



**ZDRUŽENJE PNEVMOLOGOV SLOVENIJE**  
**SLOVENIAN RESPIRATORY SOCIETY**

**Zbornik sestanka**

# **Jesensko srečanje ZPS 2019**

Portorož, Hotel Bernardin  
29-30 november 2019

Izdajatelj  
Združenje pnevmologov Slovenije

Urednik zbornika  
Mitja Košnik

Strokovna priprava srečanja  
Mitja Košnik, Aleš Rozman, Matjaž  
Fležar, Sabina Škrbat, Mateja Marc

Organizacija srečanja  
Robert Marčun, Mitja Košnik

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.24(082)  
616.24-006(082)

ZDRUŽENJE pnevmologov Slovenije. Jesensko  
srečanje (2019 ; Portorož)  
Zbornik sestanka / Jesensko srečanje ZPS 2019,  
Portorož, 29-30 november 2019 ; [urednik  
zbornika Mitja Košnik]. - Golnik : Združenje  
pnevmologov Slovenije, 2019

ISBN 978-961-91900-9-8  
1. Košnik, Mitja  
COBISS.SI-ID 302850304

**Strokovno srečanje Združenja pnevmologov so omogočili:**

**Abbot  
Astra Zeneca  
Berlin Chemie Menarini  
Boehringer Ingelheim  
Glaxo SmithKline  
Pfizer**

Chiesi  
Krka  
Lek  
Medis  
MSD  
Novartis  
Pliva Teva  
Roche  
Sanofi  
Carso

# Program

Petek 29. november 2019			
09:00			<b>Presejanje za pljučnega raka (Aleš Rozman, Peter Kecelj)</b>
09:00	09:30	00:30	<b>Aleš Rozman</b> Kaj je novega na področju presejanja za pljučnega raka
09:30	10:00	00:30	<b>Christophe Dooms</b> Lung Cancer screening and advanced diagnostic bronchoscopy: are we there yet?
10:00	10:20	00:20	Satelitski simpozij Berlin Chemie: trojna terapija (20 minut)
10:20	10:45	00:25	<b>Odmor. Kava in registracija</b>
10:45			<b>Obravnava bolnikov s sumom na pljučnega raka (Mateja Marc, Duška Vidovič)</b>
10:45	11:05	00:20	<b>Katja Mohorčič</b> Nove slovenske smernice Pljučni rak
11:05	11:25	00:20	<b>Mateja Marc</b> Ambulantna obravnava bolnikov s pljučnim infiltratom
11:25	12:10	00:45	<b>J. Dornič, I. Rozman Sinur, J. Dobešek Fürst, K. Adamič, D. Lestan, S. Slaček</b> Organizacijski pristop k bolnikom s sumom na pljučnega raka
12:10	12:30	00:20	Satelitski simpozij (GSK): TBA (20 minut)
12:30	14:00	01:30	<b>Kosilo, sestanki delovnih skupin</b>
14:00			<b>Aktualne teme (Mihaela Zidam, Stanislav Kajba)</b>
14:00	14:25	00:25	<b>Niespodziana Katarzyna</b> Microarray-based measurement of antibody responses to respiratory viruses
14:25	14:50	00:25	<b>Edin Jusufović</b> Inflammation in obstructive lung diseases
14:50	15:15	00:25	<b>Mihaela Zidam</b> Pomoč pri opuščanju kajenja in e-cigarete
15:15	15:40	00:25	<b>Irena Šarc</b> Učinki kajenja marihuane na pljuča
15:40	16:00	00:20	Satelitski simpozij AstraZeneca) Škrbat, Gabrijelčič, Edelbaher: Zdravilo Fasenera – klinični primeri iz slovenske prakse.
16:00	16:30		<b>Nadja Triller</b> Rehabilitacije bolnikov s KOPB (multidiscip.obrav.). Prospektivna kontrolirana raziskava.
16:30	17:00	00:30	<b>Odmor</b>
17:00	18:40	01:40	<b>Predstavitve zanimivih kliničnih primerov (Mitja Košnik, Jasmina Gabrijelčič)</b>
			<b>Tiva Nemanič, Mojca Bizjak, Manca Lavtžar, Biljana Knežević, Frosina Markoska</b>
18:40	19:00	00:20	Satelitski simpozij Boehringer Ingelheim) doc. Marija Vukoja: Inhaler therapy- does inhalation matter? (20 minut)
19:00			<b>Občni zbor ZPS</b>
20:00			<b>VEČERJA</b>
Sobota 30. november 2019			
08:00			<b>Vzporedne delavnice:</b>
			<b>UZ prsnega koša (Robert Marčun):</b>
			<b>Klinična prehrana (Eva Topole):</b>
			<b>Test vstajanja s stola kot alternativa 6MWT (Tomaž Hafner, Živa Zdolšek Sluga)</b>
09:00			<b>ERS po ERS (Matjaž Fležar)</b>
10:00			<b>Cepljenje (Viktorija Tomič, Petra Svetina)</b>
			Satelitski simpozij Pfizer: Alenka Trop Skaza (Slovensko društvo za boj proti nalezljivim boleznim). Cepljenje odraslih proti pnevmokoknim okužbam.
10:20			<b>Katarina Osolnik</b> Koliko so cepljeni naši bolniki s pljučnico
10:40			<b>Razprava</b> Ali imamo argumente za cepljenje kroničnih pljučnih bolnikov v breme ZZS?
10:50			Satelitski simpozij ABOTT <b>KLINIČNA PREHRANA</b>
11:00			<b>Odmor</b>
11:30			<b>Vojka Gorjup</b> Pristop k bolniku z dihalno stisko v enoti intenzivne terapije
12:00			<b>Osvežitev smernic za astmo (Matjaž Fležar, Sabina Škrbat)</b>
12:00			<b>Sabina Škrbat</b> Predstavitve delovnih skupin in načrta dela
			<b>Matjaž Fležar</b> Predstavitve novosti astma smernice 1. del.
			<b>Sabina Škrbat</b> Predstavitve novosti astma smernice 2. del
12:40			<b>Irena Hudoklin</b> Razprava
12:50			<b>Zagotavljanje kakovosti dela znotraj mreže težke astme v Sloveniji (Sabina Škrbat)</b>
12:50			<b>Sabina Škrbat, Edelbaher Natalija</b> Kakovost dela mreže astme v Sloveniji: dosežki, dogovori in predlogi
13:10			<b>Peter Kopač, Mariana Paula Rezelj</b> SAQ (severe asthma questionnaire)-vprašalnik za težko astmo, validacija
13:30			<b>Zaključek sestanka</b>

## KAJ JE NOVEGA NA PODROČJU PRESEJANJA PLJUČNEGA RAKA?

Doc. Aleš Rozman, dr med. Klinika Golnik

Pljučni rak je rak z največjo umrljivostjo med moškimi in ženskami pri nas in po svetu. Večina primerov pljučnega raka je povezana s kajenjem, zato ima preventiva glavno vlogo pri preprečevanju. Kljub številnim poskusom v zadnjih letih, da bi kajenje omejili, večjih uspehov na tem področju ni: po eni strani gre kriviti lahko dostopnost tobačnih izdelkov, po drugi pa premalo sistematičen pristop h kajenju kot boleznin odvisnosti.

Pljučni rak ima značilnosti, ki omogočajo uspešno presejanje: visoko obolevnost in smrtnost, pomembno prevalenco, znane dejavnike tveganja, ki omogočajo presejanje tarčne populacije z visokim tveganjem, zadosti dolgo predklinično fazo pri večini bolnikov in dokaze, da je terapija v zgodnjih stadijih bistveno bolj učinkovita, kot v napredovalih.

Številni poskusi presejalnih programov z RTG prsnih organov in citološkim pregledom izmečka se v preteklosti niso izkazali za učinkovite. Nacionalna ameriška študija (National Lung Screening Trial – NLST), ki je zajela 53.454 udeležencev pa je s presejanjem z nizkodoznim CT-jem (LDCT) leta 2011 potrdila 20% nižjo umrljivost zaradi pljučnega raka in 6,7% nižjo smrtnost zaradi kateregakoli vzroka v intervencijski skupini. 70% vseh rakov je bilo odkritih v zgodnjih, kirurških stadijih bolezni.

Tudi v Evropi poteka več študij presejanja, ki pa po večini nimajo zadosti velikega števila vključenih preiskovancev, ki bi študiji dali statistično moč, da dokaže razliko v smrtnosti, razen Nizozemsko – Belgijskega programa NELSON. V študijo NELSON so vključili 15.822 preiskovancev, načrtovana pa je bila tako, da zazna 25% razliko v umrljivosti zaradi pljučnega raka po 10 letih. Intervali med CT-ji so za razliko od NLST naraščajoči (1, 2 in 2,5 let). Končne analize še nimamo, preliminarni rezultati pa so že bili predstavljeni letos in kažejo na 26% zmanjšanje umrljivosti zaradi pljučnega raka pri moških in kar 39% zmanjšanje pri ženskah.

Številna združenja po svetu, vključno z ERS priporočajo presejanje pri tvegani populaciji, ki je lahko deležna radikalnega zdravljenja. Kriteriji za vključitev se sicer nekoliko razlikujejo, večinoma pa se priporočajo vključitveni kriteriji iz študije NLST:

- Starost 55 do 74 let
- Anamneza kadilskega indeksa 30 ali več
- Pri bivših kadilcih ne sme preteči več kot 15 let po prenehanju.

Glede vključitvenih kriterijev poteka evaluacija različnih napovednih modelov, ki bodo še izboljšali kriterije za vključitev in zožili nabor preiskovancev. Izziv je predvsem prepoznati tveganje na nivoju posameznika in ne zgolj na nivoju populacije, saj je poznano, da so različni ljudje različno dovzetni za razvoj bolezni. Smisel oženja kriterijev je predvsem manjšanje potencialne škode in večja zdravstvena pa tudi stroškovna učinkovitost. Tako na primer različni modeli poleg kajenja zajemajo tudi predhodno maligno bolezen, raka v družini, emfizem pljuč, starost pa tudi spol, BMI, izobrazbo itd.

V zvezi s presejanjem je aktualna tudi tema glede morebitne škode, ki jo preiskovanci lahko utrpijo. Tu gre v prvi vrsti za nadaljno obravnavo lažno pozitivnih najdb na LDCT (večina odkritih nodulov – več kot 95% - je namreč benignih) in s tem povezanih pogostejših ponovitev LDCT, napotitev na PET-CT pa tudi na invazivno diagnostično obravnavo. NLST je pokazala, da večino lažno pozitivnih najdb lahko izključimo z neinvazivnimi preiskavami, kar je bilo še bolje prikazano v študiji NELSON, kjer so uporabljali volumetrične kriterije in dokaz rasti pri odkritih lezijah in ne zgolj meritve na dvodimenzionalnem prerezu. S pomočjo izmerjenega volumna nodula na dveh zaporednih preiskavah lahko izračunamo podvojitveni čas lezije in na ta način ovrednotimo tveganje za malignom. Izpostavljenost sevanju med CT slikanji lahko poveča tveganje za nastanek pljučnega raka, v teoretičnem izračunu naj bi šlo za enega dodatnega raka na 108 odkritih pljučnih rakov. Izkazalo se je, da je bil distress bolnikov ob lažno pozitivnih najdbah kratkega trajanja in ni pomembno vplival na kvaliteto življenja. Možnost prekomernih diagnoz in njihov pomen je težko oceniti: razlika med presejano in nepresejano skupino obstaja, vendar pa je težko reči, da ne gre za pristranost v zvezi s počasi rastočimi malignomi (length time bias), kar bi pokazalo šele daljše sledenje bolnikov.

Za razliko od ostalih potekajočih presejalnih programov, kjer vključujejo bolnike večinoma glede na starost in spol in jih rekrutirajo s pomočjo registrov prebivalstva, se pri pljučnem raku zaplete, saj nimamo registra populacije s povečanim tveganjem. S pozivi preko medijev morda odziv ne bo

optimalen, saj gre pri kadilcih že tako za nižji prag odnosa do zdravja in z zdravjem povezanih tveganj. V Sloveniji imamo prednost referenčnih ambulant, ki bi lahko igrale vlogo pri rekrutiranju potencialnih udeležencev. Vsekakor pa se mora vsakdo, ki vstopa v program presejanja zavedati naslednjega in se zavezati tudi s podpisom informirane privolitve:

- Da je prenehanje kajenja veliko bolj učinkovito od presejanja
- Da gre pri presejanju za dlje časa trajajoč program in ne zgolj za enkratno slikanje (tudi če je negativno)
- Da je večina pozitivnih najdb najbrž lažno pozitivna, da pa kljub temu obstaja možnost dodatnih, tudi invazivnih preiskav
- Da je možno, da bomo z LDCT-jem odkrili tudi kakšno drugo bolezen (emfizem, poapnele koronarne arterije itd.)

Prav zaradi slednjega je potrebno program presejanja izvajati v ustanovah, kjer je možnost multidisciplinarne obravnave in svetovanja, ne zgolj opravljanja CT preiskav.

Pri presejanju pljučnega raka ne gre več za vprašanje »če« ampak za vprašanje »kako« in pa seveda »kdaj«. Čeprav ERS priporoča uvedbo nacionalnih programov presejanja že več let, pri nas še nismo napravili prvega koraka. Glede tega smo v zaostanku ne zgolj za zahodnoevropskimi državami, pač pa tudi za nekaterimi vzhodnoevropskimi in sosednjimi državami. Tako na primer s presejanjem letos začenjajo na Poljskem, Češkem, v Moskvi in pa na Hrvaškem. Večina dela v programu bo na plečih radiologov, zaradi česar bi že včeraj morali razmišljati o šolanju dodatnih kadrov, saj morajo novi CT-aparati, ki bodo potrebni, imeti tudi svojo posadko. Ključna vloga pa je seveda v domeni pulmologov, saj gre za bolezen, ki jo prav mi moramo obvladovati.

# SLOVENSKA STROKOVNA PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Katja Mohorčič, dr.med. Univerzitetna Klinika Golnik

## UVOD

Zadnja slovenska priporočila za obravnavo bolnikov z rakom pljuč so bila izdana pred 13. leti. V tem času smo priča zares skokovitemu in izjemnemu napredku tako v diagnostiki kot tudi zdravljenju te še vedno zelo zahrbtni bolezni, zato je bil skrajni čas za pripravo novih priporočil. Skupaj smo stopili strokovnjaki, ki v Sloveniji trenutno sodelujemo pri obravnavi bolnikov z rakom pljuč vse od diagnostike do zdravljenja in pripravili priporočila, ki sledijo vsem sodobnim pristopom. V priporočilih so posamezna poglavja razdeljena takole: epidemiologija, diagnostika, zdravljenje, paliativna oskrba in sledenje.

## EPIDEMIOLOGIJA

Rak pljuč je danes že najpogostejši rak in tudi najpogostejši vzrok umrljivosti zaradi raka v svetu. Incidenca raka pljuč v Sloveniji še vedno narašča predvsem na račun žensk (incidenca narašča za približno 5 % letno), medtem ko se je pri moških od sredine 90. let prejšnjega stoletja ustalila (na približno 90 primerov bolezni/100.000 prebivalcev). Zadnji podatki Registra raka republike Slovenije za leto 2016 kažejo, da je rak pljuč v Sloveniji na tretjem mestu po pogostnosti in na prvem mestu po vzroku smrti zaradi raka. V letu 2016 je zaradi raka pljuč zbolelo 1517 bolnikov in umrlo skoraj enako število bolnikov (1206), saj je še vedno pri približno polovici bolnikov bolezen odkrita v neozdravljivi fazi bolezni. Bolniki so ob diagnozi pogosto v preslabi koži za kakršnokoli onkološko zdravljenje, v letu 2016 tako skoraj 30% novo odkritih bolnikov ni prejelo nobene od oblik onkološkega zdravljenja. Kirurško zdravljenje je prejelo približno 22%, sistemsko terapijo 31% in obsevanje 43% bolnikov.

Petletno preživetje bolnikov, ki so v Sloveniji za rakom pljuč zbolelih v obdobju 2012-2016 je bilo 15.4%, bolnic pa 22%. Preživetje se vztrajno, a počasi, povečuje. Petletno preživetje je odvisno od stadija bolezni ob diagnozi (bolniki z omejeno boleznijo 40%, z regionalno razširjeno boleznijo 10%). Glede histoloških podtipov se delež ploščatoceličnih karcinomov v zadnjih dvajsetih letih manjša na račun žleznega podtipa raka, ki je sedaj najpogostejša oblika pljučnega raka. Delež drobnoceličnega raka pljuč ostaja enak- 15-20%. Delež bolnikov z razsejano boleznijo ob diagnozi se povečuje na račun boljše diagnostike (migracija stadijev).

## DIAGNOSTIKA

Diagnostična obravnava bolnika s sumom na rak pljuč mora biti hitra, učinkovita in varna, s tendenco k čim manjšemu številu invazivnih posegov. Zato je ob sumu potrebna napotitev k pulmologu v usposobljen diagnostični center. Z diagnostiko želimo čim prej opredeliti obseg rakave bolezni (zamejitev bolezni v področnih bezgavkah ali oddaljenih organih) in vrsto bolezni (cito/histološki tip raka) ter sposobnost bolnika za predvideno zdravljenje.

Za osebe z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na **epidemiološke podatke** se po nekaterih tujih priporočilih priporoča vključitev v programe presejanja, kjer so le ti dostopni. Osebe z visokim tveganjem za pljučnega raka **zaradi simptomov** so tisti s hemoptizami oz. če naslednji simptomi trajajo >3 tedne: kašelj, bolečina v prsih ali ramenu, dispneja, hujšanje, hripavost, betičasti prsti, povečane vratne ali supraklavikularne bezgavke, patološke najdbe na prsnem košu, znaki sumljivi za oddaljene zasevke ali paraneoplastični sindromi.

## Slikovne preiskave

Bolnike z zgoraj omenjenimi simptomi je potrebno v roku 5 dni napotiti na rentgenogram pljuč- RTG in v primeru patološkega izvida oz. tudi če kljub normalnemu izvidu ostaja visok sum na rak pljuč, bolnika napotiti v ustrezen center na diagnostiko. Takoj pa napotimo bolnika s sindromom zgornje votle vene, na novo nastalo hripavostjo ali Hornerjevim sindromom. Od ostalih slikovnih preiskav pridejo v poštev računalniška tomografija (CT) prsnega koša nativno ali s kontrastom. Vkolikor le ta potrdi sumljive spremembe za pljučnega raka, z namenom zamejitve bolezni razširimo preiskavo še na

CT trebuha in CT glave (ali včasih MRI CZS). 18F fluordeoksiglukoza pozitronsko emisijsko tomografijo (<sup>18</sup>F- FDG PET CT) celega telesa potrebujejo vsi bolniki, pri katerih je bolezen potencialno možno pozdraviti radikalno. S pomočjo teh slikovnih preiskav določimo TNM stadij bolezni (8. izdaja, 2018)

### **Invazivne preiskave**

Cito ali histološko potrditev in opredelitev tumorja opravimo z invazivnimi preiskavami. Najpogosteje uporabljamo bronhoskopijo z upogljivim bronhoskopom ali v primeru, da gre za bronhoskopu nedostopne lezije, perkutano punkcijo pod kontrolo CT ali UZ. Slikovne diagnostične preiskave za zamejitev raka v mediastinalnih bezgavkah niso dovolj zanesljive, zato pri operabilnem raku oz. lokoregionalno napredovalem raku napravimo sistematično vzorčenje mediastinalnih bezgavk s pomočjo endobronhialnega ultrazvoka (EBUZ). Pri razsejani bolezni punktiramo najlažje dostopno lezijo (pleuralni izliv, podkožna metastaza, periferna bezgavka...)

### **Patološka opredelitev**

Osnovna delitev je še vedno na drobnocelični in nedrobnocelični rak pljuč. Od tipa raka je odvisno zdravljenje. V zadnjem desetletju so bili pri nedrobnoceličnem raku pljuč odkriti številni molekularni označevalci - genetske spremembe na celicah, ki so prediktivni biomarkerji za zdravljenje razsejane bolezni z zelo učinkovito in varno tarčno terapijo z zaviralci tirozinskih kinaz. Molekularne označevalce EGFR, BRAF, ALK in ROS1 patolog testira refleksno ob diagnozi adenokarcinoma, karcinoma z adenokarcinomsko komponento ali nedrobnoceličnega karcinoma brez natančnejše opredelitve. Ob diagnozi ploščatoceličnega in zgoraj navedenih karcinomov, ki so EGFR, BRAF, ALK in ROS1 negativni, izvedemo imunohistokemično določitev PD-L1 statusa, ki je pomembna za odločitev glede zdravljenja z imunoterapijo. Večina vodilnih mutacij se medsebojno izključuje, zato se ob pozitivnem rezultatu nadaljnje testiranje ni več smiselno. Običajno se testiranje opravi na vzorcu tumorskega tkiva, lahko pa tudi na vzorcu periferne krvi (EGFR status). Ker je način zdravljenja ter tudi preživetje bolnika predvsem pri razsejani bolezni najbolj odvisen od podtipa raka pljuč, se moramo zelo potruditi, da z invazivnimi preiskavami dobimo dovolj kvalitetnega tkiva za natančno analizo rakavih celic.

### **Ocena bolnikove zmogljivosti**

Na bolnikovo zmožnost tako diagnostike kot zdravljenja raka pljuč pomembno vpliva bolnikovo funkcionalno stanje zmogljivosti. Največji vpliv imajo komorbidnosti. Stanje zmogljivosti ocenimo s pomočjo osnovnih laboratorijskih preiskav, EKGja, testov pljučne funkcije, ocene srčno-dihalne rezerve in z ocene delovanja srca. Obseg tako diagnostičnih postopkov kot tudi zdravljenja mora biti bolniku individualno prilagojen in v skladu z njegovim funkcionalnim stanjem. Neredko se zgodi, da so bolniki ob diagnozi v preslabem stanju zmogljivosti za kakršnokoli specifično onkološko zdravljenje.

Po prejemu vseh potrebnih izvidov diagnostičnih preiskav je potrebno dokumentacijo predstaviti multidisciplinarnemu konziliju, ki predlaga za bolnika najbolj ustrezno prvo zdravljenje raka.

## **ZDRAVLJENJE**

Zdravljenje raka pljuč je odvisno od stadija bolni. Zgodnejši ko je stadij bolezni, boljša je prognoza. Možnosti zdravljenja obsegajo operacijo, obsevanje in zdravljenje s sistemsko terapijo. Največkrat se te oblike zdravljenja med seboj prepletajo. Daleč največji in najhitrejši napredek zadnjih 15 let doživlja sistemsko terapija raka pljuč. V letu 2016 so bila v časopisu Onkologija že objavljena Priporočila za sistemsko zdravljenje raka pljuč in so sedaj že v posodobljeni obliki vključena v ta priporočila.

