

SPOMLADANSKI STROKOVNI SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

**14.-15. APRIL 2023
MARIBOR**



Združenje pnevmologov Slovenije
Slovenian Respiratory Society

SPOMLADANSKI STROKOVNI SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

Urednik zbornika

Mitja Košnik

Strokovni odbor srečanja

Mitja Košnik, Jurij Regvat, Barbara Salobir, Mihaela Zidarn

Organizacija srečanja

Robert Marčun

**Citat na naslovnici: Štajerski .-árگو*

PROGRAM

Petek, 14.4.2023

13:00 Prve izkušnje z novim obračunskim sistemom

14.00 Natalija Edelbaher, Maja Arzenšek in Katja Krajnc (ZD Maribor): Kako se bolnik s problematičnim potekom astme izmuzne pri družinskem zdravniku in kako pri pulmologu? Satelit AstraZeneca.

PREDSTAVITEV NOVEGA PULMOLOŠKEGA ODDELKA V UKC MARIBOR

14.45 Pozdravni nagovor, Regvat

Moderator: Jurij Regvat

15.00 Ilonka Osrajnik. Obravnava tuberkuloze

15.20 Dušanka Vidovič. Obravnava pljučnega raka

15.40 Klara Svenšek. Obravnava intersticijskih pljučnih bolezni

16.00 Iztok Fošnarič. Funkcijska diagnostika

16.20 Sara Levart. Obravnava motenj dihanja v spanju

16.40 Natalija Edelbaher. Obravnava težke astme

17.00 Jurij Regvat. Oddelek za pljučne bolezni prej....in zdaj

Satelitski simpoziji:

17:15 Katarina Osolnik: Progresivna pljučna fibroza pri avtoimunskih revmatskih boleznih. Satelit Boehringer Ingelheim.

17:25 Urška Janžič: Pljučni rak v številkah. Satelit AstraZeneca.

17:45 Ana Demšar: »Naše izkušnje zdravljenja raka pljuč z imunoterapijo«. Satelit MSD.

Ogled Pljučnega oddelka UKC Maribor, kava

Sobota, 15. april

UČINKOVITA ZDRAVILA SO UČINKOVITA LE, ČE JIH
BOLNIK JEMLJE

Moderator: Matevž Harlander

- 8:00** Matevž Harlander. KOPB - kaj je bistveno, da bodo nove smernice učinkovite
- 8:30** Sabina Škrgat. Priložnosti pri obravnavi bolnikov z blago astmo (sponzorirano predavanje Medis)
- 8:45** Sabina Škrgat. Priložnosti pri obravnavi bolnikov s težko astmo (sponzorirano predavanje AstraZeneca)
- 9:00** Jasmina Dimitrijević Golež: Učinkovitost enega vdiha v kompleksni obravnavi astme. Satelit Berlin Chemie.
- 9:15** Polona Mlakar: Vloga novega zdravila Uptravi (seleksipag) pri zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije po novih smernicah ESC/ERS 2022. Satelit Janssen.
- 9:35** Odmor

Moderator: Barbara Salobir

- 10:00** Barbara Salobir. Cistična fibroza – zaradi CFTR modulatorjev kmalu kronična bolezen odrasle dobe
- 10:20** Jasna Rodman Berlot. Izkušnje s CFTR modulatorji pri mladostnikih s cistično fibrozo . Satelit Medison.
- 10:40** Janja Prah: So i.v. in inhalacijski antibiotiki zaradi CFTR modulatorjev pri cistični fibrozi še aktualni? Satelit Chiesi.
- 11:00** Specializantske predstavitve
- Martina Pezdirec. Inhalacijsko zdravljenje okužbe bronhiektazij s *P. Aeruginosa* brez znane cistične fibroze - prikaz primera
- Blaž Vinter. Bolnik s Cistično fibrozo - prikaz primera

11:40 RAZPRAVA

Moderator: Mihaela Zidarn

12:20 Bernarda Logar Zakrajšek. Sodelovalnost bolnika pri zdravljenju

12:40 Ana Kodrič. Adherenca pri jemanju zdravil

13:00 Mirjana Radovanović. Osnovni principi procesov spreminjanja vedenja

13:20 RAZPRAVA

13:40 Nadja Triller, Urška Smodiš. Ambulantna in vseživljenjska rehabilitacija pljučnih bolnikov - izkušnja iz Prekmurja;
Predstavitev on-line rehabilitacije

14:00 RAZPRAVA: Kako izboljšati izide zdravljenja

15:00 Zaključek srečanja

STROKOVNO SREČANJE ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

Datum: 14. in 15. april 2023

Lokacija: Hotel CITY Maribor

so omogočili:

**AstraZeneca
Berlin Chemie
Boehringer Ingelheim
Chiesi
Janssen
Medis
Medison
MSD**

**MIKRO+POLO
Swixx Biopharma, ALK
Pharmamed
Roche**

PREDGOVOR

Spoštovani dragi kolegi pnevmologi!

Po desetletjih želja, po desetih letih intenzivnih priprav in po desetih mesecih dejanske obnove je Oddelek za pljučne bolezni po 69 letih končno umeščen na matično lokacijo, v Univerzitetni klinični center Maribor. Na oddaljeni lokaciji smo se vsa leta trudili slediti stroki, kar nam je uspevalo in smo na to ponosni. Računamo na to, da bo s preselitvijo naše delo z bolniki lažje in predvsem varnejše zaradi vseh podpornih služb in bližine drugih specialnosti v UKC. Z dejansko prostorsko umestitvijo na Kliniko za interno medicino računamo tudi na boljšo prepoznavnost pnevmologije med študenti, sekundariji, specializanti, nujno bi potrebovali mlade sodelavce, da bomo zmogli delo, ki ga je vedno več in da bomo lahko dostojno vzdrževali in še izboljševali našo strokovnost ter se še bolj posvečali tudi akademskemu delu.

V pričujočih prispevkih bi vam radi predstavili področja našega dosedanjega dela z analizami in vizijami razvoja v prihodnje.

Še naprej pa si želimo dobrega sodelovanja z vami!

Jurij Regvat

OBRAVNAVA TUBERKULOZE

Ilonka Osrajnik, Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor

Celotno obravnavo tuberkuloze v Mariboru lahko razdelimo na šest obdobj.

PRVO OBDOBJE obsega čas od ustanovitve bolnišnice (1799) in njenega medicinskega oddelka (1855) do ustanovitve samostojnega pljučnega odseka (1937). Na medicinskem (internem) oddelku sta bili za tuberkulozne bolnike namenjeni ena ženska in ena moška soba, ležali pa so tudi v drugih sobah med internističnimi bolniki. Po osvoboditvi l. 1918 je bil duša protituberkulozne borbe takratni šef internega oddelka doc.dr. Ivan Matko, ki je l. 1921 ustanovil Protituberkulozno ligo. Ta je 22.5.1922 osnovala prvi protituberkulozni dispanzer v novi državi. Po njegovi zaslugi so l.1927 z obsežno nabiralno akcijo zbrali sredstva za nadzidek nad internim oddelkom, kjer je dobil prostore Odsek za pljučne bolezni, ki je imel 24-30 postelj.

L.1931 je Protituberkulozni dispanzer Maribor zaposlil ftiziologa dr. Valentina Varla, ki je končal specializacijo v zdravilišču Topolšica, nekaj let kasneje pa se je na bolnišničnem oddelku zaposlil dr. Franjo Radšel, ki je opravil specializacijo iz ftiziologije v zdravilišču na Golniku. Dr.Radšel je l. 1937 postal šef samostojnega odseka za pljučne bolezni Maribor.

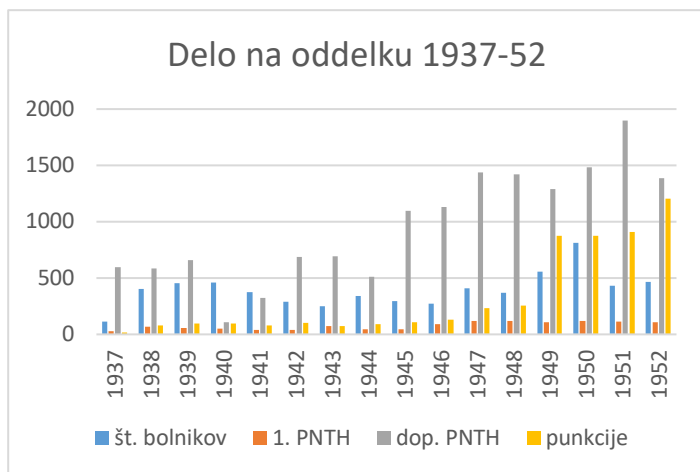
S tem se je začelo **DRUGO OBDOBJE** pljučnega oddelka. To je bilo obdobje klasične konzervativne kolapsoterapije, v zdraviliščih pa so že začeli z operativno kolapsoterapijo (torakoplastika). V zdraviliščih so že bili opremljeni z rentgenskimi aparati, ki ga naš oddelek takrat še ni premogel. Do l.1940 smo uspeli dobiti aparat za torakokavstiko. V naslednjem letu so zdravniki že opravili nekaj operacij, zdravnik kirurškega oddelka dr.Jože Žitnik pa je odšel na Golnik, da bi se usposobil za izvajanje torakokavstike. Žal je 2. svetovna vojna te načrte prekržala. V obdobju pred vojno je Protituberkulozna liga uspela nabaviti

rentgenski aparat za dispanzer. Liga je poskušala tudi kupiti stavbo za naraščajoče potrebe pljučnega oddelka, vendar neuspešno.

TRETJE OBDOBJE oddelka obsega čas med okupacijo. Oddelek so Nemci takoj priključili k internemu oddelku, delo pa je ostalo enako, saj je na oddelku ostalo vso osebje razen specializanta, ki so ga izgnali v Srbijo. Edini zdravnik na oddelku je ostal šef dr. Radšel, ki je opravljal tudi delo v dispanzerju. Med vojno se je z razširitvijo nemške zakonodaje na okupirana ozemlja uvedlo obvezno prijavljanje tuberkuloze.

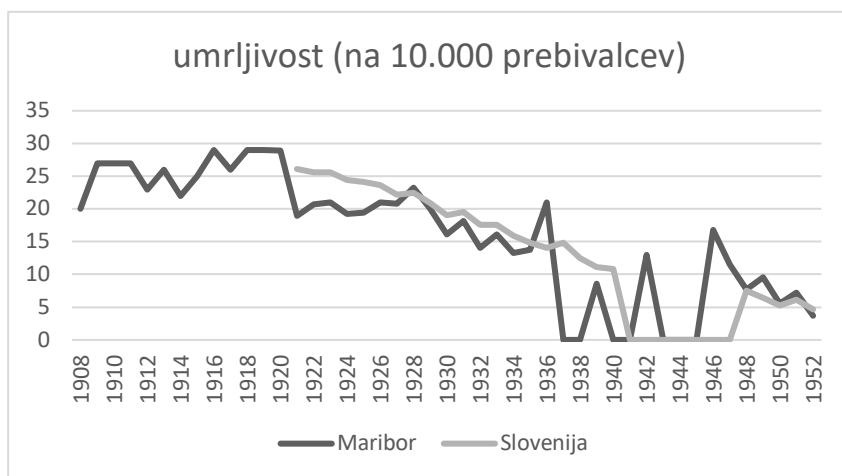
V to dobo spada tudi selitev oddelka v vilo v Vinarski ulici l.1944, ki pa se je po hudem bombardiranju moral ponovno vrniti v stavbo mariborske bolnišnice.

ČETRTO OBDOBJE se začne z osvoboditvijo. Oddelek je gostoval na kirurškem oddelku bolnišnice, pričeli so z obnavljanjem bombardirane stavbe v Vinarski ulici. Zaposleni so razočarani ugotovili, da so Nemci ob umiku s seboj odnesli aparat za torakokavstiko, odličen rentgenski aparat pa nam je odvzela nova oblast za potrebe Topolšice. Dobro sodelovanje med dispanzerjem in oddelkom se je zaradi pomanjkanja zdravnikov nadaljevalo, dobri odnosi z Golnikom in drugimi specializiranimi bolnišnicami za tuberkulozo pa so nam omogočali, da smo k njim pošiljali vse operative primere.



Med l. 1937 in 1953 se je na oddelku zdravilo 6530 bolnikov, nekateri tudi po večkrat. Število bolnikov je ves čas naraščalo, vojni dogodki pa so razvoj oddelka bistveno zavrla. Število prvih pnevmotoraksov je doseglo svoj vrh l. 1947, nato pa je pričelo upadati zaradi večje možnosti operativnega zdravljenja. Od l. 1946 je imel odderek svoj lastni rentgenski aparat in laboratorij. Število postelj je po osvoboditvi ves čas naraščalo in l. 1953 jih je bilo 114. V tem obdobju se je na oddelku začela tudi delovna terapija, bolniki so se ukvarjali z ročnimi deli, urejali so svoj stenski časopis, imeli so kino predstave, odderek pa je pričel zbirati knjige za lastno knjižnico.

Konec l. 1948 se je v Mariboru začela prva akcija besežiranja, v kateri so uspeli precepiti 96% prebivalstva. Z drugo pomembno preventivno akcijo - fluorografiranjem smo pričeli l. 1950.



Pred dobo Registra za tuberkulozo in natančnega prijavljanja novih primerov tuberkuloze lahko na razširjenost tuberkuloze le sklepamo iz podatkov o umrljivosti za tuberkulozo. Krivulja umrljivosti vse od l. 1900 upada, le v obdobju obeh vojn in takoj po vojnah je prišlo do porasta, temu pa sledi ponovno upadanje. Vse do l. 1935 je bil Maribor glede umrljivosti pod slovenskim povprečjem, v tem letu pa beležimo porast,

najverjetneje zaradi industrializacije Maribora. Po 2. svetovni vojni se umrljivost ponovno poveča, nato pa se počasi približujemo slovenskemu povprečju.

PETO OBDOBJE oddelka predstavlja selitev oddelka I. 1953 v novo stavbo na Slivniškem Pohorju. Oddelek je imel 108 postelj, tudi kadrovsko se je postopno okrepil. Postopno opuščanje pnevmotoraksov in uvedba medikamentoznega zdravljenja tuberkuloze je izboljšala preživetje bolnikov s tuberkulozo, število novih primerov bolezni je upadlo. V ospredje so prihajale druge pljučne bolezni.



Zadnje, **ŠESTO OBDOBJE** oddelka se je začelo julija 2022, ko se je oddelek ponovno vrnil v bolnišnico. Tu smo dobili za zdravljenje tuberkuloznih bolnikov 3 sobe s podtlakom.

Delo na področju tuberkuloze se je znatno spremenilo. Poleg zdravljenja bolnikov z aktivno tuberkulozo tudi iščemo latentno tuberkulozo pri bolnikih pred dolgotrajnim imunosupresivnim zdravljenjem .

Leta 2017 smo začeli sistematično testirati vse zaposlene na našem oddelku za latentno tuberkulozo.

LITERATURA

1. *Pertl Eman, ur. Zbornik Splošne bolnišnice Maribor 1799-1955. Maribor: Splošna bolnišnica Maribor; 1959. p. 331-82.*
2. *Oddelčni register tuberkuloze.*

OBRAVNAVA BOLNIKOV S SUMOM NA PLJUČNEGA RAKA NA ODDELKU ZA PLJUČNE BOLEZNI UKC MARIBOR

Dušanka Vidovič. Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor

Večina bolnikov s sumom na pljučnega raka iz Podravske pokrajine, ki šteje pribl. 320. 000 tisoč prebivalcev in nekaj iz Koroške in Pomurske pokrajine, je napotena na obravnavo na Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor. Bolniki so napoteni iz področnih pulmoloških ambulant, ambulant družinske medicine in urgentnih centrov iz omenjenih pokrajin, SB Ptuj in SB Murska Sobota. Bolnikom lahko ponudim celostno obravnavo, prvi pregled znotraj dopustne čakalne dobe, vso slikovno in invazivno diagnostiko, vse oblike zdravljenja, razen radikalnega zdravljenja omejene oblike pljučnega raka z radioterapijo, ter obravnavo pridruženih bolezni in oceno zmogljivosti.

POTEK OBRAVNAVE

Večina bolnikov z infiltrati na pljučih je na obravnavo napotena pod stopnjo nujnosti zelo hitro. Na prvem pregledu opravimo osnovne laboratorijske preiskave, EKG, RTG p/c, pljučno funkcijo z difuzijo ter načrtujemo slikovno diagnostiko, CT trojček, če ga še ni opravil prej. Že ob prvem pregledu naročimo tudi PET/CT, če sumimo, da gre za omejeno obliko pljučnega raka. Ocenimo bolnikovo zmogljivost, splošno stanje in pridružene bolezni ter po potrebi naročimo dodatne preiskave, kot so UZ srca, ergospiometrijo in MR.

Po opravljeni slikovni diagnostiki se odločamo sami ali na pulmološko-radiološkem konziliju za najprimernejšo invazivno pulmološko diagnostiko. Pljučne tumorje lahko verifiliramo bronhoskopsko, s CT vodeno punkcijo pljuč, kirurško biopsijo ali s punkcijo različnih lokacij in organov pri primarno razsejani bolezni.

BRONHOSKOPIJA

Je ene izmed najstarejših preiskav, ki jo na našem oddelku opravljamo. Bronhoskopijo z rigidnim bronhoskopom od leta 1964 (dr.K.Welle) v

splošni anesteziji (1967) do leta 2009, vključno z lasersko fotokoagulacijo endobronhialnih tumorjev (dr.T. Varga). Klasično bronhoskopijo z upogljivim bronhoskopom od leta 1979 (dr. M. Ujčič-Navotnik) v lokalni anesteziji in od leta 2008 imamo tudi video linijo za upogljive bronhoskope. Pri endoskopsko vidnih lezijah opravimo BB, krtačenje in igelno punkcijo, pri perifernih lezijah opravimo TBB, krtačimo in/ali punktiramo pod kontrolo fluoroskopa. Kot dodatno metodo za lokacijo perifernih lezij smo leta 2022 začeli uporabljati navigacijo VERAN, s pomočjo katere lahko ugotovimo, ali je lezija dostopna bronhoskopiji. Prve igelne punkcije tumorjev in povečanih bezgavk z EBUZ-om smo na našem oddelku opravili 21.12. 2022. Endobronhialni ultrazvok – EBUZ uporabljamo za diagnostiko povečanih mediastinalnih bezgavk, verifikacijo centralnih tumorjev, ki endobronhialno niso vidni ter sistematično punkcijo mediastinalnih bezgavk pri omejenih stadijih pljučnega raka. Med preiskavo so bolniki globoko sedirani in spontano dihaajo pod nadzorom anesteziologa. Ob preiskavi je prisoten tudi citolog, ki je opravi ROSE. Večino klasičnih bronhoskopij z upogljivim inštrumentom še vedno opravimo v lokalni anesteziji. Če je anesteziolog na voljo, lahko preiskavo opravimo v vseh stopnjah sedacije z različnimi zdravili ali v splošni anesteziji pri intubiranem in relaksiranem bolniku. S CT VODENO TRANSTORAKALNO PUNKCIJO pljuč pridobimo histološke in/ali citološke vzorce iz majhnih lezij na periferiji pljuč, ki z bronhoskopom niso dosegljive. Preiskavo opravi torakalni radiolog. Pri operabilnih tumorjih bolnikom opravimo tudi bronhoskopijo. Pri lezijah, ki niso dosegljive niti bronhoskopu niti CT vodeni punkciji lahko torakalni kirurg opravi KIRURŠKO BIOPSIJO ali KLINASTO RESEKCIJO tumorja z zmrzlim rezom. Če je tumor operabilen in rak potrjen opravijo lobektomijo. Pri primarno razsejani bolezni lahko odvzamemo vzorce za citološko in histološko analizo iz prizadetih lokacij na različne načine. Za potrditev karcinoze plevre opravimo PLEVRALNO PUNKCIJO do 3x, če so izvidi negativni in če je klinično pomembno, opravimo tudi VATS biopsijo plevre. Pod kontrolo UZ punktiramo jetrne in bezgavčne zasevke. Če je zasevek tipen npr. v podkožju ali bezgavkah lahko punktiramo na slepo. PATOHISTOLOŠKI PREGLED VZORCEV in določitev PDL-1 je opravljena v naši ustanovi, vzorce za določitev prediktivnih tumorskih markerjev ali morebitno konzultacijo pa pošljejo

na Kliniko Golnik. Po prejemu vseh potrebnih izvidov lečeči pneumologi iz naše ustanove in SB Murska Sobota predstavijo bolnike na PLJUČNEM ONKOLOŠKEM MULTIDISCIPLINARNEM KONZILIJU ONKOLOŠKI – POK-u, ki ga sestavljajo: pneumologi, torakalni radiolog, torakalni kirurg, radioterapevt, internistični onkolog, patolog na klic, v bližnji prihodnosti tudi specialist nuklearne medicine. Konziliji potekajo 1x tedensko na Oddelku za pljučne bolezni, vsak drugi teden je prisoten tudi radioterapevt iz O.I.Ljubljana. Konzilij poda pisno mnenje kateri način zdravljenje je za bolnika najprimernejši, glede na stadij bolezni, lego tumorja, stanje zmogljivosti in pridružene bolezni. ZDRAVLJENJE: V UKC Maribor lahko bolnikom ponudimo večino načinov zdravljenja za omejene in napredovale stadije pljučnega raka. Operativno zdravljenje na Oddelku za torakalno kirurgijo, sistemsko onkološko terapijo, radioterapijo in ambulantno paliativno obravnavo na Onkološkem oddelku. Bolnike z omejeno, neoperabilno boleznijo za radikalno zdravljenje s KT/RT/IT in/ali SRS, SBRT napotimo na O. I. v Ljubljani. PALIATIVNA OSKRBA: Nujna paliativna stanja kot so hemoptize ali hemoptoa, odpoved dihanja, plevralni izlivi in zaplete onkološkega zdravljenja obravnavamo na našem oddelku v sodelovanju z drugimi specialisti. Pri ponavljajočih plevralnih izlivih drenažni kateter PLEUR-X vstavijo torakalni kirurgi. V bolnišnici imamo konziliarno službo za paliativno oskrbo.

KRATEK PRIKAZ NAŠIH PODATKOV

Na našem oddelku na leto na novo odkrijemo pribl. 150 do 160 primarnih pljučnih rakov kar predstavlja pribl. 10 % vseh novoodkritih pljučnih rakov na leto v Sloveniji.

V letu 2022 je bilo na naš oddelek napotenih 725 bolnikov s stopnjo nujnosti zelo hitro za obravnavo pljučnih infiltratov.

Čakalna doba za prvi pregled bolnikov s sumom na pljučnega raka je bila po trižiranju največ 7 dni. Čakalna doba za CT trojček je bila v povprečju do 7 dni, za PET/CT 3 do 5 tednov, za CT vodeno punkcijo 7 dni, za bronhoskopijo v lokalni anesteziji po opravljeni slikovni diagnostiki v povprečju do 3 dni, za sedacijo oz. splošno anestezijo 2 do 3 tedne.

Na patohistološke izvide smo čakali 7 do 10 dni in še pribl. 10 dni na prediktivne tumorske markerje. Lani smo diagnosticirali 157 novih primarnih pljučnih rakov,. Ob postavitvi diagnoze je bilo okrog 40 % omejenih rakov in 60 % primarno razsejanih. Največ 52 % je bilo žleznega raka, 24 % ploščatoceličnega raka, 17 % drobnoceličnega, 4,5 % drugih histoloških tipov, 2,5 % tumorjev je ostalo neverificiranih. 64 % vseh rakov smo verificirali bronhoskopsko, 18 % s CT vodeno punkcijo, s punkcijo zasevkov izven pljuč in plevralno punkcijo 14 % in s kirurško biopsijo oz. klinasto resekcijo 4 %. 23 % bolnikov je bilo operiranih, 16 % bolnikov smo napotili na O.I. Ljubljana za radikalno zdravljenje, 56 % za sistemsko onkološko zdravljenje in paliativno radioterapijo, 5 % bolnikov ni bilo sposobnih za specifično onkološko zdravljenje.

V primerjavi s podatki iz preteklih petih let ugotavljam, da vztrajno narašča število prvih pregledov, medtem pa je število novoodkritih pljučnih rakov na leto podobno, prav tako stadij bolezni in histološki tip tumorjev. Čakalne dobe za slikovno in invazivno diagnostiko se bistveno niso spreminjale, nekoliko dlje čakamo na anestezijo.

OBRAVNAVA INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNI

Klara Svenšek. Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor

UVOD

Na Oddelku za pljučne bolezni UKC Maribor se poleg druge patologije ukvarjamo tudi z intersticijskimi pljučnimi boleznimi (IPB). Bolnikom nudimo diagnostične preiskave vključno z bronhoskopijo, v tem letu smo pričeli izvajati endobronhialni ultrazvok (EBUZ). Bolniki so nato predstavljeni na Intersticijskem konziliju, ki poteka na 4 - 6 tednov virtualno. Na konziliju se skupaj z radiologi, revmatologi in patologom odločamo za bolj invazivne preiskave, opravimo klinično - radiološko - patološko korelacijo vseh izvidov in se dogovorimo za najbolj ustrezen način zdravljenja. Bolnike zdravimo s protivnetnimi zdravili in jih redno ambulantno spremljamo, v primeru idiopatske pljučne fibroze (IPF) ali progresivne pljučne fibroze (PPF) uvedemo po sklepu Intersticijskega konzilija protifibrotično terapijo.

V prispevku je podana analiza bolnikov, ki so bili predstavljeni na Intersticijskem konziliju na Oddelku za pljučne bolezni UKC Maribor v obdobju 1 leta.

Bolniki so na naš oddelek napoteni za diagnostiko IPB iz ambulant področnih pulmologov, splošnih bolnišnic, včasih tudi s strani specialista družinske medicine. Večino bolnikov obravnavamo ambulantno, razen v primeru, ko je potrebna hospitalizacija zaradi težjega poteka bolezni ali potrebe po splošni anesteziji.

Diagnostiko začnemo z anamnezo in usmerjeno anamnezo, kliničnim pregledom, rentgensko sliko pljuč in laboratorijskimi preiskavami. Nadaljujemo s HRCT prsnega koša, meritvami pljučne funkcije in invazivnimi preiskavami. Bolniki lahko opravijo bronhoskopijo z odvzemom vzorcev - bronhoalveolarno lavažo (BAL),

transbronhialnimi biopsijami (TBB). V zadnjem letu smo pričeli z uvajanjem endobronhialnega ultrazvoka.

Bolniki so nato z izvidi opravljenih preiskav predstavljeni na Intersticijskem konziliju, ki poteka virtualno na 4 - 6 tednov. Na konziliju že več let dobro sodelujemo s pulmologom, patologom in radiologom s Klinike Golnik, prisotna sta tudi revmatolog in radiolog iz naše ustanove. Skupaj se odločamo za bolj invazivne preiskave, kot je kriobiopsija ali odprta pljučna biopsija (VATS), opravimo klinično - radiološko - patološko korelacijo vseh izvidov in se dogovorimo za najbolj ustrezen način zdravljenja.

Bolnike nato zdravimo s protivnetnimi zdravili in jih redno ambulantno spremljamo klinično, radiološko in funkcijsko. V primeru, da ugotovimo IPF ali PPF, uvedemo po sklepu Intersticijskega konzilija protifibrotično terapijo. Nato skrbno spremljamo možne stranske učinke in uspeh zdravljenja. Na Intersticijskem konziliju predstavimo tudi bolnike, katerih stanje se slabša in za katere menimo, da je potrebno intenzivirati ali zamenjati terapijo.

V prispevku je podana analiza bolnikov, ki so bili predstavljeni na Intersticijskem konziliju na Oddelku za pljučne bolezni UKC Maribor v obdobju 1 leta.

INTERSTICIJSKI KONZILIJ - ANALIZA PODATKOV ZA 1 LETO

Od 1. januarja do 31. decembra 2022 smo obravnavali na Intersticijskem konziliju na Oddelku za Pljučne bolezni UKC Maribor 64 primerov, oz. 58 bolnikov. Nekateri bolniki so bili predstavljeni večkrat. Obravnavali smo 33 moških in 25 žensk. Povprečna starost moških je bila 64,0 let (najmlajši 37 let, najstarejši 84 let). Povprečna starost žensk je bila 55,3 leta (najmlajša 19 let, najstarejša 79 let). 8 bolnikov je bilo aktivnih kadilcev, 39 bolnikov je bilo nekadilcev, 11 bolnikov bivših kadilcev.

