaci plic. Terapii pacienti zahajovali většinou z mimoplicní manifestace nemoci. Nicméně efekt byl spíše mírný, 40 % pacientů léčbu předčasně vysadilo pro nežádoucí účinky (vč. poklesu plicních funkcí) (4).

Vedlejší účinkům se věnovali i další autoři. Již od uvedení preparátu na trh panovaly obavy z dopadu na duševní zdraví. Studie prokázala deterioraci mentálního zdraví u 7,1 % dospělých pacientů, kterou se u většiny podařilo eliminovat po snížení dávky, aniž by došlo k významnému poklesu plicních funkcí či hodnot potního testu (5).

Preklinické studie genové terapie poukázaly na slibnou budoucnost pro non-respondery na doposud schválenou léčbu. Pilotní studie prokázala bezpečnost a efektivitu přenosu funkčního mRNA CFTR selektivně do epitelu dýchacích cest formou aerosolu a druhá studie prokázala in vivo korekci mutace F508del pomocí intravenózně aplikovaných fenotypově a genotypově modifikovaných buněk vedoucích ke zlepšení funkce CFTR v tkáních respiračního i gastrointestinálního traktu (6, 7). S výsledky předběžně korelují i ty ze studií fáze I–II genové terapie pomocí virového vektoru aplikovaného inhalační formou.

V českém regionu jsme měli v loňském roce příležitost oslavit 30 let od založení Klubu cystické fibrózy. Tato pacientská organizace byla zapsána jako občanské sdružení již 7. dubna 1992 a za dobu svého působení měla nemalý vliv na pokroky v edukaci i péči o pacienty s CF. Ať už to bylo jejím hlasem v jednáních nejen o přijetí nových léčivých přípravků a legislativních změnách, ale také v pomoci konkrétním pacientům. Klub cystické fibrózy se stal jednou z nejviditelnějších pacientských organizací v České republice a svým entuziasmem je velkým přínosem nejen zdravotnickým pracovníkům. Oslava 30. výročí proběhla 14. září 2022 v pražské la Fabrice za přítomnosti patronů herecké rodiny Trojanových.

## Chronická obstrukční plicní nemoc

Pravidelná aktualizace dokumentu organizace Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) přinesla 1. 1. 2023 několik novinek (8). Navrhovaná klasifikace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) byla pozměněna na 3 skupiny – A (oligosymptomatictí pacienti bez exacerbací), B (symptomatictí pacienti bez exacerbací) a E

(exacerbující pacienti). V dokumentu je dále posílena role eozinofilů v periferní krvi, které predikují léčebnou odpověď vůči inhalačním kortikosteroidům – hodnoty nad 300 buněk na  $\mu\text{l}$  krve jejich účinek předpovídají, zatímco hodnoty pod 100 buněk na  $\mu\text{l}$  krve ho téměř vylučují (8). Vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů by tak mělo být jedním ze základních vyšetření u pacientů s CHOPN. V dokumentu je shrnut seznam farmakologických i nefarmakologických léčebných opatření, která snižují riziko mortality u pacientů s CHOPN. Bylo doplněno doporučení očkování pacientů s CHOPN proti covidu-19 a také doporučení ohledně moderních chirurgických a bronchologických možností léčby CHOPN (8).

Co se týče terapie CHOPN, v roce 2022 byly americkými autory (Frazier a kol.) publikovány výsledky rozsáhlé retrospektivní studie, kde byl zkoumán vliv domácí neinvazivní plicní ventilace (dNIV) na mortalitu, využívání zdravotních služeb a náklady na péči o pacienty s CHOPN a současně s chronickým respiračním selháním (CHRS), definovaným jako chronická hypoxemie a/nebo hyperkapnie (9). Ve studii bylo prokázáno, že z dNIV profitovali pouze pacienti s chronickou hyperkapií, nikoliv však pacienti s hypoxemií nebo s kombinovaným typem CHRS (9). Přitom platilo, že čím dříve byla dNIV zahájena (ode dne diagnózy CHOPN + CHRS), tím vyšší redukce rizika mortality byla pozorována, například v případě iniciace léčby do 0–7 dnů od diagnózy byla redukce rizika mortality 43 %, při pozdějším zahájení dNIV pak byla redukce rizika mortality graduálně nižší (9). Dále autoři zjistili, že pacienti s CHOPN + CHRS, kteří zahájili dNIV do 30 dnů od diagnózy, měli cca 23% redukcí počtu hospitalizací, v případě hyperkapnického CHRS pak navíc i 6% redukcí akutních ambulantních návštěv. Co se týče nákladů na zdravotní péči, opět to byli pacienti s hyperkapnickým CHRS, u kterých byl pozorován největší ekonomický přínos dNIV; redukce nákladů pak byla tím vyšší, čím dříve byla dNIV zahájena (od diagnózy CHOPN + CHRS) (9). Tato studie tak poukazuje na možnost existence další léčby (vedle transplantace plic, substituce alfa1-antitrypsinu u deficientních pacientů, dlouhodobé domácí oxygenoterapie u pacientů se středně těžkou/těžkou hypoxemií, chirurgické volumredukce a odvykání od kouření v časných stádiích CHOPN), která by mohla mít vliv na mortalitu pacientů s CHOPN (9, 10). Výsledky této práce je však potřeba potvrdit prospektivní randomizovanou prací.

