

JESENSKI STROKOVNI SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

3. - 4. DECEMBER 2021



Združenje pnevmologov Slovenije
Slovenian Respiratory Society

JESENSKI STROKOVNI SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

Urednik

Mitja Košnik

Strokovni odbor srečanja

Mitja Košnik, Aleš Rozman, Irena Šarc, Sabina Škrgat, Katja Mohorčič

STROKOVNO SREČANJE ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE
SO OMOGOČILI:



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



Boehringer
Ingelheim



M E D I S

AMGEN



MSD
INVENTING FOR LIFE



teva



Swixx  **BioPharma**
Modern Medicines for All



PROGRAM

Petek 3. december 2021

14:00 Registracija

14:55 Pozdrav: Mitja Košnik

Ekonomika v pnevmologiji (moderator Mitja Košnik): Jakob Ceglar

15:00 Cene storitev in stroški v pnevmologiji

15:30 Prenova obračunskega sistema ambulantne pnevmologije

16:00 Razprava

16:15 Kaj vse vpliva na depozicijo zdravil za zdravljenje astme Medis: Peter Kecelj

16:25 Dupixent (dupilumab) - nova možnost zdravljenja neurejene hude astme z vnetjem tipa 2. Sanofi: Natalija Edelbaher

16:45 Odmor

Diagnostika zgodnjih oblik pljučnega raka (moderator Duška Vidovič): Aleš Rozman

17:00 Presejanje na pljučnega raka: Aleš Rozman

17:30 Virtualna bronhoskopska navigacija: Mateja Marc Malovrh

18:00 Cone-beam CT: Aleš Rozman

18:30 *Razprava*

18:45 Ocene fizične zmogljivosti v praksi Boehringer Ingelheim (20 min) : Matjaž Fležar

19:05 Optimiziranje urejenosti astme v vsakdanji klinični praksi Berlin Chemie: Renato Eržen

19:15 *Odmor*

19:30 Volilni občni zbor ZPS

Sobota 4. december 2021

08:00 *Registracija, zajtrk*

Vzporedne delavnice:

08:00 UZ prsnega koša: Robert Marčun

08:00 Test vstajanja s stola: Matjaž Fležar

08:40 Ali je nič OGK pri težki astmi dosegljiv cilj? AstraZeneca: Jasmina Dimitirjevič Golež

Redke pljučne bolezni (moderator Barbara Salobir)

- 09:00 Genetika v pnevmologiji: Julij Šelb
- 09:20 Zdravljenje MDR z bedakilinom: Petra Svetina
- 09:40 Obravnava bolnikov s prizadetostjo pljučnega intersticija v sklopu sistemskih vezivno- tkivnih bolezni: Žiga Rotar, Katarina Osolnik
- 10:00 Granulomatoza, klinični primer: Mojca Bizjak
- 10:05 Poslabšanje KOPB ob aplikaciji timolola: Saša Rink
- 10:10 *Razprava*
- 10:20 Progresivne intersticijske bolezni pljuč Boehringer Ingelheim: Katarina Osolnik
- 10:35 Ali ste pomislili na pljučno arterijsko hipertenzijo? Medis: Polona Mlakar
- 10:45 *Odmor*

Debelost (moderator Irena Šarc)

- 11:00 Pristop k debelosti: Andrej Jamež
- 11:30 Posebnosti pljučnih bolezni pri debeli osebi: Kristina Ziherl
- 12:00 Kje je mesto trojne terapije pri astmi? Chiessi: Jasmina Gabrijelčič
- 12:20 *Kosilo*

Okužbe (moderator Matevž Harlander)

- 13:00 COVID pri bolnikih z astmo: Sabina Škrgat
- 13:15 Tele medicina in biološka zdravila pri težki astmi med pandemijo Covid -19: Mariana Rezelj
- 13:20 Posledice covidne pljučnice: Matjaž Turel
- 13:40 Novosti pri zdravljenju COVID: Kristina Nadrah
- 14:00 Primer koronavirusne pljučnice z zapleti: Kristina Dolenc
- 14:05 *Razprava*

Nov pristop k zdravljenju pljučnega raka (moderator Nadja Triller)

- 14:20 Testiranje adenokarcinomov pljuč z NGS:Izidor Kern
- 14:40 Na NGS testiranje vezana tarčna terapija: Katja Mohorčič
- 15:00 Obvladovanje neželenih učinkov imunoterapije AstraZeneca: Katja Mohorčič
- 15:20 *Razprava*
- 16:00 ZAKLJUČEK

VIRTUALNA BRONHOSKOPSKA NAVIGACIJA

Mateja Marc Malovrh, Univerzitetna klinika Golnik

Dve tretjini tumorskih lezij v pljučih je perifernih. Delež se povečuje z rastjo uporabe CT koronarnih arterij v kardiologiji in uporabo CT trebuha in se bo še dodatno povečal ob uvedbi programa presejanja pljučnega raka, ki omogočajo odkrivanje čedalje manjših lezij v pljučih (malignih ali benignih). Naš cilj je pridobivanje tkiva lezij na čim manj invaziven način, ki ga spremlja čim manj zapletov. Transtorakalne CT vodene biopsije imajo sicer boljši diagnostični izplen kot bronhoskopske metode, vendar ob pomembno več zapletih (do 20% pnevmotoraksov v primerjavi z <1% po bronhoskopiji). Diagnostični uspeh bronhoskopije pri vzorčenju perifernih tumorjev je odvisen od velikosti, lege, odnosa z bronhi, pri lezijah <2cm je izplen konvencionalne bronhoskopije 60-70%. Uspeh se poveča z uporabo naprednejših tehnik - tanjših bronhoskopov in vodilnih tehnik, ki olajšajo orientacijo v bronhih višjih generacij in bronhoskopista vodijo, oz. mu označijo pot do lezije (elektromagnetna navigacija - EMN, virtualna bronhoskopska navigacija - VBN). Pomembno k uspešnosti prispeva tudi uporaba radialnega endobronhialnega ultravoka (EBUZ) in diaskopije, ki potrjujeta prisotnost instrumentov v leziji.

Prvi navigacijski sistem je bila elektromagnetna navigacija (EMN, superDimension, SPiN Thoracic Navigation System), ki zahteva generiranje elektromagnetnega polja okrog pacientovega telesa in po predhodni 3D rekonstrukciji anatomije na osnovi CT preiskave med bronhoskopijo vodi senzor po bronhih do lezije (GPS, global positioning system). Diagnostični izplen je od 69 – 96% in se poveča s sočasno uporabo tanjšega bronhoskopa in EBUZ. Pomanjkljivost EBN je v kompleksnosti, visoki ceni in potrebnem dodatnem času za predpripravo

Platforma virtualnega bronhoskopskega načrtovanja in navigacije (VBN, Archimedes) uporablja sistem LungPoint, ki ustvari virtualni endoskopski prikaz in na njem označi bronhe, ki vodijo do lezije, nima pa senzorja, ki bi zaznaval lego instrumenta med bronhoskopijo in ga simultano vodil do lezije. Sistem s pomočjo programske opreme in CT preiskave, ki mora imeti dovolj natančno ločljivost, ustvari endobronhialno 3D rekonstrukcijo in označi pot po bronhih (mediana do 6.generacije) do tarčne lezije. Ta virtualni načrt se med preiskavo prikazuje na monitorju poleg monitorja z živim endoskopskim prikazom. Za najboljše rezultate je priporočena kombinacija tanjšega bronhoskopa, VBN in EBUZ, oz. diaskopa. V taki kombinaciji glede na izsledke študij VBN lahko izboljša diagnostični uspeh in skrajša čas preiskave ter čas diaskopije. Sistem glede na lego lezije in žil omogoča tudi oznako najprimernejšega mesta v bronhih za

vzpostavitev tunela skozi parenhim do lezije, ki je sicer preveč oddaljena od bronhov za uspešno vzorčenje (bronhoskopski transpulmonalni dostop do nodulov – NTPNA). Pomanjkljivosti tehnike so, da je potreben dodaten čas za pripravo VBN pred preiskavo – uvoz CT preiskave v sistem VBN, oznako žilnih struktur in tarčne lezije ter izračun najbolj optimalne poti do tarčne lezije. Sistem večinoma ni sinhroniziran s preiskavo, ki jo izvajamo, tako da zahteva dodatnega asistenta, ki sproti prilagaja sliko VBN endoskopski preiskavi.

LITERATURA:

1. Joseph Cicens, Sameer K. Avsarala, Thomas R. Gildea. Navigational bronchoscopy: a guide through history, current use, and developing technology. *J Thorac Dis.* 2020;12(6):3263-3271.
2. Khan KA, Nardelli P, Jaeger A, et al. Navigational Bronchoscopy for Early Lung Cancer: A Road to Therapy. *Adv Ther* 2016;33:580-96.
3. Broncus. Archimedes – Total Lung Access Platform. Accessed 09/29/2019. Available online: <http://www.broncus.com/products/archimedes/>
4. C Xu, Q Yuan, Y Wang, W Wang, C Chi, Q Zhang , L Yu, X Zhang. Usefulness of virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound guided transbronchial lung biopsy for solitary pulmonary nodules *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(7):e14248.
5. S Bae, S Lim, JJ Ahn, Y Jegal, KW Seo, Taehoon Lee et al. Diagnosing peripheral lung lesions using endobronchial ultrasonography with guide sheath: A prospective registry study to assess the effect of virtual bronchoscopic navigation using a computed tomography workstation *Medicine (Baltimore)*. 2020 Apr;99(17):e19870.
6. Herth FJ, Eberhardt R, Sterman D, et al. Bronchoscopic transparenchymal nodule access (BTPNA): first in human trial of a novel procedure for sampling solitary pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70:326-32.

GENETIKA V PULMOLOGIJI

Julij Šelb¹, Matija Rijavec^{1,2}, Peter Korošec¹

1. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; 2. Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani

UVOD

Tehnologija sekvenciranja nove generacije (angl. next generation sequencing, NGS) je privedla do monumentalnih premikov v razumevanju genetskega ozadja številnih bolezni (pri čemer pulmologija ni nobena izjema), saj je omogočila časovno kot tudi cenovno dostopno (1) sekvenciranje tako eksoma (vse protein kodirajoče regije, prisotne v genetskem zapisu posameznika) kot tudi celotnega genoma posameznika. V prispevku se bomo dotaknili možnih genetskih vzrokov pogostih kliničnih znakov, s katerimi se v vsakodnevni praksi sooča specialist pulmolog. Kjer je mogoče, bomo predstavili priporočila, kdaj posameznike z omenjenimi znaki napotiti na obravnavo h kliničnemu genetiku, ki bo ocenil potrebo po izvedbi genetskega testiranja.

EMFIZEM

Emfizem je patološka entiteta s prizadetostjo dihalnih poti, distalno od terminalnih bronhiolov (2). Pri emfizemu pride do stalnega povečanja omenjenih dihalnih poti, ki je posledica uničenja sten dihalnih poti brez znakov fibroze (2), pa tudi do izgube elastičnosti pljučnega parenhima. Najpogostejši dejavnik tveganja za emfizem je kajenje (2). Kljub pomembni in pogosti vlogi kajenja pri nastanku emfizema do 15 % posameznikov z emfizemom v anamnezi nima kajenja (2), kar najverjetneje kaže na tudi pomembno vlogo genetike pri patogenezi nastanka emfizema.

Pomanjkanje alfa-1-antitripsina

Pomanjkanje alfa-1-antitripsina (AAT) je genetska, avtosomno recesivna bolezen, ki je posledica bi-alelnih patogenih različic v genu SERPINA1 (3). Dve najpogostejši patogeni različici, PI*Z (c.1096G>A, p.Glu366Lys) in PI*S (c.863A>T, p.Glu288Val), predstavljata 95 % vseh patogenih različic v genu (4).

Klinično se bolezen manifestira primarno s prizadetostjo pljuč in s prizadetostjo jeter. Patofiziologija pljučne in jetrne prizadetosti je različna. Pri pljučni prizadetosti je v ospredju pomanjkanje serin-proteinazno inhibitorne funkcije proteina AAT (5). Zaradi njenega pomanjkanja pride do motenj v inhibiciji delovanja nevtrofilne elastaze (in ostalih proteinaz), kar privede do poškodbe pljučnega intersticija in posledično emfizema, zlasti pri kadilcih (5). Na drugi strani je jetrna prizadetost posledica akumulacije proteina AAT

v hepatocitih, saj – večinoma v povezavi z različico PI*Z – pride do motenj zlaganja in polimerizacije AAT, ki se zato odlaga v endoplazemskem retikulumu hepatocitov (5).

Pomanjkanje AAT uvrščamo med najpogostejše dedne bolezni pri odraslih (6). Ocenjena razširjenost (prevalenca) genotipa je približno 1/2.000) ter se proti jugu/vzhodu zmanjšuje (7). Glede na geografsko umeščenost razširjenost genotipa PI*ZZ v Sloveniji ocenjujejo na 1/3.500–10.000 (7), razširjenost genotipa PI*SZ pa na približno 1/1.000 (7).

Pomanjkanje AAT je izrazito poddiagnosticirana bolezen, saj je delež posameznikov z genotipom PI*ZZ z diagnozo pomanjkanje AAT približno 5 % (8,9). Med glavnimi vzroki poddiagnosticiranja je predvsem slabo poznavanje bolezni med zdravstvenim osebjem (10).

Čeprav 95 % posameznikov z genotipom PI*ZZ nima formalne diagnoze pomanjkanje AAT, se jih vseeno veliko sooča s posledicami bolezni. Tveganje, da ima bolnik z genotipom PI*ZZ KOPB (RO = 8,8) jetrno cirozo (RO = 7,8), bronhiektazije (RO = 7,3) in/ali astmo (RO = 2), je znatno večje kot v splošni populaciji (8).

Z modifikacijo dejavnikov tveganja (predvsem s prenehanjem kajenja in izogibanjem kronični izpostavljenosti onesnaževalcem v zraku) lahko ob zavedanju diagnoze znatno vplivamo na naravni potek bolezni. S tega stališča je pomen postavitve diagnoze še bolj očiten, saj je breme bolezni zaradi poddiagnosticiranosti visoko tako na ravni posameznika kot tudi na družbenoekonomski ravni (8).