Pri 14 bolnikih smo se odločili za nadaljnjo ali bolj invazivno diagnostiko. Od teh je bilo 5 bolnikov napotenih na kriobiopsijo in 5

bolnikov na VATS biopsijo pljuč. Pri 3 bolnikih je bila s kriobiopsijo postavljena diagnoza hipersenzitivnega pneumonitisa, 1 bolnik preiskave še ni opravil, pri 1 bolnici zaenkrat nimamo povratne informacije. 2 bolnika VATS biopsije še nista opravila, pri 1 bolniku je bila histološko dokazana sarkoidoza, pri 1 bolniku smo ugotavljali nespecifične spremembe v pljučih. Pri 1 bolnici smo z VATS biopsijo ugotovili toksično okvaro pljuč povezano z delovnim mestom in je bila nato napotena na Poklicni konzilij.

Na Intersticijskem konziliju je bilo predstavljenih 17 bolnikov, pri katerih smo z opravljenimi preiskavami uspeli na novo postaviti diagnozo sprememb na pljučih, od tega 4x hipersenzitivni pneumonitis, 4x sarkoidozo, 3x kadijsko okvaro pljuč, 3x prizadetost pljuč v sklopu sistemske bolezni veziva, 2x IPF, 1x toksično okvaro pljuč. Pri 2 bolnikih smo ugotavljali neopredeljeno PPF.

22 bolnikov je imelo že znano diagnozo in so bili predstavljeni zaradi poslabšanja stanja oz. z namenom modifikacije terapije.

Pri 3 bolnikih nismo uspeli opredeliti bolezni in smo se odločili za spremljanje stanja.

V preteklem letu smo tako na konziliju glede na diagnozo obravnavali 15 bolnikov s sistemsko vezivnotkivno boleznijo s prizadetostjo pljuč, 9 bolnikov s hipersenzitivnim pneumonitisom, 9 bolnikov s sarkoidozo, 3 bolnike s kadijsko patologijo pljuč, 2 bolnika z neopredeljeno PPF, 2 bolnika z IPF in 1 bolnico s toksično okvaro pljuč, ki je bila nato napotena na Poklicni konzilij.

Pri 17 bolnikih zaenkrat nismo uspeli postaviti diagnoze, čakajo dodatno diagnostiko, ali je šlo za neopredeljena stanja in smo se odločili za spremljanje.

Seveda niso vsi bolniki, pri katerih ugotovimo IPB, predstavljeni na konziliju. To pomeni, da je bilo na našem oddelku obravnavanih in diagnosticiranih bistveno več bolnikov z IPB, ki zaenkrat glede na

potek in teži bolezni niso potrebovali obravnave na multidisciplinarnem konziliju.

Po sklepu Intersticijskega konzilija smo v letu 2022 na novo uvedli protifibrotično terapijo z nintedanibom 9 bolnikom. 2 bolnikoma zaradi novoodkrite IPF, ostalim bolnikom zaradi PPF. Od tega so imeli 3 bolniki diagnozo HP, 2 bolnika sistemsko sklerozo, 1 bolnik RA in 1 bolnik neopredeljeno IIP. 1 bolnik je na terapiji z nintedanibom umrl zaradi hemoptoe ob pridruženem karcinomu pljuč. 1 bolnik ima uveden TZKD. Pri nobenem bolniku ni bilo potrebno protifibrotične terapije ukiniti zaradi stranskih učinkov, nekateri pa prejemajo zdravilo v nižjem odmerku zaradi blage hepatopatije.

ZAKLJUČEK

V letu 2022 se je Oddelek za pljučne bolezni po mnogih letih preselil na matično lokacijo v UKC Maribor, kar pomeni lažjo dostopnost za bolnike in hitrejše sodelovanje z drugimi strokami. Upamo, da bomo v prihodnosti še povečali število obravnavanih bolnikov zaradi suma na intersticijsko pljučno bolezen in bili uspešni pri postavitvi diagnoze. Intersticijski konzilij in ozko sodelovanje s pulmologom, radiologom in patologom s Klinike Golnik ter prisotnost revmatologa je postalo ključnega pomena in zlati standard pri obravnavi naših bolnikov.

FUNKCIONALNA DIAGNOSTIKA IN ANALIZA IZVIDOV CPET

Iztok Fošnarič. Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor

Pomembno dejavnost Oddelka za pljučne bolezni predstavlja funkcionalna diagnostika. Skladno z napredkom v diagnostiki in zdravljenju v pulmologiji in drugih medicinskih vejah se tudi funkcionalna diagnostika širi, tako z novimi preiskavami, kot tudi s številom opravljenih preiskav. Obenem pa sta število in vrsta preiskav podvrženi smeri razvoja oddelka in, kot smo občutili v zadnjih letih, situacijam kot je npr. epidemija.

Za funkcionalne preiskave (v pulmologiji) je pomembno sodelovanje preiskovanca. Enako pomembno je ustrezno znanje izvajalca preiskav. Na odd. za pljučne bolezni trenutno preiskave izvajata 2 diplomirani medicinski sestre, pri izvajanju 6-MTH pomaga še fizioterapevt/ka. V interpretacijo izvidov smo vključeni vsi zaposleni zdravniki.

Določene preiskave izvajamo samo v stabilnem zdravstvenem stanju (npr. provokacijsko testiranje z metaholinom, ergospirometrija). Napovedna vrednost nekaterih preiskav je večja ob poslabšanjih ali neurejeni bolezni (npr. bronhodilatatorni test – BDT, meritve FeNO). Z vsemi preiskavami lahko tudi ocenjujemo uspešnost naših terapevtskih intervencij oz. nas trend meritev usmerja v opravljanje dodatne diagnostike in zdravljenja.

Pri izvajanju funkcionalnih preiskav v pulmologiji bolnik tvori aerosole, zato moramo upoštevati vse varnostne ukrepe za preprečevanje okužb. V praksi to pomeni, da preiskav ne opravljamo pri visoko kužnih bolnikih ali bolnikih okuženih z močno patogenimi mikroorganizmi (npr. aktivna tuberkuloza, okužba s SARS-Cov2, virusom gripe,...).

V prispevku bom opravil pregled preiskav opravljenih v zadnjih petih letih (od leta 2018 do vključno 2022). (Tabela 1). V drugem delu bom analiziral podatke kardiopulmonalnega testiranja (CPET), s katerim smo se resneje začeli ukvarjati leta 2021, ko smo si sprva sposodili aparat, in

ga nato leta 2022 v sklopu selitve oddelka na matično lokacijo UKC Maribor prejeli v trajno rabo.

Leto	2018	2019	2020	2021	2022
Spirometrija	5066	4497	2675	2813	3229
BDT	385	310	133	79	118
Metaholin	52	45	12	27	32
Difuzija	1899	1814	1187	1903	2206
Telesna pletizmografija	128	152	134	149	215
6-MTH	143	174	146	174	155
Ergospirometrija				17	38
FeNO					143
Skupno št. storitev	7688	7016	4301	5167	6165

TABELA 1: aktivnost enote funkcionalne diagnostike

AKTIVNOSTI ENOTE ZA FUNKCIONALNO DIAGNOSTIKO

Spirometrijo na odd. za pljučne izvajamo že 40 let (pred več kot 20 leti smo prehodno imeli tudi telesni pletizmograf). Leta 2010 smo na matičnem oddelku pričeli še z izvajanjem meritev difuzijske kapacitete za CO in telesne pletizmografije. Zadnji novosti segata v leti 2021 in 2022, ko smo najprej pričeli z izvajanjem ergospirometrije, kasneje še z meritvami FeNO. Pred tem smo občasno izvajali ergospirometrijo na odd. za kardiologijo, izbrane bolnike pa smo zadnja leta napotovali na meritev FeNO na Odd. za pediatrijo.

Pregled posameznih storitev ter skupno število opravljenih storitev nam posredno govori o času, v katerem živimo in usmeritvi pulmološke stroke in pljučnega oddelka.

Kot kažejo podatki, smo do leta 2019 opravili več kot 7000 različnih storitev na leto, več kot 5000 spirometrij in skoraj 2000 meritev difuzije. Do leta 2019/2020 smo na oddelku sistemsko zdravili bolnike s pljučnim rakom, zdravljenje so nato postopoma prevzeli internistični onkologi.

Ukinitve te dejavnosti se vidi v upadu števila spirometrij, ki smo jih bolnikom redno opravljali ob pregledih. Dodatno zmanjšanje števila storitev pa se je zgodilo v epidemičnih letih 2020 in 2021, ko je svet za nekaj časa obstal. Število opravljenih preiskav, npr. spirometrij, difuzije, provokacijskih testiranj se je zmanjšalo za več kot 50%. Hkrati pa podatki kažejo na to, da smo kljub ukrepom zaustavitve življenja pulmologi z vso odgovornostjo nadaljevali z nujno diagnostiko in zdravljenjem.

Leto 2022 se je življenje pričelo vračati v normalne tirnice, pričeli smo z uvajanjem novih preiskav (CPET, FeNO), viden pa je tudi trend porasta npr. meritev DLCO in pletizmografij. Pulmologi postajamo vse bolj aktivno vključeni v prepoznavo in tudi vodenje/zdravljenje pljučnih manifestacij revmatoloških bolezni, prav tako na tržišče prihajajo zdravila kot so npr. protifibrotiki, katerih uvedba je odvisna od dinamike (slabšanja) FVC in DLCO. Večanje števila omenjenih preiskav lahko pričakujemo tudi zaradi vse uspešnejšega in dolgotrajnega zdravljenja pljučnega in ostali rakov, z možnimi stranskimi učinki oziroma zapleti na pljuči (npr. pnevmonitisi po imunoterapiji).

KARDIOPULMONALNO OBREMENITVENO TESTIRANJE (CPET)

CPET ali ergospirometrija je obremenitveni test, ki nam poda oceno odziva celotnega organizma na telesni napor in s katerim merimo preiskovančevo telesno zmogljivost. S pomočjo te preiskave lahko določimo mesto okvare oz. limitacije ob naporu. (npr. kardialna, ventilatorna, bolezen pljučnega žilja/intersticija)

Od leta 2021, ko smo na oddelku za pljučne bolezni začeli rutinsko opravljati CPET, do sedaj (marec 2023) smo opravili 65 tovrstnih preiskav.

39 preiskav smo opravili zaradi ocene telesne zmogljivosti oz. izmere VO₂max zaradi predvidenega operativnega posega v torakalni votlini (pljučni rak, operacija metastaz, neverificiranih lezij). Preostalih 26 preiskav smo opravili zaradi diagnostike dispneje.

V prispevku sem analiziral izvide CPET, ki smo jih opravili z namenom ocene operabilne sposobnosti. Za preiskavo se ponavadi odločamo

pulmologi po predhodno opravljenih testih pljučne funkcije in slikovni diagnostiki, ter ponavadi po sklepu multidisciplinarnega konzilija, ki 1-krat tedensko poteka na našem oddelku.

Tradicionalno predstavljajo pričakovane pooperativne vrednosti FEV1 in/ali DLCO < 30% absolutno kontraindikacijo za resekcijo pljuč zaradi pogostih zapletov in visoke smrtnosti. Pričakovane poop. vrednosti FEV1 in/ali DLCO > 60% praviloma ne predstavljajo povečanega tveganja za kirurško zdravljenje in ne potrebujejo dodatne pulmološke obravnave. Pri bolnikih z vmesnimi vrednostmi je potrebno opraviti dodatne funkcionalne preiskave (shuttle walk test, test hoje po stopnicah, CPET), med katerimi predstavlja CPET zlati standard. Po slovenskih priporočilih za zdravljenja pljučnega raka, se priporoča CPET pri vseh bolnikih s FEV1 ali DLCO < 80 %.

Maksimalna poraba kisika VO₂max >15 ml/kg/min predstavlja nizko tveganje za med/pooperativne zaplete, vrednost VO₂max <10 ml/kg/min predstavlja kontraindikacijo za kirurško zdravljenje. Pri doseženih vmesnih vrednostih je potrebno oceniti pričakovane koristi in tveganja kirurškega zdravljenja. Vrednosti VO₂max >20 ml/kg/min so varne tudi za večje resekcije (vključno s pnevmonektomijo).

Pri 39 bolnikih (18 žensk, 21 moških) s slabšimi testi pljučne funkcije in/ali pridruženimi boleznimi smo opravili CPET z namenom ocene telesne zmogljivosti. Povprečna starost preiskovanih bolnikov je bila 66,3 leta.

Povprečne vrednosti vseh preiskovancev: FEV1 74,9 %, DLCO 54,2 %; povprečni VO₂max 17,3 ml/kg/min.

Izmed testiranih je imel 1 bolnik opravljeno pulmektomijo (VO₂max 32,4 ml/kg/min), pri 15 bolnikih je bila opravljena lobektomija (povprečni VO₂max 16,8 ml/kg/min, minimalni VO₂max 14,3 ml/kg/min), sublobarna resekcija zaradi slabše funkcionalne zmogljivosti je bila opravljena pri 4 bolnikih (povprečni VO₂max 14,8ml/kg/min, minimalni VO₂max 12,0 ml/kg/min), 8 bolnikov je bilo medicinsko neoperabilnih (povprečni VO₂max 13,6ml/kg/min). Pri ostalih bolnikih se je izkazalo, da so neresektabilni (pred ali medoperativno) ali ni bil izveden op. poseg

zaradi drugih razlogov (2 izmed bolnikov še čakata na lobektomijo) (TABELA 2).

Poseg	Št.	Starost t leta	FEV ₁ %	FVC %	DLC O %	VO ₂ max/kg 8 ml/kg/min
Lobektomija	15	65,3	79,7	92,2	56,2	16,8
Segmentektomija/resekc.	4	71,5	65,2	84,7	59,2	14,8
neoperabilen	8	72,3	71,1	78,6	46,2	13,6

TABELA 2: vrsta posega in povprečne vrednosti funkcionalnih preiskav.

ZAKLJUČEK

Zaradi majhnega števila preiskav je težko potegniti nedvoumne zaključke. Se pa nakazujejo vrednosti testov pljučne funkcije, pri katerih se odločamo za dodatno funkcionalno diagnostiko. Okoli dosežene vrednosti VO₂ max 15 ml/kg/min imamo postavljeno mejo ko se odločamo za lobektomijo oz. za sublobarno resekcijo. Menim, da bi za še optimalnejšo zdravljenje bolnikov z resektabilnim pljučnim rakom potrebovali dodatne izkušnje pri izvedbi CPET, več opravljenih preiskav, analizo lastnih podatkov (podrobnejšo analizo vrste limitacij na CPET, pregled pooperativnih zapletov, analizo kakovosti življenja pri operiranih bolnikih,...).

LITERATURA

1. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. Chest. 2009; 135: 1260–1267.
2. -Vrankar M s sod. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Onkološki inštitut Ljubljana. 2022, 18-20.

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z MOTNJAMI DIHANJA V SPANJU

Sara Levart. Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor

10 let je, odkar na našem oddelku obravnavamo bolnike z motnjami dihanja v spanju. V zadnjih letih je prepoznavanje teh bolnikov, ki jih je številčno vedno več, narekovalo, da tudi sami pristopimo k diagnostiki in zdravljenju. Glede na pojavnost debelosti - 13 % je debelih in 39 % prekomerno prehranjenih - se nakazuje, da potreba po obravnavi teh bolnikov še zdaleč ne bo kmalu izzvenela. Po vsej Evropi je več kot polovica odrasle populacije prekomerno telesno težka ali debela. Opaziti je zmanjšanje naraščanja trenda debelosti, ni pa prepričljivih dokazov o upadanju telesne teže pri prekomerno prehranjenih oziroma debelih. Zaskrbljenost predstavlja tudi problem debelosti pri otrocih in mladostnikih, saj jih je kar 20 % prekomerno prehranjenih. Prvega bolnik smo za nadaljnjo obravnavo že prejeli s strani kolegov pediatrov.

POJAVNOST, RIZIČNI DEJAVNIKI, POSLEDICE

Motnje dihanja v spanju so vsa stanja, kjer zaradi nenormalnih vzorcev dihanja in/ali poslabšanja izmenjave plinov v pljučih med spanjem pride do pogostih zbujanj ali mirko prebujanj in s tem skrajšanja produktivnega spanca.

Ocenjena pojavnost obstruktivne apneje v spanju (OSA) se v literaturi razlikuje - 3 do 7 % pri moških in 2 do 5 % pri ženskah, po nekaterih podatkih celo 24 % moških in 9 % žensk, po menopavzi ženske začnejo dohitevati moške. Tveganje za bolezen predstavljajo: debelost z BMI nad 30, maksilomandibularne nepravilnosti (mikrognatija, retrognatija, makroglosija), obseg vratu večji kot 40 cm, zmanjšana nosna prehodnost, hipotiroza, družinska obremenjenost.

Glavni patofiziološki učinek OSA je intermitentna hipoksija tkiv, ki sproži aktivacijo simpatičnega živčnega sistema, vnetje, oksidativni stres in poškodbo žilnega retikuluma. Posledično pride do kardiometabolne disfunkcije.

Posledice nezdravljene bolezni so številne, z velikim vplivom na bolnikovo zdravje in kakovost življenja - jasni so dokazi, da so ti bolniki bolj ogroženi za možganskožilni dogodek, neurejeno art. hipertenzijo, motnje srčnega ritma, neurejeno oz. slabo urejeno sladkorno bolezen, pljučno hipertenzijo. OSA je večji in neodvisni dejavnik tveganja za možganskožilni dogodek kot kajenje. Več kot 50 % bolnikov z možgansko kapjo ima v akutni fazi OSA, kar se lahko sčasoma spontano popravi, a še vedno se blaga in zmerna OSA pojavlja pri tretjini teh bolnikov.

Pomembne so tudi nevrobehavioristične in kognitivne posledice nezdravljene bolezni, vpliv na pojavnost prometnih nesreč in nenazadnje pojavnost bolezni pri profesionalnih bolnikih.

KAKO DELAMO?

Začetki pred 10 leti so bili izključno hospitalni. To pomeni, da smo vse bolnike sprejeli in preiskavo opravili tekom hospitalizacije, hkrati tudi uvedbo CPAP tlačne podpore s kontrolno poligrafijo. Zadnja leta hospitalno opravimo poligrafijo pri vseh bolnikih s kliničnim sumom na pridruženo motnjo dihanja v spanju, ti so torej na hospitalizacijo napoteni iz drugega razloga. Če se izkaže, da poligrafija potrdi klinični sum, pričemo z zdravljenjem s CPAP tlačno podporo, hospitalni čas tako izkoristimo za edukacijo in privajanje bolnika na zdravljenje.

Sicer pa so bolniki napoteni na ambulantni pregled z različnih nivojev, največ še vedno s strani izbranih zdravnikov in kolegov ambulantnih pulmologov, zadnja leta tudi s specialističnih nivojev - kardiološki, nevrološki, diabetološki. Bolniki po pošti prejmejo vprašalnik o simptomih in znakih bolezni, ob pregledu v ambulantni po usmerjeni anamnezi opravimo še: spirometrijo, rentgenogram pljuč, biokemijske preiskave krvi vključno s funkcijo ščitnice in plinsko analizo arterijske krvi za oceno pCO₂ in pO₂, odvisno od simptomatike še napotitev na ultrazvok srca. Poligrafijo bolniki opravijo na domu, gre namreč za pomemben učinek znanega spalnega okolja in s tem reprezentativnost poligrafskega posnetka. Poligrafijo opravimo tudi pri bolnikih s sicer ne povsem jasnim sumom na motnje dihanja v spanju z namenom, da takšnega bolnika

upravičeno napotiva na nadaljnjo diagnostiko k somnologu na nevrološko kliniko UC Ljubljana. Uvedbo CPAP zaradi prostorskih možnosti praviloma opraviva ambulantno: bolnikom pokažemo CPAP aparat, masko, pojasnjen jim je način zdravljenja, pomen terapije in vpliv na njihovo zdravje. Po nekaj mesecih opravijo poligrafijo za kontrolo učinkovitosti CPAP. Na prvo ambulantno kontrolo so vabljeni po 6ih mesecih: takrat preverimo uporabnost oz. adherenco, ocena zmanjšanja simptomatike, morebitne tehnične težave, eventuelno kontrolna PAAK (v primeru izhodiščne hiperkapnije in/ali hipoksemije) in ocena korekcije policitemije ter spodbujanje (boljše) uporabe še naprej. Če se izkaže, da CPAP ne stabilizira dihanja v spanju zadostno, je bolnik napoten na Kliniko Golnik za nadaljnjo diagnostiko in uvedbo kompleksnejših načinov ventilacije.

Do sedaj smo opravili nekaj več kot 2500 poligrafij. V času covida je viden padec, sedaj so preiskave spet v porastu. V lastni analizi CPAP adherence je bilo zajetih 296 bolnikov vsi z uporabo 6 mesecev: 71 % bolnikov CPAP aparat uporablja, povprečen čas je 5 ur 26 minut, 56 % vseh bolnikov uporablja terapijo več kot 4 ure na noč.

Zastavljena je prospektivna študija bolnikov v sodelovanju z dr. Regvatom in dr. Fošnaričem: ocena pljučne hipertenzije pred uvedbo in po 6 mesečni adherentni uporabi CPAP tlačne podpore pri bolnikih z dokazano OSA.

Spite in dihajte dobro!

OBRAVNAVA TEŽKE ASTME

Natalija Edelbaher. Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor

Astma je heterogena kronična bolezen dihal za katero je običajno značilno kronično vnetje dihalnih poti, hiperreaktivnost gladkih mišic v dihalnih poteh, z izrazito variabilnostjo simptomov v času in glede na intenzivnost simptomov (1). Je najpogostejša neinfekcijska bolezen dihal, ki prizadene približno 339 milijonov ljudi v svetu (1,2). Med vsemi bolniki z astmo ima približno 3 do 10% bolnikov težko astmo, to je astma, ki potrebuje visoke odmerke inhalacijskega glukokortikoida (ICS) plus dodatni preprečevalec (in/ali sistemski glukokortikoid) da je urejena, oziroma astma, ki je neurejena kljub vsej tej terapiji (3). Za bolezen so značilni različni fenotipi in biološki mehanizmi. Nedavne ocene kažejo, da je eozinofilna astma najpogostejši fenotip astme (približno 84% v kohorti iz mednarodnega registra težke astme); primarni biomarkerji eozinofilne astme so zvišani eozinofilci v sputumu in zvišani eozinofilci v periferni krvi, ki jih lahko nadomestimo z meritvijo dušikovega oksida v izdihanem zraku (FeNO) ali meritvijo IgE (1,4,5-7). Zaradi izrazite heterogenosti bolezni ima težka astma veliko različnih kliničnih slik in je povezana z velikim bremenom bolezni (7,8). Težka astma in poslabšanja astme so pogosto zdravljeni z oralnimi glukokortikoidi (OGK), kljub njihovim kratkotrajnim in dolgotrajnim vplivom na obolevnost in umrljivost (9-13). Priporočila globalne pobude za astmo (GINA) priporočajo izogibanje uporabi vzdrževalnega odmerka OGK, kadar je to mogoče in priporočajo, namesto OGK biološko terapijo in druge dodatne terapije (1). Kljub tem priporočilom rezultati dveh nedavnih študij kohort bolnikov kažejo, da je približno 50% bolnikov še vedno na stalni ali intermitentni terapiji z OGK (4,14). V zadnjih letih smo pri številnih bolnikih s težko astmo uspeli z uvedbo različne biološke terapije zmanjšati števila poslabšanj in pri mnogih zmanjšati ali ukiniti OGK.

Bolniki s sumom na težko astmo so v našo ambulantno napoteni od področnih pulmologov z napotnico na kateri je pripisano, da gre za sum na težko astmo in so glede na stopnjo nujnosti na napotnici 2 ali 3 pregledani v 4 do 12 tednih. Letno je v ambulantno za težko astmo

napotenih 20 do 30 bolnikov. Obravnavo pričnemo s temeljito in natančno anamnezo in pregledom bolnika in pregledom bolnikove dokumentacije. Opravimo kompletno pljučno funkcijo z meritvami dušikovega oksida v izdihanem zraku, pletizmografijo in difuzijsko kapaciteto. Opravimo razširjene laboratorijske preiskave vključno z imunološkimi testi, serologijo za Strongiloides in Toxocara, alergološko testiranje, če ga bolnik še ni imel opravljenega, določimo celokupne IgE in specifične IgE za plesni. Vedno preverimo tudi pravilnost jemanja inhalatorne terapije in adherenco jemanja. Prav tako preverimo urejenost pridruženih bolezni, ob sumu na motnje dihanja v spanju pri bolniku opravimo poligrafijo in ob potrditvi diagnoze uvedemo CPAP terapijo. Pri vseh bolnikih opravimo visokoločljivostni CT in CT obnosnih votlin. Bolnike s pridruženimi simptomi s področja nosu napotimo na pregled k specialistu otorinolaringologu. Vse bolnike napotimo tudi na merjenje kostne gostote. Bolnikova dokumentacija je nato predstavljena na obstruktivnem konziliju.

Trenutno v naši ambulantni prejema terapijo z biološkimi zdravili 46 bolnikov, 16 bolnikov prejema omalizumab, 17 prejema mepolizumab, 11 bolnikov prejema benralizumab, 2 bolnika prejemata dupilumab.

Cilji zdravljenja astme so trenutno osredotočeni na obvladovanje simptomov in poslabšanj, ne pa na remisijo. Remisija ni enaka ozdravitvi, ampak je korak bližje, za remisijo astme je značilna visoka stopnja nadzora bolezni, vključno z odsotnostjo simptomov in poslabšanj in normalizacija ali optimizacija pljučne funkcije z ali brez tekočega zdravljenja. Tudi pri tistih, ki razvijejo simptomatsko remisijo astme, pogoste vztrajajo patološke nepravilnosti, ki vodijo do tveganja za poznejše ponovitve oziroma poslabšanja kadar koli. Čeprav prejšnje študije za cilj niso postavljale z zdravljenjem povzročene remisije, obstaja nekaj dokazov, ki kažejo, da trenutne dolgoročne dodatne terapije kot so biološka zdravila in azitromicin, lahko dosežejo nekatera merila za remisijo astme z zdravljenjem, vsaj pri podskupino bolnikov. Vendar je potrebnih več raziskav. (15)

PREDLAGANI KRITERIJI ZA REMISIJO ASTME SO (16):

Za klinično remisijo astme na terapiji:

V obdobju ≥ 12 mesecev:

- trajna odsotnost pomembnih simptomov astme na podlagi validiranega instrumenta **in**
- optimizacija in stabilizacija pljučne funkcije **in**
- soglasje bolnika in zdravstvenega delavca glede remisije bolezni **in**
- neuporaba sistemskih glukokortikoidov za zdravljenje poslabšanj ali za dolgoročno obvladovanje bolezni

Za klinično remisijo astme brez zdravljenja:

- Enaka merila so se ohranila brez zdravljenja astme v obdobju ≥ 12 mesecev

Merila za popolno remisijo astme na zdravljenju:

Klinična remisija plus naslednje:

- aktualni objektivni dokazi odprave predhodno dokumentiranega vnetja, povezanega z astmo (npr. zmanjšano število eozinofilcev v krvi ali sputumu, FeNO in/ali druga ustrezna merila), **in**
- v ustreznih raziskovalnih pogojih: aktualna negativna hiperodzivnost bronhijev

Popolna remisija brez zdravljenja:

- Enaka merila so se ohranila brez zdravljenja astme v obdobju ≥ 12 mesecev (30).

Žal so ta merila za številne bolnike s težko astmo nedosegljiva.

ANALIZA BOLNIKOV NA BIOLOŠKI TERAPIJI ZA TEŽKO ASTMO V NAŠI AMBULANTI

V začetku delovanja ambulate za težko astmo smo bolnike obravnavali delno in so bili za odločitev o uvedbi terapije in samo uvedbo terapije napoteni na Kliniko Golnik, nato pa so terapijo prejeli v naši ambulanti. Maja 2019 smo pričeli z uvajanjem terapije v naši ambulanti. Pri enem bolniku na omalizumabu smo po 7 letih zdravljenja omalizumab

ukinili, ob tem je bolnik že več kot 2 leti v remisiji, astma je urejena, ves čas ima stabilno pljučno funkcijo, ni prebolel poslabšanja astme. Žal so trije bolniki, ki smo jih zdravili z biološkimi zdravili umrli, pri nobenem ni bil vzrok smrti astma. 1 bolnica je prenehala prihajati na kontrole. Pri 1 bolniku smo terapijo zaključili zaradi neučinkovitosti. Pri 5 bolnikih smo terapijo zamenjali, ker je prvo zdravilo postalo neučinkovito. 16 bolnikov je bilo pred uvedbo biološke terapije na stalni terapiji z Medrolom, trenutno so na stalni terapiji z Medrolom še 3 bolniki, pri ostalih smo lahko Medrol ukini in ob tem v zadnjem letu niso preboleli poslabšanja, ki bi zahtevalo terapijo z oralnim glukokortikoidom (OGK). 7 bolnikov je zaradi insuficience nadledvične žleze na nadomestni terapiji s hidrokortizonom. V zadnjem letu je 6 bolnikov prebolelo poslabšanje, ki je zahtevalo zdravljenje z OGK.

