

JESENSKI STROKOVNI SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

PORTOROŽ, GRAND HOTEL BERNARDIN
6. - 7. 12. 2024



Združenje pnevmologov Slovenije
Slovenian Respiratory Society

JESENSKI STROKOVNI SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

PORTOROŽ, GRAND HOTEL BERNARDIN, 6. - 7. 12. 2024

UREDNIK ZBORNIKA

Mitja Košnik

STROKOVNI ODBOR SREČANJA

Mitja Košnik, Matevž Harlander, Sabina Škrgat

ORGANIZACIJA SREČANJA

Robert Marčun

STROKOVNO SREČANJE ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE
6.– 7. Decembra 2024 v Grand hotelu Bernardin, Portorož



so omogočili:

AstraZeneca

Chiesi

MSD

Swixx

Amgen

Apta Medica

Berlin Chemie Menarini

Boehringer Ingelheim

Eli Lilly

IRIS

Janssen

Medis

Pulmodata

Sapio

Sonar

Viartis



APTAMEDICA



PROGRAM

*Predavanja so v predavalnici Evropa B

PETEK, 6. DECEMBER

8:00 REGISTRACIJA UDELEŽENCEV, KAVA

VZPOREDNE PRAKTIČNE DELAVNICE

9:00 Robert Marčun: OBPOSTELJNI ULTRAZVOK PLJUČ

- predavanje 30 min

- vaje na dveh delovnih postajah 90 min

14.30 Robert Marčun: OBPOSTELJNI ULTRAZVOK SRCA

- predavanje 30 min

- vaje na dveh delovnih postajah 90 min

9:00 Novosti, ki jih prinaša imunoterapija v zgodnji stadij pljučnega raka (moderatorki Katja Adamič, Jasna Fuerst)

9:00 Katja Mohorčič. Imunoterapija pri zgodnjem raku pljuč

9:20 Aleš Rozman. Novosti v mediastinalnem stagingu zgodnjega raka pljuč

9:40 Mateja Marc Malovrh. Izzivi v stagingu, ki jih prinaša »normalen mediastinum«

10:00 Mile Kovačević. Patološke spremembe v pljučih in mediastinumu, ki so povezane z imunoterapijo

10:20 RAZPRAVA

10:40 Satelitski simpozij MSD. Katja Mohorčič. Pomen multidisciplinarnega pristopa za optimalno zdravljenje resektabilnega raka pljuč

11:00 Satelitski simpozij Swixx. Urška Janžič. Naše izkušnje pri neoadjuvantnem zdravljenju bolnikov s pljučnim rakom z imunoterapijo

11:20 ODMOR

11:40 Aktualne teme (moderatorki Duška Vidovič, Jasmina Gabrijelčič)

11:40 Boštjan Rituper. Vpliv bisoprolola na simptomatiko bolnikov z dolgim covidom

12:00 Kristina Ziherl. Interpretacija podatkov iz potrošniških naprav za oceno spanja in motenj dihanja v spanju

12:20 Matevž Harlander. Vpliv onesnaženega zraka na pljučne bolezni

12:40 Marjeta Terčelj Zorman. Plesni kot etiološki dejavnik sarkoidoze

13:00 RAZPRAVA

13:30 KOSILO

14:30 Organizacijske teme (moderatorja Matjaž Fležar, Mitja Košnik)

14:30 Petra Svetina. Sistem kakovosti in varnosti v zdravstvu - modna muha ali stalnica?

14:50 Mateja Marc Malovrh. Uvajanje elektronske klinične poti v redno prakso

15:10 Rok Cesar. Indikacije za prvo/ponovno napotitev na CT

15:30 Milica Lukič. Zdravljenje težke pljučnice domačega okolja

15:50 RAZPRAVA

16:20 ODMOR

16:50 Satelitski simpozij AstraZeneca. Izzivi pri obravnavi bolnikov s težko astmo na Koroškem

17:00 Podelitev častnega članstva

17:15 Ratko Djukanovic. My journey through asthma: from reductionist research, through complexity, to simplicity and value for people

18:00 Sabina Škrgat. Novosti iz projekta SHARP

- Peter Kopač. Descriptive paper (5 minut)
- Saša Rink. Multimorbidity in severe asthma (5 minut)
- Ana Žaže Bertonec, Sabina Škrgat. Clinical outcomes in Aspergillus Sensitized SA patients (5 minut)

18:30 Satelitski simpozij

MSD. Polona Mlakar. Novosti v obravnavi pljučne hipertenzije: "A year in review."

19:00 Letna skupščina ZPS

Predstavitev novih članov ZPS

Predstavitev novih specialistov pnevmologov

Podelitev Levičnikove nagrade

Predstavitev novih rednih profesorjev pnevmologije

20:00 Sestanki delovnih skupin

20:30 VEČERJA (RESTAVRACIJA ARKADE, HOTEL HISTRION)

SOBOTA 7. DECEMBER

9:00 Specializantske predstavitve ASTMA (moderator Ratko Djukanović)

9:00 Tanja Černe. Astma in KOPB

9:10 Blaž Vinter. Težka nealergijska astma na terapiji s tezepelumabom

9:20 Maja Gašperšič. Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza

9:30 Anja Ilovar Bezjak. Bolnik z recidivantnimi pljučnicami

9:40 Saša Rink. An atypical case of hypereosinophilia

9:50 RAZPRAVA

10:10 Satelitski simpozij Chiesi. Saša Rink, Matjaž Fležar. Inhalacijska terapija in neurejena astma

10:30 ODMOR

11:00 Okužbe (moderatorja Katarina Osolnik, Boris Devčič)

11:00 Barbara Bitežnik. Tularemija pogled infektologa

11:20 Rok Lombar: Tularemija pogled pulmologa

11:40 Anja Žargaj: Prikaz kliničnega primera: Tularemija

11:50 Ilonka Osrajnik. Obravnava latentne tuberkuloze v UKC Maribor

12:00 Andrej Hladnik. Aktinomikoza kot solitarni pljučni infiltrat

12:10 Neža Božič. Ali kdaj pomislimo na alveolarno ehinokokozo? Bi morali?

12:20 Peter Kopač. Odznačenje alergije za penicilin

12:40 RAZPRAVA

13:00 Bolnik z astmo v prehodu (tranziciji) (moderatorki Aleksandra Zver, Sabina Škrgat)

13:00 Aleksandra Zver, Saša Šetina Šmid. Pogled in izzivi pediatra pulmologa

- Potrditev diagnoze astme v zg. Šolskem obdobju - uvedba th (izzivi pri uvajanju IGK v th)
- Najstnik z astmo - prepoznavanje simptomov, compliance
- Slabo vodena astma/težka astma - dd astme, uvedba biološke th

13:20 Sabina Škrgat. Obravnava mladega odraslega bolnika z astmo: pogled in izzivi

13:35 Okrogla miza / diskusija

Zaključek 14:00

KAZALO

NOVOSTI, KI JIH PRINAŠA IMUNOTERAPIJA V ZGODNJI STADIJ PLJUČNEGA RAKA

- 8 Katja Mohorčič. Imunoterapija pri zgodnjem raku pljuč
- 12 Aleš Rozman. Novosti v mediastinalnem stagingu zgodnjega raka pljuč
- 15 Mateja Marc Malovrh. Izzivi v stagingu, ki jih prinaša »normalen mediastinum«
- 18 Mile Kovačević. Patološke spremembe v pljučih in mediastinumu, ki so povezane z imunoterapijo

AKTUALNE TEME

- 20 Boštjan Rituper. Vpliv bisoprolola na simptomatiko bolnikov z dolгим covidom
- 25 Kristina Zihlerl. Interpretacija podatkov iz potrošniških naprav za oceno spanja in motenj dihanja v spanju
- 29 Matevž Harlander. Vpliv onesnaženega zraka na pljučne bolezni

ORGANIZACIJSKE TEME

- 34 Petra Svetina. Sistem kakovosti in varnosti v zdravstvu - modna muha ali stalnica?
- 37 Mateja Marc Malovrh. Uvajanje elektronske klinične poti v redno prakso
- 39 Rok Cesar. Indikacije za prvo/ponovno napotitev na CT

SPECIALIZANTSKE PREDSTAVITVE

- 41 Tanja Černe. Astma in KOPB
- 43 Blaž Vinter. Težka nealergijska astma na terapiji s tezepelumabom
- 45 Maja Gašperšič. Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza
- 46 Anja Ilovár Bezjak. Bolnik z recidivantnimi pljučnicami
- 48 Saša Rink. An atypical case of hypereosinophilia

OKUŽBE

- 50 Barbara Bitežnik. Tularemija pogled infektologa
- 53 Rok Lombar: Tularemija pogled pulmologa
- 58 Anja Žargaj: Prikaz kliničnega primera: Tularemija
- 59 Ilonka Osrajnik. Obravnava latentne tuberkuloze v UKC Maribor
- 65 Andrej Hladnik. Aktinomikoza kot solitarni pljučni infiltrat
- 67 Neža Božič. Ali kdaj pomislimo na alveolarno ehinokokozo? Bi morali?
- 69 Peter Kopač. Odznačenje alergije za penicilin

BOLNIK Z ASTMO V PREHODU (TRANZICIJI)

- 74 Aleksandra Zver, Saša Šetina Šmid. Pogled in izzivi pediatra pulmologa
- 78 Sabina Škrgat. Obravnava mladega odraslega bolnika z astmo: pogled in izzivi

IMUNOTERAPIJA PRI ZDRAVLJENJU RESEKTABILNEGA NEDROBNOCELIČNEGA RAKA PLJUČ

Katja Mohorčič. Enota za internistično onkologijo, Univerzitetna klinika Golnik, katja.mohorcic@klinika-golnik.si

UVOD

Rak pljuč še vedno velja za vodilni vzrok zbolewnosti in umrljivosti zaradi raka po svetu: letno zboli in umre skoraj 2 milijona ljudi, od tega v Sloveniji okrog 1600 ljudi. Kljub hitremu napredku v diagnostiki in zdravljenju raka pljuč ostaja 5- letno preživetje vseh bolnikov z rakom pljuč slabo, le okrog 23%. Približno 20%-30% bolnikov ima ob diagnozi resektabilno obliko bolezni in kljub operaciji in dopolnilni terapiji (kemoterapija, radioterapija) je tveganje za ponovitev bolezni zelo visoko ter predvsem odvisno od inicialnega stadija bolezni (Tabela 1)

Inicialni stadij raka pljuč	Možnost ponovitve bolezni (%)
I	25
II	35-50
III	75

Tabela 1: Tveganje za ponovitev bolezni po radikalnem zdravljenju glede na inicialni stadij bolezni raka pljuč

Na boljše preživetje v skupini bolnikov z resektabilnim rakom pljuč vpliva ustrezno izveden diagnostični postopek (za razvrstitev v pravilni stadij že pred samim zdravljenjem), modernejše kirurške tehnike, predvsem pa novi pristopi v sistemskem zdravljenju, saj se večini bolnikov bolezni ponovi lokoregionalno ali v obliki oddaljenih metastaz. Nove oblike sistemske terapije (tarčna terapija in imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT)) so se najprej uveljavili v zdravljenju metastatske oblike raka pljuč, saj pomembno podaljšajo preživetje bolnikov, zadnja leta pa se uspešno premikajo v zdravljenje zgodnejših stadijev in s tem tudi perioperativna sistemska terapija doživlja pravi preporod.

ZDRAVLJENJE SAMO Z DOPOLNILNO KEMOTERAPIJO

Objavljene prospektivne klinične raziskave in dve zaporedni metaanalizi so pokazale, da pooperativna (adjuvantna) kemoterapija na osnovi platine zmanjša tveganje za smrt pri bolnikih z operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) po radikalni operaciji ali radikalni operaciji in obsevanju samo za okoli 5 %.. Popolnoma enako učinkovitost je pokazala tudi metaanaliza za zdravljenje s predoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo. V klinični praksi se je uveljavil adjuvantni pristop predvsem zaradi slabe učinkovitosti kemoterapije, ki v primeru rasti tumorja med neoadjuvantnim zdravljenjem nekaterim bolnikom onemogoči operacijo. Dobrobit adjuvantne kemoterapije pri NDRP se je pokazala pri bolnikih s prizadetimi bezgavkami ali s tumorjem ≥ 4 cm, ne glede na starost bolnikov (do 75 let) in z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti po lestvici WHO (PS WHO) do 2. Adjuvantna in neoadjuvantna kemoterapija (v večini uporabljamo cisplatin) sta pri bolnikih z rakom

pljuč (starostna struktura, spremljajoče bolezni, socialni status itn.) povezani z visokim tveganjem zapletov in tudi smrti zaradi kemoterapije. Zato je treba tveganja in dobrobiti dopolnilne kemoterapije pri vsakem bolniku individualno skrbno pretehtati.

ZDRAVLJENJE Z ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK (ZINT)

Imunoterapijo (ZINT) pri metastatskem NDRP z ali brez kemoterapije uporabljamo v redni klinični praksi že približno 7 let. Gre za zdravila iz skupine monoklonskih protiteles, zaviralce PD-1(angl. programmed cell death protein) ali PD-L1(angl. programmed cell death protein ligand) atezolizumab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab, in CTLA-4 (angl. cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) ipilimumab in tremelimumab. Zdravljenje z ZINT je povezano z višjimi deleži odgovorov na zdravljenje, izboljšanjem celokupnega preživetja bolnikov in zmanjšanjem toksičnosti v primerjavi s kemoterapijo. Ravno zato je uporaba v zgodnejših stadijih smiselna. Obstaja že veliko dokazov o neučinkovitosti ZINT pri tumorjih s prisotnimi molekularnimi tarčami (npr, EGFR in ALK), zato večina raziskav z imunoterapijo teh bolnikov ne vključuje in zdravljenje z imunoterapijo zgodnjih stadijev NDRP pri EGFR in ALK bolnikih ni indicirano.

MONOIMUNOTERAPIJA ALI KOMBINACIJA S KEMOTERAPIJO?

Prve raziskave z imunoterapijo na ljudeh v zdravljenju zgodnje oblike bolezni so vključevale neoadjuvantno zdravljenje samo z imunoterapijo. Kasneje je bilo pri metastatski obliki dokazano sinergistično delovanje med kemoterapijo in ZINT (kemoterapija inducira lizo tumorjev in sproščanje antigenov, kar vzpodbudi imunski odziv). Kombinacija kemo in imunoterapije je bolj učinkovita od zdravljenja z monoterapijo. Uspešna je tudi v zgodnejših stadijih bolezni, obenem je varna in ne vodi v zamike pri operaciji.

NEOADJUVANTNA ALI ADJUVANTNA IMUNOTERAPIJA?

Predklinične in tudi nekatere klinične raziskave (na primer pri malignem melanomu) kažejo na večjo učinkovitost ZINT v neoadjuvantniju kot v adjuvantnem pristopu (višja aktivacija T limfocitov, če je v telesu še prisoten tumor, višji delež odgovorov, manj ponovitev bolezni..). **Klinične raziskave z imunoterapijo pri zgodnjem NDRP**

Trenutno je v teku veliko število kliničnih raziskav faze 3 z različnimi pristopi v adjuvantnem (pooperativnem), neoadjuvantnem (predoperativnim) ali perioperativnem (neoadjuvantnem in adjuvantnem) zdravljenju.

Vse raziskave vključujejo bolnike z apriori resektabilnim NDRP, ki so funkcionalno sposobni za operacijo in brez kontraindikacij za prejetje kemoimunoterapije.

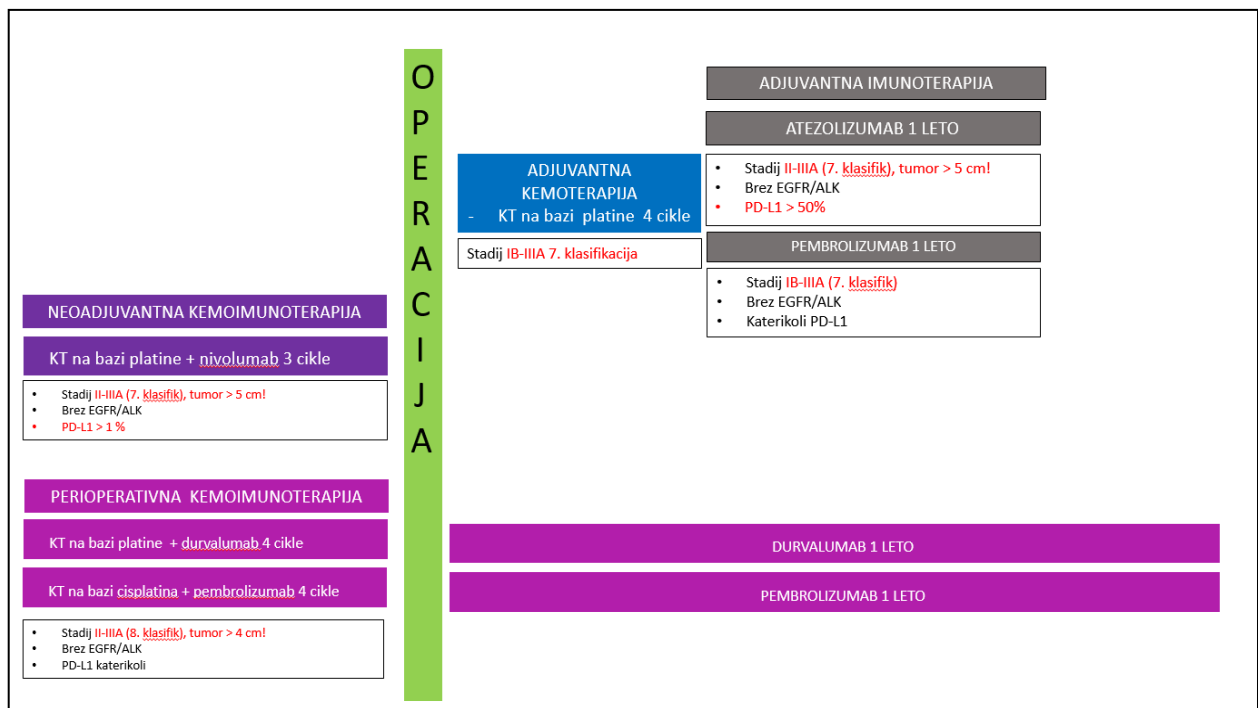
- **Adjuvantna imunoterapija po operaciji in adjuvantni kemoterapiji** (raziskave Impower 010, PEARLS, BR.31, ANVIL)
- **Adjuvantna kemoimunoterapija po operaciji** (raziskava ACCIO)
- **Neoadjuvantna kemoimunoterapija, po operaciji pa +/- adjuvantna imunoterapija** (raziskave Checkmate 816, Keynote 671, Impower 030, Checkmate 77T, AEGEAN, NCT04158440, RATIONALE 315)
- **Neoadjuvantna kemoimunoterapija, po operaciji pa +/- adjuvantna kemoimunoterapija** (raziskava NCT0515776)

Trenutno dostopna imunoterapija v zdravljenju zgodnjega NDRP v Sloveniji

Adjuvantna imunoterapija: V Evropi je že od junija 2022 odobreno prvo zdravljenje z adjuvantnim atezolizumabom na osnovi rezultatov raziskave faze 3 **Impower 010** in sicer po radikalni resekciji in dopolnilni kemoterapiji pri bolnikih z NDRP, s tumorjem večjim od 5cm (stadij II-IIIa, 7. klasifikacija) in z izraženostjo PD-L1 vsaj 50%, brez EGFR ali ALK alteracij. V Evropi je odobreno tudi zdravljenje z adjuvantnim pembrolizumabom na osnovi rezultatov raziskave faze 3 **PEARLS** in sicer po radikalni resekciji in dopolnilni kemoterapiji pri bolnikih z NDRP, s tumorjem večjim od 4cm (stadij Ib-IIIa, 7. klasifikacija), ne glede na izraženost PD-L1, brez EGFR ali ALK alteracij.

Neoadjuvantna kemoimunoterapija: V Evropi je odobreno zdravljenje v kombinaciji nivolumaba in kemoterapije na osnovi platine na osnovi rezultatov klinične raziskave faze 3 **Checkmate 816** in sicer pri bolnikih z resektabilnim NDRP, večjim od 5 cm (stadij II-IIIa, 7. klasifikacija), s PD-L1 izraženostjo vsaj 1%, brez EGFR ali ALK alteracij.

Perioperativna kemoimunoterapija: V Evropi je odobreno zdravljenje v kombinaciji predoperativne kombinacije 4 ciklov pembrolizumaba in kemoterapije na osnovi platine, po operaciji pa nadaljevanje zdravljenja s pembrolizumabom še leto dni, na osnovi klinične raziskave faze 3 **Keynote 671**. To je zaenkrat edina raziskava, ki je dokazala tudi podaljšanje celokupnega preživetja bolnikov, ki so bili zdravljeni v roki z imunoterapijo. Obenem je v okviru programa zgodnjega dostopa do zdravil dostopno zdravljenje s kombinacijo predoperativnih 4 ciklov durvalumaba in kemoterapije na osnovi platine, po operaciji pa nadaljevanje zdravljenja z durvalumabom še leto dni, na osnovi klinične raziskave faze 3 **AEGEAN**. Oba pristopa sta primerna za bolnike z resektabilnim NDRP, večjim od 4cm (stadij II-IIIa, 8. klasifikacija), ne glede na PD-L1 izraženost, brez EGFR ali ALK alteracij (shema 1).



Shema 1: Uporaba ZINT v adjuvantnem, neoadjuvantnem in perioperativnem zdravljenju NDRP. V shemi so trenutno dostopne kombinacije v Sloveniji, ki so bodisi odobrene s strani Evropske agencije za zdravila (EMA), bodisi dostopne preko programa zgodnjega dostopa do zdravil.

ODLOČITEV MED ZAČETNO KIRURŠKO RESEKCIJO IN NEOADJUVANTNIM ZDRAVLJENJEM

Kljub dokazom o učinkovitejšem zdravljenju NDRP z neoadjuvantno kemoimunoterapijo, vsi primerni bolniki takega zdravljenja ne bodo mogli prejeti in je odločitev o začetnem zdravljenju (bodisi kirurškem bodisi neoadjuvantnem), odvisna od specifičnih okoliščin bolnika. Bolniki si bodisi želijo čim prejšnje operacije, imajo kontraindikacije za prejetje sistemske terapije, imajo krvaveče tumorje itd.