## Astma bronchiale

V oblasti astmatu se, obdobně jako u CHOPN, čím dál víc prosazuje nový koncept tzv. léčitelných rysů (11). Léčitelný rys by měl mít tyto atributy: 1. být klinicky významný (= měl by se vztahovat k riziku exacerbací, mortality či jiným výstupům), 2. být rozpoznatelný a/nebo měřitelný a 3. být léčitelný (11). Tento přístup umožňuje léčit pacienty cíleně, dle přítomnosti jednotlivých konkrétních rysů u každého individuálního pacienta.

Na poli těžkého nekontrolovaného astmatu se v posledních letech etablovala role biologické léčby (benralizumab, omalizumab, mepolizumab, dupilumab a reslizumab u T2-high „eozinofilního“ astmatu a tezepelumab u T2-low „non-eozinofilního nealergického“ astmatu) (12). Biologická léčba je účinná u těžkého nekontrolovaného eozinofilního astmatu, kde snižuje výskyt exacerbací a zlepšuje kvalitu života.

Z nefarmakologických modalit léčby se prokázal dlouhodobý efekt bronchiální termoplastiky, endoskopické metody, která dokáže zvrátit remodelaci dýchacích cest, ke které u astmatu v průběhu let dochází (13). Výsledky byly replikovány nejen na in vitro a zvířecím modelu, ale i u lidských subjektů, pacientů s astmatem (13). Dalším nefarmakologickým opatřením je fyzická aktivita, která u pacientů s astmatem zlepšuje kvalitu života i jiné aspekty nemoci (14).

## Intersticiální plicní procesy

Difúzní parenchymatózní nemoci plic neboli méně přesným, ale častěji užívaným názvem intersticiální plicní procesy (IPP) jsou heterogenní skupinou převážně chronických chorob charakterizovaných různým stupněm zánětu na úrovni respiračních bronchiolů, alveolárních duktů, alveolů, plicních kapilár, plicního intersticia a/nebo různým stupněm fibrózy plicní tkáně (15). IPP zahrnují kolem 200 nozologických jednotek. Jejich diferenciální diagnostika je široká od méně známých nebo vzácných jednotek, jakými jsou lymfangioleiomyomatóza a plicní alveolární proteinóza, přes systémová onemocnění pojiva, vaskulitidy, idiopatickou plicní fibrózu, až po běžnější sarkoidózu. Existují i familiární formy IPP, kdy za familiární plicní fibrózu je považován výskyt IPP u dvou a více osob, které jsou přímými příbuznými (15).

V současné době je pozornost věnována takzvaným progredujícím formám IPP, které mohou mít patogenetický mechanismus a klinický průběh podobný jako idiopatická plicní fibróza (IPF). Progresí se rozumí zhoršení v čase/zhoršení symptomů/plicních funkcí/radiologického nálezu (16). Týká se to zejména pacientů se systémovým onemocněním pojiva (systémová sklerodermie, revmatoidní artritida, polymyozitida a dermatomyozitida), chronickou formou hypersenzitivní pneumonitidy (fibrotický fenotyp), chronickou formou sarkoidózy, idiopatickou nespecifickou intersticiální pneumonií, neklasifikovatelnou plicní fibrózou a jinými procesy vedoucími k plicní fibróze se špatnou prognózou.