Raziskave kažejo, da lahko dosežemo klinično remisijo tudi pri bolnikih s težko astmo, če delujemo na poti, ki povzročajo vnetje. S tem se nam tudi pri težki astmi odpira možnost, da si postavimo nove cilje zdravljenja, ne več samo preprečevanje poslabšanj in kontrolo simptomov, ampak remisijo bolezni.

LITERATURA

1. 1. *Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2022 report. 2022 <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> dostopano 12.2.2023*
2. 2. *Global Burden of Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators VT. Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1211–1259.*
3. 3. *Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343–373.*
4. 4. *Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK severe asthma registry in the biologic era. Thorax. 2021;76(3):220–227.*
5. 5. *Heaney LG, Perez-de-Llano L, Al-Ahmad M, et al. Eosinophilic and noneosinophilic asthma: an expert consensus framework to characterize*

- phenotypes in a global real-life severe asthma cohort. *Chest*. 2021;160:814–830.
6. 6. Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee-Kwong F, et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J*. 2019;53(1)
 7. 7. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12.
 8. 8. McDowell PJ, Heaney LG. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(2):302–310.
 9. 9. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:193–204.
 10. 10. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: a pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J*. 2019;12(1)
 11. 11. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):276–293
 12. 12. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, et al. Expert consensus on the tapering of oral corticosteroids for the treatment of asthma: a Delphi study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;203:871–881.
 13. 13. Cataldo D, Louis R, Michils A, et al. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. *J Asthma*. 2021;58(4):448–458.
 14. 14. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the International Severe Asthma Registry. *Chest*. 2020;157(4):790–804.
 15. 15. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, et al. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J* 2022; 60: 2102583.
 16. 16. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):757-765

ODDELEK ZA PLJUČNE BOLEZNI PREJ.....IN ZDAJ

Jurij Regvat. Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor

Tako. »Pohorski« pljučni oddelek je zaprl svoja vrata. In zaživel na matični lokaciji, v vrhnjem nadstropju Klinike za interno medicino. Kako simbolično! Tudi prvi ločen odsek za pljučne bolezni je že leta 1927 dobil svoje prostore v mansardi interne klinike.



Za bolnike, zaposlene na oddelku in tudi za ostale zaposlene v bolnišnici se je s preselitvijo marsikaj spremenilo.

Na Pohorje so avtobusi vozili le redko, marsikateri bolnik je moral za prevoz uporabiti reševalno vozilo, zaradi višjih stroškov redkeje taksi službo, pogosto so morali za prevoz vskočiti svojci. Tisti, ki jim vožnja z avtomobilom ni predstavljala problema, pa so imeli na Pohorju vedno brezplačen prostor za parkiranje v senci pod smrekami. Bolniki v mestu sicer lažje dostopajo do bolnišnice, tisti z avtomobilom pa se morajo postaviti v vrsto za plačljivo parkirišče.

Dolgo časa je osebje na delo na oddelku prevažal organiziran avtobus izpred UKC. To je bil vsak dan pravzaprav mali izlet! Pozimi pa se je včasih zgodilo, da je bila cesta zaradi obilnih snežnih padavin neprevozna in je bilo treba del poti navkreber opraviti peš. Na srečo smo gojili dobre odnose s sosedom na bližnji kmetiji, ki je večkrat priskočil na pomoč s traktorskim plugom za čiščenje cest.

S preselitvijo se je pomembno spremenilo tudi delo na oddelku. Zaradi oddaljenosti »pljučnega Pohorja« (kot je bil oddelku pogosto pogovorno imenovan) je bil za potrebe transporta medicinskega materiala, zdravil, pošte, krvi za laboratorijske preiskave, vzorcev raznih izločkov organiziran prevoz dvakrat dnevno v UKC. Lovili smo jutranjo 9.30 uro, da nismo zadrževali voznika kombija, ki se mu je mudilo na druge vožnje. Pogosto smo ga izkoristili tudi za prevoze pokretnih bolnikov na preiskave in konziliarne preglede, s katerih so se vračali z drugim kombijem ob 13h.

Na prenovljenem oddelku odvzemi krvi sicer potekajo po nekem redu, a je urgenten odvzem možen v trenutku, kaseta z materialom je po cevni pošti v laboratoriju v nekaj minutah. Za bolnike, ki potrebujejo preglede drugih specialistov, ne potrebujemo več naročanja reševalnih vozil. Konziliarni zdravniki se zlahka sprehodijo do našega oddelka, mi lahko bolnika, ki potrebuje mnenje pnevmologa na drugem oddelku, pogledamo takoj in si o njem ustvarimo jasnejšo sliko kot samo iz zdravnikovega opisa po telefonu in ogleda rentgenskega posnetka.

Veliko dela smo na Pohorju imeli z bolniki, ki se jim je zdravstveno stanje nenadoma poslabšalo. Za premeščanje takih bolnikov smo morali klicati urgentno vozilo iz 20 km oddaljenega UKC. Kadar je bilo to popoldne, ponoči, smo prosili tudi za spremstvo zdravnika, kar pomeni, da so bili tisto uro, ko smo reševali bolnika, ki je pravzaprav že bil v bolnišnici, urgentna služba Maribora in najbolj prebivalci prikrajšani za eno vozilo nujne medicinske pomoči.

Na novem oddelku je glede tega vse veliko lažje. Razdalja do intenzivnega oddelka je natančno 2 nadstropji. To pomeni tudi, da »si upamo« bolnike dalj časa zdraviti in spremljati kar na našem oddelku,

prej je bilo potrebno razmišljati in predvidevati potek ure vnaprej in se pogajati z zdravniki v intenzivni enoti naj sprejmejo bolnika, ki tja pravzaprav še ni sodil.

Zaradi lokacije na Pohorju smo bili večkrat prva zdravstvena točka za bolezenske težave otrok, ki so bivali v šolah v naravi na Pohorju, pa gostov s piknikov, ki jih je pičil kak kožokrilec ali pa so preveč hlastno jedli dobrote z žara in so kak del pojedine aspirirali ali se jim je zataknil v požiralniku. K nam je nekoč sredi noči zašel tudi mlad par tujcev. Žena je na avtocesti proti Mariboru začela rojevati in navigacija je kot najbližjo bolnišnico označila Oddelek za pljučne bolezni. Reševalci iz UKC so na srečo še pravočasno prišli po njo in rodila je brez zapletov nekaj minut po prihodu v porodno sobo v porodnišnici.

Nov oddelek je lep, svetel, odlično opremljen, s pogledom na Maribor in na okolišnje griče ter Pohorje. Bolniki so obravnavani bolj varno, dežurstvo je zaradi prisotnosti vseh ostalih specialnosti v bližini manj stresno. Ekipa zdravnikov in medicinskih sester ostaja enaka, vsaka sprememba, tudi na boljše, je lahko stresna in je potreben čas za prilagajanje. Verjamem pa, da je vseeno za veliko večino zaposlenih obravnava bolnikov in delo z bolniki lažje in varnejše in da smo se na »mestni« oddelek večinoma že privadili.

Vseeno pa smo na Pohorju preživeli vrsto let in na star oddelek nas vežejo lepi spomini. Uživali smo v vožnji po pohorskih ovinkih, kjer smo se v neprijaznih jesenskih dneh v dolini na poti v službo pogosto vzpenjali v sončno jutro. Na oddelku klimatskih naprav nismo imeli, smo se pa lahko v poletnih nočeh hladili na dolgih terasah oddelka. Krasen je bil tudi pogled z njih na sončne vzhode po dežurstvu. Kamorkoli pravzaprav si pogledal skozi okno, si si lahko odpočil oči na zeleni okolici, na cvetočih kostanjih, na zelenih smrekah, na sveže pokošeni travi na dvorišču...Na Pohorju je delovala tudi lastna oddelčna kuhinja, ki je pripravljala vso hrano za bolnike in seveda tudi za zaposlene. V jedilnici je bilo mirno, brez trušča, ki smo mu pogosto priča v UKC. Kuharice so že natančno vedele, kdo česa ne jé, kateri kos piščanca ima kdo najrajši, kdo bi imel večji krožnik solate...Neprecenljive so bile dežurne skoraj »a la carte« večerje s prijazno postrežbo »chefa«.

Ker smo delovali sredi narave, so nas pogosto obiskovale živali; od mačk, ki so bile deležne ostankov iz kuhinje in katerih mladički so našli dom tudi pri katerem od zaposlenih, na dvorišče je zašel tudi kak pes z bližnjih kmetij. Večkrat je bilo iz okolice slišati tudi mukanje krav. V kakem zgodnjem jutru si lahko z balkona dežurne sobe ugledal tudi srno, mimo so se smukale kune, slišali smo oglašanje sov in kukavic. Pred leti je že skoraj udomačena lisica občasno prespala v vhodni avli, nekaj časa pa je na dvorišče po priboljške hodil tudi srnjak. Ose in sršeni pa so večkrat našli mesto za domovanje v katerem izmed objektov.

V srce se nam je vtisnil stari oddelek, z veseljem in novimi velikimi pričakovanji pa smo se preselili v novega. Preselitev je bila nujna, pripomogla bo k varnosti obravnave bolnikov in olajšala strokovni razvoj pnevmologije v UKC. Na nas, osebju, pa je, da bo tudi preseljeni oddelek za pljučne bolezni ostal ali pa postal še prijetnejše delovne okolje, da nam bo prirasel k srcu in da bomo čez leta o njem govorili s prav tako nostalgijo. Po najboljši močeh se bomo trudili tudi za to.



PRVE IZKUŠNJE Z NOVIM OBRAČUNSKIM SISTEMOM V PNEVMOLOŠKI DEJAVNOSTI

Mitja Košnik, Klinika Golnik

POVZETEK

- Boljše vrednotenje dela (dodatnih >1,5 milj E za dosedanje programe; vrednost tima: 223.910,29 E)
- Spodbujanje prvih pregledov
- Korektna cena funkcionalnih preiskav
- Uvedba „sestrske ambulate“
- 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
- Zaradi zakona, ki letos zagotavlja plačilo vseh izvedenih storitev, letos ne bo malusov.

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 triža«
 - PUL004 »Subspecialistični pregled«.
- b) poleg osnovnega sklopa storitev (pregledov) lahko izvajalci obračunajo še dodatnih 30 specifičnih storitev.

Ob celotnem pregledu (PUL001) in ob subspecialističnem pregledu (PUL004) lahko izvajalec obračuna največ 6 specifičnih storitev, ob delnem pregledu (PUL002) največ 6, ob kratkem pregledu in triži (PUL003) pa izvajalec ne more obračunati nobene specifične storitve.

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

Triaža nenujnih napotnic šteje med storitve.

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.

POPRAVKI OPISOV NEKATERIH STORITEV

Upravni odbor ZZZS je na predlog RSK za pnevmologijo pripravil dopolnitve oziroma popravke opisov nekaterih storitev na področju specialistične zunajbolnišnične zdravstvene dejavnosti pnevmologije.

Spremembe veljajo za storitve, opravljene od 1. 5. 2023 dalje. Spremembe so zapisane s krepko pisavo ali prečrtane.

Šifra	Kratek opis	Dolg opis
PUL001	Celotni pregled	Celotni pregled zajema: - anamnezo (vzrok prihoda*, družinska anamneza, dosedanje bolezni, sedanja bolezen, usmerjena pnevmološka anamneza, simptomi organskih sistemov (prebavila, dihal, 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

Šifra	Kratek opis	Dolg opis
		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

Šifra	Kratek opis	Dolg opis
PUL002	Delni pregled	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, dihalna, obtočila, sečila)*, seznam redne terapije). V primeru kontrolnega pregleda zajema: - zapis poteka bolezni/dekursa, - 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
PUL004	Subspecialistični pregled	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 (in izvajalcev, ki imajo subspecialistične ambulante dogovorjene v pogodbi z Zavodom na podlagi stališča enega izmed terciarnih izvajalcev) v skladu z usmeritvami, ki jih bo pripravila delovna skupina RSK internističnih strok. Število obračunanih subspecialističnih pregledov ne more presegati 30% skupnega števila obračunanih celotnih pregledov na letni ravni. 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. Obravnava 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.
PUL005	Obravnava bolnika - DMS	Obravnava bolnika - DMS v okviru tako imenovane "sestrske ambulante" se nanaša na biološka zdravila, in podjezično imunoterapijo, vodenje bolnikov, ki imajo predpisan samoinjektor adrenalina, učenje bolnikov inhalatorne tehnike na simulatorju. pripravo pisnega obvestila za bolnika ter dnevni pregled prispelih izvidov. Zajema sledeče opisane aktivnosti: - dnevni pregled prispelih izvidov,

		- pogovor DMS z bolnikom (v ambulantni 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
PUL007	Posvet na daljavo - daljši	Posvet na daljavo - daljši (do 15 minut) je vsebinsko primerljiv s kontrolnim pregledom v ambulantni. Storitev se lahko evidentira: - če se opravi namesto obiska v ambulantni 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. Storitve izvaja zdravnik specialist.
PUL013	Kožni vbodni ali intradermalni testi alergije	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. Storitve izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.
PUL015	Rezidualni volumen	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. Storitve izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.
PUL016	Telesna pletizmografija	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: - celokupnega upora v dihalnih poteh (Rt), - upora med inspirijem (Ri) in ekspirijem (Re), - intratorakalnega pljučnega volumna (IPV), - rezidualnega volumna (RV) in - konduktance dihalnih poti (G). Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL015. Storitve izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.
PUL020	Cikloergometrija	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 elektrokardiogram s pomočjo telemetrije. Pred, med in po testu vsako minuto merimo RR. Storitev izvajata zdravnik specialist in fizioterapevt diplomirana medicinska sestra.
PUL023	Test vstajanja s stola	Test 1 minutnega vstajanja s stola. Vključuje meritev reginacije saturacije, število vstajanj s stola in stopnjo dispneje (vključuje tudi Shuttle test). Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL0229. Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.
PUL024	Slikanje prsnih organov v dveh smereh	Slikanje prsnih organov v dveh smereh. Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL0253. Storitev izvajata zdravnik specialist in inženir radiologije.
PUL025	Slikanje prsnih organov v eni smeri	Slikanje prsnih organov v eni smeri. Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL0242. Storitev izvajata zdravnik specialist in inženir radiologije.
PUL026	UZ prsnega koša	UZ prsnega koša. Protokol, ki zajame plevralni izliv, drsenje plevre za ptn-pnevmotoraks, B linije za zastoje na pljučih in intersticij, prikaz perifernih infiltratov in obposteljni UZ srca. Poleg storitve ni dovoljeno obračunati storitve PUL025 PUL027. Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

PUL027	Obposteljni UZ srca	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.
PUL028	UZ srca	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, pojavi prsne bolečine, popuščanju levega srca, pri novem šumu (sistolni ali diastolni). Storitev izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.
PUL029	Doppler ven	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 popravilo 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 popravilo 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.

PUL032	Ambulantna rehabilitacija kroničnih pljučnih bolnikov	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. Storitve izvajata zdravnik specialist in fizioterapevt.
PUL034	Meritev NO v izdihanem zraku	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. Storitev se obračuna po izdanem izvidu. Storitve izvajata zdravnik specialist in diplomirana medicinska sestra.

Pri alergenih za podkožno imunoterapijo je dodan še en cenovni standard in predvideno je, da lahko bolniku obračunamo dva odmerka (dva alergena) na isti dan.

ZZZS je uvedel novi LKM Q0322 »Alergeni za podkožno imunoterapijo 2 (Venomenhal osa)«. Nova storitev se dodaja za namen obračunavanja skupine alergenov, katerih cena je višja od 40 EUR in nižja od 100 EUR. Storitev se lahko obračuna ZZZS od 1. 4. 2023 dalje.

Poleg tega se spreminja tudi opis obstoječih storitev:

- Q0319 »Alergeni za podkožno imunoterapijo–cenejši« in
- Q0320 »Alergeni za podkožno imunoterapijo–dražji«.

Spremembe so zapisane s krepko pisavo in/ali prečrtane:

Šifra	Kratek opis	Okrožnica ZZZS	Naziv enote mere	Število enot mere	Maksimalno dovoljeno št. storitev na obravnavo
Q0322	Alergeni za podkožno imunoterapijo 2 (Venomenhal osa)	4/23 (nova storitev od 1.4.2023)	aplikacija	1	2
Q0319	Alergeni za podkožno imunoterapijo 1 – enejši (Purethal, Venomenhal čebela , Alutard uvajanje)	4/23 (dopolnjen opis)	aplikacija	1	2
Q0320	Alergeni za podkožno imunoterapijo 3 – dražji (Alutard vzdrževanje)	4/23 (dopolnjen opis)	aplikacija	1	2

KLINIKA GOLNIK JE PREDLAGALA NA SEZNAM STORITEV DODATI NEKAJ DODATNIH:

- Induciran izmeček na eozinofilce
- Induciran izmeček na TB
- Test evkapnične hiperventilacije
- Mesečna meritev elektronskega PEF na domu
- Impulzna oscilometrija (IOS)
- Impulzna oscilometrija pri disfunkciji glasilk
- MVV - maksimalna ventilacija
- Spirometrija preko traheostome
- Mišična moč dihalnih mišic: MIP, MEP
- Quantiferon test

KOPB - KAJ JE BISTVENO, DA BODO NOVE SMERNICE UČINKOVITE

Matevž Harlander. KO za pljučne bolezni in alergijo, UKC Ljubljana

Kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) označuje napredujoča obstruktivna motnja ventilacije, ki se je z zdravili ne da odpraviti.(1) V številnih raziskavah so potrdili, da lahko z bronhodilatatorji zmanjšamo simptomatiko bolezni, z bronhodilatatorji in inhalacijskimi glukokortikoidi pa vplivamo tudi na pogostnost poslabšanj in morda na prognozo bolezni. Pravilna uporaba teh zdravil je bila zato postavljena v središče znanstvenih in strokovnih razprav. Nekaj manj poudarka pa je bilo na drugih intervencijah, ki pa lahko za marsikaterega bolnika pomenijo veliko razliko v izhodih zdravljenja.

Nekatera pomembna področja so: izobraževanje bolnika o pravilni rabi zdravil, multimodalna pulmonalna rehabilitacija, cepljenje in zdravljenje ko-morbidnosti (kardiovaskularna obolenja, depresija, sarkopenija/kaheksija).

PRAVILNA UPORABA INHALACIJSKIH ZDRAVIL

Glavna prednost inhalacijskih zdravil – delujejo samo v bronhijih z minimalno sistemskega učinka – je hkrati tudi njihova največja slabost. Da pri bolnikih pride do ustreznega učinka, morajo zdravilo ustrezno vdihniti, kar pa je pogosto težava. Raziskave so pokazale, da že ne-kritična napaka pri pravilnem vdihu zdravila, pomeni višje tveganje (okoli 40%) za poslabšanje bolezni, medtem ko kritične napake pri vdihu tveganje za poslabšanje več kot podvojijo.(2) Odstotek bolnikov, ki inhalacijo opravi brez napake, ostaja nizek (okoli ena tretjina) in se kljub pojavu novih tipov inhalatorjev (različne verzije DPI inhalatorjev, SMI) ni spremenil. Enako velja za odstotek bolnikov z zelo slabo tehniko inhalacije (tudi teh je med 30 in 40%). V različnih raziskavah se pojavljajo različni podatki o napakah, ki se pojavljajo pri posameznih inhalatorjih, zato ni mogoče zaključiti, ali obstaja »najboljši« inhalator. Zdi se, da inhalatorje s potisnim plinom (MDI) spremlja visok delež napačnih aplikacij. Izbira ustreznega inhalatorja tako ostaja individualizirana

odločitev, pri kateri moramo upoštevati bolnikovo sposobnost za koordiniran vdih in sposobnost za doseganje dovolj velikega inspiratornega pretoka.(3) Izboljšanje rezultatov je mogoče le z edukacijo in nadzorom inhalacijske terapije pri bolnikih s KOPB. Pri tem bo nujno aktivirati primarno zdravstvo in tudi ostale kolege, ki imajo pogoste stike s temi bolniki (urgentni centri).

PULMONALNA REHABILITACIJA

Pri bolnikih s KOPB že v zgodnji fazi bolezni pride do zmanjševanja telesne aktivnosti zaradi pojava zadihanosti ob telesnem naporu. To v poznejših fazah vodi v pozitivno povratno zanko, ko inaktivnost poslabša kvaliteto življenja in poveča tveganje za poslabšanja, kar vodi v še več inaktivnosti. Pri prekinjanju začaranega kroga so lahko uspešni različni motivacijski pristopi, na primer vključevanje v skupine ali s pomočjo tehnologije (aplikacije, ki merijo aktivnost, tele-rehabilitacija..). Zlasti za bolnike z bolj napredovalo boleznijo je bolj primerna vključitev v formalni/strukturirani program pulmonalne rehabilitacije, v katerem poleg fizioterapevtske intervencije odigrajo pomembno vlogo tudi prehranske in psihosocialne intervencije. Pulmonalna rehabilitacija izboljša kvaliteto življenja, zmanjša število poslabšanj in hospitalizacij in verjetno vpliva na smrtnost.(1) Zato je eden izmed osnovnih stebrov ne-farmakološke obravnave bolnikov s KOPB in pomembno bo v Sloveniji vzpostaviti ustrezen sistem, da jo bomo lahko ponudili našim bolnikom.

CEPLJENJE

Letno cepljenje proti gripi in cepljenje proti pnevmokoku (preferenčno polisaharidno cepivo PPV23) pomembno zmanjšata število poslabšanj pri bolnikih s KOPB.(1) Pri starejših bolnikih s KOPB redno cepljenje proti gripi vpliva tudi na število koronarnih dogodkov.

Potencialne koristi prinašata tudi cepljenje proti covid-19 in proti oslovskemu kašlju, čeprav (še) ni jasnih dokazov, da s tem zmanjšujemo število poslabšanj.

KO-MORBIDNOSTI

Bolniki s KOPB imajo zelo pogosto ko-morbidnosti, med katerimi so v ospredju kardiovaskularne bolezni, depresija in sarkopenija ali kaheksija. V kolikor so te slabo obvladane, lahko nastaja lažen vtis slabo zdravljenje KOPB, kar vodi v neustrezne intervencije. Več raziskav je pokazalo, da obstaja pomembna povezava med simptomatiko KOPB (ocenjevano npr. s CAT) in depresijo.(4) Zato je smiselno pri bolnikih z visoko simptomatiko opraviti oceno oziroma intervencijo v tej smeri. Pri številnih bolnikih se v toku bolezni pojavita podhranjenost in sarkopenija oziroma v ekstremnih primerih kaheksija.(1) Klinično pa se to kaže z naraščanjem zadihanosti in poslabšanji bolezni. Ta stanja moramo zato pri bolniku razpoznati, saj lahko nutrijska podpora pomeni pomembno prognozično razliko.

LITERATURA

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD, 2023 REPORT* Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf
2. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, Droz-Perroteau C, Lassalle R, Moore N, Girodet PO. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J.* 2017 Feb 15;49(2):1601794.
3. Cataldo D, Hanon S, Peché RV, Schuermans DJ, Degryse JM, De Wulf IA, Elinck K, Leys MH, Rummens PL, Derom E. How to Choose the Right Inhaler Using a Patient-Centric Approach? *Adv Ther.* 2022 Mar;39(3):1149-1163.
4. Miravittles M, Molina J, Quintano JA, Campuzano A, Pérez J, Roncero C; DEPREPOC study investigators. Depressive status explains a significant amount of the variance in COPD assessment test (CAT) scores. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Mar 6;13:823-831.

IZZIVI PRI ZDRAVLJENJU BLAGE IN HUDE ASTME

Sabina Škrbat. UKC Ljubljana

Bolniki z blago astmo predstavljajo največji delež populacije bolnikov z astmo, po nekaterih ocenah je takih bolnikov od 50 do 75 % . Kljub temu so na voljo le omejeni podatki o obremenitvi bolezni in obvladovanju blage astme v resničnem svetu. Čeprav imajo lahko bolniki z blago astmo majhno breme simptomov in ki se hitro odzivajo na inhalacijsko terapijo z olajševalci (kratkodelujoči agonista β_2 [SABA] majhni odmerki [ICS]/formoterol), obstaja tveganje za poslabšanje bolezni. Majhne študije so pokazale, da se skoraj polovica poslabšanj z obiskom urgence zgodi pri bolnikih, ki poročajo o simptomih astme manj kot enkrat na teden. Poslabšanja tako pomembno prispevajo k bremenu bolezni pri blagi astmi.

Na drugem koncu spektra bolezni, torej hude astme, so drugačni izzivi. Kompleksna narava hude astme navkljub zdravljenju z biološkimi zdravili še vodi v poslabšanja in smrtnost ter zaplete zdravljenja z oralnimi glukokortikoidi. Na ravni znanosti in razvoja stroke kot take izzive predstavlja razvoj znanja o biomarkerjih, ki bi napovedali odziv na biološko terapijo. Pri bolnikih , ki so že na terapiji pa se postavlja vprašanje o trajanju zdravljenja in opredelitvi pojma remisija astme na biološki terapiji ter vpeljava novih bioloških zdravil, ki bi podprla tudi bolnike z neT2 astmo. Zdravljenje bolnika s hudo astmo je partnerstvo med bolnikom in zdravnikom/timom, ki ga zdravi. Perspektiva pogleda na astmo, kot bolezen s pomembnim vplivom na bolnikovo življenje, je pri bolniku in zdravniku/timu lahko tudi različna, kar vodi v demotivacijo in slabšo adherenco.

PRVI IZZIV: PRAVILNA OPREDELITEV BOLEZNI "BLAGA ASTMA"

Kljub nastajajočim dokazom o obremenitvi blage astme, se raziskave astme v veliki meri osredotočajo na hudo bolezen, pri tem pa je blaga astma malo zapostavljena. Približno ena četrтина bolnikov z domnevno blago astmo, ocenjeno s pregledom zdravnika, je v predhodnih 12 mesecih doživela eno ali več poslabšanj (poročilo zdravnika), pri tem pa

je približno 15 % bolnikov doživelo huda poslabšanja. Od vseh poslabšanih dogodkov je skoraj polovica trajala več kot 1 teden, polovica bolnikov pa je bila potrebovala zdravljenje z oralnimi glukokortikoidi. Približno 10 % bolnikov je zaradi poslabšanj, o katerih je poročal zdravnik, obiskalo urgentni oddelek. Kaže torej, da ima lahko »blaga« astma, pomembno klinično breme za življenje bolnikov. Velja izpostaviti, da so bili številni bolniki s strani svojih zdravnikov opredeljeni kot bolniki z blago astmo, v resnici pa so imeli predpis zdravil, skladen s hujšo stopnjo bolezni. Tako obstaja možnost, da zdravljenje zanje ni bilo ustrezno ukrojeno.

DRUGI IZZIV: ZDRAVLJENJE IN ADHERENCA PRI BLAGI ASTMI

Navkljub vplivu na kvaliteto življenja, blago astmo ne označuje enoznačna definicija in evolucija bolezni kot take.

Nedavno sprejeta priporočila za zdravljenje astme imajo v svojem fokusu predpis IGK v naboru inhalacijskih zdravil, zaradi spoznanja o pomenu vnetja na ravni dihalne poti.

Če na kratko povzamemo:

Zadnja priporočila so v resnici opredelila možnosti zdravljenja astme na 2 poti, odvisno od izbire olajševalca.

Pot 1: IGK-formoterol kot olajševalec.

Pri korakih 1 in 2 priporočila zagovarjajo uporabo IGK-formoterol pred SABA (z IGK) na sledeči način:

- a) bolniki z blago astmo imajo lahko huda poslabšanja
- b) adherenca z dnevnim priporočilom prejemanja ICS je problematična in posledično bolnike izpostavlja večjim tveganjem za hujše poslabšanje.
- c) Začetek zdravljenja s samo SABA usmerja bolnike, da je čisti beta agonist njihovo temeljno zdravljenje.

Pot 2: SABA kot olajševalec. To je alternativna pot, kjer bolnik porabi IGK vsakokrat ko uporabi SABA (korak 1) ali redno nizek odmerek IGK (korak 2). Pomembna je adherenca. Če ta šepa, bomo bolnika zelo verjetno izpostavili monoterapiji s SABA.

TRETJI IZZIV: ALI BOLNIK Z BLAGO ASTMO RAZUME IN ZAZNA KAJ POMENI ZDRAVLJENJE » PO POTREBI«.