ZAKLJUČEK

Opazovalni čas bolnikov, ki so bili v zadnjih letih vključeni v raziskave z neo- ali adjuvantnim zdravljenjem z imunoterapijo, je še prekratek, da bi nam ponudil odgovor na vprašanje, ali novi pristopi vplivajo na podaljšanje celokupnega preživetja operiranih bolnikov z rakom pljuč, kar je glavni cilj zdravljenja bolnikov. Vsekakor pa so obeti dobri in upamo, da je to velik korak naprej v boju s to zahrbtno boleznijo.

LITERATURA:

1. *Rak v Sloveniji 2021. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2024.*
2. *NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2014 May 3;383(9928):1561-71.*
3. *Li F, Chen Y, Wu J et al. The earlier, the better? A review of neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. Chronic Dis Transl Med. 2022 May 25;8(2):100-111.*
4. *Passaro A, Attili I, de Marinis F. Neoadjuvant Chemotherapy Plus Immunotherapy in Early-Stage Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022 Sep 1;40(25):2871-2877.*
5. *Lazzari C, Spagnolo CC, Ciappina G, et al. Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Evidence and Perspectives. Curr Oncol. 2023 Mar 27;30(4):3684-3696.*

NOVOSTI V MEDIASTINALNEM STAGINGU ZGODNJEGA RAKA PLJUČ

Aleš Rozman. Univerzitetna Klinika Golnik

Endobronhialni ultrazvok (EBUS) v zamejevanju pljučnega raka uporabljamo že dve desetletji. Ves ta čas se je tehnika razvijala in dopolnjevala, vendar še zdaleč nismo prišli do konca razvoja. Prav v prihajajočem času bomo svoje klinične protokole spet dodobra spremenili zaradi naslednjih novosti:

1. Uvajanje nove, 9. izdaje TNM klasifikacije pljučnega raka (sprejeta bo v letu 2025)
2. Novih dognanj o uporabnosti EBUS zamejitve pri načrtovanju radikalnega obsevanja raka stadija III.
3. Novih dognanj o izboljšanju preživetja operabilnih stadijev pljučnega raka z uvedbo perioperativne kemo-imunoterapije

1. SPREMEMBE KLINIČNE PRAKSE ZARADI UVEDBE 9. IZDAJE TNM KLASIFIKACIJE PLJUČNEGA RAKA

9. izdaja TNM klasifikacije pljučnega raka prinaša pomembne spremembe, zlasti v razdelitvi stadija N2 na podstadija N2a (osamljene metastaze) in N2b (več metastaz). Te spremembe odražajo natančnejše razumevanje prognostičnih in terapevtskih posledic vzorcev zasevanj bezgavk (osamljene metastaze v N1 in N2, preskočne ("skip") metastaze v N2 in več metastaz v eni regiji). Postavlja se vprašanje, ali je izvedba EBUS-TBNA z eno iglo, kot je bila praksa do sedaj, sploh še izvedljivo.

Tradicionalni pristop, ki vključuje uporabo ene same igle, je bil primeren za celovito mediastinalno zamejevanje po prejšnjih klasifikacijah in je bil tudi stroškovno učinkovit. Pri tem obstaja teoretična možnost navskrižne kontaminacije pri odvzemanju vzorcev iz več bezgavk, ki v preteklosti ni bila pomembna, saj nas je zanimal zgolj najvišji N stadij. Pri pravilnem vrstnem redu punktiranih bezgavk do "up-staginga" ni moglo priti, sedaj pa bo to realna možnost. Možnost se bo še povečala v prihodnje, ko bo prepoznava maligne bezgavke lahko temeljila na analizi DNA/RNA in ne več izključno na prepoznavi malignih celic.

Trenutno odgovora na to, če bo potrebno uporabljati več igel še nimamo, teče pa vsaj ena študija, ki raziskuje možnost navskrižne kontaminacije in vpliva reprocesiranja igle med punkcijami različnih bezgavk. V vsakem primeru bo natančnejša analiza slikovne diagnostike (predvsem PET-CTja) pred preiskavo ključna in v določenem deležu bolnikov bo najbrž potrebno uporabiti dodatno iglo. V vsakem primeru 9. izdaja TNM klasifikacije predstavlja pomemben korak naprej v natančnosti zamejevanja pljučnega raka z neposrednimi posledicami za prognozo in zdravljenje in ji bomo morali natančno slediti tudi v diagnostiki.

2. MEDIASTINALNA ZAMEJITEV PLJUČNEGA RAKA PRI NAČRTOVANJU RADIKALNEGA OBSEVANJA

Pri lokalno razširjenem pljučnem raku v preteklosti smernice niso predvidevale natančnejšega opredeljevanja mediastinalnih bezgavk, predvsem takrat, ko je bilo po opravljeni slikovni diagnostiki očitno, da gre za N3 zajatost mediastinalnih bezgavk (t.i. "bulky mediastinum") ali ko je bil pljučni rak neresektabilen. Načrtovanje obsega obsevalnega polja je bilo narejeno na osnovi PET-CTja. Če smo uporabili EBUS-TBNA so bile punkcije bezgavk izvedene selektivno, za potrditev bolezni. Študija

SEISMIC , objavljena letos, poudarja pomen sistematične endoskopske zamejitve za izboljšano načrtovanje tarčnih volumnov za radioterapijo.

Ključne ugotovitve študije SEISMIC so:

1. Izboljšana stopnja detekcije: natančna zamejitev je potrdila subklinične metastaze bezgavk pri 32 % bolnikov in pomembno spremenila tarčna polja za radioterapijo pri več kot tretjini primerov.
2. Zmanjšana področna napaka ("geographic miss"): na podlagi zamejitve so bile vse klinično pomembne bezgavke vključene v obsevalno polje z izboljšanim lokalnim nadzorom nad boleznijo
3. Optimizacija zdravljenja: natančnejša zamejitev je omogočila boljšo stratifikacijo bolnikov za kombinirana zdravljenja.

Na podlagi natančnejše citološke zamejitve so zmanjšali nepotrebno obsevanje nezajetih bezgavk, hkrati pa zagotavljali pokritost vseh metastatskih bezgavk. Izboljšana lokalna kontrola pa potencialno zmanjšuje toksičnost zdravljenja in izboljša preživetje. Študija SEISMIC je bila prva te vrste, vendar brez kontrolne skupine. V prihodnje pričakujemo še več podatkov iz tega področja.

3. NATANČNEJŠA MEDIASTINALNA ZAMEJITEV IN PERIOPERATIVNA KEMO-IMUNOTERAPIJA

Uporaba neoadjuvantne kemoterapije pri mejno operabilnih bolnikih z dokazanimi N2 metastazami je v preteklosti izboljšala preživetje le za nekaj odstotkov. Ker je obstajala skrb, da bo med neoadjuvantnim zdravljenjem prišlo do progressa bolezni ali kliničnega poslabšanja bolnika, smo večinoma k operaciji pristopili takoj, bolnik pa je prejel kemoterapijo po opravljeni operaciji. Rezultati študij z neoadjuvantno kemo-imunoterapijo za operabilne stadije pljučnega raka (KEYNOTE-671 in CHECKMATE-816), je spremenil paradigmo mediastinalne zamejitve s koristjo za preživetje pri teh bolnikih.

1. KEYNOTE-671: Pokaže pomembno izboljšanje tako pri PFS kot pri OS z uporabo pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo v neoadjuvantnem zdravljenju pri operabilnem NSCLC.
2. CHECKMATE-816: Poudari učinkovitost kombinacije nivolumaba in kemoterapije, z višjimi stopnjami popolnega patološkega odziva (pCR) in podaljšanim preživetjem v primerjavi s samo kemoterapijo.

Natančno določanje zajetosti bezgavk N1 je ključno za ugotavljanje upravičenosti do neoadjuvantne terapije predvsem pri rakah stadija T1 in T2. V to so vključene tudi subklinične bezgavčne metastaze, ki jih slikovna diagnostika ne zazna (morfološko normalne bezgavke) in jih je moč verificirati le z biopsijo. Tradicionalno smo EBUS-TBNA uporabljali le na nivoju N2 in N3, kar širi indikacijo za uporabo, s tem pa tudi trajanje in zahtevnost bronhoskopske preiskave.

Na osnovi ugodnih rezultatov študij s kemo-imunoterapijo v prihodnje pričakujemo tudi več ponovnega zamejevanja ("re-staging"), ko se bodo bolniki iz neoperabilnega vračali v operabilni stadij po uspešnem uvodnem zdravljenju ("down-staging"). Izziv za pridobitev ustreznih biopsijskih vzorcev bodo predvsem vnetne in brazgotinske spremembe v bezgavkah, kjer bo tumor regrediral.

ZAKLJUČEK

Nova dognanja na področju terapije pljučnega raka so redefinirale vlogo EBUS v zamejitvi mediastinalnih bezgavk. V bližnji prihodnosti nas čakajo zahtevnejše, daljše in natančnejše preiskave in tudi novi tehnični izzivi pri uporabi endobronhialnega ultrazvoka. Takšne preiskave bodo zahtevale več načrtovanja pred preiskavo, boljše stratificiranje bolnikov z bolj definiranimi cilji preiskav in dostopnost celotne slikovne diagnostike, vključno s PET-CTjem.

LITERATURA:

1. Detterbeck FC, Woodard GA, Bader AS, Dacic S, Grant MJ, Park HS, Tanoue LT. *The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer*. *Chest*. 2024 Oct;166(4):882-895. doi: 10.1016/j.chest.2024.05.026. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38885896.
2. Wang RR, Li MJ, Peng Q, Huang ZY, Wu LL, Xie D. *Validation of the 9th edition of the TNM staging system for non-small cell lung cancer with lobectomy in stage IA-IIIa*. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2024 Mar 1;65(3):ezae071. doi: 10.1093/ejcts/ezae071. PMID: 38426334.
3. Steinfurt DP, Kothari G, Wallace N, Hardcastle N, Rangamuwa K, Dieleman EMT, Lee P, Li P, Simpson JA, Yo S, Bashirdazeh F, Nguyen P, Jennings BR, Fielding D, Crombag L, Irving LB, Yasufuku K, Annema JT, Ost DE, Siva S. *Systematic endoscopic staging of mediastinum to guide radiotherapy planning in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (SEISMIC): an international, multicentre, single-arm, clinical trial*. *Lancet Respir Med*. 2024 Jun;12(6):467-475. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00010-9. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38490228.
4. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, Casal-Rubio J, Calvo V, Insa A, Ponce S, Reguart N, de Castro J, Mosquera J, Cobo M, Aguilar A, López Vivanco G, Camps C, López-Castro R, Morán T, Barneto I, Rodríguez-Abreu D, Serna-Blasco R, Benitez R, Aguado de la Rosa C, Palmero R, Hernando-Trancho F, Martín-López J, Cruz-Bermúdez A, Massuti B, Romero A. *Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):504-513. doi: 10.1056/NEJMoa2215530. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37379158.
5. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Filip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. *Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer*. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403841; PMCID: PMC9844511.
6. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Chen KN, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo GL, Bylicki O, Rodríguez-Abreu D, Chaft JE, Novello S, Yang J, Arunachalam A, Keller SM, Samkari A, Gao S; KEYNOTE-671 Investigators. *Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*. 2024 Sep 28;404(10459):1240-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01756-2. Epub 2024 Sep 14. PMID: 39288781; PMCID: PMC11512588.

IZZIVI V ZAMEJITVI, KI JIH PRINAŠA 'NORMALEN MEDIASTINUM'

Mateja Marc Malovrh. Univerzitetna klinika Golnik, Medicinska fakulteta Ljubljana

UVOD

Natančna določitev stadija raka pljuč, ki vključuje tudi zasevanje v hilarne in mediastinalne bezgavke je ključnega pomena za optimalno načrtovanje zdravljenja. Proces metastaziranja tumorskih celic v bezgavke (N stadij) vključuje zaporedno prizadetost hilarnih, ipsilateralnih mediastinalnih in nazadnje kontralateralnih mediastinalnih bezgavk, vendar se lahko pojavljajo tudi odstopanja, kot je preskok hilusa. Ustrezna klinična določitev N stadija temelji na slikovnih in invazivnih preiskavah, ki pa imajo kljub tehnološkemu napredku še vedno omejitve pri prepoznavanju okulturnih metastaz v bezgavkah (OBM).

ZNAČILNOSTI METASTAZIRANJA V BEZGAVKE

Metastaziranje rakavih celic pri pljučnem raku poteka najpogosteje v hilarne bezgavke (N1), sledijo mediastinalne bezgavke na isti strani (N2), nazadnje pa kontralateralne mediastinalne regije (N3). Limfna drenaža praviloma poteka preko hilusa v subkarinalne in paratrahealne bezgavke, čeprav so znani primeri direktne drenaže v mediastinalne regije, mimo hilarnih bezgavk. Posebej zanimivi so podatki o preskoku metastaz pri tumorjih spodnjih režnjev, kjer so preskoki v regije 2 in 4 izjemno redki (0,2 %), medtem ko je preskok v regije 7–9 preko pljučnega ligamenta zabeležen pri 8,5 % primerov (1). Takšne posebnosti imajo pomembne implikacije pri načrtovanju zdravljenja, saj lahko vplivajo na določitev obsega radikalnega kirurškega ali obsevalnega zdravljenja.

SLIKOVNE PREISKAVE PRI DOLOČANJU N STADIJA

Slikovne preiskave, kot sta računalniška tomografija (CT) in pozitronska emisijska tomografija 18FDG (PET), so osnova pri klinični določitvi N stadija. Na CT se bezgavke večje od 1 cm v krajši osi štejejo za sumljive, medtem ko je na PET-CT odločilen povečan privzem fluorodeoksiglukoze (FDG) ne glede na velikost bezgavk. Kombinirana uporaba PET in CT je pokazala boljše, vendar še vedno ne zadostne diagnostične rezultate v primerjavi s CT samim (senzitivnost 77 %, specifičnost 86 % v primerjavi s 55% in 81%). (2). Rezultati obsežne meta-analize kažejo na le zmerno občutljivost (79 %) in specifičnost (65 %) PET-CT, kar ni dovolj zanesljivo pri napovedovanju ali izključevanju OBM (3) in poudarja potrebo po dopolnilnih metodah za zanesljivo določitev N stadija.

INVAZIVNE PREISKAVE: EBUZ-TBNA IN MEDIASTINOSKOPIJA

Za invazivno mediastinalno zamejitev se uporabljata endobronhialni ultrazvok s transbronhialno igelno aspiracijo (EBUZ-TBNA) in mediastinoskopija, ki se še vedno štejeta za zlata standarda. EBUZ-TBNA je zaradi manjše invazivnosti metoda prve izbire, vendar ima omejitve pri dostopu do nekaterih regij (npr. regije 5, 6, interlobarne bezgavke) (4). Priporočen je sistematični pristop k mediastinalnemu vzorčenju, se pa poraja vprašanje, ali je res utemeljen in ni morda bolj uporaben, časovno in stroškovno manj zahteven tarčni pristop, kjer se trojno negativnih bezgavk (CT, PET in EBUZ nesumljive) ne vzorči (5). Senzitivnost EBUZ-TBNA za metastaze znaša od 37 % do 90 %, specifičnost pa je visoka (100 %). Kljub temu, da EBUZ-TBNA zviša N stadij pri cca 15% pacientih, se moramo zavedati, da so lažno negativni rezultati pogosti. Operativni posegi so v študijah razkrili neprepoznane metastaze pri 27 % pacientov, od katerih jih je bilo 70 % v regijah, ki niso dostopne za EBUZ-TBNA (4).

KLINIČNE IN PATOLOŠKE RAZLIKE V N STADIJU

Razhajanje med kliničnim (cN) in patološkim (pN) stadijem je pogosto. Navani je poročal o nepravilno določenem cN stadiju pri 698 kirurško zdravljenih pacientih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC) v 38 % primerov. Slovenski podatki kažejo podobno sliko, pri čemer je bilo neujemanje pogosto posledica nezadostne mediastinalne zamejitve pred operacijo, ki je temeljila zgolj na slikovnih preiskavah. Nekoliko boljše, pa še vedno pomanjkljivo ujemanje cN in pN je bilo poročano pri pacientih s predoperativnim EBUZ-TBNA. OBM so odkrili pri 23% pacientov, od tega jih je imela več kot polovica zasevke v regijah 5,6 ali 12-14. 50% OLN je bilo odkritih pri tumorjih < 30mm (6). OBM v hilarnih (N1) bezgavkah so bile zaznane pri 12.7% pacientov s tumorji manjšimi od 30mm, kot pomembna mejna velikost je bila izpostavljena vrednost 21.5mm. Ugotovitev je pomembna predvsem pri pacientih, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje in so zdravljeni s stereotaktičnim obsevanjem – SBRT (7).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OBM

Najbolj znana dejavnika tveganja za OBM sta velikost tumorja in N1 bolezen. Za vsak centimeter povečanja velikosti tumorja se tveganje za OBM poveča za 10-14%. kar pa ne velja pri nesolidne lezije mlečnega stekla (GGO), ki imajo tudi bistveno boljšo prognozo (8).

Pri znanih N1 NSCLC je bila prevalenca okultnih zasevkov v mediastinalnih bezgavkah 30%, tveganje za lažno negativne rezultate EBUZ-TBNA je večje pri pacientih s centralnimi tumorji, oz. tumorji, ki rastejo v notranji polovici pljuč.(9)

Z večjo pojavnostjo OBM so bili povezani tudi slabše diferencirani malignomi, adenokarcinomi in čas, ki je pretekel od začetne diagnoze (Choi2)

ZAKLJUČEK

Natančna določitev N stadija je ključnega pomena za uspešno zdravljenje raka pljuč, saj neposredno vpliva na izbiro kirurškega, sistemskega ali obsevalnega zdravljenja. Kljub napredku slikovnih preiskav, kot je PET-CT, in razvoju invazivnih metod, kot je EBUZ-TBNA, ostajajo izzivi pri prepoznavanju OBM. Nadaljnje raziskave, usmerjene v izboljšanje diagnostičnih tehnik in standardizacijo pristopov, bodo bistvene za optimizacijo obravnave pacientov z rakom pljuč.

LITERATURA

1. Kawamoto N, Mima T, Tsutani J et al. Tumor distance from the mediastinum predicts N2 upstaging in clinical stage I lower-lobe non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024 Feb;167(2):488-497
2. Guglielmo P, Marturano F, Bettinelli A et al. Additional Value of PET and CT Image-Based Features in the Detection of Occult Lymph Node Metastases in Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jun 23;13(13):2153.
3. Seol HY, Kim YS, Kim SJ. Predictive Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Assessment of Occult Lymph Node Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology.* 2021;99(2):96-104.
4. Ong P, Grosu H, Eapen GA et al. Mediastinal staging in patients with radiographically normal lymph nodes Review of: Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration for Systematic Nodal Staging of Lung Cancer in Patients with NO Disease by Computed Tomography and Integrated Positron Emission Tomography-Computed Tomography. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Mar;12(3):415-9.
5. Sullivan KA, Farrokhhyar F, MPhil et al. Routine systematic sampling versus targeted sampling during endobronchial ultrasound: A randomized feasibility trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;164:254-61
6. Beyaz F, Verhoeven RLJ, Schuurbiens OCJ et al. Occult lymph node metastases in clinical N0/N1 NSCLC; A single center in-depth analysis. *Lung Cancer.* 2020 Dec;150:186-194.
7. Sayan M, Celik A, Kankoc A et al. Is tumor diameter a risk factor for occult N1 metastasis in patients with peripheral non-small cell lung cancer which is smaller than 3 cm? *Updates Surg.* 2023 Dec;75(8):2335-2342.

8. Choi S, Yoon DW, Shin S et al. Importance of Lymph Node Evaluation in ≤ 2 -cm Pure-Solid Non-Small Cell Lung Cancer *Ann Thorac Surg.* 2024 Mar;117(3):586-593.
9. Kim BG, Cho JH, Shin SH et al. Diagnostic Performance of Endosonography to Detect Mediastinal Lymph Node Metastasis in Patients with Radiological N1 Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat.* 2023 Jul;55(3):832-840.
10. Kim H, Choi H, Lee KH et al. Definitions of Central Tumors in Radiologically Node-Negative, Early-Stage Lung Cancer for Preoperative Mediastinal Lymph Node Staging: A Dual-Institution, Multireader Study. *Chest.* 2022 May;161(5):1393-1406.

PATOLOŠKE SPREMEMBE PO NEOADJUVANTNI TERAPIJI PLJUČNEGA RAKA

Mile Kovačević. Univerzitetna klinika Golnik.

Vloga patologa je ključna v oceni patološkega odgovora na neoadjuvantno zdravljenje. Jasno določenih in široko mednarodno sprejetih smernic za evaluacijo odgovora na neoadjuvantno terapijo ni. Najpomembneje je določiti velikost ležišča tumorja in odstotek rezidualnega tumorja. Iz teh podatkov sklepamo o obsegu patološkega odgovora. Patološki odgovor je direktna posledica neoadjuvantne terapije, je neposredno povezan s preživetjem in je kazalec klinične učinkovitosti zdravljenja (4,5,6). Razlikujemo dva osnovna pojma: pCR (angl. Pathological complete response) in MPR (angl. Major pathological response). pCR pomeni, da v ležišču primarnega tumorja in v tumorsko prizadetih bezgavkah ni viabilnega tumorskega tkiva. MPR upošteva le primarni tumor in pomeni, da je prisotno manj kot 10% viabilnega tumorskega tkiva. Meja 10% je določena, kot statistično pomembna za preživetje (4). Histološke spremembe, ki jih vidimo pri tumorjih, ki so odgovorili na neoadjuvantno terapijo so neznatne. Večinoma je prisotna nekroza, včasih s tujkovo granulomsko reakcijo, tvorba granulacijskega tkiva in fibroze (brazgotinjenje). Histološke spremembe v bezgavčnih zasevkih se kvalitativno ne razlikujejo od sprememb v primarnem tumorju, obseg sprememb se pa pogosto razlikuje (3). Pri vzorčenju ležišča tumorja ni vsesplošno sprejetih smernic, se pa večina avtorjev strinja, da obseg vzorčenja mora biti bistveno večji kot pri tumorjih resekiranih brez neoadjuvantne terapije (1,2). Razlike obstajajo tudi pri pristopu k ocenjevanju stopnje regresije tumorja in glede pomena ocene regresije v bezgavkah (1,2). Trenutno, najbolj široko sprejete in v praksi najbolj reproducibilne so IASLC smernice, ki regresijo ocenjujejo kot razmerje velikosti tumorja/velikosti ležišča tumorja (1,7). Pri ocenjevanju IASLC smernice ne upoštevajo regresije v bezgavkah (1). Patohistološki izvid mora vsebovati podatke o prisotnem/odsotnem MPR in pCR, odstotku viabilnega tumorja, ypT in ypN stadij. Pred patologi ostaja velik izziv doseganja konsenza in sprejetja smernic za ocenjevanje patološkega odgovora na neoadjuvantno terapijo.