Hypersenzitivní pneumonitida (HP) neboli exogenní alergická alveolitida v posledních letech doznala změn stran chápání podstaty této nemoci. Současná úroveň poznání vedla ke změně přístupu k hodnocení; zohledněna je především přítomnost známek fibrotizace plicní tkáně, protože představuje pro nemocného důležitý aspekt ve volbě terapie a paralelně je prognostickým ukazatelem (17). V současnosti se HP dělí na fibrotický a nefibrotický fenotyp, místo původního dělení na akutní, subakutní a chronickou. Terapie sestává z monoterapie kortikosteroidy nebo kombinace s mykofenolátem mofetilem či azathioprinem; u progredujících forem se podávají antifibrotika (17).

U pacientů se sarkoidózou, primárně zánětlivým granulomatózním procesem, jsou dle doporučení jako léky 1. linie indikovány kortikoidy, jako terapie 2. linie kortikoidy šetřící léčba (GK + methotrexát, GK + azathioprin, GK + leflunomid a další), jako 3. linie anti-TNF alfa léčba nebo anti-CD-20 léčba (18). U pacientů se systémovým onemocněním pojiva typu systémové sklerodermie a IPP jsou lékem 1. volby imunosupresiva typu mykofenolátu mofetilu nebo cyklofosfamidu, role kortikosteroidů je kontroverzní a neměla by převyšovat dávku 10 mg/den, eventuálně antifibrotika. Navzdory předešlým datům, že methotrexát zapíráčuje IPP u nemocných s revmatoidní artritidou, současná data ukazují, že naopak užívání methotrexátu nezvyšuje riziko RA-IPP (15).

Komorbidity se vysokou měrou podílejí na mortalitě pacientů s IPP, proto je jejich léčba stěžejní. Nejčastěji pacienti trpí na kardiovaskulární a tromboembolické nemoci, gastroezofageální reflux, deprese, spánkovou apnoe, plicní hypertenzi, cukrovku a bronchogenní karcinom (15).

Akutní exacerbace (AE IPF) označují příhodu, kdy dojde k náhlému klinickému zhoršení s progresí dušnosti, rozvojem nové či zhoršením stávající hypoxemie a ke zhoršení radiologického nálezu s obrazem mlhovitých opacit nasedajících na fibrotické změny. Pro akutní exacerbace IPF neexistuje léčebný postup s jednoznačně prokázanou účinností. Od dříve podávaných vysokých dávek kortikosteroidů (až 1 g nitrožilně) se ustupuje a podávají se nižší dávky většinou v kombinaci s pokrytím širokospektrými antibiotiky, nebo se doporučuje i management ne-kortikoidní terapie (15).

## Pleurální výpotky a pneumotorax

I v roce 2023 trvá problém nízké senzitivity neinvazivních vyšetřovacích metod (např. laboratorních biomarkerů) pro diagnostiku maligních pleurálních výpotků. Platí to zejména pro cytologické vyšetření výpotku, které má nízkou senzitivitu, a to zejména u některých typů nádorů; nejnižší senzitivitu má u maligního mezoteliomu pleury, kde je diagnostické zachytu nádorových buněk dosaženo pouze v 0–30 % případů (19).

O nový neinvazivní diagnostický nástroj, založený na multikomponentním skórovacím systému, se pokusili čínští autoři kolem Lua (20). Skórovací model je založený na hybridních snímcích z počítačové tomografie a pozitronové emisní tomografie (PET/CT), kde je analyzováno celkem osm PET/CT znaků s rozdílným bodovým ohodnocením. Celkové bodové skóre nad 6 bodů pak má vynikající predikční vlastnosti (senzitivita i specifita kolem 90 %, AUC kolem 0,9), a to jak v derivační, tak i ve validační kohortě (20). Představený nástroj nenahrazuje invazivní diagnostiku (histologizaci) maligních pleurálních lézí, ale může pomoci identifikovat ty pacienty, kteří budou profitovat z časně invazivní diagnostické procedury (20).