V reviji Chest, so avtorji že leta 2002 objavili študijo, kjer so preučevali heterogenost v občutku za dispnejo pri bolnikih z astmo. V ta namen so za oceno dispneje uporabili Borgovo skalo med dihanjem proti progresivnemu bremenu (do tlaka 30 cm H₂O). To so označili s POD (angl. perception of dyspnoea; občutek za dispnejo). Potem so bolnike klinično spremljali 24 mesecev. Ključne ugotovitve so pokazale, da je 15% bolnikov imelo visok občutek za dispnejo, 59% normalnega, 26% bolnikov pa znižan občutek za dispnejo. Prav pri teh zadnjih bolnikih so opazili:

- da so med njimi prevladovali starejši,
- več je bilo žensk,
- njihova bolezen je dlje trajala.
- pogostejše so imeli težje oblike bolezni.
- redkeje so uporabljali beta agoniste po potrebi, čeprav je bil njihov PEF nižji
- imeli so pogostejši obisk urgenc zaradi poslabšanja astme, več bolnišničnih obravnav
- več smrti zaradi astme

Kasneje se nekateri avtorji opredeljujejo do »hipoperceptorjev« in »hiperperceptorjev« za obstrukcijo na ravni dihalne poti. Obstajajo poročila, ki kažejo, da na to vplivajo različni faktorji: teža bolezni, psihološke značilnosti bolnika, starost, spol, rasa. Opredelitev do te motnje se zdi pomembna, saj v marsičem lahko vpliva na potek zdravljenja.

Bolniki ki so »hipoperceptorji« za obstrukcijo v dihalnih poteh imajo lahko zamik pri začetku zdravljenja, poviševanju odmerjanja in/ali uporabi zdravil »po potrebi«, saj svoje simptome slabo prepoznavajo in/ali jih začutijo kasno. Morda režim zdravljenja po potrebi brez drugih navodil zanje ni najbolj ustrezen. Verjetno je to tudi skupina, ki potrebuje meritve PEF za samonadzor bolezni.

Bolniki, ki so »hiperperceptorji« pa so zelo občutljivi za obstrukcijo na ravni dihalne poti, kar lahko vodi v pretirano rabo prepisa inhalacijskih zdravil »po potrebi« z iatrogenimi stranskimi učinki.

Morda se na tej ravni tudi skriva odgovor za različno dožemanje bolezni s strani bolnika samega in oceno njegovega zdravnika. V vlogi zdravnika je potrebno prepoznati »nevarne« bolnike, ki svoje obstrukcije dihalne poti (ki je v resnici posledica vnetja) ne čutijo in so (če so neprepoznani) kandidati za poslabšanja astme, obisk urgenc in smrt.

ČETRTI IZZIV: POJEM REMISIJE BOLEZNI PRI HUDI ASTMI

Konsensus ekspertov glede pojma remisija astme je povzet v spodnji sliki (Slika 1: povzeto po 3)

Clinical Remission on Treatment	Clinical Remission off Treatment
For ≥ 12 months: • Sustained absence of significant asthma symptoms based on validated instrument, and • Optimization and stabilization of lung function, and • Patient and HCP agreement regarding disease remission, and • No use of systemic corticosteroid therapy for exacerbation treatment or long-term disease control	Same criteria maintained without asthma treatment for ≥ 12 months
Complete Remission on Treatment	Complete Remission off Treatment
Clinical remission plus the following: • Current, objective evidence of the resolution of previously documented asthma-related inflammation (eg, reduced blood or sputum eosinophil counts, FENO, and/or other relevant measures), and • In appropriate research settings: Current negative bronchial hyperresponsiveness	Same criteria maintained without asthma treatment for ≥ 12 months

FIG 1. Generalized framework for remission in asthma. Criteria for clinical and complete remission, on and off treatment, were identified by consensus among clinical experts. FENO, Fractional exhaled nitric oxide. *Blood eosinophil counts and FENO are less relevant for T2-low asthma.

Čeprav si remisijo astme predstavljamo kot »ozdravitev«, trenutna opredelitev (slika 1) priporoča kriterije ob katerih je bolnik v remisiji na terapiji (ali brez nje več kot 12 mesecev): ti vključujejo visoko kontrolo bolezni vključno z odsotnostjo simptomov, optimalno pljučno funkcijo,

odsotnost uporabe sistemskih glukokortikoidov. Pri popolni remisiji je poleg tega potrebna še objektivizacija z biomarkerji in preverjanjem bronhialne preodzivnosti.

Pojavlja se vprašanje ali lahko pri bolnikih s hudimi oblikami astme dosežemo remisijo bolezni, saj zdravila zmanjšujejo breme kortikosteroidov in poslabšanj bolezni. Za sedaj kaže, da navkljub znanim ugodnim učinkom v večini primerov vendarle ne morejo doseči vseh kriterijev za remisijo na terapiji.

PETI IZZIV: ZDRAVLJENJE HUDE ASTME PRI BOLNIKIH BREZ T2 VNETAJA

Trenutno dostopna biološka zdravila trenutno klinično uporabljamo pri T2 astmi. Gre za personalizirano zdravljenje z anti IgE, anti IL-5 in anti IL-5 receptor ter anti IL-4/13, ki blokira točno določene imunološke poti in tako usmerjeno zavira del kompleksne T2 kaskade. Za klinično uporabo kmalu dostopno bo biološko zdravilo anti TSLP (tezepelumab), ki se predstavlja v shemah zdravljenja ne T2 astme. TSLP je timični stromalni limfopoetin. Je alarmin. Celice, ki imajo receptorje za TSLP so progenitorne celice, eozinofilci, bazofilci, mastociti, gladke mišice dihalne poti, limfoidne celice (ILD2), limfociti, dentritične celice, monociti in makrofagi. Izražanje TSLP je povečano v dihalnih poteh bolnikov z astmo v primerjavi z zdravimi kontrolami. Koncentracije TSLP so v korelaciji z izražanjem T2 kemokinov, s težo bolezni in tveganjem za poslabšanje astme. Tezepelumab je humano IgG2 monoklonsko protitelo, ki inhibira vezavo TSLP na TSLP receptorje. Klinični odziv v bazičnem zajema klinične odzive za T2 in ne T2 astmo, torej tudi v skupini bolnikov, kjer eozinofilije periferno (kot eden bazičnih biomarkerjev) ne najdemo. Ugoden je podatek o zmanjševanju bronhialne preodzivnosti, frekvence poslabšanj in izboljšanju kvalitete življenja. Pri bolnikih, ki morajo za urejanje svoje astme stalno prejemati OKS se zaenkrat ni izkazal kot uspešen v skupini bolnikov, ki imajo ob tem periferno eozinofilijo manj kot 150 celic/mikroL.

LITERATURA

1. Helen K. Redde, Leonard B. Bacharier , Eric D. Bateman. *Global Initiative for Asthma Strategy 2021. Executive Summary and Rationale for Key Changes*Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 1, pp 17–35, Jan 1, 2022
2. Sarowar Muhammad Golam a, Christer Janson b, Richard Beasley et al. *The burden of mild asthma: Clinical burden and healthcare resource utilisation in the NOVELTY study. Respiratory Medicine* 200 (2022) 106863.
3. Rasmi Magadle MD, Noa Berar-Yanay MD, Paltiel Weiner MD. *The Risk of Hospitalization and Near-Fatal and Fatal Asthma in Relation to the Perception of Dyspnea. CHEST* 2002; 121:329–333
4. Andrew Menzies-Gow, Mona Bafadhel, William W. Busse et al. *An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. J Allergy Clin Immunol* 2020;145:757-65.
5. Menzies-Gow A, Szeffler SJ, Busse WW. *The Relationship of Asthma Biologics to Remission for Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Mar;9(3):1090-1098.
6. Momoko Kurihara, Hiroki Kabata*, Misato Irie, Koichi Fukunaga. *Current summary of clinical studies on anti-TSLP antibody, Tezepelumab, in asthma. Allergology International* 72 (2023) 24-30.

*Sponzorirano predavanje Medis in AstraZeneca

NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU PLJUČNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PO NOVIH SMERNICAH ESC/ERS 2022

Polona Mlakar, Barbara Salobir. Klinčni oddelek za pljučne bolezni in alergije, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

UVOD

V zadnjih dvajsetih letih se je s prihodom specifičnih zdravil za pljučno hipertenzijo obravnava in zdravljenje pljučne hipertenzije iz razreda 1 (pljučna arterijska hipertenzija, v nadaljevanju PAH) in 4 (kronična tromboembolična pljučna hipertenzija) bistveno spremenila. Zdravila za pljučno hipertenzijo so učinkovita in pomembno izboljšajo kvaliteto življenja in preživetje bolnikov s pljučno hipertenzijo. Nova definicija je srednji tlak v pljučni arteriji (v nadaljevanju mPAP) spustila iz 25 na 20mmHg, saj pri zdravem človeku mPAP nikoli ne preseže vrednosti 20mmHg. Nadalje, študije so pokazale, da je umrljivost večja pri bolnikih, pri katerih je mPAP nad 20mmHg. Poleg spremenjene definicije se v novih smernicah poudarja pomembnost zgodnje uvedbe dvo ali celo trojne specifične terapije pri večini bolnikov. Za natančnejšo oceno tveganja se tako ob postavitvi diagnoze kot ob reevaluaciji stanja čez tri mesece na podlagi rezultatov dveh točkovnikov odločimo za nadaljnje stopnjevanje zdravljenja specifičnimi zdravili (1).

Specifična zdravila so iz treh glavnih skupin, glede na njihovo pot delovanja in prijemališče.

Poleg glavnega vazodilatatornega učinka ta zdravila delujejo tudi protitrombogeno in zavirajo proliferacijo gladkomišičnih celic endotela. Tri glavne poti so: pot dušikovega oksida, endotelinska pot in prostaciklinska poti (2). Dobrodošla novost (nedavno tudi v Sloveniji) med zdravili je agonist prostaciklinjskih receptorjev, seleksipag, katerega predpisujemo bolnikom s PAH-razred 1, če spadajo v skupino z srednjim nizkim tveganjem ali če bolniki iz različnih razlogov ne morejo prejemati prostaciklinskih analogov v obliki podkožne ali intravenozne infuzije (1,3).

KLINIČNA SLIKA PAH

Najpogostejši in precej nespecifičen simptom je dispneja (ob naporu in/ali v mirovanju), ki je ne moremo pojasniti z bolnikovimi pridruženimi obolenji ali starostjo. Spremlja jo lahko utrujenost, upad zmogljivosti, tiščanje v prsnem košu, dispneja ob prepogibanju trupa navzpred, izguba zavesti, palpitacije, hemoptize, slabost. Pri napredovali bolezni se pojavijo simptomi desnostranskega srčnega popuščanja. Redkeje pride do simptomov, ki so posledica pritiska dilatiranih glavnih pljučnih arterij na različne strukture: angina pectoris (pritisk na koronarne arterije), hripavost (pritisk na levi n. recurrens) in simptomov bronhoobstrukcije (1).

Pomembno vlogo pri odkrivanju PAH imajo področni pulmologi, saj k njim družinski zdravniki pogosto napotijo bolnike z neopredelljivo dispnejo. Pulmolog bo po izključitvi bolezni pljuč, bolnika napotil h kardiologu (lahko prej tudi na ultrazvok UZ srca) in v terciarni center za dodatno diagnostiko in potrditev diagnoze PAH (4).

NOVA DEFINICIJA

Eksperti so že dlje časa premlevali idejo, da bi bilo potrebno prvotno definicijo za pljučno hipertenzijo iz leta 1973 (srednji tlak v pljučni arteriji nad 25mmHg) spremeniti, saj je dokazano, da srednji tlak v pljučni arteriji (v nadaljevanju mPAP) pri zdravem človeku tudi z napredovalo starostjo nikoli ne preseže vrednosti 20mmHg (1). Med desnostransko srčno kateterizacijo je poleg mPAP ključna tudi meritev zagozditvenega tlaka (v nadaljevanju PAWP, angl. pulmonary artery wedge pressure), ki loči prekapilarno od postkapilarne PH. Slednja je najpogostejša oblika in je posledica bolezni levega srca. Za definicijo PH je potrebno po novem upoštevati tudi vrednost pljučne vaskularne rezistence, ki pa je povišana samo pri prekapilarni in kombinirani PH(1,5).

NOVA PRIPROČILA GLEDE ZDRAVLJENJA PAH

Ocena tveganja ob postavitvi diagnoze in odločitev o uvedbi PAH specifične terapije

Študije so potrdile, 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. Slednja je rezervirana predvsem za bolnike s PAH s komorbidnostmi. Pri njih se je izkazalo, da je ustrezen bolj konzervativen pristop, saj je PAH specifična terapija manj učinkovita in ima več stranskih učinkov (6).

Za klasično PAH, tisto brez kardiopulmonalnih komorbidnosti, ob postavitvi diagnoze bolnike na osnovi različnih kliničnih, laboratorijskih, slikovnih in hemodinamskih parametrov razdelimo v tri razrede tveganja (majhno, srednje in visoko). Če bolnik spada v razred z nizkim ali srednji tveganjem že v začetku pričnemo z dvotirno terapijo, ki vključuje kombinacijo zdravila iz poti dušikovega oksida (inhibitorji fosfodiesteraze) in endotelina. Če pa spada bolnik v skupino z visokim tveganjem pa je že od začetka potrebna trotirna terapija, ki poleg zgoraj omenjenih zdravil vključuje tudi parenteralne analoge prostaciklinov (1). Ocena tveganja ob reevaluaciji stanja in odločitev o okrepitvi PAH specifične terapije

Po uvedeni zgoraj omenjeni terapiji bolnika reevaluiramo čez ena do tri mesece (glede na klinično stabilnost) in tokrat uporabimo razvrščanje (v ne tri ampak) v štiri razrede glede na tveganje za zgodnjo smrt: poleg razreda z nizkim in visokim tveganjem se razred s srednjim tveganjem nadalje deli še na srednje nizko in srednje visoko tveganje. Bolnike iz slednjega razreda je potrebno bolj agresivno zdraviti (7). Če pacient ob reevaluaciji spada v razred z nizkim tveganjem le nadaljujemo z že uvedeno terapijo. Če spada v razred z srednjim tveganjem, zamenjamo inhibitor fosfodiesteraze za riociguat (nekoliko bolj potentno zdravilo, ki je direktni stimulator gvanilatne ciklaze). Dobrodošla pa je novost, da lahko dodamo v terapijo agonist prostaciklinskih receptorjev-seleksipag. Če je leta učinkovit, se bolnik lahko vsaj za nekaj časa še izogne manj ugodnemu dajanju parenteralnih prostaciklinov v kontinuirani podkožni ali intravenski obliki. V kolikor spada bolnik v razred s srednjim visokim tveganjem pa že takoj dodamo parenteralni prostaciklin. Ob uvrstitvi v razred z visokim tveganjem je poleg dobre titracije zdravil iz skupine parenteralnih analogov prostaciklinov sočasno potrebno že razmišljati o uvrstitvi bolnika na transplantacijsko listo (1,8).

SPREMLJANJE STANJA BOLNIKA V PH AMBULANTI

Bolnike s PAH specifično terapijo redno vodimo v PH ambulantni, kjer vedno sproti ocenjujemo, če je zdravljenje učinkovito. Odločamo se tudi o časovni umestitvi reevaluacije z desnostransko srčno kateterizacijo, vedno pa imamo v mislih ob neodzivnosti na terapijo tudi presojo o morebitni presaditvi pljuč. Prav zato tudi nove smernice poudarjajo, da je izrednega pomena, da se bolniki spremljajo v terciarnih centrih, kjer je na voljo multidisciplinarna podpora na več nivojih in se kopičijo izkušnje dela z bolniki s to redko boleznijo.

ZAKLJUČEK

Nove smernice ESC/ERS za PH iz leta 2022 vnašajo v obravnavo bolnikov s PH veliko novosti. Uveljavlja se nova definicija PH, stremi se k zgodnji uvedbi večtrine terapije in agresivnemu zdravljenju najbolj ogroženih bolnikov. Na podlagi številnih študij se po novih smernicah bolnika razvršča v različne razrede tveganja glede na prognozo, kar je glavno vodilo ob predpisovanju PAH specifične terapije. Veseli smo, da smo na Oddelku za Pljučne bolezni in alergije v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani vzpostavili vrhunski multidisciplinarni tim za pljučno hipertenzijo, kjer diagnosticiramo, zdravimo in redno vodimo bolnike s to redko boleznijo in pomembno izboljšamo njihovo kvaliteto življenja in preživetje.

LITERATURA

1. *Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023.61(1):2200879.*
2. *Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004 Sep 30;351(14):1425-36.*
3. *Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2522-33*
4. *Malakar P., 2023. Nove smernice v obravnavi pljučne hipertenzije. In: Kokalj Kokot, M., Tevžič, Š. eds. 26. Schrottovi dnevi: zbornik predavanj, 17. in 18. marec 2023. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine.*
5. *Malakar P, Lestan UD, Salobir B. The role of right heart catheterisation in diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – overview and experiences*

from Department for pulmonary diseases and allergy, University Medical Centre Ljubljana. ZdravVestn. 2022; 91:1-2.

6. 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.
7. 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.
8. 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.

*Satelitsko predavanje Janssen

CISTIČNA FIBROZA – ZARADI CFTR MODULATORJEV KMALU KRONIČNA BOLEZEN ODRASLE DOBE

Barbara Salobir. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša redka, avtosomno recesivna dedna bolezen belcev, tako v Evropi kot v Sloveniji. Prizadene poprečno 1 od 4.500 novorojenih otrok. Že sedaj na svetu živi okrog 89.000 ljudi s CF, v Evropi okrog 48.000, v Sloveniji nekaj več kot 100 (1, 2).

Bolezen je multiorganska, prizadene predvsem dihala in prebavila, kjer gosta sluz maši dihalne poti in izvodila, povzroča pomanjkanje encimov trebušne slinavke, malabsorpcijo, pogoste okužbe pljuč, katerih odpoved je vodilni razlog za prezgodnjo smrt. Drugi zapleti so kronični polipozni sinuzitis, obstrukcija prebavil, prizadetost hepatobiliarnega sistema, sladkorna bolezen, osteoporoza, hiponatremična dehidracija, sekundarne amenoreje pri ženskah in neplodnost pri moških.

Zaradi visoke umrljivosti je bila še v prvi polovici prejšnjega stoletja CF večinoma bolezen otrok, z redkimi izjemami odraslih bolnikov (3). Od prvih spoznanj na Irskem v srednjem veku, da so otroci katerih koža je ob rojstvu slana (prepoznali so jo po slanem okusu ob prvem poljubu novorojenčka - »salty first kiss after birth«), zelo težko bolni in bodo kmalu umrli, je razvoj sodobne medicine prinesel postopoma vedno več možnosti za boljše preživetje ljudi s CF. Ključno vlogo pri tem je imelo odkritje, da vso pestrost klinične slike povzroča nefunkcionalnost samo enega transmembranskega proteina, klorovega kanalčka, ki se imenuje regulator transmembranske prevodnosti pri CF (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR) in zagotavlja normalno elektrolitsko, s tem pa tudi vodno ravnovesje na epiteljskih površinah (4).

Odkritje gena za CFTR protein je odprlo široko področje raziskav za etiološko zdravljenje bolezni. Medtem ko genska terapija zaenkrat (še) ni prinesla klinično učinkovitih možnosti zdravljenja, pa so raziskave na

področju možnosti modulacije samega CFTR proteina z majhnimi molekulami – modulatorji CFTR proteina, doprinesle k pomembnemu izboljšanju bolezni, ki obeta tudi izboljšano preživetje (5, 6).

Tako se predpostavlja, da nekoč usodna bolezen otrok postaja kronična bolezen odrasle dobe. Pričakujemo lahko, da se bodo odrasli s CF srečevali s številnimi izzivi vsakdanjega življenja, od ustvarjanja družin do vključevanja v poklicno in socialno življenje in bolj pogosto kot doslej rabili psihosocialno podporo (7,8) V odrasli populaciji se bodo s staranjem ljudi s CF pojavili novi zdravstveni problemi, od zbolevanja za drugimi kroničnimi boleznimi sodobnega časa, še posebej kardiovaskularnimi boleznimi in malignomi, pogostejše pa se bomo srečevali tudi z za bolezen značilnimi zapleti kot so hemoptize in pnevmotoraksi in soočali z razvojem kroničnih pljučnih bolezni tudi v pljučih ljudi s CF (9). Zato je nujno potrebno, da poleg zdravnikov pediatrov bolezen dodobra poznamo tudi vsi, ki obravnavamo odrasle ljudi, še posebej pa specialisti pnevmologije, saj je prizadetost pljuč v klinični sliki vodilna.

ODKRIVANJE BOLEZNI

Za odkrivanje CF imamo na voljo določitev kloridov v znoju s pilokarpinsko iontoforezo, in z genetsko analizo mutacij v genu za CFTR. Na bolezen v otroški dobi kolegi pediatri že zelo hitro pomislijo ob značilni klinični sliki slabe rasti, mastnih drisk in pogostih okužb dihal. Ker je zelo pomembno, da se odkrije vse ljudi s CF se uvaja tudi presejanje novorojenčkov, ki je že uveljavljena metoda v razvitih evropskih državah, pri nas pa bo zelo verjetno uveden letos (10, 11). Poleg tega je zelo pomembno, da bolezen odkrivamo tudi v odrasli dobi. Nanjo pomislimo v diferencialni diagnozi bronhiektazij, še posebej če so obojestranske in ima bolnik pridružene simptome in znake prizadetosti drugih organskih sistemov, ki je pri odraslih pogostejša. Tako se sum, da ima bolnik s pogostimi okužbami dihal (pri katerem dokažemo bronhiektazije) CF močno poveča, če ima sočasno prizadetost prebavil s posledično malabsorpcijo, nizkim BMI, zgodnjo osteoporozo, sladkorno bolezen, in neplodnost pri moških ter amenorejo pri ženskah (11, 12). Tako kot pri otrocih tudi pri odraslih lahko opravimo presejalno

določitev kloridov v znoju s pilokarpinsko iontoforezo in genetsko analizo mutacij v genu za CFTR.

ZDRAVLJENJE BOLEZNI

Sodobna standardna obravnava bolezni pred obdobjem modulatorjev CFTR beljakovine

Sodobna obravnava CF poteka v specializiranih, terciarnih centrih za CF, kjer morajo biti zagotovljeni vsi pogoji za multidisciplinarno obravnavo bolnika. Stebri temeljne standardne obravnave so: 1.) zagotavljanje visoko energijske in beljakovinske prehrane z dodajanjem visoko kaloričnih in beljakovinskih dodatkov, da se pokrije 120% povečana potreba po energiji, nadomeščanje v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K, 2.) nadomeščanje encimov trebušne slinavke 3.) podpora mukociliarnemu čiščenju dihalnih poti z inhalacijami hipertonične 3% do celo 10% NaCl in rekombinantne DNAze in z redno fizioterapijo, 4.) preprečevanje, zgodnje odkrivanje in intenzivno zdravljenje okužb dihal, ki so v odrasli dobi zaradi napredovanja bolezni pogostejše, uporaba inhalacijskih antibiotikov za obvladovanje kolonizacije z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, s katero je bila pred dobo modulatorjev CFTR beljakovine koloniziranih večina bolnikov in je povezana s slabšo prognozo, 5.) zgodnje prepoznavanje in zdravljenje sladkorne bolezni in osteoporoze, 6.) organiziranje obravnave bolnikov s CF znotraj specializiranih centrov za CF, kjer se z multidisciplinarnim pristopom lahko obvladuje vse ostale zaplete CF, vključno z možnostjo embolizacije patološko razraščanih bronhialnih arterij ob pojavu pomembnih hemoptiz, ki so v odrasli dobi pogostejši kot v otroštvu, 7.) preprečevanje prenosa okužb tako med zdravstvenimi delavci in bolniki kakor tudi med bolniki z upoštevanjem nošnje zaščitnih mask, rednim razkuževanjem in upoštevanjem distance ter s segregacijo bolnikov znotraj zdravstvene ustanove, kar pomeni, da se bolniki med seboj ne srečujejo. Še posebej to velja za tiste, ki so okuženi z multirezistentnimi sevi bakterij ali s povzročitelji okužb z izrazito slabim potekom kot sta npr. *Burkholderia cepacia* in *Mycobacterium abscessus* (13). Ko bolezen napreduje se pojavljajo tudi zapleti kot sta pnevmotoraks in hemoptize, pojavlja se več ekstrapulmonalnih zapletov, ki često

zahtevajo subspecialistično obravnavo. Ko bolezen napreduje in se izčrpa vse drugo, možno zdravljenje se je vedno potrebno odločati tudi o tem ali je bolnik kandidat za presaditev pljuč, redkeje jeter ali za paliativno zdravljenje (14-16).

Del standardne celovite obravnave je tudi skrb za zdrav slog življenja vključno z redno telesno vadbo prilagojeno stopnji bolezni, predvsem za krepitev dihalnih mišic in ohranjanje splošne telesne kondicije ter skrb za psihosocialno ravnovesje. Zato je zelo pomembno nudenje psihosocialne podpore in to skozi vsa življenjska obdobja. Psihosocialna podpora je enako pomembna kot vse ostalo. Neugodne psihosocialne razmere, ki se često pojavijo prav pri prehodu v odraslo obdobje, ko se mladostniki vključujejo v odraslo življenje in se odpirajo vprašanja ustreznih zaposlitev in nenazadnje ustvarjanja družin, lahko z opuščanjem standardne obravnave stanje drastično poslabšajo prej kot v enem letu. Zato so razviti posebni programi za tranzicijo adolescentov v odraslo obdobje in psihosocialna podpora v tem času, ki igra ključno vlogo pri sodelovalnosti mladostnikov s CF za zdravljenje in preprečevanje poslabševanj (17, 18).

Zdravljenje z modulatorji CFTR klorovega kanalčka

Zdravila modulatorji CFTR so majhne molekule, ki se vežejo na CFTR, jo modulirajo in tako izboljšajo njeno funkcionalnost, s tem pa povečajo prehajanje Cl^- ionov in bikarbonata na epiteljske površine. CFTR modulatorji tako uravnovesijo elektrolitsko stanje in izboljšajo hidracijo izločkov/sluzi. So specifični za posamezen tip mutacije. Razdelimo jih glede na to, kako modulirajo zaradi mutacij spremenjen CFTR: 1.) korigirajo moten transport CFTR do celičnih membran, če ta zaradi mutacije ne more priti do površine celice ti. korektorji, 2.) povečujejo prepustnost CFTR za Cl^- ione, če ta pride do površine celice a ni odprt ti. potenciatorji, 3.) povečajo nastajanje CFTR, če ta nastaja v manjših količinah ti. amplifikatorji, 4.) stabilizirajo CFTR v celični membrani ti. stabilizatorji in 5.) tako, da omogočijo popolno translacijo CFTR z zaviranjem prezgodnje zaustavitve njenega prepisovanja zaradi aktivnosti kodonov prezgodnje terminacije (inframe premature termination codons PTCs) (7).

V klinični rabi so trenutno štirje modulatorji: potenciator ivacaftor in trije korektorji – lumacaftor, tezacaftor in najnovejši elexacaftor. Med prvimi je na trg prišel ivacaftor, primeren za bolnike z mutacijo G551D, ki je prisotna le pri 6% bolnikov (v Sloveniji je zdravilo dostopno od leta 2016.) V zadnjih treh letih pa so razvili učinkovito kombinacijo treh modulatorjev CFTR, ustrezno za bolnike z najpogostejšo mutacijo F508del tako za homozigote kot heterozigote (81% ljudi s CF) stare nad 12 let, sedaj pa tudi že za otroke nad 6 let (5,6,19). Zdravilo sestavlja kombinacija dveh korektorjev (eleksacaftor, tezacaftor) in enega potenciatorja (ivacaftor). Zdravilo pomembno izboljša tako pljučno funkcijo kot zmanjša število poslabšanj in izboljša prehranski status, kar je vse povezano z boljšim preživetjem in vsem, kar to potegne za seboj, tako na ravni obravnave posameznikov s CF kot organizacijsko (5, 6, 20, 21).

ZAKLJUČEK

Prihod kombinacije modulatorjev CFTR beljakovine eleksacaftor/tezacaftor/ivacaftor zaradi svoje učinkovitosti predstavlja veliko novost in preboj na področju zdravljenja CF. Nekoč usodna bolezen otrok bo postala kronična bolezen odraslih. Ker se bo povečalo število odraslih s CF, se moramo pripraviti na prihod za redko bolezen velikega števila odraslih v obravnavo k timom za odrasle. Še posebej se moramo pripraviti pulmologi, saj ostaja tudi v odrasli dobi vodilna prizadetost pljuč.

Ob tem je posebej pomemben dvig znanja o CF med vsemi specialisti pnevmologije. Zato, da bodo ljudje s CF ob morebitnih poslabšanjih pravilno obravnavani, tudi če se bodo zatekli na primer k področnemu pulmologu ali pa bodo zaradi urgentnega stanja obravnavani v področnih urgentnih ambulantah.