REFERENCE:

1. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L, Bunn P, Cascone T, Chaft J, Chen G, Chou TY, Cooper W, Erasmus JJ, Ferreira CG, Goo JM, Heymach J, Hirsch FR, Horinouchi H, Kerr K, Kris M, Jain D, Kim YT, Lopez-Rios F, Lu S, Mitsudomi T, Moreira A, Motoi N, Nicholson AG, Oliveira R, Papotti M, Pastorino U, Paz-Ares L, Pelosi G, Poleri C, Provencio M, Roden AC, Scagliotti G, Swisher SG, Thunnissen E, Tsao MS, Vansteenkiste J, Weder W, Yatabe Y. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol.* 2020 May;15(5):709-740.
2. Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM, Stein JE, Duffield AS, Anagnostou V, Rekhman N, Anders RA, Cuda JD, Illei PB, Gabrielson E, Askin FB, Niknafs N, Smith KN, Velez MJ, Sauter JL, Isbell JM, Jones DR, Battafarano RJ, Yang SC, Danilova L, Wolchok JD, Topalian SL, Velculescu VE, Pardoll DM, Brahmer JR, Hellmann MD, Chaft JE, Cimino-Mathews A, Taube JM. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). *Ann Oncol.* 2018 Aug 1;29(8):1853-1860
3. Huang S, Wu J, Li S, Li X, Zeng R, Tang Y, Tang J, Ben X, Zhang D, Xie L, Zhou H, Chen G, Wang S, Gao Z, Wu H, Chen R, Xu F, Qiao G. Evaluation of combined pathological responses in primary tumor and lymph nodes following neoadjuvant chemioimmunotherapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2023 Dec;186:107401.
4. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES, Behrens C, Lee JJ, Roth JA, Stewart DJ, Vaporciyan AA, Wistuba II, Swisher SG; University of Texas M. D. Anderson Lung Cancer Collaborative Research Group. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012 May;7(5):825-32
5. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Chen KN, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo GL, Bylicki O, Rodríguez-Abreu D, Chaft JE, Novello S, Yang J, Arunachalam A, Keller SM, Samkari A, Gao S; KEYNOTE-671 Investigators. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy

alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2024 Sep 28;404(10459):1240-1252.

6. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, Chen KN, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo GL, Bylicki O, Rodríguez-Abreu D, Chaft JE, Novello S, Yang J, Keller SM, Samkari A, Spicer JD; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):491-503.
7. Dacic S, Travis W, Redman M, Saqi A, Cooper WA, Borczuk A, Chung JH, Glass C, Lopez JM, Roden AC, Sholl L, Weissferdt A, Posadas J, Walker A, Zhu H, Wijeratne MT, Connolly C, Wynes M, Bota-Rabassedas N, Sanchez-Espiridion B, Lee JJ, Berezowska S, Chou TY, Kerr K, Nicholson A, Poleri C, Schalper KA, Tsao MS, Carbone DP, Ready N, Cascone T, Heymach J, Sepesi B, Shu C, Rizvi N, Sonett J, Altorki N, Provencio M, Bunn PA Jr, Kris MG, Belani CP, Kelly K, Wistuba I; IASLC Pathology Committee. International Association for the Study of Lung Cancer Study of Reproducibility in Assessment of Pathologic Response in Resected Lung Cancers After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol*. 2023 Oct;18(10):1290-1302.

VPLIV BISOPROLOLA NA SIMPTOMATIKO BOLNIKOV Z DOLGIM COVIDOM

Boštjan Rituper.

UVOD

Z bolniki z dolgim covidom smo se v različnih ambulantah prvič srečali kmalu po začetku pandemije covid-19. Kot večina tujih nacionalnih inštitucij in Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) tudi Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) opredeljuje dolgi covid kot stanje, ki se nanaša na skupek dolgotrajnih simptomov po prebolelem covidu-19, pri čemer ne loči povsem med simptomatiko pri bolnikih po preboleli težji obliki covid-19 z organskimi posledicami bolezni in med bolniki, ki so praviloma preboleli lažjo ali asimptomatsko obliko okužbe s SARS-CoV-2 in pri katerih se simptomi dolgega covidu pojavijo več tednov ali celo mesecev po okužbi.

Dolgi covid je torej skupek post-akutnih in dolgoročnih učinkov na zdravje, ki so posledica okužbe s SARS-CoV-2. Avgusta 2024 ocenjena kumulativna globalna incidenca za dolgi covid znaša okoli 400 milijonov. Posledično zelo visoko ekonomsko breme bolezni ocenjujejo na 1 % globalnega BDP [1].

PREVALENCA DOLGEGA COVIDA

Kljub obilici strokovne literature, ki opredeljuje incidenco in prevalenco dolgega covidu, je na voljo malo študij z nizkim tveganjem pristranskosti. Meta analiza teh študij je pokazala, da je relativno tveganje za razvoj dolgega covidu okoli 1.33, prevalenca v splošni populaciji pa okoli 10 – 30 % ter mnogo višja po hospitalizaciji zaradi težjega poteka covid-19. V tej populaciji se dolgi covid razvije v do 70-ih %. Višje tveganje za razvoj dolgega covidu imajo še starejši bolniki, ženske, nekavkaška populacija, bolniki z nižjim socioekonomskim statusom, bolniki z nekaterimi pridruženimi stanji (astma, AH, sladkorna bolezen, debelost) in necepljene osebe[2].

SIMPTOMATIKA

Študije opisujejo več kot 200 različnih simptomov, ki lahko spremljajo dolgi covid, kar nakazuje na možnost prizadetosti različnih organskih sistemov. Večina bolnikov toži za utrujenostjo, dispnejo, glavoboli, motnjami pozornosti, kognitivnim deficitom in palpitacijami [3]. Simptomi se pojavljajo v obliki simptomatskih fenotipov. Med pogostejšimi se omenjajo *i)* zelo simptomatski bolečinski fenotip, ki je klinično zelo podoben mialgičnemu encefalomielitisu (t.j. sindromu kronične utrujenosti) in fibromialgiji, *ii)* kardiorespiratorni fenotip, kjer prevladujejo simptomi, kot so tahikardija, palpitacije, dispneja in ortostatizmi ter, naprevalentnejši, *iii)* oligosimptomatski fenotip, ki verjetno predstavlja normalen fenotip okrevanja po okužbi s SARS-CoV-2 [4]. Pri večini bolnikov (okoli 80 %) se pojavi tudi nevropsihiatrična simptomatika, ki se kaže zmedenostjo, pozabljenostjo in nezmožnostjo koncentriranja ter jo bolniki najpogosteje opišejo kot »možganska megla« [5].

Študije kažejo, da se pri večini bolnikov (> 90 %) po pol leta simptomatika dolgega covidu izboljšanja ali popolna izzveni (pri okoli 50 %). Po enem letu ostane simptomatskih le še nekaj odstotkov prebolevnikov. Zanimivo je, da se lahko po predhodnem izzvenetju simptomi pojavijo ponovno. Nekateri bolniki ostanejo simptomatski tudi po več kot 18 mesecih od okužbe s SARS-CoV-2 [6].

PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija dolgega covida je glede na raznolikost simptomov in možne vpletenosti različnih organskih sistemov zelo kompleksa. Med pomembnejše dejavnike tveganja uvrščajo virusno persistenco v različnih tkivih in posledično vztrajajočo imunsko aktivacijo, avtoimunost, poškodbo in aktivacijo žilnega endotelija s posledično koagulopatijo, avtonomno disfunkcijo, metabolično disfunkcijo in disbiozo. Skupni dejavnik opisanemu je vnetje, zato v zadnjem času avtorji govorijo o t.i. citokinskem patofiziološkem modelu dolgega covida, kjer se po prebolel okužbi s SARS-CoV-2, za razliko od hudega sindroma sistemskega vnetnega odziva (SIRS), ki smo ga pogosto beležili pri bolniki z zelo težko potekajočim covid-19, razvije bolj uravnoteženo povišana produkcija provnetnih citokinov in posledično kronično vnetje nizke stopnje [7].

Skladno s tem so do sedaj opisali več kot 100 z vnetjem povezanih biomarkerjev, ki bolj ali manj korelirajo z diagnozo dolgega covida. Še najbolj to velja za klasične biomarkerje vnetja, kot so IL-6, CRP in TNF- α . Kljub temu ne poznamo specifičnega diagnostičnega biomarkerja ali njihove kombinacije. Posledično je diagnoza dolgega covida še vedno diagnoza izključevanja drugih vzrokov [8].

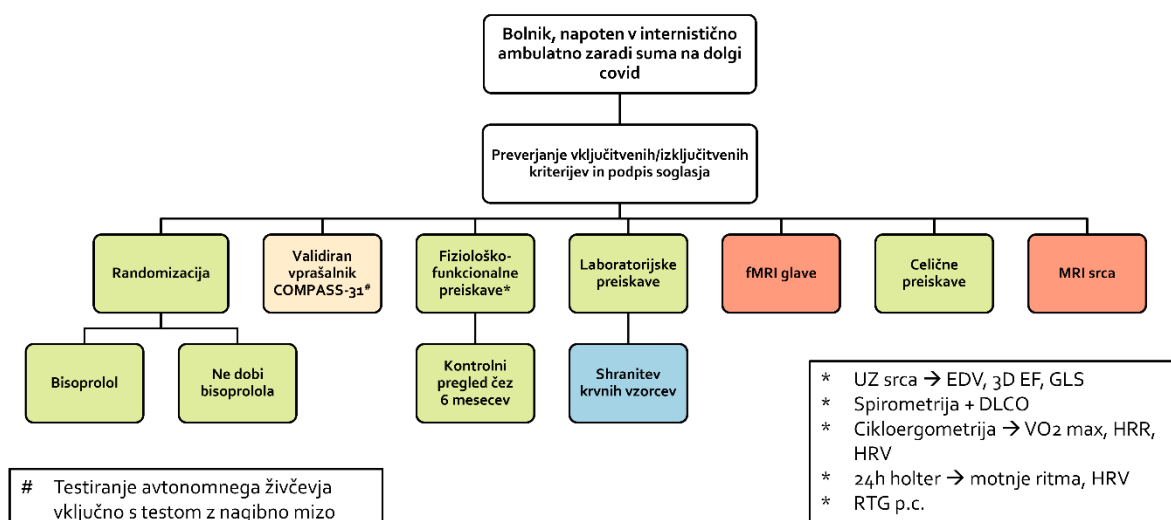
ZDRAVLJENJE DOLGEGA COVIDA

Za zdravljenje dolgega covida zaenkrat ni znane učinkovite terapije. Aktualne smernice svetujejo izključitev drugih vzrokov za simptomatiko ter fizikalno in kognitivno fizioterapijo. Protivnetna zdravila (kortikosteroidi, NSAR), antikoagulatna zdravila, protivirusna zdravila in probiotiki se niso izkazali kot učinkoviti. Pri bolnikih, ki imajo kožno simptomatiko (npr. ob poslabšanju sindroma aktivacije mastocitov), so učinkoviti antihistaminiki, pri bolnikih s posturalno ortostatsko tahikardijo pa zaviralci beta. Kot učinkovito za zmanjševanje tveganja se je izkazalo cepljene proti SARS-CoV-2 [9].

ZASNOVA ŠTUDIJE

Pri velikem številu bolnikov z dolgim covidom so v ospredju simptomi disfunkcije avtonomnega živčevja. Mnogi od teh bolnikov, glede na podatke iz literature bi bilo lahko takšnih bolnikov kar dve tretjini, trpijo za sindromom posturalne ortostatske tahikardije (POTS). Ker se je v manjših študijah pri bolnikih s POTS terapija z zaviralci beta izkazala kot učinkovito pri obvladovanju simptomatike [10], smo se odločili prospektivno randomizirano testirati vpliv nizkega odmerka bisoprolola na čas trajanja simptomatike dolgega covida.

V študijo smo vključili 44 bolnikov z dolgim covidom in 20 kontrolnih oseb, ki okužbe s SARS-CoV-2 niso prebolele ali pa so bili med prebolevanjem asimptomatske. Pri vseh vključenih v študijo smo ob vključitvi opravili razširjeno pulmološko, kardiovaskularno in nevrofiziološko diagnostiko za izključitev druge patologije. Protokol študije prikazuje Slika 1.



Slika 1. Protokol študije

V drugi fazi študije smo bolnike z dolgim covidom randomizirali v skupino, ki je prejela bisoprolol v dnevnem odmerku 2,5 mg in netretirano skupino. Bolnikom smo sledili v povprečju 236 ± 31 dni in ob kontrolnem pregledu ponovili zgoraj opisane preiskave.

REZULTATI

Rezultate splošne demografske analize in prevalenco simptomov dolgega covid prikazuje Tabela 1.

Spremenljivka	Dolgi covid	Kontrole	p	Simptom	Prevalenca (%)
Starost [leta]	45,2 ± 11,5	48,5 ± 11,5	0,3	Slaba zmogljivost	37/44 (84 %)
Spol [% žensk]	22/44 (50 %)	5/20 (25 %)	0,1	Dispneja	34/44 (77 %)
Precepljenost	16/44 (36 %)	15/20 (75 %)	0,006	Palpitacije	24/44 (55 %)
Pridružene bolezni	25/44 (57 %)	8/20 (40 %)	0,28	Bolečina v PK	24/44 (55 %)
· AH	9/44 (20 %)	0/20 (0 %)	0,047	Kašelj	17/44 (39 %)
· Dislipidemija	2/44 (4 %)	2/20 (10 %)	0,58	Vrtoglavica	15/44 (34 %)
· Respiratorne (astma, KOPB)	6/46 (14 %)	3/20 (15 %)	1	Glavobol	8/44 (18 %)
· Ščitnične	3/44 (7 %)	3/20 (15 %)	0,55	Motnje spomina	6/44 (14 %)
· Malignom	0/44 (0 %)	1/20 (5 %)	0,31		
Kadilec (tudi bivši)	15/44 (34 %)	8/20 (40 %)	0,78		

Tabela 1. Osnovna demografska analiza vključenih in prevalenca simptomov dolgega covid.

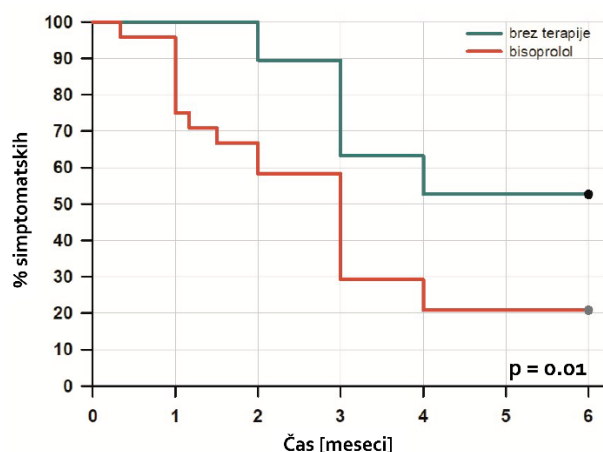
25 % (10/40) bolnikov z dolgim covid je izpolnilo kriterije vsaj zmerne prizadetosti avtonomnega živčevja (> 20 točk po točkovniku COMPASS-31). Pri 17 % bolnikov smo ugotovili sindrom posturalne ortostatske tahikardije. V primerjavi s kontrolno skupino so imeli bolniki z dolgim covidom statistično značilno upočasnjeno okrevanje srčne frekvenca po maksimalni obremenitvi, rezultati osnovne analize variabilnost srčnega ritma v 24 urnem EKG pa niso pokazali značilnih razlik.

Za randomizacijo smo zaradi relativno nizkega števila vključenih uporabili kovariantno adaptivno metodo, s pomočjo katere smo nadzorovali starost, spol, pridružene bolezni in simptome. Med tretirano in netretirano skupino posledično ni bilo statistično značilnih razlik zgoraj naštetih parametrov. V času sledenja smo izgubili 6 oseb, vključenih v tretirano roko in 4 osebe, vključene v netretirano roko. Z izjemo analize primarnega cilja raziskave, t.j. analize vpliva bisoprolola na čas trajanja simptomov, so bili ti bolniki izključeni iz končne analize.

Slika 2 prikazuje rezultate primarnega cilja. Ugotavljamo, da v naši kohorti bolnikov z dolgim covidom bisoprolol statistično značilno vpliva na čas do izzvenetja simptomatike dolgega covid.

Poleg tega v sekundarni analizi parne primerjave izvidov laboratorijskih in funkcijskih preiskav v skupini, ki je bila tretirana z bisoprololom, ne pa tudi v netretirani skupini, ugotavljamo še statistično značilno izboljšanje okrevanja srčne frekvenca po maksimalnem obremenitvenem testiranju, izboljšanje maksimalne porabe kisika ter izboljšanje nekaterih ehokardiografskih parametrov (višji indeks globalne longitudinalne deformacije – GLS, nižji končni indeksiran diastolični volumen levega prekata).

Rezultati kažejo, da je bisoprolol učinkovit pri zmanjševanju bremena simptomatike dolgega covid v populaciji bolnikov s predominantno kardiorespiratornim fenotipom bolezni.



Slika 2. Vpliv tretiranja z nizkim dnevno odmerkom bisoprolola na čas do izzvenetja simptomatike dolgega covid.

LITERATURA

1. Al-Aly, Z., Davis, H., McCorkell, L., Soares, L., Wulf-Hanson, S., Iwasaki, A., & Topol, E. J. (2024). Long COVID science, research and policy. *Nature Medicine*, 30(8), 2148-2164.
2. Woodrow, M., Carey, C., Ziauddeen, N., Thomas, R., Akrami, A., Lutje, V., ... & Alwan, N. A. (2023, July). Systematic review of the prevalence of long COVID. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 10, No. 7, p. ofad233). US: Oxford University Press.

3. Natarajan, A., Shetty, A., Delanerolle, G., Zeng, Y., Zhang, Y., Raymont, V., ... & Phiri, P. (2023). A systematic review and meta-analysis of long COVID symptoms. *Systematic reviews*, 12(1), 88.
4. Kenny, G., McCann, K., O'Brien, C., Savinelli, S., Tinago, W., Yousif, O., ... & Mallon, P. W. (2022, April). Identification of distinct long COVID clinical phenotypes through cluster analysis of self-reported symptoms. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 9, No. 4, p. ofac060). US: Oxford University Press.
5. Badenoch, J. B., Rengasamy, E. R., Watson, C., Jansen, K., Chakraborty, S., Sundaram, R. D., ... & Rooney, A. G. (2022). Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain communications*, 4(1), fcab297.
6. Hastie, C. E., Lowe, D. J., McAuley, A., Mills, N. L., Winter, A. J., Black, C., ... & Pell, J. P. (2023). Natural history of long-COVID in a nationwide, population cohort study. *Nature Communications*, 14(1), 3504.
7. Tziolos, N. R., Ioannou, P., Baliou, S., & Kofteridis, D. P. (2023). Long COVID-19 pathophysiology: what do we know so far?. *Microorganisms*, 11(10), 2458.
8. Lai, Y. J., Liu, S. H., Manachevakul, S., Lee, T. A., Kuo, C. T., & Bello, D. (2023). Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Frontiers in medicine*, 10, 1085988.
9. Chee, Y. J., Fan, B. E., Young, B. E., Dalan, R., & Lye, D. C. (2023). Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, 95(1), e28289.
10. Deng, X., Zhang, Y., Liao, Y., & Du, J. (2019). Efficacy of β -blockers on postural tachycardia syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pediatrics*, 7, 460.

INTERPRETACIJA PODATKOV IZ POTROŠNIŠKIH NAPRAV ZA OCENO SPANJA IN MOTENJ DIHANJA V SPANJU

Kristina Ziherl. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Potrošniške naprave, kot so pametne ure in mobilne aplikacije, postajajo vse bolj priljubljene za spremljanje spanja in oceno potencialnih motenj dihanja v spanju kot je obstruktivna spalna apneja (OSA) in so vse pogosteje uporabljane. Posledično bolniki zahtevajo napotitve k strokovnjakom na podlagi informacij, ki jih pridobijo iz teh naprav, zahtevajo interpretacijo teh podatkov. Prav je, da smo zdravniki s to tehnologijo seznanjeni.

Te naprave običajno uporabljajo neinvazivne senzorje za oceno fizioloških parametrov, kot so srčni utrip, gibanje, frekvenca dihanja, nasičenost krvi s kisikom in telesna temperatura.

Pomembno je, da poznamo razliko med **klinično uporabno** (angl. clinical sleep technology) in **potrošniško** (angl. consumer sleep technology) **tehnologijo** za oceno spanja. Pri klinično uporabni tehnologiji gre za naprave, ki imajo diagnostično uporabnost, so validirane in običajno tudi plačane s strani zdravstvenih zavarovalnic. Pri potrošniških napravah pa gre za t.i. lifestyle devices, ki merijo enega ali več fizioloških parametrov in so pogosto nevalidirane s strani neodvisnih inštitucij, njihova klinična uporabnost je zaenkrat vprašljiva. Delimo jih v tri podskupine – **mobilne aplikacije v pametnih telefonih**, naprave, ki jih imamo v bližini (**nekontaktne** ali angl. nearables) in naprave, ki jih nosimo na sebi (**kontaktne** ali angl. wearables).