Co se týče invazivních pleurálních procedur a jejich bezpečnosti, v roce 2022 byl publikován strukturovaný přehledný článek oxfordských autorů kolem profesora Rahmana, kteří analyzovali bezpečnost pleurální punkce, drenáže hrudníku a novějších metod, zahrnujících zavedení tunelizovaného hrudního drénu („indwelling pleural catheter“ – IPC) a medicínské torakoskopie (pleuroskopie) (21). Autoři tak reflektují aktuální trendy v rámci této podoblasti pneumologie, kdy v poslední dekádě došlo k většímu rozšíření diagnostické i terapeutické pleuroskopie (v analgosedaci) a používání IPC (19). Tyto novější procedury mají své specifické komplikace. Autoři práce identifikovali celkem 4 308 prací, ze kterých 48 splňovalo kritéria pro podrobnější analýzu a extrakci dat. Co se týče pleurální punkce, nejčastější komplikací zůstává iatrogenní pneumotorax (výskyt 0–6,9 %, průměr 3,3 %), který ale vyžaduje následnou intervenci (drenáž hrudníku) jen v 0,3 % případů. Rizikovými faktory rozvoje pneumotoraxu byly: nepoužívání hrudního ultrazvuku, CHOPN v anamnéze, nižší body mass index ( $< 18 \text{ kg/m}^2$ ) a intervence při malém objemu fluidotoraxu. Krvácení u pleurální punkce bylo popsáno v 1,7 % případů, rizikovým faktorem byla koagulopatie. Reexpanzní edém plic vzniká v asi 0,1 % případů. Co se týče drenáže hrudníku, nejčastěji je

výkon komplikován krvácením (1 %, z toho 70 % závažné krvácení), obturací drénu (6,3 %) či jeho dislokací (6,8 %) (21). U IPC je nejčastěji pozorována infekce (povrchová, panikulitida nebo v pleurálním prostoru), a to v 5,8 % případů, dále obturace či zalomení drénu, lokulace výpotku a metastatický rozsev do kanálu drénu. Medicínská torakoskopie (pleuroskopie) je nejčastěji komplikována krvácením (1,6 %) po biopsii, při poranění parenchymového orgánu nebo interkostálního cévního svazku, infekcí pleurálního prostoru (4,8 %) nebo rozvojem podkožního emfyzému a/nebo perzistentního airleaku, zatímco nejzávažnější komplikace – postprocedurální mortalita – byla zjištěna na úrovni 0,1 % (21).

V oblasti primárního spontánního pneumotoraxu (PSP) byly v uplynulém roce publikovány výsledky randomizované prospektivní studie kolektivu autorů kolem profesora Rahmana z Oxfordu, kteří zkoumali cost-efektivitu ambulantního a standardního typu léčby u iniciálně hospitalizovaných pacientů s PSP (22). Ambulantním typem léčby je myšleno zavedení PleuralVentu® (Rocket Medical, UK) oproti standardní terapii, která zahrnuje punkční desufiaci pneumotoraxu a/nebo drenáž hrudníku (22). Autoři práce prokázali, že terapie PSP s využitím PleuralVentu® nejen významně zkracuje hospitalizaci pacientů (1,3 vs. 4,1 dne;  $p < 0,0001$ ), ale je také ekonomicky výrazně výhodnější při nezhoršené kvalitě života (i po 12 měsících od ataky PSP) a uspokojivé bezpečnosti metody (22).

V roce 2022 byla očekávána i publikace nových doporučených postupů britské hrudní společnosti (British Thoracic Society, BTS) pro management a léčbu pneumotoraxu, která ale nebyla realizována a je nyní očekávána v průběhu roku 2023.

## Pneumoonkologie

Rok 2022 v pneumoonkologii přinesl další rozšíření možností moderní léčby pro pacienty s nádory plic a pohrudnice. Změny se udály jak v managementu nízkých stadií karcinomu plic, tak v systémové onkologické léčbě.

Stěžejním a hodně diskutovaným tématem bylo zavedení plošného screeningu karcinomu plic v České republice. Tento projekt probíhá od ledna 2022 spoluprací na ose praktický lékař/spádový pneumolog/radiolog/komplexní onkologické centrum (KOC). Cílem je vyhledávání rizikových pacientů – kuřáků a stopkuřáků věku 55–74 let a s anamnézou kouření více než 20 balíčkoroků. Pacienti jsou odesíláni k provedení nízko-dávkového CT hrudníku (low-dose CT, LDCT) a poté je nález na CT hodnocen proškoleným radiologem. Dle charakteru nálezu (pozitivní/negativní/neurčitý) je indikována CT kontrola v čase, či je nemocný směřován přímo do KOC k dalšímu došetření. K začátku května 2023 bylo provedeno celkem 2 419 screeningových LDCT, z nichž byl nález pozitivní v 77 případech (3,2 %).