## **NEDROBNOCELIČNI RAK**

### **Lokalno omejena bolezen (stadij I in II)**

Najbolj učinkovito zdravljenje je **kirurška** odstranitev anatomske enote pljuč. Standardna operacija je lobektomija z limfadenektomijo mediastinalnih bezgavk, pri tumorjih manjših od 2cm lahko tudi odstranitev segmenta pljuč. Pnevmonektomijo priporočamo redko zaradi nekajkrat večje pooperativne



smrtnosti. Najboljši uspeh zdravljenja zagotovimo, če poseg opravimo na minimalno invaziven način, bodisi z videotorakoskopsko operacijo (VATS) ali robotsko operacijo (Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery), saj sta povezani z manjšo pooperativno bolečino, manjšim številom perioperativnih zapletov ter krajšim časom rehabilitacije in fizioterapije. Z limfadenektomijo je potrebno odstraniti bezgavke iz najmanj šestih bezgavčnih področij (3 mediastinalne, vključno s subkarinalnimi). Pri bolnikih s tumorji večjimi od 4cm ali vkolikor so pozitivne bezgavke, priporočamo še **dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo** (če ni kontraindikacij). **Pooperativno obsevanje (PORT)** pride v poštev pri R1 ali R2 resekciji, ko ponovna resekcija ni mogoča. V primeru kontraindikacij za operacijo prihaja v poštev **stereotaktično obsevanje**, s katerim dosežemo podoben lokalni nadzor nad boleznijo in podobno preživetje.

### **Lokoregionalno napredovala bolezen (stadij III)**

Bolnike običajno zdravimo multimodalno – s kombinacijo operacije, kemoterapije in obsevanja.

**Operacija** pride v poštev približno pri tretjini bolnikov stadija III - priporoča se za bolnike z eno pozitivno regijo N2 bezgavk brez preraščanja kapsule, v kombinaciji s kemoterapijo. Pri N2 boleznih so dokazi glede PORT kontradiktorni, študija še teče.

Pancoastove tumorje, ki rastejo v apeksu pljuč in vraščajo v prsno steno, najbolj optimalno zdravimo s kombinacijo predoperativne kemo in radipoterapije ter operacije.

Bolnike z neoperabilno lokoregionalno omejeno boleznijo v dobri kondiciji in brez pomembnih spremljajočih boleznih zdravimo s konkomitantno **kemoradioterapijo**. V primeru, da tako intenzivnega zdravljenja bolniki ne tolerirajo, jih zdravimo z zaporednim režimom. Bolnike, ki so zaključili radikalno kemoradioterapijo, po kateri bolezen ne napreduje in imajo izraženost PD-L1 več kot 1%, zdravimo dodatno 1 leto še z **imunoterapijo** (vkolikor nimajo kontraindikacij).

**Obsevanje** brez sočasne kemoterapije izvajamo pri starejših bolnikih, ki zaradi slabega splošnega stanja zmogljivosti ali spremljajočih boleznih niso kandidati za kemoterapijo.

**PORT** pride v poštev pri R1 ali R2 resekciji, ko ponovna resekcija ni mogoča ter pri N2 pozitivni boleznih po adjuvantni kemoterapiji (yN2).

### **Razširjena bolezen (stadij IV)**

Temelj zdravljenja je **sistemska terapija**, ki ji lahko pridružimo **paliativno obsevanje**. Nema lokrat bolnike zaradi preslabega stanja zmogljivosti zdravimo le **simptomatsko**.

Sistemska terapija raka pljuč zadnjih 15 let doživlja skokovit napredek, novosti prihajajo praktično vsakodnevno in zato je odločitev glede zdravljenja postala zelo kompleksna. Podrobnejša priporočila zato presega obseg tega prispevka. Kljub temu, da je bolezen še vedno neozdravljiva, pa je razvoj novih načinov zdravljenja že pripeljal do izboljšanja preživetja tudi teh bolnikov. Sistemska terapija danes obsega tarčno terapijo (biološka terapija), imunoterapijo in kemoterapijo.

Napredek se je pričel z novimi spoznanji o biologiji raka in z odkritjem genetskih sprememb na tumorskih celicah (mutacije, translokacije..), ki jim pravimo tudi molekularne tarče, indelujejo kot onkogeni vozniki ter so prediktivni dejavniki za odgovor na tarčna zdravila **zaviralce tirozinskih kinaz (TKI)**. Prve so bile odkrite aktivirajoče mutacije v genu za EGFR (angl. Epidermal growth factor receptor). Danes so v rutinski uporabi že zdravila proti označevalcem EGFR, ALK, ROS1 in BRAF, dostopni pa so tudi zaviralci HER2, MET in NTRK. Tarčna zdravila so zelo učinkovita in v prvem redu zdravljenja delujejo pri približno 80% bolnikov. Poleg tega povzročajo veliko manj neželenih učinkov kot kemoterapija. Kljub vsemu pa tudi ta zdravila bolnikov ne pozdravijo, ampak bolezen samo zaustavijo. Po določenem času zdravljenja (leto dni pri EGFR TKI, 1-3 leta pri ALK TKI) bolezen napreduje zaradi razvoja odpornosti na zdravila in zato moramo zamenjati terapijo. TKI zato uporabljamo zaporedno. Poročajo o zelo dolgih preživetjih ALK mutiranih bolnikov že v rutinskem zdravljenju, po nekaterih podatkih iz registrov je povprečno preživetje 89 mesecev. Pri bolnikih z oligoprogresom tekom zdravljenja s TKI se priporoča uporaba lokalnega zdravljenja oligoprograsa (obsevanje, operacija..).

Drugo revolucionarno odkritje na področju sistemske terapije raka, za katerega je bila podeljena tudi Nobelova nagrada, pa je **imunoterapija**. Pri raku pljuč za bolnike brez znanih molekularnih tarč zadnji 2 leti že rutinsko uporabljamo imunoterapijo z zaviralci kontrolnih točk. Sprva smo jo uporabljali v 2. liniji zdravljenja po progresu na kemoterapijo, danes pa je dokazano, da je

učinkovitejša, če jo uporabimo v prvi liniji. Pri bolnikih z visoko izraženim PD-L1 molekularnim označevalcem ( $\geq 50\%$ ) jo uporabljamo kot monoterapijo, sicer pa v kombinaciji s kemoterapijo. Ta kombinacija sicer prinaša več sopojavaov. PD-L1 ni dober napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje z zaviralci kontrolnih točk, nam pa pomaga pri izboru bolnikov, ki bodo od imunoterapije imeli največjo korist. Imunoterapija je učinkovita pri približno tretjini bolnikov, pri nekaterih bolnikih pa vodi lahko v dolgotrajne zazdravitve oz. celo ozdravitve.

Tudi **kemoterapija** se še vedno precej uporablja - osnova je kemoterapija na bazi platine v kombinaciji s kemoterapevtskim dvojčkom, ki jo lahko kombiniramo bodisi z imunoterapijo ali brez nje (kontraindikacije). V poštev prihajajo pa tudi druge sheme v kasnejših linijah zdravljenja, kjer pa že poročajo o večji učinkovitosti, če jo uporabimo po napredovanju bolezni ob zdravljenju z imunoterapijo.

**Paliativno obsevanje** prihaja v poštev, ko je bolezen neozdravljiva ter je namenjena obvladovanju ali preprečevanju simptomov bolezni in izboljšanju kakovosti življenja bolnikov. Lahko se uporablja tudi sočasno z nekaterimi oblikami sistemske terapije. Najpogosteje paliativno obsevamo možganske zasevke, kostne zasevke in primarni pljučni tumor. Pri bolnikih s kontraindikacijami za sistemsko zdravljenje razširjene bolezni pa je paliativno obsevanje včasih edini način onkološkega zdravljenja, ki ga bolnik prejme.

### **Oligometastatska bolezen**

Pri tej skupini bolnikov najdemo ob postavitvi diagnoze malo število hematogenih zasevkov. Jasnega konsenza o številu še ni, se pa število vrti okrog 3-5, včasih pa se opredeljuje število prizadetih organov. Pristop k oligometastatski bolezni naj bo čim bolj radikalen, ker pri nekaterih podskupinah bolnikov dosežemo dolgotrajen nadzor nad boleznijo ali dolgotrajno zazdravitev.

### **DROBNOCELIČNI RAK**

Pri opredelitvi stadija tudi pri tem tipu raka uporabljamo TNM klasifikacijo. Pri **zelo omejeni obliki** (stadij T1-T2N0M0) priporočamo operacijo in adjuvantno kemoterapijo na bazi platine. **Omejeno obliko bolezni** (T1-4N1-3M0) zdravimo s kombinacijo kemo- in radioterapije. Edini resen napredek v zdravljenju **razširjenega** drobnoceličnega raka pljuč je bila pred kratkim dokazana dobrobit zdravljenja s kombinacijo kemoterapije na bazi platine in imunoterapije v 1. liniji zdravljenja bolnikov v dobrem stanju zmogljivosti, zato to kombinacijo bolnikom tudi priporočamo. Bolnikom s kontraindikacijami za prejem imunoterapije priporočamo samo zdravljenje s kemoterapijo. V primeru dobrega odgovora bolnikom priporočamo še **konsolidacijsko obsevanje**. Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni in dobrim odgovorom na zdravljenje priporočamo še **profilaktično obsevanje glave**. Včasih ga ponudimo tudi bolnikom z razsejano boleznijo ob zelo dobrem odgovoru na kemoterapijo.

### **PALIATIVNA OSKRBA**

Paliativna oskrba je aktivna pomoč bolnikom z neozdravljivo boleznijo in njihovim svojcem. S paliativno oskrbo je dobro pričeti čim prej ob postavitvi diagnoze neozdravljive bolezni – pri raku pljuč je dokazano, da uvedba zgodnje paliativne oskrbe vpliva tako na kakovost življenja kot tudi na njegovo podaljšanje. Sprva se prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem, kjer s paliativnim pristopom skrbimo za čim boljše splošno bolnikovo stanje, za lažje soočanje z diagnozo in lažje spoprijemanje z neželenimi učinki onkološkega zdravljenja. Po izčrpanju onkološke terapije pa se obravnava usmeri v lajšanje bolnikovih težav zaradi napredovale bolezni (pozna paliativna oskrba). Izvajamo lahko tudi paliativne interventne posege (sprostitvev endobronhialne zapore, obravnava malignega plevralnega izliva, obravnava hemoptiz, paliativni kirurški posegi...) Z nadaljnjim napredovanjem bolezni paliativna oskrba preide v oskrbo umirajočega bolnika. Pljučni rak je bolezen starejših ljudi s pridruženimi številnimi drugimi obolenji, zato pogosto ob odkritju bolezni specifično onkološko zdravljenje ne prihaja v poštev (po statističnih podatkih to velja za tretjino na novo odkritih bolnikov) in je edino možno zdravljenje lajšanje težav, ki jih bolezen prinese.

Osnovna paliativna oskrba poteka na vseh ravneh zdravstvenega sistema in socialnega varstva.

### **SLEDENJE**

Bolnike skrbno sledimo po zaključku radikalnega zdravljenja, da odkrijemo morebitne zaplete v zvezi z zdravljenjem, ponovitev bolezni ali nov primarni rak. Spremljanje je klinično in radiološko s

kontrolami na 3-6 mesecev prvi 2 leti, nato enkrat letno. Slikanje s CT priporočamo enkrat letno. Spodbujamo prenehanje kajenja.

### **ZAKLJUČEK**

Razvoj na področju obravnave raka pljuč je v zadnjih letih zares skokovit in zato smo še vedno skoraj vsak dan priča kakšnemu novemu spoznanju, ki bi ga lahko dodali v naša priporočila. Zato se naša misija z izdanimi priporočili ni zaključila, temveč šele dobro začela. Zadali smo si nalogo, da bomo Slovenska strokovna priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom obnavljali enkrat letno.

### **Literatura:**

Boc N, Kern I, Rozman A et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Ljubljana: Onkološki inštitut, Slovensko zdravniško društvo; 2019.

# ORGANIZACIJSKI VIDIK OBRAVNAVE BOLNIKOV S PLJUČNIM INFILTRATOM – VLOGA AMBULANTNE OBRAVNAVE

Doc. Mateja Marc Malovrh, dr. med., Klinika Golnik

## UVOD

Pljučni rak sodobni medicini predstavlja pomemben izziv, saj je po obolevnosti med najpogostejšimi raki, po umrljivosti za rakom pa zavzema prvo mesto na svetu in v Sloveniji <sup>1</sup>.

Kakovostna diagnostična obravnava bolnikov s pljučnim rakom je hitra, učinkovita in varna, v ustreznem času mora z ustrezno izbranimi preiskavami omogočiti vse potrebne podatke za odločitev glede optimalnega zdravljenja, ki mora biti pričeto čim prej. Da bi se temu čim bolj približali, v Sloveniji potrebujemo enotno obravnavo, ki temelji na strokovno in študijsko podprtih smernicah in priporočilih. Pred kratkim so izšla slovenska priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom, ki celovito obravnavajo vsebinsko problematiko in obsegajo tako poglavja o presejanju, diagnostiki, zdravljenju in sledenju <sup>2</sup>. Manj je poudarka na organizacijskem delu, kjer imamo še precej prostora za izboljšanje delovanja sistema v Sloveniji.

Prvi korak k izboljšavam je pregled dosedanjega dela in primerjava s priporočili glede vsebinske in časovne obravnave, slednja je jasno definirana v smernicah nekaterih evropskih držav in ZDA (smernice British thoracic society - BTS, National institute for health and care excellence - NICE, Swedish and Danish lung cancer groups- SLCG, DLCG, American college of chest physicians – ACCP, Institute of medicine – IOM), mi pa se moramo še odločiti, katere časovne razpone si bomo izbrali in na kakšen način jih bomo vpeljali v prakso. Vpliv hitrosti obravnave bolnikov s sumom na pljučnega raka na klinični izhod in preživetje bolnikov sicer ni povsem jasen. Glede na znanje, da gre za progresivno bolezen (agresivnost med različnimi raki sicer raznolika, podvojitveni čas tumorja od 20 do 300dni)<sup>3</sup>, pa je razumljivo sklepanje, da hitra diagnostika in pričetek zdravljenja pozitivno vplivata na preživetje. V primeru ekstremnih odlašanj z diagnostiko je smrtnost dokazano povečana, kar se je izkazalo v študijah presejanja pljučnega raka. Študije, ki so preučevale vpliv hitrosti obravnave in zdravljenja na preživetje v redni praksi, pa so si nasprotujoče (boljše, enako ali celo slabše preživetje bolnikov, ki so imeli hitreje postavljeno diagnozo in pričeto zdravljenje), vrednotenje je zelo zapleteno zaradi izrazite heterogenosti bolnikov glede na simptome, stadij in temu primerno različno pospešeno obravnavo. <sup>4,5</sup> Verjetno je čas najpomembnejši v višjih stadijih, ko odlaganje zdravljenja lahko privede do tega, da najbolj optimalno radikalno zdravljenje ni več možno. Krajši čas obravnave in zdravljenja pa vsekakor vpliva na izboljšanje počutja bolnikov in svojcev, zmanjšuje nemir in stres ob negotovosti.

Naslednji korak k bolj kakovostni obravnavi pa je prepoznavanje šibkih točk v organizaciji na lokalnem in državnem nivoju, ki bi se jih dalo izboljšati in načine, kako izboljšave doseči.

## AMBULANTNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S PLJUČNIM INFILTRATOM

Samo ambulantna obravnava pri bolnikih s pljučnim rakom ni možna, saj večina bolnikov potrebuje invazivno diagnostiko, ki poteka v sklopu hospitalne obravnave. Vendar pa lahko iz analize dela ambulate za pljučne infiltrate na Kliniki Golnik povzamem, da je bila končna diagnoza maligne bolezni postavljena le pri nekaj več kot 40% bolnikov, ki so bili napoteni v ambulanto za pljučne infiltrate, pri dobrih 30% bolnikov smo potrdili diagnozo pljučnega raka, ostali del predstavljajo zasevki drugih malignomov v pljuča ali maligno prizadetost plevre.

Pomembna vloga ambulate je ločevanje bolnikov, ki potrebujejo nadaljnjo invazivno diagnostiko, od tistih, pri katerih invazivna diagnostika še ni potrebna – odločitev za slikovno spremljanje (male lezije, nejasne lezije pri rizičnih bolnikih, pri katerih se odločimo za predhodno kontrolni CT ali PET CT..) ali odklon (infiltrati, ki so regredirali, bolniki, pri katerih zaradi pridruženih bolezni specifično onkološko zdravljenje ne bo možno - usmeritev v paliativno obravnavo brez diagnoze..). S tem razbremenjujemo bolnišnično delo - preprečimo nepotrebne hospitalizacije in dodatne neinvazivne, predvsem pa invazivne preiskave. Glede na rezultate analize smo na Kliniki Golnik že ob triži napotnic pri približno 20% bolnikov ugotovili neustrezno napotitev in jih preusmerili v druge ambulate ali napotnico z obrazložitvijo in navodili vrnilo napotnemu zdravniku, dobro tretjino bolnikov smo usmerili na prvi pregled v ambulanto za pljučne infiltrate, pri približno 40% smo se odločili za direktni sprejem v bolnišnico brez predhodne ambulantne obravnave (predvsem bolniki, ki

so jih k nam napotili izven bolnišnični pulmologi ali pulmologi drugih ustanov). Med bolniki, ki smo jih triažirali za pregled v ambulanti, je bilo približno 40% takih, ki niso potrebovali nadaljnje invazivne diagnostike.

Ambulantna obravnava je torej zelo pomembna, mora pa biti za optimalno delovanje del diagnostičnega centra (ali vsaj tesno povezana z diagnostičnim centrom), ki bolnikom lahko nudi vse potrebne diagnostične preiskave in konziliarno multidisciplinarno mnenje (sprejemanje hitrih in suverenih triažnih odločitev).

Poleg triažne vloge je prednost ambulantnega dela tudi v tem, da nam nudi priložnost za pripravo bolnikov pred hospitalno invazivno diagnostiko in s tem skrajšuje ležalno dobo, kar je stroškovno učinkovitejše, bolj prijazno do nekaterih, predvsem mlajših pacientov in predstavlja tudi manjše tveganje za hospitalne okužbe. V primerih, ko so bolniki dovolj zmogljivi, bi bil optimalen izbor invazivna diagnostika v okviru dnevnega hospitala.

Bolnik ambulantno lahko opravi vse neinvazivne preiskave, ki so potrebne za opredelitev slikovnega stadija bolezni in funkcionalne zmogljivosti. Ob ambulantnem pregledu prepoznamo potrebo po dodatni opredelitvi/zdravljenju pomembnih komorbidnosti – napotitev k specialistom ustreznih strok (pomembna koronarna bolezen, aortna stenoza, aneurizma aorte – kardiolog, KV kirurg, napredovala PAOB - KOŽB, sočasen rak drugega organa – onkolog, končna ledvična, jetrna odpoved – posvet, mnenje nefrologa, hepatologa). Bolnika opozorimo in ustrezno opremimo z navodili glede pravočasne ukinitve antikoagulantne/antiagregacijske terapije. Prepoznamo prisotnost psihosocialnih posebnosti in imamo čas za iskanje možnosti korekcije pred vstopom v invazivno diagnostiko. Zaželeno in pomembno je, da so pri pogovoru prisotni svojci, oz. skrbniki, saj v ambulanti poteka prvi pogovor glede možne diagnoze in poteka nadaljnje obravnave, predstavitev invazivnih preiskav z razlago ugodnega vpliva na zdravje in možnih zapletov, pogovor o škodljivosti in spodbuda k opustitvi kajenja (podprto s pisnimi razlagami in navodili). Obdobje med ambulantnim pregledom in sprejemom omogoča bolniku in svojcem ustrezen čas za razmislek.

Ambulantna obravnava je pomembna tudi kasneje v času sledenja bolnikov s pljučnim rakom, predvsem za prepoznavo ponovitve bolezni ali nastalih zapletov, omogoča možnost načrtovanja paliativnih posegov s kratkotrajno hospitalizacijo (dnevni hospital), npr. paliativno zdravljenje malignega plevralnega izliva z vstavitvijo TDPK, paliativno obsevanje simptomatskih zasevkov...

Katere paciente naročiti v ambulanto za pljučne infiltrate?

V ambulanto za pljučne infiltrate sodijo bolniki s slikovnim (rentgenskim, CT, PET CT, MR) sumom na pljučnega raka (novonastala lezija, lezija, ki kaže dinamično rasti, enostranski plevralni izliv, povečane hilarne, medastinalne bezgavke, segmentna ali režnjska atelektaza, postobstruktivna pljučnica, pljučnica brez regresa po antibiotičnem zdravljenju) in bolniki z nepojasnjenimi hemoptizami.

Kako naročiti paciente v ambulanto za pljučne infiltrate?

Za kakovostno triažo mora napotnica vključevati jasno opredeljeno diagnozo (sum na tumor, vztrajen ali ponavljajoč se infiltrat, atelektaza, povečane intratorakalne bezgavke, nepojasnjen plevralni izliv, hemoptize). Pomembna je dodatna opredelitev težav, navedba komorbidnosti, terapije, posebnosti, ki lahko vplivajo na potek diagnostike in zdravljenje – najbolje povzetek ali ambulantni/hospitalni zapisi predhodnih obravnav. Nujno mora biti priložena rentgenska slika (CT, PET CT, MR, če so že opravljeni) s pisnimi odčitki radiologa ter pacientov kontakt.

Kako bi morala biti urejena ambulanta za pljučne infiltrate

Pred razvrstitvijo na termin ambulantnega pregleda je zelo pomembna kakovostna triaža (še posebej v primeru velikega števila napotitev), ki jo izvede izkušen specialist s pomočjo koordinatorja čakalne vrste za ambulanto za pljučne infiltrate v roku enega delovnega dne po prejemu popolne dokumentacije. Že v tej točki je pomembno ažurno sodelovanje z izkušenim pljučnim radiologom za ponoven odčitek nejasnih rentgenskih ali CT izvidov. V primeru zavrnitve obravnave ob triaži mora le-to spremljati pisni dopis z razlago, zakaj pri napotenem pacientu ni indiciran pregled v ambulanti za pljučne infiltrate, po potrebi z navodili za spremljanje, napotitev k drugim specialistom.. Včasih je v

izogib nejasnostim potreben klic napotnemu zdravniku. Pacient mora ob uvrstitvi na termin prejeti tudi jasna pisna navodila glede priprave na ambulantni pregled.

Za optimalno delovanje ambulantne obravnave bi morala biti omogočena hitra dostopnost do prvega pregleda (v roku enega tedna), hitra dostopnost do neinvazivnih preiskav (večina isti dan, nekatere, kot so UZ srca, ergospirometrija, PET CT,... pa v roku dveh tednov), hitra dostopnost do članov MDT za posvet (možnost posveta na diagnostičnem konziliju redno enkrat tedensko, izredno v nujnih primerih), hitra dostopnost do hospitalne invazivne diagnostike (sprejem v roku dveh tednov), hitra dostopnost do specialistov drugih strok za posvet glede obravnave, prognoze pomembnih komorbidnosti (pregled v roku dveh tednov).

Ob ambulantnem pregledu mora pacient poleg razumljive razlage o bolezni in predvidenem nadaljnjem poteku obravnave prejeti tudi jasna ustna in pisna navodila glede priprave na invazivni poseg (predstavitve invazivnih preiskav in pripravo na njih, pravočasna opustitev antikoagulantnih, antiagregacijskih zdravil, opuščanje kajenja...).

Za zagotavljanje kakovostne obravnave so zelo pomembne tudi redne analize delovanja, ki nam omogočajo povratno informacijo o uspehih in učinkovitosti našega modela obravnave in prepoznavo odstopanj, ki bi jih morali še izboljšati.