Klinična utemeljitev smiselnosti diagnosticiranja

Identifikacija posameznikov s pomanjkanjem AAT ima poleg pomena pri poznavanju etiologije bolezni (npr. vzroka nastanka KOPB) pomen tudi pri svetovanju družinskim članom. Čeprav se bolezen deduje na avtosomno recesiven način, je zaradi visoke frekvence prenašalcev patogene različice v genu SERPINA1 v splošni populaciji verjetnost več prizadetih posameznikov znotraj iste družine nezanemarljiva. Identifikacija brezsimptomnih (nediagnosticiranih – simptomatskih) sorodnikov z boleznijo je smiselna, saj je modifikacija dejavnikov tveganja, predvsem prenehanje kajenja, ki je najmočnejša določiljivka tveganja za težak potek bolezni, pomembna in je prenehanje kajenja smiselno ne glede na fazo bolezni (11). Zgodnje identificiranje posameznikov s pomanjkanjem AAT (pred adolescenco/v adolescenci) je smiselno, saj se posamezniki, ki se zavedajo, da so nosilci genotipa PI*ZZ in s tem tudi posledic kajenja na njihovo zdravje za začetek kajenja odločajo statistično značilno

redkeje kot posamezniki v splošni populaciji (12).

Vendar ni smiselna zgolj identifikacija posameznikov, pri katerih sta prisotna dva patogena alela v genu SERPINA1, ampak tudi identifikacija prenašalcev zgolj ene patogene različice v genu. Pokazali so, da je pri nosilcih PI*MMZ tveganje jetrne prizadetosti višje kot tveganje v splošni populaciji (13). Prav tako je ob kajenju pri njih kvarni vpliv na parametre pljučne funkcije večji kot pri posameznikih z genotipom PI*MM (14,15). Posameznikom z zgolj eno patogeno različico v genu SERPINA1 tako svetujemo prenehanje kajenja in izogibanje hepatotoksičnim snovem.

Priporočila glede diagnosticiranja

Priporočila pod okriljem fundacije Alfa-1 svetujejo, da (med drugim) testiramo na pomanjkanje AAT: i) vse bolnike s KOPB (ne glede na starost), ii) vse bolnike z nepojasnenimi bronhiektazijami in iii) vse bolnike z nepojasnjeno kronično boleznijo jeter (5). Testiranje vseh bolnikov s KOPB, ne glede na starost, priporočajo tudi smernice Evropskega respiratornega združenja (angl. European Respiratory Society, ERS)(6), ki priporočajo tudi testiranje vseh bolnikov, pri katerih je bila diagnosticirana iv) astma v odraslem obdobju (6).

Tako smernice pod okriljem fundacije Alfa-1 kot tudi smernice ERS priporočajo, da diagnozo postavimo tako z merjenjem koncentracije AAT v serumu kot tudi z genotipizacijo vsaj alelov Z in S v genu SERPINA1 (5,6). Genotipizacija je zlasti pomembna pri identifikaciji sorodnikov, saj se serumska koncentracija AAT med posamezniki z genotipom PI*MMZ in genotipom PI*MM prekriva (5,6). Mejna vrednost serumske koncentracije AAT, do katere je za razlikovanje med PI*MM in ostalimi genotipi smiselna genotipizacija, je vsaj 1,1 g/l (6). Genotipizacija je ob sumu na prisotnost vnetnega procesa v telesu smiselna tudi pri višjih koncentracijah AAT v krvi, saj lahko ob vnetju pride do lažno visoke vrednosti serumske koncentracije (AAT je namreč protein akutne faze).

Patogene različice v genih telomeraznega kompleksa

O telomerah, dolžini telomer in prisotnosti patogenih različic v genih telomeraznega kompleksa (GTK) je več napisanega v podpoglavju o idiopatski pljučni fibrozi. V povezavi emfizema s patogenimi različicami v GTK moramo omeniti le, da resni emfizem lahko sodi v spekter klinične slike, ki je prisotna pri nosilcih patogenih različic v GTK (16). Na patogene različice v GTK moramo torej pomisliti pri posameznikih z resnim emfizemom (GOLD III ali GOLD IV) – ne glede na kadilski status –, ki so mlajši od 65 let (17). Ob prisotnosti družinske oz. osebne anamneze tudi z drugimi elementi klinične slike sindroma kratkih telomer (glej podpoglavje idiopatska pljučna fibroza) pa je sum na mutacijo v

GTK še toliko bolj upravičen (17).

BRONHIEKTAZIJE

Bronhiektacije so stalna razširitev dihalnih poti, ki se klinično kaže predvsem kot nagnjenost k okužbam dihal (18). Razširjenost v Evropi ocenjujejo na približno 1/200–1/2000 prebivalcev (18,19). Pri difuznih bronhiektazijah, pri katerih ne najdemo jasnega vzroka, zlasti pri mlajših posameznikih, obstaja verjetnost, da gre za genetski vzrok (18). Med možna genetska stanja, ki se lahko manifestirajo tudi s klinično sliko bronhiektazij, uvrščamo (predvsem) i) primarne ciliarne diskinezije, ii) imunske pomanjkljivosti in iii) cistično fibrozo.

Primarne ciliarne diskinezije

Primarne ciliarne diskinezije (PCD) predstavljajo do 13 % vseh vzrokov bronhiektazij, ki jih odkrijemo v odraslosti (20). Ocenjena razširjenost PCD v splošni populaciji je približno 1/10.000 prebivalcev (18), a najverjetneje te številke podcenjujejo realno stanje, saj bolezen pogosto spregledamo in je zato tudi ne diagnosticiramo (20).

Bolezen, ki nastane zaradi motenega delovanja cilij in je na molekularni ravni posledica patogenih različic v več kot 45 različnih genih (20), se lahko izrazi že v perinatalnem obdobju. Pri približno polovici posameznikov s PCD (21) se zaradi motenj v organogenezi in/ali migraciji organov manifestira kot kompleksna prirojena srčna napaka in/ali sindrom motenj lateralnosti (npr. Kartagenerjev sindrom) (21). Če pri bolnikih ne pride do omenjenih morfoloških sprememb ali jih ne prepoznamo, večina posameznikov s PCD obiskuje zdravnike zaradi ponavljajočih se okužb dihal (s posledičnim razvojem bronhiektazij), rinosinuzitisov, vnetij srednjega ušesa (z možnimi motnjami sluha) itd. (18). Pomemben klinični znak PCD je tudi neplodnost oz. znižana plodnost, zlasti pri moških (22,23).

Diagnosticiranje PCD v okviru bronhiektazij

PCD so poddiagnosticirana entiteta (20) in veliko bolnikov obišče zdravnika tudi več desetkrat, preden pride do ustrezne diagnoze (24). S kliničnega vidika je pri bolniku z difuznimi bronhiektazijami dobra začetna točka t. i. prilagojeni vprašalnik PICARD (angl. Primary Ciliary Dyskinesia). Vrednost prilagojenega vprašalnika PICARD 2 točki ali več (25) pri odraslem posamezniku z difuznimi bronhiektazijami ima 100-odstotno občutljivost in 89-odstotno specifičnost za postavitev diagnoze PCD (25). Prilagojeni vprašalnik PICARD obsega naslednja vprašanja (točke) (25):

- motnje lateralnosti (4 točke);

- prisotnost neonatalnega respiratornega distresa (2 točki) – vključuje anamnezo kakršnih koli respiratornih nenormalnosti/motenj v neonatalnem obdobju;
- prirojena srčna napaka (2 točki);
- kronični rinosinuzitis (1 točka);
- kronična vnetja srednjega ušesa oz. težave s sluhom (1 točka).

Poleg visokega rezultata pri točkovanju na prilagojenem vprašalniku PICARD, sum na prisotnost PCD dodatno poveča še nizek rezultat nosnega NO testiranja (manj kot 77 nl/min) (25,26). Pri postavitvi diagnoze si lahko pomagamo tudi z elektronskim mikroskopiranjem (morfološko analizo cilij) in analizo ciliarne dismotilnosti (visoko-resolucijska videomikroskopija) (18). Poudariti moramo, da ima približno 30 % posameznikov s PCD normalno elektronskomikroskopsko ultrastrukturo cilij (18,27,28). Tako izvedba testiranja nosnega NO kot tudi elektronsko mikroskopiranje/visokoresolucijska videomikroskopija so preiskave, ki so navadno omejene na specializirane centre in zato slabše dostopne (18).

Zaradi opisanih omejitev je pri močnem kliničnem sumu na PCD (prisotnost difuznih bronhiektazij in pozitiven presejalni rezultat na vprašalniku PICARD) običajno naslednji diagnostični korak genetsko testiranje (18). Ostale opisane diagnostične modalnosti, vključno z oceno motilnosti semenčic pri moških, pridejo na vrsto, če z genetskim testiranjem ne odkrijemo patogenih različic v genih, ki so povezani s klinično sliko PCD (18).

Imunske pomanjkljivosti

Najpogostejša entiteta imunskih pomanjkljivosti, ki je povezana z bronhiektazijami, je t.i. CVID (angl. common variable immune deficiency) (18). CVID je skupina bolezni, za katere so značilne znižane vrednosti serumskih protiteles (IgG, IgA in/ali IgM) skupaj z znižano sposobnostjo produkcije protiteles po antigenski spodbudi. Diagnozo CVID postavimo po izključitvi ostalih možnih vzrokov hipogamaglobulinemije (18,29). Pojavnost CVID je približno 1/25.000 posameznikov (29), a so lahko vzrok difuznih bronhiektazij tudi ostale, bolj redke primarne imunske pomanjkljivosti (pomanjkanje naravnih celic ubijalk, pomanjkanje specifičnega podtipa protiteles IgG, pomanjkanje protiteles IgA, avtosomno dominantni sindrom hiper-IgE, Goodov sindrom itd.) in ne le CVID (18).

Pri posameznikih, ki trpijo za CVID (in ostalimi imunskimi pomanjkljivostmi), so v klinični sliki prisotne ponavljajoče se okužbe, kar je najverjetneje tudi mehanizem (kronično vnetje/kronične okužbe) nastanka bronhiektazij (18).

Diagnosticiranje imunskih pomanjkljivosti v kontekstu bronhiektazij

Ker je CVID daleč najpogostejša podskupina imunskih pomanjkljivosti v odraslosti (30), moramo v kontekstu obravnave odraslega posameznika z bronhiektazijami bolnika diagnostično oceniti predvsem glede prisotnosti CVID. CVID je nadentiteta različnih bolezenskih stanj, ki se kažejo z znižano ravniyo protiteles in z nezadostno tvorbo protiteles kot odgovor na antigensko spodbudo (18). (Tipična) laboratorijska slika pri odraslih posameznikih s CVID obsega (31):

- močno znižane vrednosti protiteles IgG ($< 4,5$ g/l; referenčne vrednosti: 7–18 g/l),
- odsotne/močno znižane vrednosti protiteles IgA (referenčne vrednosti: 0,7–3,5 g/l),
- normalne/blago znižane vrednosti protiteles IgM (referenčne vrednosti: 0,4–2,6 g/l), redko (v slučaju motenj IgM-preklopa (hiper-IgM sindrom)) lahko pride do povišanih ravni protiteles IgM.

Pred postavitvijo diagnoze CVID moramo izključiti ostale vzroke hipogamaglobulinemije (18):

- povečana izguba imunoglobulinov (npr. v urinu itd.);
- zdravila (rituksimab, glukokortikoidi itd.);
- maligna stanja (kronična limfocitna levkemija, limfom itd.)

Če je prisotno zgolj pomanjkanje protiteles IgG, moramo pomisliti na možnost izoliranega pomanjkanja IgG. Zato opravimo merjenje različnih podrazredov IgG, in sicer (v oklepajih so referenčne vrednosti za odraslo populacijo v g/l): i) IgG1 (4,8–9,5); ii) IgG2 (1,1–6,9); iii) IgG3 (0,3–0,8); iv) IgG4 (0,2–1,1) (31).

Pri mejno oz. blago znižanih vrednosti celokupnih IgG je smiselno merjenje odziva IgG na cepljenje s proteinskim cepivom (npr. cepljenje proti tetanusu, difteriji itd.), pri čemer moramo oceniti odziv na vsaj dve cepivi (18,31). Upoštevam pravilo »4 v 4«, ki pomeni, da je v štirih tednih po cepljenju prišlo do vsaj štirikratnega porasta titra protiteles proti cepivu; pozitiven protitelesni odziv na cepljenje govori proti diagnozi CVID (18,31).

Po prepoznanju imunotipa, ki je kaže na CVID (nizki IgG in ostali Ig-podtipi in/ali zmanjšan/odsoten odziv IgG na cepivo), moramo posameznika s sumom na CVID poslati na pregled h kliničnemu imunologu, ki bo opravil ostale imunološke preiskave (T-celična funkcija, B-celični podtipi itd.) in tudi indiciral genetsko testiranje (18,30).

Cistična fibroza

Cistična fibroza je avtosomna recesivna bolezen, ki je posledica patogenih različic v genu CFTR. Je ena najpogostejših genetskih bolezní med Kavkazijci z ocenjeno pojavnostjo približno 1/2000–1/2500 živih rojstev (32). Čeprav je zaradi univerzalnega presejanja novorojenčkov vse manj posameznikov s cistično fibrozo nediagnosticiranih (18), moramo pri bolnikih z difuznimi bronhiektazijami pomisliti na cistično fibrozo.

Difuzne bronhiektazije so t. i. atipični načini klinične predstavitve bolezní (33). Prvi diagnostični korak je običajno genetska preiskava najpogostejših patogenih različic v genu CFTR glede na populacijo, iz katere prihaja bolnik (33). Glede na rezultate prvotnega testiranja (pregleda najpogostejših patogenih različic v populaciji) ter glede na utemeljenost suma v diagnozo cistična fibroza, nadaljujemo z diagnostičnimi koraki, med katere sodi iskanje redkejših patogenih različic v genu CFTR itn. (33).

Pri posamezniku z difuznimi bronhiektazijami mora prisotnost ene patogene različice v genu CFTR (prenašalstvo), ki je bila odkrita ob pregledu pogostih mutacij v tem genu, spodbuditi razmišljanje o nadaljnjih diagnostičnih korakih z namenom iskanja druge (redke) patogene različice (33). Kljub temu moramo poudariti, da tudi zgolj prenašalstvo, prisotnost le ene patogene različice v genu CFTR, močno poveča tveganje bronhiektazij v primerjavi s tveganjem v splošni populaciji (RO = 5,6) (34).