POMANJKLJIVOSTI DOSEDANJIH DIAGNOSTIČNIH METOD ZA DIAGNOSTIKO MOTENJ SPANJA

Polisomnografija (PSG) velja za zlati standard diagnostike motenj spanja, vendar pa ima kljub svoji natančnosti tudi nekaj pomanjkljivosti. Zaradi teh pomanjkljivosti si želimo alternativnih metod za oceno spanja, pri čemer potrošniške naprave predstavljajo eno od obetavnih možnosti.

Glavni razlogi za iskanje nadomestila za PSG so:

- Visoki stroški metode – specializirana oprema, usposobljen kader, ki zna vrednotiti in interpretirati preiskavo, ustrezen prostor za izvedbo testa
- Neprijetnost za bolnika – pri PSG morajo pacienti prenočiti v laboratoriju za motnje spanja, nameščenih imajo veliko elektrod (na glavi, trupu in okončinah). To lahko moti spanje in vodi do nezanesljivih rezultatov, saj spanje v neobičajnem okolju ni reprezentativno za pacientovo običajno spanje.
- Časovno omejena preiskava - PSG se običajno izvaja le eno noč, kar morda ne zajema vseh variacij v spanju posameznika. Motnje spanja se lahko pojavljajo občasno, zato je eno nočno spremljanje lahko nezadostno za postavitve diagnoze.
- Dolge čakalne dobe - zaradi omejene dostopnosti do laboratorijev za spanje so čakalne dobe za PSG lahko zelo dolge. To lahko negativno vpliva na zdravje pacienta, saj se zdravljenje odloži

VRSTE PODATKOV, KI JIH PRIDOBIMO IZ POTROŠNIŠKIH NAPRAV IN NJIHOVA INTERPRETACIJA

Potrošniške naprave za spanje običajno zbirajo naslednje vrste podatkov:

- Aktigrafija

Aktigrafija meri gibanje telesa na podlagi akcelerometra in je dobra za oceno časa spanja in budnosti, pa tudi za oceno kakovosti spanja, kot je na primer število prebujanj med spanjem. Večina naprav, ki jih nosimo na sebi, ima vgrajen akcelerometer. Druge motnje spanja, kot npr OSA in motnje gibanja v spanju (parasomnije, pogosti zgbki nog), lahko zelo vplivajo na rezultat.

- Srčni utrip

Merjenje srčnega utripa se lahko uporablja za oceno sprememb v avtonomnem živčnem sistemu med spanjem. Na primer, povišan srčni utrip med spanjem je lahko znak obstruktivne spalne apneje (OSA).

- Spremenljivost srčnega utripa (angl. heart rate variability - HRV)

HRV meri variacije časov med posameznimi srčnimi utripi. Te variacije so povezane z aktivnostjo avtonomnega živčnega sistema in se lahko uporabijo za oceno količine spanja in faz spanja. Srčni utrip in HRV pridobimo pri potrošniških napravah praviloma preko fotopletizmografije (angl. kratica PPG). PPG vsebuje mnogo na telesu nameščenih naprav (pametne ure in prstani).

- Dihanje

Pri nekaterih potrošniških napravah iz podatkov PPG – preko analize srčne frekvence, ocenijo tudi frekvenco dihanja, prav tako PPG poda informacijo o saturaciji s kisikom v krvi. Nekatere potrošniške naprave spremljajo dihanje s senzorji, ki zaznavajo spremembe v gibanju prsnega koša. Ne-kontaktne senzorji lahko zaznajo dihanje preko radiofrekvenčnih valov ali s pomočjo balistokardiografije. Te informacije se lahko uporabijo za oceno vzorcev dihanja in odkrivanje morebitnih motenj dihanja v spanju.

- Telesna temperatura

Spremembe telesne temperature so povezane s cirkadianim ritmom in se lahko uporabijo za oceno časa spanja in budnosti. Na primer, telesna temperatura se običajno zniža med spanjem in se zviša pred prebujanjem.

- Svetloba

Nekatere naprave vključujejo senzorje za svetlobo, ki merijo intenzivnost in trajanje svetlobne izpostavljenosti. Ti podatki so lahko uporabni za oceno vpliva svetlobe na spanje in cirkadiani ritem.

- Zvok

Z mikrofonom zaznavajo smrčanje, analiza zvoka pa omogoča oceno dihalnih vzorcev.

PREDNOSTI POTROŠNIŠKIH NAPRAV

- DOSTOPNOST IN CENOVNA UGODNOST

Potrošniške naprave, kot so pametne ure in fitnes sledilniki, so široko dostopne in cenovno dostopnejše od PSG. To omogoča širši dostop do spremljanja spanja in zgodnejše odkrivanje morebitnih motenj.

- NEINVAZIVNOST IN UDOBJE

Potrošniške naprave so običajno neinvazivne in udobne za uporabo. Pacientom ni treba spati v laboratoriju z veliko elektrodami, kar povečuje udobje in lahko izboljša kakovost spanja med spremljanjem.

- **DOLGOTRAJNO SPREMLJANJE**

Potrošniške naprave omogočajo dolgotrajno spremljanje vzorcev spanja, kar lahko pomaga pri odkrivanju trendov in sprememb. To je še posebej pomembno pri občasni motnjah spanja, ki jih eno nočno spremljanje s PSG morda ne bi zaznalo.

- **SPREMLJANJE UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA**

Za paciente, ki se že zdravijo zaradi motenj spanja, lahko te naprave pomagajo pri spremljanju učinkovitosti zdravljenja in prilagajanju terapije.

SLABOSTI POTROŠNIŠKIH NAPRAV

- **(NE)NATANČNOST**

Natančnost potrošniških naprav je lahko v primerjavi s PSG pomembno manjša. Relativno dobre so lahko v oceni časa spanja, čeprav ga tipično precenijo, in podcenijo čas budnosti. Podatki o natančnosti naprav so lahko zavajajoči; senzitivnost teh naprav je praviloma visoka, specifičnost pa nizka. V oceni faz spanja so te naprave relativno slabe. Neodvisnih validiranih študij za oceno OSA je malo – še največ z napravami, ki jih damo pod blazine.

- **KVALITETA SENZORJEV IN ALGORITMI**

Velik problem potrošniških naprav so neznana ali vprašljiva kvaliteta senzorjev s katerimi merijo določen fiziološki parameter in tudi vzorčenje, ki ga uporabljajo. Pri npr. PPG je lahko zajem meritev saturacije s kisikom le na nekaj deset sekund in tako izgubimo pomemben del podatkov, če nas zanima morebiti pridružena OSA. Algoritmi, ki se uporabljajo v teh napravah, so pogosto "črna škatla", kar pomeni, da ni vedno jasno, kako se podatki obdelujejo in interpretirajo. Dostop do izvornih podatkov praviloma ni možen.

- **OMEJENA DIAGNOSTIČNA SPOSOBNOST**

Te naprave niso namenjene diagnosticiranju motenj spanja. Služijo lahko kot orodje za presejalno oceno, vendar je za dokončno diagnozo potrebna ocena s strani specialista za spanje in uporaba validirane diagnostične metode.

- **POMANJKANJE VALIDACIJE**

Naprave so praviloma validirane s strani proizvajalca in redko s strani neodvisne inštitucije. Hkrati so validirane v laboratorijskem in ne real-life okolju, kar vrednost podanih podatkov dodatno zniža. Validacijo opravijo preko enega dneva, čeprav je namen uporabe naprav preko več dni.

- **SPECIFIČNA NOMENKLATURA**

Naprave ne dajejo enakih podatkov kot PSG. Npr. za oceno faz spanja ne uporabljajo NREM, REM in budnost klasifikacije, ampak budnost, plitev spanec, globok spanec in REM. Plitev spanec naj bi bil vseboval N1 in N2 fazi spanja, globok spanec pa N3 fazo spanja. Ocena t.i. faz spanja v potrošniških napravah temelji na HRV, zato je potrebna previdnost pri uporabi teh izrazov.

PRIHODNOST POTROŠNIŠKIH NAPRAV V MEDICINI SPANJA

Kljub omejitvam imajo potrošniške naprave potencial, da pomembno vplivajo na medicino spanja. Zaradi svoje dostopnosti in enostavnosti uporabe lahko te naprave pomagajo pri zgodnjem odkrivanju motenj spanja, spremljanju učinkovitosti zdravljenja in ozaveščanju o pomembnosti zdravega spanja. Vendar je za uresničitev tega potenciala potrebno še veliko dela. Nujno je izboljšati natančnost in zanesljivost teh naprav, razviti bolj pregledne algoritme in vzpostaviti jasne smernice za interpretacijo podatkov.

ZAKLJUČEK

Kljub nekaterim prednostim potrošniških naprav je pomembno poudariti, da **polisomnografija ostaja zlati standard za diagnosticiranje motenj spanja**. Potrošniške naprave lahko služijo kot orodje za presejalno oceno in spremljanje spanja, vendar za dokončno diagnozo še vedno potrebujemo obravnavo s strani specialista za spanje, ki upošteva celotno klinično sliko pacienta in se nato odloči o nadaljnjih diagnostičnih postopkih.

V prihodnosti lahko pričakujemo, da se bo natančnost in zanesljivost potrošniških naprav izboljšala, kar bi lahko vodilo do širše uporabe teh naprav pri diagnosticiranju in zdravljenju motenj spanja.

LITERATURA

1. Depner CM, Cheng PC, Devine JK, et al. *Wearable technologies for developing sleep and circadian biomarkers: a summary of workshop discussions*. *Sleep*. 2020;43(2):zsz254. doi:10.1093/sleep/zsz254
2. Chinoy ED, Cuellar JA, Huwa KE, et al. *Performance of seven consumer sleep-tracking devices compared with polysomnography*. *Sleep*. 2021;44(5):zsa291. doi:10.1093/sleep/zsa291
3. de Zambotti M, Cellini N, Menghini L, Sarlo M, Baker FC. *Sensors Capabilities, Performance, and Use of Consumer Sleep Technology*. *Sleep Med Clin*. 2020;15(1):1-30. doi:10.1016/j.jsmc.2019.11.003
4. Schutte-Rodin S, Deak MC, Khosla S, et al. *Evaluating consumer and clinical sleep technologies: an American Academy of Sleep Medicine update*. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(11):2275-2282. doi:10.5664/jcsm.9580
5. Goldstein C. *Current and Future Roles of Consumer Sleep Technologies in Sleep Medicine*. *Sleep Med Clin*. 2020;15(3):391-408. doi:10.1016/j.jsmc.2020.05.001

ONESNAŽEN ZRAK IN PLJUČNE BOLEZNI

Matevž Harlander. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana. Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana
Konktakt: matevz.harlander@kclj.si

Število raziskav, ki so naslovile vprašanje pomena onesnaženega zraka na nastanek ali napredovanje kroničnih respiratornih obolenj je v zadnjem času močno narastlo. Vse govorijo enako zgodbo – onesnažen zrak je škodljiv za zdravje. O varni stopnji izpostavljenosti ne moremo govoriti, saj se tveganje za nastanek bolezni povečuje s stopnjo izpostavljenosti od najnižjih vrednosti dalje. WHO je zato priporočeno mejo za obremenitev zraka z onesnaževalci so postavil izjemno nizko. Letna povprečna stopnja izpostavljenosti delcem $PM_{2,5}$ naj ne bi presegala $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. (1) Pri WHO ocenjujejo, da kar 99 % svetovnega prebivalstva živi v prekomerno onesnaženem zraku. Trenutna (administrativno) določena meja dovoljene onesnaženosti z delci $PM_{2,5}$ v Sloveniji je $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$, kar dosegamo na vseh lokacijah, kjer se onesnaženost meri. Tudi to morda prispeva k temu, da v zadnjem obdobju ni bilo znatnega napredka pri zmanjševanju onesnaženosti.

Onesnažen zrak so v različnih raziskavah povezali tako rekoč z vsemi obolenji spodnjih in zgornjih dihal. V prispevku so podrobneje predstavljene objave s področja pogostih bolezni: astme, KOPB in pljučnega raka. Slednji dve dojemamo kot tipični bolezni kadilcev, a so številne raziskave pokazale, da ima pri nastanku in napredovanju obeh bolezni pomembno vlogo tudi onesnažen zrak, kar pa se v javnosti malo poudarja.

VLOGA ONESNAŽEVALCEV PRI ETIOPATOGENEZI NASTANKA BOLEZNI DIHAL

Zrak onesnažuje kompleksna in dinamična mešanica različnih škodljivih snovi. Te lahko nastajajo po naravni poti ali pa so posledica človeške industrije in prometa. Najbolj pogosti onesnaževalci so trdni delci (razvrščamo jih glede na velikost), ozon, SO_2 , NO_x , ogljikov monoksid in svinec. Največjo vlogo pri nastanku (pljučnih) bolezni imajo verjetno trdni delci, zlasti manjši od $10 \mu\text{m}$ (PM_{10}). Delci velikost 2,5 – $10 \mu\text{m}$ se deponirajo v velikih dihalnih poteh, delci velikosti manj kot $2,5 \mu\text{m}$ ($PM_{2,5}$) v celotnem respiratornem traktu do alveolov, najmanjši delci premera manj kot $0,1 \mu\text{m}$ ($PM_{0,1}$) pa samo v alveolih (2). Iz majhnih dihalnih poti in alveolov lahko prehajajo v krvožilni sistem.

Onesnaževalci zraka v dihalnih poteh in alveolih povzročajo oksidativni stres, vnetje ali delujejo neposredno toksično. Preko različnih mehanizmov lahko pride do poškodb mitohondrijev, DNK ali proženja celične apoptoze. (3) Največji negativni učinek je verjetno pri posameznikih, ki so nosilci polimorfizmov, ki zmanjšujejo protektivno sposobnost pljuč (npr. polimorfizmi antioksidantnih encimov). Klinično se delovanje onesnaževalcev kaže kot poškodba intersticija (emfizem, fibroza) in preustroj dihalnih poti (bronhitis, bronhiolitis). Trdni delci lahko vztrajajo v makrofagih desetletja. Na njih so lahko prisotne imunogene snovi (delci gliv, pršic), kar poviša tveganje za alergijsko senzitivizacijo (2).

Onesnažen zrak je razpoznan tudi kot karcinogen (4). H karcinogenezi najbolj prispevajo nitrati, NO_x in trdni delci. Karcinogeneza poteka po več mehanizmih – preko aktivacije z mikroRNA povezanih onkogenov, neposrednega povzročanja mutacij, inaktivacije tumor-supresorskega gena p53 in vpliva na citokinsko tumorsko mikrookolje (5).

ASTMA

Astma je multifaktorialna bolezen, ki se je pojavi pri genetsko dojemljivih posameznikih ob okolijski izpostavljenosti. Onesnaženost zraka – predvsem s prometom povezana onesnaženost zraka (prisotnost trdnih delcev ($PM_{2,5}$) in NO_2) – je povezana z pojavnostjo astme najbolj pri otrocih pa tudi pri odraslih. Po oceni nedavno opravljene raziskave na otrocih v 18 evropskih državah je do 33 % vse astme pri otrocih povezane z izpostavljenostjo onesnaženemu zraku.(6) Povezava je nekoliko manj močna pri odraslih. V veliki evropski raziskavi so opisali le mejno značilno povezanost - za porast NO_2 za $10 \mu g/m^3$ se je tveganje povišalo za 10 %.(7) Druga podobna raziskava je pokazala statistično značilno povezanost med pojavnostjo astme in koncentracijo PM_{10} (porast prevalence za 12,8 % za vsakih $10 \mu g/m^3$) in NO_2 (porast prevalence za 1,9 %). V raziskavi so kot najbolj rizične skupine identificirali starejše od 50 let, (bivše) kadilce in manj izobražene.(8) V avstralski raziskavi je bilo s prometom povezano onesnaženje zraka pomembno povezano z višjo pojavnostjo astme (bivanje manj kot 200 m od prometne ceste je pomenilo 48 % višje tveganje).(9)

Onesnaženost zraka – že kratkotrajna izpostavljenost - je lahko vzrok za poslabšanja astme. Velika meta-analiza relevantnih raziskav je potrdila povezavo med poslabšanji astme in izpostavljenostjo delcem $PM_{2,5}$, NO_2 , CO in ozonu.(10) Absolutno povišanje tveganja je sicer relativno nizko. V kitajski raziskavi so tako ocenili, da bilo je za vsakih $10 \mu g/m^3$ povišanja $PM_{2,5}$ 0,67 % povišanje hospitalizacij, 0,65 % povišanje ambulantnih obravnav in 0,49 % povišanje obiskov urgence zaradi poslabšanja astme. (11)

KRONIČNA OBSTRUKTIVNA BOLEZEN PLJUČ

KOPB je pogosta bolezen (ocenjujejo, da je prisotna pri do 10 % ljudi starejših od 40 let), ki jo označujeta nepovratna zapora dihal in persistentna dihalna simptomatika. Je posledica izpostavljenosti škodljivim delcem ali plinom v zraku. Pri nas je to daleč na prvem mestu kajenje, vendar pa je bolezen lahko tudi posledica izpostavljenosti na delovnem mestu, zlasti v tretjem svetu pa kurjenja biomase v zaprtih prostorih (12).

Zbrani podatki kažejo, da je tudi onesnažen zrak dejavnik pri nastanku KOPB.(13) Meta-analiza, ki je zajela 7 perspektivnih longitudinalnih raziskav na tem področju, je pokazala, da je povišanje koncentracije $PM_{2,5}$ za $10 \mu g/m^3$ povezano z 18 % višjo incidenco KOPB.(14) Ni pa pokazala povezave med incidenco KOPB in PM_{10} ali NO_2 . S tem je skladna tudi velika presečna preiskava, ki so jo opravili v Veliki Britaniji. V tej so ugotovili pozitivno povezavo med prevalenco KOPB in izpostavljenostjo delcem $PM_{2,5}$ (razmerje obetov 1,52 na $5 \mu g/m^3$), PM_{10} (razmerje obetov 1,08 na $5 \mu g/m^3$) in NO_2 (razmerje obetov 1,12 na $10 \mu g/m^3$). Ni pa bilo povezave med prevalenco KOPB in $PM_{2,5-10}$.(15) Kaže torej, da so za nastanek KOPB najbolj pomembni delci manjši od $2,5 \mu m$, ki najbolj vplivajo na majhne dihalne poti.

Izpostavljenost onesnaženemu zraku – zlasti trdnim delcem $PM_{2,5}$ je povezana tudi s hitrejšim upadom pljučne funkcije. V Tajvanski longitudinalni raziskavi so v opazovalnem obdobju (13 let) izmerili upad FVC za 1,18 %, FEV_1 za 1,46 % in razmerja FEV_1/FVC za 0,21 % za vsakih $5 \mu g/m^3$ koncentracije delcev $PM_{2,5}$.(16) Ocenili so tudi, da upad s časom pospešuje. Največje tveganje za upad pljučne funkcije ob izpostavljenosti delcem $PM_{2,5}$ je bilo pri ženskah in osebah, ki so že izpostavljene drugim dejavnikom tveganja – npr. kajenju.

Ocenjujemo, da je do 50 % KOPB povezane z premajhno rastjo pljuč. Gre za osebe, ki nikoli ne dosežejo pričakovanih pljučnih volumnov, zato že upad pljučne funkcije v pričakovanih okvirjih privede do KOPB V poznejših letih.(12) Eden izmed dejavnikov nezadostne rasti pljuč je tudi onesnažen zrak. Učinek se lahko prične še pred rojstvom (intrauterino).(13)

Onesnažen zrak je eden izmed dejavnikov, ki lahko privedejo do poslabšanja KOPB. V meta analizi je za 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ povišanja koncentracije delcev $\text{PM}_{2,5}$ tveganje za obisk urgence ali hospitalizacijo naraslo za 2,5 %, za 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ povišanja koncentracije NO_2 je bilo tveganje 4,2 % višje in za 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ SO_2 2,1 % višje tveganje (17). Izpostavljenost plinskim komponentam onesnaženega zraka je bila povezana s povišanim številom poslabšanj že prvi dan, medtem ko je imel porast poslabšanj 3 dnevno zakasnitev za največjo izpostavljenostjo trdnim delcem.(13) Tveganja že kratkotrajne izpostavljenosti povišani koncentraciji onesnaževalcev v zraku dobro ponazarja preprost poskus iz Velike Britanije, v katerem so prostovoljci s KOPB, ishemično boleznijo srca in zdravi hodili po ulici z znatno onesnaženostjo zraka ali po parku.(18) Pri hoji po onesnaženi ulici je pri bolnikih s KOPB prišlo do statistično značilnega porasta kašlja, produkcije sputuma, zadihanosti in piskanja, pri bolnikih z ishemično boleznijo srca do porasta kašlja, medtem ko pri zdravih ni bilo sprememb. Pri bolnikih s KOPB (ne pa pri ostalih dveh skupinah) je v času izpostavljenosti prišlo tudi do upada FEV_1 in FVC. Raziskava torej prikaže dojemljivost bolnikov s KOPB (pri katerih je že izhodiščno prisotno vnetje v dihalnih poteh) za onesnažen zrak in kaže na dejansko vzročno zvezo.

Onesnažen zrak je povezan tudi z umrljivostjo bolnikov s KOPB. Ocenili so, da ob povišanju koncentracije delcev PM_{10} za 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ umrljivost poraste za 1-2 % (19) oziroma v drugi raziskavi, da ob povišanju koncentracije delcev $\text{PM}_{2,5}$ za 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ umrljivost poraste za 1 %.(20) Po oceni WHO je svetovno gledano onesnažen zrak odgovoren za okoli 8 % smrti zaradi KOPB.(13)

PLJUČNI RAK

Pljučni rak je bolezen, za katero v Sloveniji vsako leto zboli več kot 1500 ljudi.(21) Po pogostnosti je bil pljučni rak v Sloveniji leta 2020 na tretjem mestu tako pri moških kot pri ženskah (9,9 % vseh novo diagnosticiranih rakov), po umrljivost pa na prvem mestu (19 % smrti zaradi raka). Zaradi poznega nastanka simptomov ga v večini primerov odkrijemo v lokalno razširjeni fazi ali v fazi razsoja. Prognoza se je s prihodom novih možnosti sistemskega zdravljenja (tarčno zdravljenje, imunoterapija) nekoliko izboljšala, a za večino bolnikov še vedno ostaja slaba.