## ZAKLJUČEK

Za kakovostno obravnavo bolnikov s sumom na pljučnega raka je pomembno, da imamo jasno izdelana in tudi sprejeta priporočila in standarde, tako vsebinska kot organizacijska, ki vključujejo tudi dopustne časovne razpone od suma, napotitve in pregleda pri pulmologu, do končne diagnoze in pričetka specifičnega onkološkega zdravljenja. Postavljeni cilji nam bodo ob rednih preverjanjih rezultatov lastnega dela pomagali odkrivati morebitne pomanjkljivosti v organizacijskem sistemu in izboljševati potek obravnave bolnikov v Sloveniji.

Ustrezno organizirana ambulantna obravnava bolnikov s pljučnimi infiltrati ima pri optimizaciji dela pomembno vlogo, saj omogoča prepoznavanje bolnikov, ki ne potrebujejo bolnišnične obravnave in pripravo preostalih bolnikov na invazivne preiskave. S tem zmanjšuje obremenjenost bolnišničnih obravnav in skrajšuje ležalno dobo.

## Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar K et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol.* 2017;51:47-55.
2. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Avtorji: Boc N et al (Onkološki inštitut, Univerzitetna klinika Golnik, UKC Ljubljana, UKC Maribor, Kirurgija Bitenc), urednik: Vrankar M. Onkološki inštitut: Slovensko zdravniško društvo, 2019.
3. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:e121S-e141S..
4. Malalasekera A, Nahm S, Blinman PL et al. How long is too long? A scoping review of health system delays in lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2018;29;27(149).
5. Jacobsen MM, Silverstein SC, Quinn M, et al. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review. *Lung Cancer.* 2017;112:156-164.

# ORGANIZACIJSKI PRISTOP K BOLNIKOM S SUMOM NA PLJUČNEGA RAKA

## Obravnava bolnikov s sumom na pljučnega raka v SB Murska Sobota

Simona Slaček Kovšca, dr. med, SB Murska Sobota

Bolniki s sumom na pljučnega raka so v našo ustanovo večinoma napoteni od zunanjih pulmologov za direktni sprejem na oddelek (90%), občasno pa so pregledani v pulmološki ambulanti pod stopnjo nujnosti zelo hitro v 14 dneh (10%).

V zadnjem letu (1.11. 2018 do 31.10. 2019) je bilo na oddelek in v pulmološko ambulanto napotnih 147 bolnikov s sumom na pljučnega raka. Pri 109 bolnikih je bila diagnostika izpeljana na našem oddelku. 38 bolnikov smo napotili v tumorsko ambulanto UKPA Golnik. Po prejetju dokončnega histološkega izvida odvzetega materiala pri bronhoskopiji narejeni v naši bolnišnici, smo v tumorsko ambulanto UKPA Golnika dodatno napotili še 8 pacientov (pri petih ni bilo dovolj tumorskega tkiva za določitev prediktivnih markerjev, pri dveh v odvzetem materialu ni bilo tumorskega tkiva, eden pa je potreboval EBUS vodeno punkcijo normalno velike bezgavke, ki je bila po PET CT sumljiva za zasevek).

TABELA 1. Bolniki s sumom na pljučnega raka z diagnostično obdelavo v SB Murska Sobota v obdobju 1.11. 2018 do 31.10. 2019

Primarni pljučni tumor	54 (5 samo slikovna diagnostika – simptomatska terapija)
Metastaze na pljučih	3 dojka, 1 uterus, 1 trebušna slinavka
Limfom	2
Adenokarcinoma plevre neznanega origa	1
Organizirajoča pljučnica	6
Tuberkuloza pljuč	1
Osteohondropatija hondroplastika	1
CT poslan za drugo mnenje, malignom izključen	20
Spremljanje s CTji prsnega koša – noduli na pljučih manjši od 1 cm	7
S CT prsnega koša izključen malignom	8
CT prsnega koša ali rentgensko spremljanje – pljučnica	4

TABELA2. Bolniki s sumom na pljučnega raka napoteni za diagnostično obdelavo na UKPA Golnik v obdobju 1.11. 2018 do 31.10. 2019.

CT vodena punkcija	13
EBUS vodena punkcija povečanih mediastinalnih in hilarnih bezgavk	8
Bronhoskopija v splošni anesteziji	3
Bolnik želi drugo mnenje	1
Neopredeljen plevralni izliv – za torakoskopijo	3
Tumor mediastinuma	3
CT prsnega koša dopušča možnost malignoma pljuč	2
Drugo (huda aortna stenoza, huda krvavitev ob prvi biopsiji na bronhoskopiji, poletni dopust-meta v hrbtenico)	5

TABELA3. Analiza 55 zaporednih bolnikov s pljučnim rakom, ki so bili diagnosticirani v naši bolnišnici

	Povprečje	Standardna deviacija	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost
Čas od napotitve k nam do pričetka invazivne diagnostike (ID)	8,0	4,7	1	23
Čas od sprejema za ID do končne histološke diagnoze	15,4	6,7	6	36
Čas od sprejema za ID do predstavitve na KOP konziliju	32,8	11,7	15	60
Čas od napotitve na PET CT do izvedbe PET CT -za 33 pacientov	17,6	7,9	1	35

Pri obravnavi bolnikov s sumom na pljučnega raka nam občasno povzročajo težave nejasni odčitki CT-jev prsnega koša, zato CT-je prsnega koša pošiljamo za drugo mnenje ali pa bolnika preusmerimo v tumorsko ambulanto UKPA Golnika.

Veseli smo dobrega sodelovanja z zdravniki UKPA Golnika, kamor lahko bolnika s tumorjem pljuč, ki potrebuje prednostno diagnostično obdelavo, ki je ne moremo zagotoviti v naši ustanovi po predhodnem dogovoru brez težav premestimo.

Napotitev bolnika s sumom na pljučnega raka v ambulanto za tumorske infiltrate UKPA Golnika poteka brez zapletov in nepotrebnega klicanja zdravnikov za nadaljnjo diagnostično obdelavo bolnika. Ob napotitvi bolnika v tumorsko ambulanto UKPA Golnika poleg bolnikove dokumentacije priložimo še CD opravljenega CT- ja prsnega koša, trebuha in glave ter bolnika naročimo na PET CT.

Dobro sodelujemo tudi z zdravniki Oddelka za pljučne bolezni UKC Maribor, kamor napotimo naše bolnike za predstavitev na KOP konziliju in nadaljnje zdravljenje.



## **Obravnavanje bolnikov s sumom na pljučnega raka- pot v SB Izola**

Jani Dernič, dr. med., Splošna bolnišnica Izola

Pot in obravnavanje bolnika s sumom na pljučnega raka poteka v SB Izola po dveh vstopnih mestih, sama obravnavanje pa je od kontakta s pulmologom podobna.

Manjše število bolnikov vstopa v pot diagnostike suma za pljučnim rakom ob slučajno ugotovljeni rentgenski spremembi v enem izmed oddelkov SB Izola. Večji del bolnikov je napotenih iz zunanjih ambulant, nekateri zaradi radioloških sprememb, nekaj zaradi slučajnih ugotovitev pri napravljenem CT prsnega koša, nekaj pa zaradi simptomov, sumljivih za proces v pljučih.

V kolikor bolnik še nima napravljenega CT prsnega koša, napravimo preiskavo najkasneje v 24 urah, pogosto že v začetku tudi s CT glave in trebušnih organov. V tem času bolnik opravi tudi preiskavo pljučne funkcije, laboratorijske preiskave, EKG. Znotraj 48 ur napravimo bronhoskopijo. Citološki izvid praviloma dobimo naslednji delovni dan, histološki izvid v 72 urah.

V kolikor je sprememba periferno in nismo uspešni pri bronhoskopiji naslednji dan napravimo transtorakalno biopsijo pljuč. V primeru odščipa pri transbronhialni biopsiji z negativnim cito/histološkim izvidom, po prejemu izvida napravimo transtorakalno biopsijo pljuč, dan po prejemu izvida.

Cito/histološko in imunohistološko preiskavo napravijo kolegi v našem laboratoriju. Za molekularne preiskave pa vzorce posredujemo laboratoriju na Golniku. Sočasno pošljemo do tega trenutka znane podatke za torakoonkološki konzilij. V primeru nedrobnoceličnih rakov pa bolnika napotimo na PET-CT.

Praviloma lahko rečemo, da v petih dnevih opravimo dokončne diagnostične postopke z zamejitvijo, ki so možni v naši bolnišnici. Podobno traja tudi, če je bolnik s spremembo v pljučih odkrit v drugem bolnišničnem oddelku. Pot je podobna tudi za tiste bolnike, ki so neustrezno napoteni s sumom na raka v urgentni center (UCI), kjer sta dve možnosti; bolnika naročimo za sprejem znotraj 48 ur, v kolikor še nima CT preiskave jo opravi ob obisku v UCI, ali pa je bolnik neposredno sprejet v oddelek.

Poslužujemo se tudi možnosti, da del diagnostike bolnik opravi v enodnevni obravnavi, na izvide čaka doma, in tudi na mnenje konzilija. Če ne uspemo potrditi diagnoze in ob tem utemeljeno sumimo, da gre za rakasto bolezen bolnika napotimo v KOPA Golnik.

V obravnavi prepoznamo kot tveganje čas do PET-CT preiskave, nerodno je, da bolnik čaka z znano diagnozo na preiskavo do 4 tedne, ali več. V poteku obravnave so prilike za boljšo logistiko izvedbe postavitve diagnoze in zamejitve bolezni. Želimo si tudi več neposredne komunikacije z zunanjimi ambulantami brez napotovanja v UCI.

## **Obravnavanje bolnikov s sumom na pljučnega raka na pljučnem oddelku Splošne bolnišnice Novo mesto**

Irma Rozman Sinur, dr.med., Splošna bolnišnica Novo mesto

V pulmološko ambulantno SBNM je bilo v letu 2018 napotnih 99 bolnikov z napotno diagnozo pljučni rak ali nenormalni izvidi diagnostičnih slikovnih prikazov. Vsi bolniki so bili pregledani najkasneje 12 dneh. Večinoma so sprejeti za nadaljno obravnavo že na dan pregleda oz. najkasneje v 7 dneh, manjšina pa nadaljuje obravnavo ambulantno. Pogosto so bolniki sprejeti iz urgentnega centra neposredno na oddelek, v kolikor je prostor, sicer pa jih najkasneje v 7 dneh kličemo za sprejem. V primeru sprejema bolnika s sumom na mlg. pljuč na drug oddelek medicinskega sektorja SBNM, bolnika premestimo ali obravnavamo konziljarno.

Napotni zdravniki so v približno polovici primerov izbrani zdravniki, v četrtnini primerov drugi pulmologi, ostalo drugi specialisti.

V letu 2018 smo diagnosticirali 78 bolnikov s pljučnim rakom.

Analiza 40 bolnikov s pljučnim rakom obravnavanih na našem oddelku je pokazala, da je povprečen čas do prve obravnave v pulmološki ambulanti 4,88 dni (1-12 dni). Povprečen čas od začetka obravnave do predstavitve na KOP konziliju je bila 18,86 dni (7 – 36 dni), najdlje pri bolnikih, ki so bili napoteni na PET CT in so na preiskavo v povprečju čakali 16,25 dni (10-26 dni).

V primeru potrebne dodatne invazivne diagnostike smo bolnike napotili na kliniko Golnik.

Na našem oddelku smo omejeni pri obravnavi bolnikov, ki potrebujejo endoskopski staging z EBUSom, ali imajo majhne periferne tumorje, zato te bolnike napotimo neposredno na Kliniko Golnik. Dosegli smo določene izboljšave z odprtjem novega skupnega endoskopskega centra SBNM in s tem tudi možnostjo izvajanja bronhoskopije v sedaciji. Odprli smo tudi poseben termin v pulmološki amb. 1x tedensko za obravnavo bolnikov s sumom na pljučnega raka ali z nenormalnimi izvidi diagnostičnih slikovnih prikazov pljuč z namenom skrajšanja časa do prvega pregleda.

## **Obravnavanje bolnikov s sumom na pljučnega raka v Bolnišnici Topolšica**

Jasna Dobelšek Fürst, dr. med., Bolnišnica Topolšica

V Bolnišnici Topolšica bolniki s sumom na pljučnega raka v diagnostiko vstopijo preko ambulante za pljučne infiltrate ali urgentne ambulante.

Ambulanta za pljučne infiltrate deluje od marca 2018, bolniki pa so napoteni s stopnjo nujnosti »zelo hitro«. Med novembrom 2018 in novembrom 2019 smo v njej obravnavali 247 bolnikov, število napotnih bolnikov pa se povečuje. Ambulanta deluje enkrat tedensko. Najdaljša čakalna doba je deset dni, večina bolnikov pa je pregledanih v enem tednu.

V urgentno ambulanto so napoteni bolniki s stopnjo nujnosti »nujno«, večinoma pa so to bolniki, ki bodisi zaradi pridruženih bolezni ali zapletov maligne bolezni potrebujejo hospitalizacijo.

Ob prvem stiku z bolnikom opravimo razširjeni ambulantni pregled z anamnezo, statusom, odvzemom krvi, EKG, Rtg pc ter meritev pljučne funkcije. Na podlagi rentgenskega posnetka ga naročimo na računalniško tomografijo s kontrastnim sredstvom (CT s kontrastom). Čakalna doba za bolnike s stopnjo nujnosti »zelo hitro« je v zadnjem letu do 14 dni. Po prejetju izvida ga napotimo na bronhoskopijo. V kolikor bolnik na prvi pregled prinese posnetek s CT preiskavo, ga že ob prvem pregledu naročimo na bronhoskopijo, na vrsti pa je navadno v roku enega tedna.

Bronhoskopije izvajamo dvakrat tedensko v sedaciji pod nadzorom specialista anesteziologije. Preiskavo delamo tudi z endobronhialnim ultrazvokom, z linearno ali rotacijsko sondo. Med novembrom 2018 in novembrom 2019 smo opravili 545 bronhoskopij.

Bronhoskopsko odvzete biološke vzorce pošljemo na pregled v cito/patološki laboratorij UKPB Golnik. Rezultate pošljejo preko direktne povezave informacijskih sistemov.

Poleg bronhoskopij pa v bolnišnici na našem radiološkem oddelku izvajamo CT vodene punkcije sprememb v pljučih. Preiskavo opravljamo trikrat tedensko, bolniki po napotitvi čakajo od enega do šestih dni.

Nastale zaplete invazivnih preiskav razrešimo sami.

Po prejetju dokončnih citoloških in histoloških rezultatov je bolnik predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, ki poteka enkrat tedensko v naši ustanovi.

Bolnike, ki glede na radiološki stadij razširjenosti bolezni potrebujejo PET CT, na preiskavo zaradi daljše čakalne dobe navadno napotimo takoj po opravljeni bronhoskopiji.

V bolnišnici opravimo tudi UZ srca ter spiroergometrijo, v kolikor bolnik zaradi predvidenega kirurškega ali onkološkega zdravljenja to potrebuje.

Za bolnike želimo kar najboljši hiter prehod med prvo obravnavo ter potrebnim zdravljenjem.

## **Obravnavanje bolnikov s sumom na pljučnega raka v UKC Ljubljana**

Maja Badovinac, dr. med., David Lestan, dr. med. in doc. Matevž Harlander, dr. med., KO za pljučne bolezni in alergije, UKC Ljubljana

Bolniki v obravnavo prihajajo prek več vstopnih točk: ambulate za infiltrate, ambulantne punkcije plevralnega izliva, ostalih pulmoloških ambulant, IPP in neposrednega sprejema na oddelek. Diagnostiko pljučnega raka izvedemo tudi konziliarno, kadar bolniki ležijo na drugem oddelku UKC Ljubljana. V preteklem letu smo obravnavali 132 bolnikov prek oddelka (upoštevana samo glavna diagnoza), 65 konziliarno (od tega 28 nevrološka klinika), okoli 30 bolnikov pa samo ambulantno (številka je približna, ocenjena iz analize prvih 40 primerov). Vse potrebne preiskave opravimo sami oziroma v sodelovanju z drugimi klinikami UKC Ljubljana.

V ambulantni za infiltrate smo pregledali v letu dni 207 bolnikov, od tega jih je imelo 37,2 % tumorsko spremembo v pljučih, 10,6 % je bilo brez rentgenskih sprememb, pri 52,2 % pa je šlo za druge spremembe (povnetne, noduli). Od časa pregleda v tej ambulantni do invazivne diagnostike je v povprečju minilo 30 dni (podatki za prvih 40 bolnikov). Ob izključitvi 5 bolnikov, pri katerih je bilo zaradi drugih razlogov čakanje najdaljše (kontrolne slikovne preiskave, medicinski razlogi), je bil ta čas 22 dni. Od invazivne diagnostike do predstavitve na konziliju je v povprečju preteklo 15 dni (podatki za prvih 40 bolnikov).

Pri analizi podatkov smo ugotovili, da bi lahko zmanjšali zamike med posameznimi deli ambulantne diagnostike z boljšo koordinacijo, kar bomo poskusili implementirati.

## **Obravnavanje bolnikov s sumom na pljučnega raka na Kliniki Golnik**

Katja Adamič, dr. med., Tiva Nemanič, dr. med., doc. Mateja Marc Malovrh, dr. med.

### **Način obravnave bolnikov s sumom na pljučnega raka**

Bolniki s sumom na pljučnega raka so napoteni v našo ustanovo z napotnico z ustreznim VZS (pulmološki pregled zaradi pljučnega infiltrata), prek urgentne ambulante ali so po dogovoru premeščeni iz drugih bolnišnic.

Napotnice za pulmološki pregled zaradi pljučnega infiltrata in plevralnega izliva sprejme koordinatorka. Bolnika vpiše v čakalno vrsto, pridobi vso dosedanja dokumentacija in naroči uvoz opravljenih slikovnih preiskav (rtg, CT, PET CT, MRI). V istem ali naslednjem dnevu bolnikovo dokumentacijo pregleda specialist pulmolog z Oddelka za interventno pulmologijo, ki izvede triažo – bolnike usmeri v specializirano ambulanto (ambulanto za pljučne infiltrate), za neposreden sprejem na oddelek, ali pa jih v primeru neustrezne napotitve odkloni. V primeru nejasnih odčitkov slikovnih preiskav izda napotitev za ponovni odčitek s strani radiologa Klinike Golnik. Radiolog znotraj dveh dni poda pisni odčitek, glede na katerega pulmolog izvede dokončno triažo. Za napotitve, pri katerih sumljivih lezij ni videti ali pa je pred invazivno diagnostiko potrebno kontrolno slikanje čez nekaj mesecev, zaključi obravnavo brez pregleda in poda pisni izvid z navodili. V primerih, ko so ob nesumljivih slikovnih izvidih na napotitvi podani tudi podatki o kliničnih težavah, kjer je indiciran pulmološki pregled, bolnika preusmeri v pulmološko ambulanto.

V ambulanti za pljučne infiltrate ob dodatnih anamnestičnih, kliničnih podatkih in izvidih ugotavljamo, če je pri bolniku indicirana invazivna diagnostika. Če je, bolnik opravi vse potrebne preiskave pred invazivno diagnostiko (EKG, laboratorijski izvidi, pljučna funkcija, CT prsnega koša, trebuha in glave) in uredimo napotitev za PET CT (pri lokalno omejeni ali oligometastatski bolezni). Z bolnikom se tudi pogovorimo o nadaljnjem poteku obravnave, o pripravi na invazivno diagnostiko (prejme tudi pisna navodila). Na oddelku opravi invazivno preiskavo (bronhoskopija, CT vodena punkcija, UZ vodena punkcija) že na dan sprejema. Ob triaži za neposredni sprejem na oddelek je invazivna diagnostika običajno izvedena drugi ali tretji dan.

### **Analiza dela**

V zadnjih 12 mesecih (od 1.11.2018 do 31.10.2019) smo imeli 1497 napotitev v ambulanto za pljučne infiltrate.

Napotni zdravniki v pregledanih zadnjih treh mesecih so bili: osebni zdravnik (30%), ambulantni pulmolog (27%), pulmolog iz bolnišnice, kjer izvajajo interventno pulmologijo (14%) in zdravniki iz drugih bolnišnic ter drugih specialističnih ambulant (29%). Napotna diagnoza je bila največkrat pljučni infiltrat (77%), sledila sta plevralni izliv (8%), hemoptiza (5%) in drugo (10%).

S triažo smo odklonili 18% bolnikov, ki niso potrebovali nadaljnje diagnostike. Direktno na oddelčno obravnavo smo napotili 44% bolnikov. V ambulanto za pljučne infiltrate smo napotili 38% bolnikov. Ob ambulantnem pregledu smo 42% bolnikov odklonili, 58% pa napotili za diagnostiko na oddelek. Rakavo bolezen smo potrdili pri 42% napotenih bolnikov.

Natančneje smo analizirali 80 bolnikov (september in del oktobra), pri katerih smo dokazali rakavo bolezen.

Mediana (razpon) časa od prejema napotnice do prvega pregleda je bila 11 dni (1-33), od prejema napotnice do prve invazivne preiskave pa 24 dni (1-35).

Mediana (razpon) od prvega invazivnega posega do končnega histološkega izvida je bila 6 dni (1-21), od prvega invazivnega posega do KOP konzilija 8 dni (1-33).

Mediana (razpon) od izdane napotnice za PET CT do PET CT preiskave je bila 27 dni (4-31).

### **Prepoznavne težave**

Kot pomembno težavo prepoznavamo dolge čakalne dobe za ambulantno in predvsem oddelčno obravnavo, ki se pojavlja predvsem v nekaterih obdobjih. V namen izboljšav smo v drugi polovici oktobra letos povečali kapacitete v ambulanti za pljučne infiltrate (najdaljša dopustna čakalna doba je 10 dni), kar predstavlja dodatno kadrovsko obremenitev. V obravnavo bolnikov s sumom na pljučnega raka, ki so triažirani za sprejem na oddelek, pa so se vključili vsi oddelki klinike - enotna čakalna

vrsta, iz katere bolnike razporedimo po vseh oddelkih klinike, tako da je najdaljša dopustna čakalna doba za sprejem na oddelek 14 dni od napotitve (vsaj v zadnjih treh mesecih je bila sicer večina bolnikov obravnavana na Oddelku za interventno pulmologijo, ki pa ima premajhne kapacitete za zelen pogon).

Drugo težavo pri hitri obravnavi vidimo v predolgi čakalni dobi za preiskavo PET CT. To lahko nekoliko kompenzira izdaja napotnice že ob ambulantnem pregledu, vendar pa mora biti napotitev utemeljena (glede na CT in funkcionalno potencialno radikalno ozdravljiv bolnik). Na čakalno dobo na preiskavo nimamo neposrednega vpliva, zagovarjamo pa, da bi bolniki s pljučnim rakom, ki PET CT potrebujejo pred eventualnim radikalnim zdravljenjem, imeli svojo prednostno čakalno vrsto na preiskavo. Če bi bile kapacitete PET CT večje, je cilj, da bi imeli bolniki, ki so potencialno radikalno ozdravljivi, PET CT opravljen že pred invazivno diagnostiko. S tem bi se izognili kasnejšim ponovnim invazivnim postopkom, ki jih bolnik potrebuje po izvidu omenjene preiskave in podaljšajo diagnostični postopek.

