

JESENSKI STROKOVNI SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

UREDNIK ZBORNIKA

Mitja Košnik

STROKOVNI ODBOR SREČANJA

Mitja Košnik, Matevž Harlander, Katja Mohorčič

ORGANIZACIJA SREČANJA

Robert Marčun

PROGRAM

Petek, 2. december

09:00 Organizacija dela

09:00 Mitja Košnik: Novosti pri obračunavanju storitev v pnevmološki dejavnosti.

09:30 Jurij Regvat: Prenovljen Pulmološki oddelek v UKC Maribor

10:00 Satelitski simpozij Chiesi. Saša Letonja: Zdravljenje bolnikov s KOPB s trojno fiksno kombinacijo BDP/FF/G (vdihovalnik z izredno majhnimi delci učinkovin) v dejanski praksi v Sloveniji«

10:10 Kava

10:30 Kaj je novega v pnevmologiji (moderator Duška Vidovič)

10:30 Barbara Salobir: Pljučna hipertenzija: »Year in review«

11:00 Nadja Triller: Novosti pri ocenjevanju telesne okvare in invalidnosti

11:30 Specializantske predstavitve I (moderator Mitja Košnik)

12:00 Satelitski simpozij AstraZeneca. Stanislav Kajba: Kdor išče, ta najde

12:30 Kosilo

14:00 Pljučna fiziologija (moderator Matjaž Fležar)

14:00 Matjaž Fležar: Joseph Milič-Emili: njegovo delo na področju pljučne fiziologije

14:30 Igor Barković: Fiziologija potapljanja

15:15 Satelitski simpozij Pfizer: Mateja Logar: Pnevmonokokne okužbe

15:35 Odmor

16:00 Specializantske predstavitve II (moderator Matevž Harlander)

17:00 Satelitski simpozij Boehringer Ingelheim. Mitja Lainščak: Dispneja - kaj pa če je krivo srce?

17:15 Satelitski simpozij Berlin Chemie. Simona Kirbiš: Sodobne možnosti zdravljenja bolnikov s KOPB

17:35 Občni zbor

18:00 Program specializacije iz pnevmologije: sestanek glavnih mentorjev in specializantov (moderator Matevž Harlander)

19:00 Sestanki delovnih skupin

20:00 Večerja

Delavnice ultrazvoka pljuč (Robert Marčun)

Sobota, 3. december

- 09:00** **Sodobna obravnava bolnika z mezoteliomom plevre** (moderatorja Tomaž Štupnik, Mateja Marc Malovrh)
- 09:00** Gregor Vlačič: Patologija mezotelioma
- 09:15** Katja Adamič: Od azbestne bolezni do mezotelioma
- 09:30** Mateja Marc Malovrh: Diagnostika bolnika s sumom na mezoteliom plevre
- 09:45** Tomaž Štupnik: Ali je mezoteliom operabilna bolezen?
- 10:00** Katja Mohorčič: Sistemska terapija nekoč in danes (in naši podatki za zdravljenje z imunoterapijo)
- 10:15** Urška Janžič: Prihodnost zdravljenja s sistemsko terapijo
- 10:40** Satelitski simpozij Swixx (20 min). Katja Mohorčič: Izkušnje zdravljenja z imunoterapijo bolnikov z mezoteliomom na Kliniki Golnik.
- 10:50** Razprava
- 11:20** Satelitski simpozij Berlin Chemie. Mihaela Zidarn: Obravnava kompleksnih bolnikov s težko astmo
- 11:40** Odmor
- 12:00** **Astma** (moderatorja Natalija Edelbaher, Irena Šarc)
- 12:20** Edin Jusufović: Molds as a cause of asthma and exacerbations
- 12:40** Peter Kopač: Težka astma - Odgovor na omalizumab in alfa triptazemija
- 13:00** Sabina Škr gat: Sharp iniciativa: poročilo delovne skupine
- 13:20** Razprava
- 14:00** Zaključek

STROKOVNO SREČANJE ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE
2-3. december 2022 v hotelu Bernardin Portorož

so omogočili:

AstraZeneca
Berlin Chemie
Boehringer Ingelheim
Chiesi
Pfizer
Swixx Biopharma

Medis
MSD
Pliva Teva



NOVOSTI PRI OBRAČUNAVANJU STORITEV V PNEVMOLOŠKI DEJAVNOSTI

Mitja Košnik. Klinika Golnik

POVZETEK

- *Boljše vrednotenje dela (dodatnih >1,5 milj E za doseganje programe; vrednost tima: 223.910,29 E)*
- *Spodbujanje prvih pregledov*
- *Korektna cena funkcionalnih preiskav*
- *Uvedba „sestrske ambulante“*
- *Dodatno financiranje nekaterih kompleksnih obravnav*
- *Ločeno financiranje alergenov za podkožno imunoterapiji*
- *Širitev dejavnosti (zagotovljena sredstva za 6 dodatnih timov)*
- *Prvo leto ne bo denarnih kazni pri nadzorih*

IZ OKROŽNICE ZZS IN ANEKSA 1 SD ZA 2022

Spremembe veljajo za storitve, opravljene od 1. 1. 2023 dalje.

Kontaktne osebe za vsebinska vprašanja:

Jakob Ceglar (jakob.ceglar@zzs.si; 01/30-77-523)

Pika Jazbinšek (pika.jazbinsek@zzs.si; 01/30-77-534)

Koncept obračunavanja storitev v specialistični ambulanti

a) osnovni sklop storitev, ki vsebuje štiri storitve pregledov:

- PUL001 »Celotni pregled«,
- PUL002 »Delni pregled«,
- PUL003 »Kratki pregled in triaža« ter
- PUL004 »Subspecialistični pregled«.

b) poleg osnovnega sklopa storitev (pregledov) lahko izvajalci obračunajo še dodatnih 30 specifičnih storitev (Tabeli 1 in 2).

Ob celotnem pregledu (PUL001) in ob subspecialističnem pregledu (PUL004) lahko izvajalec obračuna največ 3 specifične storitve, ob delnem pregledu (PUL002) največ 2, ob kratkem pregledu in triaži (PUL003) pa izvajalec ne more obračunati nobene specifične storitve. PS: PREISKAVE PLJUČNE FUNKCIJE ŠTEJEJO SKUPAJ ZA 1 STORITEV

Če izvajalec ne obračuna pregleda (storitve PUL001, PUL002, PUL003 in PUL004), lahko samostojno obračuna ostale specifične storitve, brez omejitev.

c) Pri obračunu novih storitev je treba upoštevati tudi naslednje:

- če izvajalec evidentira in obračuna storitev PUL001 »Celotni pregled«, pregledane osebe ne sme napotiti k drugemu specialistu (pulmologu ali internistu), razen v primeru subspecialističnih storitev ali za storitve, ki jih smejo izvajati le določeni izvajalci.

- če pregledana oseba potrebuje rentgensko slikanje, mora to izvajalec, ki ne razpolaga z rentgenskim aparatom, zagotoviti po sistemu naročnik-plačnik v 3 delovnih dneh;

- če je ob triažiranju napotnic razvidno, da izvajalec zavarovani osebi ne bo mogel izvesti storitve, na katero je napotena zavarovana oseba, mora izvajalec zavarovano osebo obvestiti in je ne sme uvrstiti na seznam čakajočih. PS: TRIAŽA NENUJNIH NAPOTNIC ŠTEJE MED DODATNE STORITVE! VSAK PRVI PREGLED JE TOREJ DEJANSKO DVAKRAT ŠTET

2. nove dodatne storitve celostnih obravnav (Tabela 3):

- E0828 »Diagnostična obravnava težavnega poteka bolezni dihal«,

- E0829 »Obravnava bolnikov po presaditvi pljuč«,

- E0830 »Letni pregled bolnika s cistično fibrozo«,

- E0831 »Kontrolni pregled bolnika s cistično fibrozo«.

Te storitve so plačane po realizaciji.

3. nove ločeno zaračunljive materiale in storitve (ob imunoterapiji se vedno obračuna še Delni pregled:

- Q0319 »Alergeni za podkožno imunoterapijo–cenejši«,

- Q0320 »Alergeni za podkožno imunoterapijo–dražji«.

Kaj je potrebno narediti za plačilo celotnega pogodbenega programa:

Izvajalcu se prizna **celotna pogodbeni vrednost programa**, ko izpolni enega od pogojev, in sicer:

v celoti izvede ali preseže načrtovani obseg programa in tudi načrtovano število celotnih pregledov ali subspecialističnih pregledov;

ali izvede vsaj 85% načrtovanega obsega programa in tudi vsaj 100% načrtovanega števila celotnih pregledov ali subspecialističnih pregledov.

V nasprotnem primeru se izvajalcu izračuna **priznana vrednost programa**, in sicer:

Kadar izvede oziroma preseže načrtovani obseg programa, ne izvede pa načrtovanega števila celotnih pregledov ali subspecialističnih pregledov, se mu prizna RV največ do pogodbene vrednosti in nato zmanjša za odstotek nedoseganja načrtovanega števila celotnih pregledov ali subspecialističnih pregledov

Kadar ne izvede načrtovanega obsega programa, se mu prizna RV največ do pogodbene vrednosti, zmanjšane za odstotek nedoseganja načrtovanega obsega programa. Če pri tem tudi ne izvede načrtovanega števila celotnih pregledov ali subspecialističnih pregledov, se priznana vrednost iz te alineje dodatno zmanjša za odstotek nedoseganja načrtovanega števila celotnih pregledov ali subspecialističnih pregledov.

Tabela 1. Časovni normativi (so temelj za izračun vrednosti programa) in cene storitev
Vrednost storitve je izračunana iz stroškov dela, materiala in amortizacije.

Šifra	Kratek opis	Kadrovski normativ	Normativ v minutah	Cena v EUR
PUL001	Celotni pregled	1 zdravnik specialist, 1 DMS	25; 15	41,76
PUL002	Delni pregled	1 zdravnik specialist, 1 DMS	15, 10	25,14
PUL003	Kratki pregled in triaža	1 zdravnik specialist, 1 DMS	5; 5	9,79
PUL004	Subspecialistični pregled	1 zdravnik specialist, 1 DMS	30; 15	52,24
PUL005	Obravnava bolnika - DMS	1 zdravnik specialist, 1 DMS	5, 20	18,42
PUL006	Posvet na daljavo - krajši	1 zdravnik specialist	6	7,17
PUL007	Posvet na daljavo - daljši	1 zdravnik specialist	15	14,29
PUL008	Obravnava bolnika na domu	1 zdravnik specialist	60	60,77
PUL009	Triaža nenujnih napotnic	1 zdravnik specialist	5	5,23
PUL010	Nespecifični bronhialni provokacijski test	1 zdravnik specialist, 1 DMS	5; 50	51,62
PUL011	Specifični bronhialni provokacijski test	1 zdravnik specialist, 1 DMS	30; 90	77,56
PUL012	Bronhodilatacijski test	1 zdravnik specialist, 1 DMS	5; 20	37,86
PUL013	Kožni vbodni ali intradermalni testi alergije	1 zdravnik specialist, 1 DMS	5; 10	45,14
PUL014	Krivulja pretok/volumen	1 zdravnik specialist, 1 DMS	5; 15	27,82
PUL015	Rezidualni volumen	1 zdravnik specialist, 1 DMS	5; 15	21,31
PUL016	Telesna pletizmografija	1 zdravnik specialist, 1 DMS	5; 30	27,41
PUL017	Titracija nadtlaka v zgornjih dihalnih poteh	1 zdravnik specialist, 1 DMS	40; 60	181,12
PUL018	Difuzijska kapaciteta pljuč	1 zdravnik specialist; 1 DMS	5; 15	30,61
PUL019	Ergospirometrija	1 zdravnik specialist, 1 DMS	30; 60	148,6
PUL020	Test 6 minutne hoje	1 zdravnik specialist, 1 fizioterapevt	5; 15	11,33
PUL021	Test vstajanja s stola	1 zdravnik specialist, 1 fizioterapevt	5; 15	11,33
PUL022	Slikanje prsnih organov v dveh smereh	1 zdravnik specialist; 1 diplomirani inženir radiologije	5; 15	23,34
PUL023	Slikanje prsnih organov v eni smeri	1 zdravnik specialist; 1 diplomirani inženir radiologije	5; 10	21,4
PUL024	UZ prsnega koša	1 zdravnik specialist, 1 DMS	20; 10	28,87
PUL025	Obposteljni UZ srca	1 zdravnik specialist; 1 DMS	15; 15	27,52
PUL026	Doppler ven	1 zdravnik specialist, 1 DMS	25; 10	58,1
PUL027	Cepljenje - posamična aplik. vaccine	1 zdravnik specialist, 1 DMS	4; 4	7,9
PUL028	Krpični testi	1 zdravnik specialist; 1 DMS	5; 30	54,39

PUL029	Ambulantna rehabilitacija kroničnih pljučnih bolnikov	1 zdravnik specialist; 1 fizioterapevt	30; 60	55,65
PUL030	Poligrafija spanja na domu	1 zdravnik specialist; 1 DMS	30; 90	134,44
PUL031	Meritev NO v izdihanem zraku	1 zdravnik specialist; 1 DMS	1; 10	22,26
E0828	Diagnostična obravnava težavnega poteka bolezni dihal	2 zdravnik specialist; 1 klinični farmacevt; 2 DMS; 1 respiratorni fizioterapevt; 1 dietetik; 1 klinični psiholog; 1 radiolog	150; 55; 135; 55; 45; 80; 60	1.307,90
E0829	Obravnava bolnikov po presaditvi pljuč	1 zdravnik specialist, 1 DMS	30; 20	357,65
E0830	Letni pregled bolnika s cistično fibrozo	1 zdravnik specialist; 1 psiholog; 1 fizioterapevt; 1 farmacevt; 1 dietetik; 1 socialni delavec; 1 radiolog	1 360; 300; 300; 300; 300; 300; 60	2.077,80
E0831	Kontrolni pregled bolnika s cistično fibrozo	1 zdravnik specialist; 1 psiholog; 1 fizioterapevt; 1 dietetik	1 90; 75; 75; 75	470,92

Tabela 2. Opis ključnih storitev (Tekst z rdečimi črkami je sicer dogovorjen znotraj delovne skupine na ZZS, ni pa še potrjen na UO ZZS)

Celotni pregled zajema:

- anamnezo (vzrok prihoda*, družinska anamneza, dosedanje bolezni, sedanja bolezen, **usmerjena pnevmološka anamneza**, simptomi organskih sistemov (prebavila, dihala, obtočila, sečila), alergija*, razvade in zasvojenoti, delovna anamneza*, seznam redne terapije),
- **internistični status potreben glede na diagnozo**,
- postavitev diagnoze,
- vse potrebne laboratorijske preiskave,
- oskrbo glede na specifikacijo (pregled vseh prinesenih izvidov, analiza podatkov - mnenje, načrt dodatne diagnostike, načrt/navodila za zdravljenje, predpis zdravil*, navodila za napotitev v druge enote*, izdaja napotnic*, ocena dela zmožnosti*, prijava bolezni*, potrdilo za priznanje potnih stroškov* naročilo na kontrolni pregled*, delovna ali dokončna diagnoza).
- izdajo recepta (e-recepta) in/ali napotnice (e-napotnice),
- izdajo izvida,
- morebitni vpis v nacionalni register,
- dajanje intravenske injekcije*, intramuskularne injekcije* in podkožne injekcije* z izjemo aplikacij bioloških zdravil **in podkožne imunoterapije z alergeni**,
- oceno rentgenske slike (v kolikor je potrebno),
- položajno drenažo*,
- zdravilni aerosol* in
- površinsko, lokalno anestezijo*.

Celotni pregled se sme obračunati le v primeru:

- novega bolezenskega stanja (prvega pregleda),
- pregleda po več kot 5 letih od zadnjega celotnega pregleda,
- predčasnega pregleda zaradi poslabšanja znane pnevmološke bolezni,

- konziliarnega pregleda,
- pregleda kroničnih bolnikov v subspecialistilnih ambulantah 1 krat na 12 mesecev,
- pregleda na podlagi napotnice s stopnjo nujnosti "nujno".

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

*v primeru, da je indicirano

Delni pregled se primarno nanaša na kontrolni pregled.

V primeru prvega pregleda zajema usmerjeno anamnezo (vzrok prihoda*, sedanja bolezen, usmerjena pulmološka anamneza, simptomi organskih sistemov (prebavila, dihala, obtočila, sečila)*, seznam redne terapije).

V primeru kontrolnega pregleda zajema:

- zapis poteka bolezni/dekursorus,
- usmerjen internistični status,
- postavitev diagnoze,
- vse potrebne laboratorijske preiskave,
- oskrbo glede na specifikacijo (pregled prinesenih izvidov (do 2), analiza podatkov - mnenje, načrt dodatne diagnostike, načrt/navodila za zdravljenje, predpis zdravil*, navodila za napotitve v druge enote*, izdaja napotnic*, ocena dela zmožnosti*, prijava bolezni*, potrdilo za priznanje potnih stroškov*, naročilo na kontrolni pregled*, delovna ali dokončna diagnoza),
- izdajo recepta (e-recepta) in/ali napotnice (e-napotnice),
- izdajo izvida,
- dajanje intravenske injekcije*, intramuskularne injekcije* in podkožne injekcije* z izjemo aplikacij bioloških zdravil in podkožne imunoterapije z alergeni,
- oceno rentgenske slike (v kolikor je potrebno),
- položajno drenažo*,
- zdravilni aerosol* in
- površinsko, lokalno anestezijo*.

Delni pregled se evidentira tudi v primeru, da gre za prvi pregled, pri katerem niso bile opravljene vse aktivnosti (niso bile potrebne), določene za celotni pregled.

Delni pregled se evidentira največ 4 krat v 12 mesecih. Delni preglede se evidentira tudi v primeru izvedbe podkožne imunoterapije (poleg LZM); v tem primeru ne velja omejitev 4 krat v 12 mesecih.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

*v primeru, da je indicirano

Kratki pregled in triaža zajemata:

- usmerjeno anamnezo (vzrok prihoda*, sedanja bolezen, seznam redne terapije) z omejenim pregledom dela telesa (en organski sistem) ali laboratorijsko kontrolo*,
- lokalni internistični status glede na diagnozo,
- postavitev diferencialne diagnoze,
- oskrbo glede na specifikacijo (pregled prinesenih izvidov (do 1), analiza podatkov - mnenje, načrt dodatne diagnostike, načrt/navodila za zdravljenje, predpis zdravil*, navodila za napotitve v druge enote*, izdaja napotnic*, prijava bolezni*, potrdilo za priznanje potnih stroškov*, naročilo na kontrolni pregled*, delovna ali dokončna diagnoza, zapis izvida),
- izdajo recepta (e-recepta) in/ali napotnice (e-napotnice),
- izdajo izvida in
- dajanje intravenske injekcije*, intramuskularne injekcije* in podkožne injekcije* z izjemo aplikacij bioloških zdravil.

Za evidentiranje in obračun storitve je potrebna fizična prisotnost bolnika.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

*v primeru, da je indicirano

Subspecialistični pregled je prvi ali ponovni obisk pri zdravniku v subspecialistični pnevmološki ambulanti (ambulanta za bolezni pljučnega intersticija, ambulanta za bolezni pljučnih žil, ambulanta za pljučne infiltrate, ambulanta za kompliciran potek bolezni dihalnih poti, ambulanta za težke preobčutljivostne bolezni) terciarnih izvajalcev v skladu z usmeritvami, ki jih bo pripravila delovna skupina RSK internističnih strok. Vključuje pregled kroničnih bolnikov 1krat na 12 mesecev. V omenjeno ambulanto se lahko napoti le po triaži napotnice ali po pregledu v specialistični pnevmološki ambulanti.

Obravnavo obsega:

- pregled zdravstvene dokumentacije,
- jemanje splošne in usmerjene anamneze ter celovit pregled, ki mora biti skladen s strokovnimi smernicami za posamezno subspecialistično področje z namenom zdravljenja akutnih stanj, preprečevanja poslabšanja kroničnih ali ponovitve nevarnih obolenj,
- vse potrebne laboratorijske preiskave.

Glede na ugotovljeno stanje se odreja nadaljnje zdravljenje ali nadzor.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Obravnava bolnika - DMS v okviru tako imenovane "sestrske ambulante" se nanaša na biološka zdravila, in-podjezično imunoterapijo, vodenje bolnikov, ki imajo predpisan samoinjektor adrenalina.

Zajema sledeče opisane aktivnosti:

- dnevni pregled prispelih izvidov,
- pogovor DMS z bolnikom (v ambulanti ali na daljavo),
- učenje samoaplikacije*,
- nadzor samoaplikacije (na daljavo),
- izpolnitev obrazca,
- navodila bolniku,
- pripravo pisnega obvestila za bolnika,
- napotitev na preiskavo pljučne funkcije*,
- posredovanje obrazca in priloženih izvidov zdravniku*,
- pregled dokumentacije,
- izdaja e-recepta in
- druga intervencija zdravnika*.

Pri biološki terapiji se pregled obračuna ob vsaki aplikaciji biološkega zdravila**.

Pri podjezični imunoterapiji se pregled obračuna pri vsakem v klinični poti načrtovanem stiku z bolnikom, največ 5 krat v koledarskem letu**.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

*v primeru, da je indicirano

**teh aktivnosti se ne more evidentirati, če se za isto indikacijo v istem tednu evidentira obravnava pri zdravniku

Posvet na daljavo - krajši (do 6 minut) je vsebinsko primerljiv s kratkim pregledom v ambulanti.

Storitev se lahko evidentira:

- če se opravi namesto obiska v ambulanti in je takšno možnost zdravnik specialist predvidel ob predhodnem obisku pacienta ali ob triažiranju napotnice,
- v primerih spremembe zdravstvenega stanja in/ali spremenjenih izvidih kasneje (po ambulantnem pregledu) opravljenih preiskav,
- največ 12 x v koledarskem letu.

Storitev se ne sme evidentirati za razlago navodil glede storitev ali materialov, ki niso niso pravica iz OZZ (estetske storitve, alternativne metode zdravljenja, ...).

V medicinski dokumentaciji mora biti zapis s podatkom o datumu in s povzetkom navodil, ki jih je pacient prejel od zdravnika specialista.

Storitev izvaja zdravnik specialist.

Posvet na daljavo - daljši (do 15 minut) je vsebinsko primerljiv s kontrolnim pregledom v ambulanti.

Storitev se lahko evidentira:

- če se opravi namesto obiska v ambulanti in je takšno možnost zdravnik specialist predvidel ob predhodnem obisku pacienta ali ob triažiranju napotnice,
- le v primerih novo nastalih stanj in bolezni oziroma akutnega poslabšanja kroničnih obolenj,
- največ 12 x v koledarskem letu.

Poleg tega se lahko ta storitev evidentira sočasno z evidentiranjem storitve Triaža nenujnih napotnic (če je zdravnik z bolnikom ob triaži napotnice opravil tudi telefonski posvet), pri čemer posveta na daljavo vnaprej ni potrebno predvideti.

V medicinski dokumentaciji mora biti zapis s povzetkom navodil, ki jih je pacient prejel od zdravnika specialista. **Bolniku je treba poslati pisen izvid.**
Storitev izvaja zdravnik specialist.

Obravnavanje bolnika na domu je namenjena osebni obiski zdravnika in/ali medicinske sestre na bolnikovem domu pri bolniku, ki je odvisen od medicinskega pripomočka za vzdrževanje dihanja (invazivna ventilacija) in je potrebna tako kontrola pripomočka kot stanja bolnika ter obenem šolanje uporabe tega pripomočka za bolnika in/ali svojce na njegovem domu.
Obisk na domu nadomešča pregled v ambulanti.
Storitev izvaja zdravnik specialist ali diplomirana medicinska sestra.

Triaža nenujnih napotnic zajema:

- pregled napotnice/e-napotnice in priložene dokumentacije, podatkov dostopnih v bolnišničnem informacijskem sistemu,
- ocena ustreznosti,
- eventualna sprememba stopnje nujnosti,
- določitev ustrezne čakalne dobe in
- vpis podatkov v informacijski sistem.

Storitev izvaja zdravnik specialist.

Nespecifični bronhialni provokacijski test je testiranje preobčutljivosti sluznice z vdihovanjem histamina ali metaholina v aerosolu.

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitev PUL012 in PUL014.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Specifični bronhialni provokacijski test je testiranje preobčutljivosti dihal s specifičnim alergenom. Izvaja se le v ustanovah z možnostjo takojšnje hospitalizacije bolnika.

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitev PUL012 in PUL014.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Bronhodilatacijski test je testiranje reverzibilnosti obstrukcije po vdihavanju bronhodilatatorja.

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitev PUL010, PUL011 in PUL014.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Kožni vbodni ali intradermalni testi alergije so testi s serijo alergenov za ugotavljanje takojšnje preobčutljivosti (serija pomeni od 15 do 25 testov z vdihanimi alergeni, od 15 do 25 testov s prehranskimi alergeni ali serijo s strupi žuželk ali serijo testiranj z zdravili (pri zadnjih dveh števila ni potrebno opredeliti). **V primeru izvedbe dveh ali več serij, se ta storitev obračuna 2 krat.**

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Krivulja pretok/volumen predstavlja zapis pretokov pri različnih pljučnih volumnih. Obsega merjenje največjega pretoka med vdihom in izdihom (peak flow - PF), maksimalnih inspiratornih in ekspiratornih pretokov pri 25 in 50 % VC (MIF 25 %, MIF 50 %, MEF 25 %, MEF 50 %).

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitev PUL010, PUL011 in PUL012.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Rezidualni volumen predstavlja merjenje funkcionalne rezidualne kapacitete (FRC) z dilucijsko metodo s helijem in izračunom totalne pljučne kapacitete (TLC).