Slovenija je med deželami z visokim bremenom pljučnega raka. K nastanku prispevajo številni dejavniki, kot so genetski dejavniki,(22) pridružene bolezni (npr. KOPB in pljučna fibroza),(23) najbolj pa okolijski dejavniki.(24) Z obvladovanjem slednjih lahko torej omejimo pojavnost pljučnega raka. Od zunanjih dejavnikov tveganja je najpomembnejše kajenje, ki mu pripisujemo nastanek 80-85 % vseh primerov pljučnega raka. Na drugem mestu pa je svetovno gledano onesnažen zrak. Za Slovenijo so ocenili, da je onesnaženost zraka med okolijskimi dejavniki tveganja na tretjem mestu (za kajenjem in poklicno izpostavljenostjo azbestu).(24)

Podatkov o tveganju, ki ga za nastanek pljučnega raka predstavlja onesnažen zrak, je vse več. Meta-analiza, ki je zajela 30 publikacij iz ZDA, Evrope in Azije, je pokazala skupno povišanje relativnega tveganja za nastanek ali smrt zaradi pljučnega raka za 22 % za vsakih 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ povišanja koncentracije PM_{10} in 16 % za vsakih 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ povišanja koncentracije $\text{PM}_{2,5}$.(25) Za naše okolje je zanimiva velika prospektivna evropska raziskava ESCAPE, v kateri so opisali povišanje tveganja za

nastanek pljučnega raka za 22% za vsakih 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ povišanja koncentracije PM_{10} in za 18% za vsakih 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ povišanja koncentracije $\text{PM}_{2,5}$ (26). Podobni podatki o višanju tveganja za nastanek pljučnega raka torej prihajajo iz različnih delov sveta zbrani na različnih populacijah, kar utemeljuje njihovo relevantnost.

V raziskavi ESCAPE je bilo povišanje tveganja za nastanek adenokarcinoma pri nekadilcih ob izpostavljenosti trdnim delcem še višje kot v celotni kohorti (51 % za vsakih 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ povišanja koncentracije PM_{10} in 55 % za vsakih 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ povišanja koncentracije $\text{PM}_{2,5}$). (26)

Onesnažen zrak igra tudi vlogo pri napredovanju pljučnega raka. V kalifornijski raziskavi so ugotovili, da večja izpostavljenost onesnaženemu zraku ($\text{PM}_{2,5}$, PM_{10} in NO_2) vpliva na preživetje bolnikov s pljučnim rakom (27). Učinek je bil viden pri bolnikih z lokalno ali regionalno omejeno boleznijo. Pri bolnikih z metastatsko boleznijo verjetno ni bil merljiv zaradi kratkega medianega preživetja (0,4 leta).

Poleg epidemioloških podatkov so pomen trdnih delcev za nastanek in napredovanje pljučnega raka pokazali tudi v mišjem modelu pljučnega adenokarcinoma. (28) V poskusnih miših so z adenovirusom sprožili izražanje humanega onkogene $\text{EGFR}^{\text{L858R}}$. V tem modelu se po 10 tednih pojavijo žarišča pred-invazivne neoplazije. Pri miših, ki so bile 3 tedne izpostavljene delcem $\text{PM}_{2,5}$ je bilo število žarišč pomembno večje, kar je bilo tudi odvisno od uporabljene doze delcev $\text{PM}_{2,5}$. Zanimivo je bilo, da do povečanja števila klonov ni prišlo v času izpostavljenosti, temveč šele kasneje. Poleg tega v tem modelu niso opazili povečanega bremena mutacij po izpostavljenosti $\text{PM}_{2,5}$, temveč ojačano in vztrajajočo infiltracijo pljuč z makrofagi, kar kaže, da je pri promociji nastajanja neoplazme vlogo odigral imunski sistem. Podatki opaženi v bazičnih raziskav so skladi z epidemiološkimi ugotovitvami.

ZAKLJUČEK

Številne raziskave so pokazale povezavo med onesnaženim zrakom in pojavnostjo KOPB in pljučnega raka. Onesnažen zrak zelo verjetno tudi prispeva k hitrosti napredovanja obeh bolezni. Razumeti ga moramo torej kot dejavnik tveganja, na katerega pa lahko z razumnimi civilizacijskimi odločitvami vplivamo.

REFERENCE

1. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Guarnieri M, Balme JR. Outdoor air pollution and asthma. *The Lancet*. 2014 May 3;383(9928):1581–92.
3. Pryor JT, Cowley LO, Simonds SE. The Physiological Effects of Air Pollution: Particulate Matter, Physiology and Disease. *Front Public Health*. 2022 Jul 14;10:882569.
4. Møller P, Folkmann JK, Forchhammer L, Bräuner EV, Danielsen PH, Risom L, et al. Air pollution, oxidative damage to DNA, and carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2008 Jul 18;266(1):84–97.
5. Li R, Zhou R, Zhang J. Function of PM2.5 in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases. *Oncol Lett*. 2018 May;15(5):7506–14.
6. Khreis H, Cirach M, Mueller N, de Hoogh K, Hoek G, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe. *Eur Respir J [Internet]*. 2019 Oct 1 [cited 2019 Nov 5];54(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391220>
7. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, et al. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. 2015 Jun;123(6):613–21.
8. Cai Y, Zijlema WL, Doiron D, Blangiardo M, Burton PR, Fortier I, et al. Ambient air pollution, traffic noise and adult asthma prevalence: a BioSHaRE approach. *Eur Respir J [Internet]*. 2017 Jan 1 [cited 2019 Nov 6];49(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27824608>
9. Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ, Knibbs LD, Gurrin LC, Marks GB, et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2019 Nov 5];50(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074540>

10. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *Sun Q, editor. PLOS ONE*. 2017 Mar 20;12(3):e0174050.
11. Tian Y, Xiang X, Juan J, Sun K, Song J, Cao Y, et al. Fine particulate air pollution and hospital visits for asthma in Beijing, China. *Environ Pollut*. 2017 Nov;230:227–33.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD, 2024 REPORT [Internet]. Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
13. Sin DD, Doiron D, Agustí A, Anzueto A, Barnes PJ, Celli BR, et al. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J*. 2023 May;61(5):2202469.
14. Park J, Kim HJ, Lee CH, Lee CH, Lee HW. Impact of long-term exposure to ambient air pollution on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2021 Mar 1;194:110703.
15. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, Fortier I, Cai Y, De Matteis S, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J*. 2019 Jul;54(1):1802140.
16. Guo C, Zhang Z, Lau AKH, Lin CQ, Chuang YC, Chan J, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. *Lancet Planet Health*. 2018 Mar 1;2(3):e114–25.
17. DeVries R, Kriebel D, Sama S. Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017 Jan 2;14(1):113–21.
18. Sinharay R, Gong J, Barratt B, Ohman-Strickland P, Ernst S, Kelly FJ, et al. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study. *The Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):339–49.
19. Song Q, Christiani D, Xiaorong Wang, Ren J. The Global Contribution of Outdoor Air Pollution to the Incidence, Prevalence, Mortality and Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Nov 14;11(11):11822–32.
20. Xu M, Sbihi H, Pan X, Brauer M. Modifiers of the effect of short-term variation in PM_{2.5} on mortality in Beijing, China. *Environ Res*. 2020 Apr 1;183:109066.
21. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
22. Huang Y, Zhu M, Ji M, Fan J, Xie J, Wei X, et al. Air Pollution, Genetic Factors, and the Risk of Lung Cancer: A Prospective Study in the UK Biobank. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Oct 1;204(7):817–25.
23. Cruz CSD, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med [Internet]*. 2011 [cited 2020 Jul 22];32(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864624/>
24. Ebrahimi H, Aryan Z, Moghaddam SS, Bisignano C, Rezaei S, Pishgar F, et al. Global, regional, and national burden of respiratory tract cancers and associated risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Respir Med*. 2021 Sep 1;9(9):1030–49.
25. Yu P, Guo S, Xu R, Ye T, Li S, Sim MR, et al. Cohort studies of long-term exposure to outdoor particulate matter and risks of cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Innovation [Internet]*. 2021 Aug 28 [cited 2024 Nov 9];2(3). Available from: [https://www.cell.com/the-innovation/abstract/S2666-6758\(21\)00068-0](https://www.cell.com/the-innovation/abstract/S2666-6758(21)00068-0)
26. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):813–22.
27. Eckel SP, Cockburn M, Shu YH, Deng H, Lurmann FW, Liu L, et al. Air pollution affects lung cancer survival. *Thorax*. 2016 Oct;71(10):891–8.
28. Hill W, Lim EL, Weeden CE, Lee C, Augustine M, Chen K, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature*. 2023 Apr 5;616(7955):159.

SISTEM KAKOVOSTI IN VARNOSTI V ZDRAVSTVU - MODNA MUHA ALI STALNICA?

Petra Svetina, Saša Kadivec. Univerzitetna klinika Golnik

Sodobne zdravstvene ustanove opravljajo veliko zelo kompleksnih storitev, največkrat pod velikimi časovnimi pritiski in pogosto s pomanjkljivimi viri (človeški, materialni, znanje,...). Poleg tega so v procese vključeni različni profili zdravstvenega osebja in v takih pogojih dela se zgodovinska pričakovanja o popolnosti klinične prakse zlahka uničijo. V takih pogojih je potrebno postaviti učinkovita orodja za varno delo, je pa zelo pomembna tudi osebna odgovornost zaposlenih za varno delo. Odgovornost je organizacijska prвина, ki nastopi ob prevzemu dolžnosti, naloge ali pooblastila osebe, ki se zaveda vsebine naloge in posledic njene neizvršitve. Prizadevati si je treba vključiti ljudi z učinkovitimi komunikacijskimi spretnostmi ter tiste, ki imajo interes, znanje in sposobnost reševanja strokovnih, upravnih in vodstvenih vprašanj. Pomembne so ustrezno sestavljene zdravstvene ekipe oz. timi, da je sodelovanje dobro delujoče za doseg kakovostnega zdravljenja in varnosti pacientov.

Kakovost zdravstvene oskrbe pomeni stopnjo, do katere zdravstvene storitve za posameznike in populacije povečujejo verjetnost želenih zdravstvenih izidov. Temelji na strokovnem, na dokazih temelječem znanju, ki jo je mogoče opredeliti na več načinov. Svetovna zdravstvena organizacija definira kakšna naj bo zdravstvena oskrba: **uspešna, varna, učinkovita, osredotočena na ljudi, pravočasna in osredotočena na enakost.**

Pomembne postavke **sistema kakovosti in varnosti** je praksa, ki jo zdravstveni delavec izvaja in mora temeljiti na dokazih in se usmerjati na pacienta. Spodbuja nas k standardizaciji, merjenju in nenehnemu izboljševanju kakovosti in varnosti. Posebej poudarja, da kakovost lahko izboljšamo le v varnih, ne-kaznovalnih pogojih in v kulturi varnosti. Poudarja, da sta merjenje kakovosti in nadzor delo vsakega zaposlenega; treba se je usmerjati na procese in težave, ne na ljudi. Standardizacija procesov je ključnega pomena za obvladovanje procesov in ljudi. Sistem spremljanja kakovosti in varnosti je načrtovani del organizacijske kulture za nenehno izboljševanje storitev, ki temeljijo na stalnih povratnih informacijah uporabnikov in merjenju procesov.

Orodja za vzpostavljanje sistema kakovosti in varnosti, kot so varnostne vizite, varnostni pogovori, vzročno posledične analize so priložnost za učenje, saj udeleženci razpravljajo o varnosti, o vzrokih nastanka neželenega dogodka in iščejo rešitve zanje. Ključno je spodbujanje kulture varnosti za paciente in visoko zavedanje o problemih varnosti na vseh ravneh. Naš cilj je, da se zaposleni zavedajo, da storiti napako ne pomeni biti kaznovan, ampak ob pravilnem postopanju preprečiti škodo za pacienta ali zdravstveno osebje in preprečiti ponovitev dogodka ter poiskati ustrezno rešitev problema (Kramar, 2022).

Zdravniške napake so tretji najpogostejši vzrok smrti v Združenih državah Amerike. Stopnje pojavnosti neželenih dogodkov so se gibale od 2,9% do 16,6% vseh hospitaliziranih pacientov, ki imajo izkušnje z neželenimi dogodki zaradi zdravljenja (Andersson *et al.*, 2015). Več raziskav pokaže na povezavo med neželenim dogodkom in smrtjo hospitaliziranega pacienta (Baines, *at al.*, 2015).

Med temi dogodki je približno 5-13% pacientov umrlo, 25-50% dogodkov je bilo mogoče preprečiti. (Han, et al, 2020). Bardossy, et al 2016) navajajo podatek, da je letno pri 421 milijonih hospitalizacij v svetu, 42,7 milijona pacientov, ki so povezani z varnostnimi odkloni.

Institute of medicine (2000) poudarja odgovornost izvajalcev zdravstvenega varstva za pregledovanje sistema zdravstvenega varstva in iskanje napak v organizaciji z namenom izboljšati klinične rezultate. V ta namen je pomembno, da zdravstvene organizacije vzpostavijo / izboljšajo kulturo varnosti in zmanjšajo neželene dogodke, ki so povezani z zdravstveno oskrbo in tako zagotovijo, da pacientom ne bodo povzročili škode zaradi napak (Han, et al., 2020).

Neželeni dogodki povzročajo trpljenje, vplivajo na fizično ali čustveno stanje pacienta, na potek bolezni ali pojav smrti, ki bi se mu lahko izognili s potrebnimi ukrepi zdravstvenih delavcev (Andersson et al, 2015) in so škodljivi tudi za zdravstvene delavce, ki pogosto doživljajo negativne psihološke posledice, kot so krivda, tesnoba, jeza, depresija in občutek neustreznosti. Zato mora biti preprečevanje glavna prednostna naloga nacionalnih in lokalnih zdravstvenih sistemov in politik. Ustvarjanje kulture varnosti v zdravstvenih organizacijah je priznано kot ključna strategija za zagotavljanje varnosti pacientov, zmanjševanje napak in izboljšanje kakovosti zdravstvene oskrbe (Tussardi, et al., 2019).

Kultura varnosti pomeni tudi razumevanje vrednot, prepričanj in standardov glede tega, kaj je v organizaciji pomembno in kakšni odnosi in vedenja se cenijo, podpirajo in pričakujejo. Organizacije z močno kulturo varnosti imajo dobro komunikacijo med zdravstvenim osebjem, zagotavljajo medsebojno zaupanje in skupno dojetje pomena varnosti in učinkovitosti (Reis, et al, 2018). Ustvarjanje kulture varnosti pacientov v zdravstvene organizacije pomeni vključevanje dejavnikov, kot so komunikacija, ki temelji na medsebojnem zaupanju, dober pretok informacij, skupno dojetje pomena varnosti, organizacijsko učenje, zavezanost vodstva, predvsem pa sprejetje ne-kaznovalnega pristopa pri poročanju o neželenih dogodkih in napakah (Han, et al., 2020). Kramar (2022) izpostavlja pomembnost kulture poročanja in kulturo učenja iz napak. Oboje v slovenskem zdravstvenem sistemu močno omejuje metoda obtoževanja in iskanja krivde pri zdravstvenih delavcih. Danes se v zdravstvu srečujemo s pomanjkanjem zdravstvenih strokovnjakov, nepravičnimi plačami, slabimi delovnimi pogoji, pomanjkanjem priznanja dela medicinskih sester, ohranjanje kadra in beg možganov. Zaskrbljujoči so pojavi nasilja na delovnem mestu, preobremenjenost z delom, negotovost človeških in materialnih virov ter slabimi delovni pogoji (Angerami, 2019).

Zagotavljanje varnosti je ena od prioritet v zdravstvenem sistemu. Razlog tiči v ugotovitvah več raziskav, ki so v poznih 90 letih prejšnjega stoletja poročale, da je bilo mnogim pacientom poslabšano zdravstveno stanje ali so umrli zaradi nastanka neželenih dogodkov in da je bilo njihovo število večje, kot je bilo poznano do takrat (Andersson, et al, 2015). Od takrat je sistem varnosti zdravstvene obravnave pacientov pomemben del strategij managementa, stroke in odločevalcev politike.

Kulturo varnosti merimo z anketo o dojetanju zdravstvenih delavcev o kulturi varnosti pacientov v bolnišnicah, ki jo je razvila Agencija za raziskave in kakovost v zdravstvu. Vsebuje 42 postavk, ki merijo 12 dejavnikov kultura varnosti: timsko delo v enotah; pričakovanja in ukrepi nadrejenega, ki spodbujajo varnost pacientov; organizacijsko učenje- nenehno izboljševanje; podpora vodstva za

varnost pacientov; splošno zaznavanje varnosti pacientov; povratne informacije in obveščanje o napakah; odprtost komunikacije; pogostost poročanja dogodkov; timsko delo med enotami; zdravstveno osebje; predaja in prehodi in ne-kaznovalni odziv na *napake* (Han, et al., 2020; Tussardi, et al, 2021).

Raziskava (Han, et al, 2020) je pokazala, da so medicinske sestre, ki so se bolj pozitivno odzivale na kulturo varnosti povzročile manj neželenih dogodkov. Zato je krepitev kulture varnosti ključni korak k izboljšanju varnosti pacientov. Zlasti je treba izboljšati zaznavanje in odnos vseh zdravstvenih delavcev, da se vzpostavi kultura varnosti pacientov. Poleg tega je treba za zdravstvene delavce izvajati programe stalnega izobraževanja na delovnem mestu, da bodo lahko zagotavljali kakovostno in varno zdravstveno oskrbo. Velikega pomena je, da vsi zaposleni razumejo, kako se bo njihova ustanova odzvala na sporočanje neželenih dogodkov in kako jih bo analizirala. Ustanova mora pripraviti strategijo in program varnosti pacientov, kjer je pomemben element sporočanje napak z zdravstveno škodo za paciente, skorajšnjih napak in možna tveganja (Robida, 2013).

Znano je, da se v zdravstvu in tudi v zdravstveni negi neželeni dogodki ne poročajo vedno in da se napake, ki vodijo v resne neželene dogodke poročajo pogosteje kot skorajšnji dogodki (Andersson et al, 2015). Vzroki za neporočanje so različni; najpomembnejši je v vzpostavljeni kulturi varnosti, kjer je medicinska sestra, ki poroča o nesrečnih dogodkih ali skorajšnjih dogodkih, deležna disciplinskih ukrepov (Andersson, et al, 2015). Ostali dejavniki za neporočanje so še: pomanjkanje časa, pomanjkanje znanja ali odsotnost povratnih informacij. Neporočanje je neizogiben problem, kadar poročanje temelji na prostovoljni pripravljenosti zdravstvenega osebja (Toyabe, 2016).

Raziskave kažejo, da je poročanje zdravnikov o neželenih dogodkih omejeno zaradi strahu pred krivdo, odgovornostjo, slabo publiciteto in odtujevanja vrstnikov. V nasprotju, se medicinske sestre bojijo disciplinskih ukrepov in menijo, da bodo poročane napake omejile možnosti napredovanja v karieri. (Castel, 2015).

Neporočanje neželenih dogodkov postane resen problem posebno v primeru težjih poškodb ali smrtnega izida in vodi v neučinkovito reševanje strategije varnosti.

Bistveno za vodilni management bolnišnice pa je, da se vodilni na organizacijski ravni osredotočajo na izboljšanje varnosti pacientov, tako, da se pogosto pogovarjajo z zaposlenimi v prvi liniji, kot so medicinske sestre in zdravniki na oddelkih in enotah, o vprašanjih in težavah v zvezi z varnostjo (Han, et al, 2020).

Orodja za vzpostavljanje sistema kakovosti in varnosti, kot so varnostne vizite, varnostni pogovori, vzročno posledične analize so priložnost za učenje, saj udeleženci razpravljajo o varnosti, o vzrokih nastanka neželenega dogodka in iščejo rešitve zanje. (Kramar, 2022)

.Ključno je spodbujanje kulture varnosti za paciente in visoko zavedanje o problemih varnosti na vseh ravneh. Naš cilj je, da se zaposleni zavedajo, da storiti napako ne pomeni biti kaznovan, ampak ob pravilnem postopanju preprečiti škodo za pacienta ali zdravstveno osebje in preprečiti ponovitev dogodka ter poiskati ustrezen rešitev problema

UVAJANJE ELEKTRONSKE KLINIČNE POTI V REDNO PRAKSO

Mateja Marc Malovrh. Univerzitetna klinika Golnik, Medicinska fakulteta Ljubljana

Pljučni rak je bolezen, s katero se pulmologi pogosto srečujemo. Za optimalno se je izkazala obravnava znotraj specializiranih diagnostičnih centrov s 'hitrim' dostopom do vseh potrebnih slikovnih, funkcionalnih in invazivnih preiskav.

Za centre, ki se ukvarjajo z obravnavo infiltratov na pljučih, je značilno veliko število pacientov s hitrim pretokom in obravnava po standardiziranem, bolj ali manj enotnem postopku. Ne smemo sicer pozabiti na celostno poznavanje vseh pacientovih komorbidnosti, posebnosti ter psihofizičnega stanja. Večino časa od napotitve v diagnostični center do zaključka – predstavitve konziliju, ki v večini primerov še vedno presega obdobje 1 meseca, je pacient voden na daljavo, kar je predvsem posledica 'predolgh' čakalnih dob na sprejem za invazivno diagnostiko in PET CT sken celega telesa.

ORGANIZACIJSKI IZZIVI

Sledenje pacientom: Trenutno sledenje pacientom, ki temelji na papirnatih izvidih in administratorki ni optimalno, je časovno potratno in nezanesljivo. Zahteva stalno pregledovanje popisov in s svinčnikom beleženih zapiskov. Dopušča možnost nepotrebnih časovnih zakasnitev do pričetka zdravljenja ob zbiranju tiskanih izvidov (možnost tudi začasne izgube izvida).