## **Obravnava bolnikov s sumom na pljučnega raka na oddelku za pljučne bolezni UKC Maribor**

Asist. Dušanka Vidovič, dr. med., Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor

### **UVOD**

Na Oddelku za pljučne bolezni obravnavamo bolnike iz Podravske pokrajine, ki šteje pribl. 320. 000 tisoč prebivalcev. Na leto postavimo diagnozo novoodkriti primarni pljučni rak približno 150 bolnikom, 43 % je omejene oblike in 57 % razsejane. V naši ustanovi lahko bolnikom ponudimo zelo hiter prvi pregled, bronhoskopijo takoj po opravljenem CT trojčku, CT vodeno punkcijo, PET/CT, MR kadar je potreben, patohistološki pregled vzorcev vključno z določitvijo PD L1, obravnavo na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo pnevmologi, patolog, radiolog, kirurg, radioterapevt, internistični onkolog, konziliji potekajo enkrat tedensko. V naši ustanovi je možna tudi obravnava vseh pridruženih bolezni. Vzorce za določitev EGFR, ALK, ROS 1, BRAF ter serum za določitev T790 pošljemo na Kliniko Golnik, kamor napotimo tudi bolnike, ki potrebujejo v diagnostični obravnavi za zamejitev bolezni EBUS (pribl. 15 bolnikov letno).

V UKC Maribor se zdravijo bolniki s pljučnim rakom iz Podravske, Pomurske, Koroške in delno iz Savinjske pokrajine. Sistemsko terapijo izvajamo na Oddelku za pljučne bolezni in Onkološkem oddelku, operativno na Oddelku za torakalno kirurgijo, paliativno radioterapijo na Onkološkem oddelku. Večino paliativne oskrbe bolnikov s pljučnim rakom opravimo na Odd. za pljučne bolezni, v sodelovanju s torakalnimi kirurgi in radioterapevti, v manjši meri tudi s konziliarno službo za paliativno oskrbo, zgodnje paliativne oskrbe naši bolniki večinoma še niso deležni.

Bolnike z omejeno, neoperabilno boleznijo za radikalno zdravljenje s KT/RT, napotimo na O.I. v Ljubljani. Zaradi daljše čakalne dobe na začetek obsevanja, velikokrat začnemo s kemoterapijo pri nas, po dveh krogih pa nadaljujejo zdravljenje na O.I. v Ljubljani.

### **ANALIZA PODATKOV ZA OBDOBJE OD 1.10.2018 DO 1.10.2019:**

**ODKRIVANJE:** Čas od pojava prvih simptomov pri bolniku do prvega pregleda v naši ambulanti je v povprečju 3 mesece in se v zadnjih desetih letih ni spremenil (leta 2009: 2,8 mesecev in v zadnjem letu 3,3 mesece). Najhitreje so napoteni na obravnavo bolniki, ki imajo hemoptize (nekaj dni) in najkasneje se postavi sum pri bolnikih, ki imajo bolečine (tudi do 12 mesecev). Bolniki, ki zaradi pljučnega raka težko dihamo, kašljajo ali hujšajo so napoteni na prvi pregled v dveh do štirih mesecih. Naključno najdenih je približno 13% bolnikov, tudi ta odstotek se v zadnjih 10 - ih letih ni bistveno spremenil ( leta 2009 11%, zadnje leto 13,5%)

**ŠTEVILO OBRAVNAV:** V zadnjem letu je bilo napotnih na naš oddelek 340 bolnikov s stopnjo nujnost 4 in še približno 100 bolnikov s stopnjo nujnost 1 za obravnavo infiltratov na pljučih. Diagnozo primarni pljučni rak smo postavili 160 – jim bolnikom

### **ČAS OD NAPOTITVE DO ZDRAVLJENJA**

Povprečne čakalne dobe na:

- prvi pregled: 3 dni
- CT – trojček: 4 dni
- Bronhoskopijo - naslednji dan po opravljenem CT trojčku
- CT vodena punkcija: 7 dni
- Patohistološki pregled vzorcev: 7 dni + 10 dni za določitev molekularnih označevalcev
- PET/CT: 24 dni
- Do predstavitve na pljučnem onkološkem konziliju (POK): vsi bolniki z opravljenim PET/CT: 25 dni
- Od predstavitve na POK do začetka zdravljenja / od prvega pregleda do zdravljenja
  - Vse vrste zdravljenja vsi bolnik: 19 dni / 44 dni
  - KRG: 22 %: 35 dni/ 59,5 dni
  - KT/RT 22 %: 7 dni prvi pregled, (pričetek RT 30 dni); 54 dni
  - KT, TKI, IT 45 %: 13 dni (KT 2 dni) / 40 dni
  - Simptomatsko zdravljenje 11 %: takoj

**PREŽIVETJE** bolnikov s pljučnim rakom na našem oddelku:

- Enoletno: 64 %
- Triletno: 42 %
- Štiriletno: 33 %

### **ZAKLJUČEK**

Ugotavljam, da je pri obravnavi bolnikov s pljučnim rakom še vedno velika težava pozna napotitev oz. bolniki sami velikokrat pozno poiščejo zdravniško pomoč. Za izboljšanje odkrivanja je treba redno izobraževati družinske zdravnike ter ozaveščati in opozarjati prebivalce, sploh kadilce, na simptome in znake te zahrbtne bolezni. Čakalna doba na PET/CT je še vedno predolga, idealno bi bilo, če bi ga lahko opravili pred invazivno diagnostiko. Na našem oddelku so trenutne čakalne dobe na prvi pregled in invazivno diagnostiko kratke, na patohistološko diagnozo sprejemljive. Ugotavljam, da se pri pribl. 10 % bolnikov diagnostika zavleče zaradi nereprezentativnih vzorcev ali premalo materiala in ponavljanja preiskav. Invazivno diagnostiko bi zagotovo izboljšali z EBUS – om, ki ga trenutno še nimamo. Menim, da bolniki predolgo čakajo na operativno zdravljenje in radikalno kemoradioterapijo, čakalne dobe za sistemsko zdravljenje so za zdaj še sprejemljive.

Menim, da bi k daljšemu preživetju bolnikov s pljučnim rakom najbolj pripomoglo zgodnje odkrivanje bolezni ob sočasni dobri preventivi.



## ELEKTRONSKE CIGARETE

Doc. Mihaela Zidarn, dr med., Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### IZVLEČEK

Elektronske cigarete in drugi izdelki, v katerih tobak ne gori, se v medijih oglašujejo kot manj škodljiva alternativa kajenju, med zdravstvenimi delavci pa kot pripomoček za pomoč pri opuščanju kajenja. Ta promocija je zavajajča. Dolgoročne varnosti e-cigaret ne poznamo. Pričakujemo lahko, da tveganja za zdravje ne bomo mogli opredeliti niti v bližnji prihodnosti, saj gre za široko paleto različnih nereguliranih proizvodov, v katerih uporabljajo različne surovine ter različne tehnike za sproščanje nikotina in pare. Izdelki se tudi ves čas spreminjajo, njihova uporaba pa se povečuje, a v veliki meri v povezavi s tradicionalnim kajenjem. Opisana dejstva onemogočajo realno oceno varnosti teh izdelkov. Morda se bo katera od oblik novih tobačnih izdelkov brez gorenja izkazala kot dolgoročno manj škodljiva od kajenja klasičnih cigaret, zanesljivo pa to niso izdelki brez tveganja. Znano je, da vsebujejo in oddajajo številne potencialno toksične snovi ter da povečajo koncentracijo trdnih delcev in nikotina v prostorih, kjer se uporabljajo. Aerosol, ki ga oddajajo e-cigarete, vsebuje kovine, koncentracija kadmija pa je največkrat celo večja kot v cigaretinem dimu. Obstajajo dokazi, da aerosol elektronskih cigaret povzroči akutno disfunkcijo endotelnih celic z nastajanjem snovi, ki povzročajo oksidativni stres. Nikotin v elektronskih cigaretah povzroča zasvojenost. Za pomoč pri opuščanju kajenja je na voljo dovolj preverjenih oblik farmakoterapije. Občasne objave primerov pljučne prizadetosti zaradi kajenja so se v literaturi že pojavljale, od marca 2019 pa so v ZDA zabeležili naraščajoče število primerov pljučne prizadetosti zaradi uporabe e-cigaret, ki so jo poimenovali »vejperska« bolezen pljuč.

**Ključne besede:** kajenje, e-cigarete, tobak.

### UVOD

Elektronske cigarete (e-cigarete) so oblika tobačnega izdelka brez gorenja in posledično brez dima. Na trgu so se prvič pojavile v začetku tega tisočletja, nato so postopno postajale vedno bolj razširjene. Pri e-cigaretah vdihovanje aktivira grelnik, ki ga poganja baterija v atomizatorju, ter tekočino spremeni v paro. V tekočini so propilen glikol, glicerol, nikotin, izvlečki tobaka, arome in drugo. V začetku so jih proizvajala manjša podjetja na Kitajskem in jih prodajala preko interneta, a niso pritegnile pretirane pozornosti. V zadnjih letih so jih začela proizvajati in tržiti tudi vsa največja podjetja tobačne industrije. Razpravljanje o e-cigaretah je obremenjeno z močnimi občutki in prepričanji, zlasti z enormnim ekonomskim interesom, zato so pod vplivom različnih informacij in pritiskov tudi zdravstveni delavci. Trženje je usmerjeno v spodbujanje rabe e-cigaret kot pripomočka za pomoč pri opuščanju kajenja in uporabe e-cigaret kot strategijo zmanjšanja tveganja, pri čemer tveganja ni mogoče realno oceniti. Strokovnjaki s področja omejevanja škode tobaka in povezanih izdelkov z izjemo nekaterih angleških strokovnjakov soglašajo, da spodbujanje uporabe e-cigaret kot pomoč pri opuščanju kajenja ali kot manj škodljiva alternativa kajenju nikakor ni primerno.

Teoretično bi bile e-cigarete lahko dober pripomoček za pomoč pri opuščanju kajenja, a bi morale biti registrirane kot zdravilo, podobno, kot so registrirani in s tem tudi nadzorovani tudi drugi pripomočki za pomoč pri opuščanju kajenja. Glavna teoretična prednost e-cigaret pred drugimi oblikami nadomeščanja nikotina je dejstvo, da pri uporabi e-cigaret nikotin hitro pride do receptorjev v možganih, kar je sicer slabost drugih oblik nikotinskih nadomestkov, ki za doseganje receptorjev potrebujejo več časa. Hkrati je to njihova pomanjkljivost, saj je večja verjetnost zasvojenosti z nikotinom. Kadilcem pri opuščanju kajenja lahko pomaga tudi posnemanje obnašanja pri uporabi e-cigaret, ki je podobno kajenju. Nekateri e-cigarete primerjajo z nadomestnim zdravljenjem pri odvisnosti od opiatov, a metadon zasvojenim predpisujejo zdravstveni delavci. E-cigarete pa so proizvod, ki se masovno trži in prodaja ter je dostopen celotni populaciji, tudi tistim, ki nikoli niso bili zasvojeni z nikotinom.

### NEGOTOVOST GLEDE DOLGOROČNIH UČINKOV UPORABE E-CIGARET

Dolgoročnih učinkov e-cigaret na zdravje uporabnikov in vseh, ki so jim izpostavljeni kot pasivni uporabniki, ne moremo predvideti. Spomniti se moramo, da so tudi na škodljivost cigaretne dima

posumili šele 20 let po začetku množične uporabe, ki se je začela v letu 1920. Še leta 2015 so epidemiološki podatki nakazali povezavo s šestimi boleznimi, ki povečujejo umrljivost, za katere tedaj nismo vedeli, da so povezane s kajenjem (1). Za zdaj torej ne moremo zanesljivo soditi o dolgoročnih posledicah uporabe e-cigaret za zdravje. Elektronske cigarete so se sicer začele pojavljati leta 2004, a število uporabnikov izrazito narašča šele v zadnjih letih. Vrh pojavnosti bolezni, povezanih s kajenjem, nastopi šele približno 30 let po vrhu porabe cigaret, ki globalno še vedno narašča. Konsenz znanosti, ki temelji na epidemiologiji, živalskih eksperimentih, patologiji in kemičnih analizah, je v 50. letih prejšnjega stoletja pokazal, da je kajenje vodilni vzrok pljučnega raka, kar je industrija z masivno kampanjo povsem zanikala. Plačevali so celo raziskave, v katerih bi potrdili alternativne vzroke. Proizvajalci cigaret so ob tem v letih 1964–1970 Ameriškemu zdravniškemu združenju (*angl.* American Medical Association, AMA) plačali približno 20 milijonov ameriških dolarjev, da niso potrdili poročila iz leta 1964, v katerem so prvič jasno javno objavili povezavo med kajenjem cigaret in rakom (2). Zdi se, da tobačna industrija ponovno uporablja podobne prijeme.

### **Uporaba e-cigaret med nekadilci in dvojna raba (navadne in e-cigarete)**

Poleg neznanih dolgoročnih učinkov na zdravje vzbujata skrb tudi možnost, da mladi preko e-cigaret vstopijo v odvisnost od nikotina, in ponovna normalizacija kajenja v družbi. Omejitve kajenja v javnih prostorih so v večini držav postopno povzročile, da je kajenje vse manj družbeno sprejemljivo. Uporaba e-cigaret je trend v ponovno obrnila v renormalizacijo kajenja (3). V Združenih državah Amerike so v letu 2013 ugotovili, da je 250.000 mladih, ki niso nikoli kadili, uporabljalo e-cigarete in da se je z uporabo povečala verjetnost začetka kajenja navadnih cigaret (4). E-cigarete uporabniki pogosto uporabljajo kot dodatek običajnemu kajenju. Tako jih na primer uporabljajo v prostorih, kjer je kajenje sicer prepovedano. Tudi dejstvo, da so večino proizvajalcev e-cigaret kupila prav tobačna podjetja, ki so z razvijanjem teh proizvodov začela tudi sama, kaže, da so e-cigarete dejansko le dodaten način za vzdrževanje in povečevanje števila oseb, odvisnih od nikotina. Po več kot 40 letih se oglasi tobačne industrije spet pojavljajo na televiziji. Ponovno uporabljajo načine oglaševanja, ki so za oglaševanje navadnih cigaret že dolgo prepovedani (npr. sponzoriranje dogodkov za mlade) (5). Spodbujanje rabe e-cigaret argumentirajo z razlago, da kadilci ne morejo in ne želijo nehati kaditi. Rezultati anket kažejo, da samo 10 % kadilcev v Evropi kajenja nikakor ne želi opustiti (6). Za pomoč pri opuščanju kajenja so registrirani številni pripomočki in zdravila, med drugim tudi nikotinsko nadomestno zdravljenje (7). Hajek in sodelavci v raziskavi ugotavljajo, da je med kadilci, ki želijo opustiti kajenje in poiščejo pomoč pri ustreznih službah, uporaba elektronske cigarete privedla do 18-odstotne abstinence kajenja po enem letu, med tistimi, ki so uporabljali nikotinsko nadomestno zdravljenje, pa v 9,9 %. Poudariti moramo, da je 40% tistih, ki so za opustitev kajenja uporabljali elektronsko cigareto, nadaljevala z njihovo uporabo tudi leto dni po opustitvi kajenja, medtem ko je bilo tistih, ki so opustili kajenje z nikotinsko nadomestno terapijo in jo še vedno uporabljali čez eno leto, samo 4 % (8). Poleg tega je 25 % vključenih, ki niso opustili kajena, ob kocu raziskave uporabljalo tudi e-cigarete. Sklepamo torej lahko, da gre večinoma za prehod iz ene oblike odvisnosti v drugo, kar podpirajo tudi izsledki raziskave, v kateri Dai in Leventhal ugotavljata, da so po nedavni prekinitvi s kajenjem po enem letu imeli recidiv predvsem tisti kadilci, ki so ob prekinitvi občasno uporabljali elektronske cigarete (v 51,6 %), v primerjavi s tistimi, ki jih niso uporabljali nikoli (v 31,6 %) (9). Tudi v drugih raziskavah so potrdili, da kar 60–80 % uporabnikov e-cigaret še vedno kadi tudi navadne cigarete.

### **PODPORA ZNANOSTI IN STROKE**

Znanstvene raziskave s področja e-cigaret so močno obremenjene s konfliktom interesov. Kar 34 % raziskav so namreč sponzorirali proizvajalci e-cigaret in se v večini soočili z resnimi metodološkimi problem (10). Vse objavljene raziskave se nanašajo na točno določeno znamko in model e-cigarete, zato ne moremo sklepati o varnosti drugih proizvodov ali varnosti e-cigaret na splošno. V raziskavah so ocenjevali varnost nekajminutne uporabe, kar nikakor ne odraža realne izpostavljenosti.

Najbolj izstopajoča podporna literature prihaja izvir iz Velike Britanije, kjer je Urad za javno zdravje Public Health England v letu 2015 izdal poročilo o dokazih na področju e-cigaret. V predgovoru ocenjujejo, da so e-cigarete kar za 95 % manj zdravju škodljive kot navadne cigarete.

Poročilo je zbudilo precej kritike v mednarodni literaturi, sledile pa so objave o pomanjkljivosti raziskav, na katere so se opirala navedena priporočila. Raziskovalni novinar je med drugim ugotovil, da je podjetje, ki je sponzoriralo raziskavo, financirano s strani vseh največjih tobačnih podjetij na svetu (11). Ključna raziskava, na katero se nanaša trditev, da so e-cigarete za 95 % manj škodljive od navadnih cigaret, je bila zasnovana kot »neodvisen« znanstveni sestanek, na katerem so sodelovali strokovnjaki iz različnih držav. Ocena je temeljila le na mnenju strokovnjakov, ki so sodelovali na tem sestanku. Strokovnjaki so bili znani podporniki e-cigaret, sestanek pa je bil financiran preko povezav s tobačno industrijo. Urednik je zapisal, da se zaveda povezave, ki jo imajo avtorji s tobačno industrijo. Na spletni strani javne ustanove za pomoč pri opuščanju kajenja je med izobraževalnim gradivom tudi 40 strani dolgo poročilo, ki spodbuja uporabo e-cigaret kot pripomoček za opuščanje kajenja. V dokumentu je zapisano, da je uporaba e-cigaret bistveno bolj varna kot kajenje navadnih cigaret, da so e-cigarete popularne med kadilci in da imajo pomembno vlogo pri zmanjšanju deleža kadilcev. Priznavajo sicer, da kakovostnih raziskav na tem področju ni. Omejitve so tudi v dejstvih, da se e-cigarete še razvijajo, da obstaja veliko različnih vrst e-cigaret, vsaka s svojo tehnologijo in koncentracijo nikotina, ter da se razlikujejo tudi v načinu njihove uporabe. Trdijo, da je povsem neproblematično, če kadilec ob uporabi e-cigarete tudi kadi. Učijo, da je izbira proizvoda sicer osebna odločitev, a predlagajo drugo ali tretjo generacijo e-cigaret, ki omogočajo uporabo številnih arom, dajejo boljši občutek in dovajajo več nikotina. Glede pogostosti uporabe predlagajo, da naj jih uporabljamo vedno, ko jih potrebujemo. Če imamo cigareto v ustih ves čas, razmislimo o uporabi močnejše e-tekočine. Spodbujajo e-cigaretam prijazne centre za pomoč pri opuščanju kajenja in svetovalcem svetujejo, naj se spoznajo z e-cigaretami skozi pogovor z uporabniki, z obiskom prodajaln in brskanjem po forumih. Svetujejo jim, naj ne pritiskajo na ljudi, da e-cigarete opustijo. Rekreativna uporaba nikotina naj jih ne skrbi, ker o tem problemu ne presojujejo. Odprti naj bodo do njihovih izbir in naj uporabnikom prisluhnejo, zlasti, če povedo, da se z e-cigareto počutijo res dobro. V dokumentu uporabljajo izraze, kot je »adventurous or experienced user«. Za pomoč pri opustitvi kajenja se sicer nikotinske nadomestke svetuje za največ 12 tednov, v takšnem času ne pričakujemo, da bo kdo postal »izkušen ali napreden uporabnik«. Dokument se torej bere kot reklamno besedilo tobačne industrije.

### **ŠKODLJIVOST NIKOTINA**

Nikotin povzroči zasvojenost, večino škode pri kajenju cigaret pa povzročajo druge sestavine cigaretne dima. A tudi nikotin ni povsem neškodljiv, saj povzroča stimulacijo osrednjega živčnega sistema ter poveča srčno frekvenco in krčljivost srčne mišice. V raziskavah ugotavljajo, da igra nikotin pomembno vlogo pri spodbujanju angiogeneze in posledičnem širjenju tumorjev (12), potrdili pa so tudi neugoden vpliv na razvoj možganov pri mladostnikih (13). Obstajajo poročila o poskusih samomora s tekočino iz e-cigaret (14). Opisali so smrtni primer zastrupitve otroka s tekočino iz e-cigarete.

### **ŠKODLJIVI UČINKI E-CIGARET**

Številne e-cigarete vsebujejo zavajajoče ali pomanjkljive informacije o njihovih vsebini in sestavi. E-cigarete vsebujejo fine oz. ultrafine delce, škodljive kovine, kancerogene snovi in citotoksine ter celo vplivajo na izražanje genov. Zlasti zaskrbljujoče so snovi, ki jih ne najdemo v navadnih cigaretah, kot je propilen glikol. Propilen glikol ustvari vidno paro in je topilo, ki ga uporabljajo v farmacevtski industriji s splošno oceno »varen«. Podobno so kot varno ocenjevali razkužilo poliheksametilengvanidin fosfat, ki ga uporabljajo v številnih sredstvih za razkuževanje, pri čemer njegovo vdihovanje povzroča hudo pljučno okvaro (10). To kaže na dejstvo, da določene snovi lahko v primeru vdihovanja povzročijo toksične učinke v pljučih, čeprav so varne za siceršnjo uporabo.

Para e-cigaret vsebuje različne kovine – kadmij, svinec, krom, srebro, nikelj in aluminij, nekatere v obliki nanodelcev. Prisotni so tudi znane kancerogene snovi, npr. formaldehid, aceton, acetalehid in akrolein.

Med kratkoročnimi škodljivimi učinki so zabeležili povečanje upora v dihalnih poteh, vnetje dihalnih poti ter njihovi brazgotinjenje in preoblikovanje. Izpostavljenost e-cigaretam je povezana z večjo

pogostostjo virusnih okužb in virulenco bakterij. Pri mladostnikih so ugotovili več piskanja, kašlja in poslabšanj astme.

V raziskavi so primerjali toksičnost tradicionalnih cigaret, elektronskih cigaret in proizvod IQOS, ki je eden najnovjših tobačnih izdelkov, pri katerem tobak ne gori, na celične kulture sluznice dihalnih poti. Ugotovili so, da tudi elektronske cigarete in proizvod IQOS povzročajo oksidativni stres in vnetje na podoben način kot tradicionalne cigarete (15). Objavili so primer respiratornega bronhiolitisa, tj. intersticijske pljučne bolezni, kot posledico uporabe e-cigaret (16).