Pri evidentiranju te preiskave se ne sme evidentirati storitev PUL0164 Telesna pletizmografija.

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL016.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Telesna pletizmografija se izvaja v zaprti kabini, kjer med bolnikovim dihanjem merimo spremembe pritiska ali volumna v kabini. Na ta način se lahko izmeri rezidualni volumen zraka (RV), TLC in FRC. Merjenje upora ali konduktanse dihalnih poti (Raw in Gaw) pa se lahko izvaja tudi z odprtimi vrati pletizmografske kabine. Izvid telesne pletizmografije zajema:

- celokupni upor v dihalnih poteh (Rt),
- ~~upora med inspirijem (Ri) in ekspirijem (Re),~~
- intratorakalni pljučni volumen (IPV),
- rezidualni volumen (RV) ~~in~~
- ~~konduktance dihalnih poti (G).~~

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL015.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Titracija nadtlaka v zgornjih dihalnih poteh je preiskava, ki zahteva učenje bolnika za uporabo maske in preizkušanje tipov mask, da se najde bolniku primerno masko (učenje je v budnem stanju, lahko preko dneva) ter izvedbo meritve s titracijo CPAP pritiska. Le-to opravi aparat sam ("Avtoset" tipi aparatov) v toku noči, ko bolnik s CPAP masko spi. Med to preiskavo mora aparat beležiti vse parametre poligrafije in poleg tega še parametre CPAP titracije (pritiska, puščanje zraka, čas uporabe CPAP). V kolikor v eni noči ni vsaj 3 ure kvalitetnega signala titracijskega pritiska ob ustreznem tesnenju maske, se mora titracijska noč ponoviti. Obračuna se lahko le ena storitev, ne glede na to, koliko noči je titracija na domu potrebna, da se dobi zadosti kakovosten izvid. Storitve se ne sme obračunati, v kolikor ima bolnik že izposojeni CPAP aparat. Čas storitve vključuje pregled računalniškega zapisa, diktiranje, pregled in avtorizacijo izvidov. Storitev se zaračuna po izdaji izvida.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Disfuzijska kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid (Dlco - single breath metoda) pomeni merjenje transfernega faktorja za ogljikov monoksid z metodo enkratnega vdiha.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Ergospirometrija vključuje obremenitveni test na kolesu ali tekočem traku z neposrednim merjenjem minutne ventilacije med obremenitvijo ter porabe kisika preko kisikove maske z metodo "breath-by-breath".

Izvid mora vsebovati naslednje parametre: minutno ventilacijo, dihalno rezervo, izračun ventilacije mrtvega prostora, kisikov puls, dvojni produkt, naklom porabe kisika napram obremenitvi, ventilatorne ekvivalente za CO₂ in O₂, izmero anaerobnega praga - AT (Ventilacijskega praga - RQ).

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Cikloergometrija - obremenitveni test na cikloergometru oziroma na tekaču. Telesna obremenitev na cikloergometru z namenom opredelitve telesne zmogljivosti preiskovanca in odkrivanje ishemične bolezni srca ter motenj srčnega ritma, ~~po predhodni izključitvi (anamneza, klinični pregled) bolezni srca ter motenj srčnega ritma, ki so kontraindikacije za obremenitveni test ali vplivajo na interpretacijo ter izključitvi pomembnejše ventilatorne insuficience.~~ Test je večstopenjski, pri vsaki stopnji ter pred in nekajkrat po obremenitvi snemamo kompletni elktrokardiogram s

pomočjo telemetrije. Pred, med in po testu vsako minuto merimo RR.
Storitev izvajata zdravnik specialist in fizioterapevt.

Endoskopija zgornjih dihal - endoskopija nosu in epifarinksa z rigidnim ali fleksibilnim instrumentom.

Časi vključujejo diktiranje, pregled in avtorizacijo izvidov.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Test 6 minutne hoje. Vključuje meritev seginacije, prehojene razdalje in stopnjo dispneje (vključuje tudi Shuttle test).

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL021.

Storitev izvajata zdravnik specialist in fizioterapevt **ali DMS.**

Test 1 minutnega vstajanja s stola. Vključuje meritev **seginacije saturacije**, število vstajanj s stola in stopnjo dispneje (**vključuje tudi Shuttle test**).

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL020.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Slikanje prsnih organov v dveh smereh.

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL023.

Storitev izvajata zdravnik specialist in inženir radiologije.

Slikanje prsnih organov v eni smeri.

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL022.

Storitev izvajata zdravnik specialist in inženir radiologije.

UZ prsnega koša. Protokol, ki zajame plevralni izliv, drsenje plevre za **pnevmotoraks**, B linije za **zastoj na pljučih in intersticij**, prikaz perifernih infiltratov in obposteljni UZ srca.

Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL025.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Obposteljni UZ srca.-Zajemo oceno funkcije levega prekata, oceno dimenzije desnega prekata, premer aorte, oceno perkardnega izliva, premer spodnje votle vene, spremembe njenega premera med vdihom, ocena CVP

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

UZ srca - ehokardiografija 2 D obsega snemanje ultrazvočnih odbojev z intra in ekstakardialnih struktur v standardnih ravninah z namenom prikaza značilnih topografskih presekov srca. **Metoda nudi enake informacije kot 1-D ehokardiografija v dveh dimenzijah, zato je primerna ne samo za diagnostiko pridobljenih, ampak tudi prirojenih kardiopatij. Posebno obetavna je metoda za vizualni prikaz segmentnih motenj kontrakcije levega prekata pri ishemični bolezni srca.**–Storitev se prizna samo pri: **sumu bolezni motnji srca**, pojavu **prsne** bolečine, popuščanju levega srca, pri novem šumu (sistolni ali diastolni).

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Doppler ven je ultrazvočna preiskava ven zgornje ali spodnje okončine, ki obsega:

- prikaz femoralnih, poplitealnih in distalnih ven ene noge, prikaz in kvantifikacija kompetentnosti safenofemoralnega ustja, prikaz povrhnjih ven ene noge ter prikaz perforatorjev, natančna ocena fiziološke kompetentnosti, ~~oceno primernosti za operativno popravo ter oceno stopnje uspešnosti zdravljenja oziroma rekanalizacije~~ ali prikaz subklavijskih, aksilarnih, brahialnih in distalnih ven ene roke ter prikaz povrhnjih ven ~~za morfološko oceno in oceno primernosti za operativno popravo ter oceno stopnje uspešnosti zdravljenja oziroma rekanalizacije~~. Standardizirana oblika izvida preiskave in shranjevanje podatkov in slik v digitalni arhiv bolnika.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Cepljenje - posamična aplikacija vakcine. Vključuje imunizacijo oziroma vakcinacijo proti bakterijskim in virusnim boleznim ter triažni pregled pred cepljenjem. Vključena je organizacija, raspored cepljenja, nabava cepiva, urejanje evidenc in poročil. Storitve se obračuna tolikokrat, kolikor aplikacij cepiva je bilo opravljenih.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Krpični test s serijo kontaktnih alergenov za ugotavljanje kasne preobčutljivosti, z oceno po 3 in 7 dneh.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Rehabilitacija ambulantnih kroničnih pljučnih bolnikov. Rehabilitacija se izvaja s pomočjo preverjanja in zapisovanja srčnega utripa, ogrevanja z aktivnimi vajami po programu WHO, dihalnih vaj in fizioterapevtske obravnave. ~~Storitev se obračuna enkrat za obravnavo celotne skupine bolnikov.~~

Storitev izvajata zdravnik specialist in fizioterapevt.

Poligrafija spanja na domu. Na podlagi obširne spalne anamneze, kliničnega pregleda in presejalnega vprašalnika ter na tem temelječe visoke predtestne verjetnosti za zmerno do hudo OSAS se opravi poligrafija izven bolnišnice. Visoka predtestna verjetnost je definirana kot pozitiven Berlinski vprašalnik (2 pozitivni kategoriji) ali pozitiven STOP BANG vprašalnik (≥ 3 točke). Poligrafija na domu se opravi tudi za kontrolo učinkovitosti terapije OSAS (ne več kot enkrat letno), ki ni CPAP (v kolikor bolnik shujša za več kot 10%, je zdravljen s spalno opornico ali je po operativnem posegu v žrelu) in je bila predhodno postavljena diagnoza zmerne do hude OSAS. Bolnik ne sme imeti sledečih komorbidnosti: manifestno srčno popuščanje NYHA III ali IV, pomembna pljučna bolezen s FEV1 pod 50%, zdravljenje s TZKD ali več kot eno poslabšanje pljučne bolezni letno, ki terja hospitalno zdravljenje, živčno mišične bolezni. Izključitveni kriterij predstavlja tudi sum na druge motnje spanja (centralna apneja, ipd.). Poligraf mora beležiti najmanj tri fiziološke parametre: pretok zraka na nos ali usta, dihalni napor in zasičenost krvi s kisikom.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Meritev NO v izdihanem zraku - je orodje za diagnosticiranje eozinofilnega vnetja, če z drugimi metodami ne opredelimo vzroka za bolnikove težave (največkrat je to kroničen kašelj brez rinitisa, GERB (gastroezofagealna refluksna bolezen) ob negativnem metaholinskem testu) in za razčiščevanje razloga neurejenosti astme pri bolniku, ki ima postavljeno diagnozo in predpisano terapijo, ki ne deluje. S tem se ugotavlja tudi, ali bolnik ne prejema zdravil (oziroma jih ima premalo), ali je razlog proti IGK (inhaliranih glukokortikoidov) odporna astma. Storitve se obračuna po izdanem izvidu.

Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Tabela 3. Posebej plačljive storitve za izvajalce, ki imajo ta program v pogodbi z ZZS

<p>Dnevna obravnava bolnika v sklopu multidisciplinarnega tima (MDT) s problematičnim potekom bolezni dihalne poti. Bolnika v sklopu MDT obravnavajo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdravnik specialist (pregled pacienta, prejete dokumentacije, naročilo potrebnih laboratorijskih in diagnostičnih preiskav, pripravi odpustnico), - respiratorni fizioterapevt (tehnike dihalnih vaj, tehnike čiščenja dihalnih poti), - klinični farmacevt (svetovanje glede uporabe zdravil, odpravljanje težav pri uživanju zdravil,..), - dietetik (svetovanje glede prehrane, individualni prehranski načrt), - klinični psiholog (kliničnopsihološki intervju s povdankom na bolnikovem doživljanju in spoprijemanju s pljučno boleznijo), - diplomirana medicinska sestra (negovalna anamneza, zdravstvena vzgoja, odvzem krvi in ostalih materialov, vitalne funkcije, EKG, izvede kožne teste alergije, vpis v register težke astme, preverjanje tehnike pravilne uporabe vdihovalnikov, šola astme (ali KOPB)), - radiolog (udeležen na posvetu pri opredelitvi načrta zdravljenja). <p>MDT deluje na lokaciji, kjer se nahaja bolnik.</p> <p>Po zaključku obravnave bolnika s strani vseh članov tima, se na posvetu sestane celoten tim, kjer obravnavajo vse paciente v MDT, ki so jih ta dan obravnavali. Vsak član tima izdela svoje poročilo/izvid, zdravnik specialist pripravi odpustnico bolnika iz MDT dnevne obravnave v kateri je razviden način nadaljnega zdravljenja. Po potrebi sodeluje tudi interventni pulmolog.</p>
<p>Obravnava bolnikov po presaditvi pljuč. Obravnava vključuje pregled bolnika po presaditvi pljuč po 1 letu od opravljene transplantacije. Vključuje laboratorijske in mikrobiološke preiskave. Storitve izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.</p>
<p>Letni pregled bolnika s cistično fibrozo se izvaja enkrat na leto. Pregled lahko izvaja ter evidentira le ustanova, ki ima multidisciplinarni tim za obravnavo cistične fibroze, opredeljen v pogodbi z ZZS. Nosilec obravnave v okviru multidisciplinarnega tima je zdravnik specialist pulmolog.</p>
<p>Kontrolni pregled bolnika s cistično fibrozo se izvaja trikrat na leto. Pregled lahko izvaja ter evidentira le ustanova, ki ima multidisciplinarni tim za obravnavo cistične fibroze, opredeljen v pogodbi z ZZS. Nosilec obravnave v okviru multidisciplinarnega tima je zdravnik specialist pulmolog.</p>

PRENOVLJEN ODDELEK ZA PLJUČNE BOLEZNI UKC MARIBOR

Ilonka Osrajnik, Jurij Regvat. Pljučni oddelek, UKC Maribor

Leta 2022 se je Oddelek za pljučne bolezni Maribor po skoraj 100 letih preselil v nove prostore v okviru matične bolnišnice.

Mariborska bolnišnica je bila ustanovljena l. 1799. Leta 1855 se je preselila s prvotne lokacije na Slomškovem trgu na zemljišče ob Tržaški cesti, kjer je še danes. V začetku je bila bolnišnica razdeljena na dva oddelka: kirurški in medicinski ali interni. Medicinski oddelek je prevzel tudi zdravljenje tuberkuloze, bolnikom je bila namenjena ena moška in ena ženska soba s skupno 24 posteljami, pogosto pa so ležali po internem oddelku med ostalimi bolniki (1).

Po 1. svetovni vojni je prevzel vodenje internega oddelka doc. dr. Ivan Matko, ki je kmalu postal duša borbe proti tuberkulozi v Mariboru. Na njegovo pobudo se je 13. januarja 1922 ustanovila Protituberkulozna liga. Kljub številnim težavam je Liga že 14. maja 1922 ustanovila prvi protituberkulozni dispanzer v novi državi (2).

Liga je l. 1926 začela tudi akcijo zbiranja prispevkov za ustanovitev prepotrebne novega odseka za tuberkulozne bolnike, ki je med prebivalstvom naletela na neverjeten odziv. Protituberkulozna liga je z nabranim denarjem zgradila nad medicinskim oddelkom posebni mansardni odsek, ki so ga otvorili 20. marca 1927. Novi odsek je imel 9 sob s 24 do 30 posteljami, še zmeraj pa je deloval v okviru internega oddelka. Zaradi lokacije nad internim ter ušesnim in očesnim oddelkom je med takratnimi primariji prišlo do ostrih polemik, saj so se bali, da bodo tuberkulozni bolniki »vir okuževanja« za druge bolnike. Tako je šef kirurškega oddelka primarij dr. Mirko Černič kot ustrezno lokacijo za pljučni oddelek prvič predlagal Pohorje (1).

Avgusta 1937 je pljučni odsek postal samostojen odsek Splošne bolnišnice Maribor, šef je bil dr. Franjo Radšel, prvi ftiziolog v naši bolnišnici. Že prvo leto delovanja samostojnega pljučnega odseka je pokazalo, da je odsek premajhen, da bi zadostoval za naraščajoče število bolnikov. Protituberkulozna liga je za potrebe odseka načrtovala nakup vile v Vinarski ulici. Dovoljenja za nakup niso dobili, saj se je vila nahajala v bogati četrti, kjer tuberkulozni bolniki niso bili zaželeni (1).

Širjenje in razvoj odseka je zavrla okupacija 1941. Nemci so odsek takoj priključili nazaj k internemu oddelku. V mariborski bolnišnici so z nemškimi zdravniki zamenjali vse šefe oddelkov, svoje položaje so zadržali le prim. dr. Milko Bedjanič na infekcijskem oddelku, prim. dr. Franjo Radšel na pljučnem odseku in dr. Valentin Kušar na prosekturi. Med nemško okupacijo so poleti 1944 odsek preselili v vilo v Vinarski ul. 6, že 5.12.1944 pa je bila stavba popolnoma zbombardirana.

Oddelek so ponovno preselili na kirurški oddelek, ki pa je tudi bil poškodovan in le za silo popravljen.

Ob osvoboditvi 1945 je bil pljučni oddelek brez lastnih prostorov. Zaradi velikega števila ranjencev je postalo nujno, da se pljučni oddelek izseli s kirurškega oddelka. Za silo so zakrpali vilo v Vinarski ul. 6 in oddelek se je ponovno preselil na to lokacijo.

L. 1953 je Ministrstvo za notranje zadeve FLRJ bolnišnici odstopilo okrevališče na Slivniškem Pohorju in maja istega leta se je oddelek preselil v nove prostore, kjer je bil prostor za 108 bolnikov. Oddelek je dobil ime po narodnem heroju dr. Dušanu Mravljaku, ki je padel s Pohorskim bataljonom (1).

V naslednjih desetletjih se je oddelek postopno preobrazil iz okrevališča za tuberkulozne bolnike v sodoben oddelek za pljučne bolezni. Zaradi spremenjene patologije je vedno bolj postajalo očitno, da je lokacija na Slivniškem Pohorju neustrezna in hromi nadaljnji strokovni razvoj oddelka. Vedno pogostejše so postajale pobude za preselitev oddelka nazaj na matično lokacijo.

Naše želje so se uresničile julija 2022, ko se je oddelek preselil v prenovljene prostore v stavbi Klinike za interno medicino.

Na oddelku je na razpolago 40 bolniških postelj, 3 za enodnevne hospitalizacije, 5 za izolacijo, 6 jih je predvidenih za intenzivnejše opazovanje bolnikov, 26 pa je ostalih bolniških postelj, razporejenih večinoma v dvoposteljne sobe z lastnimi sanitarijami.

Umestitev oddelka na matično lokacijo bo omogočila še boljše sodelovanje z drugimi internističnimi oddelki v okviru Klinike za interno medicino kot tudi z ostalimi specialisti, zaradi česar bodo največ pridobili prav bolniki.

Je pa preselitev na obnovljeni oddelek tudi velika pridobitev za osebje, ki je s tem dobilo bistveno boljše pogoje za delo.

V zdravniških vrstah bomo še dalje stremeli k nadaljnjemu razvoju stroke, k večjemu obsegu raziskovalnega dela, upamo pa tudi, da bo vsakodnevna prisotnost pneumologov in oddelka v matični bolnišnici za to vejo interne medicine navdušila še kakšnega specializanta/ko.

Vabljeni na spomladansko srečanje Združenja pneumologov Slovenije v Mariboru, tokrat izjemoma dvodnevno, predvidoma 14. in 15. 4., ko bomo prikazali svoje delo in vas popeljali na ogled našega novega oddelka in pomladnega Maribora.

LITERATURA:

1. *Pertl, E. (ur.). (1959). Zbornik Splošne bolnišnice v Mariboru 1855-1955. Maribor: SBM.*
2. *Borko, E. In Pivec, G. (2022). Ob 100-letnici ustanovitve Protituberkulozne lige v Mariboru, začetnice razvoja mariborske Splošne bolnišnice. Naša bolnišnica, 23, 51-53.*

PLJUČNA HIPERTENZIJA: »YEAR IN REVIEW « 2022

Barbara Salobir. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Leto 2022 si bomo zapomnili po tem, da smo končno dobili dolgo pričakovane prenovljene smernice za obravnavo bolnikov s pljučno hipertenzijo (1,2). V njih pa novo definicijo pljučne hipertenzije in predvsem nova priporočila glede zdravljenja bolnikov s tistimi vrstami pljučne arterijske hipertenzije, ki so najbolj usodne (to sta pljučna arterijska hipertenzija PAH - skupina 1 in kronična trombembolična pljučna hipertenzija KTEPH - skupina 4). Zbralo se je že dovolj dokazov, da lahko na podlagi kliničnih kazalcev bolnike s PAH uvrstimo v različne fenotipe, ki imajo različno stopnjo tveganja za slab potek in različen odziv na specifična zdravila. Na podlagi tega smo dobili tudi nove smernice za odločitve o načinu zdravljenja (1,2). Poleg tega je v zadnjem letu za te vrste pljučne hipertenzije porastlo število tako predkliničnih kot kliničnih raziskav o novih načinih zdravljenja na podlagi prepoznavanja novih etiopatogenetskih poti. To obje skupaj pa obeta novo etapo v izboljševanju prognoze te zahrbtnne bolezni.

NOVA DEFINICIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Znano je, da normalen srednji tlak v pljučni arteriji (mPAP – ang. mean pulmonary arterial pressure) v mirovanju ne preseže 15mmHg, s starostjo se lahko nekoliko poveča, vendar nikoli ne preseže 20mmHg. Na prvem svetovnem simpoziju o PH leta 1973 je bila meja za pljučno hipertenzijo izbrana arbitrarno in konzervativno, 5mmHg višje od zgornje meje normalnega območja, torej >25mmHG. To pa zato, da bi preprečili pre-diagnosticiranje pljučne hipertenzije in stigmatiziranje z boleznijo, za katero ni bilo zdravil. Kasneje so to mejo v kliničnih raziskavah o učinkovitosti in varnosti specifičnih zdravil ohranili v izogib pretirani uporabi dragih specifičnih zdravil. Vse klinične raziskave o učinkovitosti in varnosti vseh specifičnih zdravil so bile tako opravljene z upoštevanjem te meje.

A izkazalo se je, da imajo bolniki z mPAP v »sivi coni« (20-25mmHg) slabšo prognozo, ne glede na vrsto pljučne hipertenzije. Tako so bili nekateri zato, da se čimprej uvede novo definicijo, drugi pa zadržani, saj to za sabo potegne potrebo po ponovitvi vseh kliničnih raziskav o učinkovitosti in varnosti specifičnih zdravil, če jih uvedemo zgodaj. Prevladala je modrost, da je vendarle potrebno definicijo prilagoditi dejstvu (ob vseh zbranih dokazih), da je bolezen že prisotna, ko mPAP preseže 20mmHg; tudi če to za sabo »potegne« potrebo po novih raziskavah.

Za razlikovanje med prekapilarano in postkapilarano pljučno hipertenzijo nova definicija še vedno upošteva meritev zagozditvenega tlaka, meja ostaja pri 15mmHg. Nova definicija upošteva za opredelitev prekapilarne pljučne hipertenzije tudi upornost pljučnega žilja, ki mora biti zvišana nad 2 Woodovi enoti. Opredelili pa so tudi pljučno hipertenzijo ob naporu, ki do sedaj še ni bila definirana (tabela 1) (1,2).

Tabela 1. Nova hemodinamska definicija prekapilarne, postkapilarne in kombinirane pljučne hipertenzije (1,2)

Definicija	Karakteristike	Podrazredi
PH	<i>mPAP>20 mmHg</i>	<i>Vsi</i>
Prekapilarna PH	<i>mPAP>20 mmHg PAWP≤15 mmHg PVR >2 WU</i>	<i>1. Pljučna arterijska hipertenzija 3. PH zaradi bolezni pljuč 4. Kronična trombembolična PH 5. PH z nejasnimi ali multifaktorskimi mehanizmi</i>
Postkapilarna PH Izolirana postkapilarna PH	<i>mPAP>20 mmHg PAWP>15 mmHg in PVR≤ 2WU</i>	<i>2. PH zaradi bolezni levega srca 5. PH z nejasnimi ali multifaktorskimi mehanizmi</i>
Kombinirana post in prekapilarna PH	<i>PVR >2 WU</i>	<i>2. PH zaradi bolezni levega srca 5. PH z nejasnimi ali multifaktorskimi mehanizmi</i>
Obremenitvena PH	<i>naklon mPAP/CO med mirovanjem in obremenitvijo > 3mmHg/L/min</i>	

PH-pljučna hipertenzija, mPAP: mean pulmonary arterial pressure - srednji pljučni arterijski tlak; PAWP: pulmonary arterial wedge pressure – pljučni arterijski zagozditveni tlak; PVR: pulmonary vascular resistance – upornost pljučnih arterij; WU: Wood units- woodove enote, CO: cardiac output, srčni iztis

Nova definicija pljučne hipertenzije obeta, da bodo bolniki prej in bolj pravilno prepoznani in posledično bolj ustrezno zdravljeni. Odpira pa tudi možnosti za bolj kvalitetne klinične raziskave z novimi zdravili, ki so že na obzoru, in za raziskave o uporabi že uveljavljenih specifičnih zdravil za zgodnje oblike ustreznih vrst pljučne hipertenzije. Tako se odpira naslednja etapa v izboljševanju obravnave ljudi s pljučno hipertenzijo, ki iz nekoč usodne bolezni z visoko umrljivostjo prehaja v skupino kronično potekajočih a obvladljivih bolezni.

NOVI FENOTIPI BOLNIKOV S PAH

Od kar imamo zdravila za PAH se je izboljšalo odkrivanje bolnikov s to boleznijo. Poleg klasične oblike PAH, katere prototip so mlade ženske brez znanih pridruženih bolezni, odkrivamo vedno več bolnikov v starejših starostnih obdobjih, ki imajo komorbidnosti. Pri njih je potek bolezni drugačen, odzivnost na zdravila pa manj jasna. Z analizami podatkov iz registrov so v letošnjem letu dokazali, da gre

predvsem za dva fenotipa bolnikov z »neklasično« obliko idiopatske PAH (3). Prvi fenotip je pljučni, kjer prevladujejo starejši moški, kadilci, z znižano DLCO, ki imajo zelo slabo prognozo in so fenotipsko bolj podobni bolnikom iz skupine PAH v povezavi s pljučnimi boleznimi (skupina 3). Druga skupina je kardiološki fenotip, s pridruženimi boleznimi, ki vodijo v prizadetost leve strani srca. Z bazičnimi raziskavami tudi na živalskih modelih že iščejo osnove za različne fenotipe, kar bo lahko v prihodnosti vodilo do novih pristopov k zdravljenju (4).

NOVI PRISTOPI K ZDRAVLJENJU PLJUČNE HIPERTENZIJE

Skupina 1 (idiopatska PAH ali PAH ob pridruženih boleznih: sistemske bolezni veziva, jetrne bolezni, kongenitalne srčne hibe, okužba s HIV, ob nekaterih zdravilih ali toksinih). V letošnjem letu so potrdili, da je za uspešno zdravljenje bolnikov s klasično PAH iz skupine 1 ključno, da se začne zdraviti zgodaj in že od začetka s kombinacijo dveh vrst peroralnih zdravil in ne več z monoterapijo. Ob neodzivnosti na zdravljenje pa je potrebno čimprej dodati še tretje zdravilo iz skupine parenteralnih prostaciklinov in sočasno že razmišljati o uvrstitvi bolnika na transplantacijsko listo (5).