Poleg dviga ravni znanja o CF pa nas čakajo organizacijski izzivi. Ker bo bolnikov več, bo vedno bolj prihajal v poštev tako imenovani »shared care« način obravnave ljudi s CF. To pomeni, da so poleg vodilnega terciarnega centra, sočasno organizirani s tem centrom povezani področni subspecialistični centri. Takšen način organizacije ima številne prednosti, med drugim tudi to, da so lahko bolniki v večini primerov vodeni bližje svojemu domu.

V Sloveniji je tako vodilni terciarni center organiziran v UKC Ljubljana in združuje znotraj ustanove obravnavo otrok, mladostnikov in odraslih, pri čemer so vodilni kolegi pediatri, od katerih smo se v preteklih 20 letih tudi največ naučili. »Shared care« center za otroke in mladostnike v UKC Maribor na ta način že obstaja med tem ko za odrasle doslej ni bilo ustreznih pogojev in ni bil izvedljiv. Zato je tem bolj dobrodošlo, da je v UKC Maribor pulmološki oddelek, ki je del Klinike za interno medicino, iz Slivniškega Pohorja preseljen na lokacijo UKC Maribor. Na novi lokaciji so sedaj zagotovljeni vsi pogoji, da bo možno vzpostaviti »shared care« center tudi za odrasle s CF, kot je priporočeno tudi v smernicah (13).

LITERATURA

6. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65-124.
7. ECFSPR Annual Report 2020, Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J et al, 2022. (ECFS Patient Registry)
1. Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterology and Hepatology* 2016; 39: 36-42.
2. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel).* 2020 May 26;11(6):589.
3. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et. al. PROMISE Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1809-1819.
4. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et al.; PROMISE Study group. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Mar 1;205(5):529-539.
5. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol.* 2020 Feb 21;10:1662.
6. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL, Durieu I, Cohen-Cymberknob M. Fertility and Pregnancy in Cystic Fibrosis. *Chest.* 2021 Dec;160(6):2051-2060.
7. Künzi L, Easter M, Hirsch MJ, Krick S. Cystic Fibrosis Lung Disease in the Aging Population. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 15;12:601438.
8. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017; 181S: S4-S15.
9. Castellani C, Linnane B, Pranke I, et al. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 701-14.
10. Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing Cystic Fibrosis in Adults. *Semin Respir Crit Care Med* 2023; 44(2): 242-51.

11. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 153-78.
12. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2020 May; 19: 344-54.
13. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. CF Lung Transplant Referral Guidelines Committee. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros* 2019; 18: 321-33.
14. Chin M, Brennan AL, Bell SC. Emerging Nonpulmonary Complications for Adults With Cystic Fibrosis: Adult Cystic Fibrosis Series. *Chest* 2022; 161: 1211-24
15. Singh J, Towns S, Jayasuriya G, et al. Transition to adult care in cystic fibrosis: The challenges and the structure. *Paediatr Respir Rev.* 2022 Mar;41:23-29.
16. Gérardin M, Pesle A, Pougheon-Bertrand D, et al. A quality improvement program for adolescents with cystic fibrosis: focus on psychosocial skills. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Feb 8;13(Suppl 1):7.
17. Mall MA, Brugha R, Gartner S, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 1361-69.
18. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020 Jan;8(1):65-124.
19. Burgel PR, Burnet E, Regard L, Martin C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: The Implications for Adult Care. *Chest.* 2023 Jan;163(1):89-99.

IZKUŠNJE S CFTR MODULATORJI PRI MLADOSTNIKI S CISTIČNO FIBROZO

Jasna Rodman Berlot. Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana

V Sloveniji vse otroke in mladostnike s cistično fibrozo (CF) že od leta 1985 sistematično obravnavamo na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana pod okriljem Službe za pljučne bolezni. Trenutno v našem CF centru vodimo 70 bolnikov, od tega je 80% naših bolnikov mlajših od 18 let. Obolele in njihove družine obravnava multidisciplinarni CF tim. Pri sistematični obravnavi bolnikov uporabljamo enotno klinično pot, ki temelji na priporočilih Evropskega združenja za CF (angl. The European Cystic Fibrosis Society - ECFS) (1). Od leta 2007 sodelujemo v mednarodnem Registru bolnikov ECFS. Kazalci kakovosti obravnave slovenskih bolnikov dosegajo in pogosto presegajo povprečje Registra (2). Med prvimi državami v Evropi smo pričeli uvajati CFTR modulatorna zdravila, ki obetajo pomembno izboljšanje kliničnega stanja in kakovosti življenja bolnikov s CF.

V SLOVENIJI RAZPOLOŽLJIVI CFTR MODULATORJI

CFTR modulatorji predstavljajo eno najpomembnejših odkritij v zdravljenju CF. Gre za tarčna zdravila, ki vplivajo na nastajanje, znotrajcelično procesiranje in/ali funkcijo okvarjenega CFTR proteina. Raziskave kažejo, da se bolnikom, ki prejemajo modulatorno zdravljenje, pomembno izboljšajo pljučna funkcija, prehranjenost, telesna zmogljivost in kakovost življenja. Ti rezultati so najbolj izraziti pri bolnikih, ki prejemajo trojno modulatorno zdravljenje (3,4).

V Sloveniji so bolnikom na voljo ivakaftor, lumakaftor/ivakaftor in eleksakaftor/tezakaftor/ ivakaftor (Tabela 1). Zdravila so učinkovita za nosilce specifične CFTR mutacije, zato je pomembno, da sta pri vseh bolnikih opredeljeni obe mutaciji, značilni za CF. Ivakaftor je kot monoterapija učinkovit pri bolnikih z določenimi mutacijami IV. razreda, v kombinaciji z drugimi modulatorji pa je primeren za bolnike z mutacijo

F508del na enem ali obeh alelih. Pri bolnikih v Sloveniji je mutacija F508del najpogostejše zastopana. Kar 87% bolnikov nosi vsaj eno, pri 54 % obolelih pa je prisotna na obeh alelih (2).

Tabela 1. V Sloveniji razpoložljiva CFTR modulatorna zdravila .

Učinkovina	Zdravilo	Indikacija
ivakaftor	Kalydeco®	Bolniki >4 mesece, z gating mutacijo (mutacija IV. razreda)
lumakaftor/ivakaftor	Orkambi®	Bolniki >2leti, F508del homozigoti
eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor	Kaftrio®	Bolniki >6 let, nosilci vsaj ene F508del mutacije

IZKUŠNJE S CFTR MODULATORJI V CF CENTRU PEDIATRIČNE KLINIKE LJUBLJANA

V CF centru Pediatrične klinike Ljubljana vodimo 70 otrok in mladostnikov s CF. Trenutno 66% (46/70) naših bolnikov prejema CFTR modulatorno zdravljenje. Spodbuden je podatek, da je skoraj 90% vseh naših bolnikov nosilcev F508del mutacije vsaj na enem alelu, kar pomeni, da bo lahko večina ob ustrezni starosti pričela prejemati visoko učinkovito CFTR modulatorno zdravljenje, eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor.

Prvi CFTR modulator, ivakaftor, Kalydeco®, je bil v Sloveniji dostopen že leta 2016, vendar takratni nabor za zdravljenje odobrenih mutacij ni omogočal uporabe pri nobenem bolniku našega CF centra. Širitev nabora leta 2017 je odprla možnost zdravljenja pri bolniku z redko genetsko različico, homozigotu za varianto 3272-26A>G, in sorazmerno blagim kliničnim potekom. Zdravljenje je privedlo do porasta FEV1 za 11% in indeksa telesne mase (ITM) za 0.3 kg/m².

Zaradi opisanega sorazmerno skromnega terapevtskega učinka smo z lumakaftor/ivakaftor, Orkambijem®, v našem centru doslej zdravili samo

sedem mlajših bolnikov s težjim potekom bolezni. Kot pričakovano smo beležili le blag vpliv na kazalce pljučne funkcije, vendar so bolniki imeli manjše število poslabšanj bolezni dihal. Šest bolnikov je ob ustrezni starosti prešlo na trojno CFTR modulatorno zdravljenje.

Eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, Kaftrio[®], smo uvedli že 44 bolnikom. Pregledali smo podatke 27 bolnikov, ki prejemajo zdravilo že vsaj eno leto. Njihova povprečna starost je bila 19.3 let (SD 3.0 let). Štirinajst jih je bilo moškega spola. Mutacija F508del je bila v homozigotni obliki prisotna pri 89% bolnikov. Dvanajst mesecev po začetku zdravljenja smo izmerili povprečen porast FEV1 za 15% (SD 11%), povprečen dvig ITM iz 20.7 kg/m² na 22.3 kg/m². Pred začetkom zdravljenja je bilo 5 bolnikov kronično koloniziranih z bakterijo *P. aeruginosa*, pri petih je bila bakterija prisotna intermitentno. V letu po začetku zdravljenja pri večini bolnikov (85%, 23/27) nismo osamili *P. aeruginosa* v odvzetih kužninah v tistem letu, pri preostalih pa je *P. aeruginosa* poraščal le intermitentno.

Naši bolniki zdravljenje s CFTR modulatorji večinoma dobro prenašajo. Med najpogostejše poročanimi stranskimi učinki navajajo prehodno poslabšanje kašlja in zvečanje količine izmečka, ki pa navadno mine po nekaj dnevih in zatem bolniki pogosto ne kašljajo več in niso več sposobni oddati izmečka pri kontrolnih pregledih. Poleg tega bolniki navajajo tudi kožni izpuščaj in glavobol, ki sta običajno prehodne narave in spontano izzvenita brez dodatnih ukrepov. Pri zdravljenju s CFTR modulatorji posvečamo posebno pozornost spremembam serumskih koncentracij jetrnih encimov in morebitni hepatotoksičnosti. Študije na živalih so pokazale možnost vpliva ivakaftorja na razvoj juvenilnih motnjev očesne leče, zato opravljamo letne redne kontrole očesnega statusa, ki pa zaenkrat pri naših bolnikih še niso pokazale odstopanj od normale.

NOVI IZZIVI PRI VODENJU BOLNIKOV S CF V ČASU CFTR MODULATORJEV

Zdravljenje s CFTR modulatorji je prav gotovo prelomni trenutek na področju CF (5). Takšna velika sprememba prinaša s sabo tudi nove izzive s katerimi se srečujemo pri vodenju bolnikov s CF. Pri uvajanju CFTR modulatorjev moramo biti pozorni na možno interakcijo z drugimi

zdravili, ki jih bolnik redno prejema. CFTR modulatorji se namreč v jetrih presnavljajo s pomočjo encimske družine citokromov P450 (CYP). Številna zdravila in določene sestavine živil lahko CYP dodatno inducirajo ali zavrejo. Sprememba hitrosti presnove zdravila lahko pomembno vpliva na učinkovitost zdravljenja, zato je potrebno, da klinični farmacevt pregleda bolnikovo redno terapijo in jo ustrezno prilagodi, če je to potrebno.

Po uvedbi CFTR modulatorjev in opažanju kliničnega izboljšanja, so bolniki pogosto manj motivirani za prejemanje preostale redne terapije, predvsem za izvajanje respiratorne fizioterapije. Dodatno po določenem času opazimo poslabšanje adherence prejetja celo CFTR modulatorjev. Kratkotrajne randomizirane kontrolirane študije so ocenjevale vpliv opustitve določene redne terapije, npr. inhalacij hipertonične NaCl, pri katerem ni prišlo do poslabšanja pljučne funkcije (6). Pomemben je poudarek, da zaenkrat še ne razpolagamo z rezultati dolgotrajnejših raziskav, zato zaenkrat svetujemo nadaljnjo nespremenjeno terapijo. Dodatno moramo imeti v mislih, da gre pri CF za multisistemsko bolezen, in kljub izboljšanju funkcije prizadete CFTR beljakovine, ostaja za CF značilno vnetje in občasna poslabšanja osnovne bolezni, zato se zdi, da predvsem pri napredovali bolezni popolna opustitev redne terapije ne bo možna za vzdrževanje oziroma preprečevanje poslabšanja bolezni.

Z uvedbo novega zdravljenja se izboljšuje prognoza bolnikov s CF. Napovedne študije pričakovanega preživetja kažejo na podaljšanje življenja oseb s CF. Večji delež odraslih bolnikov s CF vodi v potrebo po izboljšani tranziciji in okrepitvi sodelovanja med pediatričnimi in odraslimi CF centri.

Nenazadnje moramo pomisliti na 10-15% bolnikov s CF, ki so nosilci redkih mutacij, za katere trenutna CFTR modulatorna zdravila niso učinkovita. Pogosto gre za nosilce težkih mutacij, pri katerih je CFTR beljakovina odsotna in modulator nima substrata na katerem bi deloval. Pri teh bolnikih si v bodoče veliko obetamo od genske terapije. Za zdravljenje nekaterih drugih genskih bolezni že uporabljajo novo metodo genskega inženirstva, tehniko urejanja genoma (angl. gene editing) in

tudi prve raziskave pri CF kažejo možnost za popravo CFTR mutacij. Prav tako je nova obetajoča možnost tehnologija z mRNA (6).

ZAKLJUČEK

V Sloveniji zdravimo bolnike s CF z najsodobnejšimi zdravili. Med prvimi v Evropi smo pričeli uvajati CFTR modulatorna zdravila, ki obetajo pomembno izboljšanje kliničnega stanja in kakovosti življenja ljudi s CF, hkrati pa prinašajo nove izzive pri obravnavi teh bolnikov. S širitvijo indikacije za predpis teh zdravil, predvsem trojnega CFTR modulatornega zdravila, smo lahko do začetka leta 2023 uvedli zdravilo že večini naših bolnikov v CF centru Pediatrične klinike, zato optimistično zremo v nadaljnje delo z našimi CF bolniki.

LITERATURA

1. Aldeco M, Brecelj J, Korenin K, Krivec U, Lepej D, Orel A, et al. *Priročnik za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo*. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika, Služba za pljučne bolezni, Center za otroke in mladostnike s cistično fibrozo; 2022.
2. Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J et al. *ECFSPR Annual Report 2020, ECFS Patient Registry*; 2022.
3. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX16-659-101 Study Group. VX-659-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med* 2018;379:1599-1611.
4. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX16-445-001 Study Group. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med* 2018;379:1612-1620.
5. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr* 2020;109:893-899.
6. Allen L, Allen L, Carr SB, Davies G, Downey D, Egan M, et al. *Future therapies for cystic fibrosis*. *Nat Commun* 2023;14:693.

*Satelitsko predavanje Medison.

ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE ODRASLIH S CISTIČNO FIBROZO

Janja Prah. Infekcijska klinika, UKC Ljubljana

UVOD

Pričakovana življenjska doba ljudi s cistično fibrozo (CF) se je v zadnjih desetletjih podaljšala. Vzrok za to je multidisciplinarna obravnava bolnikov v centrih za CF, vključno z uspešnim antibiotičnim zdravljenjem akutnih zagonov vnetja s peroralnimi in/ali intravenskimi antibiotiki ter obvladovanjem kolonizacije z inhalacijskimi antibiotiki, ki pomembno zmanjšajo pogostnost akutnih eksacerbacij vnetja v bronhiektazijah (1, 2).

Še posebej pa se je zgodil preboj v zdravljenju bolezni z razvojem novih zdravil - modulatorjev regulatorja transmembranske prevodnosti pri CF (CFTR). V letu 2020 so tako ljudje z najpogostejšo mutacijo *delf508* dobili zelo učinkovito kombinacijo modulatorjev CFTR – eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (ETI), ki korigira disfunkcionalni CFTR protein in pomembno izboljša tako pljučno funkcijo, kot zmanjša pogostnost zagonov vnetja v bronhiektazijah (2). Kljub temu so okužbe dihal pri ljudeh s CF še vedno pomembne in lahko tudi usodno vplivajo na potek bolezni (3).

OKUŽBE DIHAL PRI CF

Etiopatogeneza in vpliv uvedbe CFTR modulatorjev nanjo

Pogoste okužbe in kronično vnetje dihalnih poti sčasoma povzročajo strukturne spremembe dihalnih poti (bronhiektazije) (1). Upad pljučne funkcije je vzrok smrti pri ljudeh s CF (4). Pljučna funkcija (zlasti FEV1-volumen zraka, ki ga s forsiranim manevrom izdihnemo v prvi sekundi) je najpomembnejši klinični napovedni dejavnik preživetja pri ljudeh s CF. Kronična okužba prispeva k upadu FEV1 približno 2% letno (5). Zaradi pljučnih poslabšanj se poslabša še kvaliteta življenja, poveča se potreba po bolnišničnem zdravljenju in smrtnost (6).

Za razvoj okužbe je potrebnih več dejavnikov. Pri ljudeh s CF v malih dihalnih poteh zastaja gosta in lepljiva sluz, ki prekrije migetalke, zaradi česar je zmanjšano mukociliarno čiščenje. Zaradi znižanega pH je okvarjena funkcija fagocitov. Vse to omogoča kolonizacijo mikroorganizmov in posledično okužbo dihal (1,7). Pri ljudeh s CF okužba dihal sproži vnetje, kjer prevladujejo nevtrofilci, ki pa ne obvladajo okužbe. Funkcija nevtrofilcev je okvarjena, izločajo več granul z elastazami, zmanjšana je tudi apoptoza. Poleg tega je zmanjšan tudi baktericidni učinek alveolarnih makrofagov (7).

Klinične raziskave so pokazale, da se po uvedbi zdravljenja s CFTR modulatorji zmanjša viskoznost sluzi, izboljša se mukociliarno čiščenje in izkašljevanje sluzi. Poleg tega se popravi tudi funkcija nevtrofilcev in alveolarnih makrofagov (7).

Vpliv CFTR modulatorjev na izboljšanje klinične slike in zmanjšanje števila okužb

Zdravljenje s CFTR modulatorji je povezano z izboljšanjem pljučne funkcije, izboljša se kakovost življenja in zmanjša potreba po bolnišničnem zdravljenju z antibiotiki (4). Po podatkih iz letnega poročila registra bolnikov s CF iz leta 2021 je bilo število ljudi s CF, ki so potrebovali intravensko antibiotično zdravljenje zaradi pljučnih poslabšanj do leta 2019 stabilno (31,6 %), v letu 2020 pa so ugotavljali pomemben padec na 12,1 % (6). Pogostnost pljučnih poslabšanj se je zmanjšala zlasti pri mladostnikih in odraslih. Vzrok za to so pripisali uporabi CFTR in zmanjšani izpostavljenosti virusom v času pandemije s COVID-19 (6). Podatki iz kliničnih raziskav so potrdili, da se je že po prvem tednu uvedbe trojnega zdravljenja z ETI zmanjšalo število okužb, zmanjšala se je potreba po bolnišničnem zdravljenju in antibiotični terapiji. Zmanjšalo se je število okužb s *Pseudomonas aeruginosa* in netuberkuloznimi mikobakterijami (NTM) (8).

Podatki iz longitudinalne raziskave, ki je trajala tri leta po uvedbi dvojne terapije z lumakaftor/ivakaftor ali tezakaftor/ivakaftor, so pokazali, da se

je v prvem letu za 3-krat zmanjšalo trajanje intravenskega antibiotičnega zdravljenja, v naslednji letih pa se poviša (8).

POSTAVITEV DIAGNOZE AKUTNEGA PLJUČNEGA POSLABŠANJA ZARADI OKUŽBE DIHAL

Diagnozo pljučnih poslabšanj postavimo na podlagi naslednjih simptomov in znakov. Povečana je frekvenca in trajanje kašlja, povečana je količina in sprememba barve sputuma, bolniki imajo občutek težkega dihanja, zmanjšana je telesna zmogljivost in apetit. Povečana je frekvenca dihanja, bolniki pri dihanju uporabljajo pomožne dihalne mišice. Poslabša se avskultatorni izvid, FEV1 se zmanjša za več kot 10 %. Nekateri bolniki imajo lahko vročino in hujšajo. V hemogramu je prisotna levkocitoza, na rentgenogramu pljuč so lahko novi vnetni infiltrati (1). Ob okužbah vedno napravimo tudi kultivacijo sputuma na patogene bakterije, na glive in mikobakterije, rezultati ključno vplivajo na odločitev o uvedbi protimikrobnih zdravil.

POVZROČITELJI OKUŽBE DIHAL IN NJIHOVO ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE

Glavna povzročitelja pljučnih poslabšanj pri mlajših otrocih sta *Staphylococcus aureus* in *Haemophilus influenzae*, pri mladostnikih in odraslih pa prevladuje *Pseudomonas aeruginosa* (PA). S starostjo narašča tudi prevalenca sicer redkejših povzročiteljev *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* in *Burkholderia cepacia*. Redkejši povzročitelji so netuberkulozne mikobakterije (NTM) in *Aspergillus fumigatus* (1,6). Okužbe z virusi povzročijo pljučna poslabšanja pri 10 do 25 % odraslih in pri 60 % otrok. Pri odraslih so najpogostejši povzročitelji virus gripe, rinovirusi in človeški koronavirusi (10).

Po podatkih iz letnega poročila registra bolnikov s CF iz leta 2021 se prevalenca okužb s PA še vedno znižuje, kar povezujejo tudi s pravočasno eradikacijo ob prvi izolaciji PA. Največji upad je pri mlajših od 18 let (leta 2001 je bil PA izoliran pri 44,6 %, leta 2021 pa pri 16,8 %) (6).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa (PA), po Gramu negativen aeroben bacil, je prisoten v vlažnih okoljih, zemlji, vodi in na rastlinah. Povzroča okužbe pri ljudeh z oslabljeno imunostjo (CF, AIDS, nevtropenija, bolniki na imunosupresivni terapiji) in okužbe v bolnišničnem okolju. Ima več virulentnih dejavnikov. S pilusi in bički se pritrdi na epitelij, z lipopolisaharidno molekulo se veže na CFTR. Izloča eksotoksine, levkocidin in proteaze. Uporablja mehanizme medceličnega sporazumevanja (angl. quorum sensing, QS)(11). Pri prvi okužbi s PA bakterije prosto plavajo v okolju in se reverzibilno vežejo na površino (planktonske bakterije). V naslednji stopnji pričnejo izločati adhezivne proteine in izvencelični polimerni matriks, s čimer postane vezava PA na površino ireverzibilna. Tako nastane biofilm, ki raste in dozoreva. Glavna sestavina v matriksu je alginat (12). Biofilm ščiti bakterije pred vnetnim odgovorom gostitelja in protimikrobnimi zdravili. Poleg tega pa jim omogoča rast in prilagoditev na pogoje z zmanjšano količino kisika in hranil. Bakterije na površini so zelo metabolno aktivne, saj imajo na razpolago veliko količino hranil in kisika, medtem ko so bakterije v notranjosti manj metabolno aktivne ali neaktivne in zato so tudi odporne na antibiotike. Biofilmi so razlog za kronične okužbe in pljučna poslabšanja pri bolnikih s CF. Z razvojem biofilma se PA pretvori v sluzni (mukoidni) tip (13). Nezdravljena okužba s PA vodi v kronično okužbo, ki je povezana s hitrejšim upadom pljučne funkcije in višjo smrtnostjo. Aktivno iskanje prve okužbe s PA je še vedno temelj obravnave otrok s CF. Otroci vsake tri mesece oddajo sputum (1). V primeru, da osamimo PA v sputumu, je potrebna eradikacija čim prej v štirih tednih (14). Sheme za eradikacijo so različne in ne dokončno dorečene. Priporočajo inhalacije s tobramicinom dvakrat dnevno štiri tedne in peroralni ciprofloksacin tri tedne REF (1). Po zaključenem zdravljenju so potrebne kulture sputuma. Če eradikacija ni uspešna, priporočajo ponovno ciprofloksacin tri tedne in inhalacijske antibiotike (izmenično tobramicin-kolistin) tri mesece. Če klinično stanje otroka ni dobro, je potrebno intravensko antibiotično zdravljenje s ceftazidimom in tobramicinom dva tedna (1).

Če eradikacija ni uspešna (v 10-40 %), postavimo diagnozo kronične okužbe, zato je potrebno vzdrževalno zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki (14,15). Inhalacijski antibiotiki zmanjšajo koncentracijo PA v sputumu, manj je pljučnih poslabšanj, izboljša se pljučna funkcija in kakovost življenja. Z inhalacijskimi antibiotiki se doseže večja koncentracija zdravila v pljučih, izboljša se farmakokinetika in farmakodinamika, manj je neželenih učinkov (15). Najpogosteje se uporablja aminoglikozid tobramicin, ki ima malo neželenih učinkov. Inhalacije s tobramicinom priporočajo dvakrat dnevno izmenično vsake štiri tedne (on/off terapija). Uporabljajo se lahko tudi inhalacije z aztreonamom in kolistinom (1,14). Aztreonam je monobaktam, ki ima blage do zmerne neželene učinke, med katerimi je najpogostejši kašelj. Kolistin je polimiksin, ki je enako učinkovit kot tobramicin. Med neželenimi učinki so kašelj, spremenjen okus in bolečine v žrelu. Dobrodošla novost je tudi inhalacijski levofloksacin, ki je fluorokinolon. Je bolj učinkovit od tobramicina. Še posebej ugodna je uporaba pri sočasni okužbi s PA in *Stenotrophomonas maltophilia*, saj učinkovito deluje na obe bakteriji. Med neželenimi učinki je spremenjen okus (15).

Podatki iz številnih raziskav so dokazali, da vzdrževalno zdravljenje z azitromicinom zmanjša število pljučnih poslabšanj in izboljša pljučno funkcijo pri ljudeh s kronično okužbo s PA (3). Azitromicin ima imunomodulatorne učinke. Deluje protivnetno, saj zavira sintezo provnetnih citokinov in sintezo vnetnih celic. Zavira aktivacijo nevtrofilcev, eozinofilcev, proliferacijo fibroblastov in endotelnih celic. Azitromicin zavira hipersekrecijo sluzi. Ima tudi protimikrobni učinek, ker zavira adhezijo mikroorganizmov na epitelne celice in virulentne faktorje. Zlasti je pomembno, da zavira sintezo alginata v biofilmu, poleg tega pa tudi zavira ekspresijo flagelina in s tem gibljivost PA. Zavira tudi medcelično signaliziranje (16). Pred uvedbo azitromicina je potrebno pri vseh bolnikih izključiti kolonizacijo z NTM. Po uvedbi azitromicina pa priporočajo spremljanje prisotnosti NTM na 6 do 12 mesecev. V raziskavah so uporabili odmerke 250 mg 3-krat tedensko pri bolnikih s telesno maso pod 40 kg, pri bolnikih s telesno maso nad 40 kg pa 500 mg 3-krat tedensko (17). Po uvedeni vzdrževalni terapiji ugotavljajo porast odpornosti na makrolide pri *Streptococcus pneumoniae*,

Staphylococcus aureus in *Haemophilus influenzae*, vendar se zaradi tega ni povišala potreba po antibiotičnem in bolnišničnem zdravljenju (16). Najpogostejši neželeni učinek je driska. Kljub temu so otroci terapijo dobro prenašali in do sedaj niso opisali resnega srčnožilnega dogodka. Pri odraslih priporočajo spremljanje EKG zaradi možnosti podaljšanja dobe QTc (16).

Pri pljučnemu poslabšanju izberemo antibiotično zdravljenje na podlagi resnosti bolezni in na podlagi izolacije mikroorganizma ter antibiograma iz prehodnih sputumov. Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo z merjenjem pljučne funkcije pred začetkom in ob koncu zdravljenja (14). Pri pljučnem poslabšanju s PA priporočajo kombinacijo dveh ali več antibiotikov (4,14). Za lažje oz. zmerno poslabšanje priporočajo peroralni ciprofloksacin za 3 tedne v kombinaciji z inhalacijskim antibiotikom (10,18). Pri težji okužbi ali pri neuspehu peroralnega zdravljenja priporočajo kombinacijo intravenskih antibiotikov zaradi sinergističnega delovanja in zmanjšanja razvoja odpornosti. Izberemo protipseudomonasni betalaktamski antibiotik (piperacilin s tazobaktamom, ceftazidim, cefepim, imipenem, meropenem, aztreonam) in aminoglikozid (tobramicin) (18). Kombinacije antibiotikov so prikazane v Tabela 1 (4).

Pri ljudeh s CF je spremenjena farmakokinetika, ki pomembno vpliva na absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje antibiotikov. Po podatkih iz literature številni bolniki prejemajo običajne odmerke antibiotikov, ki ne dosegajo terapevtskih koncentracij, zato je povečano tveganje za neuspeh terapije in razvoj odpornih mikroorganizmov (19). Lahko je spremenjena absorpcija peroralnih zdravil, zmanjšana je sinteza in koncentracija serumskih proteinov. Pri pljučnih poslabšanjih je zaradi vnetnega odgovora spremenjena vezava zdravil na beljakovine. Pri ljudeh s CF sta povišana volumen porazdelitve in očistek zdravil. V izogib prenizkih koncentracij antibiotikov priporočajo merjenje serumskih koncentracij (npr. tobramicin) (19). Priporočeni odmerki in intervali antibiotikov za odrasle so prikazani v Tabela 2 (4).