### **DODATKI AROM V E-CIGARETAH**

Praktično vsi proizvajalci v elektronske cigarete dodajajo arome (3); danes jih poznamo že 7700. Z vidika pomoči pri opuščanju kajenja so arome povsem nepotrebne. Nekatere arome ciljajo na otroški okus. Nekatere so ob vdihovanju dokazano škodljive za zdravje, čeprav pri zaužitju ne pomenijo nikakršne nevarnosti. Najbolj tipična tovrstna aroma je aroma masla, ki jo uporabljajo v proizvodnji pokovke (17). Ob zaužitju ni nevarna za zdravje, pri delavcih v obratih za proizvodnjo teh izdelkov pa so potrebni skrajni previdnostni ukrepi, da ne pride do vdihovanja, sicer se razvije huda in nepopravljiva pljučna okvara.

### **PASIVNA IZPOSTAVLJENOST**

Dokazano je, da uporaba e-cigaret poveča koncentracijo trdnih delcev in nikotina v prostoru. Vse več je dokazov, da je tvegana tudi pasivna izpostavljenost pari elektronskih cigaret v prostoru z uporabnikom e-cigaret. »Pasivne« osebe so imele tako podobno koncentracijo nikotina v krvi in urinu kot pri aktivnem kajenju. V prostoru je namreč koncentracija malih delcev podobna kot v prostoru s kadilci, le da so delci pri pasivnem vdihovanju pare e-cigaret manjši kot pri pasivnem kajenju. Prisotni so tudi pri e-cigaretah, ki ne vsebujejo nikotina. Kar 7 od 10 znamk, ki se oglašujejo kot »e-cigarete brez nikotina«, v resnici vsebuje nikotin.

### **OKVARA PLJUČ ZARADI UPORABE E-CIGARET ALI VEJPANJA »E-cigarets or vaping associated lung injury (EVALI)«**

V ZDA so konec avgusta 2019 izdali prvo definicijo bolezni in navodila kako prijaviti primere pljučne okvare povezane z rabo e-cigaret. Do 20.11.2019 so na center za obvladovanje bolezni in preventivo angl. Center for disease control and prevention (CDC) poročali o 2290 primerih bolnikov, ob tem je bilo potrjeno 47 smrtnih izidov. 20.11. je izšlo tudi prvo poročilo, da je možen vzrok vitamin E acetat, ki je bil najden v vseh 29 testiranih vzorcih bronhoalveolarne lavaže (BAL), pri potrjenih primerih bolezni. Gre za dodatek, ki se največ uporablja pri e-cigaretah, ki vsebujejo tetrahidokanabidol (THC). Raziskujejo še druge možne vzroke bolezni.

Prva objava v NEJM je definirala potrjen primer kot:

- Uporaba e-cigaret ali drugih proizvodov za vdihovanje 90 dni pred začetkom simptomov
- Pljučni infiltrati na Rtg pljuč ali mlečno steklo na CT
- Odsotnost okužbe, izključiti je potrebno:
  - o Gripo (PCR)
  - o Pnemokoka
  - o Legionelo
  - o HIV;predlagane preiskave so sputum, hemokulture, BAL
- Izključitev drugih možnih vzrokov: kardiološki, revmatološki, maligni.

Pri možnem primeru veljajo enaki kriteriji, z izjemo, da se dopušča tudi možnost hkratne okužbe, če zdravstveni delavci presodijo, da okužba ni edini razlog za klinični potek bolezni.

Pri do sedaj opisanih primerih so imeli bolniki simptome s strani dihal in prebavnega trakta ter splošne simptome (18).

Zadnje priporočilo CDC predlaga, da v anamnezi sprašujemo o uporabi e-cigaret in drugih proizvodov za »vejpanje« pri bolnikih s simptomi s strani dihal (npr. kašelj, bolečina v prsih ali dispneja), z gastrointestinalnimi simptomi (npr. bolečina v trebuhu, slabost, bruhanje, diareja) ali splošnimi simptomi (povišana temperatura, mrzlica ali hujšanje). Pri teh bolnikih svetujejo Rtg pc, izključevanje

okužbe in v primeru odstopanj dodatno diagnostiko (19). O morebitnih sumljivih primerih je potrebno poročati na NIJZ.

## ZAKLJUČEK

Pri vseh bolnikih moramo spraševati tudi o uporabi drugih snovi in pripomočkov za inhaliranje. Trenutno ni na voljo dovolj dokazov, da so elektronske cigarete učinkovita pomoč pri opuščanju kajenja in da aerosol elektronskih cigaret ni škodljiv za uporabnike in za ostale, če ga uporabljamo v zaprtih prostorih. Elektronske cigarete pa pri opuščanju kajenja vsekakor nimajo tolikšnih prednosti pred drugimi oblikami pomoči, da bi bila njihova uporaba ob znanih tveganjih smiselna. Nesponsorirani strokovnjaki soglašajo, da priporočanje uporabe e-cigaret kot pomoč pri opuščanju kajenja ali kot manj škodljiva alternativa kajenju s strani zdravstvenih delavcev nikakor ni primerno. Človeška pljuča so namreč ustvarjena za dihanje čistega zraka in ne za »zmanjšane ravni toksinov in kancerogenov«. Človeško telo za optimalno delovanje ne potrebuje zasvojenosti s psihoaktivnimi snovmi.

## LITERATURA

1. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. *N Engl J Med*. 2015;372(7):631–40.
2. Proctor RN. The cigarette catastrophe continues. *Lancet*. 2015;385(9972):938–9.
3. Measham F, O'Brien K, Turnbull G. "Skittles & Red Bull is my favourite flavour": E-cigarettes, smoking, vaping and the changing landscape of nicotine consumption amongst British teenagers – implications for the normalisation debate. *Drugs Educ Prev Policy*. 2016;23(3):224–37.
4. Bunnell RE, Agaku IT, Arrazola RA, Apelberg BJ, Caraballo RS, Corey CG, et al. Intentions to smoke cigarettes among never-smoking US middle and high school electronic cigarette users: National Youth Tobacco Survey, 2011–2013. *Nicotine Tob Res*. 2015 Feb;17(2):228–35.
5. McKee M, Daube M, Chapman S. E-cigarettes should be regulated. *Med J Aust*. 2016;204(9):331–2.
6. Thyrian JR, Panagiotakos DB, Polychronopoulos E, West R, Zatonski W, John U. The relationship between smokers' motivation to quit and intensity of tobacco control at the population level: a comparison of five European countries. 2008;6:1–6.
7. West R, Zhou X. Is nicotine replacement therapy for smoking cessation effective in the "real world"? Findings from a prospective multinational cohort study. *Thorax*. 2007;62(11):998–1002.
8. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Smith KM, Bisal N, et al. A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2019;380(7):629–37.
9. Dai H, Leventhal AM. Association of electronic cigarette vaping and subsequent smoking relapse among former smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Jun 1;199:10–7.
10. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med (Baltim)*. 2014 Dec 1;69:248–60.
11. Gornall J. Public Health England's troubled trail. *BMJ*. 2015 Nov 3;351:h5826.
12. Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res*. 2014 Jan;12(1):14–23.
13. Smith RF, McDonald CG, Bergstrom HC, Ehlinger DG, Brielmaier JM. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug;55:432–43.
14. Schipper EM, De Graaff LCG, Koch BCP, Brkic Z, Wilms EB, Alisma J, et al. A new challenge: Suicide attempt using nicotine fillings for electronic cigarettes. Vol. 78, *British Journal of Clinical Pharmacology*. Wiley-Blackwell; 2014. p. 1469–71.
15. Sohal SS, Eapen MS, Naidu VGM, Sharma P. IQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. *ERJ Open Res*. 2019;5(1):00159–2018.
16. Flower M, Nandakumar L, Singh M, Wyld D, Windsor M, Fielding D. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. *Respirol Case Reports*. 2017;5(3):3–5.
17. Kanwal R, Kullman G, Fedan KB, Kreiss K. Occupational lung disease risk and exposure to butter-flavoring chemicals after implementation of controls at a microwave popcorn plant. *Public Health Rep*. 2011;126(4):480–94.
18. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde M, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2019;1–14.
19. [https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/severe-lung-disease/healthcare-providers/index.html](https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease/healthcare-providers/index.html) 23.11.2019

## **AMBULANTNA REHABILITACIJA BOLNIKOV S KRONIČNO OBSTRUKTIVNO PLJUČNO BOLEZNIJO**

Prim. Triller Nadja, dr. med., Pulmološka ambulanta – ZD Murska Sobota

Učinkovito zdravljenje bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) temelji na izboru najprimernejše medikamentozne-inhalatorne terapije, dodatku kisika (trajno zdravljenje s kisikom na domu) in pulmonalni rehabilitaciji, ki vključuje tudi podporo pri opuščanju kajenja. Pulmonalna rehabilitacija (PR) je multidisciplinarna obravnava bolnikov s KOPB, ki temelji na izobraževanju bolnikov, telesni vadbi za krepitev mišične moči in telesne vzdržljivosti, prehranskem svetovanju in psihološki podpori. S tako obravnavo se zmanjša zasoplost bolnika, zmanjša se utrujenost, izboljša se bolnikova kakovost življenja.

Čeprav ni znanstveno podprtih dokazov kateri bolniki s KOPB so najprimernejši kandidati za pulmonalno rehabilitacijo je generalno sprejet dogovor, da so primerni kandidati vsi tisti bolniki, ki so kljub optimalni farmakološki terapiji še vedno nezadostno aktivni in imajo še vedno simptome bolezni ter pogosta poslabšanja bolezni. Bolnikom s KOPB, ki so vključeni v program pulmonalne rehabilitacije, se dokazano izboljša telesna zmogljivost, zmanjša se zasoplost ob naporu, zmanjša se utrujenost, izboljša se kakovost življenja. Čeprav je korist PR nesporna, pa je zaradi pomanjkanja rehabilitacijskih centrov dostopna le manjšini bolnikov. Žal je takih bolnikov veliko, institucij za izvajanje tovrstne rehabilitacije pa malo. Center, kjer se izvaja PR naj bi imel na razpolago multidisciplinarni tim, ki vključuje zdravnika, diplomirane medicinske sestre, dietetika, fizioterapevta, kineziologa, psihologa. V Sloveniji so bolnikom s KOPB trenutno na voljo trije centri za rehabilitacijo tj. na Kliniki Golnik, v Bolnišnici Topolšica in v Bolnišnici Sežana. Kapacitete omenjenih bolnišnic so vsekakor premajhne za množico bolnikov v Sloveniji, ki jih pesti ta bolezen. Glede na priporočila naj bi bili inštitucionalne (hospitalne) rehabilitacije deležni najtežji bolniki, tisti z manj simptomi pa naj bi bili vključeni v ambulantno rehabilitacijo. Centrov, ki bi nudili ambulantno rehabilitacijo pa v Sloveniji zaenkrat žal ni. Objavljene tuje študije nesporno dokazujejo, da so tudi izven bolnišnični programi rehabilitacije uspešni, če vključujejo zadosti pogosto in intenzivno telesno vadbo, ki traja dovolj dolgo, program pa mora vključevati tudi izobraževalni program. Tudi v izven bolnišničnih rehabilitacijskih programih sodeluje multidisciplinarni tim. Večina rehabilitacijskih programov je sedaj vezanih na bolnišnice, kjer bolniki obiskujejo program rehabilitacije dva do trikrat tedensko. Programi vključujejo telesno vadbo in izobraževalni program, ki ga izvedejo v šestih do dvanajstih tednih

V Zdravstvenem domu Murska Sobota smo leta 2016 v okviru diplomske naloge študenta fizioterapije izvedli pilotski projekt: Vpliv rehabilitacijskega programa ambulantne fizioterapije na bolnike s kronično obstruktivno pljučno boleznijo in dobili spodbudne rezultate. Skupina bolnikov, ki je izvajala protokolirane dihalne vaje in je povečala telesno aktivnost z redno dnevno hojo je statistično značilno izboljšala kakovost življenja v primerjavi s kontrolno skupino. V opazovanem obdobju je imela obravnavana skupina tudi značilno manj akutnih poslabšanj bolezni, ki bi zahtevala zdravljenje z antibiotikom ali sistemskim kortikosteroidom (Tabela 1).

Z odprtjem Centra za krepitev zdravja smo v ZD Murska Sobota pridobili multidisciplinarni tim, ki poleg obstoječega pulmološkega tima sedaj vključuje tudi fizioterapevte, kineziologa, dietetika in psihologe. Omenjeni strokovni sodelavci so vključeni v program ambulantne rehabilitacije bolnikov s KOPB.

Program smo pričeli izvajati leta 2017, zaradi organizacijskih zapletov smo ga leta 2018 za 7 mesecev prekinili, sedaj pa s programom nadaljujemo. Doslej smo v program ambulantne rehabilitacije vključili 40 bolnikov, 29 (72,5%) jih je doslej uspešno zaključilo trimesečni program.

Pred pričetkom raziskave bolnikom razložimo namen in potek raziskave. Pred vključitvijo v raziskavo bolniki podpišejo pisni pristanek za sodelovanje v raziskavi.

Kakovost življenja preverjamo s CAT (COPD Assessment Test) in SGRQ (St George Respiratory Questionnaire). Bolniki opravijo merjenje telesne sestave in opravijo 6-minutni test hoje. Opravljamo tudi teste za merjenje mišične moči (vstajanje iz stola in dviganje uteži v določenem časovnem obdobju – 30 s). Izpolnjujejo vprašalnik o anksioznosti in depresiji. Vse meritve in izpolnjevanje vprašalnikov bolniki s KOPB izpolnjujejo pred pričetkom ambulantne rehabilitacije, ter jih ponovijo po treh in šestih mesecih. Preliminarni rezultati so prikazani v tabelah 2 in 3. Analiza doslej zbranih

podatkov nakazuje, da trimesečna ambulantna rehabilitacija značilno izboljša bolnikovo telesno zmogljivost, zmanjša stopnjo dispneje in izboljša kakovost bolnikovega življenja.

Tabela 1. Rezultati pilotske študije pulmonalne rehabilitacije (2016)

	Pulmonalna rehabilitacija		Kontrolna skupina		P
Vključeni bolniki (št.)	29		29		
Meritve	0	po 3 mesecih	0	po 3 mesecih	
6MTH (m)	425	471	386	427	0,819
<b>CAT</b>	<b>14,4 ± 6,9</b>	<b>11,3 ± 5,5</b>	<b>12,4 ± 7,5</b>	<b>12,6 ± 6,7</b>	<b>0,035</b>
mMRC	1,0 ± 0,8	0,9 ± 0,7	1,1 ± 1,0	1,0 ± 1,0	0,798
SGRQ	19,7 ± 12,3	14,9 ± 9,8	22,3 ± 14,3	16,7 ± 10,7	0,729
FEV <sub>1</sub> (L, %)	1,98 (68)	1,98 (68)	2,15 (69)	2,25 (72)	/
<b>Število poslabšanj</b>		<b>0</b>		<b>8</b>	<b>0,008</b>

Tabela 2 Demografski podatki skupine vključene v PR in kontrolne skupine

	PR	Kontrolna skupina
Št. bolnikov	29	35
Spol	M	21 (72,4 %)
	Ž	8 (27,6 %)
Starost (leta)	67 (55-77)	69 (52-86)
BMI	26 (19-38)	26 (18-37)
Kadilci Št (%)	11 (37,9)	14 (40)
Tiff(%)	50±11	51±11
GOLD A	7	8
GOLD B	11	16
GOLD C	3	1
GOLD D	8	10

Tabela 3: Vmesni rezultati študije PR v ZD Murska Sobota

	PR		P	Kontrolna skupina		P
	0	Po 3 M		0	Po 3 M	
Meritve	0	Po 3 M		0	Po 3 M	
6MTH (m)	<b>412</b>	<b>452</b>	<b>&lt;0,001</b>	405	419	0,549
STS test	<b>10,6±1,5</b>	<b>12,7±18</b>	<b>&lt;0,001</b>			
Upogib komolca	<b>12,3±12,8</b>	<b>14,3±3,2</b>	<b>0,001</b>			
CAT	<b>14,3± 5,8</b>	<b>10,7 ± 6,3</b>	<b>0,001</b>	<b>11,3 ± 7,0</b>	<b>13,9± 7,2</b>	<b>0,015</b>
SGRQ	<b>27,6± 12,3</b>	<b>20,10± 9,8</b>	<b>&lt;0,001</b>	24,3± 11,6	26,8± 11,4	0,480
mMRC	<b>1,6 ± 0,8</b>	<b>0,9 ± 0,8</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,9 ± 0,9	1,1 ± 0,8	0,798
FEV <sub>1</sub> (L)	<b>1,69 ± 0,6</b>	<b>1,74 ± 0,6</b>	<b>0,023</b>	1,59± 0,5	1,58± 0,5	/

### Literatura

1. Smodiš Marko. Učinek kinezioterapije na telesno zmogljivost in pljučno funkcijo pri bolnikih s KOPB : diplomsko delo visokošolskega strokovnega študijskega programa prve stopnje Fizioterapija. Maribor: [M. Smodiš], 2017. 38 str., [20] str. pril., ilustr. [COBISS.SI-ID 2048621578]
2. Spruit MA, et al. Differences in content and organizational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. Eur Respir J. 2014;43:1326–37.
3. Bolton CE, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. Thorax. 2013;68:ii1–ii30.
4. Clini E, Holland AE, Pitta F, Troosters T, Textbook of Pulmonary Rehabilitation, 2018, Springer International Publishing AG, Switzerland



## TEST VSTAJANJA S STOLA

asist. Tomaž Hafner, dr. med., Živa Zdošek Sluga, dipl. fiziot., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### UVOD

Poleg respiratornih težav napredujoča šibkost skeletnih mišic pri bolnikih s kronično obstruktivno boleznijo (KOPB) vodi v neaktiven oziroma sedeč način življenja in s tem v zmanjšanje funkcionalne zmogljivosti bolnikov. Pri teh bolnikih je zato izredno pomembno redno ocenjevanje funkcionalnega statusa, da se pravočasno opazi morebitno pešanje ter ustrezno korigira terapijo oziroma bolnika spodbudi k večji telesni aktivnosti. V kolikor izvajanje redne telesne aktivnosti doma ne zadostuje, pa tudi pravočasno napotitev v program rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov.

Šest minutni test hoje (6MTH) je trenutno najbolj razširjen in uporabljan test za ocenjevanje telesne zmogljivosti, spremljanje učinka zdravljenja in prognoze bolezni pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi. Je enostaven za uporabo, poceni in boljši pokazatelj sposobnosti bolnika v vsakodnevnih aktivnostih kot drugi testi hoje. Seveda ima tudi svoje pomanjkljivosti; učinek učenja, trajanje izvedbe ter predvsem prostorske zahteve za izvedbo testa (30 m dolg raven neoviran hodnik/prostor). Predvsem zaradi tega so se v zadnjih letih začeli iskati in razvijati alternativni testi, ki bi bili še lažji, enostavnejši in hitrejši za izvedbo kot 6MTH. Vstajanje s sedečega položaja je vsakodnevna in nujno potrebna aktivnost, ki omogoča starejšim ljudem in kroničnim bolnikom neodvisnost. Iz tega razloga je test vstajanja s stola (TVS) dober pokazatelj funkcionalne zmogljivosti starejših/bolnikov. Poznanih je več različic TVS, od teh ene bolje merijo moč, druge pa vzdržljivost. V grobem jih delimo na dve skupini. Ena meri število ponovitev vstajanja s stola v določenem času, kot na primer 1-minutni TVS. Druga pa čas, ki je potreben za izvedbo določenega števila ponovitev vstajanj s stola, kot na primer 5-ponovitveni TVS. Za bolnike s KOPB se nam zdi, da ima najboljši kompromis med merjenjem moči in vzdržljivosti, 1-minutni TVS.

Raziskave so pokazale, da rezultati 1-min TVS dobro korelirajo s 6MTH in mišično močjo mišice quadriceps. Kljub temu, da 1-min TVS in 6MTH vključujeta različna gibanja, oba izzoveta podobne fiziološke odzive in sta povezana z mišično močjo mišice quadriceps.

Medtem ko je bila subjektivna ocena dispneje na Borgovi lestvici od 0-10 primerljiva pri obeh testih, je bila utrujenost nog pri 1-min TVS višja kot pri 6MTH. Predvideva se, da je razlika v subjektivni oceni utrujenosti nog posledica večjega utrujanja mišice quadriceps zaradi njene ekscentrične kontrakcije med delom testa, ki zajema usedanje s stoječega položaja.

1-min TVS ima zelo dobro med testno zanesljivost in ponovljivost pri bolnikih s KOPB. Test je najbolj primeren za bolnike z zmerno do hudo obliko KOPB. Ni primeren/poveden za bolnike, ki ne zmorejo narediti vsaj 5 ponovitev v 1 minuti. Ti bolniki so pogosto omejeni tudi zaradi mišično-skeletnih ali nevroloških problemov (nestabilnost, bolečine...), zato test pri njih ni zanesljiv pokazatelj telesne zmogljivosti.

1-min TVS test ima zelo malo učinka učenja, zato naj bi bila ena izvedba testa, v kolikor je bil pravilno izveden, dovolj za zanesljive rezultate. Če je test kljub temu izveden dvakrat se upošteva boljši rezultat. Med prvo in drugo izvedbo testa pa mora biti vsaj 30 minut razlike.

Zdrave osebe dosežejo več kot 45 ponovitev vstajanja s stola. Bolniki s KOPB pa v eni od študij  $20 \pm 5$  ponovitev, kar ustreza  $380 \pm 90$ m prehojene razdalje na 6MWT. Minimalna klinično pomembna razlika (MID) za bolnike s KOPB so 3 ponovitve vstajanja s stola, kar ustreza 30m na 6MWT. Bolj kot rezultat ene same meritve je, tako kot pri 6MWT, pomembna razlika v številu ponovitev pred in po intervenciji (npr. po pljučni rehabilitaciji, po spremembi terapije, po operaciji itd.).