Ob analizi podatkov iz registrov se je izkazalo, da za učinkovito napovedovanje prognoze na podlagi kliničnih podatkov ni dovolj bolnike razvrstiti v tri razrede tveganja (majhno, srednje in visoko). Skupino s srednjim tveganjem, ki ima največji razpon, je potrebno razdeliti še na dve podskupini: na tiste s srednjim majhnim in tiste s srednjim velikim tveganjem, ter pri slednjih bolj agresivno zdraviti (6).

Za bolnike s komorbidnostmi (pljučni ali kardialni fenotip) pristop ostaja bolj konzervativen. Dodajanje zdravil je počasnejše, saj lahko pride do več stranskih, pa tudi negativnih učinkov, včasih pa je paradoksalno že monoterapija bolj učinkovita kot pri klasičnem fenotipu (3).

Skupina 2 (postkapilarna PH v povezavi z boleznimi leve strani srca). Kljub številnim željam farmacevtskih podjetij, da bi se indikacija razširila tudi na to, najpogostejšo vrsto pljučne hipertenzije v povezavi z boleznimi leve strani srca, zaenkrat ni bilo nobene raziskave, tudi v zadnjem letu ne, ki bi potrdila učinkovitost že znanih ali povsem novih zdravil v tej skupini. Še vedno je potrebno zdraviti osnovno bolezen, v pošteveh ob odpovedi zdravljenja pride tudi presaditev srca (1,2).

Skupina 3 (PAH pri pljučnih boleznih). V novih priporočilih sicer s šibkimi dokazi dopuščajo uporabo inhalacijskega treprostinila pri bolnikih s hudo PAH zaradi intersticijske prizadetosti pljuč na podlagi ene same raziskave (7). Ostali rezultati raziskav so kontradiktorni in se uporaba ostalih specifičnih zdravil, še posebej ambrisentatna in riociguata ne priporoča (1,2).

Skupina 4 (kronični pljučni trombembolizmi). Pri bolnikih s KTEPH še vedno na prvem mestu ostaja presoja o pljučni endarterektomiji, ki je metoda izbora z najboljšim izhodom, če je tehnično izvedljiva. Sicer pa so dokazali, da je pred odločitvijo za balonsko dilatacijo (BPA) priporočljivo najprej uvesti specifična zdravila (riociguat in/ali parenteralni treprostinil) saj je izhod BPA boljši (8). V letošnjem letu so objavili raziskavo o primerjavi učinkovitosti direktnih, peroralnih antikoagulantov (DOAK) proti varfarinu. Izkazalo se je, da je pogostost krvavitev primerljiva, je pa v skupini DOAK bil trend k več trombotičnim dogodkom, tako da zaenkrat večina ekspertov še vedno bolj priporoča klasični varfarin, še posebej pa pri bolnikih s pozitivnimi antifosfolipidnimi protitelesi (9).

Skupina 5 (PH v povezavi z nejasnimi in/ali multifaktorialnimi razlogi). Ta skupina je najmanj definirana, obravnava pa usmerjena predvsem v zdravljenje osnovnih bolezni. V letošnjem letu so bila iz te skupine izdana posebna priporočila za obravnavo bolnikov, ki dobijo PH v sklopu sarkoidoze (10).

ODKRIVANJE NOVIH ETIOPATOGENETSKIH MEHANIZMOV IN NOVIH ZDRAVIL

Že dalj časa, še posebej pa v zadnjem letu, so dobile zagon spet raziskave, ki iščejo nove etiopatogenetske poti, tako za PAH kot KTEPH (11,12). Mimo že znane endotelijske disfunkcije, ki je osnova za sedaj že uveljavljeno zdravljenje s specifičnimi zdravili, se raziskuje vloga potencialnih drugih oprijemališč, ki aktivirajo iste procese prek drugih mehanizmov. To so lahko oprijemališča za nove načine zdravljenja, kot so na primer moduliranje transformativnega rastnega dejavnika β /BMP2, zaviranje rastnih dejavnikov, moduliranje imunskega odziva, vnetja, oksidativnega stresa, estrogenske signalizacije, presnove in nevrohormonska modulacija pa tudi denervacija živcev za pljučni arterijski sistem (13-18).

Nekatere klinične raziskave že obetajo skorajšnjo klinično uporabo novih zdravil, npr sotatercepta, ki uravnovesi razmerje med spodbujevalci in zaviralci proliferacije žilne sten (19, 20). Obetavna klinična razkisa o vplivu inhibitorja interleukina-6, tocilizumaba, ki naj bi igral pomembno vlogo v patogenezi prekapilarne pljučne hipertenzije, pa je povsem razočarala, saj se tocolizumab ni izkazal za učinkovitega (21).

Na področju vloge vnetja za slabši potek bolezni, smo naredili retrospektivno raziskavo tudi v naši ambulanti in ugotovili, da sta dva vnetna fenotipa, eden v povezavi z metaboličnim sindromom in zvišanim uratom, drugi z zvišanim serumskim amiloidom. Vnetna fenotipa sta drug od drugega neodvisno povezana s slabim potekom. Rezultate smo objavili na nekaj strokovnih srečanjih, vključno s 15. svetovnim kongresom o pljučnih žilnih boleznih v Atenah v Grčiji (22).

Klinično preizkušanje novih zdravil bo že upoštevalo novo definicijo za pljučno hipertenzijo. Odprto pa je vprašanje ali bodo učinkovitost novih zdravil preizkušali pri tistih bolnikih, ki niso odzivni na specifična zdravila; podobno, kot z biološkimi zdravili zdravimo težke astmatike, ki niso odzivni na standardna zdravila. Ali pa bodo poskušali dokazati superiornost novih zdravil nad sedaj že klasičnimi specifičnimi zdravili. Upamo, da bo pot do najbolj učinkovitega načina kombiniranja novih s standardnimi načini zdravljenja čimbolj ravna in usmerjena po najkrajši poti k cilju optimalne obravnave bolnikov.

NOVA PRIPOROČILA ZA ORGANIZACIJO SPECIALIZIRANIH CENTROV ZA OBRAVNAVO PLJUČNE HIPERTENZIJE

Organizacija specializiranih centrov za obravnavo pljučne hipertenzije je nujna in priporočen, ker je bolezen redka in obravnava kompleksna. Zahteva multidisciplinarni pristop z možnostjo vse diagnostike in zdravljenja, vključno z dobrim sodelovanje s kirurško ekipo, ki opravlja tako pljučne endarterektomije kot presaditve pljuč (1,2).

NOVA ORGANIZACIJA DELA V NAŠEM TERCIARNEM CENTRU ZA PLJUČNO HIPERTENZIJO V UKC LJUBLJANA

Celovita obravnava vključno z desnostransko srčno kateterizacijo

V našem centru za pljučno hipertenzijo na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani smo tekom dvajsetih let vzpostavili celovito obravnavo bolnikov s pljučno hipertenzijo. V sodelovanju z drugimi specialisti imajo bolniki možnost multidisciplinarne obravnave vedno, kadar je to potrebno. Do nedavna so invazivno diagnostiko z meritvami tlakov v pljučni cirkulaciji pod vodstvom doc. dr. Vojke Gorjup opravljali na Centru za intenzivno interno medicino. Doc. Gorjupova je predala znanje naši mladi specialistki as. dr. Poloni Mlakar, ki je vrhunsko izpeljala (v sodelovanju s kolegom dr. Davidom Lestanom, diplomiranim medicinskim tehnikom Lukom Petričem in ostalim timom) organizacijo meritev desnostranske srčne kateterizacije. Ta ključna preiskava, nujno potrebna pred odločitvijo o načinu zdravljenja bolnikov s PH, je tako široko dostopna za vse bolnike, ki jo potrebujejo. O tem smo napisali in letos izdali tudi članek v Zdravniškem vestniku (23).

Vzpostavitev zdravljenja s pljučno endarterektomijo bolnikov s KTEPH

Ob odličnem sodelovanju s kolegi iz AKH Dunaj v Avstriji (prof. dr. Walter Kleptko in prof. dr. Irena Lang) so imeli slovenski bolniki do obdobja pred COVID19 dostopnost tako do pljučne endarterektomije kot balonske dilatacije pljučnih arterij. Pandemija COVID19 pa je usodno posegla v ta del obravnave naših bolnikov in praktično onemogočila dostop do teh načinov zdravljenja.

Zato je ideja, da bi pljučno endarterektomijo opravljali (tako kot presaditve pljuč) v naši ustanovi, praktično istočasno zrastle tako v ekipi na kardiovaskularni kirurgiji, kot pri nas. Kardiovaskularni kirurg dr. Juš Kšela se je še posebej zavzel, da so priprave res hitro stekle. Za edukacijski center je izbral Royal Papworth Hospital, ki je vodilna Univerzitetna bolnišnica za zdravljenje kardio-respiratornih bolezni v Angliji, tu so se posega učili tudi kolegi iz Avstrije.

Celotna ekipa, v kateri sta bila z našega oddelka dr. Mlakarjeva in dr. Lestan, je bila v tem letu na edukaciji pri njih. Vzeli so nas pod okrilje in prve pljučne endarterektomije ob superviziji njihovega vrhunskega kirurga dr. Choo Nga so bile že izvedene prav te dni, konec novembra in v začetku decembra 2022. V načrtu imamo, da se bo znotraj našega tima UKC Ljubljana v sodelovanju z interventnimi radiologi in kardiologi vzpostavila še možnost balonskih dilatacij pljučnih arterij, s čimer bi zaokrožili dostopnost do vseh možnih načinov zdravljenja.

Možnost napotitve bolnikov v našo ambulanto za pljučno hipertenzijo in posveta z nami

Naš tim je dostopen za konzultacije pri obravnavi bolnikov s pljučno hipertenzijo, če je ta iz skupine 1, 4 ali pa je huda, pa čeprav iz skupine 2, 3 ali 5. Tudi v tem primeru spada obravnavo v terciarno ustanovo. Zato takšne bolnike lahko napotite v našo ambulanto za pljučno hipertenzijo. Imamo jo ob sredah in petkih na Polikliniki. Pošljete lahko napotnico z dokumentacijo po pošti ali mailu, lahko pa se dogovorite tudi osebno, še posebej če ste v dilemi glede odločitve o nadaljnji obravnavi.

Naš maili so: polona.mlakar@kclj.si, david.lestan@kclj.si, barbara.salobir.pulmo@kclj.si. Pa tudi pulmo.ambulanta@kclj.si.

ZAKLJUČEK

Leto 2022 je prebojno leto na področju obravnave bolnikov s pljučno hipertenzijo ne samo zaradi številnih bazičnih in kliničnih raziskav o novih načinih zdravljenja na osnovi vedno boljšega prepoznavanja etiopatogeneze bolezni ampak tudi zaradi izida novih evropskih smernic za obravnavo bolnikov s pljučno hipertenzijo. Te so z namenom izboljšanja obravnave re-definirale definicijo pljučne hipertenzije (tabela 1) in uvedle nove delitev bolnikov s pljučno hipertenzijo po fenotipih, ki zahtevajo različen pristop k zdravljenju.

Prebojno pa je leto 2022 tudi za slovenski prostor, saj je naš multidisciplinarni tim za pljučno hipertenzijo prenesel nujno potreben način invazivnega zdravljenja s pljučno endarterektomijo za bolnike s kronično tromboembolično pljučno hipertenzijo iz tujine v Univerzitetni klinični center Ljubljana in tako omogočil dostopnost operacije za slovenske bolnike ne glede na epidemiološko situacijo COVID19.

LITERATURA

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2022 Aug 30:2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022. Online ahead of print.PMID: 36028254
3. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med.* 2022 Oct;10(10):937-948. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00097-2. Epub 2022 Jun 28.PMID: 35777416
4. Bouvard C, Tu L, Rossi M, Desroches-Castan A, et al. Different cardiovascular and pulmonary phenotypes for single- and double-knock-out mice deficient in BMP9 and BMP10. *Cardiovasc Res.* 2022 Jun 22;118(7):1805-1820. doi: 10.1093/cvr/cvab187.PMID: 34086873
5. Vizza CD, Lang IM, Badagliacca R, et al. Aggressive Afterload Lowering to Improve the Right Ventricle: A New Target for Medical Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension? *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Apr 1;205(7):751-760. doi: 10.1164/rccm.202109-2079PP.
6. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J.* 2022 Jun 30;59(6):2102419. doi: 10.1183/13993003.02419-2021. Print 2022 Jun.
7. Steven D Nathan, Victor F Tapson, Jean Elwing, et al. Efficacy of Inhaled Treprostinil on Multiple Disease Progression Events in Patients with Pulmonary Hypertension due to Parenchymal Lung Disease in the INCREASE Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022 Jan 15;205(2):198-207. doi: 10.1164/rccm.202107-1766OC.
8. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med.* 2022 Oct;10(10):961-971. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00214-4. Epub 2022 Aug 1.PMID: 35926542 *Clinical Trial.*
9. Humbert M, Simonneau G, Pittrow D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2022 Jun;41(6):716-721. doi: 10.1016/j.healun.2022.02.002. Epub 2022 Feb 11.PMID: 35305871
10. Savale L, Huitema M, Shlobin O, et al. WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension *Eur Respir Rev.* 2022 Feb 9;31(163):210165. doi: 10.1183/16000617.0165-2021. Print 2022 Mar 31.
11. Weatherald J, Boucly A, Peters A, et al. Trials Task Force of the 18th Global CardioVascular Clinical Trialists Forum. The evolving landscape of pulmonary arterial hypertension clinical trials. *Lancet.* 2022 Nov 26;400(10366):1884-1898. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01601-4.PMID: 36436527 *Review.*
12. Simonneau G, Dorfmueller P, Guignabert C, Mercier O, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the magic of pathophysiology. *Ann Cardiothorac Surg.* 2022 Mar;11(2):106-119. doi: 10.21037/acs-2021-pte-10.PMID: 35433354

13. Harbaum L, Rhodes CJ, Wharton J, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Cohort Study Consortium, and U.S. Pulmonary Arterial Hypertension Biobank Consortium. Mining the Plasma Proteome for Insights into the Molecular Pathology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Jun 15;205(12):1449-1460. doi: 10.1164/rccm.202109-2106OC.PMID: 35394406
14. Masson B, Le Ribeuz H, Sabourin J, et al. *Orai1* Inhibitors as Potential Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res.* 2022 Oct 14;131(9):e102-e119. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321041. Epub 2022 Sep 27.PMID: 36164973
15. Solinc J, Raimbault-Machado J, Dierick F, et al. Platelet-Derived Growth Factor Receptor Type α Activation Drives Pulmonary Vascular Remodeling Via Progenitor Cell Proliferation and Induces Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2022 Apr 5;11(7):e023021. doi: 10.1161/JAHA.121.023021. Epub 2022 Mar 9.PMID: 35348002
16. Lechartier B, Berrebeh N, Huertas A, Humbert M, Guignabert C, Tu L. Phenotypic Diversity of Vascular Smooth Muscle Cells in Pulmonary Arterial Hypertension: Implications for Therapy. *Chest.* 2022 Jan;161(1):219-231. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.040. Epub 2021 Aug 12.PMID: 34391758
17. Medrek S, Melendres-Groves L. Evolving nonvasodilator treatment options for pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med.* 2022 Sep 1;28(5):361-368. doi: 10.1097/MCP.0000000000000887. Epub 2022 Jul 16.PMID: 35838352 Review.
18. Condon DF, Agarwal S, Chakraborty A, et al. Novel Mechanisms Targeted by Drug Trials in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2022 Apr;161(4):1060-1072. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.010. Epub 2021 Oct 13.PMID: 34655569
19. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1204-1215. doi:10.1056/NEJMoa2024277.PMID: 33789009 Clinical Trial.
20. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension. *Eur Respir J.* 2022 Aug 30;2201347. doi: 10.1183/13993003.01347-2022. Online ahead of print.PMID: 36041750
21. Toshner M, Church C, Harbaum L, et al.; Uniphy Clinical Trials Network. Mendelian randomisation and experimental medicine approaches to interleukin-6 as a drug target in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2022 Mar 10;59(3):2002463. doi: 10.1183/13993003.02463-2020. Print 2022 Mar.PMID: 34588193
22. Žgank A, Harlander M, Turel M, Mlakar P, Lestan D Toplišek J, Gorjup V, Salobir B. , David Lestan, Janez Toplišek, Vojka Gorjup, Barbara Salobir. DEFINING INFLAMMATORY PHENOTYPES IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION 15th Annual World congress on PVD in Athens, Greece, 22th – 26th June 2022
23. Mlakar P, Lestan Urban D, Salobir B. Vloga desnostranske srčne kateterizacije pri obravnavi bolnikov s pljučno hipertenzijo – pregled tematike in prikaz izkušenj Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. *Zdrav Vestn.* 2022;91(Epub ahead of print):1–12. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3330>

NOVOSTI PRI OCENI INVALIDNOSTI IN TELESNE OKVARE – OBRAVNAVA PULMOLOŠKEGA BOLNIKA

Nadja Triller. Pulmološka ambulanta, Zdravstveni dom Murska Sobota

Vesna Veljović. Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije, Ljubljana

INVALIDNOST

Invalidnost je trajna telesna ali duševna okvara posameznika, ki je z medicinskim zdravljenjem ali rehabilitacijo ni mogoče odpraviti. Vzroki za invalidnost so lahko poškodba pri delu, poklicna bolezen ter bolezen ali poškodba zunaj dela.

V procesu zdravljenja je bolnik v bolniškem staležu, ki je v zakonodaji opredeljeno do 12 mesecev, nato pa je potrebno oceniti trajno zmanjšano zmožnost za delo, ki je v pristojnosti invalidskih komisij. Bolniški stalež se podaljša, kadar še pričakujemo spremembe v bolnikovem zdravstvenem stanju, ki bi lahko značilno vplivale na stopnjo okvare. Takemu bolniku s podaljšanjem bolniškega staleža zagotovimo enako stopnjo socialne varnosti.

Kadar z ustreznimi preiskavami ugotovimo, da je pri bolniku nastopila trajna okvara, ki pomembno zmanjšuje sposobnost za delo na obstoječem delovnem mestu in je ni mogoče izboljšati, je treba takega posameznika predstaviti invalidski komisiji zaradi ocene invalidnosti.

Invalidnost in preostalo delazmožnost ocenjujemo glede na stanje opisano v medicinski dokumentaciji in delovni dokumentaciji, kot tudi na podlagi osebne pregleda na senatu IK I. in IK II. st. Mnenja IK lahko podamo v odsotnosti zavarovanca, če medicinska dokumentacija zadošča za podajo mnenja o delazmožnosti. Odločitev invalidske komisije je lažja in zanesljivejša, če so iz izvidov jasno razvidni anamneza, klinični pregled in spremembe nastale v času zdravljenja ter prognoza bolezni. Poudariti je treba, da je nesmiselno ocenjevati delazmožnosti in predstavljati invalidski komisiji bolnika v terminalni fazi bolezni.

Priporočljivo je, da bolnika pred napotitvijo na invalidsko komisijo predstavimo tudi specialistu medicine dela, ki oceni, ali se bolnik lahko vrne na prejšnje delovno mesto ali pa je morda sposoben opravljati drugo delo.

POSTOPEK PRIDOBITVE INVALIDSKEGA STATUSA

Za uvedbo postopka za ugotavljanje invalidnosti mora biti izpolnjen pogoj, da je zdravljenje končano.

Postopek začne na predlog zavarovanca osebni zdravnik, ki na predpisanem obrazcu poleg osnovnih podatkov o zdravljenju zavarovanca predlaga tudi oceno njegove delazmožnosti. Predlogu morajo biti priloženi zdravniški izvidi, ki ne smejo biti starejši od enega leta ter po potrebi starejša medicinska dokumentacija, ki bi lahko vplivala na delazmožnost. Invalidska komisija ocenjuje preostalo delazmožnost glede na delo, ki ga zavarovanec opravlja ali ga je opravljal nazadnje, če je v času predstavitve invalidski komisiji brezposeln. O kategoriji invalidnosti in invalidski upokojitvi odločajo člani invalidskih komisij na podlagi predložene dokumentacije in ne specialisti, ki bolnika zdravijo, osebni zdravnik in pooblaščen specialist MDPŠ. Ni zaželeno, da specialist, ki bolnika zdravi, podaja priporočila o stopnji ali kategoriji invalidnosti, saj običajno ne pozna strokovnih in pravnih pravil ocenjevanja delazmožnosti in invalidnosti. Tako priporočilo pogosto oteži in podaljšuje postopke ter vodi v neprijetne situacije. Specialist mora podati čim natančnejše podatke o vrsti in obsegu bolezni, zdravljenju in posledicah zdravljenja ter prognozi bolezni. Zdravnik, ki napoti bolnika na invalidsko

komisijo, mora zdravstveni dokumentaciji po potrebi dodati tudi mnenje specialista medicine dela o opravljenih preventivnih zdravstvenih pregledih.

Glede na preostalo delazmožnost invalidska komisija razporedi zavarovanca v eno od treh kategorij.

I. kategorija invalidnosti pomeni splošno nezmožnost za delo in je podana tedaj, ko posameznik ni več sposoben opravljati organiziranega pridobitnega dela, ker je v celoti izgubil delovno zmožnost ali če se je njegova delovna zmožnost zmanjšala za več kot polovico, vendar nima več preostale delovne zmožnosti.

II. kategorija invalidnosti pomeni poklicno nezmožnost za delo. V tem primeru je delovna zmožnost zmanjšana za 50 odstotkov ali več, posameznik v svojem poklicu ni več sposoben za delo s polnim delovnim časom, lahko pa po opravljeni poklicni rehabilitaciji dela s polnim delovnim časom v drugem poklicu. Do poklicne rehabilitacije je upravičen invalid II. kategorije, ki na dan nastanka invalidnosti še ni dopolnil 50 let in se glede na preostalo delovno zmožnost lahko usposobi za drugo delo, ki ga bo opravljal polni delovni čas.

III. kategorija invalidnosti vključuje dve možnosti: zmanjšano zmožnost za delo in omejeno zmožnost za delo.

Zmanjšano zmožnost za delo pridobi posameznik, ki s poklicno rehabilitacijo ali brez nje ni več zmožen za delo s polnim delovnim časom, lahko pa opravlja določeno delo vsaj polovico polnega delovnega časa.

Omejeno zmožnost za delo pridobi tisti, ki ima zmanjšano delovno zmožnost za svoj poklic za manj kot 50 odstotkov ali še lahko dela v svojem poklicu s polnim delovnim časom, ni pa zmožen za delo na delovnem mestu, na katerega je razporejen.

PRAVICA DO INVALIDNINE ZA TELESNO OKVARO- OBRAVNAVA PULMOLOŠKEGA BOLNIKA

Dne 15. 10. 2021 (uradni list RS, št. 163/21) je bila objavljena Odredba o določitvi vrst in stopenj telesnih okvar, ki je začela veljati 30. 10. 2021, kar pomeni, da od tega dne dalje velja nov Seznam telesnih okvar. Nov Seznam telesnih okvar lahko določa za ista zdravstvena stanja višjo stopnjo telesne okvare ali določa nove telesne okvare, ki jih Samoupravni sporazum o seznamu telesnih okvar, ki je veljal prej, še ni vseboval.

OCENA TELESNE OKVARE- PLJUČA

PARAMETRI IN STOPNJE MOTNJE PLJUČNE FUNKCIJE			
<i>Parameter</i>	<i>Lažja motnja v %</i>	<i>Srednje težka motnja v %</i>	<i>Težka motnja v %</i>
<i>FVC</i>	<i>60-80</i>	<i>40-59</i>	<i><40</i>
<i>FEV1</i>	<i>60-80</i>	<i>40-59</i>	<i><40</i>
<i>FEV1/FVC</i>	<i>60-80</i>	<i>40-59</i>	<i><40</i>

1. TRAJNO ZMANJŠANJE PLJUČNE FUNKCIJE TEŽKE STOPNJE:

- a. brez znakov obremenitve desnega srca - 50%
- b. ventilatorna insuficienca z obremenitvijo desnega srca lažje stopnje – 60%

Obremenitev desnega srca lažje stopnje na osnovi sprememb v EKG brez pljučne hipertenzije

- c. Ventilatorna insuficienca z obremenitvijo desnega srca težje stopnje - 70%

Obremenitev desnega srca težje stopnje na osnovi sprememb v EKG in z ugotovljeno pljučno hipertenzijo.

- d. globalna manifestna respiratorna insuficienca z obremenitvijo desnega srca - 90%

2. IZGUBA ENEGA PLJUČNEGA KRILA:

- a. brez sprememb na nasprotni strani prsnega koša in brez znakov obremenitev desnega srca – 60 %
- b. s spremembami na nasprotni strani prsnega koša ali z okvaro respiratorne funkcije težke stopnje in z znaki obremenitve desnega dela srca 80%-100%

3. IZGUBA ENEGA ALI DVEH PLJUČNIH REŽNJEV:

- a. z okvaro respiratorne funkcije srednje stopnje 30%-60%
- b. z okvaro respiratorne funkcije težke stopnje 70%-90%

4. TRAJNO ZDRAVLJENJE S KISIKOM – 100%

5. TRANSPLANTACIJA PLJUČ -100%

Do 7. 8. 2021 je zavarovanec pridobil pravico do invalidnine le v primeru, ko je telesna okvara nastala kot posledica poškodbe pri delu ali poklicne bolezni, od 7. 8. 2021 dalje, ko je začela veljati novela Zakona o spremembah Zakona o pokojninskem in invalidskem zavarovanju (ZPIZ-2), pa lahko zavarovanci pridobijo pravico do invalidnine za telesno okvaro tudi, če je le-ta posledica bolezni ali poškodbe zunaj dela

ZA PRIDOBITEV PRAVICE DO INVALIDNINE ZA TELESNO OKVARO, KI JE POSLEDICA POŠKODBE PRI DELU ALI POKLICNE BOLEZNI, MORAJO BITI IZPOLNJENI NASLEDNJI POGOJI:

- vrsta in stopnja telesne okvare znaša najmanj 30 %,
- okvara je nastala med zavarovanjem,
- nastala je zaradi poškodbe pri delu ali poklicne bolezni in
- izpolnjen je pogoj pretežnosti zavarovanja za širši obseg pravic.