Co se managementu nízkých stadií karcinomu plic týče, na přelomu let 2022/2023 byla stanovena úhrada osimertinibu pro adjuvantní léčbu pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) stadia IB-IIIa a s pozitivní EGFR mutací. Jedná se o pacienty po radikální resekci nádoru plic a absolvované adjuvantní chemoterapii. Efektivitu této léčby dokládá studie ADAURA, která prokázala snížení rizika recidivy nemoci u pacientů léčených osimertinibem oproti placebu (4leté přežití bez nemoci pro osimertinib 70 % vs. 29 % pro placebo, hazard ratio 0,23 (95% CI 0,18–0,30)) (23). Tato léčba je v ČR hrazena až po dobu 3 let od plicní resekce.



Na poli personalizované léčby pokročilého karcinomu plic byl do portfolia inhibitorů anaplastické lymfomové kinázy (ALK) uveden nový lék vyšší generace – lorlatinib. Lorlatinib je indikován při progresi ALK-pozitivního NSCLC po léčbě alectinibem a ceritinibem v 1. linii anebo po selhání crizotinibu a dalšího ALK inhibitoru. Lék je dosud vyhrazen pouze do vyšších linií léčby, nicméně je usilováno o úhradu v první linii s ohledem na výrazné prodloužení doby bez progresu (PFS) ve srovnání s crizotinibem, které bylo prokázáno ve studii CROWN (24). Studie CROWN zároveň prokázala výjimečnou intrakraniální efektivitu lorlatinibu u pacientů s mozkovými metastázami (3leté PFS činilo 64 % v rameni pro lorlatinib vs. 19 % pro crizotinib) (24).

Dalším novým preparátem pro léčbu NSCLC, který jistě stojí za zmínku, je sotorasib. Jedná se o první specifický inhibitor mutace v genu KRAS G12C. Úhrada u tohoto léku dosud nebyla v ČR stanovena, nicméně lze ji od plátců péče žádat individuálně. Sotorasib prokázal signifikantní prodloužení PFS oproti docetaxelu u předléčených pacientů s KRAS G12C-pozitivním NSCLC (PFS 5,6 vs. 4,5 měsíce; hazard ratio 0,66 (95% CI 0,51–0,86)) (25).

V léčbě malobuněčného karcinomu plic (SCLC) došlo po desítkách let k velkému posunu vpřed v podobě možnosti přidání imunoterapie, konkrétně durvalumabu, k systémové chemoterapii, a to u extenzivního stadia nemoci. Stejně byla v tomto ohledu studie CASPIAN, jež prokázala delší celkové přežití pacientů léčených durvalumabem a chemoterapií ve srovnání s chemoterapií samotnou (OS 12,9 vs. 10,5 měs;  $p = 0,032$ ) (26).

U maligního mezoteliomu pleury (MPM) byla v roce 2022 uvedena nová léčebná kombinace pro 1. linii léčby pokročilého MPM. Do roku 2022 byla pro pacienty s MPM k dispozici pouze možnost podání systémové chemoterapie (platinový derivát a pemetrexed), od srpna 2022 se do léčebných algoritmů 1. linie začleňuje také duální imunoterapie (ipilimumab + nivolumab). Účinnost této léčebné kombinace prokázala studie CheckMate 473, v níž duální imunoterapie prodloužila celkové přežití pacientů na 18,1 měsíce oproti 14,1 měsícům u pacientů léčených chemoterapií (hazard ratio 0,74, 95% CI 0,60–0,91) (27).

## Tuberkulóza a netuberkulózní mykobakteriízy

Do registru tuberkulózy ČR bylo v roce 2022 nahlášeno 383 nových případů (a recidiv) tuberkulózy všech forem a lokalizací (= incidence 3,6 případů/100 000 obyvatel). Česká republika se tak i nadále řadí k zemím s nejnižší incidencí tuberkulózy v Evropě. Situace dětské tuberkulózy je rovněž příznivá, incidence byla pod 1/100 000. Podíl rezistentních forem tuberkulózy (jakákoliv rezistence) mezi případy s vyšetřenou citlivostí činil 16 %. Osoby narozené mimo ČR s tuberkulózou zjištěnou v ČR tvořily 43 % z celkové notifikace, nejčastěji se jednalo o Ukrajince. Od počátku války na Ukrajině do 31. 12. 2022 bylo v České republice hlášeno 53 případů tuberkulózy u ukrajinských uprchlíků. Jednalo se o 26 žen, 19 mužů a 8 dětí ve věku do 18 let. Ve 44 případech byla tuberkulóza zjištěna až v ČR, v 9 případech nemocní diagnostikovaní na Ukrajině pokračují v léčbě v ČR.