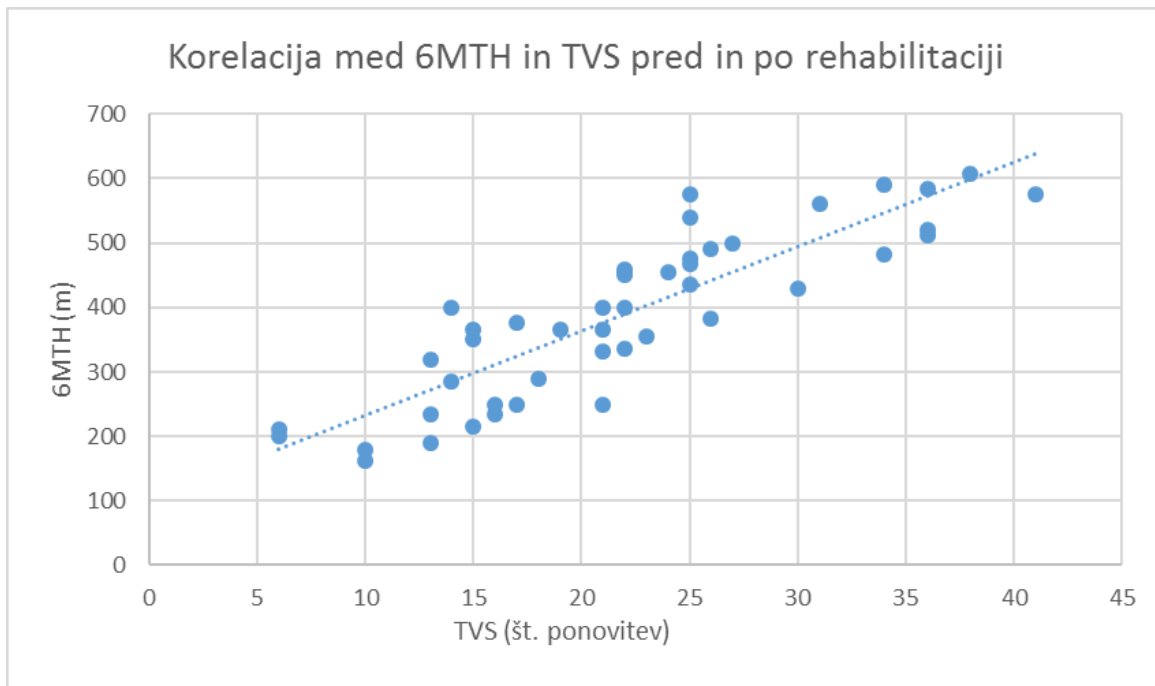
## **PROTOKOL TESTA VSTAJANJA S STOLA**

Test izvaja za to usposobljeno osebo. Uporablja se stabilen stol standardne višine (46-48cm) z vertikalnim naslonjalom brez podpor za roke in brez možnosti rotacije stola. Zaradi večje stabilnosti med izvajanjem testa je stol z naslonjalom tesno postavljen ob steno. Bolnik sede na stol, z nogami v širini bokov in fleksijo 90° v kolenskem sklepu (pomembna višina sedala). Stopala morajo biti popolnoma v stiku s podlago. Med izvedbo testa si bolnik pri vstajanju in usedanju ne sme pomagati z rokami, zato so roke med testom položene ob/na stegna ali prekržane na prsih. Bolnik dobi navodila, da bo moral brez pomoči rok vstajati eno minuto ter da mora v tej minuti vstati čim večkrat, zato naj vstajanje izvaja čim hitreje. Pri tem se mora pri vstajanju popolnoma vzravnati in pri usedanju povsem usesti, vendar ni potrebno, da se pri tem s hrbtom nasloni na naslonjalo stola. Pred začetkom testa se bolniku izmeri nasičenost kisika v krvi in srčni utrip s pulznim oksimetrom. Povpraša se ga o stopnji zadihanosti in utrujenosti nog po številčni oziroma vizualni analogni lestvici od 0-10. Meritve se zabeleži na protokolni list. Za merjenje časa je potrebna štoparica s sekundnim merilom. Ko je bolnik pripravljen, ob znaku in s tem aktivaciji štoparice, začne s čim hitrejšim vstajanjem in usedanjem. Po 45 sekundah se bolniku pove preostanek časa: »Do konca testa vam je ostalo še 15 sekund«. Po koncu testa se ponovno opravijo enake meritve in ocene kot pred začetkom izvajanja testa ter se meritve in število opravljenih vstajanj zabeleži kot rezultat. Izvajalec testa počaka z bolnikom toliko časa, da se saturacija in srčni utrip povrneta na izhodiščne vrednosti.

Če izvajalec testa opazi, da bolnik ni razumel navodil ali da testa ni izvedel pravilno (npr. opiranje na roke med vstajanjem), se lahko test ponovi po 30. minutah.

## **TESTIRANJE TESTA VSTAJANJA S STOLA V NAŠEM PROGRAMU PLJUČNE REHABILITACIJE**

V našem programu rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov smo pred nekaj meseci poleg ostalih testov pričeli z izvajanjem in testiranjem tudi 1 minutnega TVS, ki ga bolniki izvedejo pred začetkom in ob koncu 4-tedenskega programa rehabilitacije. Zanimala nas je predvsem korelacija med 6MTH in TVS. Do tega trenutka je program rehabilitacije končalo 23 bolnikov (13 moških, 10 žensk, povprečna starost  $66,4 \pm 8,4$  let), ki so opravili oba omenjena testa pred in po rehabilitaciji. Povprečna razdalja, ki so jo dosegli na 6MTH pred začetkom rehabilitacije je bila  $365\text{m} \pm 125,5\text{m}$ , po končani rehabilitaciji pa  $411,6 \pm 125,8$ . Povprečno število vstajanj na TVS pred začetkom rehabilitacije je bilo  $20,2 \pm 7,7$ , po končani rehabilitaciji pa  $23,6 \pm 8,9$ . Pokazalo se je, da sta testa tako pred kot tudi po opravljeni rehabilitaciji statistično pomembno povezana. Koeficient korelacije med 6MTH in TVS pred rehabilitacijo:  $r = 0,89$ , po rehabilitaciji:  $r = 0,85$  in koeficient korelacije med 6MTH in TVS pri testih opravljenih tako pred kot po rehabilitaciji:  $r = 0,87$ . Po naših izkušnjah je bil TVS enostaven za izvedbo ter tudi nismo opazili večjih težav bolnikov pri razumevanju navodil oziroma pravilnem izvajanju samega testa.



Graf1: Korelacija med 6MTH in TVS pred in po rehabilitaciji ( $r = 0,87$ ).

## ZAKLJUČEK

1-min TVS je dobra alternativna izbira za ocenjevanje in spremljanje telesne zmogljivosti bolnikov s KOPB, na primer v ambulantni, ko v večini primerov nimamo predvsem prostorskih/časovnih/kadrovskih možnosti za izvedbo 6MTH ali ostalih bolj primernih testov. Je enostaven, zanesljiv, občutljiv in veljaven test. MID so 3 ponovitve vstajanja s stola več po intervenciji.

## Literatura

1. Meriem M, Cherif J, Toujani S, Ouahchi Y, Hmida AB, Beji M. Sit-to-stand test and 6-min walking test correlation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med.* 2015 Oct-Dec;10(4):269-73. doi:10.4103/1817-1737.165289. PubMed PMID: 26664565; PubMed Central PMCID: PMC4652293.
2. Morita AA, Bisca GW, Machado FVC, Hernandez NA, Pitta F, Probst VS. Best Protocol for the Sit-to-Stand Test in Subjects With COPD. *Respir Care.* 2018 Aug;63(8):1040-1049. doi: 10.4187/respcare.05100. Epub 2018 May 22. PubMed PMID: 29789413.
3. Reyhler G, Boucard E, Peran L, Pichon R, Le Ber-Moy C, Ouksel H, Liistro G, Chambellan A, Beaumont M. One minute sit-to-stand test is an alternative to 6MWT to measure functional exercise performance in COPD patients. *Clin Respir J.* 2018 Mar;12(3):1247-1256. doi: 10.1111/crj.12658. Epub 2017 Jun 15. PubMed PMID:28621019.
4. Vaidya T, De Bisschop C, Beaumont M, Ouksel H, Jean V, Dessables F, Chambellan A. Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPB. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; Oct 19; 11: 2609–2616. doi: 10.2147/COPD.S115439. PubMed PMID: 26664565; PubMed Central: PMCID: PMC4652293
5. Zanini A, Aiello M, Cherubino F, Zampogna E, Azzola A, Chetta A, Spanevello A. The one repetition maximum test and the sit-to-stand test in the assessment of a specific pulmonary rehabilitation program on peripheral muscle strength in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Nov 11;10:2423-30. doi: 10.2147/COPD.S91176. PubMed: PMID: 26648705, PubMed Central: PMCID: PMC4648595

# KOLIKO SO CEPLJENI NAŠI BOLNIKI S PLJUČNICO?

Prim Katarina Osolnik, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

## UVOD

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi: kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), astmo, bronhiektazijami in kroničnimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (idiopatsko pljučno fibrozo, ekstrapulmonarno alergijskim bronhioalveolitisom, sarkoidozo) so posebej občutljiva populacija bolnikov za virusne in bakterijske okužbe, ki so glavni vzrok akutnih poslabšanj njihovih osnovnih bolezni, ki so pogost vzrok za hospitalizacije, napredovanje osnovnih bolezni in celo smrt.

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi imajo zmanjšano lokalno in sistemsko imunsko odpornost (1).

Učinkovito cepljenje proti gripi in pnevmokoku bi lahko zmanjšalo nevarnosti, ki so jim kronični pljučni bolniki izpostavljeni zaradi okužb (2).

*Streptococcus pneumoniae* je pomemben patogen, ki povzroča več različnih kliničnih manifestacij okužbe pri otrocih in odraslih. Pnevmonokokna pljučnica je zdaleč najpogostejša prezentacija neinvazivne in invazivne okužbe pri mladih in starejših, še posebej imunokompromitiranih.

V preteklosti je bil s cepljenjem opazen velik napredek v razumevanju imunobiologije pnevmokoka in preventivi invazivnih pnevmokoknih okužb (3).

Trenutno imamo na voljo dve pnevmokokni vakcini namenjeni populaciji ogroženi od pnevmokokne okužbe: 23-valentno pnevmokokno polisharidno vakcino in (PPV23) in 13-valentno pnevmokokno konjugirano vakcino (PCV13). Cilj cepljenja proti pnevmokoku je stimulacija učinkovitega protitelesnega in mukoznega imunskega odgovora in imunološkega spomina.

Še posebej se je cepljenje proti pnevmokoku izkazalo za koristno v skupini starejših bolnikov, ki so imeli poleg drugih pridruženih bolezni tudi katero od kroničnih pljučnih bolezni.

Glede na to, da vemo, da je pnevmokokna pljučnica pogost zaplet okužbe z virusom influence, še posebej pri kroničnih pljučnih bolnikih, je potrebno pozornost sočasno usmeriti na obe cepljenji (4).

V veliki meri so bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi starejši z več pridruženimi boleznimi: kardiovaskularne bolezni, sladkorna bolezen, metabolični sindrom, osteoporoza, kronična anemija, rakave bolezni. Vse to skupaj vodi v veliko večjo ogroženost tako od okužbe z virusom influence kot od okužbe s pnevmokoki.

## PLJUČNICA

Pljučnica je eden najpogostejših vzrokov za hospitalizacijo in predstavlja največji delež akutnih hospitalizacij med pljučnimi bolniki.

Najpogostejši povzročitelj pljučnice domačega okolja je pnevmokok. S pnevmokokno pljučnico zbolijo predvsem starejši ljudje. Pomembno je vedeti, da je potek pljučnice pri starejših s pridruženimi boleznimi težji, zdravljenje počasnejše in večkrat spremljano z zapleti (3).

V UKPA Golnik smo v letu 2018 zdravili zaradi pnevmokokne pljučnice, ki je bila spremljana z bakteriemijo 11 bolnikov: 8 žensk, 3 moške: njihova povprečna starost je bila 56.1 let (najmlajši 36 let, najstarejša 82 let).

6 bolnikov je bilo nekadilcev, 3 bivši kadilci, 2 aktivna kadilca. 5 od njih ni imelo nobene spremljajoče bolezni, 1 več kroničnih pljučnih bolezni (astma, KOPB, pljučna hipertenzija, motnje dihanja v spanju), 1 bolnica karcinom ovarijskega zarodnega tkiva zaradi katerega je prejela kemoterapijo, 1 celiakijo, 2 arterijsko hipertenzijo, 1 sladkorno bolezen in insuficienco nadledvične žleze.

7 bolnikov pred pljučnico ni prejela nobenih zdravil, 1 bolnik TZKD in inhalacijsko terapijo, 1 inzulin in hidrokortizon, 1 kemoterapijo in nizkomolekularni heparin, 1 aspirin, beta blokator in hipolipemik.

7 bolnikov od 11 je pred pojavom pljučnice imelo klinične znake virusnega obolenja (pri 4 od 7 smo virusno okužbo tudi potrdili: gripa A, RSV, rino-entero virus, noro-virus).

2 bolnika od 11 sta v epidemiološki anamnezi navajala bolne svojce: otroci.

1 bolnica (s karcinomom ovarijskega zarodnega tkiva na kemoterapiji) je zaradi večorganske odpovedi umrla v Enoti za intenzivno terapijo (EIT) nekaj ur po sprejemu. 1 bolnik (brez spremljajočih bolezni) je potreboval 42 dni trajajoče zdravljenje v EIT z mehansko ventilacijo in drugimi podpornimi ukrepi ob sepsi in razvitem akutnem respiratornem distresu (ARDS) ter večorganski odpovedi. Pri eni bolnici se je

pljučnica zapletla z empiemom in pljučno embolijo, pri dveh bolnikih je bila potrebna dodatna diagnostika zaradi nastale atelektaze.

V istem časovnem obdobju – letu 2018 smo v UKPA Golnik bakterijo *Streptococcus pneumoniae* izolirali pri 131 bolnikih 145 krat iz različnih kužnin.

Pri 97 bolnikih iz sputuma, pri 24 bolnikih iz izpirka bronha, pri 4 bolnikih iz aspirata zgornjih dihal, pri 3 bolnikih iz plevralnega punktata, pri 2 bolnikih iz brisa plevralne votline, pri 2 bolnikih iz aspirata tubusa in pri 2 bolnikih iz aspirata žrela. Zdravljeni so bili zaradi pljučnice, empiema kot zapleta pljučnice, akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni, akutnega bronhitisa in faringitisa.

### **KAJ PA GRIPA?**

Pregledala sem umrle v UKPA Golnik v sezoni 2018/19, ki so prebolevali tudi akutno okužbo z virusom influence (5). V tem času smo v UKPA Golnik zdravili 298 bolnikov z gripo, 20 (6,7%) jih je umrlo.

Med njimi je bilo 12 moških in 8 žensk. Njihova povprečna starost je bila 75,1 let (60 let najmlajša, 89 let najstarejši). 9 bolnikov je bilo nekadilcev, 9 bivših kadilcev, 1 aktivni kadilec, za 1 bolnika ni bilo podatka o kajenju. 1 bolnica, najmlajša, ni imela nobene pridružene bolezni. 12 bolnikov je imelo pridruženo eno ali več pljučnih bolezni ( 5 kronično obstruktivno bolezen, 3 intersticijsko pljučno bolezen, 2 astmo, 2 OSAS, 2 parezo prepone, 1 pljučno embolijo, 1 pljučno hipertenzijo, 1 bronhiektazije in imunsko pomanjkljivost, 1 malignom pljuč).

8 bolnikov je bilo v času, ko so zboleli z gripo, zdravljenih s sistemskimi glukokortikoidi, vsi zaradi pridružene ene od pljučnih bolezni.

Vsi bolniki, razen 1 bolnice, so imeli pridružene eno ali več nepljučnih bolezni: 15 arterijsko hipertenzijo, 9 sladkorno bolezen, 7 srčno popuščanje, 4 ishemično bolezen srca, 4 cerebrovaskularni inzult, 3 nevrološke bolezni (epilepsija, Parkinsonova bolezen in Guillain-Barre sindrom), 2 hipotirozo, 1 limfom s posledično hipogamaglobulinemijo in kaheksijo.

Vsi bolniki so bili v času hospitalizacije v respiracijski insuficienci. 7 bolnikov je bilo intubiranih in mehansko ventiliranih do smrti, 4 so bili neinvazivno ventilirani.

15 bolnikov je bilo zdravljenih zaradi bakterijske pljučnice, ki je sledila okužbi z virusom gripe, samo pri dveh bolnikih je bil vzrok pnevmokok.

Pnevmokokna okužba je okužbi z virusom gripe sledila le pri dveh bolnikih: pri najmlajši bolnici brez pridruženih bolezni je bila vzrok smrti pnevmokokna pljučnica, pnevmokokna sepsa in pljučnica je bila vzrok smrti tudi pri bolniku, ki ni imel nobene pridružene pljučne bolezni, ob sicer pomembnih drugih komorbidnostih (arterijska hipertenzija, benigna hipertrofija prostate, ishemična bolezen srca, vstavljena biološka srčna zaklopka).

### **ZAKLJUČEK**

S podatki o cepljenosti kroničnih pljučnih bolnikov ne razpolagamo, vemo pa, da je prenizka.

Na podlagi analiz zdravljenih bolnikov s kroničnimi pljučnimi boleznimi ugotavljamo, da so tako med tistimi, ki so bili uspešno pozdravljeni, kot med tistimi, ki so zaradi okužbe z virusom gripe ali pnevmokokom, umrli, taki, ki bi od cepljenja lahko imeli korist.

Velik problem predstavlja prenizka precepljenost za gripo in pnevmokok bolnikov s kroničnimi pljučnimi boleznimi.

Pljučnica, KOPB in astma so trenutno v Evropi vzrok za 55,7% hospitalizacij med pljučnimi boleznimi in 47.3% respiratornih smrti v Evropski uniji.(6)

S strani pnevmologov je potrebno večjo pozornost nameniti predstavljanju pomena preventive-cepljenja bolnikom s kroničnimi pljučnimi boleznimi.

### **Literatura**

- 1) Sanei F, Wilkinson T: Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness: *Ther Adv Respir Dis* 2016, Vol. 10(4) 349–367.
- 2) Bekkat-Berkani et al.; Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review *BMC Pulmonary Medicine* (2017) 17:79.

- 3) Berical A, Harris D et al: Pneumococcal Vaccination Strategies: An Update and Perspective: *Ann Am Thorac Soc* Vol 13, No 6, pp 933–944, Jun 2016.
- 4) Filipe Froes, Nicolas Roche, Francesco Blasi: Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases: *International Journal of COPD* 2017;12 3457–3468.
- 5) Osolnik K: Cepljenje kroničnih pljučnih bolnikov: Zbornik Tavčarjevi dnevi 2019
- 6) European Respiratory Society. *European Lung White Book*. Lausanne, Switzerland: ERS; 2016.

## **PRISTOP K BOLNIKU Z AKUTNO RESPIRATORNO INSUFICIENCO V ENOTI INTENZIVNE MEDICINE**

Doc. Vojka Gorjup, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, UKC Ljubljana

Akutna respiratorna insuficienca (ARI, dihalna odpoved) je najpogostejši vzrok za sprejem bolnikov v enoto intenzivne medicine in po podatkih različnih raziskav obsega 50 - 60% vseh sprejemov v intenzivno enoto. Medtem ko je pred leti bila smrtnost bolnikov, ki so potrebovali umetno predihavanje preko 3 dni skoraj 100%, danes smrtnost teh bolnikov pada in znaša med 35 in 40%. Osnova zdravljenja dihalne odpovedi je dovajanje kisika in odstranjevanje ogljikovega dioksida. Pogosto pa samo ta način zdravljenja ne zadostuje in je potrebno nadzorovano predihavanje, invazivno (IMV) ali neinvazivno (NIV). Dihalna podpora z invazivnim predihavanjem ostaja temeljni kamen zdravljenja hude respiratorne insuficience v enoti intenzivne medicine (IM). Čeprav je intubacija in umetna ventilacija pogosto življenjsko pomembna, pa imajo taki bolniki še vedno visoko umrljivost, pri preživelih pa je pogost t.i. post ICU sindrom, ki se kaže tako v zmanjšani psihični kot tudi motorični zmogljivosti.

Podatki raziskav kažejo, da število bolnikov, ki potrebujejo nadzorovano predihavanje narašča. Predvsem narašča število bolnikov s pljučnico, medtem ko je število bolnikov s KOPB stabilno, bolnikov s srčnim popuščanjem pa celo upada. Obratni pa so podatki o smrtnosti teh bolnikov, saj se niža pri bolnikih s pljučnico in KOPB, medtem ko pri bolnikih s srčnim popuščanjem umrljivost pada manj izrazito.

Povečano število bolnikov, ki potrebujejo nadzorovano predihavanje je najverjetneje posledica staranja prebivalstva in povečanega števila pridruženih bolezni. Zmanjšanje umrljivosti pripisujemo novim načinom predihavanja pljuč, ki temeljijo na protektivni ventilaciji, kot tudi dodatnih postopkov pri nadzoru in negi bolnikov zdravljenih z IMV (plitva sedacija in prekinitivne sedacije, izogibanje uporabi benzodiazepinov, ukrepi za preprečevanje z ventilacijo povzročenih pljučnic).

Klinična praksa tako v intenzivni medicini kot tudi v drugih vejah medicine pogosto zaostaja za rezultati raziskav, prav na področju umetne ventilacije pa klinična praksa zelo hitro sledi mednarodnim rezultatom raziskav. V zadnjih 20 letih se v IM kot podporno zdravljenje pri respiratorni insuficienci uporablja NIV. Število bolnikov zdravljenih z NIV v primerjavi z bolniki zdravljenih z IMV narašča.

Klinična stanja, ki najpogosteje povzročijo hudo respiratorno insuficienco so pljučnica, KOPB, ARDS in srčno popuščanje. Različna etiologija zahteva tudi različen pristop k zdravljenju.

Ob sprejemu bolnika v EIT poteka zdravljenje na štirih nivojih

- Etiološko zdravljenje
- Podporno zdravljenje z zdravili
- Nadomeščanje funkcije obolelega organa (srce, pljuča, ledvica)
- Nadzor nad hemodinamskim, respiratornim in nevrološkim stanjem bolnika, Vsi

Nivoji zdravljenja potekajo vzporedno, se prekrivajo in dopolnjujejo.

Ne glede na etiologijo respiratorne insuficience se načini predihavanja bolnika ob sprejemu v EIT bistveno ne razlikujejo med seboj. Osnovni in vodilni koncept in misel je, da s samim predihavanjem ne povzročamo dodatno poslabšanje stanja ali poškodbo bolnikovih pljuč, zato je v zadnjih letih tudi koncept predihavanja šel v smer manj invazivnega predihavanja v smislu NIV oziroma protektivnega in utraprotektivnega predihavanja ob IMV.

## **NASTAVITVE VENTILATORJA OB SPREJEMU V EIT**

- Podporna ali kontrolirana oblika predihavanja
- PEEP glede na FiO<sub>2</sub> (vsaj 5 cmH<sub>2</sub>O)
- Dihalni volumen (V<sub>t</sub>) 6ml/kg ITM) – ITM določimo z merjenjem telesne višine
- FiO<sub>2</sub> za SpO<sub>2</sub> 92-95%
- Plato tlak pod 30 cmH<sub>2</sub>O
- Frekvenca dihanja pod 30/min
- Delovni tlak (Pplato-PEEP) do 15 cm H<sub>2</sub>O

Nadaljnje predihavanje bolnika v EIT pa je pomembno odvisno od etiologije bolezni in stopnje dihalne odpovedi.

## **RESPIRATORNA INSUFICIENCA POVZROČENA S PLJUČNICO**

Približno 60% bolnikov s hudo pljučnico razvije akutno odpoved dihanja in potrebuje invazivno mehansko predihavanje(IMV).

Vzroki respiratorne insuficience ob pljučnici so:

- neujemanje ventilacije s perfuzijo (shunt),
- povečano dihalno delo ob zmanjšanih dihalnih volumnih,
- znižana podajnost pljuč ob pomanjkanju surfaktanta
- povečana poraba kisika ob konsolidiranih pljučih.

*Predihavanje z visokimi pretoki kisika (High flow ventilation)*

Izboljša preživetje bolnikov s hudo pljučnico, zmanjša verjetnost intubacije in bolniki ga dobro prenašajo.