Pogoji za pridobitev pravice do invalidnine za telesno okvaro, ki je **posledica bolezni ali poškodbe zunaj dela** pri zavarovancu, so naslednji:

- telesna okvara znaša najmanj 50 %,
- zavarovanec mora imeti ob nastanku telesne okvare dopolnjeno pokojninsko dobo, ki je določena za pridobitev pravice do invalidske pokojnine, ne glede na to, ali ta okvara povzroča invalidnost ali ne,
- izpolnjen pogoj pretežnosti zavarovanja za širši obseg pravic.

Vrste telesnih okvar

Telesne okvare so razvrščene glede na težo v osem stopenj. Najnižja, osma stopnja je 30-odstotna, najvišja, prva stopnja pa 100-odstotna telesna okvara.

Nastanek telesne okvare

Zavarovanec pridobi pravico do invalidnine za telesno okvaro, ki je nastala med zavarovanjem. V primeru, da je telesna okvara nastala pred vključitvijo v zavarovanje, zavarovanec ne pridobi pravice do invalidnine za telesno okvaro.

RAZEN:

- V primeru slepote(takšni otroci so zavarovani preko starših od rojstva)

-V primeru, da se je taka telesna okvara poslabšala med zavarovanjem, se invalidnina odmeri za telesno okvaro, ki jo predstavlja poslabšanje.

Zavarovanec, ki je imel pred vključitvijo v zavarovanje poškodovano oko, uho, roko, nogo ali drug parni organ, pa si pozneje poškoduje še drug enak organ, pridobi pravico do invalidnine za telesno okvaro obeh organov.

Pravica do pritožbe glede na odločitev zdravniške ali invalidske komisije

Kadar se zavarovanec ne strinja z odločitvijo zdravniške komisije glede bolniškega staleža ali z mnenjem invalidske komisije glede kategorije invalidnosti in/ali stopnje telesne okvare, ima po veljavni zakonodaji možnost pritožbe na drugostopenjski organ v obeh inštitucijah, tako v ZZS kot ZPIZS (Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije). Pritožbo obravnava zdravniška komisija oziroma invalidska komisija druge stopnje in na podlagi teh mnenj so izdane odločbe dokončne. V primeru ponovnega nesoglašanja je možna tožba na Delovno in socialno sodišče. Zoper sodbo prvostopenjskega sodišča je možna pritožba na drugostopenjsko sodišče. S sodbo sodišča druge stopnje se postopek pravomočno konča.

Vedno več je zavarovancev, ki se po zaključenem zdravljenju in rehabilitaciji želijo vrniti v normalno življenje, ter opravljati svoje delo. Tako družba kot posamezniki premalo naredimo za uspešno medicinsko, psihosocialno in delovno rehabilitacijo.

VIRI

1. *Zakon o pokojninskem in invalidskem zavarovanju –ZPIZ-2-UPB18 (Uradni list RS, št. 48/22 z dne 4. 4. 2022).*
2. *Odredba o določitvi vrst in stopenj telesnih okvar (Uradni list RS, št. 163/21)*
3. <https://www.zpiz.si/cms/content2019/invalidnost-zpiz>
4. <https://www.zpiz.si/cms/content2019/pravice-do-invalidnine-za-telesno-okvaro>

PATOLOGIJA MEZOTELIOMA

Gregor Vlačič. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Maligni mezoteliom plevre je najpogostejši primarni maligni tumor plevre. Je izjemno agresiven in ima še vedno zelo slabo prognozo, navkljub vsem napredkom v onkologiji (1).

Najpomembnejši dejavnik tveganja je izpostavljenost azbestnim vlaknom, razvije se po daljšem časovnem intervalu, lahko tudi 30 ali več let od izpostavljenosti (2).

Histološko ga razvrščamo v tri podtipa glede na obliko celic: epiteloidni, bifazni in sarkomatoidni (1).

Epiteloidni mezoteliom je najpogostejša oblika in ima nekoliko boljše prognozo kot druga dva podtipa (1, 3).

VZORCI

Diagnozo mezotelioma lahko postavimo iz citološkega ali iz histološkega vzorca. Najpogosteje diagnozo postavljamo iz histoloških vzorcev, in sicer so tu pomembne igelne biopsije plevre (nekoč so bile igelne biopsije slepe, sedaj so v glavnem CT vodene) in torakoskopske biopsije, redkeje tudi kirurške biopsije (4). Kar se citologije tiče, je najbolj primeren vzorec plevralni izliv, saj v njem lahko opravimo dodatne preiskave (imunocitokemija) (5).

HISTOLOGIJA

Mezoteliom v patologiji imenujemo tudi »veliki posnemovalec«, ker se lahko kaže z zelo različnimi vzorci rasti, zlasti v epiteloidnem podtipu (1). Lahko izgleda kot žlezni karcinom s tvorbo papilarnih in acinarnih struktur, lahko ima citološke značilnosti pečatnoceličnega karcinoma, lahko je podoben decidui, lahko pa je mikrocističen in tudi soliden (1). Iz tega razloga moramo za postavitve diagnoze mezotelioma dokazati mezotelno diferenciacijo tumorja, pri čemer moramo po smernicah imeti dva pozitivna (mezotelna) markerja in dva negativna (karcinomska) markerja (1).

Za dokazovanje mezotelne diferenciacije najpogosteje uporabljamo kalretinin in CK 5/6, za karcinomsko oziroma epitelno diferenciacijo pa BerEp4 ter MOC-31 (1).

Bifazni mezoteliom je tumor, pri katerem imamo poleg epiteloidne komponente vsaj 10% sarkomatoidne komponente. Pod tem pojmom najpogosteje štejemo vretenastocelično morfologijo tumorskih celic (1).

Sarkomatoidni mezoteliom je najbolj agresiven od vseh mezoteliomov. Lahko je dezmozoplastičen (veliko hialinizirane strome, v kateri so manj številne vretenaste celice) ali pa bolj celularen s klasično vretenastocelično morfologijo (1).

GRADIRANJE MEZOTELIOMOV

Sarkomatoidnega in bifaznega mezotelioma ne gradiramo (oba sta zelo agresivna z malim naborom terapevtskih opcij), epiteloidni mezoteliom pa moramo gradirati v primeru, da imamo dovolj veliko količino tumorskega tkiva (6).

Epiteloidne mezoteliome tako delimo na tiste z nizkim in visokim gradusom (6).

Gradiramo jedrne atipije ter prisotnost nekroze in mitoze. Jedrni gradus je nato seštevek mitoz in stopnje atipije, za dokočni gradus tumorja pa dodamo še prisotnost ali odsotnost nekroze (6). Sistem gradiranja je prikazan v spodnji tabeli (6).

Table 4. Grading of Pleural Epithelioid Malignant Mesothelioma

Nuclear Grade:

Nuclear atypia score: ____ (1 for mild, 2 for moderate, 3 for severe)

Mitotic count: ____ (1 for low [≤ 1 per 2mm^2], 2 for intermediate [2-4 per 2mm^2], 3 for high [5+ per 2mm^2])

Sum: ____ (2 or 3 = nuclear grade I, 4 or 5 = nuclear grade II, 6 = nuclear grade III)

Necrosis: Present / Absent

Low-grade = Nuclear grades I and II without necrosis

High-grade = Nuclear grade II with necrosis, Nuclear grade III with or without necrosis

PATOLOŠKI STAGING

Glede na to, da so mezoteliomi redko operabilni in da kot patologi pretežno gledamo male biopsije, je staging mezotelioma nekaj, česar ne opravljamo zelo pogosto. T stadij se določa glede na globino oziroma razsežnost invazije in je prikazan v spodnji tabeli (7).

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER
8th Edition of the TNM Classification for
Malignant Pleural Mesothelioma

T – Primary Tumour

T1	Tumour involving the ipsilateral parietal or visceral pleura only
T2	Tumour involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • diaphragmatic muscle • pulmonary parenchyma
T3 ¹	Tumour involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • endothoracic fascia • mediastinal fat • chest wall, with or without associated rib destruction (solitary, resectable) • pericardium (non-transmural invasion)
T4 ²	Tumour involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • chest wall, with or without associated rib destruction (diffuse or multifocal, unresectable) • peritoneum (via direct transdiaphragmatic extension) • contralateral pleura • mediastinal organs (oesophagus, trachea, heart, great vessels) • vertebra, neuroforamen, spinal cord or brachial plexus • pericardium (transmural invasion with or without a pericardial effusion)

N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastases to ipsilateral intrathoracic lymph nodes (includes ipsilateral bronchopulmonary, hilar, subcarinal, paratracheal, aortopulmonary, paraoesophageal, peridiaphragmatic, pericardial, intercostal and internal mammary nodes)
N2	Metastases to contralateral intrathoracic lymph nodes. Metastases to ipsilateral or contralateral supraclavicular lymph nodes

M – Distant Metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present

¹T3 describes locally advanced, but potentially resectable tumour.
²T4 describes locally advanced, technically unresectable tumour.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Kot smo že rekli, je maligni mezoteliom veliki posnemovalec, in to v vseh svojih oblikah.

Pri epitelioidnem mezoteliomu je glavna diferencialna diagnoza sekundarni tumor plevre, in sicer prizatedost le-te z adenokarcinomom, bodisi pljučnim ali drugega izvora. Po navadi to dilemo rešimo z uporabo ustrezne imunohistokemije in dokazovanjem mezotelne ali epitelne diferenciacije (1). V primeru, da je tumor plevre kalretinin in CK 5/6 negativen ter MOC-31 in BerEp4 pozitiven, naredimo dodatna imunohistokemična barvanja, s katerimi poskusimo določiti origo metastatske bolezni (1). V teh primerih je izjemno pomembna komunikacija med patologom, radiologim in pnevmologom, saj bomo do natančne diagnoze in opredelitve origa veliko hitreje prišli z vsemi dostopnimi podatki.

Redko je pri epitelioidnem mezoteliomu lahko diferencialna diagnoza tudi zasevek ne-epitelijskega malignega tumorja; v tem primeru gre najpogosteje za angiosarkom ali melanom.

Sarkomatoidni mezoteliom lahko posnema sarkomatoidni karcinom. V teh primerih je ločevanje oteženo, saj sarkomatoidni mezoteliom pogosto izgubi izražanje mezotelinih markerjev. Tako imamo lahko tumor, ki bo pozitiven le za citokeratin, kar velja tako za sarkomatoidni mezoteliom kot za sarkomatoidni karcinom, zato v takih primerih uporabimo marker Gata-3, ki je pozitiven pri sarkomatoidnem mezoteliomu in negativen pri sarkomatoidnem karcinomu (8).

Za patologa je včasih dokaj težavno ločiti med reaktivno proliferacijo mezotela in mezoteliomom, zlasti v malih biopsijah in v odsotnosti jasne invazije.

V ta namen sta danes na voljo dva imunohistokemična markerja (BAP-1 in MTAP), ki se ne izražata pri mezoteliomu, ohranjena pa sta v reaktivnih mezotelinih proliferacijah ob plevritisu (1, 5, 8).

BAP-1 (BRCA-1 associated protein) izražanje se izgubi s homozigotno delecijo 9p21 in genom CDKN2A. MTAP je gen, ki se nahaja v isti regiji in je pogosto izgubljen skupaj s CDKN2A. Glede na to, da je homozigotna delecija CDKN2A pogost dogodek pri razvoju mezotelioma, sta ta dva markerja zanesljiva pri dokazovanju malignosti mezotelinih celic.

Glede na to, da v citoloških vzorcih ne vidimo arhitekture tkiva in ne moremo oceniti invazije, sta ta dva markerja še kako pomembna za ločevanje med reaktivnimi mezotelinimi celicami in mezoteliomom (5).

ZAKLJUČEK

Mezoteliom je bolezen, ki jo patologi že vrsto let znamo prepoznati in diagnosticirati, s konstantnim napredkom patologije ter novih dognanj na področju tumorske genetike pa smo lahko vse bolj natančni pri tipizaciji teh tumorjev in pri dokazovanju morebitnih bodočih biomarkerjev, ki bodo imeli prognostični pomen.

REFERENCE

1. *WHO Classification of Thoracic Tumours, 2021.*
2. Røe O. D., Stella G. M. *Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. European Respiratory Review Mar 2015, 24 (135) 115-131.*
3. Zhang W, Wu X, Wu L, Zhang W, Zhao X. *Advances in the diagnosis, treatment and prognosis of malignant pleural mesothelioma. Ann Transl Med. 2015 Aug;3(13):182*
4. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. *Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;361(9366):1326–30.*
5. Lynggård, L. A., Panou, V., Szejniuk, W., Røe, O. D., & Meristoudis, C. (2022). *Diagnostic capacity of BAP1 and MTAP in cytology from effusions and biopsy in mesothelioma. Journal of the American Society of Cytopathology, 11(6), 385-393.*
6. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, et al. *EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: towards a more multidisciplinary approach. J Thorac Oncol 2020;15:29-49*
7. *8th edition of the TNM classification for Malignant Pleural Mesothelioma, IASLC 2018.*
8. Schulte, J. J., Husain, A. N. *Update on the pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. Transl Lung Cancer Res. 2020 Jun; 9(3): 917–923*

OD AZBESTNE BOLEZNI DO MEZOTELIOMA

Katja Adamič. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Maligni plevralni mezoteliom (MPM) nastane zaradi transformacije mezotelijskih celic. Razvoj mezotelioma je povezan z izpostavljenostjo rakotvornim mineralnim vlaknom, predvsem azbestu. Veliki in obsežni uporabi azbesta od sredine 20. stoletja je zaradi njegovih izolacijskih lastnosti in nizke stroškovne učinkovitosti sledilo znatno povečanje incidence mezotelioma in s tem povezane umrljivosti, dokler razvite države niso prepovedale njegove uporabe.

AZBEST

Azbest je izredno nevarna snov, razvrščena je v kategorijo 1A rakotvornih snovi. Amfibolna vlakna so za pljuča bolj škodljiva kot serpentinska vlakna (dve glavni podskupini azbesta). V pljučnih alveolah so našli vlakna tanjša od 10 μm in daljša od 50, 100 ali celo 200 μm . Alveolarni makrofagi zaužijejo manjša vlakna (dolga približno 10 μm) in jih redno odstranjujejo iz pljuč s posebnimi "mehanizmi čiščenja". Če so vlakna daljša od 10 μm , jih alveolarni makrofagi le delno vgradijo, kar povzroči poškodbe celične membrane makrofagov, ki postanejo negibljivi. Na ta način se prekine učinek mukociliarnega čiščenja. Posledično azbestna vlakna ostanejo v alveolarnem območju pljuč in lahko prodrejo tudi v tkivo. Večina vdihanih azbestnih vlaken se kljub temu z mukociliarnim mehanizmom prenese iz pljuč v požiralnik, od koder se prek želodca in prebavil izločijo z blatom. Le manjši del vlaken ostane v pljučih dlje časa, še manjši del vlaken pa prodre v pljučni epitelij. Pri mezoteliomu je bilo na primer ugotovljeno, da lahko vlakna s premerom, manjšim od 0,5 μm , iz pljuč po limfnih drenažnih poteh potujejo v kateri koli organ/del telesa.

Leta 1996 je bil v Sloveniji sprejet Zakon o prepovedi proizvodnje in prometa z azbestnimi izdelki ter o zagotovitvi sredstev za prestrukturiranje azbestne proizvodnje v neazbestno, ki je poleg ukinitve proizvodnje predvidel tudi ureditev prepovedi, omejitev in drugih pogojev glede prometa in uporabe azbesta in azbestnih izdelkov v Sloveniji. Tako je azbest od 1. 1. 2003 v celoti prepovedan, prepoved pa ne vključuje azbesta, ki je že v uporabi.

BOLEZNI POVEZANE Z IZPOSTAVLENOSTJO AZBESTU

Azbest vstopa v organizem predvsem z vdihovanjem. Bolezni, ki jih povzroča azbest imajo različno klinično sliko, potek in prognozo. Za vse bolezni pa velja, da imajo dolgo latentno dobo. Pri isti osebi lahko ugotovimo hkrati več bolezni, povzročenih z azbestom. Bolezni, ki so posledica izpostavljenosti azbestu so azbestoza, plevralni plaki, difuzne zadebelitve plevre, benigni plevralni izliv, pljučni rak, maligni mezoteliom plevre in peritoneja ter drugi raki, ki jih lahko vzročno povežemo z azbestom (rak grla, gastrointestinalnega trakta, urogenitalnega trakta in drugi).

Azbestoza je intersticijska pljučna fibroza. Čas od izpostavljenosti azbestu do nastanka bolezni je praviloma daljši od 15 let, ocenjujejo, da vse do 40 let. Večja kot je izpostavljenost (intenziteta in trajanje) azbestu, večje je tveganje za razvoj bolezni. Bolniki z azbestozo imajo do 10-krat večje tveganje za razvoj pljučnega raka. Pri kadilcih se to tveganje poveča do 70-krat zaradi sinergističnega rakotvornega učinka azbesta in kajenja.

Plevralni plaki so lokalizirane fibrozne spremembe, ki nastanejo tik pod površino parietalne plevre. Lahko je prizadet tudi perikard. Gre za depozite kolagena, v katere se odlaga kalcij. Indukcijska doba običajno znaša 20 let in več. Gre za najpogostejšo patološko spremembo pri ljudeh, ki so bili

izpostavljeni azbestu. Prisotnost plakov je povezana s skoraj dvakrat večjim tveganjem za razvoj mezotelioma in pljučnega raka v primerjavi s poklicno izpostavljenimi azbestu, ki nimajo plakov.

Difuzne zadebelitve plevre nastanejo, ko vnetni proces iz parietalne plevre zajame visceralno plevro in pride do zaraščanja obeh listov plevre in fibroznih sprememb, ki se kažejo kot difuzne plevralne zadebelitve.

Benigni plevralni izliv se lahko pojavi že v prvih desetih letih po izpostavljenosti azbestu. Običajno se v nekaj tednih spontano resorbira, lahko ostane fibrotoraks. V kolikor vztraja, je potrebna invazivna diagnostika.

Pljučni rak je najpogostejše maligno obolenje, ki ga povzroča azbest. Večji rakotvorni potencial imajo ambfibolna vlakna. Latentna doba za nastanek pljučnega raka je običajno 20 let in več.

Pri MPM je glavni vzrok nastanka vdihovanje azbestnih vlaken. Približno 85 % vseh MPM pri moških je posledica vdihavanja azbestnih vlaken na delovnem mestu. Latentna doba med prvo izpostavljenostjo in razvijem bolezni je 20 do 40 let. Zbolevajo pa tudi osebe, ki niso delale z azbestom, ampak so mu bile izpostavljene v lokalnem okolju.

MEZOTELIOM

Prvo poročilo o primeru MPM je bilo objavljeno leta 1947. Leta 1960 so poročali o epidemiji MPM med rudarji azbesta v Južnoafriški republiki in prvič dokazali povezavo med izpostavljenostjo azbestu in MPM.

MPM je redek tumor z dolgo latentno dobo in glede na statistične podatke smo dosegli vrh, oziroma pričakujemo plato pojavljanja bolezni v Sloveniji. V prvih letih se je mezoteliom pojavljal bolj v okolici tovarn, ki so pri svoji proizvodnji uporabljale azbest, sedaj pa je incidenca nekoliko bolj enakomerno razpršena po celotni državi. V incidenci močno izstopa Goriška regija in znotraj nje občina Kanal ob Soči, kjer so azbest uporabljali v cementarni Anhovo. V Sloveniji je bilo leta 2019 ugotovljenih 43 novih primerov.

Več kot 80 % mezoteliomov izvira iz plevre, ostala mesta, kjer najdemo mezotelij so še peritonej, perikard in tunica vaginalis. Histološko ločimo tri podtipa mezotelioma: epiteloidni, sarkomatoidni in bifazni tip.

Mezoteliom naj bi nastal zaradi neposrednega učinka azbesta na mezotelne celice. Vendar pa se mezoteliom po izpostavljenosti azbestu razvije šele po dolgem času, kar kaže na to, da so učinki azbesta kompleksni. Sposobnost azbesta, da povzroči mezoteliom, je povezana z njegovo sposobnostjo sproščanja TNF- α (ki spodbuja preživetje mezotelijskih celic), drugih citokinov in rastnih dejavnikov ter mutagenih kisikovih radikalov iz izpostavljenih mezotelijskih celic in bližnjih makrofagov. Okužba s simijanskim virusom 40 (SV40) in izpostavljenost sevanju sta dodatna vzroka, čeprav njun prispevek k skupni pojavnosti mezotelioma ni znan. Nedavni podatki iz več laboratorijev kažejo, da sta izpostavljenost azbestu in okužba z virusom SV40 so-rakotvorna dejavnika pri povzročanju mezotelioma pri glodalcih in pri maligni transformaciji človeških mezotelijskih celic v tkivni kulturi. Opisana je tudi genetska dovzetnost za karcinogenezo mineralnih vlaken pri pojavnosti tega raka v nekaterih družinah.

V iskanju zgodnje diagnostike MPM se iščejo različni označevalci bolezni, s pomočjo katerih bi z zadosti veliko natančnostjo prepoznavali obolele na minimalno invaziven ali neinvaziven način. V zadnjih letih so se pojavila poročila o označevalcih, kot so mezotelin oziroma topni, mezotelinu sorodni protein (TMSP), osteopontin, survivin, HMGB1 (high mobility group box 1), kalretinin, fibulin-3 in drugi. Nobena validacijska študija ni potrdila zadostne občutljivosti in specifičnosti omenjenih označevalcev za diagnostične namene.

ZAKLJUČEK

Ljudje, ki so bili na delovnem mestu ali v lokalnem okolju izpostavljeni azbestu imajo povečano tveganje za nastanek MPM. Incidenca MPM v Sloveniji od okoli leta 1980 dalje narašča in ocenjujemo, da je trenutno dosegla vrh s približno 40 bolniki letno.

MPM je agresivno maligno obolenje, ki ga povzročajo številni dejavniki, ki lahko delujejo samostojno ali v kombinaciji. Upamo, da bo napredek pri razumevanju mehanizmov MPM sčasoma privedel do novih preventivnih in terapevtskih strategij za bolnike z MPM. Iščemo označevalce zgodnje diagnoze MPM. Noben od do sedaj znanih označevalcev za zgodnjo diagnostiko MPM ni zadosti senzitiv in specifičen, da bi ga uporabljali v rutinske klinične namene.

LITERATURA:

1. Zadnik V, Gašljević G, Hočvar M, et al. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/Letno_porocilo_2018.pdf
2. Kovac V, Zwitter M, Zagar T. Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: population-based survey of 444 patients. *Radiol Oncol* 2012; 46: 136-44.
3. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33: 129-42.
4. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol*. 2008 Jun;9(2-3):147-57.
5. Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, et al. Malignant mesothelioma and its non-asbestos causes. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 753-60.
6. Carbone M, Yang H. Molecular pathways: targeting mechanisms of asbestos and erionite carcinogenesis in mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 598-604.
7. Južnič Sotlar M. Azbest, nikoli dokončana zgodba. Nova Gorica: Društvo ko-RAK.si; 2015.
8. Dodič-Fikfak M, Črnivec R, Mandelc Grom M. Poklicne bolezni zaradi izpostavljenosti azbestu. Ljubljana: UKC Ljubljana, Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa; 2009.
9. Foddis R, Bonotti A, Landi S, et al. Biomarkers in the prevention and follow-up of workers exposed to asbestos. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 2): S360-8.
10. Goricar K, Kovac V, Dodič-Fikfak M, Dolzan V, Franko A. Evaluation of soluble mesothelin-related peptides and MSLN genetic variability in asbestos-related diseases. *Radiol Oncol* 2020; 54: 86-95.
11. Franko A, Dolzan V, Kovac V, Arneric N, Dodič-Fikfak M. Soluble mesothelin-related peptides levels in patients with malignant mesothelioma. *Dis Markers* 2012; 32: 123-31.
12. Zupanc C, Franko A, Štrbac D, et al. Serum calretinin as a biomarker in malignant mesothelioma. *J Clin Med* 2021; 10: 4875.
13. Ledda C, Senia P, Rapisarda V. Biomarkers for early diagnosis and prognosis of malignant pleural mesothelioma: the quest goes on. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 203.
14. Kovac V, Dodič-Fikfak M, Arneric N, Dolzan V, Franko A. Fibulin-3 as a biomarker of response to treatment in malignant mesothelioma. *Radiol Oncol* 2015; 49: 279-85.
15. Schillebeeckx E, van Meerbeeck JP, Lamote K. Clinical utility of diagnostic biomarkers in malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210057.