Pomanjkanje AAT

O pomanjkanju AAT smo obširneje pisali že v poglavju o emfizemu, a ga moramo omeniti tudi kot genetski vzrok bronhiektazij. Klinično očitne bronhiektazije naj bi bile prisotne pri približno 27 % bolnikov (2) s pomanjkanjem AAT. Po nekaterih podatkih naj bi bile bronhiektazije vidne na posnetkih CT pri do 90 % vseh bolnikov s pomanjkanjem AAT (35). Posamezniki s pomanjkanjem AAT imajo v primerjavi s splošno populacijo tudi močno povišano tveganje (RO = 7,3) za bronhiektazije (8).

IDIOPATSKA PLJUČNA FIBROZA

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) predstavlja 20–50 % vseh intersticijskih pljučnih bolezní (IPB) in je najpogostejši vzrok idiopatskih intersticijskih pljučnic, podskupine IPB neznanega vzroka (36). Navadno prizadene starejše posameznike. Pri starejših od 65 let pojavnost ocenjujejo na približno 94/100.000 ljudi-let (37). Srednje preživetje po diagnozi ocenjujejo na 2,5–3,5 let (38), a je klinični potek bolezní variabilen (38).

Genetski dejavniki

Pogoste različice

Definicija pogostih (genetskih) različic se med avtorji razlikuje. Nekateri avtorji menijo, da so to različice, ki se nahajajo pogostejše kot v 5 % populacije, drugi, da gre za različice, ki se nahajajo pri več kot 1 % populacije (39). Zaradi pogostosti je njihov doprinos k nastanku bolezni/stanja majhen in se zato smatrajo kot dejavniki tveganja za določeno bolezen/stanje (saj povečajo tveganje razvoja bolezni oz. stanja, ni pa njihova prisotnost zagotovilo, da bo do bolezni/stanja dejansko prišlo). Tak dejavnik tveganja za IPF je prisotnost polimorfizma rs35705950 v promotorju gena MUC5B (40). Ta polimorfizem poveča proizvodnjo proteina MUC5B (ena izmed glavnih komponent respiratornega mukusa), kar je najverjetneje povezano z nastankom IPF (39). Vendar sam polimorfizem rs35705950 za razvoj IPF ni niti potreben (približno 60 % posameznikov z IPF nima polimorfizma rs35705950) niti zadosten (približno 10 % normalne populacije je nosilec rs35705950) dejavnik (39).

Redke (patogene) različice

Definicija frekvence redkih različic prav tako ni uniformna in se med avtorji razlikuje (39). Nekateri zagovarjajo, da je pojavnost redkih različic manj kot 1 %, spet drugi, da se pojavljajo redkeje kot v 0,1 % populacije (39). Pri redkih različicah moramo razlikovati med redkimi različicami, ki so redke zgolj na osnovi populacijske frekvence, in redkimi (patogenimi) različicami – to je različicami, ki so redke in tudi vzročne za pojav bolezni. Med redke vzročne različice pri IPF uvrščamo predvsem patogene različice v genih telomeraznega kompleksa (GTK).

Telomere, telomerazni kompleks in GTK

Telomere so zaščitni DNK-proteinski kompleksi, ki se nahajajo na koncih kromosomov v evkariontskih celicah. Telomerno zaporedje je sestavljeno iz ponovitev DNK, ki so navadno bogate z nukleotidom gvanin (zaporedje TTAGGGn pri ljudeh in ostalih vretenčarjih) (41).

Med deljenjem celic pride do napredujočega krajšanja telomernih zaporedij na koncih kromosomov, saj DNK-polimeraza ne more opraviti podvojitve genetskega materiala popolnoma do njihovih koncev (42). Telomerazni kompleks zmanjša učinek krajšanja telomer ob delitvi, a s staranjem zaradi tesnega uravnavanja aktivnosti telomeraznega kompleksa vseeno pride do neto krajšanja telomernih zaporedij (42). Ko kratkost telomer preseže določeno kritično dolžino, pride do celičnega odgovora, ki vodi v apoptozo.

Pri bolnikih s patogenimi različicami v GTK je mehanizem vzdrževanja zadostne dolžine telomer moten, kar privede do hitrejšega krajšanja telomer kot v splošni populaciji, in se kaže s sindromom kratkih telomer (SKT). Klinična slika SKT je odvisna od starosti in gena telomeraznega kompleksa (večinoma je patogeneza avtosomno dominantna), v katerem se nahaja vzročna patogena različica, in je podvržena genetski anticipaciji (42). Ne glede na vse je najpogostejši fenotip SKT idiopatska pljučna fibroza.

Pogostost patogenih različic v GTK pri IPF

Po podatkih starejših raziskav – pred obdobjem NGS (angl. Next Generation Sequencing) – so vzročne različice (večinoma v GTK) ugotovili pri približno 10 % bolnikov z družinsko obliko (I)PF (vsaj dva sorodnika z idiopatsko intersticijsko pljučnico v prvem kolenu) in pri približno 2 % bolnikov s sporadično obliko (I)PF (43). Po drugi strani so v dveh novejših raziskavah (44,45) na vzorcu več kot 1.700 bolnikov z IPF ugotovili, da so vzročne različice (v GTK) prisotne pri 24,2 % bolnikov z družinsko obliko IPF (44) in pri 9–11,3 % bolnikov s sporadično obliko IPF (44,45).

V nekaterih kliničnih kontekstih je 10-odstotna predtestna verjetnost, da ugotovimo prisotnost patogene različice v genu(-ih), ki povzroča določeno bolezen/stanje, tista stopnja predtestne verjetnosti, pri kateri je testiranje tega gena(-ov) za prisotnost patogenih različic upravičeno (46). Ob upoštevanju teh priporočil in razširjenosti patogenih različic v GTK pri bolnikih z IPF je smiselno razmisliti o genetskem testiranju pri vseh bolnikih s prisotnostjo IPF (ne glede na družinsko anamnezo). Dodaten argument za genetsko testiranje (pri bolniku z IPF) je prisotnost simptomov oz. znakov SKT v osebni/družinski anamnezi, in sicer (47):

- prezgodnje sivenje (pomembna osivelost pred 30. letom starosti);
- intersticijska bolezen pljuč v družini;
- prisotnost kriptogene jetrne ciroze pri posamezniku/v družini;
- prisotnost aplastične anemije pri posamezniku/v družini;
- prisotnost mielodisplazije/levkemije pri posamezniku/v družini.

Klinična utemeljitev smiselnosti iskanja patogenih različic v GTK pri bolnikih z IPF

Če pri posamezniku z IPF ugotovimo patogeno različico v GTK, to vpliva na njegovo obravnavo oz. obravnavo družine:

- reprodukativna obravnavo – poznavanje vzročne različice nudi možnost prenatalnega genetskega diagnosticiranja (pri posamezniku/

družinskih
članih) (43);

- obravnava potomcev glede na možnost genetske anticipacije (družine s SKT kažejo znake genetske anticipacije – zgodnejši in resnejši nastop bolezni v kasnejših generacijah) (42), saj posamezniki od staršev (lahko) podedujejo tako patogeno različico v GTK kot tudi kratke telomere, prisotne na semenčicah/jajčecih. V tem primeru torej okvarjeni encim deluje na okvarjenem substratu, kar privede do bolj zgodnjega nastopa bolezni. Poleg zgodnejšega nastopa bolezni v kasnejših generacijah pride tudi do spremembe v prizadetosti tkiv. Od počasi delečih se tkiv, katerih prizadetost se kaže kot bolezen v starejših generacijah (npr. pljučna fibroza), bolezen napreduje na hitro deleča se tkiva, katerih prizadetost se kaže v mlajših generacijah (npr. odpoved kostnega mozga) (42). Zato se moramo pri obravnavi potomcev bolnikov z IPF v kontekstu SKT osredotočati na težave, povezane tudi z drugimi tkivi (npr. kostni mozeg, jetra), in ne le na težave s pljuči.
- obravnava bolnika:
 - če pri bolniku z IPF, ki ima patogeno različico v GTK, pride do presaditve pljuč, moramo po presaditvi prilagoditi imunosupresivno zdravljenje (48,49);
 - prisotnost/odsotnost patogenih različic v GTK lahko vpliva na izbiro zdravljenja pri bolnikih z IPF (50).

OSTALO

Na genetske vzroke moramo pomisliti tudi pri nekaterih drugih kliničnih konstelacijah:

- emfizem/spontani pnevmotoraksi (zgodnji), zlasti, če je v anamnezi/družinski anamnezi prisoten rak ledvic in/ali fibrofolikulomi (Birt-Hogg-Dubéjev sindrom) (51);
- pljučna fibroza in okulokutani albinizem ob možni imunski pomanjkljivosti in nagnjenosti h krvavitvam (Hermansky Pudlakov sindrom) (52);
- limfangioleiomiomatoza – iščemo ostale simptome oz. znake tuberozne skleroze (53), ki pri bolniku dodatno utrdijo sum na prisotnost tuberozne skleroze.

ZAKLJUČKI

Že prej, predvsem pa v zadnjem času sta se z razmahom tehnologije sekvenciranja nove generacije vloga genetike in genetika v obravnavi odraslih bolnikov s pljučnimi boleznimi močno razmahnila. V prispevku smo našli zgolj

najpogostejše klinične situacije v pulmologiji odraslih, pri katerih moramo pomisliti na genetsko etiologijo bolezni. Glede na število raziskav, ki potekajo na omenjenem področju, bo povezav med geni in kliničnimi fenotipi vse več, vloga genetike pa vedno bolj pomembna.

LITERATURA

1. Van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends in Genetics* 2014;30:418–26.
2. Pahal P, Avula A, Sharma S. Emphysema. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Dosegljivo 04.10.2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482217/>.
3. Long GL, Chandra T, Woo SL, Davie EW, Kurachi K. Complete sequence of the cDNA for human alpha 1-antitrypsin and the gene for the S variant. *Biochemistry* 1984;23:4828–37.
4. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. 2006 Oct 27 [Updated 2020 May 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews®*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2020. Dosegljivo 04.10.2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/>.
5. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016;3:668–82.
6. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017;50.
7. Blanco I. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of 1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Resp J* 2006;27:77–84.
8. Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, et al. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J* 2020;56.
9. Barrecheguren M, Monteagudo M, Simonet P, et al. Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: a population-based study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:999–1004.
10. Taliercio RM, Chatburn RL, Stoller JK. Knowledge of alpha-1 antitrypsin deficiency among internal medicine house officers and respiratory therapists: results of a survey. *Respir Care* 2010;55:322–7.
11. O'Brien ME, Pennycooke K, Carroll TP, et al. The impact of smoke exposure on the clinical phenotype of alpha-1 antitrypsin deficiency in Ireland: exploiting a national registry to understand a rare disease. *COPD* 2015;12:Suppl 1:2–9.
12. Thelin T, Sveger T, McNeil TF. Primary prevention in a high-risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency (Atd). *Acta Paediatr* 1996;85:1207–12.
13. Hakim A, Moll M, Qiao D, et al. Heterozygosity of the alpha 1 antitrypsin pi*z allele and risk of liver disease. *Hepatol Commun* 2021;5:1348–61.
14. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:419–27.

15. Al Ashry HS, Strange C. COPD in individuals with the PiMZ alpha-1 antitrypsin genotype. *Eur Respir Rev* 2017;26(146).
16. Stanley SE, Chen JLL, Podlevsky JD, et al. Telomerase mutations in smokers with severe emphysema. *J Clin Invest* 2015;125:563–70.
17. Stanley SE, Merck SJ, Armanios M. Telomerase and the genetics of emphysema susceptibility. Implications for pathogenesis paradigms and patient care. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:Suppl 5:S447–S451.
18. Chan ED, Wooten WI, Hsieh EWY, et al. Diagnostic evaluation of bronchiectasis. *Respiratory Medicine*: X 2019;1:100006.
19. Contarini M, Shoemark A, Rademacher J, et al. Why, when and how to investigate primary ciliary dyskinesia in adult patients with bronchiectasis. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13Suppl 1:26.
20. Shoemark A, Harman K. Primary ciliary dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med* 2021;42:537–48.
21. Kennedy MP, Omran H, Leigh MW, et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation* 2007;115:2814–21.
22. Sironen A, Shoemark A, Patel M, Loebinger MR, Mitchison HM. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. *Cell Mol Life Sci* 2020;77:2029–48.
23. Vanaken GJ, Bassinet L, Boon M, et al. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype–gene association. *Eur Respir J* 2017;50:1700314.
24. Behan L, Dunn Galvin A, Rubbo B, et al. Diagnosing primary ciliary dyskinesia: an international patient perspective. *Eur Respir J* 2016;48:1096–107.
25. Rademacher J, Buck A, Schwerk N, et al. Nasal nitric oxide measurement and a modified picard score for the screening of primary ciliary dyskinesia in adults with bronchiectasis. *Pneumologie* 2017;71:543–8.
26. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. An official american thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:e24–e39.
27. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:913–22.
28. Horani A, Ferkol TW, Dutcher SK, Brody SL. Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Respir Rev* 2016;18:18–24.
29. Ameratunga R, Woon S-T, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (Cvid), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2013;174:203–11.
30. Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature* 2020;583:90–5.
31. Kumar Y, Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:959–77.
32. Doherty RA. National Institutes of Health consensus development conference statement on genetic testing for cystic fibrosis. *J Med Screen* 1997;4:179–80.
33. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, et al. Best practice guidelines for molecular

- genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009;17:51–65.
34. Miller AC, Comellas AP, Hornick DB, et al. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(3):1621–1627.
 35. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1215–1221
 36. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, natural history, phenotypes. *Med Sci (Basel)* 2018;6:E110.
 37. Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566–72.
 38. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:431–40.
 39. Saint Pierre A, Genin E. How important are rare variants in common disease? *Brief Funct Genomics* 2014;13:353–61.
 40. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;364:1503–1512.
 41. Chan SRWL, Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004;359:109–21.
 42. Stanley SE, Armanios M. The short and long telomere syndromes: paired paradigms for molecular medicine. *Curr Opin Genet Dev* 2015;33:1–9.
 43. Talbert JL, Schwartz DA. Pulmonary Fibrosis, Familial. 2005 Jan 21 [Updated 2015 Mar 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2020. Dosegljivo 10.10.2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1230/>.
 44. Petrovski S, Todd JL, Durheim MT, et al. An exome sequencing study to assess the role of rare genetic variation in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:82–93.
 45. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med* 2018;6:603–614.
 46. Dosegljivo 04.10.2021 na URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/Recommendations#genetic-testing>.
 47. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, et al. Genetic evaluation and testing of patients and families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1423–8.
 48. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2014;44:178–87.
 49. Courtwright AM, El-Chemaly S. Telomeres in interstitial lung disease: the short and the long of it. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:175–81.
 50. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med* 2016;374:1922–31.
 51. Gupta N, Sunwoo BY, Klotloff RM. Birt-hogg-dubé syndrome. *Clin Chest Med*

2016;37:475–86.