*Neinvazivna ventilacija (maske, čelada)*

Dokazi o učinkovitosti NIV pri bolnikih s pljučnico so nasprotujoči. V nedavno objavljeni raziskavi na 4000 bolnikih s pljučnico, ki so potrebovali ventilatorno podporo, je bilo 28% bolnikov na NIV. Umrljivost je bila najnižja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni le z NIV (15.8%), višja pri skupini bolnikov, ki so potrebovali prehod iz NIV na MIV(25.9%) in najvišja pri bolnikih, ki so v začetku potrebovali IMV (29.8%). NIV se je izkazal za boljši pri bolnikih, ki so ob pljučnici imeli še znake srčnega popuščanja ali KOPB. Potreben je natančen nadzor nadbolnikom in dovolj zgoden prehod na IMV.

*Intubacija in IMV*

Odločitev o potrebi po intubaciji je najpogosteje pogojena z retenco CO<sub>2</sub> ob utrujenosti dihalnih mišic in nevrološki simptomi (delirij, encefalopatija). Povezana je z višjo smrtnostjo, predvsem pri starejših bolnikih.

*Dodatni ukrepi za izboljšanje izhoda zdravljenja*

Čiščenje dihalnih poti je ključni moment za uspeh zdravljenja in krajši čas IMV. Poleg pogostih aspiracij, vlaženje inspiratornih plinov, so potrebne tudi bronhoskopije in redna respiratorna fizioterapija. Z menjanjem položaja telesa se lahko izboljša drenaža obolelih pljuč. Pri enostranski prizadetosti pljuč se lahko poskusi z ventilacijo posameznega pljučnega krila. Nižanje PEEP in zdravljenje s tekočino se izvaja pri bolnikih, ki so intravaskularno izsušeni. Obračanje bolnika na trebuh in uporaba ingalatornih vazodilatatorjev izboljša oksigenacijo pri bolnikih s prizadetostjo obeh pljučnih kril.

## **RESPIRATORNA INSUFICIENCA OB SRČNEM POPUŠČANJU**

Smrtnost bolnikov s srčnim popuščanjem in respiratorno insuficienco je odvisna predvsem od stopnje oslabelosti delovanja srca in manj od stopnje respiratorne insuficience.

*Predihavanje z visokimi pretoki kisika (High flow ventilation)*

Raziskave niso dokazale, da bi ta način ventilacije izboljšal preživetje bolnikov s pljučnim edemom.

*Neinvazivna ventilacija*

NIV izboljša preživetje bolnikov s pljučnim edemom in zmanjša potrebo po IMV. Najpogosteje se uporablja ventilacija s pozitivnim končnim tlakom v izdihu (CPAP). Dodatna tlačna podpora ob vdihu (CPAP s PS) ali dvonivojska tlačna podpora (BiPAP) nimata večjega



vpliva na izhod zdravljenja. Pri večini bolnikov s pljučnim edemom uporabljamo PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O.

Znaki, ki kažejo na to, da NIV verjetno ne bo uspešen, so hiperkapnija, metabolna acidoza, huda hipoksija, iztisni delež levega prekata pod 30%, akutni srčni infarkt in hipotenzija.

#### *Invazivna ventilacija*

Dodaten dober učinek v primerjavi z NIV, ki ga ima IMV pri bolnikih s srčnim popuščanjem, je posledica sedacije, zmanjšanja dihalnega dela in s tem zmanjšane potrebe po kisiku, ne pa tlačne podpore. Že raziskave v osemdesetih letih na živalih so pokazale, da dihalno delo pri akutnem kardiogenem pljučnem edemu porabi kar 20% minutnega volumna srca. Uporaba ventilacije s pozitivnimi tlaki pri bolnikih s srčnim popuščanjem ima širok spekter hemodinamskih posledic, ki so lahko ugodne ali neugodne, odvisno od klinične slike. Pri večini bolnikov s hudim sistolnim srčnim popuščanjem, akutnim srčnim infarktom in kardiogenim šokom, bo PEEP ob previdni klinični presoji deloval ugodno. Izboljšano hemodinamično stanje bolnika je posledica

- Zmanjšane afterload, ki je posledica povečanega transtorakalnega tlaka
- Zmanjšane preloada in s tem razbremenitve LV in DV
- Zmanjšane dihalnega dela in metabolnih potreb organizma
- Boljša oksigenacija zmanjša pljučno vazokonstrikcijo in s tem pljučno hipertenzijo. Več previdnosti pri uvajanju in višanju PEEPa je potrebno predvsem pri bolnikih, ki so znotrajžilno dehidrirani in še reagirajo na tekočinsko zdravljenje in bolnikih z infarktom desnega prekata.

### **RESPIRATORNA INSUFICIENCA PRI BOLNIKI OB POSLABŠANJU KOPB**

Najpogostejši vzrok poslabšanja KOPB je okužba dihal. V 80% sta povzročitelja Streptokok pneumonije in Haemofilus influenzae, ostali povzročitelji so atipične bakterije in virusi. Drugi pogosti vzroki poslabšanja so še pljučna embolija, pnevmotoraks in srčno popuščanje. Pri nekaterih bolnikih ugotovljamo tudi opustitev zdravljenja.

Razlikovanje ali je dispnea posledica predvsem srčnega popuščanja ali poslabšanja KOPB je pogosto težko. Pri tem si sicer lahko pomagamo z nivoji B natriuretičnega peptida (BNP), ki je povišan pri bolnikih s srčnim popuščanjem kot posledica obolenja srca. Način zdravljenja respiratorne insuficience se bistveno ne razlikuje glede na to ali gre za primarno srčno ali pljučno bolezen, saj zdravljenje ene izboljša delovanje drugega organa in obratno.

Povečana rezistenca v dihalnih poteh in zmanjšana elastičnost povzročajo zmanjšan pretok v izdihi in kolaps dihalnih poti ob koncu izdiha. Posledica je, da se poveča rezidualni volumen pljuč ob koncu ekspiririja, pride do hiperinflacije in povečanega PEEPa ob koncu izdiha (autoPEEP). Okužba dihal vodi v moteno izmenjavo plinov s hipoksemijo in hiperkapnijo.

#### *Neinvazivna ventilacija*

Raziskave so potrdile, da je prvi korak pri zdravljenju bolnikov s KOPB, ki potrebujejo respiratorno podporo, neinvazivna ventilacija s pozitivnimi tlaki (NPPV). Ustrezno nastavljeni parametri pri NPPV izravnajo avto-PEEP, povečajo dihalni volumen ob vsakem vdihu, zmanjšajo frekvenco dihanja in dihalno delo in s tem izboljšajo ventilacijo in izplavljanje CO<sub>2</sub>. NPPV zmanjša potrebo po intubaciji in IMV in s tem zmanjša smrtnost bolnikov s poslabšanjem KOPB. Še vedno, pa obstajajo bolniki, pri katerih NIV ni indicirana ali je kontraindicirana.

#### *Indikacije za IMV pri bolnikih s KOPB*

Glavni kriteriji (en od naštetih)

- Zastoj dihanja
- Motnja zavesti
- Psihomotorični nemir, ki zahteva globoko sedacijo
- Hemodinamska nestabilnost
- Podihavanje

Dodatni (minor) kriteriji (dva od naštetih)

- Frekvenca dihanja nad 35/min
- Slabšanje respiratorne acidoze s pH pod 7.25
- pO<sub>2</sub> pod 40 mm Hg ali pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pod 200 kljub dovajanju kisika

- slabšanje zavesti

Kakšen način ventilacije bomo izbrali je odvisno od stanja bolnika.

- Pri bolnikih z moteno zavestjo v začetku uporabljamo volumsko ali tlačno asistirano kontrolirano nadzorovano predihavanje (AC). Uporabljamo visoke inspiratorne pretoke in s tem zagotavljamo daljši čas za izdih.
- Pri bolnikih z ohranjenimi dihalnimi gibi uporabljamo s tlakom podprto predihavanje (PSV) ali proporcionalno ventilacijo (PAV, NAVA).

Predihavanje z nizkimi dihalnimi volumni in tlaki ( $V_t$  6 mL/kg ITM, Pplato pod 30 cm H<sub>2</sub>O) je edini s prospektivnimi raziskavami dokazan način predihavanja pri bolnikih s poslabšanjem KOPB, ki izboljša preživetje teh bolnikov. Minutno ventilacijo uravnavamo glede na pH in ne na pCO<sub>2</sub>. PEEP nastavimo glede na auto PEEP (75-85% autoPEEPa).

Največja nevarnost, ki jo z umetno ventilacijo lahko povzročimo, je hiperventilacija bolnika v želji k normalizaciji plinov v arterijski krvi. Povišani ekspiratorni pretoki lahko vodijo v dodaten air-trapping, ki lahko poslabša hiperkapnijo in respiratorno dissinchronijo (neujemanje bolnika z ventilatorjem). Povišan intratorakalni pritisk zmanjša venski priliv, in povzroči odpoved desnega srca.

### **AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES (ARDS) IN NADZOROVANO PREDIHAVANJE**

Smrtnost bolnikov z ARDS je še vedno visoka (30-40%). Smrtnost je v prospektivnih raziskavah dokazano zmanjšana s protektivnim načinom predihavanja.

- Dihalni volumen 6 ml/kg ITT
- Visok PEEP (nad 10 cm H<sub>2</sub>O)
- Pplato pod 30 cm H<sub>2</sub>O
- Delovni tlak pod 15 cm H<sub>2</sub>O
- FiO<sub>2</sub> za doseganje SaO<sub>2</sub> 90-95%

Bolnike z zmernim in hudim ARDS sediramo, analgeziramo in po potrebi relaksiramo prvih 48 ur s čimer zmanjšamo visoke transpulmonalne tlake, ki jih bolniki ustvarjajo ob spontanem dihanju. Lažje in natančneje lahko vodimo predihavanje z meritvami tlakov s pomočjo ezofagealnega katetra. Bolnikom, ki ostajajo hipoksični ali potrebujejo FiO<sub>2</sub> nad 80%, dodajamo NO za zmanjšanje pljučne vazokonstrikcije in neujemanja V/Q in jih predihavamo na trebuhu. Če se kljub ustreznemu zdravljenju, predihavanju, ventilaciji na trebuh bolnikovo stanje ne izboljšuje, je indicirano zdravljenje z zunajtelesnim krvnim obtokom (ECMO).

### **POVZETEK**

- ⇒ Akutna respiratorna insuficienca je najpogostejši vzrok za sprejem bolnikov v enoto intenzivne medicine (50 - 60% vseh sprejemov).
- ⇒ Smrtnost bolnikov z ARI sprejetih v EIT je visoka, 35-40%
- ⇒ Klinična stanja, ki najpogosteje povzročijo hudo ARI so pljučnica, KOPB, ARDS in srčno popuščanje.
- ⇒ Osnovni princip predihavanja je, da s predihavanjem ne povzročamo dodatne poškodbe bolnikovih pljuč (protektivna IMV, NIV).
- ⇒ Način predihavanja je odvisen od etiologije ARI.

### **Literatura**

1. Mowery N. Ventilator Strategies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Acute Respiratory Distress Syndrome. Surg Clin N Am; 2017: 1381–1397.
2. Diane Mackle et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. N ENG J MED; 2019:1-10.
3. Jonathan Wiesen, Moshe Ornstein, Adriano R Tonelli, Venu Menon, Rendell W Ashton. State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock. Heart. 2013 Dec; 99(24): 1812–1817.
4. Ary Serpa Neto, Samir Jaber. What's new in mechanical ventilation in patients without ARDS: lessons from the ARDS literature. IntensiveCareMed 2016;42(5):787-789.

Osvežitev smernic za astmo (Matjaž Fležar, Sabina Škrgat)

# PREDLOG ZDRUŽENJU PNEVMOLOGOV SLOVENIJE: ORGANIZACIJA MREŽE ASTME V SLOVENIJI

Doc. dr. Sabina Škrbat, dr. med., Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## UVOD

Pred več kot 10 leti smo v Sloveniji postavili delujočo mrežo za obravnavo bolnikov s težkimi in problematičnimi oblikami težke astme. V tem času so potekali sledeči procesi:

- Dodatne izkušnje in klinične veščine pri obravnavi bolnikov
- Porast prepoznanih bolnikov s težko astmo
- Razvoj znanja in možnega zdravljenja bolnikov
- Pobuda s strani kolegov v smeri prevzemanja večjih kompetenc pri obravnavi teh bolnikov

Model obravnave težke astme je vzorčen primer evolucije obravnave neke bolezni. Čas je, da organizacijo dela prilagodimo dejanskim potrebam in ob tem sledimo stroki. Vsak na svoj način.

## OBRAVNAVA BOLNIKA ZNOTRAJ MREŽE ASTME: PREDLOG

### Začetek zdravljenja z biološkimi zdravili

- Konzilij za obstruktivne bolezni pljuč potrdi indikacijo za specifično zdravljenje
  - Uvedba zdravljenja, ki je vezana na kliniko/center za težko in problematično astmo
- Pred tem je potrebno bolnika s sodelovanjem centra/klinike voditi 3-6 mesecev in ob tem preverjati odmerjanje inhalacijske terapije. Kaj pomenijo visoki odmerki je vidno v spodnji tabeli. Držimo se priporočil ERS/ATS (1).

TABLE 4 Definition of high daily dose of various inhaled corticosteroids in relation to patient age

Inhaled corticosteroid	Threshold daily dose in µg considered as high	
	Age 6–12 years	Age >12 years
Beclomethasone dipropionate	≥800 (DPI or CFC MDI) ≥320 (HFA MDI)	≥2000 (DPI or CFC MDI) ≥1000 (HFA MDI)
Budesonide	≥800 (MDI or DPI)	≥1600 (MDI or DPI)
Ciclesonide	≥160 (HFA MDI)	≥320 (HFA MDI)
Fluticasone propionate	≥500 (HFA MDI or DPI)	≥1000 (HFA MDI or DPI)
Mometasone furoate	≥500 (DPI)	≥800 (DPI)
Triamcinolone acetonide	≥1200	≥2000

Notes: 1) Designation of high doses is provided from manufacturers' recommendations where possible. 2) As chlorofluorocarbon (CFC) preparations are being taken from the market, medication inserts for hydrofluoroalkane (HFA) preparations should be carefully reviewed by the clinician for the equivalent correct dosage. DPI: dry powder inhaler; MDI: metered-dose inhaler.

Zdravljenje 4 mesece

- Opredelitev do uspešnosti zdravljenja po 4 mesecih in zapis v dokumentaciji-konzilij
- Bolnika po ureditvi bolezni dogovorno vodita klinika/center in pulmolog v regiji (če to želi in zmore).

### Samoaplikacija zdravil na domu

- Za bolnike za katere se odloči (na nivoju posameznega centra), da bodo prejeli podkožne injekcije za aplikacijo bioloških zdravil na domu se za vsakega bolnika posebej domenita o načrtu vodenja.
- Če se bolnik z aplikacijo na domu vodi pri pulmologu v regiji je priporočljivo, da se bolnik v centru oglasi enkrat na 6 mesecev. V času teh obiskov se tudi poskrbi za vpis v register. V času pisanja priporočil je vpis v elektronsko verzijo možen preko Klinike Golnik. Cilj je

osamosvojitve posameznih centrov, ki bodo imeli na voljo tudi neposredni dostop do registra v elektronski verziji.

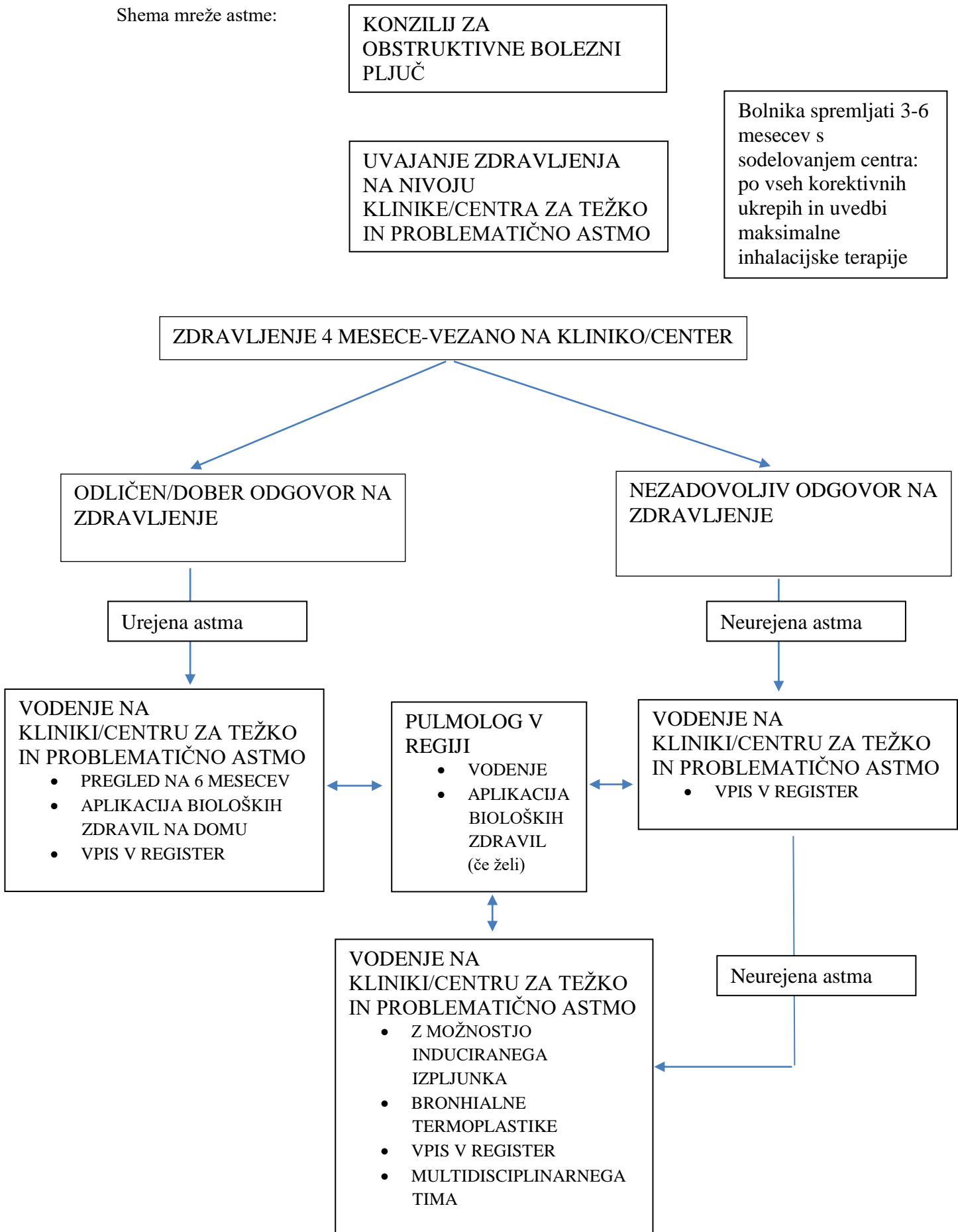
#### **Register težke astme**

- Centri v letu dni pridobijo toliko kliničnih in organizacijskih izkušenj, da se lahko opredelijo ali želijo svoje elektronsko mesto v registru ali ne. Pridobitev mesta poteka preko Klinike v Mainzu po priporočilu slovenskega dela Registra in Klinike Golnik.
- Če center, ki bolnika vodi, vpisa v register iz organizacijskih, kadrovskih ali drugih razlogov ne zmore, se vpis izvrši na Kliniki Golnik. To se izvede na sledeči način:
  - papirna verzija registra pošlje na Kliniko Golnik ali
  - bolnika se napoti na Kliniko Golnik, kjer se izvede letni pregled in vpis v register

#### **Literatura:**

1. Chung KF. Diagnosis and Management of Severe Asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39: 91–9.
2. Škrgat S, Triller N, Košnik M, et al. Priporočila za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2016; 85: 693–706.

Schema mreže astme:



# SAQ (SEVERE ASTHMA QUESTIONARY)-VPRAŠALNIK ZA TEŽKO ASTMO, VALIDACIJA

Mariana Paula Rezelj, Peter Kopač, Anja Simonič, Tina Remškar, Tea Močnik, Sabina Škr gat,  
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## UVOD

Trenutni vprašalniki, ki jih uporabljamo za oceno urejenosti astme, kot so na primer ACT (Asthma Control Test), so bili razviti predvsem za bolnike z blago do srednje težko astmo. Zato sprašujejo predvsem o respiratornih simptomih, uporabi olajševalca, ne vsebujejo pa veliko vprašanj o vplivu bolezni in stranskih učinkov zdravljenja na življenje bolnikov.

Bolniki s težko astmo predstavljajo sicer številčno najmanjši delež (4-10%) vseh pacientov z astmo, vendar pa imajo nesorazmerno najvišjo stopnjo obolevnosti, komorbidnosti in tudi najvišje stroške zdravljenja.

Na kakovost življenja bolnikov s težko astmo ne vplivajo samo vsakodnevne omejitve zaradi respiratornih simptomov, imajo tudi več in težja poslabšanja, več in pogostejše hospitalizacije, ki motijo življenje bolnikov in njihovih svojcev. Zelo pomembno pa kakovost življenja zniža tudi breme sistemskih steroidov. Neželeni učinki steroidov so povezani s številnimi težavami, vključno s spremembami razpoloženja, spremembami samopodobe, težavami s prehranjevanjem, motnjo spanja in spremembami videza. Te neželene učinke lahko izboljšamo z zmanjšanjem peroralnih kortikosteroidov, kar lahko dosežemo, ko bolniki začnejo biološko zdravljenje. Posege, ki izboljšujejo kakovost življenja, povezanih z zdravjem, je mogoče natančno oceniti le, če se uporabijo ustrezna orodja za oceno specifičnih zdravstvenih težav, ki jih imajo ljudje težko astmo.

Vprašalnik za težko astmo SAQ (Severe Asthma Questionary) je bil zasnovan s perspektive bolnika, tako, da odkrije vpliv simptomov astme in stranskih učinkov zdravlil, breme jemanja sistemskih steroidov, na kakovost življenja. Zajema vsa področja življenja od težav v službi do zasebnega življenja, spolnosti, prostega časa, vpliva bolezni na odnose s svojci in na lastno samopodobo.

## POTEK VALIDACIJE

Za prevod SAQ v slovenski jezik smo se držali protokola skupine Plymouth SAQ. Potreben je bil dvostopenjski postopek.

Postopek 1. Dva dvojezična govorca sta prevedla SAQ v slovenščino in dva druga dvojezična govorca prevedla nazaj v angleščino. Nato se je razpravljalo o prevedenih in nazaj prevedenih različicah, dogovorjena pa je tudi končna različica.

Postopek 2. V kvalitativnem postopku se je preverilo pomen vprašanj, ki so jih pridobili prevajalci lestvice/vprašalnika.

Udeleženi sta bili dve fokusni skupini sestavljeni iz 6 do 8 bolnikov, ki so bili izbrani tako, da so predstavljali obravnavano populacijo, tj. Bolniki s hudo astmo v skladu s smernicami GINA. Zaželeno je bilo ravnovesje med moškimi in ženskami, starostjo. Povprečna starost udeležencev fokusnih skupin je bila 54,4 let. Sodelovalo je 7 moških in 6 žensk.

Moderator je pridobil soglasje bolnikov. Na seji so bili zvočni posnetki, ki so se anonimizirano prepisali. Pacienti so bili seznanjeni s ciljem seje, to je je izboljšanje besedila vprašalnika. Moderator je pojasnil, da včasih zdravstveni delavci uporabljajo besede, ki jih bolniki težko razumejo. Paciente je zaprosil, da preberejo in izpolnijo vprašalnik. Nato je na vsako vprašanje sprožil razpravo o tem, kako bolniki razumejo, kaj je napisano. Spodbujal jih je, da so opisali, kaj mislijo. Opis vsakega bolnika je postal osnova za razpravo z drugimi udeleženci. Moderator je popisal vse predloge.