DIAGNOSTIKA BOLNIKA S SUMOM NA MEZOTELIOM PLEVRE

Mateja Marc Malovrh. Univerzitetna klinika Golnik

UVOD

Maligni mezoteliom plevre je redka maligna bolezen s slabo prognozo. Klinični simptomi so neznaki, običajno se postopoma jača bolečina v prsnem košu, težko dihanje, pogosto je prisotno hujšanje. Rentgenska slika običajno prikaže enostranski plevralni izliv ali zadebelitve plevre, je pa premalo specifična in tudi senzitivna, tako da je v primeru vztrajnih simptomov in predvsem ob znani izpostavljenosti azbestu tudi v primeru normalne rentgenske slike potrebno pri pacientu opraviti natančnejšo diagnostično obravnavo.

Diagnostična obravnava ob sumu na mezoteliom plevre poleg rentgenske slike vključuje CT prsnega koša in zgornjega trebuha s kontrastnim sredstvom, torakocentezo in torakoskopijo z biopsijami plevre. Cirkulirajoči tumorski markerji v diagnostiki mezotelioma niso dovolj zanesljivi. Pred bolj agresivnimi preiskavami je potrebno opredeliti bolnikovo zmogljivost, starost in morebitna pridružena stanja, ki povečujejo tveganje za zaplete invazivne diagnostike ali onkološkega zdravljenja. Zaradi odškodnin je pomemben podatek poklicna izpostavljenost azbestu.

INVAZIVNE PREISKAVE ZA PATOLOŠKO DIAGNOZO

Torakocenteza je v diagnostiki mezotelioma vprašljiva, saj vsako uvajanje igle skozi prsno steno v prizadet plevralni prostor poveča možnosti razsoja malignih celic po vbodnem kanalu, kar je znan negativni prognostični dejavnik (1). Smiselna je v primeru diferencialne diagnoze karcinoze plevre ali če sočasno predstavlja terapevtski poseg – terapevtska torakocenteza pri simptomatskem bolniku.

Zlati standard v diagnostiki mezotelioma je torakoskopska biopsija plevre, saj le-ta na malo invaziven način omogoča pridobitev ustreznih histoloških vzorcev za opredelitev tipa in gradusa – za optimalni patološki pregled so priporočene globoke biopsije s treh različnih mest (2,3). Senzitivnost je 92% (4). Bolj invazivna kirurška VATS preiskava v senzitivnosti nima pomembne prednosti (95%) in je indicirana predvsem v primerih, ko torakoskopija ni možna (fibrotoraks) ali ni bila diagnostična ob klinično visokem sumu na malignom. Poleg odvzema biopsij torakoskopija omogoča še pregled plevralnega prostora in ugotavljanje obsega prizadetosti parietalne in visceralne plevre ter paliativno zdravljenje s pleurodezo s talkom. V primerih, ko je torakoskopija kontraindicirana, lahko ob dovolj velikem plevralnem substratu (>1cm) kot alternativno metodo pridobivanja biopsij plevre uporabimo CT ali UZ vodeno biopsijo (senzitivnost 87%) (5). Slepa igelna biopsija plevre zaradi nizke senzitivnosti ni priporočena.

Diagnoza iz citoloških vzorcev je nezanesljiva in ne omogoča natančne opredelitve tipa mezotelioma.

DOLOČITEV STADIJA MEZOTELIOMA

Za določitev kliničnega in patološkega stadija mezotelioma uporabljamo 8 TNM klasifikacijo (tabela 1) (6). Osnovna slikovna preiskava je CT s KS prsnega koša in zgornjega trebuha, pri kandidatih za multimodalno zdravljenje pa je priporočena še preiskava PET CT celega telesa za izključevanje oddaljenih zasevkov in mediastinalna zamejitev z EBUZ ali mediastinoskopijo za izključevanje zasevkov v kontralateralnih bezgavk. Ker med bolniki s prizadetimi hilarnimi in ipsilateralnimi mediastinalnimi bezgavkami ni razlik v preživetju, so le-te vse vključene v stadij N1. MRI prsnega koša je indiciran le izjemoma pred ev.kirurškim zdravljenjem, CT glave le v primeru kliničnega suma, čeprav so zasevki v CŠ izjemno redki.

Tabela 1. TNM določanje stadija mezotelioma (8.klasifikacija) (6)

T – Primary Tumour

T1	Tumour involving the ipsilateral parietal or visceral pleura only
T2	Tumour involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • diaphragmatic muscle • pulmonary parenchyma
T3 ¹	Tumour involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • endothoracic fascia • mediastinal fat • chest wall, with or without associated rib destruction (solitary, resectable) • pericardium (non-transmural invasion)
T4 ²	Tumour involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • chest wall, with or without associated rib destruction (diffuse or multifocal, unresectable) • peritoneum (via direct transdiaphragmatic extension) • contralateral pleura • mediastinal organs (oesophagus, trachea, heart, great vessels) • vertebra, neuroforamen, spinal cord or brachial plexus • pericardium (transmural invasion with or without a pericardial effusion)

N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastases to ipsilateral intrathoracic lymph nodes (includes ipsilateral bronchopulmonary, hilar, subcarinal, paratracheal, aortopulmonary, paraoesophageal, peridiaphragmatic, pericardial, intercostal and internal mammary nodes)
N2	Metastases to contralateral intrathoracic lymph nodes. Metastases to ipsilateral or contralateral supraclavicular lymph nodes

M – Distant Metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present

PROGNOSTIČNI DEJAVNIKI

Prognostično je pomemben tip mezotelioma, pacienti z epiteloidnim imajo precej boljše preživetje kot tisti s sarkomatoidnim mezoteliomom. Med stadiji T1-3 ni bilo razlik v preživetju, prognostično pomembno slabši pa je stadij T4. Dodatno sta se kot signifikantna prognostična dejavnika pokazala razrast tumorja v predhoden biopsijski kanal ali incizijo in teža resecirane tumorja (7,8). Možen prognostični dejavnik je tudi maksimalni SUV na PET CT. Na prognozo vplivajo tudi nekateri klinični dejavniki, kot so slabo splošno stanje, anemija, levkocitoza, trombocitoza.

Relevantni klinični prognostični model je Brimsov, ki upošteva izgubo telesne teže, PS po WHO, vrednosti hemoglobina, albumina in histološki tip mezotelioma (9), LENT in PROMISE točkovnika pa ne upoštevata vpliva tipa mezotelioma na prognozo (10).

REFERENCE

1. *Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, Opitz I, Scherpereel A, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. *Ann Oncol.* 2022 Feb;33(2):129-142.
2. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, et al. EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: towards a more multidisciplinary approach. *J Thorac Oncol.* 2020;15(1):29-49.
3. Zhang YZ, Brambilla C, Molyneaux PL, et al. Utility of nuclear grading system in epithelioid malignant pleural mesothelioma in biopsy-heavy setting: an external validation study of 563 cases. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(3):347-356.
4. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65: Suppl. 2, ii54–ii60.
5. Hallifax RJ, Corcoran JP, Ahmed A, et al. Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease. *Chest* 2014; 146: 1001–1006.
6. Pleural mesothelioma. In: Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. Chichester, West Sussex/Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2017. p.113-114.
7. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2020 Jun 11;55(6):1900953.
8. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2089–2099.
9. Brims FJ, Meniawy TM, Duffus I, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 573–582.
10. Banka R, Ferris R, Hung A et al. Evaluation of the LENT and PROMISE score for MPM by histological subtype. *Thorax* 2019. 74 (Supp2): A133-134.

SISTEMSKA TERAPIJA MEZOTELIOMA PLEVRE

Katja Mohorčič. Enota za internistično onkologijo Klinike Golnik

UVOD

Maligni mezoteliom plevre (MPM) je rak prsne mreže. Spada med redke, a nevarne solidne rake. V Sloveniji je incidenca visoka, saj so bili ljudje dolga leta izpostavljeni azbestu v Salonitu Anhovo in trenutno letno odkrijemo okrog 40 novih bolnikov z MPM.

TRENTNI STANDARD ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA MPM

Zdravljenje mezotelioma je odvisno od stadija bolezni, histološkega podtipa, starosti ter bolnikove sposobnosti za zdravljenje (bolnikov kondicija, komorbidnosti). Odločitev glede prvega zdravljenja bolnika zato vedno sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju. Možnosti zdravljenja obsegajo operacijo, zdravljenje s sistemsko onkološko terapijo in obsevanjem.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE MPM

a) Sistemsko zdravljenje resektabilnega MPM

Bolnike z resektabilnim mezoteliomom zdravimo multimodalno z operacijo in neo/adjuvantno kemoterapijo ter včasih še z obsevanjem. Sistemsko terapija v okviru multimodalnega zdravljenja ni standardizirana in tudi ni enotnega konsenza. Raziskave faze 3, ki bi primerjala operativno zdravljenje MPM z ali brez neo/adjuvantne terapije, ni na voljo, ravno tako so še v teku raziskave, ki primerjajo neoadjuvantni in adjuvantni pristop v zdravljenju. Kemoterapija po shemi platina/pemetrexed se tako v praksi aplicira bodisi neoadjuvantno ali adjuvantno. Na Kliniki Golnik se trenutno v večini primerov poslužujemo neoadjuvantnega pristopa. Podatkov o zdravljenju s perioperativno imunoterapijo še nimamo.

b) Sistemsko zdravljenje neresektabilnega MPM

Za bolnike z neresektabilno boleznijo ostaja na voljo le paliativno zdravljenje s sistemsko terapijo in sicer s kemoterapijo ali imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk (imuoterapija). Tarčno zdravljenje pri MPM še ni razvito, saj še niso odkrili učinkovitih prijemališč za tarčno terapijo. Sistemsko zdravljenje je primerno za bolnike v dobri kondiciji, z ocenjenim stanjem zmogljivosti po lestvici WHO od 0-2.

ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO

Pred letom 2003 je bila učinkovitost zdravljenja kemoterapijo izredno slaba z objektivnim deležem odgovorov na zdravljenje v manj ko 20% primerov. Pred približno 20. leti sta 2 veliki randomizirani raziskavi faze 3 pokazali dobrobit zdravljenja s kemoterapevtskim dvojčkom cisplatin/pemetrexed oz cisplatin/ralitrexed napram zdravljenju samo z monoterapijo s platino, zato je omenjena kombinacija postala standard zdravljenja za bolnike z neresektabilnim MPM. V Evropi je registrirana kombinacija s pemetrexedom. Kasneje se je v prvi liniji zdravljenja izkazala še uspešnejša kombinacija cisplatina/pemetrexeda in bevacizumaba (raziskava MAPS) napram samo zdravljenju s kemoterapevtskim dvojčkom (podaljšanje celokupnega preživetja za 2.7 meseca), vendar ta kombinacija v Evropi ni registrirana. V kasnejših raziskavah faze 3 dodatek drugih antiangiogenov h kemoterapiji žal ni pokazal dobrobiti v preživetju.

VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE

Vzdrževalno zdravljenje s pemetrexedom po 4-6 ciklih zdravljenja s kemoterapijo po shemi platina/pemetrexed ni vodilo v podaljšanje preživetja brez progressa bolezni (PFS) ali celokupnega preživetja OS). Randomizirana razsikava faze 2 NVALT19 pa je pokazala podaljšanje PFS, ne pa tudi OS ob zdravljenju z vzdrževalnim gemcitabinom po 4-6 ciklih zdravljenja s kombinacijo platine in pemetrexeda.

IMUNOTERAPIJA KOT NOV STANDARD ZDRAVLJENJA

Od revolucionarnega odkritja imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk se tovrstno zdravljenje preizkuša pri različnih tipih raka. Po zelo dolgem obdobju brez pomembnih novosti v terapiji MPM, so bili leta 2020 prvič objavljeni rezultati zdravljenja bolnikov v raziskavi faze 3 Checkmate 743, v kateri so dokazali dobrobit zdravljenja kombinacije dveh različnih tipov imunoterapije s komplementarnim mehanizmom delovanja (zaviralca PD-1 nivolumaba in zaviralca CTLA-4 ipilimumaba) proti do sedaj standardnemu zdravljenju s kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja bolnikov z neresektabilnim MPM. Na kongresu ESMO 2022 so bili predstavljeni rezultati 4-letnega spremljanja bolnikov. OS celotne skupine bolnikov zdravljenih z imunoterapijo je bilo 18.1 meseca napram 14.1 meseca pri bolnikih, zdravljenih s standardno kemoterapijo (4-letni OS 17% v skupini z imunoterapijo vs. 11% v skupini s kemoterapijo, HR 0.73). Dobrobit zdravljenja je bila dokazana neodvisno od histološkega podtipa MPM ali PD-L1 ekspresije tumorja, je pa dobrobit zdravljenja pri ne-epiteloidnem podtipu večja na račun izredno slabe učinkovitosti kemoterapije. Naknadna analiza je pokazala, da prenehanje zdravljenja pri bolnikih z neželenimi učinki, povezanimi z zdravljenjem (TREA – ang. treatment related adverse events), ni negativno vplivalo na dolgoročno dobrobit zdravljenja s kombinacijo nivolumab+ipilimumab. Pri 34% odzivnih bolnikov, ki so morali zaradi TRAE prenehati z zdravljenjem, se je pozitiven odgovor na zdravljenje kljub ukinitvi zdravil nadaljeval tudi v obdobju po treh letih od uvedbe imunoterapevtske kombinacije. Zdravljenje z ipilimumabom in nivolumabom je na osnovi te raziskave že odobreno s strani evropske agencije za zdravila (EMA) za zdravljenje neresektabilnega MPM v 1. liniji zdravljenja in priporočeno v 1. liniji zdravljenja v evropskih smernicah za zdravljenje MPM. Trenutno je v teku več raziskav faze 3, ki preučujejo učinkovitost kombinacije kemoterapije, antiangiogenov ter imunoterapije.

ZDRAVLJENJE S SISTEMSKO TERAPIJO PO PROGRESU BOLEZNI

Imunoterapija se je izkazala za učinkovito tudi pri predhodno zdravljenih bolnikih z neresektabilnim MPM, tako da evropske smernice priporočajo uporabo bodisi imunoterapije s pembrolizumabom ali nivolumabom oz. kombinacijo ipilimumaba in nivolumaba pri bolnikih, ki predhodno imunoterapije še niso prejeli. Druga možnost zdravljenja je ponovna reindukcija kemoterapije s platino in pemetrexedom oziroma uporaba monokemoterapije z gemcitabinom ali vinorelbinom.

Nova možnost zdravljenja s kombinacijo ipilimumaba in nivolumaba je od aprila leta 2021 na voljo tudi za bolnike zdravljenega na Kliniki Golnik in sicer je bila dostopnost zdravljenja sprva zagotovljena v okviru programa sočutne uporabe zdravil. Poudariti je potrebno, da gre v vseh zgoraj naštetih primerih za zahtevno onkološko zdravljenje, za katero mora biti bolnik v dobri kondiciji.

ZAKLJUČEK

Kljub napredku v onkološkem zdravljenju mezotelioma, je v zadnjih letih povprečno 5-letno preživetje bolnikov vseh stadijev še vedno slabo in znaša v svetu okrog 10 %. Glavni izzivi v prihodnosti so zato v

odkrivanju vedno novih oblik sistemske terapije, kot so različne kombinacije kemo- in imunoterapije, imunoterapije z dendritičnimi celicami, CAR-T celična terapija, nekatere nove oblike tarčnih zdravil itd.

LITERATURA:

1. *Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022*
2. *Popat S, Baas P, Faivre-Finn . et al; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Nov 29;S0923-7534(21)04820-1.*
3. *Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1207-1218.*
4. *Cui W, Popat S. Pleural mesothelioma (PM) - The status of systemic therapy. Cancer Treat Rev. 2021 Nov;100:102265.*

PRIHODNOST ZDRAVLJENJA MALIGNEGA MEZOTELIOMA S SISTEMSKO TERAPIJO

Urška Janžič. Enota za internistično onkologijo, Univerzitetna Klinika Golnik

Ker je maligni mezotelium plevre (MMP) zelo agresivna bolezen, ki je hkrati tudi velikokrat rezistentna na standardno onkološko terapijo, obstaja velika potreba po uvedbi čim bolj učinkovitih možnosti zdravljenja. V zadnjih letih smo bili v sistemskem zdravljenju priča napredku ob vpeljavi imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk, ki so signifikantno izboljšali preživetje bolnikov z MMP. (1) Vseeno pa so možnosti zdravljenja precej omejene, preživetje bolnikov pa praviloma še vedno samo okoli 1 – 1.5 leta. (1,2)

Mezotelin je v zadnjih letih postal tarča, ki postaja zanimiva za usmerjanje tarčne terapije pri MMP. Mezotelin je protein, vezan na membrano in je izražen predvsem na plevri, v perikardu in peritoneju. V majhnem deležu je sicer izražen tudi na ostalih tkivih telesa, vendar tam njegova vloga ni ključna. Kot potencialna tarča pri zdravljenju MMP je zanimiv predvsem iz treh razlogov; v tkivu MMP je izraženost mezotelina zelo visoka, drugje po telesu pa ne; visoko je izražen predvsem pri epiteloidnem tipu mezotelioma, ki prevladuje in nenazadnje je nivo izraženosti povezan z agresivnostjo same rakave bolezni. (3) V tem vidiku so mezotelin kot morebitno tarčno pričeli raziskovati v povezavi z novo tehnologijo – t.i. CAR-T celičnimi terapijami.

CAR-T (angl. chimeric antigen receptor) ponuja nove možnosti zdravljenja onkoloških bolnikov. Uporaba tega zdravljenja se je pričela predvsem pri hematoloških rakih in limfomih. Pri CAR-T tehnologiji se z aferezo najprej zberejo bolnikovi lastni limfociti iz periferne venske krvi, ki jih nato v posebnem laboratorijskem postopku aktivirajo in nanje prenesejo zapis za tarčni protein na maligni celici. Tako spremenjeni limfociti se nato namnožijo in vrnejo nazaj v bolnikov obtok – cilj zdravljenja je, da aktivirani limfociti poiščejo tarčne maligne celice in jih uničujejo. (4,5) Ker pri hematoloških rakih bolezen navadno izvira iz enega klona maligno spremenjenih celic, je tudi učinkovitost zdravljenja s to metodo tam zelo učinkovita. Manipulacija imunskega sistema ponuja predvsem možnost dolgotrajnejšega učinka terapije in dobrega nadzora nad boleznijo kot npr. kemoterapija, ob tem so pričakovani tudi drugačni (ne nujno blažji) neželeni učinki zdravljenja.

Pri solidnih rakih je izdelava in vpeljava CAR-T celične terapije nekoliko bolj kompleksna, saj je za maligno alteracijo in zasevanje navadno odgovornih več različno mutacijsko spremenjenih celičnih linij. Kakorkoli pa se je mezotelin pokazal kot potencialna tarča za izdelavo in usmerjanje CAR-T celične terapije proti temu proteinu. (3,6,7)

Klinične raziskave, ki uporabljajo anti-mezotelin CAR-T tehnologijo so se do sedaj izkazale za relativno varne, imajo pa omejen terapevtski potencial. Nekaj kliničnih raziskav, ki so raziskovale to možnost, je predstavljenih v Tabeli 1. Učinkovitost CAR-T terapije pri MMP ostaja skromnejša od pričakovane, najverjetneje zaradi močno aktiviranega imunosupresivnega tumorskega mikrookolja, ki onemogoča infiltracijo in delovanje aktiviranih anti-mezotelin CAR-T celic. Nadzor nad boleznijo je sicer dosežen pri 60 – 80% bolnikov, vendar je zmanjšanje bremena bolezni nepričakovano majhno. Še največjo učinkovitost zaenkrat kažejo raziskave, ki kombinirajo različne pristope, npr. anti-mezotelin CAR-T celice in imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk. V dosedanjih zgodnjih fazah kliničnih raziskav se je zdravljenje s CAR-T celicam usmerjenimi prosti mezotelinu izkazalo za dokaj varno strategijo, brez velikega števila hudih neželenih učinkov. Zaradi odpornosti tkiva na zdravljenje z anti-

mezotelin CAR-T celicami raziskovalci v ta namen razvijajo več pristopov za premagovanje izziva imunosupresivnega tumorskega mikrookolja. Eden takih pristopov je direktna dostava anti-mezotelin CAR-T celic intratumorsko, izboljšana zasnova samih CAR, kostimulacija z različnimi dodatnimi preparati (citostatiki, imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk) ter z ukrepi za preprečevanje izčrpanosti T celic. (8)

Nove tehnologije zdravljenja MMP so se že začele razvijati, žal pa moramo v tem trenutku priznati, da terapija s CAR-T celicami zaenkrat še ni tako učinkovita, kot smo pričakovali glede na podatke pri hematoloških rakih. Obstaja še veliko ovir, ki jih predstavlja predvsem sama narava bolezni, ki onemogoča učinkovito delovanje aktiviranih CAR-T limfocitov, usmerjenih proti mezotelinu. Vsekakor pa raziskave še potekajo in bodo v prihodnosti dale odgovor, za katere bolnike je takšna terapija najbolj primerna in bodo od nje pridobili največjo korist.

Tabela 1: Raziskave, ki preučujejo varnost in učinkovitost CAR-T tehnologije pri zdravljenju MMP.

Raziskovalna skupina (NCT št.)	Faza raziskave	Tip raka	Št. bolnikov	Intervencija	Dodatna terapija	Metoda aplikacije	Rezultati
NCI (NCT01583686)	I/II	Tumorji s prisotno ekspresijo mezotelina	15	Transducirani anti-mezothelin CAR – T limfociti iz periferne krvi	Fludarabine, ciklofosamid, IL-2	Sistemska	Prekinjena zaradi nezadostnega vključevanja. Pozitivni rezultati za varnost, vendar nizki za učinkovitost. Najboljši ORR: 1/15 bolnikov s SD. 14/15 z PD.
Univerza v Pensilvaniji, ZDA (NCT01355965)	I	MMP, PDAC	18	mRNA anti-mezotelin CAR-T celice	-	Sistemska	Pozitivni rezultati (primarni cilj: varnost). Najboljši ORR: 2/18.
Univerza v Pensilvaniji, ZDA (NCT02159716)	I	MMP, PDAC, ovarijski	15	Anti-mezotelin CAR-T celice (CART-meso)	-	Sistemska	Pozitivni rezultati (primarni cilj: varnost). Najboljši ORR: 6/15
Univerza v Pensilvaniji, ZDA (NCT03054298)	I	Tumorji s prisotno ekspresijo mezotelina	ND	Anti-mezotelin CAR-T celice (huCARTmeso)	Ciklofosamid	Sistemska in intrapleuralna	Vključevanje.
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, ZDA (NCT02414269)	I/II	MMP	16	Anti-mezotelin CAR-T celice S »samomorilnim« stikalom (iCasp9M28z)	Ciklofosamid ali pembrolizumab	Intrapleuralna	Varnost: ni toksičnosti vezane na odmerek. Srednji OS 17.7 m in 1-letno preživetje 74%. S pembrolizumabom – Srednje OS 23.9 m in 1 letno OS 83%. Najboljši ORR 2/16 pac. (PR), 9/16 (SD) in 5/16 (PD)
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, ZDA (NCT04577326)	I	MMP	ND	Anti-mezotelin CAR-T celice z intrinzično anti-PD1 inhibicijo (M28z1XXPD1DNR)	Ciklofosamid	Intrapleuralna	Vključevanje.
TCR2 Therapeutics, ZDA (NCT03907852)	I/II	Tumorji s prisotno ekspresijo mezotelina	8	Anti-mezotelin TRuC (TC-210)	Ciklofosamid, pembrolizumab, fludarabin	Sistemska	Vključevanje. Preliminarni rezultati kažejo 100% kontrolo nad boleznijo in ORR 38%.

MPM – maligni mezoteliom plevre; PDAC – pankreatični duktalni adenokarcinom; TRuC – T celični receptor fuzijski konstrukt; ORR – overall response rate; PR – parcial remission; SD – stable disease; PD – progressive disease; OS – overall survival; ND – no data

LITERATURA

1. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10272):375–86.
2. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2636–44.
3. Castelletti L, Yeo D, van Zandwijk N, Rasko JEJ. Anti-Mesothelin CAR T cell therapy for malignant mesothelioma. *Biomark Res*. 2021;9(1):1–13.
4. Yeo D, Castelletti L, Zandwijk N van, Rasko JEJ. Hitting the bull's-eye: Mesothelin's role as a biomarker and therapeutic target for malignant pleural mesothelioma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):1–21.
5. Morello A, Sadelain M, Adusumilli PS, Sloan M, Cancer K, Sloan M, et al. *HHS Public Access*. 2016;6(2):133–46.
6. Dudnik E, Reinhorn D, Holtzman L. Novel and Promising Systemic Treatment Approaches in Mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(10).
7. Morello A, Sadelain M, Adusumilli PS. Mesothelin-targeted CARs: Driving T cells to solid Tumors. *Cancer Discov*. 2016;6(2):133–46.
8. Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1207–18.

PLIJESNI KAO UZROK ASTME I EGZACERBACIJA

Edin Jusufovic. Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, Bosna i Hercegovina

1. UVOD

Plijesni su samo jedna od struktura određenih gljiva, jer ne stvaraju sve gljive plijesni. Sa druge strane, prepoznato je preko 100.000 taksonomski različitih vrsta plijesni. Najčešći rodovi su: *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Rhizopus*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Tricogphyton* i *Candida*. Najčešći uzročnici respiratornih oboljenja su: *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium* i *Cladosporium*.

2. IMUNOLOGIJA I PATOBIOLOGIJA U ASTMI

Mehanizam uključuje klijanje inhaliranih spora plijesni u plućima, što dovodi do senzibilizacije IgE i eozinofilne upale sa oslobađanjem IL-4, IL-5, IL-13, IL-33 i TNF- α (Th2) uz oslobađanje proteaza plijesni, ali i aktivaciju Th17.

Zanimljivo je da plijesni također aktiviraju urođeni imuni sistem i mogu pojačati upalu uzrokovanu povezanu sa drugim alergenima (npr. polen trave).