Podvajanje administrativnega dela: Trenutni sistem zahteva podvojene administrativne postopke, kot je vzdrževanje pacientovih zapisov tako v bolnišničnem informacijskem sistemu kot v tiskanih popisih.

Organizacija podatkov za multidisciplinarni konzilij in analize: Organizacija podatkov o pacientih, potrebnih za multidisciplinarni KOP konzilij, je neoptimalna in zahteva dodatno administrativno delo za pripravo dokumentacije s prepisovanjem že obstoječih podatkov v informacijskem sistemu na papirni konziliarni list, kasneje te podatke iz papirja administratorji ponovno vpisujejo v drug sistem z namenom analiz podatkov, kar je zamudno in dopušča možnost napak pri prepisovanju.

PREDLOG REŠITVE: ELEKTRONSKA DIAGNOSTIČNA KLINIČNA POT (E-KP)

Kot odziv na te izzive smo zasnovali elektronsko diagnostično klinično pot (e-KP), ki smo jo integrirali v obstoječi klinični informacijski sistem. Struktura e-KP vključuje vnaprej predvidene možnosti za pogosto naročene preiskave, ki so že v veliki meri pred-izpolnjene in jih je enostavneje naročiti. Omogoča sprotno izbiro/izpolnjevanje strukturiranih podatkov, ki so ključni za odločitev o zdravljenju, na elektronskem konziliarnem listu, ki je del eKP, ter prenos laboratorijskih izvidov.

Pomembna prednost eKP je, da se avtomatsko generira tabela pacientov, ki smo jih vključili v eKP. Le-ta omogoča spremljanje napredka vsakega pacienta skozi diagnostični proces, stanje naročenih preiskav in označi zadnji korak na poti, kar olajša prepoznavo pacientov, ki so pripravljeni za predstavitev KOP konziliju.

eKP omogoča elektronsko naročanje pacientov na KOP konzilij ter avtomatsko generiranje seznama pacientov z zahtevanimi podatki (KZZ, stadij, tel.številk, oddelek), ki jih sistem poišče sam v

informacijskem sistemu, kar prihrani delo zdravnikom in administratorjem, ki sicer kreirajo ta seznam v ločenem wordovem dokumentu.

Analize znotraj Birpisa niso možne, tako da smo v trenutni situaciji našli rešitev s funkcijo prenosa izbranih pacientovih podatkov (datumov ključnih dogodkov in podatkov pacientov in značilnosti tumorjev, ki so zbrani na eKOP), v excelovo tabelo, ki potem omogoča analize podatkov.

ZAKLJUČEK

Čeprav vsaka novost prinaša sprva napor pri spoznavanju, osvajanju in tudi prepoznavi morebitnih pomanjkljivosti (ki jih dinamičen sistem lahko tudi izboljša), predvidevamo, da ima integracija e-KP potencial za zmanjšanje administrativne obremenitve, izboljšanje natančnosti spremljanja pacientov, optimizacijo priprave na multidisciplinarnе obravnave in predvsem enostavnejše pristope k analizam organizacijskega dela in značilnosti pacientov z rakom pljuč.

LITERATURA

1. Marc Malovrh M, Adamic K. *Unravelling the lung cancer diagnostic pathway: identifying gaps and opportunities for improvement*. *Radiol Oncol*. 2024 Apr 14;58(2):268-278.
2. Kutubudin F, Robinson R, Deus P, Hughes K, Wight AG. *Impact of national optimal lung cancer pathway – can we meet the 28 day standard by 2020?* *Thorax* 2018; 73(Suppl 4): A140. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax-2018-212555.229>
3. Jaly A, Conroy S, Mohsin N. *Implementing the National Optimal Lung Cancer Pathway; STHK experience*. *European Congress of Radiology-ECR 2020; Poster: C-12308*. doi: <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2020/C-12308>

INDIKACIJE ZA PRVO ALI PONOVRNO NAPOTITEV NA CT

Rok Cesar.

Slikovne metode za prikaz organov prsnega koša so pregledna RTG slika, računalniška tomografija (v nadaljevanju CT), ultrazvok, magnetna resonanca in nuklearno-medicinske preiskave (PET-CT, V-P scintigrafija).

Prve štiri metode sodijo v delovno področje radiologa, RTG in CT pa za nastanek slike uporabljata ionizirajoče sevanje (IOS).

Čeprav je razvoj tehnologije z izboljšanjem tako pri viru IOS (nižanje doze) kot na detektorju (uporaba algoritmov za izračun z ozkim kotom, še zlasti pa uporaba iterativne rekonstrukcije) omogočil znatno znižanje bremena obsevanosti prebivalstva, moramo upoštevati, da pri IOS ni varne ali »zdrave« doze. Torej se moramo ravnati po principu ALARA (As Low As Reasonably Achievable) in pacientov s sevanjem ne obremenjujemo po nepotrebnem. Ker so tudi »klasični« rentgenski aparati zmožni slikanja z nizko dozo IOS, so nam v pomoč ne le pri prvem pregledu, ampak tudi pri kontrolah.

Indikacije za prvo preiskavo s CT so znane:

- Sum na spremembe v medpljučju (mediastinumu)
- Sum na spremembe v pljučnem intersticiju – fibrozirajoči procesi, emfizem itd. {po potrebi slikanje tudi leže na trebuhu}
- Hemoptiza
- Naključno odkrita »okrogla lezija« - če so prisotni visoki dejavniki tveganja, je bolje opraviti kakšen CT preveč kot pa premalo
- Sum na pljučno embolijo
- Sum na nepravilnosti dihalnih poti – morfološke (bronhiektazije, bronhiolitis) ali funkcionalne (traheo-bronhomalacija) {slikanje v vdihu in izdihu}
- Sum na proces na plevri

Kot relativna indikacija so lahko tudi nejasnosti v poteku zdravljenja (pljučnice, pnevmonitis pri KT/IT...), včasih pri poslabšanju astme ali KOPB.

Upoštevati moramo, da je za čim ožjo diferencialno diagnozo dobro, če že pred CT preiskavo lahko izločimo srčno popuščanje ali infekcijo (v kolikor ni ravno to klinično vprašanje).

Glede kontrolnih CT preiskav naj nam bo vodilo, ali je sprememba, ki jo spremljamo, vidna na pregledni RTG sliki ali ne. Če je, potem sledimo s pregledno RTG sliko (pljučnice, pnevmotoraks, verjetno benigna »okrogla lezija«...). Paciente s pnevmotoraksom kasneje pregledamo tudi s CT, zaradi možnih morfoloških sprememb, ki lahko povzročijo ponovitev.

S CT kontroliramo tudi vse maligne bolezni – časovni interval pa je odvisen od metode zdravljenja in od razširjenosti bolezni.

Za spremljanje so glavna indikacija tudi »okrogle lezije«, ki so bodisi verjetno benigne ali pa sumljive, vendar premajhne ali neprimerne za invazivno diagnostiko.

Intersticijske bolezni spremljamo običajno na širše časovne intervale, kadar gre zgolj za poskus opredelitve, sicer pa lahko tudi na krajša obdobja v primeru kliničnega ali funkcionalnega poslabšanja ali za oceno učinkovitosti zdravljenja.

Plevralne izlive poskušamo najprej opredeliti z UZ, saj je metoda za iskanje proste tekočine najbolj občutljiva in ne uporablja IOS. Šele v naslednji stopnji opravimo CT.

Za spremembe na skeletu – predvsem hrbtenici – pa je bolje opraviti slikanje z magnetno resonanco (MRI). CT le v posebnih primerih, kadar sumimo na lezijo v določenem nivoju.

ASTMA IN KOPB - PRIKAZ PRIMERA

Tanja Černe¹, Katja Adamič².

¹Splošna bolnišnica Izola, ²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Astma je kronična obstruktivna pljučna bolezen z vnetjem malih in velikih dihalnih poti, ki se klinično kaže s piskanjem v prsih, dispnejo, podaljšanim izdihom, nočnim oz. zgodnjim jutranjim klašljem. Ob tem so tipična obdobja poslabšanja predvsem ob izpostavitvi dražilcem, določenim alergenom in ob virusnih respiratornih okužbah. S preiskavami pljučne funkcije beležimo popolno reverzibilno obstrukcijo (pozitiven bronhodilatatorni test) oz. prekomerno bronhokonstrikcijo ob provokacijskem testiranju (pozitiven metaholinski test). Poznamo dva glavna tipa astme – alergijsko (tip 2), kateri so tipično pridruženi alergijski rinokonjunktivitis, atopijski status, nosni polipi, preobčutljivost oz. neprenašanje aspirina in drugih NSAID ter ne-alergijsko (ne-tip 2) astmo, kjer teh pridruženih bolezni ni in se navadno razvije v odrasli dobi. Pri T2 tipu gre za predominantno eozinofilno-posredovano vnetje, kjer je prisotna eozinofilija v sputumu, občasno periferna eozinofilija v krvi (>300 Eoz, predvsem ob poslabšanju in povišan FeNO). Pri ne-T2 astmi pa gre za ne-eozinofilno vnetje, posredovano predvsem z nevtrofilci. (1, 2)

KOPB je druga kronična obstruktivna pljučna bolezen, ki je heterogena in karakterizirana s kroničnimi respiratornimi simptomi (dispneja, produktiven kašelj, poslabšanja) zaradi prizadetosti dihalnih poti (bronhitis, bronhiolitis) in/ali alveolov (emfizem), ki povzročajo perzistentno, pogosto napredujočo dihalno obstrukcijo. (3) Najpogosteje je prisotna pri kadilcih. Tipične CT spremembe so emfizem, zadebeljeni bronhi, hiperinflacija.

Pridružene bolezni kot so srčno popuščanje, GERB, nosna polipoza, izpostavljenost alergenom, aritmije na terapiji z betablokatorji, NASID, OSAS, anksioznost, depresija itd. lahko poslabšajo astmo, otežijo njeno vodenje oz. zdravljenje in s tem slabšajo kvaliteto življenja. (1) Ob zdravljenju astme in KOPB z visokimi odmerki tako sistemskih kot inhalatornih glukokortikoidov ne smemo pozabiti na njihove stranske učinke ter možnosti razvoja osteoporoze, insuficience nadledvične žleze, sladkorne bolezni itd.

KLINIČNI PRIMER

55-letni moški, dolgoletni kadilec (25-30 škatlic/let) je imel aprila 2019 pri področnem pulmologu postavljeno diagnozo KOPB ter uvedeno terapijo z indakaterol/glikopirinijev bromid 1 vpih dnevno in fenoterol/ipratropijev bromid 2 vpiha p.p. Brez znanih alergij, z neopredeljenim artritisom velikih sklepov rok in blago spinalno stenozo, zaradi česar je občasno vzel NSAID.

Pri nas je bil prvič hospitaliziran julija l.2019 zaradi pljučnice desnega spodnjega pljučnega režnja (DSR). Po antibiotični in podporni terapiji se je klinično stanje izboljšalo. Čez 1 mesec je bil ponovno sprejet zaradi abscesa v področju DSR in priležnega empiema. Po torakalni drenaži, podaljšani antibiotični in ostali podporni terapiji je abscess regresiral. Gospod je prenehal s kajenjem.

Marca 2020 je HRCT pljuč pokazal postvnetne spremembe v DSR, nekaj centrilobularnega in paraseptalnega emfizema ter zadebeljene bronhe. Takrat je ob ambulantni kontroli navajal dispnejo in kašelj, predvsem ob naporu in ponoči, izkašljevanje sivo-rumenega izmečka in piskanje v prsnem

košu. Laboratorijski izvidi so bili vnetni kazalci in eozinofilci nizki. V pljučni funkcij mejno pozitiven bronhodilatatorni test z normalno difuzijo. Atopijskega statusa nismo potrdili. Ob sumu na pridruženo astmo smo dodali inhalacijski glukokortikoid. Prejemal je budezonid/formoterol/tiotropijev bromid. Čez pol leta je še vedno navajal dispnejo ob naporu, piskanje v prsih, kašelj ter občasne dispeptične težave. V testih pljučne funkcije je bil bronhodilatatorni test pozitiven. Ob akutnem poslabšanju KOPB in astme z okužbo s pnevmokokom je prejel sistemski steroid in antibiotik.

Zaradi suma na GERB je opravil gastrokopijo, kjer je bil viden HP-pozitiven gastritis, opravil je eradikacijo, izvajal antirefluksne ukrepe in želodčno dieto. Zaradi artralgiij, mialgiij in jutranje okorelosti ter povišanih vrednosti ANA/HEP2 (1:160 (grudasta)) je bil pregledan pri revmatologu, ki je izključil revmatološko obolenje. Izključevali smo ABPA.

Kljub visokim dozam inhalacijskega glukokortikoida in urejenem GERB je imel gospod problematično astmo ter je bil v dolgotrajnem bolniškem staležu.

Ergospirometrija je pokazala normalno srčno-žilno zmogljivost; ventilatorno pa limitacijo z močno pozitivnim bronhodilatatornim testom in hiperinflacijo z normalno difuzijo.

Avgusta I.2022 je bil obravnavan v multidisciplinarnem timu za astmo, kjer so korigirali tehniko jemanja inhalacijske terapije in ga naučili tehnik dihanja med naporom ter huffing tehnike pri kašlju. Ob prejemanju visokih doz inhalacijskega glikokortikoida (beklometazon) je opravil merjenje kostne gostote, ki je pokazalo osteopenijo, uveden je bil kalcij in vitamin D3.

Marca I.2023 je bil pacient brez težav, občasno je bila še prisotna obremenitvena dispneja, pljučna funkcija je bila stabilna. Ob urejeni astmi smo nekoliko znižali odmerke inhalacijskega glukokortikoida.

Maja I.2024 je bila astma urejena. Blaga dispneja prisotna le ob večjem naporu, je pa zaradi stresnega obdobja ponovno pričel kaditi (5 cigaret/dan). Ob tem smo svetovali ponovno prenehanje kajenja, še nekoliko smo znižali odmerke inhalacijskega glukokortikoida in svetovali kontrolo čez 1 leto.

ZAKLJUČEK

Gospod ima najverjetneje astmo in KOPB. Klično stanje se je močno poslabšalo po zdravljenju pljučnice, abscesa in empiema. Ob uvedbi inhalacijskega glukokortikoida v visokem odmerku, dobri adherenci, ustrezni inhalatorni tehniki, fizioterapiji, zdravljenju pridruženih bolezni (GERB, HP-pozitivni gastritis), se je problematična astma uredila. Ob urejeni astmi smo lahko odmerke inhalatornega glukokortikoida zmanjšali.

LITERATURA:

1. *Global Initiative for Asthma. 2024 GINA main report. Global strategy for asthma management and prevention. Dosegljivo 22. 9. 2024 na URL https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA2024-Strategy-Report-24_05_22_WM*
2. *Kako preprečiti nastanek nepovratne okvare dihalne poti pri bolniku z astmo how to prevent irreversible respiratory damage in a patient with asthma S. Škrbat, S. Rink, Str. 25-30. IZBRANA poglavja iz interne medicine : [univerzitetni učbenik] / urednika Zlatko Fras in Mitja Košnik. - Ljubljana : Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2024.*
3. *Agustí A, Celli BR, et. al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Apr 1;207(7):819-837. doi: 10.1164/rccm.202301-0106PP. PMID: 36856433; PMCID: PMC10111975. Dosegljivo 27.11.2024 na <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10111975/>*

TEŽKA NEALERGIJSKA ASTMA NA TERAPIJI S TEZEPELUMABOM. PRIKAZ PRIMERA

Blaž Vinter, Natalija Edelbaher. UKC Maribor

Težka astma je podskupina problematične astme. Pomeni astmo, ki je nenadzorovana kljub upoštevanju maksimalno optimiziranega zdravljenja in zdravljenju pridruženih dejavnikov ter bolezní. Označuje tudi astmo, ki se poslabša, ko se znižajo visoki odmerki terapije. V nadaljevanju je predstavljen primer pacientke s težko T1 astmo na biološki terapiji s tezepelumabom.

PREDSTAVITEV PRIMERA

Januarja 2024 je bila 48-letna gospa napotena v našo ambulanto za težko astmo.

Gospa se je zaradi astme zdravila od leta 2007, takrat je bila potrjena tudi diagnoza alergijskega rinitisa. Opravljeno je imela metaholinsko testiranje, ki je bilo pozitivno. Pred tem je že v otroštvu imela pogoste infekcije, pljučnice in bronhitise. Rojena je bila pri 7. mesecih, bila je v inkubatorju. Zaradi alergijskega rinitisa ob alergiji na pršico je bila v preteklosti na specifični imunoterapiji.

Gospa je nekadilka, po poklicu je tajnica, bila je baletka. Redno je prejemale inhalacijsko terapijo z dolgodelujočim beta agonistom in glukokortikoidom v visokem odmerku, dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev ter montelukast. Vsaj dvakrat na dan je morala težave lajšati s kratkoddelujočim beta agonistom.

Astma je bila v vmesnem času relativno urejena. Od leta 2020 pa je bila astma neurejena, po vsaki okužbi s SARS-CoV-2 je potrebovala terapijo s sistemskim glukokortikoidom. Ob tem je potrebovala povišane odmerke dolgodelujočega beta agonista. Ob kontrolah je po terapiji s sistemskih glukokortikoidom navajala izboljšalo stanje, vendar je bila astma kljub temu neurejena s pogostimi poslabšanji. Prvič je bila hospitalizirana zaradi poslabšanja astme leta 2022 ob okužbi s SARS-CoV-2. Ponovno nato v marcu leta 2024 zaradi poslabšanja ob potrjeni okužbi s koronavirusom 229E.

Po sistemski glukokortikoidni in intenzivirani inhalatorni terapiji je prišlo do izboljšanja stanja.

V izvidih pljučne funkcije ni bilo vidne jasne obstruktivne ali restriktivne motnje, difuzija je bila ohranjena. Na HRCT-ju pljuč je bilo vidno ujetje zraka in posamične cilindrične bronhiektazije. Ob nizkih vrednostih eozinofilcev, negativnih specifičnih IgE in IgG za glive ter ostalih imunoloških preiskavah je bila gospa predstavljena na obstruktivnem konziliju kot nealergijska T1 astma.

Sprejet je bil sklep, da je bolnica kandidatka za poskusno uvedbo terapije s tezepelumabom (anti TSLP).

Stanje je bilo pri bolnici po uvedeni terapiji s tezepelumabom občutno boljše, potrebovala je manj olajševalca, terapijo s sistemskim glukokortikoidom smo lahko ukinili. V vmesnem času je prebolela blago poslabšanje ob katerem je ponovno potrebovala sistemski kortikosteroid, vendar se je hitro izboljšala.

Po štirih mesecih terapije s tezepelumabom je ponovno prišlo do poslabšanja. Ob tahidisperičnosti je težko povedala cel stavek, izrazito se je potila, navajala je močan dražeč kašelj. Ob terapiji s sistemskim glukokortikoidom ni prišlo do izboljšanja. Ob sumu na pljučno embolijo je opravila angio

CT s posnetki v ekspiriju ter bila nato ob dodatnem poslabšanju kljub terapiji s sistemskim GK sprejeta v bolnišnico.

Po visokih odmerkih parenteralnega sistema kortikosteroida in intenzivirani bronhodilatatorni terapiji se je stanje postopoma izboljšalo, vrednosti PEF-a so se nekoliko izboljšale. Zaradi še vedno težke neurejene astme ob terapiji s tezepelumabom, optimalni in ustrezni tehniki jemanja inhalatorne terapije je imela opravljeno obsežno diagnostiko.

Na HRCT prsnega koša in CTA pljučnih arterij so bili vidni znaki blage atenuacije pljuč, ujetje zraka v ekspiriju in znaki nestabilnosti centralnih dihalnih poti ob ekspiriju, pljučna embolija je bila izključena. Zaradi nestabilnosti centralnih poti je bila uvedena terapija s CPAP. Terapija ji je na začetku izrazito izboljšala stanje, potem pa se je stanje pri bolnici ponovno poslabšalo, zato smo diagnostiko nadaljevali in pri bronhoskopiji opažali delno kolapsibilnost dihalnih poti in nepravilen vzorec dihanja. Izvidi BAL-a so govorili za nevtrofilni alveolitis, histološki izvidi pa za blage brazgotinske spremembe stene dihalnih poti. Ob 6 minutnem testu hoje gospa ni desaturirala, je pa po prehojenih 150 m navajala poslabšanje dispneje, ob tem je hiperventilirala.

Opravila je ergospiometrijo, pri kateri smo dokazali izrazito disfunkcionalno dihanje. Že pred samim testom je prišlo do hiperventilacije. Najvišja frekvenca dihanja med testiranjem je narasla tudi na več kot 80/min, saturacija kisika ob tem ni upadla. Vključena je bila intenzivirana respiratorna in lokomotorna fizioterapija z učenjem dihanja. Prav tako je bila obravnavana s strani kliničnega psihologa. Ob vsej uvedeni terapiji se je bolnično stanje postopno izboljšalo, ukinili smo oralni glukokortikoid, postopno je pričela z normalimi obremenitvami - več kot 30 min hoje brez zadihanosti.

Gospa bo še naprej potrebovala nadaljnjo obravnavo pri kliničnem psihologu in psihiatru ter redno vodenje v ambulanti za težko astmo.

Prikazan je primer bolnice, ki je izpolnjevala vse kriterije, da gre za težko astmo, pred uvedbo biološke terapije, ki je sprva na to terapijo tudi odlično odgovorila. V nadaljnjem poteku pa se je izkazalo, da gre pri bolnici za problematično astmo s pridruženo nestabilnostjo centralnih dihalnih poti in razvitim disfunkcionalnim dihanjem, ki ga je razvila najverjetneje kot posledico izgorelosti zaradi obremenitev na delovnem mestu in doma.

ALERGIJSKA BRONHOPULMONALNA ASPERGILOZA -PRIKAZ PRIMERA

Maja Gašperšič, Katarina Osolnik, Univerzitetna klinika Golnik.

Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA) je kompleksna preobčutljivostna reakcija, ki nastane kot odziv na kolonizacijo dihalnih poti z glivo *Aspergillus fumigatus*. Najpogosteje se pojavlja pri bolnikih z astmo ali cistično fibrozo. Za pravilno postavitev diagnoze je ključna kombinacija kliničnih značilnosti, slikovnih preiskav (CT pljuč), laboratorijskih markerjev (eozinofilija), in seroloških testov (celotni IgE, specifični IgE in IgG za *Aspergillus fumigatus*)

PREDSTAVITEV PRIMERA

72-letni gospod, nekadilec, aktiven gobar, z znano astmo (od starosti 45 let, zadnjih 14 let brez prejemanja redne terapije), po operativnem zdravljenju nosnih polipov, kroničnim sinuzitisom, dokazano senzibilizacijo za alergen pršice in psa, AH, SB tip2, HLP, je prezentiral s klinično simptomatiko izrazitejšega, sicer že dolgo prisotnega, mukopurulentnega kašlja in dispneje ob naporu. Pregledan je bil pri pulmologu, ki je v pljučni funkciji ugotavljal nereverzibilno obstruktivno motnjo ventilacije z ohranjeno DLCO. Na RTG p.c. so bili prisotni infiltrati desno perihilarno. Uvedena je bila inhalatorna terapija z IGK/LABA, terapija z azitromicinom (3 dni) ter N-acetilcisteinom. Napoten je bil na CT prsnih organov, na katerem so opisovali centralno difuzno zadebeljene stene bronhov, ki so deformirani, prisotne so cistične in varikozne bronhiektazije v DZPR, LZRP, ter zlasti LSPR. Bronh za lingulo je videti izrazito deformiran in zožen, bronhiektazije in postvnetne spremembe povzročajo fibrozne spremembe in volumsko zmanjšanje pljučnega parenhima. V bronhiektazijah so prisotni zelo obsežni sluzni čepi in obsežne bronhokele v katerih je hiperdenzna vsebina. V obeh spodnjih režnjih so vidne tudi centrolobularno razporejene nodularne zgostitve velikosti do 1cm. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna periferna eozinofilija (eoz: 1280 x 10⁶/L – 17.5%). V imunoseroloških preiskavah so bili povišani cIgE (339 kU/l), specifični IgE (2.56 kU/L) in IgG (68 mg/l) za *Aspergillus fumigatus*. Kožni vbodni testi so bili nepovedni ob izraženem dermografizmu. Iz sputuma nismo dokazali rasti gliv. Opravljena je bila bronhoskopija, endobronhialno je bil viden akutni bronhitis, z močno viskozniimi sluznimi čepi sta bila zaprta ustja bronhov v obeh spodnjih režnjih. Citološki izvid BAL-a je govoril za nevtrofilni in blag eozinoflini alveolitis, citološki izvid TBB za eksudativno vnetje, histološki izvid je bil v mejah normale. Ob izolatih *Hemophilus influenzae* iz sputuma je bila uvedena cijklana antibiotična terapija z Moksifloksacinom

ZAKLJUČEK

Pravilna postavitev diagnoze ABPA je ključna za preprečevanje napredovanja bronhiektazij, nastanka fibroze in respiratornih zapletov. Na njo je potrebno predvsem pomisliti pri bolnikih z astmo ali cistično fibrozo, še posebej kadar klasično zdravljenje ne prinaša pričakovanega izboljšanja ali pa se bolezen pogosto poslabšuje.

VIRI

1. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *European Respiratory Journal* 2024; 63(4): 2400061.

BOLNIK Z RECIDIVANTNIMI PLJUČNICAMI

Anja Ilovar Bezjak, Peter Kopač. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik.

Alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo (ABPA) povzroča preobčutljivost na spore glive *Aspergillus fumigatus*, ki lahko kolonizira dihalne poti bolnikov s kronično boleznijo pljuč, najpogosteje astmo in cistično fibrozo. Pri občutljivih posameznikih se sproži intenzivna imunska reakcija, ki vključuje aktivacijo Th2 celic in sproščanje citokinov, kot sta IL-4 in IL-5. To povzroči povečanje ravni IgE protiteles in infiltracijo eozinofilcev v dihalne poti. Diagnoza ABPA temelji na kliničnih simptomih, laboratorijskih preiskavah (visoki celokupni IgE in periferna eozinofilija), radiološki diagnostiki in pozitivnih testih za preobčutljivost na *Aspergillus*. Ponavljajoča se vnetja lahko vodijo do bronhiektazij in nepopravljive poškodbe pljuč, zato je pomembna zgodnja prepoznavna boleznin in ustrezno zdravljenje.

KLINIČNI PRIMER

72-letni bolnik s sladkorno boleznijo tipa 2 na peroralni terapiji, arterijsko hipertenzijo in astmo je bil prvič obravnavan v urgentni ambulanti Klinike Golnik v letu 2019 z anamnezo ponavljajočih se respiratornih okužb, predhodno v tistem letu trikrat zdravljen zaradi bakterijske pljučnice. Ob pregledu so bili prisotni obojestranski infiltrati na rentgenu pljuč, prejel je moksifloksacin. Pri gospodu je bila postavljena diagnoza astme devet let prej s pozitivnim bronhodilatatornim testom, prejemal je formoterol/beklometazon v odmerku 100/6 mcg 2x2 vpiha. Julija 2019 je bil prvič opravljen CT prsnega koša, kjer so bili opisani izrazito zadebeljeni bronhi s številnimi mukusnimi impakcijami kot pomembna prizadetost dihalnih poti v sklopu astme in znaki bronhiolitisa ter nekaj začetnih bronhiektazij v desnem spodnjem režnju in linguli.

Junija 2021 je bolnik potreboval hospitalizacijo zaradi akutne respiracijske insuficience ob pljučnici levo, ki smo jo zdravili z moksifloksacinom. Ponovna hospitalizacija je bila potrebna v decembru 2021, takrat je bil zdravljen kot verjetno infekcijski bronhiolitis, dokazali smo pozitivna IgA proti Bordatelli pertusis, prejemal je azitromicin. Razširjena diagnostika je pokazala visoko vrednost celokupnih IgE protiteles (1776 IU/ml), IgE in IgG pozitivna protitelesa proti *Aspergillus fumigatus* in periferno eozinofilijo ($1210 \times 10^9/L$). Gospod je izpolnil kriterije za ABPA, uvedena je bila terapija z metilprednizolonom v odmerku 32 mg. Ob kortikosteroidni terapiji je prišlo do poslabšanja sladkorne bolezni, potrebna je bila prilagoditev terapije. Sistemski glukokortikoid je bil po 3 mesecih ob stabilnem kliničnem stanju in pljučni funkciji ter dobrem upadu celokupnih IgE ukinjen. Nato je bil v oktobru 2022 ponovno obravnavan v urgentni ambulanti kot bronhiolitis, ob povišanih vnetnih parametrih in febrilnosti smo uvedli dvotirno antibiotično terapijo. Čez mesec dni je ob znakih pljučnice desnega spodnjega pljučnega režnja prejel amoksicilin/klavulansko kislino. Napoten je bil na kontrolo v Pulmološko ambulanto, kjer smo postavili sum na zagon ABPA, potrjen je bil porast celokupnih IgE na 1932 IU/ml. Uveden metilprednizolon 32 mg, ki je bil po izboljšanju in postopnem zniževanju čez tri mesece ukinjen. Bolnika smo predstavili na konziliju, ki se je glede na dve poslabšanji ABPA s potrebo po sistemskem glukokortikoidu odločil za uvedbo omalizumaba.

Še pred prvo uvedbo, v marcu 2023 (tri tedne po zaključenem zdravljenju s sistemskim steroidom), je bil bolnik sprejet v Enoto intenzivne terapije zaradi akutne respiratorne odpovedi ob pljučnici desnega zgornjega in srednjega režnja, po antibiotični in podporni terapiji se je stanje izboljšalo. Ob kontroli

ugotovljeno klinično in spirometrično ponovno poslabšanje obstruktivne bolezni, potreboval je kratkotrajno zdravljenje s sistemskim steroidom. V aprilu 2023 je prejel predvideno prvo aplikacijo omalizumaba, ob tem je jemal inhalatorno terapijo s formoterol/beklometazonom 200/6 mcg 3x2 vpiha. Ob kontrolah se je pljučna funkcija postopoma izboljševala, bolnikovo klinično stanje se je stabiliziralo, potrjeno je bilo radiološko izboljšanje. Do danes, 20 mesecev od začetka zdravljenja z biološko terapijo, bolnik ni več potreboval zdravljenja s sistemskim steroidom ali antibiotikom, inhalatorno terapijo smo lahko zmanjšali na odmerek formoterol/beklometazon 100/6 mcg 2x2 vpiha dnevno.

ZAKLJUČEK

Naš bolnik je imel več dejavnikov tveganja za ponavljajoče se okužbe, kot so sladkorna bolezen, veliko breme oralnih glukokortikoidov (v 14 mesecih je prejel skupno približno 2 g metilprednizolona), bronhiektazije in ABPA, pri kateri je zaradi imunske disregulacije in kroničnega vnetja oslABLJENA lokalna imunska obramba. Med terapijo z glukokortikoidi in še nekaj tednov po zaključku zdravljenja ostaja povečano tveganje za težke okužbe, še posebno ob sočasnih dejavnikih tveganja. Predstavljen klinični primer poudarja pomen zgodnje diagnostike in natančnega spremljanja ABPA ter kaže na dober učinek omalizumaba pri preprečevanju zagonov bolezni ter zmanjševanju bremena glukokortikoidov in vseh zapletov, ki so z njimi povezani.

AN ATYPICAL CASE OF HYPEREOSINOPHILIA

Saša Rink. University Medical Centre Ljubljana.

CASE HISTORY

64-year-old woman with untreated asthma, arterial hypertension, hyperlipidemia, depression and back pain visited ER because of dyspnoea. She reported pleuritic pain and dry cough in the past month. Dyspnoea started occurring two weeks ago, it was getting much worse and was present on minimal exertion. There were no wheezes, no symptoms suggesting infection, no skin rash or weight loss. D-dimer level was high (7800 µg/l) and CTPA was done to exclude pulmonary embolism, however it revealed unspecific interstitial infiltrates. With her inflammation markers only mildly elevated, pro-BNP normal but eosinophil count was elevated ($2,9 \times 10^9$ /l) and she was admitted to pulmonary department for suspected eosinophilic pneumonia.

INVESTIGATIONS

Lung function showed obstruction (FEV1 1,4l - 57%, Tiff. 58%) with positive bronchodilator test. Bronchoscopy was done with normal trans bronchial biopsy histology and sterile BAL with only mild eosinophilia (4%). Rheumatological screening and tumour markers were negative with exception of mildly elevated CEA. IgG serology for toxocara and strongyloides was positive, but acute infection was excluded by negative stool sample. Levels of eosinophilia continued to increase ($3,85 \times 10^9$ /l) with no progression of the interstitial infiltrates, troponin was negative, and heart US showed only mild diastolic dysfunction. Considering increased level of LDH (9,42 µkat/l) we decided to perform bone marrow biopsy. Patient's condition started deteriorating shortly after the procedure. She developed lower abdomen pain and worsening of back pain with elevated CRP (330 mg/l) and PCT (1,58 µg/l). There were no additional infiltrates on chest x-ray, urine analysis was normal, abdominal US showed signs of colitis, but patient had no diarrhoea. Because of excruciating back pain that needed opioid treatment spinal MR was done to exclude spondylodiscitis but showed pathologically altered vertebral bone and with no clear infection focus piperacillin tazobactam and ivermectin were started. Due to suspected malignant disease with an unknown origin (lymphangiocarcinomatosis was considered as a differential diagnosis of the interstitial infiltrate and vertebral pathology seen on MR) PET/CT was done, but apart from several skeletal metastasis no other clear focus was identified.

RESULTS AND TREATMENT

A few days after antibiotic treatment was started her CRP and PCT decreased, but she developed respiratory insufficiency and methylprednisolone 64 mg was prescribed for 5 days. Her condition improved, and pain was well controlled with NSAIDs. Histology results from bone marrow biopsy revealed 30% eosinophilia and additional metastasis of adenocarcinoma with signet ring cell morphology with most probable origin in the upper gastrointestinal tract. History was re-taken in detail and patient recalled she had a rectal polypectomy 2 years ago in another institution - histologically it was a 2 mm focus of signet ring cell carcinoma. With limited disease further surgical treatment was indicated, which she declined. Follow-up colonoscopy one year ago as well as rectoscopy six months ago showed no signs of progress. We consulted gastroenterologist who suggested gastroscopy which, aside from a small 1x1 cm cardia erosion that was sampled, showed no

other abnormalities. The biopsy was positive for signet ring cell carcinoma. She was discharged to be treated and followed up at an outpatient oncology unit. Her eosinophil level was $2,45 \times 10^9/l$.

CONCLUSIONS AND POINTS FOR DISCUSSION

Malignancies are one of secondary (reactive) causes of hypereosinophilia which is defined as a peripheral blood eosinophil count greater than $1.5 \times 10^9/L$. In solid tumors, hypereosinophilia is a rare phenomenon and is mainly associated with mucin-secreting carcinomas. Non-myeloid malignancies may be associated with secondary eosinophilia that results from the production of cytokines, such as IL-3, IL-5, and GM-CSF which promote eosinophil differentiation and survival (1,2).

Hypereosinophilia on extremely seldom occasions reflects singlet ring cell carcinoma – a rare form of very malignant adenocarcinoma, with only four such clinical cases published (3,4,5,6). However, a small study from Hong at all showed that among 17 gastric cancer samples all 7 of singlet ring cell carcinoma samples were expressing GM-CSF (7) which might explain stronger association with eosinophilia for this specific type of cancer.

Diagnostic process of our patient could be optimised if information systems that are used in different institutions would be unified on a national level to simplify access to patients' data for authorised professionals. Detailed history is crucial when diagnostics is challenging which was proved by our case.

LITERATURE

1. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024 May;99(5):946-968. doi: 10.1002/ajh.27287.
2. Videla EK, De la Torre B, Ferrada P, Miller J, Torres E, Álvarez A, Herrera J. Hipereosinofilia severa como síndrome paraneoplásico en un paciente con cáncer diferenciado de tiroides [Severe hypereosinophilia as a paraneoplastic syndrome in a patient with differentiated thyroid cancer]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2024 Jun 28;81(2):403-414. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v81.n2.44472. PMID: 38941219; PMCID: PMC11370870.
3. Hibino M, Ito R, Kondo T. Hypereosinophilic Pulmonary Carcinomatous Lymphangitis Mimicking Acute Eosinophilic Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 15;192(6):761-2. doi: 10.1164/rccm.201503-0527IM.
4. Takagi A, Ozawa H, Oki M, Yanagi H, Nabeshima K, Nakamura N. Helicobacter pylori-negative Advanced Gastric Cancer with Massive Eosinophilia. *Intern Med*. 2018 Jun 15;57(12):1715-1718. doi: 10.2169/internalmedicine.0013-17.
5. Tsutsumi Y, Ohshita T, Yokoyama T. A case of gastric carcinoma with massive eosinophilia. *Acta Pathol Jpn*. 1984 Jan;34(1):117-22. doi: 10.1111/j.1440-1827.1984.tb02189.x.
6. Gupta R, Arora R, Das P, Singh MK. Deeply eosinophilic cell variant of signet-ring type of gastric carcinoma: a diagnostic dilemma. *Int J Clin Oncol*. 2008 Apr;13(2):181-4. doi: 10.1007/s10147-007-0717-3. Epub 2008 May 8. PMID: 18463967.
7. Hong SW, Cho MY, Park C. Expression of eosinophil chemotactic factors in stomach cancer. *Yonsei Med J*. 1999 Apr;40(2):131-6. doi: 10.3349/ymj.1999.40.2.131. PMID: 10333716.

TULAREMIJA – POGLED INFEKTOLOGA

Barbara Bitežnik. Univerzitetna klinika Golnik.

Tularemija je bakterijska bolezen, ki jo povzroča bakterija *Francisella tularensis*. Gre za redko (v povprečju so prijavljeni 1-3 primeri letno), vendar zelo nalezljivo bolezen, ki se lahko prenaša s stikom z obolelo živaljo ali z njenimi izločki ter z vbodom klopa. Zaradi svoje nalezljivosti in raznovrstnosti prenosnih poti je tularemija za infektologe pomembna bolezen, katere prepoznavanje in pravočasno zdravljenje sta ključna za preprečevanje zapletov.

ETIOLOGIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

Francisella tularensis je po Gramu negativen kokobacil, ki lahko preživi v različnih okoljih, vključno z vodo, tlemi in na razpadajočih telesih živali. Zaradi svoje odpornosti lahko preživi tudi v hladnih in vlažnih razmerah, kar ji omogoča širjenje v naravi. Obstajata dve glavni podvrsti - *Francisella tularensis* – podvrsta *tularensis*, ki je razširjena predvsem v Severni Ameriki in povzroča hujše oblike bolezni, in podvrsta *holarctica*, ki povzroča večino okužb v Evropi in je običajno manj patogena za ljudi.

Zaradi naravnih žarišč bolezni se tularemija pogosto pojavlja na podeželskih območjih, kjer ljudje pridejo v stik z okuženimi živalmi (predvsem zajci, vevericami, pižmovkami, bobri in divjadjo in klopi). Vzroki za občasne izbruhe so lahko tudi spremembe v okolju, podnebne spremembe ali migracije divjih živali.

PRENOS IN OKUŽBA

Prenos *Franciselle tularensis* je možen na več načinov:

1. **Prenos preko stika z okuženimi živalmi** – ljudje se lahko okužijo z neposrednim stikom z obolelimi živalmi ali njihovimi izločki (urin, iztrebki, slina).
2. **Prenos z ugrizom klopa** – ena od najpogostejših poti prenosa v naravi je ugriz okuženega klopa, ki prenaša bakterijo z okužene živali na človeka.
3. **Inhalacija aerosola** – ta prenos je pogostejši pri delavcih v mesnopredelovalni industriji ali pri mikrobiologih.
4. **Uživanje kontaminirane hrane ali vode** – je redkejši način prenosa, pomemben je predvsem na območjih, kjer je voda onesnažena z izločki okuženih živali.

KLINIČNA SLIKA

Tularemija je lahko zelo raznolika bolezen, saj se lahko kaže v različnih oblikah, ki so odvisne od poti prenosa in resnosti okužbe. Klasični simptomi vključujejo:

- **mrzlica in vročina** – tipična začetna simptoma bolezni, ki pogosto hitro napredujeta
- **glavobol, bolečine v mišicah, bolečine v trebuhu, bruhanje in driska**
- **boleči izpuščaji – papule**, ki nekrotizirajo in preidejo v **bolečo razjedo**, hkrati s kožno spremembo se pojavi tudi **povečana področna bezgavka**, ki lahko **fluktuirajo** – pojavijo se lahko po ugrizih okuženih insektov, zlasti klopotov, ali ob stiku z okuženimi živalmi

- **pljučna oblika bolezni** – v primeru inhalacije bakterije lahko pride do hude pljučnice, ki ima nezdravljena do 60% smrtnost in zahteva takojšnje zdravljenje
- **okuloglandularna oblika bolezni** – se razvije, če je vstopno mesto na očesni veznici (vnos s prstom, obrizganje s kužnim materialom), značilen je izrazit konjunktivitis, lahko tudi rumenkaste razjede na veznici in povečane bezgavke na vratu
- **faringealna tularemija** – je redka oblika bolezni, ki se razvije po zaužitju okužene hrane ali vode, značilne so bolečine v žrelu, eksudativni tonzilofaringitis in izrazito povečane bezgavke na vratu

Vse oblike bolezni lahko, če niso zgodaj in ustrezno antibiotično zdravljene, napredujejo v težjo, potencialno smrtonosno obliko. Tudi sicer bolezen pogosto poteka protrahirano, z dolgotrajnim okrevanjem. Možni zapleti so diseminirana intravaskularna koagulacija, ledvična odpoved, hepatitis, meningitis, endokarditis, miokarditis, peritonitis, razpok vranice in osteomielitis.

DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE

Diagnoza tularemije temelji na kliničnih znakih in simptomih ter laboratorijskih testih. Laboratorijske preiskave vključujejo:

1. **serološke preiskave** – povišani titri protiteles proti *Franciselli tularensis* so pomemben diagnostični znak, protitelesa se začnejo pojavljati 14 dni po začetku bolezenskih znakov
2. **dokaz povzročitelja s PCR** – detekcija bakterijske DNK v vzorcih krvi, urina ali drugih telesnih izločkov
3. **kulture** – osamitev povzročitelja iz krvi, likvorja, brisa razjede ali iz drenirane bezgavke, vendar samo v ustrezno opremljenih laboratorijih (Biosafety level 3), zaradi kužnosti za laboratorijske delavce je potrebno laboratorij opozoriti!

Zdravljenje tularemije temelji na antibiotični terapiji. Najpogosteje se uporabljajo antibiotiki, kot so **streptomycin, gentamicin, ciprofloksacin** ali **doksiciklin**, ki so učinkoviti proti *Franciselli tularensis*. Zdravljenje je običajno zelo uspešno, če je začeto zgodaj. Traja naj vsaj 14 dni. Zaradi možnosti hitrega poslabšanja bolezni sta ključnega pomena zgodnja prepoznavna in zdravljenje.

Preprečevanje

Preventiva pri tularemiji je ključna, še posebej v naravnih žariščih bolezni. Med priporočenimi ukrepi, so:

- **uporaba zaščitne opreme** – pri delu v naravi, pri lovu, kmetovanju je priporočljivo nositi zaščitno obleko, rokavice in zaščito za oči.
- **preprečevanje ugrizov klosov** – nošenje zaščitnih oblačil in uporaba repelentov, zavestno iskanje in čimprejšnja odstranitev prisesanih klosov.
- **pravilno ravnanje z mesom** – vse meso divjih živali je treba temeljito toplotno obdelati, saj lahko predstavlja vir okužbe.

Izolacijski ukrepi pri bolnikih s tularemijo niso potrebni, saj se bolezen ne prenaša s človeka na človeka.