Po priporočilih Evropskega združenja za cistično fibrozo (ECFS, European Cystic Fibrosis Society) iz leta 2018 je trajanje antibiotičnega

zdravljenja 14 dni (14). Po podatkih iz CFFC centrov (CF Foundation Care Center network) je povprečno trajanje antibiotičnega zdravljenja od 12 do 13 dni (6). Novejša priporočila pa so na podlagi podatkov iz multicentrične randomizirane raziskave STOP2 (Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations 2), v katero so vključili 982 bolnikov. Trajanje antibiotičnega zdravljenja so ocenili po 7 do 10 dneh na podlagi FEV1 in simptomov. Če so se simptomi in FEV1 hitro izboljšali, so priporočali trajanje antibiotičnega zdravljenja 10 dni, pri počasnejšem izboljšanju pa 14 dni (20).

Prevalenca večkratno odpornega PA (angl. multi-drug-resistant, MDR-PA, definiran kot odpornost bakterije proti antibiotiku iz treh ali več razredov) se je znižala iz 4,2 % v letu 2020 na 3,5 % v letu 2021. Zaradi kumulativne izpostavljenosti antibiotični terapiji je največji delež pri starejših mladostnikih in odraslih. Med ljudmi s CF, pri katerih so izolirali PA, pa je delež večkratno odpornega PA 12,3 % (6). Večkratno odporni PA postajajo vedno večji javno zdravstveni problem pri bolnikih s CF (13). Pri okužbi z MDR PA na podlagi antibiograma izberemo antibiotično zdravljenje s kolistinom ali ceftazidim/avibaktam ali ceftolozan/tazobaktam ali cefiderokol (18).

Staphylococcus aureus

Po podatkih iz letnega poročila registra bolnikov s CF iz leta 2021 je bil *Staphylococcus aureus*, občutljiv na meticilin (MSSA), izoliran v izmečku pri 51,7 % ljudi s CF. Prevalenca je najvišja pri mlajših od 15 let (6). MSSA so po Gramu pozitivni koki v skupini. Novorojenčki se v 70% kolonizirajo v prvih dneh po rojstvu, nato se s starostjo delež znižuje. 30% zdravih mladostnikov in odraslih je asimptomatskih nosilcev v nosu in/ali orofarinksu. Bolniki s CF so zaradi okvarjene lokalne obrambe in anaerobnih pogojev v dihalih pogostejše nosilci MSSA (21). Kolonizacija z MSSA pri bolnikih povzroči pljučna poslabšanja, vnetje v pljučih, slabšo prehranjenost in upad pljučne funkcije (13,21). V Združenem kraljestvu so uvedli profilakso s protistafilokoknim penicilinom. Podatki iz novejših raziskav pa niso potrdili razlike med zdravljenimi in nezdravljenimi otroci glede pljučne funkcije, prehranjenosti, bolnišničnem in antibiotičnem zdravljenju. Otroci, ki so prejeli

profilakso, so imeli tudi povečano tveganje za kolonizacijo s PA. Ameriška priporočila ne priporočajo protistafilokokne profilakse (21). Pri blagem pljučnem poslabšanju na podlagi antibiograma izberemo peroralno antibiotično zdravljenje s flukloksacilinom, trimetoprim/sulfametoksazol, doksiciklin ali amoksicilin s klavulansko kislino. Pri težjem poslabšanju je potrebno parenteralno zdravljenje s flukloksacilinom (1, 10).

Po podatkih iz letnega poročila registra bolnikov s CF iz leta 2021 je delež proti meticilinu odpornem *Staphylococcus aureus*, (MRSA), 20 % pri bolnikih starih od 10 do 20 let (6). Pri bolnikih z MRSA okužbo je za 43 % hitrejši upad pljučne funkcije kot pri bolnikih, ki niso kolonizirani z MRSA. Bolniki pogosteje potrebujejo bolnišnično in antibiotično zdravljenje, povišana je tudi smrtnost. Po eradicaciji MRSA iz dihal se je tveganje za smrt povrnilo na raven kot je pri bolnikih z MSSA (21). Vzrok za kolonizacijo z MRSA je več dejavnikov kot so oskrba bolnikov v centrih z visoko prevalenco MRSA, insuficienca funkcije pankreasa, sladkorna bolezen in bolnišnično zdravljenje (21). Najpomembnejši dejavnik pa je, da je patogen sposoben razviti mehanizme, ki so odporni na antibiotike in gostiteljev imunski odziv. Zaradi mutacij v genih za metabolizem se razvijejo majhne kolonije (angl. small- colony variants of SA), ki perzistirajo v gostiteljevih celicah, in so odgovorne za odpornost na antibiotike in sočasno okužbo s PA. Razvijejo se zaradi predhodnega antibiotičnega zdravljenja s TMP/SMX in aminoglikozidi. MRSA tvori tudi biofilm in raste v anaerobnih pogojih (21). Zato so vsi ukrepi usmerjeni v zgodnjo eradicacijo. Opravljeno je bilo več kliničnih raziskav, vendar pridobljeni podatki ne zadoščajo za uporabo teh protokolov, nekateri so tudi preveč zapleteni za bolnika (21). Prva randomizirana raziskava STAR-too protocol (dva tedna TMP/SMX in rifampin ter dekolonizacija pet dni (grgranje s klorheksidinom, umivanje z antiseptikom in mupirocin za nos) je pokazala, da so po 28 dneh MRSA negativni v 82% in le 26 % v kontrolni skupini. Sedaj poteka novejša raziskava STAR-ter, ki bo podala priporočila glede eradicacije MRSA (22). Pri zdravljenju blagih pljučnih poslabšanj izberemo TMP/SMX ali doksiciklin peroralno. Pri težjem poslabšanju izberemo intravenski antibiotik vankomicin ali linezolid ali ceftarolin (10, 21). Vankomicin slabo prehaja v pljuča in

biofilm (21). Odmerki in intervali so prikazani v Tabela 2 (4). Vankomicin je nefrotoksičen, zato priporočajo merjenje serumskih koncentracij (najmanjša serumska koncentracija tik pred novim odmerkom (trough) je 15-20 mikrog/ml) (21, 23). Linezolid uporabljamo za peroralno in intravensko aplikacijo v odmerku 600 mg dvakrat dnevno. Pri MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) $\geq 2 \mu\text{g} / \text{ml}$ pa priporočajo trikrat dnevno (21). Linezolid zavira kostni mozeg, kar se izrazi pri zdravljenju, ki traja več kot 10 dni. Ob hkratni uporabi inhibitorjev ponovnega privzema serotonina lahko povzroči serotoniniski sindrom. Opisani so tudi primeri periferne in optične nevropatije, ki sta najbolj izraženi pri zdravljenju več kot 28 dni, in laktacidoze (23). Enako učinkovit in varen kot vankomicin je tudi intravenski ceftarolin (cefalosporin 5. generacije) v odmerku 600 mg trikrat dnevno (24).

Pogosto so sočasne okužbe s SA in PA (21). Pri bolnikih, kjer v sputumu izoliramo MSSA in PA izberemo kombinacijo protipseudomonasnega betalaktamskega antibiotika in tobramicina (Tabela 1) (4).

Zaradi pogoste uporabe protipseudomonasnih antibiotikov in upada pljučne funkcije narašča tudi prevalenca oportunističnih mikroorganizmov kot so *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* in *Burkholderia cepacia* (13).

Redkejši povzročitelji okužb

Burkholderia cepacia kompleks (BCC) je skupina po Gramu negativnih aerobnih bakterij, ki ima vsaj 20 sevov. Prisotne so v zemlji in vlažnih okoljih. Pri imunsko oslabljenih bolnikih povzročajo bolnišnične okužbe. So pomembni oportunistični patogeni pri bolnikih s CF in kronično okužbo pljuč (13). Najpogostejša seva pri CF sta *B. cenocepacia* in *B. multivorans*. Okužba povzroča hiter upad pljučne funkcije, nekrotizantno pljučnico, sepso in visoko smrtnost. Zaradi slabega izhoda bolniki z okužbo s *B. cenocepacia* niso primerni kandidati za presaditev pljuč. Intrinzično so odporne na peniciline, cefalosporine in aminoglikozide. Zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov še vedno ni priporočil za eradikacijo (13). Antibiotično zdravljenje izberemo na podlagi in vitro rezultatov in antibiograma. Priporočajo meropenem, TMP/SMX,

aztreonam ali doksiciklin (4,10,13). Pri težjem poslabšanju priporočajo kombinacijo dveh antibiotikov (4).

Achromobacter species so po Gramu negativne bakterije. Je oportunističen patogen, ki je prisoten v vlažnem okolju, na rastlinah in v bolnišnicah. Najpomembnejša seva sta *A. xylosoxidans* in *A. faecalis* (13). Kronična okužba z *A. xylosoxidans* pri CF povzroča pomemben upad pljučne funkcije, pogosta so pljučna poslabšanja in bolnišnično zdravljenje (13). Za eradikacijo izberemo inhalacijske antibiotike (ceftazidim, kolistin, tobramicin) (15). Priporočajo antibiotično zdravljenje s TMP/SMX, ceftazidim, meropenem, imipenem, piperacilin (4,13).

Stenotrophomonas maltophilia (SM) je po Gramu negativen bacil, ki je v naravi prisoten v vodi. Prevalenca okužb s SM v ZDA je 6,3 % in v Kanadi 14 %. Dejavniki tveganja za okužbo je protipseudomonasno antibiotično zdravljenje (25). Po podatkih iz epidemioloških raziskav so bolniki starejši, imajo večji upad pljučne funkcije, pogosteje so imeli sočasno okužbo s PA in BCC. Glede vpliva na preživetje si podatki nasprotujejo. Do sedaj še ni jasno ali se okužba s SM razvije zaradi napredovale okvare pljuč ali pa povzroča napredovanje bolezni. Antibiotično zdravljenje priporočajo pri pljučnem poslabšanju (25). Antibiotik 1. izbora je TMP/SMX, učinkoviti so tudi fluorokinoloni, tigeciklin in minociklin, ki pa ni registriran v Sloveniji in ga bolniki nabavijo v tujini, kadar jim ga predpišemo (4,26). Pri težjem poslabšanju priporočajo kombinacijo dveh antibiotikov (4).

Netuberkulozne mikobakterije

Po priporočilih Združenja za CF in ECFS je potrebno letno spremljanje prisotnosti NTM v sputumu. Poleg tega pa priporočajo spremljanje tudi pred uvedbo azitromicina, po 6 mesecih, in nato letno. Delež okužb z NTM se znižuje, iz 13,9 %, v letu 2019, na 9,6 % v letu 2021 (6). Delež pozitivnih kultur narašča do 20. leta starosti, nato doseže plato vse do 60. leta starosti. Najpogosteje sta izolirani *Mycobacterium avium* kompleks in *M. abscessus/M. chelonae* (6). *M. abscessus* kompleks (MAC) povezujejo z upadom pljučne funkcije pri bolnikih s CF, pogosteje potrebujejo presaditev pljuč in višja je smrtnost. Bolniki kolonizirani z

MAC po presaditvi razvijejo invazivno okužbo (25). Ameriško združenje za CF in ECFS sta pripravila priporočila za obravnavo bolnikov z NTM pri bolnikih s CF, ki so prosto dostopna na spletu (27). Podatki iz prve klinične raziskave so pokazali, da se je po uvedbi zdravljenja s CFTR zmanjšalo tveganje za okužbo z NTM (28).

Aspergillus fumigatus

Najpogostejše izolirana plesen iz sputuma pri CF je *Aspergillus fumigatus* (AF), s prevalenco do 78 %, pogostejše pri odraslih. AF je prisoten v naravi (25). Vzroki za kolonizacijo z AF so okvarjeno mukociliarno čiščenje, oslabljen prirojen in pridobljen imunski odziv. Dejavniki tveganja za kolonizacijo so tudi makrolidi, inhalacijski antibiotiki in inhalacijski kortikosteroidi (25,29). V nekaterih raziskavah so dokazali, da asimptomatski bolniki ne potrebujejo antimikotika (25,29). Bolniki z AF imajo slabšo kakovost življenja, pogostejše potrebujejo bolnišnično zdravljenje. Bolniki s sočasno okužbo s PA imajo pogostejše pljučna poslabšanja in upad pljučne funkcije. Po presaditvi pljuč je povečano tveganje za invazivno aspergilozo (25). AF povzroča okužbe kot je aspergilusni bronhitis in alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo (ABPA). ABPA je preobčutljivostna reakcija, ki je povezana z upadom pljučne funkcije (29). Priporočajo zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov in posakonazol 6 do 12 tednov. Potrebno je merjenje serumskih koncentracij posakonazola, ciljna vrednost je 1-5 mg/l (1).

ZAKLJUČEK

Po odkritju in uvedbi modulatorjev CFTR v zdravljenje večine ljudi s CF se je pogostnost okužb pljuč pomembno zmanjšala. Zaradi podaljšane življenjske dobe in posledičnega poraščanja števila odraslih s CF pa še vedno ostajajo pomembne. Ker bo odraslih s CF vedno več, se bomo s tem izzivom srečevali na vseh ravneh zdravstva. Bolniki v akutnih zagonih bodo potrebovali obravnavo v urgentnih ambulantah in pri pulmologih na sekundarni ravni. Za uspešno zdravljenje okužb je potrebno poznati tako povzročitelje okužbe pljuč (ki so pri ljudeh s CF specifični) kot načine zdravljenja. Sheme antibiotičnega zdravljenja so

za zdravljenje akutnih okužb specifične tako zaradi povzročiteljev kot zaradi drugačne presnove antibiotikov pri ljudeh s CF. Specifično je zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki, ki jih uspešno uporabljamo tudi za obvladovanje kolonizacije dihal predvsem s PA. Ob neustrezni uporabi antibiotikov zdravljenje ni/je manj učinkovito, sočasno pa se povečuje tveganje za razvoj večkratno odpornih bakterij. Zato je za uspešno zdravljenje okužb pri ljudeh s CF in sočasno preprečevanje poraščanja večkratno odpornih bakterij pomembno sodelovanje pulmologov in infektologov. Zaenkrat obravnava teh bolnikov sodi primarno v terciarne centre, ob tem pa vedno bolj pomembno postaja sodelovanje med sekundarnim in terciarnim nivojem in poznavanje te problematike tudi na sekundarni ravni pri področnih pulmologih.

TABELA 1. Kombinacije antibiotikov za posamezne vrste bakterij in skupine izoliranih bakterij (4).

Bakterija	Antibiotik Izbor 1	Antibiotik Izbor 2	Antibiotik Izbor 3
Staph. aureus MSSA	Cefazolin	TMP/SMX	Doksiciklin Minociklin ²
MRSA	TMP/SMX	Doksiciklin ali Minociklin ²	Vankomicin ali linezolid
Haemophilus influenzae	Amoksicilin ali ampicilin (nima beta- laktamaz)	Amoksicilin/klavulanska kislina ali Ampicilin/sulbaktam	Cetriakson
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim in Tobramicin	Cefepim in Tobramicin	Meropenem in Tobramicin
Stenotrophomonas maltophilia ¹	TMP/SMX	Minociklin ² ali Doksiciklin	Levofloksacin

Achromobacter xylosoxidans	Ceftazidim	TMP/SMX	Doksiciklin ali Minociklin ²
Burkholderia cepacia kompleks ¹	TMP/SMX	Minociklin ² ali Doksiciklin	Levofloksacin
MSSA + P. aeruginosa	Cefepim in Tobramicin	Cefazolin in Ceftazidim in Tobramicin	Meropenem in Tobramicin
MRSA + P. aeruginosa	TMP/SMX in Ceftazidim in Tobramicin	Doksiciklin (Minociklin ²) in Cefepim in Tobramicin	Vankomicin ali Linezolid in Meropenem in Tobramicin
S. maltophilia + P. aeruginosa	TMP/SMX in Ceftazidim in Tobramicin	Minociklin ² ali Doksiciklin in Cefepim in Tobramicin	Levofloksacin in Meropenem in Tobramicin

MSSA- na meticilin občutljiv Staphylococcus aureus; MRSA- proti meticilinu odporen Staphylococcus aureus, TMP/SMX: Trimetoprim/sulfametoksazol; 1: 2 antibiotika pri težjem poslabšanju; 2: Minociklin ni registriran v Sloveniji

TABELA 2. Priporočeni odmerki in interval antibiotikov za odrasle (4).

Antibiotik (po/iv)	Odmerki in interval	Največji odmerek (mg)
Amoksisilin (po)	30 mg/kg/8 ur	2000
Ampicilin (iv)	50 mg/kg/6 ur	2000
Amoksisilin/klavulanska kislina (po)	2000 mg/12 ur	2000
Ampicilin/sulbaktam (iv)	50 mg ampicilina/kg/6 ur	2000
Cefazolin (iv)	50 mg/kg/6-8 ur	2000
Cefepim (iv)	50 mg/kg/6-8 ur	2000
Ceftazidim (iv)	50 mg/kg/6 ur	2000
Cetriakson (iv)	50 mg/kg/12 ur	2000
Doksiciklin (po)	100 mg/12 ur	100

Levofloksacin (iv/po)	500-750 mg/12-24 ur	750
Linezolid (iv/po)	600 mg/8 ur	600
Meropenem (iv)	40 mg/kg/8 ur	2000
Minociklin (iv/po) ¹	Iv: 200 mg, nato 100 mg/12 ur Po: 100 mg/12 ur	200 100
Piperacilin/tazobaktam (iv)	100-150 mg piperacilina/kg /6 ur	4000 mg piperacilina
Trimetoprim/sulfametoksazol (iv/po)	160-320 mg trimetoprima/8 ur	320 mg trimetoprima
Tobramicin (iv)	10-12 mg/kg/24 ur	Glede na serumsko koncentracijo
Vankomicin (iv)	15 mg/kg/8-12 ur	Glede na serumsko koncentracijo

iv: intravensko, po: peroralno; 1: Minociklin ni registriran v Sloveniji

LITERATURA

1. Priročnik za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo 2. izdaja. Krivec U, Praprotnik M, Breclj J. UKC Ljubljana, Pediatrična klinika, Služba za pljučne bolezni; 2022.
2. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. *The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery.* Genes (Basel). 2020 May 26;11(6):589.
3. Cogen JD, Nichols DP, Goss CH, Somayaji R. *Drugs, drugs, drugs: current treatment paradigms in cystic fibrosis airway infections.* JPIDS. 2022;11(S2):S32-9.
4. Lloyd EC, Cogen JD, Maples H, Bell SC, Saiman L. *Antimicrobial stewardship in cystic fibrosis.* JPIDS. 2022;11(S2):S53-61.
5. Praprotnik M, Kotnik Pirš A, Salobir B, Oštir M, Turel M, Krivec U. *Novosti v obravnavi pljučne bolezni pri otrocih in mladostnikih s cistično fibrozo.* Zdrav Vestnik. 2015;84:43-52.
6. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2021 Annual Data Report.* Bethesda, Maryland. Dosegljivo na: www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf.
7. Harvey C, Weldon S, Elborn S, Downey DG, Taggart C. *The effect of CFTR modulators on airway infection in cystic fibrosis.* Int J Mol Sci. 2022;23:3513.
8. Miller AC, Harris LM, Cavanaugh JE, Alaiwa MA, Stoltz DA, Hornick DB, et al. *The rapid reduction of infection-related visits and antibiotic use among people*

- with cystic fibrosis after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. *CID*. 2022;75:1115-1122.
9. Muilwijk D, Zomer-van Ommen DD, Gulmans VAM, Eijkemans MJC, van der Ent CK. Long-term effectiveness of dual CFTR modulator treatment of cystic fibrosis. *ERJ Open Res*. 2022;8:00204-2022.
 10. Simon RH. Cystic fibrosis: treatment of acute pulmonary exacerbations. Dosegljivo na [https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-of-acute-pulmonary-exacerbations/print?search=20syn&selected Title=1-86](https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-of-acute-pulmonary-exacerbations/print?search=20syn&selected+Title=1-86).
 11. Klešnik M, Stalowsky Poglajen B. Okužbe z bakterijsko vrsto *Pseudomonas aeruginosa*. In: Tomažič J, Strle F, editors. *Infekcijske bolezni*. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, SZD; 2017. p. 624-26.
 12. Sahli C, Moya SE, Lomas JS, Gravier-Pelletier C, Briandet R, Hemadi M. Recent advances in nanotechnology for eradicating bacterial biofilm. *Theranostics*. 2022;12(5):2385-6.
 13. Perikleous EP, Gkentzi D, Bertzouanis A, Paraskakis E, Sovtic A, Fouzas S. Antibiotic resistance in patients with cystic fibrosis: past, present, and future. *Antibiotics*. 2023;12:217.
 14. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17:153-78.
 15. Taccetti G, Francalanci M, Pizzamiglio G, Messori B, Carnovale V, Cimino G, et al. *Antibiotics*. 2021;10:338.
 16. Sun J, Li Y. Long-term, low-dose macrolide antibiotic treatment in pediatric chronic airway diseases. *Pediatric Research*. 2021
 17. Badovinac M, Nadrah K, Harlander M. Vloga makrolidnih antibiotikov pri zdravljenju kroničnih pljučnih bolezni. *Zdrav Vestn*. 2020;89(7-8):446-57.
 18. Moreno RMG, Garcia-Clemente M, Diab-Caceres L, Martinez-Vergara A, Martinez-Garcia MA, Gomez-Punter R. Treatment of pulmonary disease of cystic fibrosis: a comprehensive review. *Antibiotics*. 2021;10(5):486.
 19. Castagnola E, Cangemi G, Mesini A, Castellani C, Martelli A, Cattaneo D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in cystic fibrosis: a narrative review. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;58:106381.
 20. Goss CH, Heltshe SL, West NE, Skalland M, Sanders DB, Jain R, et al. A randomized clinical trial of antimicrobial duration for cystic fibrosis pulmonary exacerbation treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1295-1305.
 21. Esposito S, Pennoni G, Mencarini V, Palladino N, Peccini L, Principi N. Antimicrobial treatment of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:849.
 22. Cunningham F, Caldwell E, Mayer-Hamblett N, Goss CH, Muhlebach MS. Eradication of early MRSA infection in cystic fibrosis: a novel study design for the STAR-ter trial. *ERJ Open Res*. 2022;8:00190-2022.

23. Beović B, Nadrah K. Protibakterijska zdravila. In: Tomažič J, Strle F, editors. *Infekcijske bolezni*. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, SZD; 2017. p. 48-67.
24. Esquivel MD, Monogue ML, Smith GS, Finklea JD, Sanders JM. Ceftaroline versus vancomycin for treatment of acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis in adults. *JGAR*. 2022;28:67-70.
25. Blanchard AC, Waters V. Opportunistic pathogens in cystic fibrosis: epidemiology and pathogenesis of lung infection. *JPIDS*. 2022;XX(XX):1-10.
26. Mojica MF, Humphries R, Lipuma JJ, Mathers AJ, Rao GG, Shelburne SA, et al. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. *JAC Antimicrob Resist*. DOI.org/10.1093/jacamr/dlac040.
27. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley LC, Herrmann JL, Nick JA, et al. US cystic fibrosis foundation and European cystic fibrosis society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71:i1-i22.
28. Ricotta EE, Prevots DR, Olivier KN. CTR modulator use and risk of nontuberculous mycobacteria positivity in cystic fibrosis, 2011-2018. *ERJ Open Res*. 2022;8:00724-2021.
29. Blomquist A, Inghammar M, Shakirchi MA, , Ericson P, Krantz C, Svedberg M, et al. Persistent *Aspergillus fumigatus* infection in cystic fibrosis: impact on lung function and role of treatment of asymptomatic colonization-a registry-based case-control study. *BMP Pulmonary Medicine*. 2022;22:263.

*Satelitsko predavanje Chiesi.

INHALACIJSKO ZDRAVLJENJE OKUŽBE BRONHIEKTAZIJ S P. AERUGINOSA BREZ ZNANE CISTIČNE FIBROZA – PRIKAZ PRIMERA

Martina Pezdirc¹, Barbara Salobir^{1,2}

*1. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Univerzitetni klinični center
Ljubljana*

2. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

UVOD

Inhalacijska antibiotična terapija je že vrsto let uveljavljen in učinkovit način obvladovanja kronične kolonizacije bronhiektazij predvsem z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* (PA) pri bolnikih s cistično fibrozo (CF); z inhalacijsko antibiotično terapijo lahko dosežemo tudi eradikacijo bakterij iz bronhiektazij ob prvi okužbi s PA, če jo ugotovimo ob rednih pregledih pravočasno, ko klinično še ni pomembna in PA še ni zaslužen (1). Inhalacijsko zdravljenje ima v teh primerih številne prednosti pred peroralnim načinom. Deluje neposredno na mestih okužbe oz. kolonizacije, kjer se doseže zaželena koncentracije zdravila ne da bi imela pomemben sistemski vpliv in sprožila stranske učinke, interakcije z drugimi zdravili, ki jih bolnik potrebuje. Hkrati je tudi razvoj rezistence manjši kot pri intravenski ali peroralni uporabi (1). Po analogiji zdravljenja bolnikov s CF se lahko inhalacijska terapija v posameznih primerih uporablja tudi pri bolnikih, ki imajo bronhiektazije zaradi drugih razlogov kot je CF (ne-CF bronhiektazije) in so kolonizirani s PA (2, 3). Vendar pa so dokazi za ta način zdravljenja tukaj manj dorečeni, kot pri CF. Morda se bo v prihodnosti na podlagi novih raziskav izkazalo, da bodo inhalacijski antibiotiki dobrodošla novost ne samo pri ne-CF bronhiektazijah ampak tudi drugih pljučnih boleznih (4). Zaenkrat pa njihova uporaba pri okužbah dihal razen pri bolnikih s CF ni splošno priporočena in večina inhalacijskih antibiotikov za to indikacijo (še) nima indikacije. Kljub temu pa v zadnjih priporočilih ERS za obravnavo bronhiektazij že priporočajo, da je zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki smiselno pri tistih bolnikih z ne-CF bronhiektazijami, ki so kolonizirani s PA in so imeli v predhodnem letu več kot tri poslabšanja kljub optimizaciji

ostale terapije za obvladovanje zagonov vnetja v bronhiektazijah, uvajanje tovrstnega zdravljenja mora biti po individualni presoji na terciarni ravni, dokler ne bo trdnjših dokazov za njihovo uporabo (3).

PRIKAZ PRIMERA

V prispevku prikazujemo primer bolnice z ne-CF bronhiektazijami, pri kateri smo potrdili okužbo s PA ter po neuspešnih predhodnih zdravljenjih in dodatnem pojavu življenjsko ogrožajočih hemoptiz uspešno uvedli inhalacijsko zdravljenje.

Prikaz bolnice. 74 – letna bolnica z znanimi ne-CF bronhiektazijami (CF izključena z genetskim testiranjem) je bila v avgustu 2021 premeščena iz Splošne bolnišnice Jesenice na Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergologijo Ljubljana za nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje hemoptiz.

V zadnjem letu pred tem je bila trikrat zdravljena s ciprofloksacinom zaradi zagona vnetja v bronhiektazijah s PA. Pred tem kolonizacija s PA ni bila znana. Zadnjih nekaj mesecev pred sprejemom je že imela občasno krvavkast sputum. Bila je na antikoagulacijskem zdravljenju z dabigatranom zaradi kronične atrijske fibrilacije, v preteklosti je utrpela NSTEMI ter dvakrat cerebrovaskularni infarkt. Od dejavnikov tveganja za aterosklerozo je imela arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo, nikoli ni kadila.

Razlog za sedanjo bolnišnično obravnavo je bil, da je izkašljala večjo količino krvi (1.5 dL), ob tem jo je zbadalo v prsnem košu, sililo jo je na bruhanje, težko je dihala in potrebovala dodatek kisika vdihanemu zraku. Vročine ni imela. Sprejeta je bila v SB Jesenice, kjer je CT prsnega koša pokazal krvavitev v predelu levega zgornjega pljučnega režnja ter pridružene sveže vnetne infiltrate. Prehodno je bila ukinjena antikoagulacijska terapija, traneksamična kislina zaradi visokega tveganja za kardioembolične dogodke ni bila uvedena. Uveden je bil amoksisicilin s klavulansko kislino. Zaradi potrebe po embolizaciji krvaveče arterije je bila premeščena v UKC Ljubljana. Takoj po sprejemu je bila opravljena bronhoskopija, ki je potrdila krvavitev iz lingule. Narejen je bil tudi UZ srca, ki je pokazal znake pljučne hipertenzije z normalnim iztisnim deležem in zmerno diastolično disfunkcijo levega prekata.