Važno je napomenuti da plijesni mogu djelovati i kao unutrašnji (stambeni i radni prostori) i kao vanjski alergeni (vrijeme oluja, žetve, ...) alergeni. Da bi mogle biti inhalirane i shodno tome izazvati alergijsku reakciju respiratornog sistema njihove spore moraju biti veličine $\leq 5\mu\text{m}$.

3. POVEZANOST PLIJESNI SA ASTMOM I EGZACERBACIJAMA ASTME

Sa jedne strane, plijesni mogu predstavljati faktor rizika za razvoj astme u prethodno zdravih osoba. Sa druge strane, u već oboljelih od astme one pojačavaju rizik od egzacerbacija, pa čak i rizik za smrtni ishod.

Stope senzibilizacije plijesnima u pacijenata sa respiratornim oboljenjima se kreću od 5% do 50%. Međutim, manji broj ovih pacijenata razvijaju pravu alergijsku reakciju.

4. AKUTNE EGZACERBACIJE ASTME NA VANJSKE ALERGENE PLIJESNI ZAVISE OD POLISENZIBILIZACIJE, DOBA GODINE I ATMOSFERSKIH USLOVA

Najveći broj akutnih egzacerbacija astme u pacijenata polisenzibilisanih na gljive i polen je u periodu ekstremnih atmosferskih prilika i maksimalne polinacije odgovornog polena. U monosenzibilisanih pacijenata na plijesni su u pozitivnoj korelaciji sa relativnom vlagom, atmosferskim pritiskom i temperaturom.

5. GLJIVIČNA BOLEST PLUĆA PREDSTAVLJA HETEROGENU GRUPU STANJA

Alergija na kolonizaciju dišnih puteva plijesnima dovodi do izrazitog eozinofilnog endotipa teške plućne bolesti. Prepoznati su brojnih entiteti: teška astma sa gljivičnom senzibilizacijom (SAFS), alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA) i alergijska gljivična bolest disajnih puteva (AFAD), kao i drugi pojmovi.

6. DIJAGNOZA SENZIBILIZACIJE I ALERGIJE

Dijagnoza alergije na plijesni je komplicirana činjenicom da su pacijenti s alergijom na plijesni najčešće polisenzibilizirani i na polen.

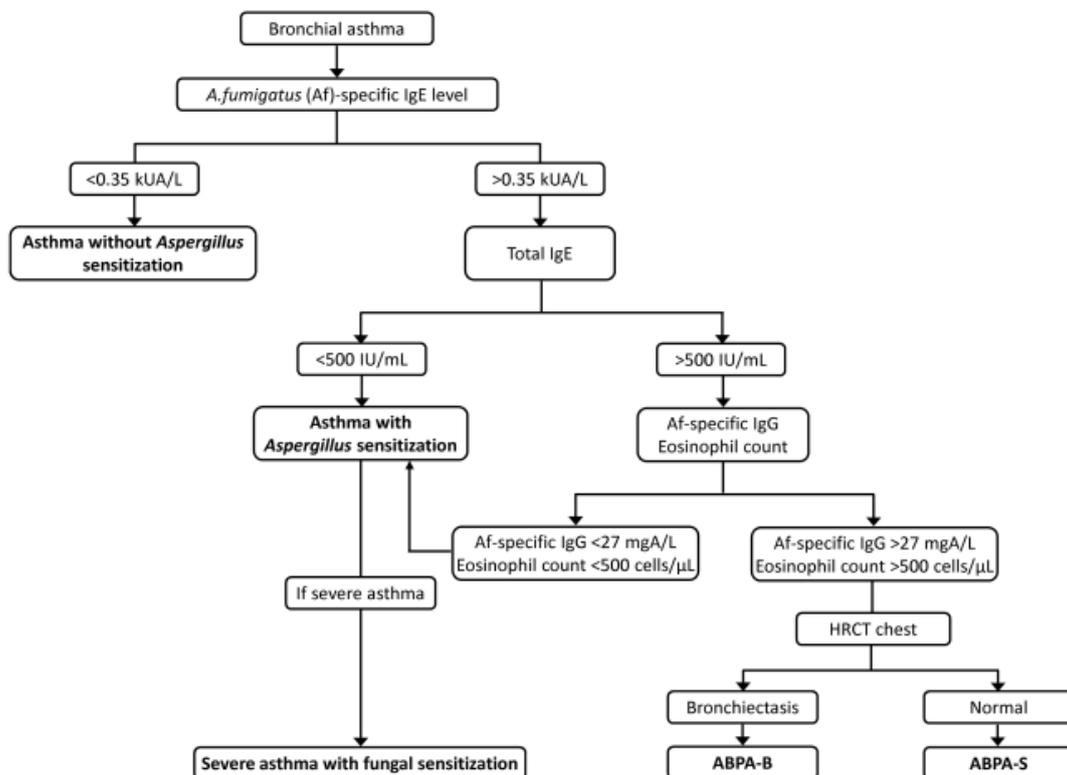
Stoga, dobra alergološka anamneza i klinička slika (npr. nazalna polipoza, imunokomprotivanost, ...) igraju ključnu ulogu.

Ako se sumnja na alergene zatvorenog prostora, poželjno je posjetite stambeni ili radni prostor pacijenta i uzeti uzorke na plijesni. Sa druge strane, ako se sumnja na spolje alergene, treba pratiti svakodnevnu koncentraciju gljiva/plijesni u zraku putem meteoroloških stanica (ako su ti podaci dostupni), i te rezultate korelirati sa kliničkom slikom.

Što se tiče dijagnostički postupaka, najveći značaj imaju: 1. gljivično-specifični IgE (sIgE) i/ili precipitini u serumu (visoki nivoi najbolje opisuju osjetljivost na plijesni; iako nivoi sIgE <0.35 IU/L mogu biti relevantni za AFAD), 2. ukupni IgE (za astmu senzibiliziranu gljivičnim IgE: 500-1000 IU/L: za SAFS>1000 IU/L), 3. IgG protiv sumnjive plijesni, 4. eozinofili periferne krvi (obično <500 ćelija/μL), te 4. kožni ubodni testovi specifični za plijesni (granična granica ≥3 mm od razblaživača ili jedna ili veća od histaminske probe).

Pored toga, moguće je uraditi, shodno individualnom pristupu pacijentu, i bris grla i nosa, te u nejasnim situacijama i bronhoalveolarno ispiranje (kultura ili PCR), zatim spirometriju (najčešće fiksna opstrukcija protoka zraka kod nepušača, koja se javlja u kasnim srednjim godinama u teškoj astmi sa senzitivacijom na plijesni, te po potrebi rendgen i/ili kompjuteriziranu tomografiju visoke rezolucije grudnog koša.

6.1. ALGORITAMSKI PRISTUP DIJAGNOSTICI RAZLIČITIH MANIFESTACIJA GLJIVIČNE ASTME



*ABPA-S: Serološka alergijska bronhopulmonalna aspergiloza

**ABPA-B: ABPA sa bronhiektazijama

Algoritam bi se mogao primijeniti i na druge vrste gljiva/plijesni

Preuzeto iz: Agarwal R, et al. Challenging cases in fungal asthma. Med Mycol. 2019 Apr 1;57(Supplement_2):S110-S117

7. TERAPIJA

Moguće su antifungalna terapija, imunoterapija i terapija biološkim lijekovima. Međutim, izbjegavanje plijesni i njihovo uklanjanje iz stambenog ili radnog prostora i dalje ostaje ključ terapije.

7.1. ANTIFUNGALNA TERAPIJA

U SAFS do 50% odraslih pacijenata sa astmom ima senzibilizaciju na plijesni. U tih pacijenata težina astme se može smanjiti antifungalnom terapijom (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, amfotericin B) u 30-60% pacijenata. Randomizirana kontrolna studija pacijenata sa SAFS senzibiliziranih na najmanje jednu od 7 plijesni (*Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium chrysogenum* (notatum), *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Alternaria pricinerea*, *Alternaria alternata*), a kojima su prethodno urađeni kožni ubodni testovi (SPT) ili specifični IgE je urađena na 58 pacijenata. Oni su liječeni itrakonazolom (200 mg dva puta dnevno) per os ili placebo tokom 32 sedmice, uz praćenje svakih 16 sedmica. Rezultati su pokazali da je oko 60% pacijenata sa SAFS tretiranih itrakonazolom imalo značajno poboljšanje kvaliteta života, pad IgE i umjereno poboljšanje jutarnjeg vršnog protoka (PEF), ali se forsirani izdisaj u prvoj sekundi (FEV1) nije popravio.

7.1.1. PRIKAZ SLUČAJA

Žena starosti 54 godine, na imunosupresivnoj terapiji zbog transplantacije bubrega, a sa dijagnozom astme u posljednje 21 godine, liječena Budezonidom + Formoterolom (800+24 µg/dan) + Montelukast 10 mg/dan, se žali na hemoptize zadnje 2 sedmice.

Radiografija grudnog koša je bila uredna. CT grudnog koša je pokazao mukozne plakove. Kultura sputuma na bakterije, gljive i tuberkulozu je ostala sterilna. Analiza bronhoskopskog aspiratata je pokazala akutnu upalu sa brojnim eozinofilima. Anti-neutrofilna citoplazmatska antitijela i *Aspergillus fumigatus* (AF) SPT su bili negativni. Međutim, drugi parametri su bili povišeni, i to: AF specifični IgE (sIgE): 1.75 kUA/l, ukupni IgE: 403 IU/ml, AF sIgG: 22 mgA/l i broj eozinofila periferne krvi: 280 ćelija/µl. Postavljena je dijagnoza astme sa AF (teški oblik, zbog hemoptiza). Ordiniran je Itrakonazol 400 mg/dan per os tokom 4 mjeseca. Rezultati su bili zadovoljavajući. Naime, AF sIgE se vremenom smanjivao (1.34 do 0,2 kUA/l), a hemoptize su prestale već nakon 1 sedmice. Nakon 4 sedmice pacijentica se osjećala sasvim potpuno dobro.

7.1.2. OGRANIČENJA ANTIFUNGALNE TERAPIJE

Unatoč ohrabrujućim nalazima da antifungalna terapija može poboljšati simptome astme u pacijenata sa alergijom na plijesni, zatim stabilizirati plućnu funkciju, smanjiti potrebe za inhalacijskim i sistemskim kortikosteroidima i promijeniti serumske biomarkere, ukupni podaci iz literature su ograničeni.

Naime, odgovarajući odabir pacijenata, kao i izbor optimalnog lijeka, njegove doze, te režim i trajanje terapije, su slabo definisani.

Stoga, uloga antifungalne terapije kod teške astme sa senzibilizacijom ili alergijom na plijesni, ostaje nejasna. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se bolje definisala potencijalna korisnost antifungalnih lijekova i identificirale populacije pacijenata sa astme, koje bi imale koristi od takvog liječenja.

7.2. IMUNOTERAPIJA PROTIV ALERGENA PLIJESNI

Imunoterapije protiv alergena plijesni se još uvijek ne preporučuje za rutinsku upotrebu zbog nekonzistentnosti rezultata studija, a koji moguće proizilazi iz brze genetske promjeljivosti plijesni i standardizacije doze alergena, a moguće i drugih razloga.

Tako je u pacijenata sa astmom senzibiliziranih na *Alternaria* specifična imunoterapija (SIT) rezultirala poboljšanjem bronhijalnog odgovora na metaholin, nivoa specifičnog IgE, kao i broja eozinofila u sputumu. Štaviše, trogodišnja sublingvalna imunoterapija (SLIT) je rezultirala smanjenom upotrebom inhalacijskih β_2 agonista, te inhalacijskih i oralnih kortikosteroida. Nadalje, subkutana imunoterapija (SCIT) rekombinantnog antigena Alt a 1 u astmatičnih miševa senzitiviranih na *Alternaria* bi mogla ublažiti progresiju astme, ali imati i regulatorni učinak na Tfh i Breg ćelije.

Sa druge strane, 9 randomiziranih alergenske imunoterapije (AIT), koje su upoređivale AIT sa placebo (168 djece, 99 odraslih) su pokazale dokaze male snage u terapijskom efektu plijesnima (*Alternaria* i *Cladosporium*) izazvanih respiratornih alergija.

Stoga, GINA iz 2022 godine iznosi da još uvijek nema dovoljno dokaza o sigurnosti i djelotvornosti imunoterapije u pacijenata osjetljivih na plijesni.

7.3. MEPOLIZUBAM I GLJIVIČNA SENZIBILIZACIJA – PRIKAZ MENSA STUDIJE

MENSA je dvostruko slijepo ispitivanje, faze III, u 576 pacijenata sa teškom eozinofilnom astmom, koji su randomizirani (1:1:1) da primaju mepolizumab 75 mg i.v. ili 100 mg s.c., ili placebo, svake 4 sedmice tijekom 32 sedmice zajedno sa standardnom terapijom. Svi pacijenti su stratificirani u podgrupe na osnovu njihove senzibilizacije na gljivične (33%) i/ili višegodišnje (46%) i/ili sezonske (29%) alergene. Najčešći gljivični alergeni u ovoj studiji su bili: *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Malassezia* sp. i *Penicillium chrysogenum*. Godišnje stope egzacerbacija, plućna funkcija, upotreba oralnih kortikosteroida, kvalitet života, eozinofilni kationski protein i nivoi neurotoksina dobijenih iz Eo su poboljšani u svim grupama, posebno u pacijenata senzibiliziranih na *Aspergillus* i/ili *Penicillium* (70%), ali ne i u onih senzibiliziranih na druge gljivične alergene.

7.4. MJERE ZA IZBJEGAVANJE PLIJESNI

Mjere za izbjegavanje plijesni i dalje ostaju ključni faktor terapije. U njih ubrajamo:

1. Korištenje visokoefikasnih zračnih filtera i ionizatora, koji smanjuju plijesni u zraku
2. Osiguravanje odgovarajuće prirodne ventilacije i dovoljne osunčanosti
3. Uklanjanje vidljivih plijesni čišćenjem, sredstvima za čišćenje, čak i onih sumnjivih mjesta gdje buđ još uvijek vidljiva
4. Popravak i zatvaranje mjesta curenja u kupatilima i krovovima
5. Čišćenje oluka i podnih ventilacionih otvora
6. Uklanjanje sobnih saksijskih biljaka, ukoliko se pojavi buđ
7. Sušenje ili uklanjanje mokrih tepiha, madraca i zavjesa
8. Tretiranje antifugicidnim sredstvima rastuće vlage čim se otkrije u domu za stanovanje ili radnom mjestu
9. Izbjegavanje upotrebe organskih malčeva i komposta

8. ZAKLJUČCI

1. Plijesni se često nalaze u pacijenata sa već postojećom astmom, kada mogu biti uzrokom pogoršanja astme pa čak i smrtnog ishoda. Međutim, one mogu predstavljati i faktor rizika za razvoj astme uprethodno zdrave osobe.
2. Klijanje inhaliranih spora plijesni u plućima je vezano Th2 i Th17 puteve, kao i aktivaciju urođenog imunog sistema.
3. Stope senzibilizacije plijesnima u pacijenata sa astmom se kreću od 5% do 50% pacijenata.
4. Plijesni mogu djelovati kao unutrašnji i vanjski izvori respiratornih alergena ovisno o klimatskim uvjetima, što komplikuje dijagnozu zbog veoma česte istovremene polisenzibilizacije sa polenima u većine bolesnika sa astmom.
5. Alergija na kolonizaciju plijesnima u disajnim putevima dovodi do jasnog eozinofilnog endotipa teške plućne bolesti i brojni entiteti su prepoznati, kao što su teška astma s gljivičnom senzibilizacijom (SAFS), alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA), alergijska gljivična bolest disajnih puteva (AFAD), te drugi.
6. Dijagnoza gljivične alergije je komplicirana činjenicom da su pacijenti s alergijom na plijesni često polisenzibilizirani i na polen. Stoga ključnu ulogu imaju dobra alergijska anamneza i klinička slika (npr. polipoza nosa, imunokompromitovanost, ...).
7. Ako se sumnja na alergene plijesni zatvorenog prostora, preporučljivo je posjetiti pacijentov dnevni ili radni prostor i uzeti uzorke plijesni. S druge strane, ako se sumnja na vanjske alergene, poželjno je pratiti njihovu koncentraciju u zraku putem izvještaja meteoroloških stanica, a zatim te rezultate korelirati s kliničkom slikom.
8. Što se tiče dijagnostičkih procedura, najvažniji su serumski gljivično-specifični IgE ili precipitini, ukupni IgE, IgG protiv sumnje na gljivu, eozinofili periferne krvi (obično <500 ćelija/ μ L) i kožni ubodni testovi specifični za gljive. Mogući su i drugi dijagnostički postupci, ovisno o individualnoj prezentaciji pacijenta.
9. Uloga antifungalne terapije u teškoj astmi ostaje nejasna. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje definisala potencijalnu korisnost antifungalnih lijekova u astmi sa senzibilizacijom ili alergijom na plijesni, te identificirale populacije pacijenata sa astmom, koji bi imali koristi od takvog liječenja.
10. Nema dovoljno dokaza o sigurnosti i djelotvornosti imunoterapije alergenom u pacijenata osjetljivih na plijesni.
11. Mepolizumab bi mogao, u oko 70% pacijenata sa teškom eozinofilnom astmom sa senzibilizacijom ili alergijom na *Aspergillus* i *Penicillium*, poboljšati godišnje stope egzacerbacija, funkciju pluća, učestalost primjene oralnih kortikosteroida, kvalitet života, ali i broj eozinofila krvi, eozinofilskog kationskog proteina, te iz eozinofila proizvedenih neurotoksina.
12. Mjere za izbjegavanje plijesni i dalje ostaju ključni faktor terapije.

9. LITERATURA

1. Moore D, Robson GD, Trinci AP, eds. (2011). *21st Century Guidebook to Fungi (1st ed.)*. Cambridge University Press. ISBN 978-0521186957
2. Wardlaw AJ, Rick EM, Pur Ozyigit L, Scadding A, Gaillard EA, Pashley CH. *New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease*. *J Asthma Allergy*. 2021 May 25;14:557-73
3. Heseltine E and Rosen J. *Dampness and Mould*. pp: 15-56. In: *WHO guidelines for indoor air quality: Dampness and mould*. World Health Organization 2009. Druckpartner Moser. ISBN 978 92 890 4168 3

4. Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 May;7(3):205-20
5. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, Heikkinen SA, Jaakkola JJ. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(11):e47526
6. Snelgrove RJ, Gregory LG, Peiró T, Akthar S, Campbell GA, Walker SA, Lloyd CM. *Alternaria*-derived serine protease activity drives IL-33-mediated asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep;134(3):583-592.e6
7. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med.* 2005 Feb 18;5:4
8. Al-Ahmad M, Jusufovic E, Arifhodzic N, Rodriguez T, Nurkic J. Association of molds and metrological parameters to frequency of severe asthma exacerbation. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019 Apr 29;15:29
9. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Challenging cases in fungal asthma. *Med Mycol.* 2019 Apr 1;57(Supplement_2):S110-S117
10. Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Del Giacco S, Delhaes L, Sergejeva S. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy.* 2014 Apr 15;4:14
11. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, Miles J, Morris J, Niven RM. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jan 1;179(1):11-8
12. Parulekar AD, Diamant Z, Hanania NA. Antifungals in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2015 Jan;21(1):48-54
13. Kiliç M, Altintaş DU, Yilmaz M, Bingöl-Karakoç G, Burgut R, Güneşer-Kendirli S. Evaluation of efficacy of immunotherapy in children with asthma monosensitized to *Alternaria*. *Turk J Pediatr.* 2011 May-Jun;53(3):285-94
14. Pozzan M, Milani M. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in patients with respiratory allergy to *Alternaria alternata*: a randomised, assessor-blinded, patient-reported outcome, controlled 3-year trial. *Curr Med Res Opin.* 2010 Dec;26(12):2801-6
15. Liu J, Yin J. Immunotherapy With Recombinant Alt a 1 Suppresses Allergic Asthma and Influences T Follicular Cells and Regulatory B Cells in Mice. *Front Immunol.* 2021 Nov 5;12:747730
16. Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, Di Lorenzo G, Caiaffa MF, Macchia L. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2018 Nov;48(11):1391-1401
17. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2022, Available from: www.ginasthma.org. Last accessed: November 15th 2022
18. Wardlaw A, Howarth PH, Israel E, Taillé C, Quirce S, Mallett S, Bates S, Albers FC, Kwon N. Fungal sensitization and its relationship to mepolizumab response in patients with severe eosinophilic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2020 Jul;50(7):869-872
19. National Asthma Council Australia; Available from: www.nationalasthma.org.au/living-with-asthma/resources/patients-carers/factsheets/mould-triggers-my-asthma-and-allergies. Last Accessed: November 11th 2022

BAZOFILCI, MASTOCITI, TRIPTAZA IN TEŽKA ASTMA

Peter Kopač. Klinika Golnik

Mastociti so imunske celice, ki izvirajo iz hematopoetskih progenitorjev v kostnem mozgu. Ko se mastociti razvijajo, se selijo v periferna tkiva. V tkivih se dokončno diferencirajo pod vplivom lokalnih tkivnih rastnih dejavnikov, kot je dejavnik matičnih celic (SCF; znan tudi kot ligand KIT) in interleukin-3 (IL-3). Zrele mastocite najdemo predvsem v tkivih, kjer v telo vstopajo zunanji patogeni: koža, gastrointestinalni trakt in dihalne poti. Zato so mastociti idealni kot prvi odzivniki na zunanje patogene ter druge dražljaje iz okolja (npr. alergene in toksine) (1).

Bazofilci in mastociti so si po zgradbi in funkciji zelo podobni: obe vrsti celic imata na površini receptor FcεRI in se aktivirata ter degranulirata ob stiku z alergenom. Ena pomembnejših razlik je, da se bazofilci nahajajo v centralnem krvnem obtoku in so tako lažje dostopni za odvzem, mastociti pa pretežno v tkivih in so tako težko dostopni. V človeških pljučih se mastociti nahajajo v respiratornem epiteliju, med gladkimi mišicami ter v alveolarnem parenhimu. Pri pacientih z astmo je kumulacija mastocitov v pljučih povečana (1–3).

Aktivacija mastocitov poteka po dveh poteh. Glavna je z IgE posredovana pot, ki jo sproža stik z alergenom, na katerega je pacient senzibiliziran. Vendar se mastocit lahko aktivira tudi preko drugih receptorjev, ki niso povezani z alergeni. To so npr.: MAS-Related G Protein-Coupled ReceptorX2 (MRGPRX2), ki ga lahko aktivirajo respiratorni virusi, Toll Like Receptor (TLR), ki ga lahko aktivirajo alergen pršice in različni mikrobi, receptor za TSLP in različne alarmine ter receptor P2X7, ki ga aktivira adenozin, ki ga sproščajo različne vnetne celice ob stresu. Rezultat aktivacije mastocitov je sproščanje različnih encimov, kemokinov in interleukinov. Najpomembnejša je triptaza. Ob aktivaciji mastocitov v dihalnih poteh se sprošča triptaza, ki spodbuja degranulacijo mastocitov – avtokrini način, poveča akutno žilno prepustnost z aktivacijo PAR2, neposredno vpliva na gladke mišice, pospešuje kontrakcijo, proliferacijo in senzitivnost, razgrajuje VIP (bronhodilatator) ter vpliva tudi na preoblikovanje zunajceličnega matriksa in fibrozo. V BAL-u pacientov z astmo so našli povezavo med koncentracijo triptaze in težo bolezni. V periferni krvi (bazalna triptaza) je ta povezava tudi prisotna, vendar ni tako močna. V skupini pacientov s težko astmo je triptaza povečana v BAL-u in periferni krvi ne glede na stopnjo eozinofilnega vnetja (2,4).

Omalizumab je biološko monoklonsko protitelo anti IgE, ki ga poleg zdravljenja težke alergijske astme uporabljamo tudi za zdravljenje kronične spontane urtikarije in ponekod tudi alergijskega rinitisa. V določenih primerih se uspešno uporablja tudi izven odobrene indikacije pri zdravljenju komorbidnosti astme, kot so ABPA, AERD, nosne polipoze (neposredna uporaba med endoskopijo) in z anafilaksijo povezane bolezni: anafilaksija zaradi hrane in idiopatska anafilaksija in tudi kot dodatno zdravljenje med imunoterapijo s strupi žuželk ali /hrano ki se zapleta (5).

Omalizumab znižuje koncentracijo celokupnih IgE v plazmi, s tem pa se posredno zmanjša tudi izraženost FcεRI-receptorja na površini bazofilcev in le-ti postanejo manj senzibilni. Mehanizem delovanja omalizumaba je nevtralizacija prostega IgE in posledično znižanje regulacije FcεRI na vnetnih celicah (dendritične celice, eozinofilci, bazofilci in mastociti) ter strukturnih celicah (epitelijske celice in celice gladkih mišic dihalnih poti). Omalizumab tako v zgodnji fazi prekine vnetno kaskado astme, ki jo posredujejo IgE, in tako prekine tako zgodnje kot pozne astmatične odzive (6).

V kolikor odgovor na biološko terapijo ni optimalen – ni znižanja števila poslabšanj astme ali porabe sistemskega steroida, se lahko biološko zdravilo tudi zamenja. Po podatkih iz literature je menjava biološke terapije storjena v prvih 12 mesecih zdravljenja pri 10 %. Najpogostejša je bila menjava anti IgE za anti IL5 terapijo (pri 50 %) (7).

Analizirali smo potek zdravljenja 99 pacientov s težko astmo, ki so bili zdravljeni z omalizumabom. Pri 68 pacientih je bil odgovor dober in smo nadaljevali z zdravljenjem. Pri 31 pacientih pa je bil odgovor slabši in smo prekinili z zdravljenjem (Slika 1).