52. Huizing M, Malicdan MCV, Gochuico BR, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. 2000 Jul 24 [Updated 2021 Mar 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. GeneReviews®. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2021. Dosegljivo 10.10.2021 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>.
53. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, et al. Tuberous Sclerosis Complex. 1999 Jul 13 [Updated 2020 Apr 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. GeneReviews®. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2021. Dosegljivo 10.10.2021 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>.

ZDRAVLJENJE MDR-TB Z BEDAKILINOM

Petra Svetina, Univerzitetna klinika Golnik

Pojavljanje rezistentnih oblik tuberkuloze v svetu, predvsem v zadnjih letih, je eden od pomembnih vzrokov za slabši uspeh eliminacije te bolezni. Rezistentni sevi *M. tuberculosis* povzročajo bolezen neobčutljivo na rifampicin (RR-TB) ali neobčutljivo na izoniazid in rifampicin (MDR-TB), lahko celo neobčutljive na večino protituberkuloznih zdravil (XDR-TB). Te oblike tuberkuloze se težje zdravijo in ozdravijo, zdravljenje je daljše in poteka pogosto s številnimi stranskimi učinki protituberkuloznih zdravil in interakcijami protituberkuloznih zdravil z ostalimi zdravili, kar vpliva na slabše sodelovanje bolnikov in pogosto vodi v predčasno (samovoljno ali zdravstveno indicirano) prenehanje s prejetjem določenih protituberkuloznih zdravil, posledično nezaključenim zdravljenjem tuberkuloze in večjo umrljivostjo kot pri senzitivni obliki bolezni. V svetu v zadnjih letih predstavljata RR-TB in MDR-TB do pol milijona na novo odkritih primerov TB, večina teh bolnikov je iz podsaharske Afrike in Azije, vse več tudi iz Evrope (Baltske države in V del Evrope). Rezistentne oblike TB so pogostejše pri osebah, ki so se že zdravile zaradi TB in je bilo zdravljenje neuspešno zaradi neustreznega zdravljenja (nepravilna kombinacija zdravil, zdravljenje ni trajalo dovolj dolgo, sočasno uživanje alkohola ali drog), stika z osebami z rezistentnimi oblikami TB ali pri osebah okuženih z virusom HIV. Zdravljenje rezistentnih oblik s »starejšim« daljšim režimom zdravljenja zahteva sočasno uporabo več protituberkuloznih zdravil hkrati (v začetni fazi 5 do 6 zdravil hkrati) in dlje časa (vsaj 18 mesecev, večinoma 24 mesecev, lahko tudi do 36 mesecev). Novejši režimi zdravljenja rezistentnih oblik so časovno krajši, morajo pa vsebovati novejša protituberkulozna zdravila (npr.: bedakilin, delamanid).

Bedakilin (Bedaquiline) je novejše protituberkulozno zdravilo, ki se uporablja kot del sheme zdravljenja MDR-TB, pri odraslih in mladostnikih. Bedakilin je diarilkinolin in ima baktericiden učinek na *M. tuberculosis* (specifično zavira mikobakterijsko ATP-sintazo). Uporablja se v shemah z najmanj tremi protituberkuloznimi zdravili, na katere je sev *M. tuberculosis* dokazano občutljiv, zato je pred uvedbo tega zdravila nujen test občutljivosti za protituberkulozna zdravila (DTS I. reda in II. ter III. reda). Izjemoma se zdravilo uvede brez testov občutljivosti za II. oz. III. red, v tem primeru je potrebno v shemo še dodati kombinacijo štiri ali več protituberkuloznih zdravil. Shema zdravljenja z zdravilom bedakilin vključuje začetni del, ki vključuje ostala protituberkulozna zdravila in bedakilin in traja 24 tednov, nato se zdravljenje nadaljuje samo z ostalimi protituberkuloznimi zdravili. Izjemoma traja začetni del zdravljenja več kot 24 tednov (XDR-TB). Zdravilo bedakilin se jemlje oralno,

enkrat dnevno. Med stranskimi učinki so pogosto slabost, glavobol, artralgie, bruhanje, omotičnost in mialgije. Lahko se pojavi zvišanje jetrne transaminaz ali podaljšanje QT intervala, zato je ob rednih laboratorijskih kontrolah krvi potrebno tudi redno spremljanje QT intervala v EKG. Zaradi tega je potrebna previdnost pri sočasnem predpisovanju bedakilina z zdravili z znanim tveganjem za podaljšanje intervala QT (pogoste kontrole EKG in lab. kontrole elektrolitov).

Kljub pogostejšim kontrolam, je zdravljenje MDR-TB z bedakilinom bolnikom zaradi krajše sheme zdravljenja, bolj prijazno, saj praviloma skrajša čas hospitalnega zdravljenja in samo trajanja zdravljenja MDR-TB.

V predavanju bo predstavljen primer bolnice z MDR-TB, ki je bila v Sloveniji prva zdravljenja z bedakilinom.

OBRAVNAVA BOLNIKOV S PRIZADETOSTJO PLJUČNEGA INTERSTICIJA V SKLOPU SISTEMSKIH VEZIVNO-TKIVNIH BOLEZNI (POGLED PULMOLOGA)

Katarina Osolnik; Univerzitetna klinika Golniki

Na področju intersticijskih pljučnih bolezni (IPB) je multidisciplinarna obravnava že več kot deset let zlati standard obravnave bolnikov. Pod multidisciplinarno obravnavo razumemo združevanje kliničnih, funkcionalnih, radioloških in patoloških ugotovkov.

Pri prizadetosti pljučnega intersticija v sklopu sistemskih vezivno-tkivnih bolezni se tem podatkom pridružijo še revmatološki izvidi in revmatologi kot pomemben člen pri postavitvi diagnoze, zdravljenju in vodenju bolnikov, ki glede na veliko različnih možnosti prizadetosti posameznih kompartmentov pljuč, predstavlja pred odgovorne zdravnike velik izziv. Mednarodno sprejetega soglasja glede obravnave še ni.

Z oči pulmologa je multidisciplinarna obravnava še posebej pomembna v primerih, ko sistemska-vezivnotkivna bolezen še ni diagnosticirana (ne zadošča vsem strogim revmatološkim kriterijem), je pa, glede na pulmološke ugotovke, možna. (1) Seveda mnenje multidisciplinarnega konzilija ne pomeni postavitve diagnoze sistemske- vezivnotkivne bolezni.

Pri bolnikih z že postavljeno diagnozo sistemske vezivno tkivne bolezni moramo pulmologi upoštevati pogosto, poleg prizadetosti pljučnega intersticija, prisotno patologijo v pljučnem žilju, restriktivne motnje ventilacije zaradi prizadete miškulature in prizadetost dihalnih poti, kar vse ima vpliv na simptomatiko in meritve pljučne funkcije. Skupaj s slikovno diagnostiko -visokoločljivostni CT (HRCT) vse prej navedeno upoštevamo tudi pri odločitvah o resnosti bolezni, njeni prognozi in ugotavljanju napredovanja bolezni.

Multidisciplinarna obravnava omogoča tudi skupno z revmatologi odločanje glede uvedbe in načina zdravljenja ter spremljanje učinkovitosti predpisane terapije. (1)

Po postavitvi diagnoze vnetne revmatične bolezni je potrebno pridobiti natančne anamnestične podatke o morebitnih respiratornih simptomih, opraviti klinični pregled in rentgensko sliko pljuč ter izmeriti pljučno funkcijo z DLCO.

V primerih prisotnosti inspiratornih pokov nad pljuči, poleg pregledne slike pljuč v dveh projekcijah, spirometrije z meritvijo DLCO in 6-minutnega testa hoje, v izhodišču opravimo tudi HRCT pljuč za opredelitev vzorca in obsega

prizadetosti pljučnega intersticija.

Zgoraj navedene preiskave imajo pomen za sledenje bolnikov, ki je v primeru ugotovljene patologije na pljučih, potem skupno: revmatolog in pulmolog.

Ključno je ugotoviti, kdaj bolezen na pljučih napreduje, ker je od tega odvisen način zdravljenja: v primeru napredovanja fibroze, poleg protivnetne tudi uvedba protifibrotične terapije. Vedno bolj se uveljavlja namreč mnenje, da je pri vseh napredujočih fibrozirajočih intersticijskih boleznih v osnovi podoben patobiološki mehanizem. (2) O napredovanju intersticijske prizadetosti pljuč lahko govorimo le, če imamo na voljo izhodščne podatke.

Napredujočo fibrozirajočo intersticijsko pljučno bolezen opredeljujejo znotraj 12 mesecev (1,3):

- relativno zmanjšanje forsirane vitalne kapacitete (FVC) ≥ 10 % predvidene,
- relativno zmanjšanje difuzijske kapacitete za ogljikov monoksid (DLCO) ≥ 15 % predvidene,
- relativno zmanjšanje FVC ≥ 5 – <10 % ali DLCO < 15 % predvidene ob poslabšanju simptomatike s strani dihal,
- relativno zmanjšanje FVC ≥ 5 – <10 % ali DLCO < 15 % predvidene in povečanje obsega fibroze na HRCT pljuč,
- kombinacija poslabšanje simptomov in povečanja obsega fibroze na HRCT pljuč.

Glavni namen zdravljenja s protifibrotično terapijo je upočasnitev napredovanja bolezni in preprečevanje akutnih poslabšanj. S protifibrotično terapijo pridobivamo tudi čas do možne presaditve pljuč.

V primerih suma na akutno poslabšanje (AE) kronične progresivne fibrozirajoče intersticijske pljučne prizadetosti je potrebna takojšnja napotitev k pulmologu, najbolje v ustanovo, kjer je dosegljiv HRCT in po potrebi tudi invazivna diagnostika, ki je včasih potrebna za izključevanje ali potrditev akutne okužbe kot možnega vzroka AE pri bolnikih, ki so zaradi predpisane terapije največkrat tudi pomembno imunokompromitirani. V diferencialno diagnostičnem razmišljanju ne smemo pozabiti tudi na možne stranske učinke predpisane terapije npr: preobčutljivostne pnevmonitise. AE so lahko posledica pljučnice ali virusnih okužb (tudi COVID-19).

Glede na razvejanost in dostopnost pulmološke mreže menim, da smo pulmologi v Sloveniji, v primernem času in na vseh nivojih, dosegljivi za s strani revmatologov indicirane preglede. V Sloveniji smo se dogovorili, da protifibrotično zdravljenje tudi pri bolnikih z vnetno sistemsko

vezivnotkivno boleznijo in revmatoidnem artritisu, po predhodni obravnavi na multidisciplinarnem konziliju, uvede pulmolog v terciarnem centru. Bolnike z uvedeno protifibrotično terapijo spremljajo pulmologi v centrih, kjer se zdravijo tudi bolniki z drugimi napredujočimi fibrozirajočimi intersticijskimi boleznimi.

LITERATURA

1. Wells A, Denton CP. Pulmonary complications of connective tissue disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40: 145–6.
2. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018; 51(5):1800692
3. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019;20:57.

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA: GRANULOMATOZA

Mojca Bizjak, dr.med., prim. Katarina Osolnik, dr.med. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

PRIMER

Predstavljamo 56-letnega gospoda z znanim kroničnim pankreatitisom, ki je bil zaradi na CT ugotovljene abdominalne limfadenopatije hospitaliziran na gastroenterološkem oddelku jeseni 2020. Ob zaključku tamkajšnje hospitalizacije izstopajo:

- generalizirana limfadenopatija po PET CT z dokazanim granulomskim vnetjem ingvinalne bezgavke,
- anasarka kot posledica konstriktivnega perikarditisa s kardialno rekompensacijo po diuretični terapiji in fibrozirajoč plevritis,
- z biopsijo jeter dokazani epitelioidni granulomi, kjer specialna barvanja niso pokazala prisotnosti bakterij, gliv, mikobakterij.

Ob premestitvi na Kliniko Golnik je bila z veliko verjetnostjo izključena diagnoza tuberkuloze, imunoserološke preiskave v smeri sistemskih bolezni veziva so bile negativne. Decembra 2020 je bilo sklenjeno, da gre verjetno za histološko potrjeno sarkoidozo s prizadetostjo jeter in limfadenopatijo (ACE negativen, hitotriozidaza 624 (normalno do 65 nmol/mL), normalen kalcij v 24-urnem urinu). Prejel je terapijo z metilprednizolonom. Kljub protivnetni terapiji ni prišlo do izboljšanja, še naprej je bila prisotna splošna oslabelost, hujšanje, občasno povišana sistemska vnetna aktivnost. Ponovljen PET CT je pokazal fokalno kopičenje v levem zgornjem pljučnem režnju, vnetno kopičenje v celotnem črevesju, že od prej znano aseptično nekrozo kolka levo in limfadenopatijo. V ponovljeni bronhoskopiji nismo dokazali morebitne bakterijske okužbe, bronhoalveolarni izpirki so bili ponovno negativni na M. tuberculosis. V oktobru 2021 je bil gospod ponovno sprejet na Kliniko Golnik zaradi povišanih sistemskih parametrov vnetja. Ugotavljali smo pljučnico povzročeno s Pneumocystis carinii in absces desne ledvice, okužba je bila sanirana z antibiotično terapijo. V iskanju diagnoze, ki bi zajela vse pacientove težave, se je utrnila ideja, da gre lahko za Mb. Whipple. Diagnoza je bila postavljena na podlagi pozitivnega PCR iz sline in iz blata. Naknadno je bila opravljena revizija histoloških preparatov (ingvinalna bezgavka in jetra), ki je pokazala PAS pozitivne bakterije.