Po predstavitvi bolnice na radiološkem konziliju je bil narejen poskus embolizacije leve bronhialne arterije oz. njenih patološko razraščanih vej, ki so bile vir krvavitve. Ob posegu je prišlo do iatrogene disekcije in tromboze arterije. Po posegu se hemoptize niso več ponovile. Dva dni pred posegom je bolnica imela simptome tranzitne ishemične atake, CT glave ni pokazal svežih sprememb. Omenjeni dogodek smo pripisali prehodni ukinitvi antikoagulacijskega zdravljenja z dabigatranom.

Iz sputuma ter izpirka bronha, odvzetega ob sprejemu, je porastel PA, občutljiv na vse testirane antibiotike. Uvedli smo intravensko zdravljenje v visokem odmerku s piperacilin/tazobaktamom, v skupnem trajanju 14 dni. Po embolizaciji in usmerjenem zdravljenju okužbe s PA, hemoptiz ni več navajala. Na konziliju za antikoagulacijsko zdravljenje smo se zaradi visokega tveganja za kardioembolične dogodke odločili za ponovno uvedbo antikoagulacijskega zdravljenja, zaradi povečanega tveganja za krvavitve v nizko terapevtskih odmerkih. Predvideno je bilo zapiranje avrikule.

Po treh tednih hospitalizacije je bila odpuščena v domačo oskrbo z znižanim odmerkom dabigatrana ter z azitromicinom za preprečevanje zasluzitve PA. Ob pregledu prvi in drugi mesec dni po odpustu je navajala sicer dobro počutje, hemoptiz ni imela, je pa navajala še vedno obilno izkašljevanje zelenkasto - rjavega sputuma, zdelo se ji je, da se stanje slabša. Iz sputuma je bil še vedno izoliran PA, dobro občutljiv na vse testirane antibiotike, na novo pa smo izolirali še *Aspergillus niger* in *Aspergillus fumigatus*, prisotna je bila difuzna rast.

Bolnica je izpolnjevala kriterije za uvedbo inhalacijske antibiotične terapije po shemi zdravljenja bolnikov s cistično fibrozo, on/off režim (4 tedni zdravljenje, nato 4 tedne premor) s katero smo v letu dni dosegli eradikacijo PA iz sputuma. Sprva smo se odločili za uvedbo inhalacijskega levofloksacina (Quinsair, Chisei), ki ne povzroča bronhospazmov (ki bi lahko sprožili hemoptize) tako kot tobramicin in med stranskimi učinki nima hemoptiz, tako kot aztreonam. Vendar smo ga morali zaradi razvoja rezistence po pol leta zamenjati. Inhalacijskega tobramicina (Bramitob, Chisei) ni prenašala – sprožil je bronhospazme s kašljem in dispneo, kljub uporabi bronhodilatatorja tik pred uporabo, zato

smo ji uvedli inhalacijski aztreonam (Cayston, Gilead), ki ga je dobro prenašala, hemoptiz ni sprožil. Prišlo je do eradikacije PA, v zadnjih dveh sputumih PA ni bil več izoliran.

Na začetku je zaradi aspergilusnega bronhitisa 14 dni prejela tudi peroralni vorikonazol, po katerem plesni do sedaj niso bile več izolirane.

V vmesnem obdobju je opravila tudi perkutano zapiranje avrikule levega preddvora z žilnim zapiralom, ki pa je bilo delno uspešno. Po posegu je namreč prišlo do dislokacije zapirala in ponovno utrpela kardioembolični dogodek, zato ji je bilo ponovno uvedeno antikoagulacijsko zdravljenje z dabigatranom v zmanjšanem odmerku, ob sočasnem antiagregacijskem zdravljenju. Kljub temu se hemoptize niso več ponovile.

Bolnica je tako leto in pol od akutnega življenjskoogrožajočega dogodka stabilna, brez hemoptiz, kardioemboličnih dogovskov, s strani dihal je sta je umirjeno, PA v sputumu ni več izoliran. Sedaj ostaja odprto vprašanje, kako dolgo še nadaljevati z inhalacijsko antibitično terapijo, saj glede tega zaenkrat še ni veliko raziskav niti trdnih priporočil.

ZAKLJUČEK

Predstavitev primera potrjuje predpostavko, delno že podprto z dokazi, da je inhalacijska antibitična terapija za obvladovanje zagonov vnetja v bronhiektazijah pri bolnikih z ne-CF bronhiektazijami, ki imajo novo ugotovljeno kolonizacijo s PA lahko zelo učinkovita. Privede lahko do izboljšanja in celo eradikacije; povezana pa je tudi z zapleti/neprenašanjem in razvojem rezistence (2, 3). Dokler ne bo trdnih dokazov, kdaj njihova učinkovitost presega zaplete zdravljenja, predvsem pa možnost razvoja rezistence je zato potrebna individualna presoja o uvedbi tovrstnega zdravljenja, vedno v posvetu s terciarno ustanovo.

LITERATURA

1. Møller R, Pressler T, Qvist T. *Antimicrobial Strategies for Cystic Fibrosis*. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023 Apr;44(2):297-306.
2. Imam JS, Duarte AG. *Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer*. *Respir Med*. 2020 May;166:105940.
3. Riveiro V, Casal A, Abelleira R, Valdés L. *Advances in inhaled antibiotics for management of respiratory tract infections*. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 May 1;29(3):160-167.
4. Dhand R. *The Rationale and Evidence for Use of Inhaled Antibiotics to Control Pseudomonas aeruginosa Infection in Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2018 Jun;31(3):121-138.:
5. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis*. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3):1700629..

PRIKAZ PRIMERA: BOLNIK S CISTIČNO FIBROZO

Blaz Vinter. Oddelek za pljučne bolezni, UKC Maribor

Predstavil bom primer takrat 36-letnega pacienta z obsežnimi obojestranskimi bronhiektazijami, ki smo mu po opravljeni obsežni diagnostiki, odkrili heterozigotno obliko cistične fibroze.

Cistična fibroza (CF) je avtosomno recesivna bolezen, kjer zaradi okvare kloridnih kanalov pride do povečane viskoznosti sluzi pankreasa, kože, pljučnih žlez, epitela prebavnega trakta in spolovil. V Sloveniji je okoli 30 odraslih bolnikov s CF, najbolj klinično izražena oblika je ob sočasni mutaciji delta F508 obeh alelov na kromosomu 7 (1).

Bolezen se v homozigotni obliki pokaže takoj po rojstvu, v nehomozigotni obliki pa lahko šele v adolescenci ali srednjih letih življenja (1).

Pri približno 20 % bolnikov se bolezen pokaže takoj po rojstvu s črevesno obstrukcijo, pri večini pa kasneje v otroštvu s pogostimi bronhitisi in pljučnicami, razvijejo se bronhiektazije. Fiziološka toaleta dihal je zaradi viskoznosti onemogočena, pride do kolonizacije s stafilkoki, pseudomonasom ali netuberkuloznimi mikobakterijami. Vsak zagon vnetja v bronhiektazijah dodatno okvarja dihalne poti in dihalna odpoved je najpogostejše tudi razlog smrti. Pri nekaterih se razvije alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (1, 2).

Na CF v odrasli dobi posumimo ob bilateralnih bronhiektazijah, motnjami prebave in betičastimi prsti. Težka je postavitve diagnoze pri odraslem z nehomozigotno obliko bolezni in manifestacijami le v enem ali dveh organskih sistemih. Določitev koncentracije klorida v znoju je specifičen, vendar neobčutljiv test, diagnozo zanesljivo potrdimo z genetsko analizo.

Pri zdravljenju bolnikov je zelo pomembna pravilna in zadosti pogosta fizioterapija in drenaža bronhialnega sekreta, zdravila pomagajo redčiti sluz v dihalih, nadomestki prebavnih encimov pri eksokrini disfunkciji trebušne slinavke pa izboljšajo prebavo (1, 2).

Vsak zagon bakterijskega vnetja v bronhiektazijah zahteva energično zdravljenje, večinoma z dvotirno antibiotično terapijo in spremljanjem antibiogramov za preprečevanja razvoja rezistence. Sterilnosti dihal po navadi ne uspemo več doseči, pozorni moramo biti že na slabše počutje, povečanje količine izmečka, večjo utrujenostjo ipd., kar nam govori za poslabšanje stanja. Nekateri bolniki v toku bolezni razvijejo bronhialno preodzivnost, ki jo zdravimo z inhalacijskimi bronhodilatatorji. Pomembna je trikrat dnevna fizioterapija, združena z inhalacijami fiziološke raztopine preko nebulizatorja. Bronhialno sluz lahko redčimo tudi z inhalacijami 4,5 % NaCl in rekombinantne DNaze, encima, ki cepi dolge verige viskoznih nukleinskih kislin, sproščenih iz jeder propadlih levkocitov. Včasih podaljšamo obdobje med poslabšanji tudi z inhalacijskimi antibiotiki, vendar le pri bolnikih, ki imajo pljuča kolonizirana s pseudomonasom, občutljivim zanj (1, 2).

Ko se pojavi dihalno popuščanje, uvedemo trajno zdravljenje s kisikom, v napreduvali fazi pa pride v poštev presaditev pljuč. Preživetje bolnikov se že približuje 40. letu starosti, skoraj polovica bolnikov pa jih danes živi že prek pubertete v odraslo dobo. (1)

LITERATURA

1. Košnik M, Štajer D et al. *Cistična fibroza: Interna medicina*, 5. izdaja, Ljubljana: Medicinska fakulteta; Slovensko zdravniško društvo; Buča, 2018.
2. Ratjen F, Doring G. *Cystic fibrosis*. *Lancet* 2003; 361:681.

SODELOVALNOST BOLNIKA PRI ZDRAVLJENJU

Bernarda Logar Zakrajšek.

Kronične nenalezljive bolezni, kamor uvrščamo tudi kronične bolezni dihal, sodijo med vodilne vzroke smrti. Zaradi dolgotrajnega poteka in pogoste hude prizadetosti pomembno vplivajo na bolnikovo telesno, duševno in socialno funkcioniranje, njegovo kakovost življenja, povzročajo pa tudi veliko ekonomsko in družbeno breme.

Za kronične bolnike je pomembno, da svojo bolezen poznajo, dobro uravnavajo in na ta način preprečujejo soobolevnost in prezgodnjo smrt. Prav bolnikova sodelovalnost pri zdravljenju je eden od ključnih dejavnikov izidov zdravljenja.

Poimenovanje in razumevanje bolnikove sodelovalnosti se je z leti spreminjalo skladno z razvojem modelov zdravstvene oskrbe in značilnostmi odnosa med bolnikom in zdravstvenim osebjem. Sprva so pod pojmom bolnikove »kompliančnosti« ocenjevali obseg, do katerega je bolnik sledil navodilom zdravstvenega osebja pri jemanju zdravil. Kompliančnost predvideva bolnika kot pasivnega prejemnika navodil zdravljenja, ki bi jih moral upoštevati. Nizka (slaba) kompliančnost je bila razumljena kot nasprotovanje navodilom zdravnika. Z boljšim razumevanjem dejavnikov, ki vplivajo na sodelovanost pri zdravljenju, so se razvili modeli zdravljenja, v katerih so prepoznavali bolnikovo aktivnejšo vlogo. Ob tem je pojem kompliančnosti nadomestil pojem adherence, ki ga je WHO opredelil kot obseg do katerega bolnikovo vedenje na področju jemanja zdravil, sledenja dieti in/ali spremembi načina življenja ustreza priporočilom, o katerih se je bolnik dogovoril z zdravstvenim osebjem. Adherenca tako pomeni strinjanje med bolnikom in zdravstvenim strokovnjakom o priporočilih zdravljenja. V nekaterih okoljih, predvsem v Veliki Britaniji, se je v zadnjih letih začel uporabljati še tretji pojem, t.j. konkordanca. Slednja se pri razumevanju bolnikove vloge pri zdravljenju ne osredotoča zgolj na izid zdravljenja, ampak tudi na proces in terapevtsko alianso oz. odnos med bolnikom in zdravstvenim osebjem. Konkordanco dosežemo, kadar bolnik in osebje

skupaj odprto razpravljata o zdravljenju in dosežeta strinjanje o njegovem načinu in poteku, pri čemer imajo enako težo kot strokovna priporočila osebja tudi bolnikovi pogledi, preference in morebitni zadržki, ki izhajajo iz njegovih osebnih ali socialnih okoliščin; tudi če ti niso enaki pogledom zdravstvenega osebja.

V našem zdravstvenem sistemu se pri opisovanju bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju uporabljata oba poslovenjena izraza; to sta *komplianca* in *adherenca*. Ker menim, da ima slovenski jezik razumljiv in ustrezen prevod pojma *adherence*, sama na tem področju raje uporabljam pojem *sodelovalnosti*.

OCENJEVANJE BOLNIKOVE SODELOVALNOSTI

Zaradi velikega vpliva bolnikove sodelovalnosti na izide zdravljenja, je ta postala predmet številnih raziskav, v katerih jo skušajo opredeliti in izmeriti, razumeti njeno povezanost z drugimi dejavniki zdravljenja, predvsem pa razvijati intervence, s katerimi bi bolnikovo sodelovalnost lahko okrepili.

Obstaja več opredelitev stopenj bolnikove sodelovalnosti. Primarna nesodelovalnost pomeni, da npr. bolnik v lekarni nikoli ni prevzel predpisanih zdravil, jih ob prevzemu ni začel jemati ali ni začel s priporočenimi spremembami načina življenja. Sekundarna nesodelovalnost obsega različne oblike pomanjkljivega sodelovanja bolnika kot je npr., da bolnik vzame zdravilo prevečkrat ali premalokrat ter spreminja odmerke ali urnike jemanja zdravil. Bolniki so lahko povsem nesodelovalni ali pomanjkljivo sodelovalni tudi pri prihajanju na preglede ali pri spreminjanju načina življenja (npr. opuščanje kajenja, telesna vadba).

Potrebno se je zavedati, da sodelovalnost ni dihotomna spremenljivka in da bolniki niso sodelovalni ali nesodelovalni v absolutnem smislu, ampak je večina bolnikov na posameznih dimenzijah sodelovalnosti nekje vmes. Bolnik lahko npr. večinoma točno jemlje enega od zdravil, pretirava z jemanjem drugega zdravila, ker mu ta npr. prinaša takojšnje olajšanje počutja, redno prihaja na vse zdravstvene preglede, hkrati pa ne opusti kajenja.

Študije sodelovalnosti pri jemanju zdravil kažejo, da so bolniki v razvitih državah pri kratkotrajnem zdravljenju sodelovalni v 70-80%, pri dolgotrajnem pa v 40-50%. Odstotek sodelovalnosti je pri spreminjanju vedenja, npr. na področju dietnega prehranjevanja, še nižji in zaša 20-30%.

Vzrokov za pomanjkljivo sodelovalnost bolnikov je veliko in spadajo v dve kategoriji: namerno in nenamerno. Nenamerna nesodelovalnost se pojavi, ko bolnik želi slediti dogovorjenemu zdravljenju, vendar mu to preprečujejo ovire, na katere ne zmore vplivati. To so npr. težave s priklicem navodil, pozabljanje, težave pri jemanju/aplikaciji zdravil zaradi nespretnosti ali nezmožnost plačila zdravljenja. Namerna nesodelovalnost pa se pojavi, ko se bolnik odloči, da ne bo upošteval priporočil zdravljenja. Ta del lahko razumemo le, če globlje spoznamo bolnikov izkušnjo bolezni, prepričanja o zdravljenju in motivacijo zanj.

DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA SODELOVALNOST

Sodelovalnost je večdimenzionalni koncept, na katerega vplivajo številni dejavniki, ki jih uvrstimo po Svetovni zdravstveni organizaciji v pet dimenzij, znotraj katerih navajamo najpogostejše težave bolnikov, ki sodelovalnost znižujejo:

- 1) dejavniki povezani z bolnikom kot npr.:
 - a. informiranost, zmožnosti in veščine: pomanjkljivo razumevanje učinkovitosti, varnosti in načinov uporabe zdravil, zdravljenja in postopkov, neustrezna tehnika aplikacije zdravil, pomanjkanje zaupanja, da bi z zdravnikom diskutirali o zdravljenju in pomislekih,
 - b. stališča do zdravljenja: dvom, da bo zdravljenje uspešno, želja po »normalnosti«, bolnik ne občuti simptomatike bolezni v vsakodnevnem življenju, prepričanje, da 100% sodelovalnosti ni možno doseči,
 - c. osebna organiziranost: upravljanje s časom (slabša sodelovalnost med vikendi, dopusti, kadar ni običajne rutine), pozabljivost, določanje prioritet v dnevu; npr. druge aktivnosti (delovne, socialne), ki so za bolnika prednostne,

- d. duševno zdravje: vpliv depresivnosti (zanikanje, upad motivacije, negativna percepcija zdravljenja, izogibalno vedenje) in anksioznosti (strah, nemir, občutki izgube nadzora, pretiran strah pred neželenimi učinki zdravil ali kirurškimi postopki, izogibalno vedenje),
- e. družina: podpora, ki jo ima bolnik pri zdravljenju v družini, dinamika v odnosih, pomen rutine in doslednosti v družinskem okolju,
- f. socialno okolje: druge socialne vloge, želja po »normalnem« življenju in socialni sprejetosti, pritiski vrstnikov (npr. v adolescenci), omejeni socialni stiki zaradi strahu pred okužbo.

2) dejavniki povezani z boleznijo kot npr.:

- a. zahtevnost / resnost bolezni: poslabšanje zdravlja, nedavne hospitalizacije, zaznava, da je bolezen bolj/manj resna kot jo ocenjuje zdravstveno osebje,
- b. progres bolezni: porast tesnobe, umik iz vsakodnevne rutine,
- c. soobolevnost: pridružene bolezni na telesni in duševni ravni vodijo v višjo obremenjenost zaradi bolezni in zdravljenja,

3) dejavniki povezani z zdravljenjem kot npr.:

- a. zaznane koristi zdravljenja: včasih bolnik ne občuti simptomov, ki bi ga ovirali ali kadar učinek zdravil ali postopkov ni kmalu opazen,
- b. kompleksnost zdravljenja: težave pri izvajanju zdravljenja (npr. z odpiranjem škatlic, uporabo respiratorjev, kombinacijo ali sosledjem jemanja zdravil ali izvajanja postopkov tekom dneva,
- c. breme načina zdravljenja: trajanje zdravljenja, frekvenca postopkov; bolnik lahko doživlja način zdravljenja kot prekompleksen, kot preveč časovno potraten, kar jim povzroča stres in utrujenost,
- d. neželeni učinki zdravil,

- 4) dejavniki povezani s sistemom zdravstvene oskrbe kot npr.:
- a. dostopnost do informacij, znanja in veščin: usklajenost informacij o bolniku, njegovem zdravljenju in sodelovalnosti znotraj tima; zmožnosti in veščine članov tima, ki obravnavajo bolnika, da usklajeno naslovijo bolnikove težave na področju sodelovalnosti,
 - b. pomoč pri zdravljenju: npr. neposredna pomoč bolniku, ko se uči novih postopkov zdravljenja,
 - c. tranzicija v procesu zdravljenja: v procesu prehoda iz pediatrične na odraslo kliniko, usklajenost prioritet zdravljenja med bolnikom in osebjem,
 - d. organiziranost zdravstvenega sistema: dostopnost timske obravnave, zmožnost tima, da naslovi težave bolnika na področju sodelovalnosti,
 - e. dostopnost zdravstvenega sistema: oddaljenost od zdravstvenega centra, kjer se bolnik zdravi, frekvenca obiskov v multidisciplinarnem timu, dostopnost zdravil (morebitna potreba po doplačilu),
- 5) socialni in ekonomski dejavniki kot npr.:
- a. socialni viri in podpora: podporno družinsko okolje, izobrazba družinskih članov,
 - b. finančni viri: obseg zavarovanja bolnika, finančni dohodek v družini.

Raznolikost in medsebojna povezanost opisanih dejavnikov kaže, da na nesodelovalnost ne moremo gledati kot na problem (ali neposlušnost) bolnika, ampak kot na oviro pri zdravljenju, pri kateri lahko vsak od udeleženih prispeva, da bi nesodelovalnost čim bolj zamejili.

Raznolikost in medsebojna povezanost opisanih dejavnikov kaže tudi, da pri reševanju nesodelovalnosti ne moremo staviti na eno intervenco, ki bo učinkovita. Slednje potrjujejo rezultati raziskav, v katerih so z randomiziranimi kontrolnimi študijami preverjali učinkovitost intervenc pri krepitvi sodelovalnosti. Te ugotavljajo, da je učinkovitih manj kot polovica intervenc, še manj pa jih je spremembo uspelo dolgoročno vzdrževati.

So bili pa pri krepitvi sodelovalnosti uspešnejši tisti poskusi, ki so predvideli intervence v vseh dimenzijah in kjer so izvajanje intervenc vodili zdravstveni delavci, večkrat tudi z dodatno pomočjo bolnikove družine ali vrstnikov.

PRIPOROČILA ZA KREPITEV BOLNIKOVE SODELOVALNOSTI

Če želimo izboljšati izide zdravljenja bolnikov, moramo poznati njihovo sodelovalnost in ovire, s katerimi se bolniki pri zdravljenju soočajo. Spodaj navajamo nekaj pristopov, s katerimi si lahko v komunikaciji z bolniki pomagamo, da bomo bolje razumeli in preko tega točneje načrtovali intervence za krepitev bolnikove sodelovalnosti:

- Z bolnikom rutinsko odpiramo neobsojujoče pogovore o sodelovalnosti in jim na ta način ponudimo možnost, da o tem spregovorijo in da skupaj iščemo načine, kako nesodelovalnost omejiti. Uporaba odprtih vprašanj povečuje verjetnost, da se bodo bolniki razkrili o nesodelovalnosti. Tak pogovor je priporočljivo začeti vsakič, ko zdravnik predpiše novo zdravilo, obnovi recept zanj ali z bolnikom pregleduje listo zdravil, ki jih jemljejo.
- Ko uvajamo novo zdravilo ali način zdravljenja, se je potrebno z bolnikom pogovoriti, kakšna je njihova bolezen, kaj pričakujemo, da bodo pridobili z zdravljenjem in kakšna so morebitna tveganja.
- Pri nekaterih bolnikih je potrebno prilagoditi način komunikacije, da so informacije zanje razumljive (pomisliti na morebitne bolnikove težave z vidom, sluhom, razumevanjem jezika, omejiti uporabo strokovnega žargona, uporabiti slike, večjo velikost pisave, poiskati informacije v bolnikovem maternem jeziku, vključiti prevajalca ali bolnikovega zastopnika)
- Prav tako pri vseh bolnikih preverimo, kakšen način komunikacije odgovarja njegovim potrebam, da bodo ustrezno vključeni v diskusijo in odločanje o načinu zdravljenja do tiste stopnje kot to sami želijo.
- Če nismo gotovi, kako je bolnik podane informacije razumel, ga o tem na koncu pogovora povprašamo. S tem bomo dobili vpogled v tisti del informiranosti, ki jo je uspel zadržati in ki mu je bil v pogovoru

pomemben. S tem bomo prav tako dobili priložnost, da njegovo informiranost korigiramo ali dopolnimo.

- V pogovoru o zdravljenju ne predvidevamo, kaj si bolnik misli in pričakuje, ampak ga o tem povprašajmo. Raziskujmo bolnikova prepričanja, preference in pričakovanja, saj imajo oni morda drugačen pogled na uravnoteženje koristi, tveganj in neželenih učinkov zdravil ali sprememb načina življenja, ki ga zdravljenje zahteva.
- Ob odkriti nesodelovalnosti bolnika ne obtožujmo in ne pritiskajmo, saj bolnike tak način komunikacije spravi v obrambno pozicijo in se bodo v pogovoru umaknili. Ko govorimo z bolnikom o nesodelovalnosti, naj bo v ospredju diskusije njegovo vedenje: jemanje zdravil v zadnjem tednu/mesecu; kolikokrat je vzel ali izpustil zdravilo, kolikokrat je spremenil odmerek ali urnik jemanja, kaj je temu botrovalo, kako si on razlaga in pojasni opisano vedenje, kaj bi mu lahko pomagalo, kako lahko jemnaje zdravil ali uvajanje sprememb poveže z dnevno rutino, kakšni bi bili prvi koraki, ki bi jih zmogel ipd.
- Ker je večina bolnikov s kroničnimi boleznimi obravnavana pri strokovnjakih različnih specialnosti, je z namenom krepitev sodelovalnosti bolnika potrebno vzpostaviti (vsaj osnovno) komunikacijo tudi med njimi.

Le če sodelovalnost bolnika razumemo kot dinamičen konstrukt, na katerega vplivajo opisani dejavniki, bomo v praksi z bolniki to temo lažje in učinkoviteje odpirali in skupaj z njimi iskali zanje učinkovite intervence, ki bodo pripomogle k dobrim izidom zdravljenja.

LITERATURA

1. NICE. Overview | Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence | Guidance | NICE [Internet]. Nice.org.uk. NICE; 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG76>
2. Horne R. Adherence to treatment. In: Llewellyn C, Ayers S, McManus C, Newman S, Petrie K, Revenson T et al, eds. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. Cambridge: Cambridge University Press; 2019. p. 101-106.

3. Sarafino EP, Smith TW. *Health psychology : biopsychosocial interactions*. 9th ed. Hoboken, Nj: John Wiley & Sons Inc; 2017.
4. Homepage | CF CARE [Internet]. www.cfcare.net. [cited 2023 Mar 31]. Available from: <https://www.cfcare.net>
5. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63(9):831-8.
6. Settineri S, Frisone F, Merlo EM, Geraci D, Martino G. Compliance, adherence, concordance, empowerment, and self-management: five words to manifest a relational maladjustment in diabetes. *J Multidiscip Healthc*. 2019;12:299-314
7. Carratalá-Munuera C, Cortés-Castell E, Márquez-Contreras E, Castellano JM, Perez-Paramo M, López-Pineda A et al. Barriers and Solutions to Improve Therapeutic Adherence from the Perspective of Primary Care and Hospital-Based Physicians. *Patient Prefer Adherence*. 2022;11;16:697-707.

SODELOVANJE BOLNIKOV Z ASTMO PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Ana Kodrič. Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo

OPREDELITEV SODELOVANJA PRI ZDRAVLJENJU

Adherenco oz. sodelovanje pri zdravljenju (ang. medication adherence) Svetovna zdravstvena organizacija opredeljuje kot »skladnost bolnikovega vedenja z dogovorjenimi priporočili zdravstvenih delavcev«. Priporočila se praviloma nanašajo na jemanje zdravil, vključujejo pa lahko tudi prihajanje na naročene preglede in izvajanje nefarmakoloških ukrepov, npr. upoštevanje diete ali izvajanje ustrezne mere telesne aktivnosti. Nesodelovanje se iz naslova različnih vzrokov lahko pojavlja v različnih oblikah – sporadično izpuščanje posameznih odmerkov ali pa krajša oz. daljša obdobja prekinitev (angl. drug holidays) ter v različnih fazah procesa zdravljenja. Bolnik lahko z zdravljenjem kljub predpisu terapije sploh ne prične (ang. primary nonadherence), v fazi implementacije pa je lahko problematično bodisi neredno ali pa nepravilno jemanje zdravila. Slednje je ključno predvsem v primerih zdravil z zahtevnejšim načinom aplikacije, kamor lahko uvrstimo tudi vdihovalnike. Pri nekaterih bolnikih je težava v slabem vztrajanju na terapiji, t.j. prekratnem času med začetkom in opustitvijo terapije. (1-3)

METODE VREDNOTENJA SODELOVANJA PRI ZDRAVLJENJU

Prepoznavanje slabega sodelovanja je v raziskavah, še posebej pa v klinični praksi, lahko precejšnji izziv, saj ne obstaja idealna metoda za njegovo vrednotenje. Najenostavnejši način je pridobivanje informacij s strani bolnikov, bodisi v neposredni komunikaciji ali pa v obliki dnevnikov jemanja zdravil oz. s pomočjo vprašalnikov, vendar je ta pristop zaradi subjektivnosti podvržen pristranosti socialne zaželenosti, zato je sodelovanje na ta način pogosto precenjeno. Po drugi strani mora biti idealna metoda za vrednotenje sodelovanja v klinični praksi primerna za rutinsko uporabo, stroškovno učinkovita, bolniku prijazna in enostavna za interpretacijo, z možnostjo ločevanja med namernim in nenamernim

nesodelovanjem, in le vprašalniki omogočajo vse naštetu (4). Ključna je izbira vprašalnika, ki ima dobre psihometrične lastnosti; je zanesljiv in korelira z objektivnimi metodami ali kliničnimi izidi, npr. MARS-A (5) ali MMAS-8 (6). Vprašalniki imajo sicer praviloma dobro občutljivost, a slabšo specifičnost, kar pomeni, da z njimi nujno ne odkrijemo vseh slabše sodelujočih bolnikov.