Postopek se je nato ponovil z drugo fokusno skupino. Moderator je nato pripravil priporočilo o končnem besedilu vprašalnika. Skupne predloge smo upoštevali in vprašalnik popravili / dopolnili.

Končno prevedeno različico je še treba predstaviti skupini Plymouth SAQ s potrditvijo izvedenih postopkov in kratek povzetek vseh vprašanj, ki so jih postavili bolniki.

SAQ vprašalnik bomo lahko uporabili za sledenje uspeha zdravljenja težke astme z biološkimi zdravili in tudi za primerjavo z drugimi državami.

**Literatura:**

1. Hyland, M. E., Jones, R. C., Lanario, J. W., & Masoli, M. (2018). The construction and validation of the Severe Asthma Questionnaire. *European Respiratory Journal*, 52(1),
2. Hyland, M. E., Whalley, B., Jones, R. C., & Masoli, M. (2015). A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Quality of Life Research*, 24(3), 631–639.
3. Jones, R. C., Masoli, M., Lanario, J. W., & Hyland, M. E. (2017). Improving quality of life relies on valid outcome measures as well as drugs. *BMJ*, 359, j4623.



SAQ

Datum:

Ime in priimek:

Vprašalnik za težko astmo  
Severe Asthma Questionnaire (SAQ)

**SAQ**  
Severe Asthma  
Questionnaire  
(Quality of Life)

Vprašalnik je namenjen ocenjevanju kakovosti življenja pri pacientih s težko astmo.

**NAVODILA:**

Prosimo, ocenite kako astma otežuje Vaše življenje z uporabo naslednje lestvice:

- 1 = zelo, zelo močno
- 2 = zelo močno
- 3 = močno
- 4 = zmerno
- 5 = malo
- 6 = komaj opazno
- 7 = nimam težav

Prosimo Vas, da upoštevate simptome, povezane z astmo, in tudi morebitne stranske učinke zdravil, ki jih jemljete zaradi težke astme.

**SAQ 2017**

© 2017 University of Plymouth and Plymouth Hospitals NHS Trust. All Rights Reserved. Contact: [mhyland@plymouth.ac.uk](mailto:mhyland@plymouth.ac.uk). This questionnaire may be used without charge for noncommercial purposes being made available under the creative commons licence: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

SAQ

Obkrožite številko, ki je po Vašem mnenju najbolj ustrezna:

Kako simptomi astme in stranski učinki zdravil, ki jih uporabljate za zdravljenje astme, vplivajo na Vaše življenje v zadnjih dveh tednih?

	<i>Zelo, zelo močno</i>				<i>Nimam težav</i>		
1. Družabno življenje. Na primer: obisk prijateljev, sprehodi s prijatelji, pogovor s prijatelji, obisk kavarn / restavracij in zabav.	1	2	3	4	5	6	7
2. Osebno življenje. Na primer: umivanje, oblačenje, skrb zase, spolnost.	1	2	3	4	5	6	7
3. Dejavnosti v prostem času. Na primer: hoja, šport, vadba, potovanja, počitnice.	1	2	3	4	5	6	7
4. Hišna opravila. Na primer: gospodinjstvo, nakupovanje, vzdrževanje doma, vrtnarjenje.	1	2	3	4	5	6	7
5. Delo ali izobraževanje. Na primer: bolniške odsotnosti, nezmožnost opraviti vse, kar želim.	1	2	3	4	5	6	7
6. Družinsko življenje - kako vpliva <b>name</b> . Na primer: skrb za otroke, družinske obveznosti.	1	2	3	4	5	6	7
7. Družinsko življenje – kako vpliva <b>na moje bližnje</b> . Na primer: izostajanje bližnjih iz službe, problem z varstvom otrok, vznemirjenost družinskih članov.	1	2	3	4	5	6	7

Stran 2 od 4

Obrnite

SAQ

	<i>Zelo, zelo močno</i>				<i>Nimam težav</i>		
8. Depresija. Na primer: občutja žalosti, naveličanosti, otožnosti.	1	2	3	4	5	6	7
9. Razdražljivost. Na primer: jezim se na ljudi, razburjam se bolj, kot bi bilo primerno.	1	2	3	4	5	6	7
10. Tesnoba. Na primer: vse me skrbi, vedno sem napet/a.	1	2	3	4	5	6	7
11. Skrbi, da se bo astma poslabšala. Na primer: zdravila mi ne pomagajo več, pogostejša poslabšanja astme.	1	2	3	4	5	6	7
12. Skrbi glede stranskih učinkov zdravil za zdravljenje astme. Na primer: siva mrena, sladkoma bolezen, osteoporoza.	1	2	3	4	5	6	7
13. Utrujenost. Na primer: utrujenost brez razloga zbudim se utrujen/a.	1	2	3	4	5	6	7
14. Nočni simptomi. Na primer: težko zaspim, hitro se predramim, čez noč se večkrat zbudim.	1	2	3	4	5	6	7
15. Videz ali izgled. Na primer: telesna teža, hiter pojav modric na koži, uporaba zdravil v javnosti, obsojajoč odnos drugih ljudi do mene, kot obolelega z astmo.	1	2	3	4	5	6	7
16. Težave s prehranjevanjem. Na primer: občutek volčje lakote, nenasitnost, težave z želodcem (npr.: bolečina, napihnjenost itn.)	1	2	3	4	5	6	7

SAQ – Global scale

Ocenite, kako simptomi astme in stranski učinki zdravil, ki jih jemljete zaradi težke astme, vplivajo na vašo splošno kakovost življenja. Uporabite lestvico na levi strani.

100 Odlična kakovost življenja	
95 Skoraj odlična kakovost življenja	1. V zadnjih <b>DVEH MESECIH</b> je bila moja kakovost življenja
90	
85 Zelo dobra kakovost življenja	_____ vpišite številko
80	
75	
70 Dobra kakovost življenja	
65	
60 Kakovost življenja je zmerno dobra	2. V mesecu, kadar je moja astma <b>NAJBOLJŠA</b> , je bila moja kakovost življenja
55	_____ vpišite številko
50	
45	
40 Kakovost življenja je zmerno slaba	3. V mesecu, kadar je moja astma <b>NAJSLABŠA</b> , je bila moja kakovost življenja
35	_____ vpišite številko
30	
25 Slaba kakovost življenja	
20	
15 Kakovost življenja je zelo slaba	
10	
5 Kakovost življenja je izredno slaba	
0 Ni nobene kakovosti življenja	

# PREDSTAVITVE ZANIMIVIH KLINIČNIH PRIMEROV

## MULTIPLE LEZIJE V PLJUČIH: DIAGNOSTIČNA UGANKA

Tiva Nemanič, dr. med.,

Mentor: doc. dr. Aleš Rozman, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### UVOD

Multiple lezije v pljučih lahko predstavljajo maligno, infektivno ali revmatološko obolenje. Po natančni anamnezi in kliničnem pregledu bolnika postavimo delovne diagnoze, ki jih nato testiramo s slikovno in laboratorijsko diagnostiko, v naslednjem koraku pa se lahko odločimo tudi za biopsijo ene od lezij.

### KLINIČNI PRIMER

Predstavljamo klinični primer 31-letnega pacienta brez kroničnih bolezni, ki je bil sprejet preko urgentne ambulante zaradi hemoptiz in difuznih nodularnih zgostitev po pljučih. Pred letom dni in pol je bil v stiku s pacientom s tuberkulozo. 14 dni pred sprejemom je bil zaradi hemoptiz pregledan pri ORL specialistu, ki je ugotavljal manjšo poškodbo grla. Čez 10 dni so se pojavili še kašelj in bolečine v mišicah, zaradi česar so mu v Bosni, kjer se je mudil tisti čas, predpisali antibiotično terapijo z amoksicilinom in klavulansko kislino.

Ob sprejemu je kašljal, dispneje, vročine, nočnega potenja ali izgube telesne teže ni navajal. Klinični pregled je bil brez posebnosti, razen nižje saturacije arterijske krvi s kisikom (92%) ob sicer normalnih vrednostih pO<sub>2</sub> v plinski analizi arterijske krvi. V laboratorijskih izvidih so izstopali blago povišani vnetni parametri (CRP 26, Lcki 14.11), vrednosti LDH so znašale 8.92. V urinu je bila prisotna blaga proteinurija in mejno povišani eritrociti. Na RTG prsnega koša so bile vidne številne okrogle lezije, ki jih na predhodnem posnetku pred mesecem dni še ni bilo videti, zato smo v prvi vrsti posumili na vaskulitis ali tuberkulozo, razsejana maligna bolezen prav tako ni bila izključena.

Pri pacientu smo sprva z izmečkom in kvantiferonskim testom izključili okužbo s tuberkulozo. Na HRCT pljuč so bili vidni številni gladko omejeni noduli, posamezni so bili kavirani, večina pa je bila obdana s halojem mlečnega stekla, kar je nakazovalo na krvavitev iz lezij. Poleg tega je bil viden manjši obojestranski plevralni in perikardialni izliv. Glede na HRCT in klinično sliko je bila najverjetnejša diagnoza vaskulitis oz. granulomatoza s poliangiitisom, vendar opravljene imunoserološke preiskave niso pokazale prisotnosti ANCA. Pacientovo stanje se je tekom hospitalizacije prehodno poslabšalo, potreboval je dodatek kisika preko nosnega katetra. S hitrim testom smo potrdili okužbo z virusom Influence A, vendar celotne klinične slike s tem nismo pojasnili. Pod sumom, da gre kljub vsemu za granulomatozo s poliangiitisom smo nadaljevali z biopsijskim odvzemom vzorcev.

Diagnostična plevralna punkcija, kjer smo karakterizirali poliserozitis, je prikazala krvavkast eksudat z visoko koncentracijo LDH, mešanocelično citologijo in reaktivno spremenjenim mezotelom. Bronhoskopski izvid je bil v mejah normale, z ultrazvočno sondo pa smo se uspeli približati eni od lezij, kjer je bil viden intimen odnos homogene mehko tkivne zgostitve z bližnjo žilo. Odvzeli smo biopsijske vzorce, ob čemer je bila krvavitev večja, kot običajno.

Preliminaren citološki izvid je v enem od razmazov prikazal ovalne celice s povečanimi, nepravilnimi hiperkromnimi jedri, ki jih je patolog opisal kot neopredeljen maligni tumor. Glede na starost bolnika smo opravili še UZ pregled testisov, ki pa je bil brez posebnosti.

Dokončni histološki izvid je po opravljeni imunofenotipizaciji pokazal, da gre za zasevek angiosarkoma.

### ZAKLJUČEK

Hitro nastali multipli noduli po pljučih so pogosto zahteven diagnostični oreh, ki ga le stežka razrešimo brez biopsije. Predvsem pri mlajših bolnikih je v igri več diferencialno diagnostičnih možnosti, vse od njih pa so redke. Z opisanim primerom smo prikazali diagnostično pot, pri kateri smo postopoma ožili diferencialno diagnozo in preiskave stopnjevali od manj proti bolj invazivnim. Tak pristop ni samo v korist bolnika, pač pa je tudi ekonomsko najbolj upravičen.

## TEŽAVNA DIAGNOZA BOLEZNI, KI JI MANJKA VODILNI DIAGNOSTIČNI KRITERIJ

Mojca Bizjak, dr.med.

Mentorica: prim. Katarina Osolnik, dr.med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Predstavljamo 64-letno bolnico, ki je bila po prvi pulmološki obravnavi in zdravljenju zaradi neučinka le-tega napotena v UKPA.

Zbolela je z otekljami sklepov, kožnimi spremembami in mesec dni zatem z dispnejo. Sprva obravnavana v revmatološki ambulanti, kjer je bila postavljena diagnoza verjetnega psoriatičnega artritisa, odvzete so bile tudi imunoserološke preiskave, kjer je bila prisotna pozitivna ANA 1:640 (lisasti tip), negativni antiENA, aCCP, RF. Zaradi pojava dispneje je bila kasneje poslana za dodatno pulmološko diagnostiko. V opravljeni pljučni funkciji je bila ugotovljena restriktivna motnja ventilacije z nizko difuzijsko kapaciteto, v slikovni diagnostiki difuzne bilateralne zgostitve mlečnega stekla, v bronhoalveolarnem izpirku CD4 limfocitni alveolitis, histološko v transbronhialni biopsiji nespecifična vnetnocelična intersticijska infiltracija z elementi granulomskega vnetja. Ob predstavitvi telekonferenčnemu intersticijskem konziliju je bila postavljena najverjetnejša diagnoza preobčutljivostnega pnevmonitisa, zato so ji bila uvedli terapijo z metilprednizolonom.

Že mesec dni kasneje je bila pacientka ob okužbi s *Pneumocystis jirovecii* (PJ) ponovno hospitalizirana. Poleg okužbe s PJ je bil ugotovljen tudi progres intersticijskih sprememb.

Premeščena v UKPA Golnik. Zaradi suma na sistemsko bolezen so bile dodatno odvzete imunoserološke preiskave, kjer smo ugotavljali prisotnost protiteles proti MDA5. Postavljena je bila diagnoza klinično amiopatičnega dermatomiozitisa.

Namen predstavitve primera:

- misel o sistemskem dogajanju ob prizadetosti več organskih sistemov v hitrem časovnem sosledju in progresivni klinični sliki;
- (poli/dermato)miozitis sine miozitisu lahko potekajo z vodilno sliko intersticijske prizadetosti pljuč;
- komplikacija imunosupresivne terapije z okužbo s *Pneumocystis jirovecii*.

## TEŽKO DIHANJE IN DIŠEČE PALČKE

Manca Lavtižar, dr. med.

Mentor: prim. Katarina Osolnik, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

41 – letna bolnica je bila sprejeta na Kliniko Golnik za diagnostiko na CT ugotovljenih intersticijskih sprememb.

V anamnezi brez kroničnih bolezni. Zadnjih pet let opaža težave z oteženim dihanjem ob prebolevanju respiratornih infektov. Prehodno je zaradi suma na astmo prejela inhalacijski glukokortikoid, ki je nekoliko zmanjšal dispnejo. Od decembra 2018 se je stanje izrazito slabšalo, ko je prebolevala več pljučnic, ves čas spremljanih s suhim kašljem in izrazito dispnejo ob naporu. Zdravljena je bila z različnimi antibiotiki brez kliničnega odziva. Opravila je CT prsnega koša, na katerem so opisovali obsežne zgostitve po tipu mlečnega stekla in konsolidacije obojestransko periferno, predvsem v bazalnih delih pljuč.

Ob sprejemu na našo kliniko je navajala suh, dražeč kašelj in dispnejo ob naporu. Povišane telesne temperature ni imela. Znikala je izpostavljenost plesnim ali ptičem. Alergije zanika. Nikoli ni kadila. V kliničnem statusu so bili avskultatorno slišni inspiratorni poki obojestransko bazalno. Ugotavljali smo hudo restriktivno motnjo ventilacije: FVC 2200 ml (54%), FEV<sub>1</sub> 2040 ml (62%) in DLCO 51%, na 6 minutnem testu hoje je prehodila 637 metrov, desaturirala v 6. minuti do 80%. Opravili smo bronhoskopijo z odvzemom vzorcev in bronhoalveolarno lavažo. V BAL – u je bilo vidno izrazito povečano število celic – 360c/mikroliter: 40 % alveolarnih makrofagov, 35 % nevtrofilcev, 21 % eozinofilcev, 3% limfocitov, 1% bazofilcev in 1% epitelnih celic. V histologiji transbronhialne biopsije: intersticijska fibroza brez pomembnega vnetja.

Po sklepu intersticijskega konzilija, smo gospo za natančnejšo opredelitev sprememb napotili na VATS kirurško biopsijo: histološki izvid je pokazal nespecifično intersticijsko pljučnico, fibrotični tip in deskvamacijsko intersticijsko pljučnico.

Ob ponovni izčrpnosti anamnezi, smo izvedeli, da doma veliko uporabljajo dišeče palčke in eterična olja. Zaključili smo, da gre za inhalacijsko okvaro, ki je povzročila reakcijo v smislu deskvamacijske pljučnice, ki je zaradi dalj časa trajajočega delovanja vzročnega dejavnika napredovala v fibrotični tip NSIP. Uvedeno je bilo zdravljenje s sistemskih glukokortikoidom ½ mg/kg TT.

Čez tri tedne na kontrolnem pregledu ugotavljamo dober odgovor na protivnetno terapijo. Kašelj je povsem minil in zmogljivost se je izboljšala, rentgensko smo ugotavljali delen regres infiltratov. Gospa se je popolnoma odmaknila stiku z eteričnimi olji in dišečimi palčkami.

Ob ponovni kontroli smo rentgensko ugotavljali skoraj popoln regres intersticijskih sprememb in na 6 minutnem testu hoje ni desaturirala. Kontrolne preiskave pljučne funkcije zaenkrat še nismo naredili, ker se je rana na mestu torakalne drenaže slabo celila.

## PLJUČNA TB IN REAKTIVACIJA KRONIČNE OKUŽBE S HCV PRI BOLNICI OKUŽENI Z VIRUSOM HIV

Biljana Knežević, dr. med.

Mentor: Petra Svetina, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

**Uvod:** Zdravljenje senzitivne tuberkuloze pljuč v večini primerov ni težavno, v kolikor so pa prisotni dodatni dejavniki, ki povečajo verjetnost pojava stranskih učinkov protituberkuloznih zdravil in/ali povzročajo interakcije med zdravili, se uspešnost zdravljenja bistveno zmanjša ter poveča verjetnost resnih zapletov protituberkuloznih zdravil.

**Klinični primer:** 39-letna gospa, bivša kadilka, tuja državljanica, je bila sprejeta v bolnišnico zaradi desnostranskega plevralnega izliva, kaheksije in mikrocitne anemije. Zbolela je tri meseca pred sprejemom v bolnišnico z vročino in slabim počutjem, suhim kašljem in hujšanjem. Sprva je bila hospitalizirana v UKC Maribor, kjer je opravila plevralno punkcijo, plevralni izliv je bil biokemično eksudat. Mikroskopski pregled plevralnega izliva na mikobakterije je bil negativen, mikroskopski pregled izmečka na mikobakterije je bil prav tako negativen, vendar je bil test pomnoževanja nukleinskih kislin (AT) nizko pozitiven, tako da je bil postavljen sum na tuberkulozo. Opravljen je bil presejalni test na HIV, ki je bil pozitiven.

Zaradi suma na TB/HIV koinfekcijo je bila bolnica premeščena na našo kliniko. Uvedli smo ji standardno štiritirno protituberkulozno zdravljenje, ob katerem je prišlo do pojava toksičnega hepatitisa, z močno zvišanimi vrednostmi jetrnih transaminaz in hiperbilirubinemije. Ob tem je imela izraženo izrazito simptomatiko toksičnega hepatitisa. Potrebna je bila takojšnja ukinitvev protituberkuloznih zdravil. Po posvetu z infektologi smo ji uvedli antiretrovirusno terapijo ob okužbi z virusom HIV. Sočasno smo ugotovili reaktivacijo kronične okužbe s HCV, ki je zahtevala takojšnje večmesečno zdravljenje. V tem času protituberkulozna zdravila ni prejela, saj je obstajala velika nevarnost jetrne odpovedi. Do stabilizacije jetrnih testov je prišlo že nekaj dni po ukinitvi protituberkuloznih zdravil. Po končanem tro-mesečnem zdravljenju reaktivacije kroničnega HCV, smo ponovno pričeli s protituberkuloznim zdravljenjem. Zaradi znane rezistence na isoniazid je začela ponovno prejemati rifampicin, etambutol in pirazinamid, slednjega smo po 2 mesecih ukinitvi in v nadaljevalnem režimu prejema rifampicin in etambutol. Ves čas prejema tudi antiretrovirusno terapijo.

Po odpustu iz bolnišnice se bolnica vodi v Ambulanti za mikobakterije, protituberkulozna in antiretrovirusna zdravila dobro prenaša, stranskih pojavov zdravil nima, je asimptomatska in pridobila je na telesni teži.

**Zaključek:** Med bolniki okuženi z virusom HIV je tveganje za reaktivacijo TB bistveno večje kot pri ne okuženih. Prav tako je pri bolnikih okuženih z virusom HIV večje tveganje za sočasno okužbo z virusi hepatitisa. Virusni hepatitis otežuje zdravljenje TB in povečajo verjetnost hepatotoksičnosti ob protituberkuloznem zdravljenju.

V državah z nizko incidenco TB se TB pogosteje pojavlja v rizičnih skupinah, kamor sodijo bolniki okuženi z virusom HIV, med katerimi je tudi večji delež okuženih z virusi hepatitisa, zato je smiselno bolnike s TB pred začetkom zdravljenja testirati na HIV in na HBV in HCV. V primeru pozitivnih testov, je nujen posvet z infektologom in uvedba ustreznega antivirusnega zdravljenja, saj se le tako lahko pričakuje, da bo zdravljenje TB pri teh bolnikih potekalo brez resnih komplikacij in bo zdravljenje uspešno zaključeno.



## **SUM NA ZASEVKE KARCINOMA DOJKE**

Frosina Markoska, dr. med.,

Mentorja: David Lestan, dr. med., doc. Matevž Harlander, dr. med.

KO za pljučne bolezni in alergije, UKC Ljubljana

Prikaz primera: 85-letno bolnico po modificirani radikalni desni mastektomiji zaradi karcinoma dojke leta 2014, stadij T2N1M0 smo sprejeli zaradi naključno ugotovljene lezije v levem spodnjem pljučnem režnju in povečane mediastinalne bezgavke. V sklopu rednih kontrol je opravila tudi CT trebuha, ki je pokazal suspektno formacijo v glavi pankreasa ter scintigrafijo kosti, kjer so bile vidne fokalne osteoblastne aktivnosti v področju korpusa L1 ter trnastega odrastka L4.

Za verifikacijo spremembe je bila opravljena bronhoskopija v splošni anesteziji, endobronhialno so bile vidne mestoma črnkaste pigmentacije. Naredili smo punkcijo bezgavčnih regij (PBP) in sicer 10R, 4R, 7L, 4L, transbronhialno biopsijo (TBB) in PBP lezije skozi LB6 ter vzeti je bil aspirat za mikobakterije. Citološki ter histološki izvid so govorili v prid vnetnega procesa z mononuklearnocelično vnetno infiltracijo. Mikrobiološki izvid je bil najprej negativen, 1 mesec pozneje so porasle 3 kolonije *Mycobacterium tuberculosis*.

Ker so bronhoskopski vzorci ostali nepovedni smo napravili tudi CT vodeno punkcijo, kjer je bilo vidno, da lezije hitro napredujejo in je bil postavljen sum na tuberkulozo. Citološko ter histološko je bila vidna nekroza, po posvetu z patologom smo dodatno opravili DNA TB, ki so pokazali prisotnost DNA *M. Tuberculosis*.

Zaključek: Pri diagnostiki maligne bolezni pljuč je potrebno misliti tudi na možnost tuberkuloze, ki lahko oponaša maligno bolezen.