NAUK

- v diferencialni diagnostiki konstriktivnega perikarditisa in fibrozirajočega plevritisa moramo iskati predvsem okužbe in sistemske bolezni veziva;
- tudi v sklopu sarkoidoze je ekstremno redko možen konstriktivni perikarditis;
- plevroperikardialna prizadetost je pogosta pri Whipplovi bolezni, vendar je redko vodilni simptom. Zdravljenje je prolongirana antibiotična terapija in v tem primeru tudi kirurška perikardiektomija.

SEKUNDARNI SRČNI ZASTOJ OB NENADNEM POSLABŠANJU KOPB

Saša Rink, dr. med., dr. Simona Kržišnik Zorman, dr. med.

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, UKC Ljubljana

UVOD

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je diagnoza, s katero se pulmologi vsakodnevno srečujemo, predvsem ko gre bolnike s poslabšanji, ta pa so običajno posledica okužbe. Le redko se zgodi, da brez pridružene okužbe pride do nenadnega in tako hudega poslabšanja, da je zaradi sekundarnega srčnega zastoja potrebna reanimacija. Izkazalo se je, da je v teh primerih za razjasnitev vzroka poslabšanja ključnega pomena natančna anamneza.

KLINIČNI PRIMER

886-letni gospod je bil na KOIIM sprejet po uspešni reanimaciji na terenu zaradi sekundarnega srčnega zastoja ob akutnem poslabšanju KOPB. V osnovi je bil gospod pred tem še pokreten in samostojen pri vsakodnevni aktivnosti, imel je hiperlipidemijo, zdravljen je bil zaradi benigne stenoze papile Vateri, zaradi urotelnega karcinoma in karcinoma prostate pa je imel pred desetimi leti opravljeno cistoprostatektomijo in formiran Brickerjev mehur, bolezen je bila od takrat v remisiji. KOPB je bil pretežno emfizematskega tipa in kljub napredovali stopnji dobro urejen s kombinacijo indakaterola in tiotropijevega bromida. Lečeči pulmolog je dva meseca pred dogodkom na letni kontroli ugotavljal stabilno stanje brez poslabšanj, v spirometriji FVC 1630 ml (52%), FEV1 720 ml (31%), Tiff. 44%, bronhodilatatorni test negativen. Poleg inhalacijske terapije je redno prejemal le statin. Na IPP so opravili orientacijski UZ srca ki je pokazal dobro funkcijo srca, CT glave in CTA pljučnih arterij sta bila brez posebnosti, troponin je bil negativen, okužba izključena. Klinično je bilo prisotno obstruktivno dihanje, plinska analiza je govorila v prid respiracijski acidozi. Ker nismo našli jasnega razloga za poslabšanje KOPB, smo kontaktirali hčerko in jo natančno izprašali o očetovih dosedanjih boleznih in dogajanju pred reanimacijo. Povedala nam je, da bila pred dvema letoma po operaciji sive mreže uvedena terapija z očesnimi kapljicami, ki pa je bila zaradi pordelega očesa pred kratkim zamenjana. Nove kapljice, ki so vsebovale kombinacijo timolola in latanoprost, mu je hčerka prvič aplicirala 20 minut pred pojavom dispneje, zaradi katere je poklicala 112. Do prihoda reševalne ekipe je minilo 10 minut, 2 minuti za tem je že prišlo do srčnega zastoja, čas do ROSC je bil 5 minut. Zaradi hude obstrukcije je bila po sprejemu na KOIIM ventilacija

sprva težavna, poleg bronhodilatatorjev, magnezija in metilprednizolona smo preventivno uvedli tudi antibiotično terapijo z moksifloksacinom. Po dveh dneh je bil za nadaljnje zdravljenje premeščen na KOPA Golnik, po nižanju sedacije se je smiselno zbudil in bil preveden na spontano dihanje s tlačno podporo, zdravljenje pa se je nato zapletlo s paralitičnim ileusom in septičnim šokom zaradi česar je gospod umrl.

ZAKLJUČEK

Neselektivni beta blokatorji zavirajo učinek simpatikusa s preprečevanjem vezave (nor)adrenalina na $\beta 1$ receptorje, ki se nahajajo v srcu, ter $\beta 2$ receptorje v bronhiolah in so zato kontraindicirani pri bolnikih z obstruktivno boleznijo dihal (1,2). To velja tudi za očesne kapljice, saj velik del učinkovine prek solznih kanalov preide v nosno sluznico, kjer je absorpcija hitra, poleg tega pa zaobide hepatični metabolizem, zato lahko kljub nizkemu odmerku pride do neželene sistemske reakcije (3). Pri teh bolnikih je za zdravljenje glavkoma zaželjena izbira alternativne terapije, v kolikor pa se neselektivnim beta blokatorjem ne moremo izogniti, naj prvi odmerek terapije prejmejo pod nadzorom zdravnika.

LITERATURA

1. Kuipers E, Wensing M, De Smet PAGM, Teichert M. Considerations of prescribers and pharmacists for the use of non-selective β -blockers in asthma and COPD patients: An explorative study. *J Eval Clin Pract.* 2018 Apr;24(2):396-402. doi: 10.1111/jep.12869
2. Baker JG, Wilcox RG. β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax.* 2017 Mar;72(3):271-276. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208412.
3. Farkouh A, Frigo P, Czejka M. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective. *Clin Ophthalmol.* 2016 Dec 7;10:2433-2441. doi: 10.2147/OPHTH.S118409.

POSEBNOSTI PLJUČNIH BOLEZNI PRI DEBELIH

Asist. Kristina Ziherl, dr.med., spec.pnevmologije

Debelost je definirana z indeksom telesne mase (ITM) nad 30kg/m², bolezenska debelost pa z ITM nad 40 kg/m². V Sloveniji je glede na zadnjo CINDI raziskavo (2008) debelih 20% odraslih. Relativni odstotek bolezensko debelih narašča hitreje kot odstotek debelih. Skupino debelih lahko glede na pridruženo patologijo razdelimo v 4 skupine – debeli, debeli z obstruktivno spalno apnejo (OSA), debeli s sindromom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti (angl. kratica OHS), ter debeli z drugimi pridruženimi boleznimi, ki vplivajo na dihanje.

PATOFIZIOLOŠKE POSEBNOSTI DIHANJA PRI DEBELEM

Glavna značilnost respiratorne fiziologije pri debelih je znižanje pljučnih volumnov, pri čemer gre za linearno znižanje totalne pljučne kapacitete (TLC) glede na ITM ter eksponentno znižanje funkcionalne rezidualne kapacitete (FRC) in ekspiratornega rezidualnega volumna (ERV). Bolezensko debeli dihanje blizu rezidualnega volumna, učinek je še izrazitejši v ležečem položaju. Dihanje na nižjih pljučnih volumnih vodi v večjo kolapsibilnost tako spodnjih kot zgornjih dihalnih poti. Kolapsibilnost spodnjih dihalnih poti in pozitivni plevralni tlaki povzročajo slabo predihanost pljuč in atelektaze v bazalnih predelih pljuč, ki so dobro prekrvljena, pride do neujemanja ventilacije s perfuzijo. Znižana je podajnost pljuč in še bolj prsnega koša, kar je posledica kopičenja maščevja v prsni steni, preponi in trebuhu. Zaradi znižane podajnosti celotnega respiratornega sistema ter povečane kolapsibilnosti dihalnih poti se poveča dihalno delo. Tudi mišična zmogljivost, ki jo merimo z maksimalno volontarno ventilacijo, je pri debelih znižana, slednje je pretežno vezano na disfunkcijo prepone, ki je preraztezana. Tako podajnost respiratornega sistema kot mišična zmogljivost sta dodatno znižani leže.

Zaradi neujemanja ventilacije s perfuzijo so debeli bolj nagnjeni k razvoju hipoksemije, h kateri prispeva tudi nizek FRC, ki služi kot rezervoar kisika. Debeli imajo pri mirnem dihanju večjo porabo kisika kot nedeбели in zato znižano ventilatorno rezervo, zaradi česar hitreje razvijejo respiratorno odpoved ob blažjih stresih.

MOTNJE DIHANJA V SPANJU IN DEBELOST

Najpogostejši motnji dihanja v spanju dan današnji sta OSA in OHS. Prevalenca OSA pri debelih presega 40%, obratno pa ima kar 70% bolnikov z OSA prekomerno telesno težo. OHS je po definiciji hipoventilacijski sindrom debelih, kjer drugih vzrokov za hipoventilacijo ne najdemo. Prevalenca OHS linearno narašča glede na ITM; 48% bolnikov z ITM > 50kg/m² ima OHS. Večina (90%) bolnikov z OHS ima tudi OSA.

V kolikor ima debeli bolnik pridruženo OSA pride zaradi dihanja na nižjih dihalnih volumnih (blizu FRC ali celo RV) do izrazitejšega nihanja kisika v krvi ponoči in posledično hitrejšega razvoja hipoksemije. Ob tem je večje število prekinitev dihanja pri OSA (višji apnea hipopneja indeks) povezano z višjim nivojem pCO₂.

OHS fenotipsko delimo v tri skupine – OHS s pridruženo OSA, OHS z nočno hipoventilacijo, in OHS, ki je posledica kombinacije OSA in nočne hipoventilacije. Od fenotipa je odvisno ali bomo lahko OHS zdravili le s CPAP, ali pa bo potrebna terapija z BIPAP.

Pri OHS, ki mu je pridružena OSA, se med apnejami in hiponejami kopiči ogljikov dioksid, ki ga v času hiperpneje bolniki ne uspejo izdihati, slednje je še posebej izrazito v REM fazi spanja. Ob tem zaradi akutnih porastov pCO₂ prihaja do kopičenja bikarbonata, ki znižuje ventilatorni odgovor na hiperkapnijo in vodi v dnevno hiperkapnijo. Pri debelem je zaradi zgoraj opisanih mehanizmov okrnjena mehanika dihanja, kar vodi v retenco CO₂. Pomembnejša hipoksemija in respiratorna acidoza pa lahko vodita v miopatijo, ki dodatno okrne mehaniko dihanja. Hipoksemija najverjetneje tudi moti sintezo nevrottransmiterjev, ki vplivajo na kontrolo dihanja ter na zapoznela mikroprebujanja, zaradi česar se v času akutnega poslabšanja bolezni dodatno kopiči CO₂. Debeli imajo običajno povišane vrednosti leptina, vendar tudi pogosto leptinsko rezistenco, kar vodi v znižano spodbudo za dihanje in v hiperkapnijo.

ASTMA PRI DEBELEM

Debelost je najpogostejša komorbidnost pri astmatikih. Z naraščanjem ITM bolniki z astmo pogosteje poročajo o dispneji in piskanju, kljub temu pa ob tem ne gre za povečano bronhialno preodzivnost, tako da ni jasno ali gre za simptome vezane na debelost, zaradi spremenjene mehanike dihanja, ali astmo. Debelost vodi v blažje kronično sistemsko vnetje, povečano produkcijo adipokinov in večji oksidativni stres, kar lahko poslabša vnetje v dihalnih poteh, slednje pa je praviloma neeozinofilno.

Pri nekaterih debelih bolnikih z astmo je prisotna neobčuljivost na glukokortikoide.

Fenotipsko razločujemo dva tipa astme vezana na debelost – early-onset atopijska astma, ki se zakomplicira z debelostjo in late-onset neatopijska astma pri debelih ženskah. Značilno za debele bolnike z astmo je, da imajo pogostejša poslabšanja astme, večjo porabo inhalacijskih zdravil, pogostejše obiščejo urgentne centre in so večkrat hospitalizirani.

Pri debelem z astmo moramo pomisliti tudi na komorbidno OSA, saj so lahko nočni simptomi posledica tako ene kot druge bolezni, ob tem pa neodkrita in nezdravljena OSA vodi v slabši nadzor nad astmo.

KOPB PRI DEBELEM

Tako KOPB kot debelost vodita v znižanje pljučnih volumnov, sistemsko vnetje in hipoksemijo. Kombinacija debelosti, OSA in KOPB poslabšuje nočno in dnevno hipoksemijo ter hiperkapnijo, aktivira se simpatični živčni sistem, zaradi česar prihaja do povečane kardiovaskularne obolevnosti. Bolniki, ki imajo OSA in KOPB (sindrom prekrivanja) so dodatno ogroženi za razvoj dihalne odpovedi, pljučne hipertenzije in cor pulmonale napram tistim, ki imajo le KOPB, zato je posebej pomembno testirati debele bolnike s KOPB na OSA. Pri debelih bolnikih z KOPB v začetni fazi bolezni je debelost povezana z večjo umrljivostjo. To naj bi bilo posledica obremenitvene dispneje in s tem manjše telesne aktivnosti, ob tem pa steroidi dodatno neugodno vplivajo na pridobivanje telesne teže in izgubo puste mišične mase. Z napredovanjem KOPB pa postane nizek ITM neugoden prognostičen faktor.

LITERATURA:

1. Trinkaus D, Zihlerl K, Šarc I. Posebnosti predihavanja debelih bolnikov. V: Knafelj Rihard (ur.). Nadzorovano predihavanje. Ljubljana: Društvo latros, društvo za napredek v medicini. 2018, str. 331-343.
2. Murphy PB, Hart N. Chronic NIV in OHS. In: ERS Practical Handbook of Noninvasive Ventilation Editor: Simonds A. ERS 2015.
3. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. Int J Gen Med. 2010;3:335-343
4. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. Asthma Res Pract. 2015 Jun 4;1:1.

ASTMA IN COVID

Doc.dr. Sabina Škr gat, dr. med.; Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

UVOD

Od samega začetka pandemije je se je in se še vedno postavlja vprašanje o vlogi komorbidnosti pri okužbi s SARS-Cov-2. Postavlja se vprašanje občutljivosti za okužbo in teže bolezni v primeru okužbe.

Dobro je znano, da so virusne okužbe (običajni respiratorni virusi in koronavirusi; OC43 in 229E) pogost vzrok poslabšanja astme, ki vodi v obiske urgenc in hospitalizacije tako pri otrocih kot tudi pri odrasli populaciji. Ob dejstvu, da je SARS COV-2 povzroča virusno pljučnico kot eno primarnih manifestacij, je najprej obstajala misel, da bo tudi ta virus pri bolnikih z astmo povzročal podobne ali primerljive klinične slike, ter da bo pri bolnikih z astmo obstajalo povečano tveganje za neugoden izid okužbe s SARS COV-2. Torej, na začetku pandemije sta Inštituciji kot »Centers for Disease Control« in WHO opozarjali, da bi lahko imeli bolniki z astmo večje tveganje za težji potek bolezni. Kljub tej začetni hipotezi, pa rezultati raziskav, ki so sledile, te hipoteze niso potrdile.