Najbolj točno informacijo o sodelovanju pri zdravljenju daje jemanje zdravila pod nadzorom zdravstvenega osebja, vendar pa je le-to omejeno na hospitalizirane oz. institucionalizirane bolnike. Med druge objektivne metode sodijo vrednotenje sodelovanja na podlagi podatkov o dvigih zdravil v lekarni, štetje enot oz. odmerkov zdravila, elektronsko spremljanje rednosti uporabe zdravila ter merjenje koncentracij učinkovin, njihovih metabolitov ali biomarkerjev v krvi ali urinu. Tudi vse izmed naštetih metod imajo določene omejitve oz. slabosti. Tudi na prvi pogled popolnoma objektivni pristop za ocenjevanje sodelovanja z merjenjem plazemskih ali urinskih koncentracij, kot je npr. merjenje razmerja med kortizolom in kreatininom v urinu pri bolnikih z visokimi odmerki inhalacijskih glukokortikoidov, zaradi adherence bele halje vedno ne omogoča točne ocene sodelovanja. Omenjena metoda ima omejeno uporabo zaradi stroškov in zahtevnosti, je primerna le za določene populacije in je bolnikom manj prijazna (7). Preverjanje deleža izdanih zdravil glede na predpisana je enostaven način za pridobitev informacijo o uporabljenih zdravilih, a ne zagotavlja, da je bolnik ta zdravila dejansko apliciral. Nekoliko boljšo oceno sodelovanja omogoča štetje preostalih odmerkov zdravila, kar se pogosteje uporablja pri tabletah, vendar je mogoče tudi pri inhalatorjih, v kolikor imajo le-ti nameščen števec odmerkov. Če želimo sodelovanje preveriti na ta način, je potrebno bolnika v naprej opozoriti, da s seboj prinese vsa izdana zdravila, vključno s praznimi vdihovalniki. Na ta način lahko izračunamo delež vzetih odmerkov, ne pridobimo pa informacije o ustreznosti jemanja zdravila z vidika časa odmerjanja. Slednje omogoča elektronsko spremljanje odmerjanja zdravil (medication event monitoring system – MEMS), saj elektronska naprava, nameščena na vsebnik z zdravilom oz. vdihovalnik, zabeleži dan in čas vzetega odmerka. Podatki se shranijo na napravi in ob uporabi ustrezne programske opreme

omogočajo kasnejši dostop do podatkov in njihov prenos na računalnik. Glavna omejitev elektronskega spremljanja je predvsem stroškovni vidik in pa, da so določene vrste naprav na voljo le za pršilnike, ne pa za vdihovalnike s suhimi praški (7). Kljub temu ob splošnem trendu digitalizacije doživljajo razcvet t.i. pametni inhalatorji (angl. smart inhalers). Najnaprednejši sistemi omogočajo ne le zbiranje podatkov o času vzetega odmerka, temveč tudi o načinu uporabe vdihovalnika in okoljskih dejavnikih, ki jim je bolnik izpostavljen (npr. temperatura, vlaga, prisotnost cvetnega prahu). Pogosto združujejo način za vrednotenje in pa intervencijo za izboljšanje sodelovanja, saj dajejo bolniku povratno informacijo o jemanju, nekateri imajo tudi funkcijo opomnikov (8).

PREVALENCA NESODELOVANJA PRI ZDRAVLJENJU

Podatki o sodelovanju se pogosto navajajo dihotomno, torej delijo bolnike na sodelujoče in nesodelujoče. Ustrezna stopnja sodelovanja je odvisna od značilnosti zdravstvenega stanja, t.j. teže bolezni, in zdravlila, t.j. njegovega razpolovnega časa in pogostosti odmerjanja. Tradicionalno je aderenza dihotomizirana z uporabo mejne vrednosti 80 %, ki izhaja iz relacije do kliničnih izidov pri drugih kroničnih, najpogostejše srčnožilnih boleznih. Metaanaliza Asamoah-Boahenga kaže, da je ta meja pri bolnikih z astmo lahko že 75 % (9).

Sodelovanje je problematično predvsem pri zdravljenju kroničnih bolezni, ki za razliko od akutnih stanj zahtevajo dolgotrajno zdravljenje. V razvitih državah pri zdravljenju kroničnih bolezni ne sodeluje v povprečju polovica bolnikov, medtem ko je v državah v razvoju ta delež še večji (1). Med skupinami bolnikov z različnimi boleznimi se sodelovanje zaradi značilnosti zdravstvenega stanja lahko precej razlikuje. Metaanaliza DiMattea je pokazala, da pri zdravljenju v največji meri sodelujejo bolniki s HIV, bolniki z artritiso, boleznimi prebavil, rakom, epilepsijo in nevrološkimi boleznimi, najmanj pa sodelujejo bolniki z motnjami spanja, diabetesom, respiratornimi boleznimi in ledvično boleznijo (10). Zaradi variabilnosti v opredelitvi sodelovanja pri zdravljenju in uporabljeni metodologiji, raziskave navajajo zelo različne deleže sodelujočih bolnikov z astmo, ti variirajo med 30 % in 70 % (7, 11).

Rezultati slovenske raziskave, v kateri smo adherenco vrednotili v vprašalniku MMAS-8, so pokazali, da pri zdravljenju astme dobro sodeluje 53 %, srednje 23 % in slabo 24 % pacientov (12). Večje tveganje za slabo sodelovanje je pri mlajših bolnikih in kadilcih. Prevladovalo je nenamerno nesodelovanje zaradi pozabljivosti, vendar pa je bilo razmeroma pogosto tudi namerno nesodelovanje, saj je bil drugi najpogostejši razlog za neredno jemanje zdravil pri pacientih z astmo izboljšanje počutja oz. izostanek simptomov. Ključen vidik ustrezne uporabe inhalatorjev je tudi pravilno rokovanje z njimi. Rezultati raziskave kažejo, da je tehnika inhaliranja pri večini slovenskih pacientov z astmo neustrezna, saj je vsaj eno napako pri uporabi vdihovalnika naredilo 70 % pacientov. Največ napak smo zabeležili pri pacientih z Diskusom, najmanj pa pri tistih s Turbuhalerjem. Najpogostejša od tipa vdihovalnika neodvisna napaka, opažena pri 34 % pacientov, je bila odsotnost izdiha pred pričetkom vdihavanja. Najpogostejša z vrsto vdihovalnika povezana napaka pa je bila priprava vdihovalnika. Enostavnost priprave se z vidika pacienta med različnimi vdihovalniki precej razlikuje, saj je Diskus popolnoma pravilno pripravilo le 15 % pacientov, bistveno več pa Turbuhaler (64 %), Twisthaler (75 %) in pršila (93 %). Nekoliko manj pogosta, a z vidika kritičnega vpliva na dostavo zdravila v pljuča pomembnejša napaka, je izvedba dovolj globokega in primerno hitrega vdihavanja. Nepravilno je iz vdihovalnika vdihnili dobra četrtina (27 %) pacientov, najpogosteje tisti s predpisanimi pršili, med katerimi je to napako naredilo kar 41 % pacientov. V raziskavi smo potrdili povezavo med sodelovanjem pri zdravljenju ter nadzorom astme in z zdravjem povezano kakovostjo življenja, medtem ko tehnika inhaliranja pri pacientih v raziskavi ni vplivala na njihove zdravstvene izide. Neustrezna tehnika inhaliranja sicer omejuje optimalno dostavo v pljuča in s tem želeni učinek zdravila, vendar pa rezultati kažejo na pomembnost rednega jemanja inhalacijskih glukokortikoidov. Kljub temu so poleg intervencij za izboljšanje rednosti jemanja zdravila, smiselne tudi intervencije, usmerjene v izboljšanje tehnike inhaliranja.

INTERVENCIJE ZA OPTIMIZACIJO SODELOVANJA PRI ZDRAVLJENJU

Bolniki se v procesu zdravljenja srečujejo z različnimi ovirami in dejavniki nesodelovanja, zato bo morda ena vrsta intervencije učinkovita pri določenem bolniku ali skupini bolnikov, medtem ko pri drugem bolniku ne bo imela učinka. Za uspešno izbiro intervencije je torej ključno prepoznavanje vrste nesodelovanja in vzrokov, ki so v ozadju. Pri bolnikih z namernim nesodelovanjem je odločitev o krajši ali daljši prekinitvi terapije pogosto posledica težav pri sprejemanju zdravljenja ali pomanjkanju motivacije. Iz tega razloga se pri takšnih bolnikih svetuje uporaba tehnike motivacijskega intervjuja ali vključevanje bolnika v načrtovanje zdravljenja. Raziskava Wilsona in sod., v kateri so primerjali način obravnave, v kateri je terapijo določil zdravnik zgolj na podlagi bolnikovega kliničnega stanja, z obravnavo, v okviru katere je imel pri določanju terapije aktivno vlogo tudi bolnik z izražanjem svojih ciljev in preferenc (ang. shared decision-making), je pokazala uspešnejše rezultate obravnave z vključevanjem bolnika, tako z vidika boljšega sodelovanja pri zdravljenju, kot tudi kliničnih izidov (nadzora astme, kakovosti življenja, pljučne funkcije, obiskov pri zdravniku) v obdobju enega leta (13). Po drugi strani gre pri nenamernem nesodelovanju za nehoteno neredno ali nepravilno jemanje zdravila, ker bolnik ni dobil ustreznih navodil, le-teh ni razumel ali pa je predpisani režim zdravljenja ali način aplikacije nezmožen izvajati. Pri nenamernem nesodelovanju je bolj smiselna edukacija bolnika. Cochranov sistematični pregled oz. metaanaliza je pokazala, da je povprečna aderenza pri bolnikih z astmo, ki so bili v raziskavah deležni izobraževanja, 20 % višja kot pri bolnikih v kontrolni skupini, ni pa bilo med njimi razlike v zdravstvenih izidih. Enostavne in kompleksne intervencije s ciljem izobraževanja bolnikov so dajale primerljive rezultate (14). Pri nenamernem nesodelovanju, povezanem s pozabljivostjo, je smiselna uporaba različnih načinov, ki bolnike opominjajo na jemanje zdravil. Digitalne intervencije so se v raziskavah pokazale kot učinkovite pri izboljšanju adherence, Cochranov pregled namreč kaže, da elektronske naprave za spremljanje oz. opominjanje izboljšajo adherenco za 23 % in intervencije s pošiljanjem kratkih sporočil po mobitelu za 12 %. Intervencije z osebnim elementom in povratnimi informacijami o adherenci imajo lahko

večje koristi za adherenco oz. nadzor astme. Raziskave pa podajajo tudi zmerno zanesljive dokaze, da digitalne intervencije klinično pomembno izboljšajo nadzor astme, število poslabšanj in kakovost življenja (15). Cochranov pregled je med drugim pokazal tudi, da poenostavitev režima odmerjanja, t.j. predpis manjšega števila dnevni odmerkov ali kombiniranih vdihovalnikov, ne prispeva k njihovi rednejši uporabi (14).

LITERATURA

1. World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. . 2003.
2. Osterberg L, Blaschke T. *Adherence to medication*. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
3. ABC project. *Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe. Final report of the ABC project*. 2012.
4. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. *Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review*. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:149.
5. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Home R, Leventhal H, Musumeci-Szabo TJ, et al. *Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(4):325-31.
6. Janezic A, Locatelli I, Kos M. *Criterion validity of 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with asthma*. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187835.
7. Sumino K, Cabana MD. *Medication adherence in asthma patients*. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(1):49-53.
8. Bhattacharya S. *Smart inhaler to help asthma sufferers breathe easier: European Commission; 2015 [Available from: <https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/smart-inhaler-help-asthma-sufferers-breathe-easier>*.
9. Asamoah-Boaheng M, Osei Bonsu K, Farrell J, Oyet A, Midodzi WK. *Measuring Medication Adherence in a Population-Based Asthma Administrative Pharmacy Database: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Clin Epidemiol*. 2021;13:981-1010.
10. DiMatteo MR. *Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research*. *Med Care*. 2004;42(3):200-9.
11. Janežič A, Locatelli I, Kos M. *Z dokazi podprte intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili*. *Farmacevtski Vestnik*. 2015;66.
12. Janežič A, Morgan T, Locatelli I, Kos M. *Zdravljenje z zdravili, urejenost bolezni in kakovost življenja pri bolnikih z astmo in KOPB v Sloveniji*. *Farmacevtski Vestnik*. 2018;69.

13. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):566-77.
14. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD012226.
15. Chan A, De Simoni A, Wileman V, Holliday L, Newby CJ, Chisari C, et al. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;6(6):CD013030.

OSNOVNI PRINCIPI PROCESOV SPREMINJANJA VEDENJA

Mirjana Radovanović. Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

Pri kliničnem delu se v psihiatriji nasploh in še posebej na področju dela s pacienti, ki imajo bolezni odvisnosti, srečujemo z neželenimi in neprilagojenimi vedenjskimi vzorci posameznikov, ki jim skozi psihoterapevtski proces pomagamo oblikovati in utrditi nove, adaptacijske vedenjske vzorce. Ključni dejavnik v opisanem procesu je razumevanje miselnih funkcij, ki oblikujejo končni odgovor, to je vedenje. Enako velja za preventivno delo, ko želimo preprečiti pojav neželenega vedenjskega vzorca. Uspešno zdravljenje vseh kroničnih nenalezljivih bolezni zahteva spremembo vedenja, ki na dolgi rok vodi v spremembo življenjskega sloga. V medicini kot tipične primere navedenega razumemo sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo, astmo. Prekinitev uporabe neprilagojenih vzorcev (denimo kajenja tobaka) in oblikovanje novih vedenjskih vzorcev (denimo pridobitev neodvisniških načinov samopomirjanja) sta bistvo vsakega programa zdravljenja kronične nenalezljive bolezni.

Sprememba neprilagojenega vedenja pomeni, da se mora oseba odpovedati zanj učinkovitemu nagrajevalnemu vedenju (kajenje) in zahteva velik emocionalni vložek. Zahtevane spremembe niso le na ravni navad, pri katerih je potrebna motivacija in določen zunanji pritisk k spremembi, pač pa gre pri sindromu odvisnosti za nevrobiološko zelo utrjeno avtomatizirano vedenje. Po prenehanju uravnavanja razpoloženja na odvisniški način nastane motnja v upravljanju limbičnega kortiko-striatnega vezja, ki se stopnjuje do kompulzivnosti – vedenje zato vztraja kljub negativnim posledicam in je odporno na izzvenevanje. Vzdrževanje odvisniškega vedenja se med drugim opira na sistematično vedenje in priklicevanje implicitnih spominov v zvezi z ugodnimi učinki takega vedenja. Glutamatergični sistem je pomemben za oblikovanje spomina in plastičnost vedenja, ki sloni na izkušnji. CaMK (od kompleksa kalcij-kalmodulin odvisne proteinske kinaze) prevajajo glutamatergično aktivnost v sinaptično plastičnost med učenjem in

oblikovanjem spominov. Pogosto si ljudje želijo, da bi prekinili z, denimo, kajenjem, vendar jim je pretežno se odpovedati situacijam, v katerih so kadili. Če se ta sprememba ne zgodi, ni realno pričakovati, da lahko spomini, povezani s kajenjem, izzvenijo. Poleg motivacije za spremembo je zato pri ljudeh pomembno tudi zaupanje, da bodo sčasoma pridobili zmožnost za uveljavitev vedenjske spremembe. Naloga terapevta je torej delo na zaupanju in vzbujanju upanja, da je sprememba možna.

Tehnike vplivanja na neželeno vedenje v procesu spreminjanja vedenjskih vzorcev vnesejo spremembo v duševne procese posameznika, dolgoročna sprememba vedenja in utrditev novega, želenega, bolj učinkovitega oziroma bolj funkcionalnega vzorca pa je možna le s spremembo odnosa v zvezi z določenim vedenjem in sprožilno situacijo, na katero se to vedenje nanaša.

Stališča niso edina podlaga vedenju oziroma njegov vzrok, vendar to, kaj o nečem mislimo in čutimo, pomembno vpliva na tisto, kar v zvezi s tem tudi naredimo. Psihoterapevtska praksa in raziskovanje sta pokazala, da dolgoročne spremembe v smeri boljšega (tudi nepatološkega) funkcioniranja dosežemo le s spremembo stališč, vstopnica za začetek procesa spreminjanja stališč pa je pogosto sprememba konkretnega neugodnega vedenja. Sprememba vedenja je sama po sebi kratkoročne narave, zavestno vztrajanje pri novem vedenjskem vzorcu pa prinese dolgoročno spremembo, ki zajema tudi spremenjena stališča. Stališča nastajajo in se spreminjajo z učenjem ali s socialnim vplivanjem v celostnem procesu socializacije.

Z zornega kota preventivnega dela razmišljanje zastavimo drugače kot pri kliničnem delu: vplivati želimo na oblikovanje ustreznih stališč, ki bodo podpirala ustrezne vedenjske vzorce, še preden se pojavijo neželene oblike vedenja. Gre torej za logiko, ki je tudi osnova vzgoje otrok s strani staršev in drugih vzgojnih likov.

Transteoretični model spreminjanja pojasnjuje, da je želena sprememba vedenja - razen od znanja - odvisna tudi od pripravljenosti posameznika, da spremeni svoje vedenje. Pripravljenost pa se razlikuje glede na fazo procesa spreminjanja, v kateri je posameznik:

- prekontemplacija – oseba ima problem, a se ga ne zaveda,
- kontemplacija – oseba prepoznava problem, vendar ni prepričana, ali želi v zvezi s problemom kaj spremeniti,
- priprava – oseba prepoznava potrebo, da problem razreši, a ne ve, kako,
- akcija – oseba se odloči za ukrepe, ki naj bi razrešili problem, in
- vzdrževanje novega stanja – vztrajanje in dopolnjevanje doseženih spremenjenih vedenjskih vzorcev, ki so razrešili problem.

Intervencije (preventivne in klinične) morajo biti zato za fazo specifične, če naj dosežejo izboljšanje motivacije in tako omogočijo napredovanje posameznika po poti spreminjanja.

Od svojih začetkov v poznih sedemdesetih letih prejšnjega stoletja je transteoretični model spreminjanja postal teoretični temelj učinkovitih praktičnih pristopov (motivacijski intervju in druge motivacijske tehnike, kognitivno-vedenjska terapija) v reševanju zelo različnih problemov, med njimi so preventiva in zdravljenje odvisniških vedenjskih vzorcev, rehabilitacija in prevencija rakastih obolenj, raziskovanje in spodbujanje telesne aktivnosti, zdravega načina prehranjevanja.

Motivacijski intervju je praktični pristop, ki je namenjen izboljšanju motivacije, prepoznavanju ovir za spremembo, iskanju praktičnih rešitev za premagovanje ovir in spremljanju na poti iskanja rešitev in njihovega vzdrževanja. Temelji na izboljšanju samoučinkovitosti in pomaga razmejiti vlogo in odgovornost udeležencev v dialogu: osebe v stiski, ki želi spremeniti svoje vedenje ali navade, in strokovnjaka, ki empatično in z razumevanjem bolezenskih procesov ter procesov spreminjanja vedenja kreira varno, strokovno in empatično okolje, ki hkrati daje upanja, da je sprememba možna.

PRIPOROČENA LITERATURA

Nevrobiologija sindroma odvisnosti od nikotina:

Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. The American journal of medicine. 2008 Apr 1;121(4):S3-10.

Faze in procesi spreminjanja:

Prochaska JO. Transtheoretical model of behavior change. Encyclopedia of behavioral medicine. 2020 Oct 20:2266-70. (ponatis originalnega članka iz 1997)

Hashemzadeh M, Rahimi A, Zare-Farashbandi F, Alavi-Naeini AM, Daei A. Transtheoretical Model of Health Behavioral Change: A Systematic Review. Iran J Nurs Midwifery Res. 2019 Mar-Apr;24(2):83-90.

Motivacijski pogovor:

Boben Bardutzky D. Motivacijski intervju. In: Hočevar T et al (eds). Priročnik za izvajanje pristopa SOPA, Zvezek I. NIJZ 2022. Dostopno na: <https://www.sopa.si/wp-content/uploads/2022/09/E-Prirocnik-ZVEZEK-1.pdf>

Lubman DI, Hall K, Gibbie T. Motivational interviewing techniques Facilitating behaviour change in the general practice setting. Australian Family Physician 2012; 41 (9). Dostopno na: <https://www.racgp.org.au/FSDEDEV/media/documents/Publications/AFP-Sep-2012-Motivational-interviewing-techniques.pdf>

AMBULANTNA IN VSEŽIVLJENJSKA REHABILITACIJA PLJUČNIH BOLNIKOV – IZKUŠNJA IZ PREKMURJA

Nadja Triller, Urška Smodiš. Pulmološka in alergološka ambulanta, ZD Murska Sobota

V Zdravstvenem domu Murska Sobota se nenehno trudimo vzdrževati in izboljševati kakovostno zdravstveno oskrbo. V Pulmološki in alergološki ambulanti ZD Murska Sobota smo skupaj s strokovnjaki Centra za krepitev zdravja zasnovali pilotni projekt ambulantne rehabilitacije za bolnike s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

Rehabilitacija pulmoloških bolnikov je bila doslej dostopna le omejenemu številu bolnikov v bolnišnicah Golnik, Topolšica in Sežana. Z ambulantno rehabilitacijo v ZD Murska Sobota smo želeli rehabilitacijo približati tudi bolnikom v naši regiji.

Prospektivno, randomizirano, kontrolirano študijo smo pričeli jeseni leta 2018 in jo zaključili na začetku epidemije COVID-19. Preiskovance smo naključno razdelili v dve skupini. Prva skupina je bila vključena v program izvajanja protokolirane telesne vadbe in redne, povečane telesne aktivnosti (hoja 3 km do 3x tedensko, pod vodstvom kineziologa tudi Nordijska hoja 1x tedensko). Kontrolna skupina je bila obravnavana po standardnem postopku (bolniki niso bili vključeni v program rehabilitacije). Meritve smo izvedli na začetku in na koncu tri mesečnega obdobja. Po treh mesecih smo dobljene rezultate medsebojno primerjali. Preiskovance, ki so bili vključeni v ambulantno rehabilitacijo smo na začetku raziskave naučili kako pravilno izvajati telesno vadbo, koliko ponovitev vsake vaje naj opravijo in kako frekventno naj izvajajo naučene vaje. Bolniki so prihajali v zdravstveni dom enkrat tedensko, kjer smo pod nadzorom fizioterapevta preverjali kako izvajajo priporočene vaje in pregledali dnevniške vadbe.

Bolniki so v dnevniške zapisovali, katere vaje so izvajali doma in kolikokrat so izvajali aerobno vadbo. Rezultate začetnega in končnega testiranja po treh mesecih smo medsebojno primerjali. Poleg telesne vadbe smo

za preiskovance organizirali predavanja pulmologa, psihologa in dietetika. Diplomirana medicinska sestra je predstavila program individualnega in skupinskega odvajanja od kajenja in zainteresirane vključila v program. Rehabilitacijo so izvajali pulmologinja in diplomirana medicinska sestra ter strokovnjaki Centra za krepitev zdravja: psiholog, dietetik, fizioterapevt, kineziolog in diplomirane medicinske sestre. Uspeh rehabilitacije in preverjanje telesne zmogljivosti smo preverili s 6-minutnim testom hoje, 30 sekundnim testom vstajanja s stola in upogibom komolca. Kakovost življenja smo spremljali s CAT vprašalnikom (COPD assesment test) in SGRQ testom (St. George's Respiratory Questionnaire), stopnjo zasoplosti pa z mMRC testom.

Do pričetka epidemije COVID-19 smo v ambulantno rehabilitacijo vključili 40 bolnikov in 35 bolnikov v kontrolno skupino. 29 (72,5%) bolnikov je dokončalo 3 mesečno obdobje rehabilitacije. Z analizo zbranih podatkov smo ugotovili, da se je bolnikom, ki so bili vključeni v ambulantno rehabilitacijo v primerjavi s kontrolno skupino, po 3 mesecih rehabilitacije značilno izboljšala telesna zmogljivost. Značilno se je podaljšala prehojena razdalja po 6 minutah- $p < 0,001$, 30 sekundni test vstajanja s stola - $p < 0,001$ in upogib komolca- $0,001$. Značilno se je izboljšala tudi kakovost življenja. CAT test - $p < 0,001$ in SGRQ - $p < 0,001$. Stopnja zasoplosti se je prav tako značilno zmanjšala- $p < 0,001$.

Zaradi epidemije COVID-19 smo morali program rehabilitacije prekiniti. Obdobje epidemije pa nas je spodbudilo, da smo začeli razmišljati o rehabilitaciji na daljavo. Pravkar zaključujem pilotni projekt tele-rehabilitacije. Bolniki so telesno vadbo pod nadzorom fizioterapevte izvajali doma pred računalniškimi ekrani tri mesece zapored. Preliminarni rezultati so spodbudni.

Program ambulantne rehabilitacije pljučnih bolnikov bomo nadaljevali. Bolniki, ki se zaradi oddaljenosti ne morejo pridružiti skupini, ali pa so na trajnem zdravljenju s kisikom na domu, bi se lahko vadbeni skupini pridružili doma pred ekrani računalnikov.

Po zaključeni rehabilitaciji v zdravstveni ustanovi sedaj vključujemo bolnike v skupine vseživljenjske rehabilitacije, ki jih organizira Društvo

pljučnih in alergijskih bolnikov Slovenije pod vodstvom izkušenih fizioterapevtov. Trenutno se taka vadba izvaja v sedemnajstih vadbenih centrih po vsej Sloveniji.

Predstavljen program ambulantne rehabilitacije bolnikov s KOPB v ZD Murska Sobota je bil prepoznan kot najboljši projekt zdravstvene prakse v slovenskem prostoru na primarnem nivoju. Nagrado smo prejeli na srečanju Zdravstvenega razvojnega foruma v Portorožu 9. marca 2023.



KAZALO

PREDGOVOR.....	6
OBRAVNAVA TUBERKULOZE	7
OBRAVNAVA BOLNIKOV S SUMOM NA PLJUČNEGA RAKA NA ODDELKU ZA PLJUČNE BOLEZNI UKC MARIBOR	12
OBRAVNAVA INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNI.....	16
FUNKCIONALNA DIAGNOSTIKA IN ANALIZA IZVIDOV CPET	20
OBRAVNAVA BOLNIKOV Z MOTNJAMI DIHANJA V SPANJU	25
OBRAVNAVA TEŽKE ASTME.....	28
ODDELEK ZA PLJUČNE BOLEZNI PREJ.....IN ZDAJ.....	33
PRVE IZKUŠNJE Z NOVIM OBRAČUNSKIM SISTEMOM V PNEVMOLOŠKI DEJAVNOSTI.....	37
KOPB - KAJ JE BISTVENO, DA BODO NOVE SMERNICE UČINKOVITE ...	48
IZZIVI PRI ZDRAVLJENJU BLAGI IN HUDE ASTME.....	51
NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU PLJUČNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PO NOVIH SMERNICAH ESC/ERS 2022	57
CISTIČNA FIBROZA – ZARADI CFTR MODULATORJEV KMALU KRONIČNA BOLEZEN ODRASLE DOBE	62
IZKUŠNJE S CFTR MODULATORJI PRI MLADOSTNIKI S CISTIČNO FIBROZO	69
ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE ODRASLIH S CISTIČNO FIBROZO	74
INHALACIJSKO ZDRAVLJENJE OKUŽBE BRONHIEKTAZIJ S P. AERUGINOSA BREZ ZNANE CISTIČNE FIBROZA –PRIKAZ PRIMERA.....	90
PRIKAZ PRIMERA: BOLNIK S CISTIČNO FIBROZO	95
SODELOVALNOST BOLNIKA PRI ZDRAVLJENJU	97
SODELOVANJE BOLNIKOV Z ASTMO PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI ..	105
OSNOVNI PRINCIPI PROCESOV SPREMINJANJA VEDENJA.....	112

SPOMLADANSKI STROKOVNI SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

Urednik zbornika **Mitja Košnik**

Strokovni odbor srečanja **Mitja Košnik, Jurij Regvat, Barbara Salobir, Mihaela Zidarn**

Organizacija srečanja **Robert Marčun**

Oblikovanje studio **LEPPA**

Založnik **Združenje pnevmologov Slovenije**

Leto izdaje **2023**

Naklada **150 izvodov**

Tisk **Žnidarič d.o.o.**

***Citat na naslovnici: Štajerski .-árgo*

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.24(082)

ZDRUŽENJE pnevmologov Slovenije. Spomladanski strokovni sestanek (2023; Maribor)

Spomladanski strokovni sestanek Združenja pnevmologov Slovenije : [14. in 15. april 2023] / urednik zbornika Mitja Košnik. - Golnik : Združenje pnevmologov Slovenije, 2023

ISBN 978-961-95041-5-4

COBISS.SI-ID 148167171