## LITERATURA

1. Styrvoky K, Schwalk A, Pham D, et al. Shape-Sensing Robotic-Assisted Bronchoscopy with Concurrent use of Radial Endobronchial Ultrasound and Cone Beam Computed Tomography in the Evaluation of Pulmonary Lesions. *Lung*. 2022; 200(6):755-761.

Počet případů tuberkulózy u ukrajinských uprchlíků je významně nižší, než se očekávalo na začátku války. To může být způsobeno všeobecně vyšším socioekonomickým statusem prchajících Ukrajinců (s nižším výskytem tuberkulózy) ve srovnání s Ukrajinci, kteří zůstali ve válečných oblastech na Ukrajině. Rovněž je pravděpodobné, že ne všechny případy tuberkulózy u ukrajinských uprchlíků jsou diagnostikovány. Plošný screening tuberkulózy u ukrajinských uprchlíků se v ČR neprovádí.

Co se týče rezistentních forem tuberkulózy, Světová zdravotnická organizace (WHO) vydala v roce 2022 nové doporučení pro léčbu multirezistentní tuberkulózy (28). Multirezistentní tuberkulóza (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB), definovaná rezistencí mykobakterií vůči rifampicinu a isoniazidu zároveň, byla do roku 2022 léčena za pomoci různých režimů, nejčastěji se jednalo o perorální režim v délce 18–20 měsíců, perorálně-injekční režim v délce 9–12 měsíců nebo jiný perorální režim v délce 9–12 měsíců (29). Úspěšnost těchto režimů léčby nepřesahovala 50 % (29). V roce 2022 však byly publikovány výsledky studie TB-PRACTECAL, která srovnávala účinnost dosavadních standard-of-care režimů se 6měsíčním plně perorálním režimem ve složení bedaquilin + pretomanid + linezolid + moxifloxacin (BPaLM), který vykázal nejen non-inferioritu, ale dokonce výrazně vyšší léčebnou efektivitu (> 70 %) BPaLM a také výrazně nižší výskyt nežádoucích účinků léčby (19 % vs. 59 %) (30). Obdobných výsledků u pacientů s MDR a zároveň s rezistencí vůči fluorochinolonom (tedy s pre-XDR kmenem mykobakterií) bylo dosaženo ve studii ZeNix, kde byla srovnávána účinnost standardních režimů s 3kombinační léčbou ve složení bedaquilin + pretomanid + linezolid (31). Uvedením 6měsíčních plně perorálních režimů BPaLM a BPaL do léčby MDR-TB a pre-XDR-TB, které se v posledních letech ukazovaly jako stále větší zdravotnický problém, tak svítla nová naděje pro kliniky i epidemiology angažované v boji s tuberkulózou.

Netuberkulózní mykobakteriízy (NTM) je skupina nemocí způsobených mykobakteriemi, na rozdíl od tuberkulózy však (s jednou výjimkou) u nich není možný interhumánní přenos a postihují imuno-kompromitované jedince, případně pacienty s chronickými plicními nemocemi vedoucími ke strukturálnímu poruše plicního parenchymu. V posledních letech je často diskutován vzájemný vztah NTM a bronchiektázií. V prospektivní práci autorského kolektivu kolem profesorů Blasiho a Alibertiho byl na vzorku 373 pacientů s bronchiektáziemi libovolné etiologie zjištěn alespoň 1 izolát NTM u 26,1 % probandů, přičemž plicní nemoc NTM jako takovou rozvinulo 12,6 % této populace (32). Nejčastěji byly izolovány kmeny *M. intracellulare* (38 %), *M. avium* (34 %), *M. abscessus* a *M. kansasii* (shodně 8,5 %). Léčebného úspěchu bylo dosaženo pouze v 52,2 % případů, což výrazně kontrastuje s výsledky léčby tuberkulózy, kde je pravděpodobnost léčebného úspěchu vyšší než 90 % (32). Problematika NTM a bronchiektázií byla též předmětem fóra s názvem 5<sup>th</sup> World Bronchiectasis & NTM Conference, které v roce 2022 proběhlo v Praze ve dnech 30. 6.–2. 7., za účasti světových i českých odborníků na tuto problematiku.