COVID IN BOLNIKI Z ASTMO

Čeprav so se izsledki nekoliko razlikovali, pa je vendarle kazalo, da je bila med (zaradi COVID a) hospitaliziranimi bolniki, prevalenca bolnikov z astmo nižja kot v splošni populaciji. Poleg tega ne kaže, da bi bolniki z astmo imeli povečano tveganje za okužbo, težji potek bolezni ali bolnišnično zdravljenje. Smrtnost med astmatiki, ki so zboleli zaradi COVID a je po nekaterih poročilih celo nižja kot v splošni populaciji COVID obolelih. Obstajajo na primer študije, ki nakazujejo drugačne izzide. Tako so iz Velike Britanije poročali, da imajo bolniki z astmo v starosti 16-49 let večje tveganje za obravnavo na intenzivnem oddelku, vendar pa se je izkazalo, da bolniki z astmo niso bili povezani z težjim potekom bolezni, temveč so bili na intenzivni oddelek nameščeni zaradi skrbnejšega spremljanja ob diagnozi astma.

Kaže pa, da je tveganje za težji potek različno glede na fenotip bolezni. Bolniki z nealergijsko astmo imajo večje tveganje za hujši potek COVID v primerjavi z bolniki, ki imajo alergijsko astmo. Ena od možnih razlag je v ACE2 (angl. Angiotensin converting enzyme 2), ki je prepoznan

kot celični receptor za SARS-Cov-2. Pri bolnikih z alergijskih ozadjem bolezni je izražanje ACE2 znižano in lahko pojasni protektivno vlogo tega fenotipa astme pred težjim potekom COVID-19. Poleg tega je retrospektivna analiza pokazala, da ima eozinofilija (kot biomarker) v periferni krvi ≥ 150 celic/ μ l morda protektivno vlogo pred težjim potekom COVID, bolniki v tej skupini je bila smrtnost nižja, bolniki pa so bili tudi redkeje hospitalizirani.

PRINCIPI ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z ASTMO V ČASU COVID

Pri preučevanju poteka COVID 19 pri astmatikih v Koreji se je izkazalo, da je bilo breme stroškov zdravljenja povečano le pri bolnikih, ki so v svoji terapiji imeli predpis oralnih kratkodelujočih beta agonistov, bolniki v GINA 5 pa so bili dlje časa hospitalizirani v primerjavi z bolniki v GINA 1 skupini.

Pri bolnikih z astmo so v induciranem izpljunku preverjali izražanje ACE2 receptorja. Pri tistih astmatikih, ki so prejeli inhalacijske glukokortikoide, so našli manjše izražanje ACE2 receptorja. Tako so avtorji sklepali na verjetno protektivno vlogo inhalacijskih glukokortikoidov v kontekstu COVID.

Gina priporočila se v svojih priporočilih opredeljujejo tudi do COVID-19 in sicer na sledeči način:

Pri zdravljenju bolnikov z astmo upoštevamo naslednja temeljna navodila:

- Bolniki z astmo naj nadaljujejo z zdravljenjem, ki jim je bilo zaradi astme predpisano že predhodno.
- Bolniki naj ne prekinjajo zdravljenja z inhalacijskimi glukokortikoidi.
- Nadaljujejo naj z zdravljenjem z biološkimi zdravili in tudi oralnimi glukokortikoidi, če jih za urejanje astme potrebujejo na podlagi mnenja specialista pulmologa.
- Prav je, da imajo bolniki izdelan načrt zdravljenja, ki vključuje navodila o povečanju odmerjanja vzdrževalnega in olajševalnega zdravljenja, uporabi sistemskih glukokortikoidov, uporabi PEF merilnika in iskanju zdravniške pomoči v času morebitnega poslabšanja bolezni.

BOLNIKI S HUDO ASTMO IN COVID

Pri izvidih zdravljenja bolnikov s hudo astmo obstajajo različna poročila. Verjetno imajo biološka zdravila protektivno vlogo, v času okužbe s COVID pa se zdravljenje prehodno prekine (do negativnega brisa

ali ozdravitve od COVID). Obstajajo tudi poročila (na primer poročilo Nizozemskega registra za hudo astmo), kjer pri bolnikih s hudo astmo izpostavljajo pomembno večjo incidenco za intubacijo, hospitalizacijo in tudi smrt v primerjavi s splošno populacijo. Dodatne raziskave bodo potrebne za opredelitev ali so ti opisani odkloni posledica same biološke terapije, teže astme ali komorbidnosti, ki so povzročene s sistemskimi glukokortikoidi.

Naše izkušnje pri bolnikih s hudo astmo na biološki terapiji (Pulmološka za hudo astmo, UKC Ljubljana) je pokazala, da je do konca julija 2021 je okužbo s Covid-19 prebolelo 14 bolnikov (23 %), od tega sta bila 2 bolnika hospitalizirana v enoti intenzivne terapije (3,3 %), 1 pacient je bil intubiran. Umrli je 1 bolnik (1,6%). Z izjemo enega bolnika so vsi prejeli biološko terapijo; omalizumab 20 (33%), mepolizumab 24 (39%), benralizumab 14 (23%), reslizumab 2 (3%). Vzdrževalno terapijo z oralnim glukokortikoidom je skupno prejelo 9 bolnikov (15%). V skupini prebolevalnikov so oralni glukokortikoid (OGK) potrebovali 4 bolniki (28,6 %) od skupno 14, povprečno pa so potrebovali 731,4 mcg (SD 400) beklometazona (inhalacijski glukokortikoid-IGK) dnevno. V skupini neprebolevalnikov pa je OGK potrebovalo 5 (10,6 %) od skupno 47 bolnikov, dnevni odmerek IGK pa je v povprečju znašal 852,85 mcg (SD 378). Razlike v bazičnem odmerku IGK niso bile statistično pomembne. Prebolevalniki so imeli trend za več kardiovaskularnih (KVS) bolezni ($p = 0,074$), kombinacija KVS (kardiovaskularne bolezni), diabetesa in indeksom telesne mase (ITM) >30 pa je bila statistično signifikantna ($p=0,030$).

LITERATURA:

1. García-Moguel I, Díaz Campos R, Alonso Charterina S, Fernández Rodríguez C, Fernández Crespo J. COVID-19, severe asthma, and biologics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Sep;125(3):357-359.e1. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.012. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32553608; PMCID: PMC7293849.
2. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J.* 2020 May 7;55(5):2001009. doi: 10.1183/13993003.01009-2020. PMID: 32341100; PMCID: PMC7236828.
3. Lommatzsch M, Stoll P, Virchow JC. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *Allergy.* 2020;75(10):2705-2708. doi:10.1111/all.14456
4. Beurnier A, Jutant EM, Jevnikar M, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur Respir J.* 2020;56(5):2001875. Published 2020 Nov 5. doi:10.1183/13993003.01875-2020
5. Wu X, Xu Y, Jin L, Wang X, Zhu H, Xie Y. Association of Preexisting Asthma and Other Allergic Diseases With Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:670744. Published 2021 Jun 24.

6. Lombardi C, Gani F, Berti A, Comberiati P, Peroni D, Cottini M. Asthma and COVID-19: a dangerous liaison?. *Asthma Res Pract.* 2021;7(1):9. Published 2021 Jul 15. doi:10.1186/s40733-021-00075-z
7. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al.; NHLBI Severe Asthma Research Program-3 Investigators. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:83–90.
8. Eger K, Hashimoto S, Braunstahl GJ, Brinke AT, Patberg KW, Beukert A, et al. Poor outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with severe asthma on biologic therapy. *Respir Med.* 2020;177:106287.
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. <http://ginasthma.org/>
10. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:203–206, e3.
11. Rink S, Harlander M, Žaže Bertoncel A, Škrjat S. Covid 18 pri bolnikih s hudo astmo. Zbornik Tavčarjevi dnevi 2021.

TELE MEDICINA IN BIOLOŠKA ZDRAVILA PRI TEŽKI ASTMI MED PANDEMIJO COVID -19

Mariana Paula Rezelj, Klinika Golnik

Tele medicina (tj. virtualno posvetovanje) odpravlja neposreden fizični stik med pacienti in zdravstvenimi delavci med kliničnimi pregledi. Ima številne potencialne koristi, zlasti za rutinsko spremljanje bolnikov z znanimi diagnozami. Zaradi potrebe po nadaljnjem zagotavljanju ambulantne oskrbe med pandemijo COVID-19 je tele medicina postala priljubljena po vsem svetu.

Zdravljenje in spremljanje bolnikov s hudo astmo med pandemijo COVID-19 je predstavilo nov izziv za vse člane multidisciplinarnega tima, ki sodeluje pri njihovi obravnavi, ker se še vedno učimo, kako COVID-19 vpliva na bolnike z osnovnimi boleznimi, huda astma pa ni izjema.

Kmalu po začetku epidemije so bili dvomi o nadaljevanju zdravljenja bolnikov s težko astmo z biološkimi zdravili ovrženi. Prve študije so izhajale iz raziskav iz registrov za težko astmo. Med epidemijo se je izkazala uporabnost teh registrov za hiter dostop do zbranih podatkov.

Tako v Univerzitetni Kliniki Golnik kot v UKC Ljubljana in UKC Maribor se je zaradi reorganizacije dela in potrebe po zagotavljanju varne obravnave, v veliki meri prešlo na tele medicinsko obravnavo. V začetku marca 2020 se je začelo bolnike učiti avto aplikacije bioloških zdravil. DMS je med pregledom bolnika naučila rokovati s avto injektorjem v obliki peresnika ali pred-napolnjeno brizgo. Nekatere bolnike se je naučilo prek videokonference. Prve mesece je DMS bolnike klicala ob vsaki predvideni aplikaciji in beležila ACT s pomočjo »lista za oceno bolnika s težko astmo na Bioloških zdravilih« in to dokumentirala. Sledil je telefonski posvet z zdravnikom in predpis recepta za naslednjo aplikacijo. Vsake tri mesece so bolniki hodili na kontrolo, takrat so tudi opravili spirometrijo in krvne preiskave, če je bilo to potrebno. V UKC Ljubljana so se uspešno poslužili aplikacije za obveščanje in beleženje datumov za aplikacijo BZ. V nekaj tednih je večina bolnikov prešla na avto aplikacijo. Le izjeme (približno 10%) so hodile na aplikacijo.

Ob pregledih se je nadaljevalo vpisovanje bolnikov v SHARP register za težko astmo. Čeprav so se v začetku pandemije nove uvedbe bioloških zdravil zmanjšale v številu, se je po nekaj mesecih prišlo na prejšnje število uvedb.

Med pandemijo se je vse čas ohranil multidisciplinaren pristop in povezovanje med centri, tako med medicinskimi sestrami kot zdravniki. Prvič se je organiziralo srečanje (virtualno) medicinskih sester, ki delajo v ambulantah za težko astmo in z biološkimi zdravili. Namen srečanja je bil izmenjava izkušenj in primerov dobre prakse.

Zadovoljstva bolnikov s tele medicino nismo merili. Po odzivih sodeč, so bolniki zadovoljni, kar se tudi indirektno kaže v stoddostni compliance. V nekaterih državah se je poročalo o težavah pri dostopu do zdravil. V Sloveniji nismo zasledili teh težav.

Ta način dela se je ohranil do sedaj. Bolnike se že pri uvedbi bioloških zdravil seznani z avto aplikacijo. Po potrebi se jih tudi spremlja in preveri pravilno tehniko po videokonferenci.

Pandemija nas je prisilila k uporabi tehnologije, ki nam je bila že dolgo časa dostopna. Tele medicina nam je omogočila ohraniti in v nekaterih ozirih tudi izboljšati kakovost obravnave bolnikov s težko astmo.

LITERATURA

1. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, Caminati M, Canonica GW, Carr T, Chupp G, Corren J, Dávila I, Park HS, Hanania NA, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Virchow JC, Yáñez A, Bernstein JA, Caraballo L, Chang YS, Chikhladze M, Fiocchi A, González-Díaz SN, Tanno LK, Levin M, Ortega-Martell JA, Passalacqua G, Peden DB, Rouadi PW, Sublett JL, Wong GWK, Bleecker ER. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ J.* 2020 May 16;13(5):100126. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100126. PMID: 32426090; PMCID: PMC7229954.
2. Global Initiative for Asthma GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020. 2020. www.ginasthma.org
3. Hanon S, Brusselle G, Deschamphelire M, Louis R, Michils A, Peché R, Pilette C, Rummens P, Schuermans D, Simonis H, Vandenplas O, Schleich F. COVID-19 and biologics in severe asthma: data from the Belgian Severe Asthma Registry. *Eur Respir J.* 2020 Oct 22;56(6):2002857. doi: 10.1183/13993003.02857-2020. Epub ahead of print. PMID: 33093115; PMCID: PMC7712385.
4. Adir Y, Humbert M, Saliba W. COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: Nationwide real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Aug;148(2):361-367.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2021.06.006. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34144110; PMCID: PMC8205279.
5. Khan MA, Rajkumar R, Hammadi M, Al-Gamedi M, Al-Harbi A, Al-Jahdali H. Severe Asthma Patients Experience and Satisfaction with Virtual Clinics during COVID-19 Period. *Avicenna J Med.* 2021;11(3):126-131. Published 2021 Aug 4. doi:10.1055/s-0041-1732283
6. Khan, Mohammad & Rajendram, Rajkumar & Al, Hh & Alhamadi, MA & Al-Ghamdi, BA & Alabdulaali, SK. (2021). P149 Telehealth and access to medications in an era of COVID-19. Experience from virtual clinics for patients with severe asthma on biologics. *Thorax.* 76. A169.1-A169. 10.1136/thorax-2020-BTSabstracts.294.