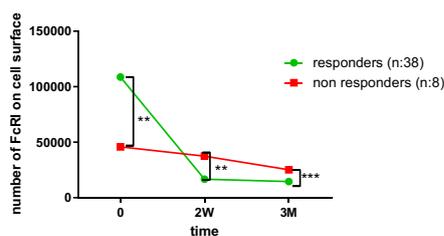
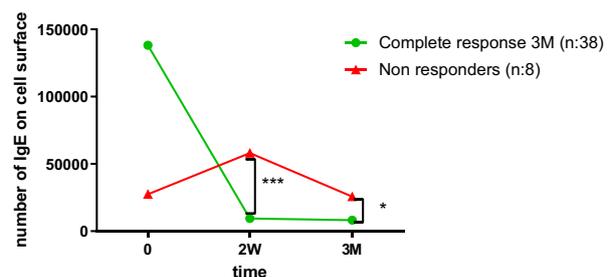
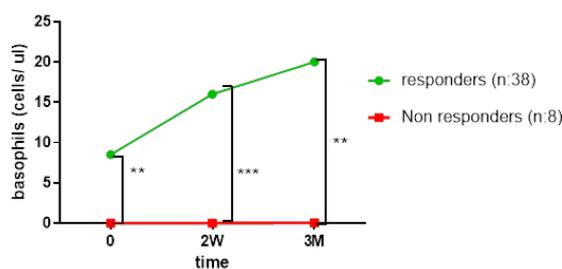
	Good responders		P value ^a	Poor responders		P value ^a
	Before	After 12 months		Before	After 12 months	
No.	68			31		
Exacerbations in 12 months, median (IQR)	3 (2-4)	0 (0-1)	<.0001	4 (3-5)	3 (2-4)	0.048
ACT, median (IQR)	18 (12-22)	22 (18-24)	<.0001	18 (15-20)	17 (15-20)	0.576
OCS maintenance, No. (%)	22 (32)	8 (12)	0.007	22 (71)	18 (58)	0.426

Slika 1: klinične značilnosti pacientov pred in po začetku zdravljenja z omalizumabom.

Najpomembnejše klinične razlike med dobrim in slabšim odgovorom na zdravljenje so bile v tem, da pacienti s slabšim odgovorom niso imeli alergijskega rinitisa, imeli pa so nižji FEV1, nižji TI, nižji DLCO ter so bili pogosteje na stalni terapiji s sistemskimi steroidi.

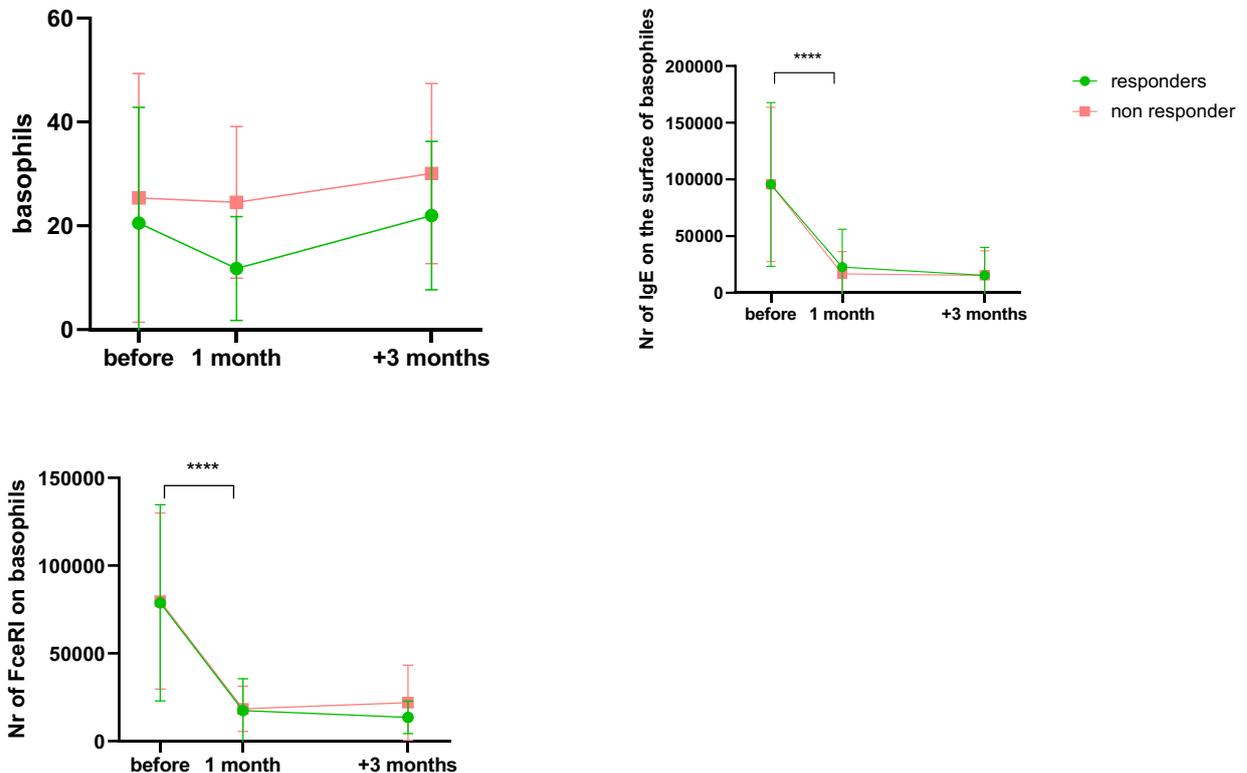
Zanimalo nas je, ali je klinični odziv povezan z dinamiko sprememb na bazofilcih. Za primerjavo smo vzeli paciente s kronično spontano urtikarijo. Kronična spontana urtikarija (CSU) je pojavljanje spontane urtikarije (koprivnice) večino dni v tednu, kar traja šest tednov ali več. Prevalenca bolezni je 0,5–1 % prebivalstva. CSU pa ni bolezen, povezana s T2 vnetjem, ni atopijska bolezen. Težje primere je mogoče uspešno zdraviti z omalizumabom, vendar se tudi pri CSU vsi bolniki ne odzivajo dobro na omalizumab (8).

Ocenili smo, ali dinamika števila bazofilcev, števila FcεRI na površini bazofilcev in števila IgE na površini bazofilcev lahko napove klinični odziv na zdravljenje z omalizumabom pri CSU in težki astmi. Te parametre smo ocenili na treh časovnih točkah: pred začetkom zdravljenja, čez 2–4 tedne ter čez 3 mesece (Slika 2, Slika 3)



Slika 2: Dinamika števila bazofilcev, števila IgE na površini bazofilcev ter števila FcεRI na površini bazofilcev med zdravljenjem z omalizumabom pri pacientih s kronično spontano urtikarijo

Pri bolnikih s CSU omalizumab hitro popravi zmanjšanje števila bazofilcev v periferni krvi, poleg tega pa zniža FcεRI in število IgE na površini celic. Te imunološke spremembe so povezane s kliničnim učinkom.



Slika 3: Dinamika števila bazofilcev, števila IgE na površini bazofilcev ter števila FcεRI na površini bazofilcev med zdravljenjem z omalizumabom pri pacientih s težko astmo

Pri pacientih s težko astmo omalizumab ne spreminja števila krožečih bazofilcev, zmanjšuje pa izražanje FcεRI in število IgE na površini celic. Kinetika bazofilcev, FcεRI in IgE na površini bazofilcev ni povezana z dolgoročnim kliničnim učinkom zdravljenja pri bolnikih z astmo. Vse spremembe na imunskih celicah tako niso klinično pomembne.

Preučevali smo le vpliv omalizumaba na vnetne celice – bazofilce v periferni krvi. Verjetno bi bila bolj povedna ocena vpliva omalizumaba na strukturne celice (epitelne celice in celice gladkih mišic dihalnih poti) kar pa je zaradi težavne dostopnosti oteženo. V študijah so dokazali, da je bila pri bolnikih s težko astmo klinična odzivnost na zdravljenje z omalizumabom slabša pri pacientih z višjo bazalno serumsko triptazo, ki je bila povezana s povečanim izražanjem aktivnih alelov β -triptaze in s tem verjetno s povečano ravni biološko aktivnih tetramerov triptaze.

Najpogostejši vzrok za povišano bazalno triptazo je dedna α -triptazemija (H α T), avtosomsko dominantna genetska lastnost, ki je posledica povečanega števila kopij gena TPSAB1, ki kodirajo α -triptazo (pro-triptaza) Protriptaza, ki je povišana pri H α T – nima znane funkcije pri razvoju bolezni. Prevalenca H α T je 5,5 % splošne populacije. S H α T so povezani številni simptomi, vendar je težko

dokazati, da simptome povzročajo ali k njim celo prispeva H α T, saj je tako pogosta. Kar 2/3 posameznikov s H α T ima malo simptomov ali celo nima simptomov, zaradi katerih bi jim diagnosticirali to genetsko lastnost. H α T povečuje težo anafilaksije po pikih žuželk. H α T sicer ni dejavnik tveganja za sindrom razdražljivega črevesja (IBS), vendar imajo pacienti z IBS in H α T lahko bolj izražene težave (5,9). Z nadaljnjimi raziskavami bi radi ugotovili, ali je prisotnost H α T povezana z določenim fenotipom težke astme in odgovorom na zdravljenje z omalizumabom. V kolikor bi se to dokazalo, bi nam genotipizacija triptaze lahko pomagala pri prepoznavanju bolnikov, ki bodo verjetno imeli boljši odziv na omalizumab, in bi lahko usmerjala izbiro zdravljenja.

REFERENCE

1. Méndez-Enríquez E, Hallgren J. Mast cells and their progenitors in allergic Asthma. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
2. Maun HR, Jackman JK, Choy DF, Loyet KM, Staton TL, Jia G, et al. An Allosteric Anti-tryptase Antibody for the Treatment of Mast Cell-Mediated Severe Asthma. *Cell*. 2019 Oct 3;179(2):417-431.e19.
3. Page S, Ammit AJ, Black JL, Armour CL. Human mast cell and airway smooth muscle cell interactions: implications for asthma [Internet]. Vol. 281, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001. Available from: www.ajplung.org
4. Lyons JJ, Yi T. Mast cell tryptases in allergic inflammation and immediate hypersensitivity. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2021 Oct 1;72:94–106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952791521000406>
5. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 Feb 1;147(2):622–32.
6. Tabatabaian F, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 27];11:53–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29662320/>
7. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, et al. Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:63–78.
8. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013 Mar;368(10):924–35.
9. Bonadonna P, Nalin F, Olivieri F. Hereditary alpha-tryptasemia. Vol. 22, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 277–82.

INICIATIVA SHARP (SEVERE HETEROGENEOUS ASTHMA RESEARCH COLLABORATION, PATIENT-CENTRED) ERS V LETU 2022-POROČILO

Sabina Škr gat. KO za pljučne bolezni in alergijo. Univerzitetni Klinični center Ljubljana

UVOD

Vizija tega mednarodnega sodelovanja, ki je bilo ustanovljeno 2017 je najti pot do konca odvisnosti astmatikov od sistemskih glukokortikoidov, zagotoviti in/ali omogočiti bolnikom s hudimi oblikami astme, dostop do ustreznih specialistov in zdravljenja ter razumeti heterogenost in mehanizme astme.

V ta namen je postavljena infrastruktura SHARP-a (www.sharpcentral.eu), v kateri eno osrednjih temeljev delovanja predstavlja register hude astme. Slovenija ima, s podporo Združenja pnevmologov Slovenije, svoje mesto tako v SHARP kakor tudi v Registru. Aktivnosti njenih članov pa niso nujno povezane z Registrom.

V Sloveniji so možne aktivnosti predstavljene vsem trem terciarnim centrom, odločitev za sodelovanje v posameznem projektu je *v avtonomnosti vsakega centra posebej*.

Bistvo ali cilj delovanja je ocena lastnega dela in implementacija izsledkov v mrežo hude astme na državni ravni. S tem želimo vzdrževati najvišjo raven obravnave teh bolnikov na nacionalni ravni.

PREDSTAVITEV VIDNEJŠIH DEJAVNOSTI SHARP V KATERIH SO SODELOVALI ČLANI ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

1. SHARP IN EPIDEMIJA COVID

Epidemija COVID-19 je nepričakovano in nenapovedano posegla tudi v obravnavo bolnikov s hudimi oblikami astme. SHARP se je na to odzval z multicentrično študijo, ki je bila leta 2022 tudi objavljena v ERJ Open Research (. Sodelovala sta 2 centra v Sloveniji: **UKC Maribor in UKC Ljubljana** s soavtorstvi.

Eger K, Paroczi D, Bacon A, et al. The effect of the COVID-19 pandemic on severe asthma care in Europe - will care change for good?. ERJ Open Res 2022; (<https://doi.org/10.1183/23120541.00065-2022>).

V raziskavi smo preučevali delovanje in reorganizacijo dela v centrih za hudo astmo v Evropi in kako so te spremembe vplivale na kontrolo astme in zadovoljstvo bolnikov. Raziskava je potekala med novembrom 2020 in majem 2021. Osnovno orodje sta bila vprašalnika, ki smo ju izdelali v delovni skupini in smo ju poslali tako bolnikom v posameznih centrih, kakor tudi zdravnikom specialistom, ki te bolnike zdravijo. Odgovorilo je 1101 bolnikov in 268 zdravnikov specialistov iz 16 evropskih držav. Iz Slovenije 70 bolnikov in 2 zdravnici. Poročila **zdravnikov** so pokazala, da je konzultacijo preko telefona ali videa uporabljalo 46% zdravnikov, zmanjšan je bil dostop do specialistov (43%), spremembo na aplikacijo biološke terapije na domu pa je na novo izvajalo 38% zdravnikov.

Bolniki so navedli uvedbo konzultacije preko telefona ali video povezave v 45%. Med njimi jih je bilo 79% zadovoljnih ali zelo zadovoljnih s to spremembo. 709 bolnikov med bolniki je prejelo biološko

zdravljenje. Pri 24% se je spremenil način obravnave: 92% je prešlo na aplikacijo zdravil na domu. 62% jih je bilo s tem zadovoljnih ali zelo zadovoljnih. Samo 2% bolnikov sta ob tem poročala o poslabšanju simptomov astme.

Veliko zdravnikov meni, da bo princip video ali telefonskih konzultacij ostal tudi po zaključeni pandemiji (41%), več kot polovica (52%) pa jih meni, da se bo nadaljeval trend aplikacije bioloških zdravil na domu.

Sprememba z vključitvijo video ali telefonskih konzultacij in aplikacijo biološke terapije na domu je bila torej pogosta sprememba v klinični praksi v centrih za hudo astmo v Evropi. V visokem deležu so bili bolniki (ne pa vsi) s tem zadovoljni. Veliko zdravnikov na evropski ravni tudi meni, da se bo vpeljana praksa nadaljevala po zaključeni pandemiji.

2. HETEROGENOST PRI UPORABI BIOLOŠKE TERAPIJE ZA BOLNIKE S HUDO ASTMO V EVROPI

Zdravljenje z biološko terapijo je podprto z mednarodnimi in nacionalnimi smernicami in je definirano tudi z nacionalnimi regulativami. Kako zdravljenje na evropski ravni tudi v resnici poteka pa ni bilo prav jasno. SHARP je zato napravil študijo, ki je prvi korak v raziskovanju heterogenosti predpisovanja biološke terapije zoper astmo v Evropi. V študijo je vključena tudi Slovenija.

Frix A-N, Heaney LG, Dahlén B, et al. Heterogeneity in the use of biologics for severe asthma in Europe: a SHARP ERS study. ERJ Open Res 2022; 8: 00273-2022 [DOI: 10.1183/ 23120541.00273-2022].

Študija je temeljila na odgovorih nacionalnih vodij SHARPA geografsko oddaljenih držav in specialistov, ki vodijo bolnike s hudo astmo v teh istih deželah. Zanimala nas je:

- dostopnost do biološke terapije
- kombinacija biološke terapije, zamenjava biološke terapije
- finančni vidik, regulativa predpisa in vključitveni kriteriji za predpis terapije
- ocenjevanje stranskih učinkov sistemskih glukokortikoidov

V času študije je 17 držav od vključenih 28 imelo na razpolago vseh 5 bioloških zdravil. Pooblaščeni specialisti, ki lahko zdravila indicirajo in predpišejo se med državami razlikujejo. Frekvenca poslabšanj astme za predpis zdravila je kriterij v vseh državah, FEV1 pa v 46%. Periferna eozinofilija je bila vključitveni kriterij v vseh državah pred uvedbo zdravil iz skupine anti IL 5 in IL-4/IL-13 vendar z različnimi koncentracijami eozinofilcev. Pri odločitvi o nadaljevanju zdravljenja z biološkimi zdravili se je izkazalo, da formalno ni jasnih kriterijev, ki bili enotni vsem državam. Med izpostavljenimi pomembnimi kriteriji, ki jih zdravniki upoštevamo pri odločitvi o nadaljevanju zdravljenja pa so: padec frekvenca poslabšanj bolezni, izboljšanje kontrole astme in kvalitete življenja. Samo 71% zdravnikov specialistov ocenjuje svoje bolnike v smeri stranskih učinkov glukokortikoidov.

3. POSTERSKE PREDSTAVITVE-ERS 2022

Evaluation of Real-World Mepolizumab Use in Severe Asthma across Europe - the SHARP experience with privacy-preserving federated analysis

S postopkom harmonizacije 10 različnih registrov hude astme v Evropi (FAP- Federated analysis) smo želeli ugotoviti učinkovitost mepolizumaba na frekvenco poslabšanj hude astme, na breme oralnih glukokortikoidov in oceniti razlike vzorcih zdravljenja bolnikov na mepolizumabu. **Iz Slovenije sta sodelovala UKC Ljubljana in Klinika Golnik.** Vzorec je zajel okoli 1000 bolnikov, vsi so bili v registrih spremljani eno leto. Med državami smo ugotovili precejšnjo heterogenost v vzorcih zdravljenja. Navkljub razlikam, pa je ta "real life" študija na evropski ravni prvič pokazala, da se po uvedbi mepolizumaba pomembno zmanjša frekvenca poslabšanj astme (OR;95%CI: 0.18;0.13-0.25), stalna uporaba oralnih glukokortikoidov (OR;95%CI: 0.75;0.61-0.92) in odmerek oralnih glukokortikoidov (mean; 95%CI: - 3.93 mg/dan; -5.24--2.62). Prvič se je izpostavila harmonizacija registrov, kot možnost integrirane ocene "real life" izhodov zdravljenja bolnikov s hudo astmo na evropski ravni.

Economic impact of oral corticosteroids in severe asthmatics: a simulation study in selected European countries

Študija je po predhodni predstavitvi na ERS v obliki postra sedaj v delu in se pripravlja za publikacijo. Rezultati, predstavljeni v obliki postra kažejo, da zmanjševanje bremena oralnih glukokortikoidov pri bolnikih s hudo astmo na dolgi rok zmanjšuje tudi ekonomsko breme na evropski ravni. Z mnenji in podatki sodelujeva Sabina Škr gat in Mitja Košnik.

4. PREDSTAVITVE PRIMEROV

V letošnjem letu se je uvedla obiskana platforma za predstavitev bolnikov s hudimi oblikami astme (Clinical cases). Posebej so povabljeni mlajši kolegi z mentorstvi specialistov.

Imeli smo eno predstavitev in sicer bolnice z EGPA vaskulitisom, predstavila jo je dr. Saša Rink, UKC Ljubljana.

5. SPODBUDA »VZHAJAJOČIM ZVEZDAM«: RISING STARS

Vabim mlajše kolege in seveda specializante k priključitvi SHARP, dobrodošli.

Zaenkrat na tak ali drugačen način sodelujejo: asist.dr. Peter Kopač. Saša Rink dr. med, Ana Žaže Bertoncel, dr. med in Mariana Paula Rezelj, DMS.

POSLABŠANJE OBSTRUKTIVNE BOLEZNI PO PEMBROLIZUMABU

Anja Ilovar Bezjak, Mateja Marc Malovrh. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Pembrolizumab spada med zaviralce imunskih nadzornih točk (ZINT) in ga uporabljamo pri imunoterapiji pljučnega raka. Terapija ne deluje neposredno na rakave celice, temveč omogoči bolnikovemu lastnemu imunskemu sistemu, da se spopade z njimi. Neželeni učinki terapije so zaradi mehanizma delovanja ZINT predvsem avtoimuni fenomeni, ki jih zdravimo z imunosupresivnimi zdravili¹, v prvi vrsti glukokortikoidi (GK).

KLINIČNI PRIMER

Pri 53-letni bolnici, kadilki, smo januarja 2020 potrdili KRAS pozitiven adenokarcinom, PD-L1 50% pozitiven, kliničnega stadija T1bN0M0. Od pridruženih bolezni znani KOPB in eozinofilna astma s pričetkom v otroštvu brez pomembnih simptomov ob rednem prejetju inhalatorne terapije s kombinacijo formoterola in beklometazona v skupnem dnevnom odmerku 400/24 mcg, v pljučni funkciji po bronhodilatatorju FEV1 2470 ml (87%), TI 60%, DLCO 81%. Februarja 2020 je imela levo zgornjo lobektomijo z limfadenektomijo, po operaciji je zaradi ugotovljenega patološkega stadija T1cN2R0 prejela kemoterapijo s karboplatinom in pemetreksedom ter zaradi več N2 pozitivnih bezgavk tudi radioterapijo. Šest mesecev po koncu opisanega radikalnega zdravljenja so ugotavljali razsoj bolezni z zasevki v pljučih, zato so se odločili za sistemsko zdravljenje s pembrolizumabom, s katerim so pričeli v marcu 2021. Dosežena je bila stagnacija bolezni z zmanjšanjem merljivih lezij, zadnjo aplikacijo je prejela v septembru 2021. Že od maja 2021 je pričela opažati pogostejši kašelj in težave z dihanjem ob naporih. Teden dni po zadnjem odmerku pembrolizumaba sta se dispneja in suh kašelj izrazito poslabšala, razvila se je respiratorna insuficienca, zaradi katere je potrebovala hospitalizacijo. Zdravili smo jo s sistemskim GK 5 dni, bronhodilatatorno terapijo ter levofloksacinom, na CTA pljučnih arterij so bile vidne zadebeljene stene bronhov, v spodnjem pljučnem režnju znaki za infektivni bronhiolitis, potrdili smo okužbo z rinovirusom. Na kontrolnem CT pljuč, ki ga je opravila ambulantno tri tedne kasneje, so bile vidne zgostitve tipa mlečnega stekla v obeh spodnjih in srednjem režnju, vnetne spremembe v poteku več bronhijev s sluznimi čepi in na novo nastale bronhiektazije v srednjem režnju. Čez mesec dni je bila ponovno hospitalizirana na Kliniki Golnik zaradi dispneje ob poslabšanju obstruktivne bolezni, zdravljena z GK, bronhodilatatorno inhalacijsko terapijo in azitromicinom, vnetni parametri so bili nizki, infektivnega povzročitelja nismo potrdili. Kmalu po odpustu iz bolnišnice je po ukinitvi metilprednizolona prišlo ponovno do poslabšanja dispneje, zaradi česar ji je osebni zdravnik nazaj uvedel sistemsko GK terapijo, ki jo je ob kontrolnem pregledu v novembru 2021 še vedno prejela v odmerku 16 mg. Takrat ugotovljeno bistveno poslabšanje pljučne funkcije v primerjavi predoperativno, s FEV1 930 ml (34%), TI 36%, DLCO 44%, zaradi česar se za nadaljevanje terapije s pembrolizumabom niso odločili in jo napotili na hospitalno obravnavo. Ob sprejemu na Kliniko Golnik za dodatno diagnostiko poslabšanja obstruktivne bolezni je bil opravljen HRCT, bronhoskopija ter obsežna mikrobiološka in imunološka diagnostika. Izključevali smo druge možne poslabševalce (GERB, kajenje, neustrezno prejetje inhalacijske terapije). Potrdili smo predvsem prizadetost velikih dihalnih poti, deloma tudi bronhiolov, histološki izvid bronhialne biopsije je govoril za akutni in kronični eozinofilni bronhitis. Glede na prisotnost IgE 1440 IU/ml, povišanih eozinofilcev v periferni krvi 520/ μ l, IgE proti *Candida albicans* ter izolirano *Candida albicans* iz izpirka bronha smo zaključili, da gre pri

bolnici za poslabšanje astme in pa možno alergijsko bronhopulmonalno mikozo (ABPM), zato je bilo uvedeno zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 32 mg. Ob kontrolnem pregledu v marcu 2022, ko je prejela metilprednizolon 32 mg vsak drugi dan, FEV1 1700 ml (62%), TI 59%, glede na pomembno izboljšanje svetovano zniževanje GK terapije. V naslednjih mesecih je ob poskusu ukinjanja terapije prišlo vsakokrat do poslabšanja obstruktivne bolezni, zaradi česar vzdrževalno prejema GK terapijo v nizkem odmerku. Gospo smo predstavili obstruktivnemu konziliju za eventualno uvedbo biološke terapije, anti IL5.