2. WABIP Academy: WCBIP Congress 2022 Published Abstracts (Abstract 216). Kurman J, Wagh A, Benn B, Islam S. A comparison of single-use bronchoscopes & reusable bronchoscopes for interventional pulmonology applications. Cited: 16. 5. 2023. Available from:

<https://www.wabipacademy.com/publications/abstracts/wcbip2022/131-wcbip-congress-2022-published-abstracts/file>.

3. Pallenberg ST, Pust MM, Rosenboom I, et al. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on the Cystic Fibrosis Airway Microbial Metagenome. *Microbiol Spectr*. 2022; 10(5):e01454-22.
4. Doligalski CT, McKinzie CJ, Yang A, et al. Poor tolerability of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in lung transplant recipients. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2022;42(7):580-584.
5. Spoletini G, Gillgrass L, Pollard K, et al. Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(6):1061-1065.
6. Ishimaru D, Boudko D, Meleshkevitch EA, et al. Functional Rescue of CFTR by Aerosolized Delivery of Optimized CFTR mRNA Using ReCode-LNPs in Primary Human Bronchial Epithelial Cells Derived from Patients with Cystic Fibrosis. In: D109. AIRWAY OF INTEREST: EPITHELIAL AND SMOOTH MUSCLE FUNCTION IN HEALTH AND DISEASE. American Thoracic Society; 2022:A5488-A5488.
7. Piotrowski-Aspiti AS, Barone C, Lin CY, et al. In vivo correction of cystic fibrosis mediated by PNA nanoparticles. *Sci Adv*. 2022;8(40):eabo0522.
8. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD; 2023. Navštíveno: 7. 5. 2023. Dostupné z: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
9. Frazier WD, DaVanzo JE, Dobson A, et al. Early Initiation of non-invasive ventilation at home improves survival and reduces healthcare costs in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: A retrospective cohort study. *Respir Med*. 2022; 200:106920.
10. Brat K, Koblížek V. Stanovení prognózy pacienty s CHOPN – význam pro klinickou praxi a jak na to. *Stud Pneumol Phthiseol*. 2022;82(2):56-64.
11. McDonald VM, Gibson PG. Treatable traits in asthma: moving beyond diagnostic labels. *Med J Aust*. 2022;216(7):331-333.
12. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157-171.
13. Jendzjowsky N, Laing A, Malig M, et al. Long-term modulation of airway remodelling in severe asthma following bronchial thermoplasty. *Eur Respir J*. 2021;59(1):2100622.
14. Tyson L, Hardeman W, Marquette M, et al. A systematic review of the characteristics of interventions that promote physical activity in adults with asthma. *J Health Psychol*. 2022;27(12):2777-2796.
15. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022; 400(10354):769-786.
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, 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.
17. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(3):e36-e69. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(4):518.
18. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021;58(6):2004079.
19. Brat K. Nové diagnostické a léčebné postupy u maligního pleurálního výpotku. *Oncologie*. 2023;17(1):16-21.
20. Lu P, Sun Y, Liang B, Yu L. Derivation and validation of a 18 F-FDG PET/CT scoring model to predict malignant pleural effusion. *Nucl Med Commun*. 2022;43(2):177-185.
21. Sundaralingam A, Bedawi EO, Harriss EK, et al. The Frequency, Risk Factors, and Management of Complications From Pleural Procedures. *Chest*. 2022;161(5):1407-1425.
22. Luengo-Fernandez R, Landeiro F, Hallifax R, et al. Cost-effectiveness of ambulatory care management of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, randomised controlled trial. *Thorax*. 2022;77(9):913-918.
23. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830-1840.
24. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):354-366.
25. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al., CodeBreak 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10378):733-746.
26. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):51-65.
27. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10272):375-386.
28. World Health Organization. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Cited: 6. 5. 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2>
29. Günther G, Ruswa N, Keller PM. Drug-resistant tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(3):211-217.
30. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al.; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022; 387(25):2331-2343.
31. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al.; ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(9):810-823.
32. Suska K, Amati F, Sotgiu G, et al. Nontuberculous mycobacteria infection and pulmonary disease in bronchiectasis. *ERJ Open Res*. 2022;8(4):00060-2022.