POSLEDICE KOVIDNE PLJUČNICE

Matjaž Turel¹, Frosina Markoska¹, Maja Badovinac¹, Anže Žgank¹, Saša Rink¹, Matevž Harlander^{1,2}, Nadja Koren Pucelj¹

¹Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Decembra 2019 se je v Wuhanu na Kitajskem pojavila bolezen covid-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2. Zaradi hitrega širjenja bolezni je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) 11.3.2020 razglasila pandemijo (1). Okužba s SARS-CoV-2 se manifestira zelo različno, od popolnoma brezsimptomne okužbe do hude pljučnice ali celo smrti. Glavni simptomi so vročina, kašelj, oslabeledost, dispneja, boleče grlo, glavobol, bolečine v mišicah, driska in bruhanje (2). Večina bolnikov s kovidno pljučnico po odpustu iz bolnišnice potrebuje kontrolno rentgensko slikanje pljuč in kontrolni pregled pri osebnem zdravniku. Priporočila za spremljanje bolnikov po preboleli kovidni pljučnici so bila objavljena v okviru Združenja pulmologov Slovenije (zadnja izdaja 15. junija 2021).

Retrospektivno smo zbrali podatke bolnikov, pregledanih v pokovidni ambulanti Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergologijo UKC Ljubljana med 29.11.2020 in 12.5.2021. V raziskavo je bilo vključenih 143 bolnikov povprečne starosti 64,7 leta. Ob ambulantnem pregledu vsaj tri mesece po prvem pozitivnem izvidu testa PCR za SARS-CoV-2 smo na rentgenogramu pljuč pri veliki večini (87,7%) ugotavljali popoln regres kovidne pljučnice ali le minimalne ostanke. Le pri manjšem deležu bolnikov je bil prisoten delni regres pljučnice. V povprečju smo ugotavljali malo zmanjšano difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid. Nadaljnji potek po kovidni pljučnici je večinoma ugoden. Glede na ugoden potek rekonvalescence po kovidni pljučnici pri večini bolnikov ocenjujemo, da verjetno večine bolnikov z blažjim potekom bolezni ob odsotnosti težav ne bo potrebno redno slediti. Predvsem se zdi, da bi bilo smiselno podaljšati intervale med pregledi kot tudi njihovo pogostost. Na sledenje bi morali vplivati predvsem resnost kovidne pljučnice in simptomi v obdobju rekonvalescence po odpustu iz bolnišnice. O napotitvah na specialistično obravnavo pri bolnikih z lažjim potekom bi moral odločati specialisti družinske medicine.

Dodatna diagnostika, razen v primeru ugotovljene druge, s kovidno pljučnico nepovezane pljučne patologije, ali dodatno zdravljenje z zdravili

niso bili potrebni. Ocenjujemo, da je pri veliki večini bolnikov zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi potekalo brez pomembnih neželenih učinkov oziroma zapletov.

Bolnike vključene v raziskavo bomo še naprej sledili in poročali o rezultatih. Za končno oceno posledic kovidne pljučnice bo verjetno potrebno opazovano obdobje enega leta po odpustu iz bolnišnice. Zavedamo se, da je število bolnikov majhno zato bi želeli zastaviti širšo raziskavo v okviru Združenja pulmologov Slovenije v kateri bi sodelovali vsi slovenski pulmologi, ki bi bili pripravljeni v njej sodelovati.

LITERATURA

1. WHO. Listings of WHO's response to COVID-19. Dosegljivo 9.6.2021 na <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>.
2. Chaolin H, Lixue H, Yeming W, Xia L, Lili R, Xiaoying G, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220–32.

NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU COVID

Kristina Nadrah; Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Konec leta 2019 se je v Wuhanu na Kitajskem pojavila nenavadna virusna pljučnica. Iz vzorcev bolnikov so izolirali nov betakoronavirus, ki so ga poimenovali SARS-CoV-2, bolezen pa COVID-19. Virus se je razširil po celotnem svetu in povzročil pandemijo, ki traja še danes (1). Kljub mnogim kliničnim raziskavam zdravljenje COVID-19 še ni optimalno.

Potek bolezni COVID-19 lahko razdelimo na virusno fazo v prvem tednu bolezni in vnetno fazo, ki nastopi v drugem tednu, vendar ne pri vseh bolnikih. V virusni fazi imajo vlogo protivirusna zdravila, npr. remdesivir ali molnupiravir, medtem ko v vnetni fazi uporabljamo predvsem imunosupresive (2).

PROTIVIRUSNA ZDRAVILA

Med protivirusna zdravila z dokazanim učinkom na SARS-CoV-2 prištevamo predvsem remdesivir, molnupiravir in monoklonska protitelesa proti SARS-CoV-2.

Remdesivir, ki zavira od RNK odvisno RNK polimerazo in ima pogojno dovoljenje za promet v EU, je v raziskavah skrajšal trajanje bolezni, ni pa imel pomembnega vpliva na potrebo po mehanski ventilaciji ali smrtnosti (3–6).

Molnupiravir po drugi strani deluje kot ribonukleozidni analog, ki v virusno RNK vnese toliko napak, da se virus ne more več razmnoževati. Pri bolnikih s trajanjem simptomov do 5 dni za 30% zmanjša relativno tveganje za hospitalizacijo ali smrt (7,8). Zaenkrat ima pogojno dovoljenje za uporabo v Veliki Britaniji.

Monoklonski protitelesi kasirivimab in imdevimab sta usmerjena proti receptor vezavni domeni bodičastega proteina virusa, kamor se vežeta in s tem preprečita okužbo celic. V kliničnih raziskavah sta pri bolnikih s trajanjem simptomov do 7 dni za okoli 70% zmanjšala relativno tveganje za hospitalizacijo ali smrt (9).

PROTIVNETNA ZDRAVILA

Trenutno je standardno zdravljenje vnetne faze COVID-19 uporaba

kortikosteroidov, pri čemer optimalen odmerek še ni znan. Raziskava RECOVERY je pokazala, da uporaba deksametazona 6 mg dnevno pri bolnikih, ki potrebujejo kisik zaradi COVID pljučnice, zmanjša smrtnost (10).

Pri bolnikih, ki se slabšajo kljub uporabi kortikosteroidov, uporabljamo tocilizumab, ki je zaviralec receptorja za IL-6. V več kliničnih raziskavah je uporaba tocilizumaba zmanjšala smrtnost in potrebo po mehanski ventilaciji (11,12).

ZAKLJUČEK

COVID-19 kljub možnosti učinkovitega cepljenja še vedno povzroča veliko obolevnost in umrljivost. Optimalnega protivirusnega zdravljenja še ne poznamo, saj večina bolnikov paucisimptomatske virusne faze ne opazi dovolj hitro za uspešno zdravljenje. Zdravljenje v bolnišnici pa še vedno sloni na kortikosteroidih, v zadnjem času pa tudi na tocilizumabu. Po svetu potekajo številne klinične raziskave, za katere upamo, da bodo pripomogle k uspešnejšemu zdravljenju COVID-19.

LITERATURA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 23]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
3. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021 Sep;S1473309921004850.
4. WHO Solidarity trial consortium, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.15.20209817>
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 22]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007764>
6. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 29]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871>
7. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Götte M. Molnupiravir promotes SARS-

- CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *J. Biol. Chem.* [Internet]. Elsevier; 2021 Jul 1 [cited 2021 Sep 15];297(1). Available from: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(21\)00563-9/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(21)00563-9/abstract)
8. Merck. Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Results from MOVE-OUT Study of Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Medicine, in At Risk Adults With Mild-to-Moderate COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 28]. Available from: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/>
 9. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(3):238–51.
 10. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.22.20137273>
 11. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;NEJMoa2100433.
 12. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* 2021 May;397(10285):1637–45.

ZAPLET COVIDNE PLJUČNICE S SEKUNDARNO BAKTERIJSKO PLJUČNICO, ZAPLETENIM PARAPNEVMONIČNIM IZLIVOM IN PULMOPLEVRALNO FISTULO

Kristina Dolenc¹, Mateja Marc Malovrh²

¹ Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Izola

² Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

POVZETEK

Predstavljamo bolnika s covidno pljučnico, zapletom s sekundarno bakterijsko pljučnico, zapletenim parapnevmoničnim izlivom in pulmoplevralno fistulo, ki je za razrešitev svojih težav potreboval multidisciplinaren pristop k zdravljenju.

OPIS PRIMERA

54-letni bolnik brez znanih kroničnih bolezni je bil obravnavan v SB Celje zaradi akutne respiracijske insuficience ob covidni pljučnici. Proti SARS-CoV-2 ni bil cepljen, zbolel je nekaj dni pred sprejemom. Ob sprejemu so ob povišanih vrednostih D-dimerja (7398 mcg/l) s CTA pljučnih arterij izključili pljučno embolijo. Videti je bilo obsežne spremembe mlečnega stekla, bazalno že območja konsolidacij, s prizadetostjo približno 70% pljuč. Pričeli so zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 1 mg / kg telesne teže. Zaradi potrebe po intenzivnem zdravljenju je bil naslednji dan premeščen v intenzivno enoto Klinike Golnik.

Na dan premestitve je prejel tocilizumab 800 mg i.v., potreboval je 70% kisik preko visokopretočne kanile (pretok 60l/min). Naslednji dan je imel ob visokih vnetnih kazalcih zaradi suma na pridruženo bakterijsko okužbo uveden piperacilin/tazobaktam za skupno 7 dni. 6. dan je imel ob izrazitem porastu D-dimerja (33182 mcg/L) s CTA pljučnih arterij ugotovljeno manjšo periferno obojestransko pljučno embolijo, uvedeno je bilo antikoagulantno zdravljenje. Naslednje dni je prišlo do izboljšanja kliničnega stanja, upada vnetnih kazalcev, dodatek kisika v vdihanem zraku je bil ukinjen. 13. dan je bil ob pojavu plevritične bolečine levo in levkocitozi ob sicer nizkem CRP (4 mg/L) zaradi suma na plevropnevmonijo uveden amoksicilin s klavulansko kislino. Isti dan opravljen RTG p.c. je pokazal regres obojestranskih infiltratov, brez znakov za plevralni izliv. Na kontrolnem RTG in CT prsnega koša štiri

dni kasneje (17. dan) pa je bilo videti večji plevralni izliv levo in gostejši infiltrat v levem spodnjem pljučnem režnju. Ob slabšanju kliničnega stanja in porastu vnetnih kazalcev (CRP 50 mg/L) je bil antibiotik še isti dan zamenjan za cilastatin/imipenem. Odstranjevanje izliva je bilo zaradi antikoagulantnega zdravljenja izvedeno naslednji dan zjutraj, z izpraznilno plevralno punkcijo levo je bilo odstranjene 1,5 L motne rumene tekočine. Biokemično je šlo za zapleten parapnevmonični izliv, bakteriološka preiskava je bila sterilna. Ob tem se je klinično stanje bolnika slabšalo, bil je bolečinsko prizadet ter tahipnoičen na Ohio maski, poraščali so vnetni kazalci. Zaradi grozeče dihalne odpovedi je bil 19. dan intubiran in mehansko ventiliran. Isti dan je bil vstavljen torakalni dren levo.

Na kontrolnem CT-ju prsnih organov 21. dan je bilo videti manjšo količino tekočine v plevralnem prostoru levo kot predhodno, na novo pa večjo količino zraka - fluidopnevmotoraks ter več tračkov znotraj plevralnega prostora, najverjetneje adhezije. Vnetni kazalci so upadli, potreba po kisiku se je hitro zmanjšala, 23. dan je bil ekstubiran. V naslednji dneh je bilo še vedno prisotno puščanje zraka po drenu levo na subakvalni drenaži, ob kratkotrajnem poskusu aktivne drenaže je navajal izrazite bolečine levo ob ujetih pljučih. Še naprej je prejemal antibiotično terapijo s cilastatin/imipenemom v skupnem trajanju 21 dni. Ves čas je bil afebrilen, hemodinamsko stabilen, dodatek kisika v vdihanem zraku je bil 33. dan odstranjen.

Kontrolni CT prsnih organov 35. dan je pokazal zadebeljeno visceralno plevro levo, ujeta pljuča, atelektazo subplevralnih delov parenhima levega pljučnega krila v spodnjih dveh tretjinah ter več drobnih prekinitev kontinuitete parenhima proti plevralnemu prostoru - fistul. Po torakalnem drenu je 45. dan iztekal bolj gost izliv, iz katerega je bil izoliran *S. aureus* - MSSA. Po antibiogramu je bil uveden flukloksacilin i.v. Kljub podaljšani subakvalni drenaži se fistula ni zaprla. Sicer se je klinično bolnik pomembno izboljšal ter se je postopno rehabilitiral, tako da je bil sposoben samostojne hoje po hodniku. Zaradi vztrajanja pulmoplevralne fistule in ujetja pljuč smo ga predstavili torakalnemu kirurgu ter ga za nadaljnjo operativno zdravljenje 52. dan premestili na KO za torakalno kirurgijo UKC Ljubljana. Tam je bila napravljena dekortikacija visceralne plevre, kar je omogočilo razpetje pljuč in zaprtje fistul. Bolnik je bil že po nekaj dneh odpuščen v domačo oskrbo.

DISKUSIJA

Kortikosteroidi in tocilizumab z zaviranjem imunske reakcije lahko pri bolnikih z izrazitim vnetnim odgovorom v imunski fazi covidne pljučnice zmanjšajo tveganje za mehansko ventilacijo in smrt. V NIH smernicah¹ je priporočeno zdravljenje s kortikosteroidi (deksametazon 6 mg ali drugi kortikosteroidi v ekvivalentnem odmerku) pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje s kisikom, v trajanju do 10 dni.

Tocilizumab kot inhibitor receptorja za interleukin-6 predpišemo bolnikom, ki že prejemajo kortikosteroid, njihovo stanje pa se kljub temu hitro po sprejemu slabša. Skladno s smernicami je bilo pri našem bolniku glede na hitro slabšanje kliničnega stanja, poglobljanje potrebe po kisiku in sprejem v intenzivno enoto znotraj 24h po sprejemu v bolnišnico uvedeno zdravljenje z metilprednizolonom in nato še tocilizumabom. Obe zdravili s svojim imunosupresivnim delovanjem povečata tveganje za sekundarne bakterijske ali glivne okužbe, njuna uvedba pa je v primeru predhodno neobvladanih okužb kontraindicirana. Tveganje za sekundarne bakterijske okužbe ob zdravljenju s kortikosteroidi je v neposredni povezavi z odmerkom kortikosteroidov, imunskim statusom bolnika in trajanjem terapije. 2 Rezultati meta-analiz bolnikov s covidno pljučnico, zdravljenih s kortikosteroidi, so glede večjega tveganja za bakterijske superinfekcije zelo različni - opisan je tako nižji, večji ali enak delež sekundarnih okužb v skupini, zdravljeni s kortikosteroidi, v primerjavi s placebom. 3, 4, 5

V zaenkrat objavljenih analizah tveganje za resne sekundarne okužbe pri bolnikih, zdravljenih s tocilizumabom, ni dokazano večje kot v kontrolnih skupinah. Bolniki z neobvladano okužbo ali imunokomprimirani bolniki v omenjene raziskave niso bili vključeni. 6, 7, 8 Zdravilo je sicer lahko v krvi tudi mesec dni ali več - upoštevati je potrebno možnost superinfekcije tudi v kasnejšem obdobju. Poleg tega lahko zdravljenje z deksametazonom in tocilizumabom povzroči lažno negativne vrednosti CRP-ja in prokalcitonina ob sekundarni bakterijski okužbi, zato moramo biti pri takih bolnikih še posebej pozorni na klinične znake, ki kažejo na razvoj sekundarne okužbe. 12 Zaradi visokih vnetnih kazalcev ob sicer nejasnem izvoru potencialno pridružene bakterijske okužbe je bil pri našem bolniku zelo hitro uveden širokospektralni antibiotik.