DISKUSIJA

Prikazujemo primer bolnice z urejeno astmo, pri kateri je po zdravljenju z ZINT ob sumu na metastatski NDRP prišlo do hudega poslabšanja astme, ki je zahtevalo dolgotrajno zdravljenje s sistemskimi GK. Imunoterapija z zdravljenjem z ZINT je v zadnjih letih močno preoblikovala zdravljenje bolnikov z rakom pljuč, prinaša pa pomemben izziv v klinični praksi zaradi njenega učinka na imunski sistem, ki lahko sproži t.i. imunsko pogojene neželene učinke. Ti so možni v različnih organih in tkivih, najbolj pogosto pa nastajajo na koži, debelem črevesu, jetrih, endokrinih organih in pljučih. Na pljučih se lahko pojavi pnevmonitis, intersticijska bolezen pljuč, redkeje bronhiolitis, opisani so primeri pljučne sarkoidoze po imunoterapiji.²

Pri naši bolnici lahko glede na beleženo periferno eozinofilijo in povišane celokupne IgE govorimo o endotipu astme T2³. Astma je bila več deset let dobro urejena z inhalatorno terapijo s kombinacijo inhalacijskega GK in dolgodelujočega bronhodilatatorja v nizkih do srednjih odmerkih. Po nekaj mesecih terapije s pembrolizumabom sta se pojavila kašelj in dispneja, ki sta se po 6 mesecih stopnjevala, ob tem se je pojavila še respiratorna insuficienca. Ob hospitalizaciji je bilo ob CT in kliničnih znakih bronhiolitisa ter hkrati izoliranem rinovirusu zaključeno, da je šlo za infektivni bronhiolitis. Simptomi so se umirili ob zdravljenju z GK. Glede na to, da rinovirus sicer pri odraslem zelo redko povzroči bronhiolitis, je bila že takrat bolj verjetna diagnoza imunsko pogojenega neželenega učinka ZINT, na kar pa takrat še ni nihče pomislil. Po ponovitvi podobnih težav po ukinitvi sistemskega GK pa je ta možnost prišla v ospredje.

Najpogostejši imunsko pogojen neželen učinek ZINT na pljučih je pnevmonitis, ob katerem bo bolnik najpogosteje navajal dispnejo in neproduktiven kašelj¹, kar so bile tudi navedbe naše bolnice. Sum na pnevmonitis podamo na podlagi klinične slike in slikovnega izvida (rtg pc, CT pljuč), potrjujemo pa ga z bronhoskopsko pridobljenimi histološkimi vzorci – transbronhialna biopsija (TBB), v diagnostiki lahko pomaga tudi bronhoalveolarni izpirek (BAI), kjer pričakujemo limfocitozo s prevlado CD4+ T celic.⁴ Bronhoskopsko pridobivamo še izpirke za mikrobiološke preiskave ob diferencialno možni infektivni etiologiji bolezni. V našem primeru je CT prikazal le manjša področja zgostitev v pljučnem parenhimu, predvsem pa je bila vidna prizadetost večjih dihalnih poti, manj bronhiolov, sluzni čepi – spremembe skladne s poslabšanjem astme. Dodatno so bile opisane posamezne bronhiektazije. Ugotavljali smo pomembno znižanje FEV1 na 34%. Pomembnost diagnoze astme pri pacientki potrjuje tudi histološki izvid akutnega in kroničnega eozinofilnega bronhitisa.

V literaturi^{5,6} so opisani primeri razvoja bronhiolitisa po uvedbi pembrolizumaba ter tudi redki primeri poslabšanja predhodno urejene astme po uvedbi terapiji z ZINT.^{7,8} Mehanizmi z ZINT sprožene težke astme niso pojasnjeni, predvidevamo pa, da je bilo poslabšanje povzročeno z ojačanjem T2 vnetja z anti-PDL1 protitelesom. Eozinofilci igrajo pro in anti-tumorsko vlogo. Prikazano je bilo, da pri zdravljenju solidnih tumorjev z ZINT (vključno NDRP) pri 22% pride do periferne eozinofilije (>500/mcl).

Pri več eozinofilcih je bil dosežen boljši nadzor rakave bolezni, pa tudi več neželenih učinkov.⁹ Zdravljenje z biološko terapijo je lahko učinkovito pri težkih primerih slabo urejene astme med zdravljenjem z ZINT. Ni znano, ali ekstremno znižanje eozinofilcev vodi tudi v progres tumorjev, zato je svetovana previdnost pri uporabi biološke terapije, oz. uporaba anti-IL5 in ne anti-IL5aR, ki vodi v ekstremno znižanje eozinofilcev.⁸ V literaturi je opisan tudi primer fatalne astme po zdravljenju z ZINT, v tem primeru je prišlo do infiltracije dihalnih poti s CD8 + limfociti in posledično neučinkovitost sistemskih GK.

Pri naši bolnici smo po nekajmesečnem zdravljenju ugotavljali tudi kriterije za alergijsko bronhopulmonalno mikozo tako po ISHAM kriterijih¹⁰ kot po novih kliničnih diagnostičnih kriterijih, predlaganih s strani Asana in sodelavcev s senzitivnostjo 96,2%¹¹. Bolnica po novih predlaganih kriterijih zbere 7 od 10 kriterijev : prisotnost astme, periferna eozinofilija, povečani serumski celokupni IgG, povečani IgE za *Candido albicans*, izolacija *Candide albicans* iz izpirka bronha, opisani odlitki iz bronhov na bronhoskopiji, bronhiektazije v srednjem režnju in sluzni čepi v bronhih na CT pljuč. Predvidevajo, da gre pri ABPM za preobčutljivostno reakcijo proti glivam in alveolarno vnetje z imunskimi kompleksi in senzibiliziranimi limfociti T.¹²

Lahko, da je bila ABPM sprožena z ZINT, podoben primer iz literature navaja pojav bronhiektazij, hude periferne eozinofilije in porast cIgE pri pacientu s predhodno urejeno astmo po 4 mesečnem zdravljenju s pembrolizumabom.¹³ Bolezen se je umirila po zdravljenju s sistemskimi GK in vorikonazolu.

Osnovno zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov terapije z ZINT, hudega poslabšanja astme in ABPM so sistemski GK, kar smo učinkovito uporabili tudi pri zdravljenju naše bolnice. Kar se tiče ZINT, je po smernicah ESMO ob pojavu neželenega učinka 3.-4. stopnje, kar pomeni pojav novih hudih simptomov, življenje ogrožajočih zapletov, težav z dihanjem, hipoksije ali ARDS, potrebno zdravljenje z ZINT prekiniti², kar je bilo izvedeno tudi v primeru naše bolnice. Po naknadni evalvaciji CT-jev z radiologom ni bilo več jasno, če je pred uvedbo ZINT res šlo za zasevke v pljučih ali morda le vnetje. Do progressa tekom sledenja ni prišlo, tako da ZINT zaenkrat še ni bilo uvedeno. Zaradi odvisnosti astme od zdravljenja s sistemskimi GK in znanih neželenih učinkov le-tega ter morebitni ponovni potrebi po uvedbi ZINT ob ev. progresu maligne bolezni razmišljamo o uvedbi anti-IL5 terapije.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje z ZINT lahko sproži nekontrolirano aktivacijo imunskega sistema in povzroča široko paleto avtoimunskih so pojavov, tudi poslabšanje astme in pojav ABPM. Ko obravnavamo bolnika, ki prejema terapijo z ZINT, moramo pomisliti tudi na možno avtoimuno etiologijo njegovih težav. Bolniki z astmo imajo povečano tveganje za imunsko pogojene neželene učinke, tako da je ob uvedbi zdravljenja z ZINT pri njih še posebej pomembno skrbno spremljanje in prepoznavanje morebitnega poslabšanja obstruktivne bolezni oz. pojava zapletov, ki omogoča hitro prekinitvev z ZINT, pričetek ustreznega zdravljenja in s tem preprečevanje fatalnega izhoda.

LITERATURA

1. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 May 7;6(1):38.
2. Haanen J, Obeid M, Spain L et al; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct 18;S0923-7534(22)04187-4.
3. Škrjat S, Košak Soklič T, Urbančič J, Zidarn M. Biološka zdravila v sodobnem zdravljenju hudih oblik astme in kroničnega rinosinuzitisa. *Zdrav Vestn*. 2022;91(3-4):150-60.

4. Suresh K, Naidoo J, Zhong Q et al. The alveolar immune cell landscape is dysregulated in checkpoint inhibitor pneumonitis. *J Clin Invest.* 2019 Jul 16;129(10):4305-4315.
5. Yamaya T, Hee HM, Aoyagi T, et al. Pembrolizumab-associated bronchiolitis in an elderly lung cancer patient required the treatment with an inhaled corticosteroid, erythromycin and bronchodilators. *Respir Med Case Rep.* 2019 May 27;28:100866.
6. Blanchard A, Bouchard N. Pembrolizumab-induced obstructive bronchiolitis in a patient with stage IV non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2019 Aug;26(4):e571-e573.
7. Maeno K, Fukuda S, Oguri T, et al. Nivolumab-induced asthma in a patient with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017;28:2891.
8. Sumi T, Nagahisa Y, Matsuura K, Sekikawa M, Yamada Y, Nakata H, Chiba H. Successful management of severe bronchial asthma exacerbated by anti-PD-L1 treatment: A report of two cases. *Respirol Case Rep.* 2021 Oct 24;9(11):e0868.
9. Krishnan T, Tomita Y, Roberts-Thomson R. A retrospective analysis of eosinophilia as a predictive marker of response and toxicity to cancer immunotherapy. *Future Sci OA.* 2020;6:FSO608.
11. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A et al; ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013 Aug;43(8):850-73.
12. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, et al; Japan ABPM Research Program. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Apr;147(4):1261-1268.e5.
13. Škrbat S. Alergijska bronhopulmonalna mikoza. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 422–423.
14. Donato AA, Krol R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis presumably unmasked by PD-1 inhibition. *BMJ Case Rep.* 2019 Feb 13;12(2):e227814

KOMARJI NE PRENAŠAJO LE MALARIJE ...

Frosina Ilovski, Matevž Harlander. KO za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni Klinični center Ljubljana

PRIKAZ PRIMERA

40-letno bolnico nekadilko, s celiakijo, brez redne terapije smo ambulantno obravnavali zaradi dispneje, suhega kašlja, bolečine v levem hemitoraksu ob globokem vdihu, nočnega potenja in oslabelosti. Poleg teh simptomov, je bolnica imela urtikarije, ki so se najprej pojavljale po zgodnjem delu trupa in so spontano izzvenele po 3 dneh.

V kliničnem statusu razen zamolkline levo bazalno posebnosti nismo ugotavljali. Laboratorijski izvidi so bili v mejah normale, rentgenološko je bil prisoten levostranski plevralni izliv. Naredili smo diagnostično plevralno punkcijo in ugotavljali eksudat brez malignih celic, mikrobiološke preiskave so ostale negativne. Opravili smo CT trebušnih in prsnih organov s kontrastom, ki je poleg že znanega levostranskega plevralnega izliva, pokazal neenakomerno zadebeljeno plevro, fokalno mehkovitno lezijo velikosti 26 x 16 x 14 mm z bazo na plevri ter številne reaktivne bezgavke mediastinalno ter mezenterialno.

Ker z analizo plevralnega izliva nismo postavili diagnoze, je bila opravljena video-asistirana-torakoskopija (VATS). Histologija odvzetih plevralnih vzorcev je pokazala nekrotizirajoče granulome, ki so vsebovali centralno strukturo z debelo, laminirano kutikulo z zunanji grebeni, morfološko značilno za *Dirofilaria* spp. S PCR analizo je bila izolirana *D. repens*.

Po postavitvi diagnoze je bolnica povedala, da je približno pol leta pred pojavom prvih težav obiskala Istro, kjer je imela stik s potepuškim psom in imela več ugrizov komarja.

Po VATS se je stanje izboljšalo, začela je terapijo z ivermektinom ter doksiciklinom. Po uvedeni terapiji je kožna simptomatika izzvenela, na CT prsnih organov je pokazal popoln regres prej opisane spremembe.

ZAKLJUČEK

Pri diagnostiki plevralnega izliva je ob eksudatih poleg maligne etiologije potrebno pomisliti tudi na možne parazitske povzročitelje.

SINDROM ZGORNJE VENE KAVE (PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA)

Anže Pelko, Katja Adamič. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Sindrom zgornje vene kave (SZVK) je skupek simptomov, ki so posledica obstrukcije zgornje votle vene, najpogosteje zaradi malignega obolenja, ki zaradi rasti pritiska na steno vene in oži njen lumen, redkeje zaradi vraščanja tumorja v žilo ali tumorske tromboze. Jakost simptomov je odvisna od prisotnosti žilnih kolateral. Glavni simptomi so težko dihanje, oteklina tkiv (obraz, vrat, trup, zgornji okončini), kašelj, glavobol, motnje zavesti. Zdravljenje je predvsem vzročno.

KLINIČNI PRIMER

Predstavljam 71 – letnega, bivšega kadilca (20 zavojčkov/leto), z znano arterijsko hipertenzijo, hiperholesterolemijo in sladkorno boleznijo tip 2 na per os terapiji, ki je bil v začetku novembra letos premeščen na Kliniko Golnik iz regionalne bolnišnice za diagnostiko sprememb na pljučih. Tam je bil hospitaliziran zaradi akutne respiracijske insuficience, prejemal je dodatek kisika preko binazalnega katetra, klinično opisana obstrukcija dihal, prejel je enkratni odmerek metilprednizolona, ob povišanih kazalcih vnetja je bil empirično uvedel amoksicilin s klavulansko kislino.

K nam so ga premestili na dan planirane hospitalizacije zaradi diagnostike povečanih mediastinalnih in supraklavikularnih bezgavk. V triaži tumorske ambulante, ki je ustaljena praksa v naši kliniki, smo v drugi polovici oktobra na podlagi izvida področnega pulmologa predvideli UZ vodeno punkcijo supraklavikularne bezgavke. Ob sprejemu je gospod navajal težko dihanje ob minimalnem naporu. V ležečem položaju ni zmozel biti zadnje 3 tedne, kadar je skušal leči ali se nasloniti na naslonjalo, ga je začelo dušiti, zato je cele noči presedel, najlažje mu je bilo, če je bil navzpred naslonjen na mizo. Čutil je cmok v grlu, težko je požiral trdo hrano, tablete mu je bilo potrebno zdrobiti. V zadnjih 3 mesecih je shujšal 20 kg. Imel je polne vratne vene, obraz ni bil otečen. CT trebuha in glave zaradi nezmožnosti ležanja ni opravil. Zaradi ugotovljenega SZVK smo mu uvedli deksametazon. Punkcija bezgavke s histološko iglo je potrdila le nekrotične tumorske celice. Naslednji dan je bila izvedena bronhoskopija; zaradi prizadetosti bolnika sede in brez lokalne anestezije in analgo-sedacije. Z endobronhialnim ultrazvokom (EBUZ) patoloških bezgavk iz regije 4L smo dokazali drobnocelični karcinom. Naslednji dan je bil predstavljen na kirurško-onkološko-pulmološkem konziliju, ki je svetoval sistemsko terapijo. Bolnika je še isti dan pregledala onkologinja, predvidela je kemoterapijo v polovičnem odmerku. Dan kasneje je bil pregledan v enoti internistične onkologije, kjer so v obdobju 24 ur ugotavljali pomembno poslabšanje PS po WHO na 4, bil je v respiracijski insuficienci, nemiren, intravenoznega kanala mu niso uspeli nastaviti. Predvidene kemoterapije ni dobil, svetovana je bila simptomatska terapija. Bolnik in svojci so bili obveščeni o bolezni in prognozi.

Poglejmo, kaj se je dogajalo pred hospitalizacijo. Gospod je bil konec septembra v področni pulmološki ambulanti v obravnavi zaradi kašlja. Na RTG pc je bil viden razširjen mediastinum desno in povečane bezgavke v levem hilusu. CT prsnega koša je opravil v začetku oktobra, prikazal je patološko povečane bezgavke v mediastinumu, ki ožijo veno cavo superior na 1 mm, manjši nodul v levem zgornjem režnju, povečane bezgavke v levem hilusu in supraklavikularno. Pulmolog ga je napotil v tumorsko ambulanto Klinike Golnik. V izvidu oziroma napotitvi se je izgubil odčitek CT, da gre za močno zoženo veno cavo superior oz. SZVK. Tako se pri triaži ni upoštevalo te indikacije za urgentno obravnavo. Tekom čakanja na našo obravnavo je bil gospod dvakrat obravnavan v urgentni ambulanti področne bolnišnice, prvič

hospitalizacija ni bila indicirana, drugič je bil ob akutni respiratorni insuficienci hospitaliziran za 1 teden, nato pa premeščen k nam. Obakrat so kontaktirali Kliniko Golnik z željo po premestitvi, a pacient ni bil predstavljen kot SZVK, zato se je ob polnem oddelku interventne pulmologije predlagalo premestitev šele na dan planiranega sprejema. V nobenem od zapisov, ambulantnem ali hospitalnem, ni bilo navedeno, da gre za SZVK. Pacient ni dobil deksametazona.

ZAKLJUČEK

Primer prikazuje pomen prepoznavne stanj, ki zahtevajo urgentno napotitev. Na področju pljučnih tumorjev so to: SZVK, zasevki v ČŽS z obsežnim edemom, grozeča kompresija hrbtenjače, pomembne elektrolitske motnje, huda zožitev velikih dihalnih poti, perikardialni izliv z vtočnimi motnjami. Pomembno se nam zdi tudi to, da so radiološko vidna urgentna stanja zapisana in poudarjena v zaključku izvida slikovne preiskave. Tako se zmanjša možnost, da bi ga zdravnik, ki bere izvid, to spregledal. Optimalno pa je, da radiolog ob slikovno vidnem urgentnem stanju takoj kontaktira napotnega zdravnika.

LITERATURA:

1. Friedman T, Quencer KB, Kishore SA, et al. Malignant Venous Obstruction: Superior Vena Cava Syndrome and Beyond. *Semin Intervent Radiol* 2017; 34:398.

ALI JE DIAGNOSTIKA MEZOTELIOMA VEDNO V DOMENI PULMOLOGA?

Saša Rink, Sabina Škr gat. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, UKC Ljubljana.

UVOD

Diagnostika mezotelioma je običajno v domeni pulmologa, saj je zaradi vdihovanja azbestnih vlaken najpogosteje prizadeta visceralna plevra, vendar gre v osnovi za maligno bolezen seroznih membran, zato so lahko primarno prizadeti tudi peritonej, perkard ali tunika vaginalis testisov.

KLINIČNI PRIMER

56-letni kadilec z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 je bil prek IPP sprejet zaradi suma na prvo dekompenzacijo srčnega popuščanja. Zadnji mesec je opažal postopno naraščanje obsega trebuha, telesna teža je porasla za 4 kg. V laboratorijskih izvidih je izstopala povišana vrednost proBNP (2000), ostali parametri, vključno z jetrnimi testi, so bili v mejah normale. Klinično je bil prisoten ascites, vendar ni bil tesen, ultrazvok trebuha pa je poleg ascitesa prikazal le maščobno infiltrirana jetra. Na oddelku je bil najprej opravljen UZ srca, ugotovljene so bile segmentne motnje krčenja z znižanim iztisnim deležem levega prekata (EF 35%), koronarografija je prikazala kronično okluzijo LAD. Uvedena je bila terapija srčnega popuščanja, ascites pa se je kljub temu povečeval, zato smo opravili izpraznitev. Izvid punktata je bil v nasprotju s pričakovanji biokemično eksudat, citološko pa so bile prisotne številne mezotelijske celice. Zaradi suma na pridruženo maligno bolezen smo opravili CT prsnega koša in trebuha; na peritoneju je bilo prisotnih več malignih depozitov poleg tega pa za zasevek sumljiva sprememba v levi nadledvičnici. V prsnem košu ni bilo videti sprememb sumljivih za primarni tumor ali zasevke, prav tako ni bilo znakov plevralnega izliva. UZ-vodena biopsija peritonealnega depozita je potrdila diagnozo epiteloidnega mezotelioma. Po opravljenem PET CT, ki je potrdil omejenost bolezni na trebušno votlino, in MR trebuha po protokolu za karcinoma peritoneja, je bil bolnik predstavljen na onkološkemu konziliju za bolezni pljuč, vendar zaradi obsežne lokalne razširjenosti bolezni in kardialne situacije ni bil kandidat za kirurško ali sistemsko zdravljenje. Z aktivacijo mobilnega paliativnega tima je bil gospod deležen izpraznilnih paracentez na domu, umrl je 5 mesecev po postavitvi diagnoze. Znanega stika z azbestom ni imel, do hospitalizacije je delal v tiskarni.

ZAKLJUČEK

Maligni mezoteliom peritoneja predstavlja približno 10 % vseh mezoteliomov in je v primerjavi z mezoteliomom plevre redkeje povezan z izpostavitvijo azbestu. Bolezen se kljub difuzni lokalni prizadetosti običajno ne širi izven trebušne votline, kaže pa se s slabostjo, abdominalnimi bolečinami in ascitesom. Zaradi nespecifične simptomatike diagnozo običajno postavimo šele v višjem stadiju, ko so neuspešne že tako omejene možnosti zdravljenja.

LITERATURA

1. Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med.* 2017 Jun;5(11):236. doi: 10.21037/atm.2017.03.96. PMID: 28706904; PMCID: PMC5497105.

ATIPIČNA MIKOBakterioza pri bolniku s KOPB

Blaž Vinter. Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor

Predstavil bom primer 67-letnega bolnika s KOPB emfizemskega tipa, TZKD 3 L O₂/min, GERB, AH, ki je bil do sedaj brez večjih poslabšanj osnovne bolezni. V letošnjem letu je po treh letih zaradi poslabšanja KOPB potreboval hospitalizacijo in kljub antibiotičnem zdravljenju se mu stanje ni izboljšalo. Med hospitalizacijo opravimo več radioloških in mikrobioloških preiskav, s katerimi dokažemo atipično netuberkulozno mikobakteriozo, povzročeno z *M. chimaera*.

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) so aerobni paličasti bacili, ki spadajo v rod mikobakterij. So skupina okoljskih bakterij, ki jih najdemo predvsem v vodi, zemlji, živalih, mleku in mlečnih izdelkih. So pogojno oportunistični patogeni (1).

Incidenca v Evropi in ostalih razvitih državah narašča. Prijava okužbe, v nasprotju s TBC ni obvezna. V Sloveniji vsako leto zdravimo približno 30 bolnikov (1).

Največ jih povzročajo mikobakterije iz sklopa *M. avium-intracellulare complex* (*M. avium*, *intracellulare* in *chimaera*), redkeje pa *M. kansasii*, *M. xenopi* ali druge mikobakterije (1).

M. chimaera najdemo v sklopu kompleksa *M. avium intracellulare* ali samostojno. Je počasi rastoča mikobakterija, ki večinoma vodi v agresivno in resnejšo obliko mikobakterioze. Večje tveganje za okužbo imajo ljudje po odprtih operacijah srca, predvsem po operacijah srčnih zaklopk, kjer povzroča endokarditis umetnih zaklopk. Povzroči lahko tudi ledvično prizadetost, hepatitis, okularne embole, pancitopenijo in osteomielitis vretenc (1, 2).

NTM ogrožajo predvsem imunokompromitirane bolnike (AIDS, imunosupresivi, hematološki malignomi), dozvetnejši so ljudje višje starosti, z nižjim ITM in drugimi pridruženimi boleznimi.

Pljučna prizadetost se pogosteje pojavlja pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi (1).

Pljučna oblika netuberkulozne mikobakterioze se kaže z nespecifičnimi simptomi, podobnimi tistim pri tuberkulozi. Prisoten je lahko kašelj, vročina, utrujenost, dispneja, hujšanje, nočno potenje, hemoptize, bolečine v mišicah. Najpogostejša radiološka prezentacija so značilne kaverne ali bronhiektazije, lahko pa multipli noduli, retikulonodularni ali alveolarni infiltrati. Za potrditev bolezni je pri bolnikih potrebna značilna simptomatika, radiološko postavljen sum, pozitivne kužnine (izmeček, bronhoalveolarna lavaža, histološka slika, barvanje bacilov) in izključitev vseh ostalih bolezni (1, 2).

Ločimo tri oblike pljučne prizadetosti:

1. Fibrokavitarna oblika kot težji potek bolezni z značilnimi kavernami in fibrozo predvsem v zgornjih režnjih.
2. Nodularne bronhiektazije kot blažja oblika bolezni s prizadetostjo dihalnih poti z okvaro mukociliarnega sistema in zabrazgotinjenjem.
3. Preobčutljivostni pneumonitis.

Za zdravljenje se odločimo individualno glede na morebitna tveganja in dobrobit vsakega bolnika.

Zdravljenje je dolgotrajno, traja vsaj 12 mesecev oziroma še 12 mesecev po negativizaciji kultur izmečka. Uporablja se kombinacija več zdravil: protituberkulotiki in antibiotiki (intravenski aminoglikozidi, makrolidi, moksifloksacin). V določenih primerih pride v poštev tudi kirurško zdravljenje (2).

VIRI

1. To K, Cao R, Yegiazaryan A, Owens J, Venketeraman V. General overview of nontuberculous Mycobacteria Opportunistic Pathogens: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus*. *J Clin Med*. 2020 Aug 6;9(8):2541.
2. Daley CL. et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Eur. Respir. J*. 56, 2000535.

JESENSKI STROKOVNI SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

Urednik zbornika **Mitja Košnik**

Strokovni odbor srečanja **Mitja Košnik, Matevž Harlander, Katja Mohorčič**

Organizacija srečanja **Robert Marčun**

Oblikovanje **studio LEPPA**

Založnik **Združenje pnevmologov Slovenije**

Leto izdaje **2022**

Naklada **150 izvodov**

Tisk **Karun d.o.o.**

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.24(082)

ZDRUŽENJE pnevmologov Slovenije. Jesenski strokovni sestanek (2022 ; Portorož)

Jesenski strokovni sestanek Združenja pnevmologov Slovenije : [2.-3. december 2022] / urednik Mitja Košnik.

- Golnik : Združenje pnevmologov Slovenije, 2022

ISBN 978-961-95041-4-7

COBISS.SI-ID 131414275