Pljuča so najpogostejša lokacija sekundarne bakterijske okužbe. Pljučnica se lahko zaplete s parapnevmoničnim izlivom. Ključna pri parapnevmoničnih izlivih sta zgodnja prepoznava in zdravljenje. Izlive, manjše od 1 cm na RTG prsnega koša, lahko samo opazujemo in se pozdravijo skupaj s pljučnico. Pri ostalih je potrebna diagnostična

plevralna punkcija. Glede na biokemijske in ultrazvočne lastnosti izlive delimo na enostavne, ki jih večinoma pozdravimo z ustreznim antibiotikom, ali zapletene. Zapleteni parapnevmonični izlivi so odraz fibrinopurulentne faze s pospešenim vnetnim in profibrotičnim odgovorom. Potrebno je hitro lokalno zdravljenje. Pri izlivih, ki so manjši od 500 ml, lahko poskusimo s ponavljajočimi izpraznilnimi punkcijami, pri čemer je pomembno, da odstranimo vso tekočino. V večini primerov pa je potrebna zgodnja torakalna drenaža. Ta je indicirana vedno, kadar gre za velik izliv (več kot polovica hemitoraksa), kadar so prisotne septe, gnoj ali je pH nižji od 7,2. Z njo želimo predvsem preprečiti odlaganje fibrina v plevralni votlini, nastajanje sept, lokulacij in nastanek fibrotoraksa. Pogosto je pri bolnikih s parapnevmoničnimi izlivi potrebno podaljšano bolnišnično zdravljenje, v 25% več kot 1 mesec, 20% jih potrebuje kirurško zdravljenje. Pri našem bolniku je bil izliv zaznan 17. dan, kar je 4 dni po pričetku plevritične bolečine, v vmesnem času pa kontrolni rtg nekaj dni ni bil opravljen. Dodatno je bilo lokalno zdravljenje odloženo zaradi antikoagulantnega zdravljenja. V teh dneh je parapnevmonični izliv prešel v fibrinopurulentno fazo z razvojem plevralnih debeljk, fibrinskih sept in ujetja pljuč.

Dodaten zaplet, ki se je pojavil pri našem bolniku in se je razrešil šele 53. dan po kirurškem zdravljenju, je bila pulmoplevralna fistula ob torakalni drenaži, vnetnih spremembah parenhima in ujetju pljuč. Le -ta je patološka povezava med pljučnim parenhimom in plevralnim prostorom in se kaže s pnevmotoraksom. Če vztraja več kot 5 dni, to imenujemo podaljšano puščanje zraka. V približno 80% primerov je zdravljenje pulmoplevralne fistule konzervativno s kontinuirano torakalno drenažo, v 20% pa je potrebno nadaljnje invazivno ukrepanje, lahko z bronhoskopskimi posegi (endobronhialne valvule, čepi) ali kirurško z dekortikacijo plevre^{10, 11}, kar je bilo opravljeno pri našem bolniku.

ZAKLJUČEK

Zaradi kritičnega poteka okužbe s SARS-CoV-2 je bilo pri našem bolniku že zgodaj po sprejemu v bolnišnico potrebno zdravljenje v intenzivni enoti. Glede na trenutno veljavna priporočila je bil zdravljen z visokimi odmerki metilprednizolona in tocilizumabom, kar je morda preprečilo potrebo po intubaciji in mehanski ventilaciji zaradi obsežne covidne pljučnice. Prehodno je prišlo do izboljšanja kliničnega stanja in regresa infiltratov v pljučih. Vendar sta metilprednizolon in tocilizumab z njunim imunosupresivnim delovanjem v nadaljevanju hospitalizacije lahko prispevala k pojavu sekundarne bakterijske pljučnice in pridruženi

okužbi plevralnega prostora s hitro nastajajočimi debelikami parietalne in visceralne plevre, ki je ob zakasneni drenaži vodila v ujetje pljuč. Torakalna drenaža ob ujetju pljuč, ki so bila vneta in deloma tudi fibrotično spremenjena, je omogočila razvoj pulmoplevralne fistule in povzročila potrebo po podaljšani drenaži. Za dokončno razrešitev je bil ob neuspehu konzervativnega zdravljenja potreben kirurški poseg - dekortikacija plevre, ki je omogočila razpenjanje pljuč in zaprtje fistule.

LITERATURA

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [insert date].
2. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989;11(6):954.
3. Dequin PF, Heming N, Meziani F et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1298-1306
4. Vaan Paassen J, Vos SJ et. al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Critical Care* volume 24, Article number: 696 (2020)
5. Papamanoli A, Yoo J, Grewal P et. al. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest.* 2020 Dec 1 : e13458.
6. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ et. al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2333-2344
7. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL et. al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40
8. Salvarani C, Dolci G, Massari M et. al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31
9. Štupnik T. Torakalna punkcija in torakalna drenaža: učbenik za zdravnike in medicinske sestre. Ljubljana, samozal., 2013.
10. Liberman M, Muzikansky A, Wright CD, et al. Incidence and risk factors of persistent air leak after major pulmonary resection and use of chemical pleurodesis. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:891.
11. Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK. Management of Persistent Air Leaks. *Chest* 2017; 152:417.
12. Kooistra EJ, Berkel VM et. al. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. *Critical Care* volume 25, Article number: 281 (2021)

SODOBNO ZDRAVLJENJE RAKA PLJUČ S TARČNO TERAPIJO

Katja Mohorčič

UVOD

Nove metodologije testiranja nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP) kot so sekvenciranje celotnega genoma raka, sekvenciranje nove generacije (ang. Next generation sequencing) itd. omogočajo razpoznavanje vedno novih vodilnih onkogenov, ki vodijo rakavo celico v nenadzorovano rast in zasevanje. Proti mnogim onkogenom so danes že razvita tarčna zdravila zaviralci tirozinskih kinaz, (TKI), ki so se izkazala za izredno učinkovita in varna tako v kliničnih raziskavah kot tudi v rutinski klinični praksi in so pripomogla k podaljšanju celokupnega preživetja bolnikov. V tem prispevku bodo predstavljeni tisti molekularni podtipi NDRP, proti katerim imamo v Sloveniji že dostopna tarčna zdravila TKI.

TARČNA ZDRAVILA PROTI NDRP

Molekularne tarče pri adenokarcinomu pljuč, proti katerim imamo že razvita in dostopna tarčna zdravila, so predstavljene v Tabeli 1. Tarčna zdravila trenutno uporabljamo za zdravljenje razsejane (torej neozdravljive) oblike bolezni, vendar se uporaba teh zdravil pospešeno premika tudi v zgodnejšo obliko bolezni. Pred kratkim je bilo na primer registrirano prvo tarčno zdravilo EGFR TKI osimertinib za adjuvantno zdravljenje po operaciji EGFR mutiranega adenokarcinoma pljuč.

ODPORNOST NA TARČNA ZDRAVILA

Tarčna zdravila so običajno zelo učinkovita, v 1. liniji zdravljenja nanje odreagira od 60-80% bolnikov. Primarna odpornost je redka. Ne glede na dobro učinkovitost tarčnih zdravil se med zdravljenjem praktično na vsako zdravilo vedno razvije odpornost. To se na primer zgodi po približno letu do letu in pol zdravljenja s 1. linijo EGFR TKI in po približno 2 letih zdravljenja s 1. linijo novejših ALK TKI. Glavni razlog rezistence na EGFR TKI 1. in 2. generacije je pojav rezistenčnih mutacij, zlasti T790M, medtem ko se pri ALK inhibitorjih pojavijo nove ALK mutacije. Proti tem mutacijam so učinkovita zdravila, ki so selektivna za specifične mutacije (osimertinib pri T790M EGFR mutaciji, lorlatinib proti G1202 ALK mutaciji...). Za določanje teh mutacij ob progresu so potrebne rebiopsije tumorja bodisi z odvzemom tumorskega tkiva ali z analizo

cirkulirajoče tumorske DNA v periferni krvi (tkivna biopsija, krvna biopsija). Prilagajanje zdravljenja trenutnemu vodilnemu onkogenemu imenujemo precizno zdravljenje bolnika z rakom. S sekvenciranjem različnih TKI-jev lahko dosežemo dolgo in kvalitetno podaljšanje preživetja. Tako na primer bolniki z ALK mutiranimi raki pljuč lahko z metatstasko boleznijo zaradi zaporedne uporabe različnih ALK zaviralcev živijo tudi 5 in več let. Novejše generacije TKI-jev imajo še eno veliko prednost, to pa je zelo dobro prehajanje krvno-likvorske bariere, kar pomeni, da delujejo tudi na zasevke v CŽS, ki so sicer terapevtsko pogosto problematični.

DOSTOPNOST DO TARČNIH ZDRAVIL V SLOVENIJI

Po odobritvi zdravljenja z novim zdravilom s strani evropske agencije za zdravila (EMA- European Medicines Agency) v povprečju traja več kot leto dni, da je zdravilo razvrščeno na listo zdravil pri ZZS in postane tako plačljivo s strani zavarovalnice. Pred samo registracijo zdravila so za zgodnjo dostopnost do zdravil za onkološke bolnike zelo pomembni različni programi sočutne uporabe (CUP- compassionate use program, EAP- early acces program...), po registraciji zdravila, ko se ti programi praviloma zaprejo, pa do ureditve financiranja donacijski programi farmacevtskih podjetij. Občasno pa je potrebno zaprositi za novo zdravilo za vsakega posameznega bolnika posebej (NPP- named patient program), pri čemer mora onkolog poskrbeti tudi za ustrezno regulativo. Druga možnost zgodnjega dostopa so klinične raziskave, ki pa jih na področju tarčne terapije zadnja leta v Sloveniji skorajda ni bilo. Pridobivanje novih zdravil v okviru programov zgodnjega dostopa do zdravil torej dandanes predstavlja pomemben del vsakdanjega dela internista onkologa, ki se ukvarja z zdravljenjem raka pljuč.

KAJ BO PRINESLA PRIHODNOST?

Pri tarčnem zdravljenju raka pljuč platoja še zdaleč nismo dosegli. Odkrivamo vedno nove onkogene in nanje vezana tarčna zdravila. Tarčna zdravila se pomikajo v zgodnejše oblike bolezni in v druge podtipe raka pljuč (na primer v neskvamozni nedrobnocelični rak pljuč). Nekatera tarčna zdravila (kot na primer KRAS zaviralci) pase preizkušajo tudi v kombinacijah s kemo/imunoterapijo ali z drugimi tarčnimi zdravili.

ZAKLJUČEK

Zaradi odkrivanja vedno novih onkogenov in nanje vezanih učinkovitih tarčnih zdravil postaja zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč vedno bolj kompleksno, a za bolnika bolj ugodno, saj tarčna zdravila

poleg podaljšanja nudijo tudi kvaliteto življenja ob odsotnosti resnih in omejujočih neželenih učinkov zdravljenja,

LITERATURA:

1. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2021 Apr;154:161-175.
2. Majeed U, Manochakian R, Zhao Y, Lou Y. Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends. *J Hematol Oncol*. 2021 Jul 8;14(1):108.
3. Yang SR, Schultheis AM, Yu H, Mandelker D, Ladanyi M, Büttner R. Precision medicine in non-small cell lung cancer: Current applications and future directions. *Semin Cancer Biol*. 2020 Jul 27:S1044-579X(20)30164-4.
4. Janzic U, Knez L, Janzic A, Cufer T. Time to access to novel anticancer drugs and the correlation with ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale in Slovenia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019 Dec;19(6):717-723.

Tabela 1: Distribucija molekularnih tarč pri napredovalem adenokarcinomu pljuč in nanje vezana tarčna terapija. V poudarjenem tisku so zdravila, ki so trenutno dostopna v Sloveniji oz. so bila dostopna v letu 2021 v okviru programov sočutne uporabe zdravil.

Molekularna tarča	Pogosti podtipi	Pogostost pri Kavkazijcih	Tarčna zdravila*
EGFR	Delecija 19 L858R	12-15%	EGFR zaviralci: erlotinib, gefitinib, afatinib , dacomitinib, osimertinib
KRAS	G12C, G12V, G12D	G12C: 13-15%	KRAS G12C zaviralci: sotorasib , adagrasib
ALK	EML-ALK fuzija	7%	ALK zaviralci: krizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib ALK, ROS1 in pan-TRK zaviralec: entrectinib
MET	Exon 14 skipping mutacija	2-4.5%	MET, ALK in ROS1 zaviralec: krizotinib MET zaviralci: kapmatinib , tepotinib
ROS1	Različne fuzije	0.7-1.7%	Krizotinib, ceritinib, lorlatinib, entrectinib , repotrectinib
BRAF	V600E	2.6%	BRAF + MEK zaviralci: dabrafenib + trametinib
RET	RET-KIF5B	1-2%	RET zaviralci: selperkatinib, pralsetinib
NTRK	NTRK 1,2,3	0.2%	Pan-TRK, ALK, ROS1 zaviralec: entrectinib Pan-TRK zaviralec: larotrectinib
HER2	HER2 amplifikacija Her2 exon 20 mutacija	2-4%	Konjugat protitelo-zdravilo: ado-trastuzumab emtanzin, trastuzumab deruxetan HER2 Exon 20 zaviralci: mobocertinib , amivantamab, poziotinib