ZAKLJUČEK

Tularemija ostaja pomembna zoonotska bolezen, ki kljub temu, da je redka, predstavlja velik izziv predvsem zaradi svoje nalezljivosti, različnih kliničnih slik in potencialnih zapletov. Pomembno je, da strokovnjaki in splošna javnost poznajo simptome bolezni ter preventivne ukrepe, ki lahko pripomorejo k zmanjšanju tveganja za okužbo. Z ustreznim zdravljenjem in zgodnjo diagnostiko pa je napoved za bolnike, ki se pravočasno zdravijo, običajno zelo dobra.

LITERATURA

1. Kasper, D. L., & Fauci, A. S. (2010). *Harrison's infectious diseases (17th ed., pp. 552-558)*.
2. Tomažič, J., & Strle, F. (2017). *Infekcijske bolezni (2nd ed., pp. 517-518)*.

TULAREMIJA V OBLIKI RAZLIČNIH PULMOLOŠKIH ENTITET

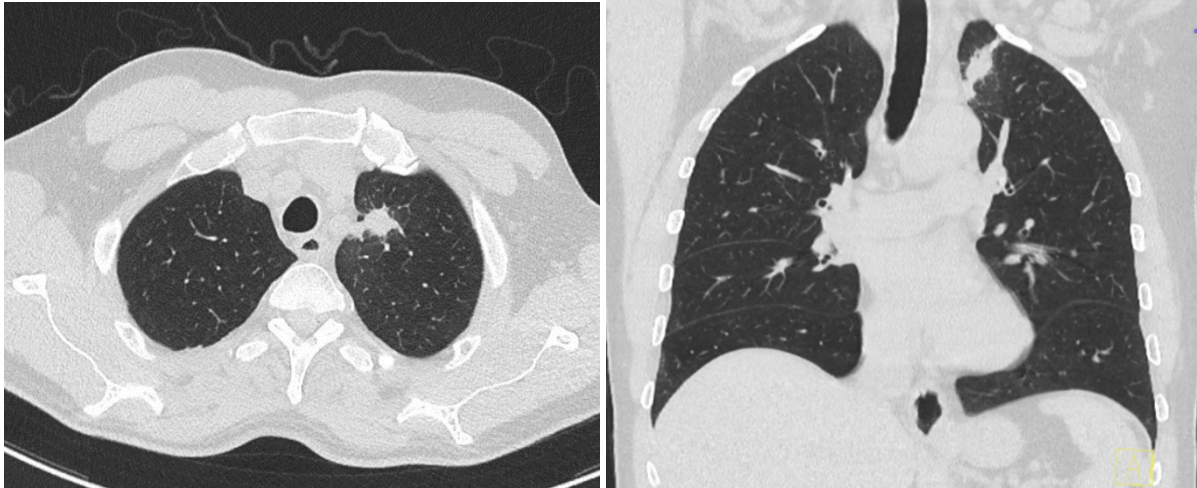
Rok Lombar. Univerzitetna klinika Golnik.

V letu 2024 smo na območju Gorenjske pričeli beležiti povečano število bolnikov s tularemijo. Na Univerzitetni kliniki Golnik smo okužbo s *F. tularensis* potrdili pri 14 bolnikih. Kljub temu, da je šlo pri vseh bolnikih za pljučno obliko tularemije, se je omenjena okužba pri bolnikih kazala v obliki zelo različnih pulmoloških entitet, ki so v obliki kliničnih primerov opisane v sledečem besedilu.

INTERSTICIJSKA PLJUČNA BOLEZEN/PLJUČNICA, KI NE ODREAGIRA NA EMPIRIČNO ANTIBIOTIČNO TERAPIJO/TUMOR

60-letni nekadilec je bil 26.6.2024 napoten v urgentno ambulanto Klinike Golnik zaradi prolongiranega kašlja in dispneje. Zbolel je pred 2 tednoma s suhim kašljem in povišano telesno temperaturo preko 39° C. Do pregleda pri nas je prejel že 3-dnevno antibiotično terapijo z azitromicinom, 4-dnevno z amoksicilnom s klavulansko kislino ter 5-dnevno terapijo s klaritromicinom, po čemer se stanje ni izboljšalo. Še vedno je tožil za dispnejo, povišano telesno temperaturo in slabim počutjem. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali blago povišane vnetne parametre brez levkocitoze, na RTG p.c. ni bilo vidnih vnetnih infiltratov. Odvzeli smo kužnine, uvedli antibiotično terapijo z amoksicilinom s klavulansko kislino ter azitromicinom. Vse kužnine so bile negativne.

Zaradi neizboljšanja stanja je 3.7.2024 opravil pregled pri področnem pulmologu, ki je na rentgenogramu ugotavljal difuzne retikulonodularni nežne infiltrate, znižane pljučne volumne (VC 3350 (71%), FEV1 2380 (66%), TI 74%, difuzija za CO 101%). Zaradi suma na EABA ali sarkoidozo je bil napoten na obravnavo v našo urgentno ambulanto. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali blago povišane vnetne parametre. Gospoda smo pod zelo hitro napotili na HRCT pljuč. Zaradi slabšanja stanja je bil 5.7.2024 sprejet na oddelek. Opravili smo HRCT, ki je pokazal majhen infiltrat v apikalnem delu levega zgornjega pljučnega režnja - lahko majhna pljučnica, svetovana izključitev tuberkuloze, difencialno diagnostično tudi primarni tumor. Opravljena bronhoskopija, histološki izvid transbronhialne biopsije LB1 je govoril za granulomsko vnetje z nekrozo, etiološko neopredeljeno. Odvzete kužnine so bile negativne. Ker gospod dela na kmetiji smo naročili serološke preiskave, ki so potrdile okužbo s tularemijo. Uvedli smo 14 dnevno antibiotično terapijo s ciprofloksacinom. Na kontrolnem pregledu čez 1 mesec smo ugotavljali klinično izboljšanje stanja, radiološko ni bilo vidnih vnetnih infiltratov, vnetni parametri so bili v mejah normalnih vrednosti.

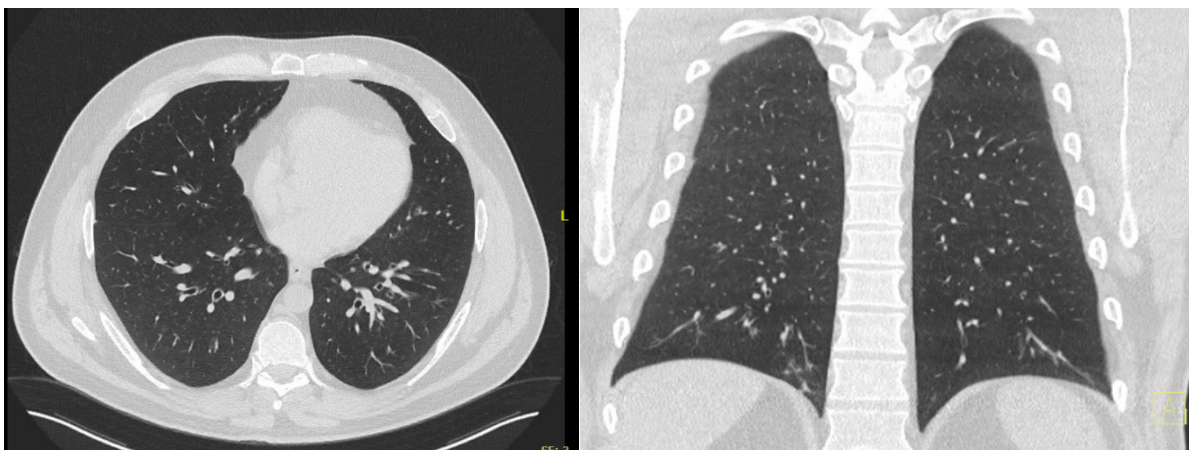


Slika: Infiltrat v levem zgornjem pljučnem režnju – pljučnica? Tuberkuloza? Tumor?

BRONHIOLITIS

39-letni gospod je bil v avgustu 2024 napoten v urgentno ambulanto Klinike Golnik zaradi prolongiranega kašlja.

Gre za kadilca brez znanih kroničnih bolezni. Zbolel je 3 tedne pred pregledom s produktivnim kašljem, izkašljeval je gnojni izmeček. S strani izbrane osebne zdravnice je prejel azitromicin ter kombinacijo inhalacijskega steroida in dolgo delujočega beta agonista, po čemer se stanje ni bistveno izboljšalo, zato so ga napotili v nadaljnjo obravnavo. V kliničnem statusu smo ugotavljali obojestranske pozne inspiratorne pike, bil je v blagi respiratorni insuficienci. Na HRCT smo ugotavljali zmerno do izrazito in neenakomerno zadebeljene stene bronhov z znaki prizadetosti velikih in malih dihalnih poti. Vidni so bili areali bronhiolitisa infektivne etiologije v bazalnih delih pljuč. V preiskavi pljučne funkcije je bila prisotna blaga obstrukcija. Zaradi stalnega prebivališča v endemičnem območju in anamneze dela na kmetiji smo odvzeli serološke preiskave, ki so potrdile okužbo s tularemijo. Uvedli smo 14 dnevno antibiotično terapijo s ciprofloksacinom in nadaljevali z že uvedeno inhalacijsko terapijo. Na kontrolnem pregledu smo klinično ugotavljali pomembno izboljšanje stanja, v preiskavi pljučne funkcije je obstrukcija izzvenela.



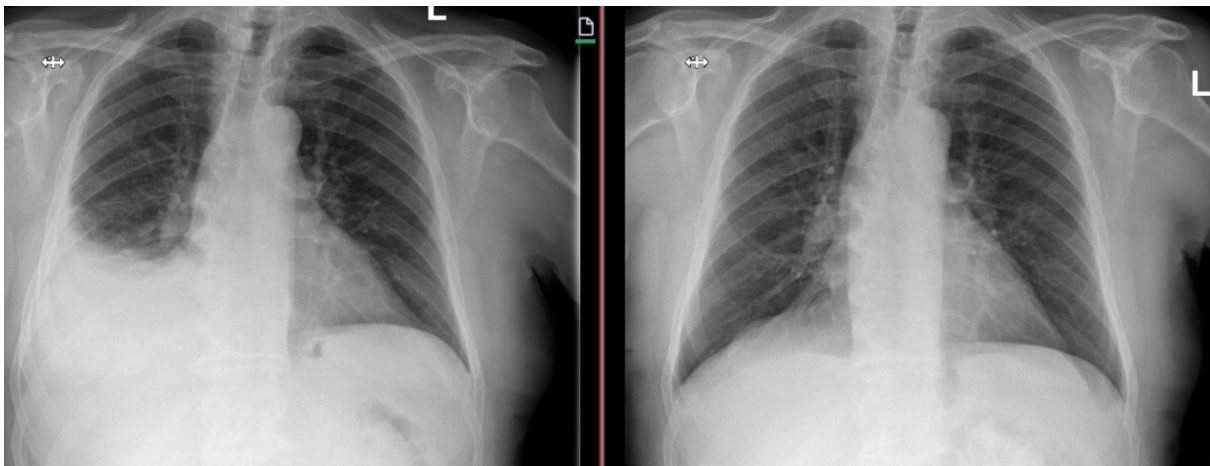
Slika: HRCT pljuč: vidne so zmerno do izrazito in neenakomerno zadebeljene stene bronhov z znaki prizadetosti velikih in malih dihalnih poti ter areali bronhiolitisa infektivne etiologije v bazalnih delih pljuč.

PLEVRALNI IZLIV

76-letni gospod je bil v avgustu 2024 premeščen na Kliniko Golnik iz regionalne bolnišnice za nadaljnjo diagnostiko plevralnega izliva.

Gre za bivšega kadilca z znano arterijsko hipertenzijo, diabetesom, hiperlipidemijo in stanjem po operaciji urotelnega karcinoma visokega gradusa v letu 2022. V regionalni bolnišnici je bil obravnavan zaradi kašlja in plevritične bolečine v prsnem košu. Pri gospodu so ugotavljali desnostranski plevralni izliv, biokemično eksudat, citološko limfocitni eksudat, brez malignih celic. V laboratorijskih izvidih so ugotavljali zmerno povišane vnetne parametre in patološki hepatogram. Izključili so infekcijske vzroke hepatitisa, naročili so imunoserološke preiskave. Opravili so CT preiskave glave, trebuha in prsnega koša, ki niso pojasnile vzroka za plevralni izliv. Gospoda so za nadaljnjo diagnostiko premestili na Kliniko Golnik.

Po premestitvi smo pri gospodu opravili torakoskopijo, kjer je bil viden plevritis in nodula na parietalni in visceralni plevri. Histološki izvid odvzetih vzorcev je govoril za intenziven aktivni kronični plevritis, z znaki granulomskega vnetja. Glede na izvid smo naročili še serološke preiskave na tularemijo, ki so potrdile okužbo s *F. tularensis*. Uvedli smo 14 dnevno antibiotično terapijo s ciprofloksacinom. Na kontroli v pulmološki ambulanti čez dva meseca je gospod navajal klinično pomembno izboljšanje, na kontrolnem rentgenogramu pljuč pomembnejšega plevralnega izliva nismo ugotavljali.



Slika: Primerjava RTG p.c. iz dne 30.8.2024 (ob premestitvi na Kliniko Golnik, leva slika) in 19.11.2024 (kontrola v pulmološki ambulanti, desna slika): Viden je popoln regres plevralnega izliva po uvedeni antibiotični terapiji.

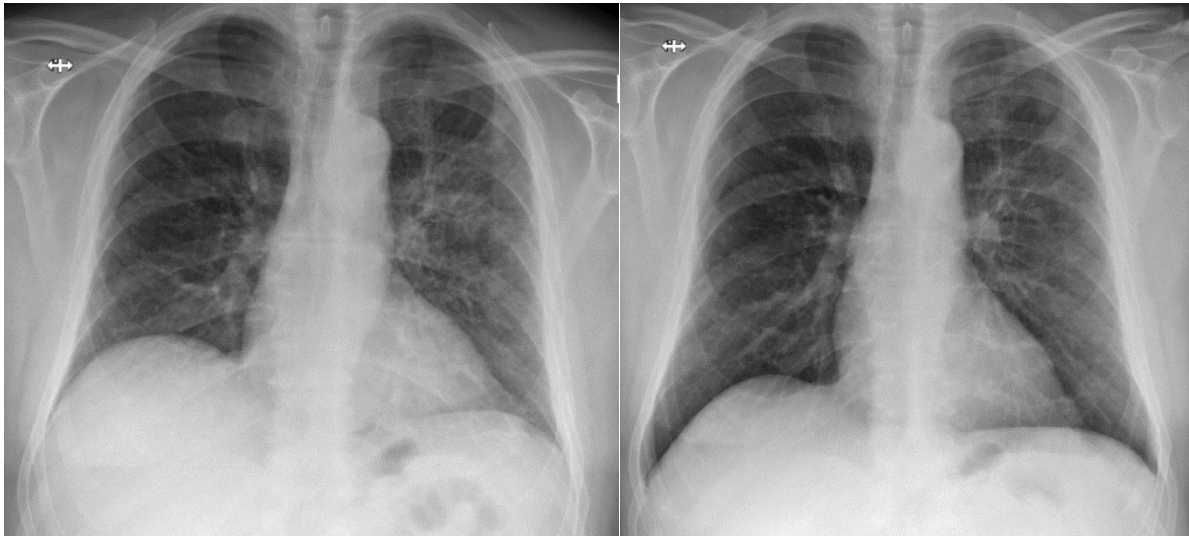
PLJUČNI INFILTRATI, KI NISO ZGOLJ TULAREMIJA

67-letni nekadilec je bil 7.7.2024 napoten v urgentno ambulanto Klinike Golnik zaradi urtikarije.

Gre za gospoda, ki se zdravi zaradi arterijske hipertenzije. Zbolel je teden dni pred pregledom s povišano telesno temperaturo do 39° C, glavobolom, slabim počutjem. Dva dni pred obravnavo se mu je po koži okončin začel pojavljati urtikarielen izpuščaj. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali povišane vnetne parametre, na RTG p.c. so bile vidne obojestranske zgostitve. Zaradi suma na pljučnico smo mu prepisali moksifloksacin ga odpustili v domačo oskrbo.

Čez dva dneva je bil ponovno napoten v urgentno ambulanto zaradi tahikardije. V laboratorijskih izvidih smo beležili delen upad vnetnih parametrov, na rentgenogramu pljuč pa zadovoljiv delen regres vnetnih infiltratov. V EKG je bila prisotna sinusna tahikardija, ki je bila pri gospodu prisotna že

v preteklosti ob prebolevanju respiratornega infekta. Gospod je navajal izboljšanje stanja, odpustili smo ga v domačo oskrbo.



Slika: RTG p.c. iz dne 7.7.2024 (levo) in 9.7.2024 (desno). Vidne so zgostitve v obeh pljučnih krilih. Na desnem RTG p.c. je viden je dober delen regres predhodno vidnih nehomogenih zgoštitev v pljučih levo in manjših tudi desno.

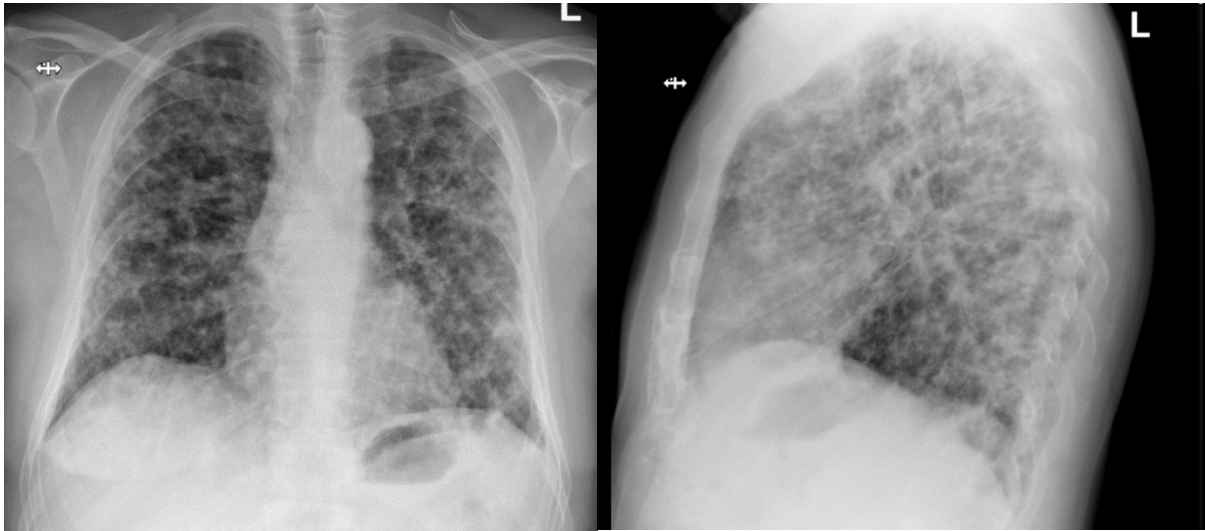
11.7.2024 je bil ponovno napoten v urgentno ambulanto zaradi vztrajanja sinusne tahikardije. Izključili smo druge, klinično pomembne vzroke za sinusno tahikardijo in ga ponovno odpustili domov.

15.7.2024 so gospoda zaradi tahikardije napotili še na IPP UKC Ljubljana. Opravili so mu CTA pljučnih arterij, kjer niso ugotavljali morebitne pljučne embolije, viden pa je bil tumor v apikoposteriornem segmentu levega zgornjega pljučnega režnja velikosti 2 x 1,6 x 1,5 cm ter tumorsko bezgavčna masa hilarno levo. V pljučih difuzno v vseh pljučnih režnjih je bilo videti še številne drobne nodularne zgostitve velikosti do 7 mm, verjetno metastaze. Gospod je bil za nadaljnjo obravnavo ponovno napoten na Kliniko Golnik. Opravili smo bronhoskopijo, kjer je bila vidna tumorska infiltracija bronha za LB1/2. Histološki izvid odvzetih vzrocev je govoril za intenziven, aktivni kronični bronhitis. Glede na stalno prebivališče v endemičnem območju smo odvzeli še serologijo na *F. tularensis*, ki je potrdila okužbo s tularemijo. Uvedli smo antibiotično terapijo s ciprofloksacinom, gospod je bil odpuščen v domačo oskrbo. Naročili smo ga na kontrolni CT prsnih organov.

8.10.2024 je opravil kontrolni CT prsnih organov, kjer so radiologi opisovali, da je sprememb v pljučih obojestransko izrazito več kot predhodno, vidne so tudi večje drobne nodularne zgostitve, verjetno metastaze diferencialno diagnostično atipična sarkoidoza. Svetovana je bila čimprejšnja nadaljnja diagnostika. Poleg tega je bil na preiskavi viden še zelo dober delni regres infiltrata levo apikoposteriorno, delni regres bezgavk v levem hilusu ter regres pleuralnega izliva - najverjetneje sprememb v sklopu tularemije. Opisali so še draženo maščevje ob pankreasu, v tem področju tudi povečana bezgavka - pankreatitis? drugo? Pri gospodu smo ponovili bronhoskopijo, odvzete transbronhialne biospije in perbronhialne punkcije subkarinalne bezgavke niso potrdile morebitne maligne bolezni. Gospoda smo napotili na MRCP.

14.11.2024 je bil sprejet v SB Jesenice zaradi bolečin v trebuhu in patološkega hepatograma. Opravljen CT trebuha je pokazal najverjetnejšo primarno neoplazmo glave pankreasa z znaki lokalne

invazije in posledično holestazo. Na CT prsnih organov so bile spremembe v pljučnem parenhimu v jasnem progresu. Ponovno je bil premeščen na Kliniko Golnik, kjer smo s CT vodeno bipsijo potrdili zasevke malignoma pankreasa.



Slika: RTG p.c. 22.11.2024: vidne so difuzne obojestranske nehomogene zgostitve v pljučnem parenhimu.

ZAKLJUČEK

Pljučna oblika tularemija se pri bolnikih lahko manifestira v obliki različnih pulmoloških entitet. Zaradi specifične antibiotične terapije je pomembno, da v primeru nezadostnega odgovora na uvedeno zdravljenje pri posameznih pljučnih boleznih pomislimo tudi na omenjeno okužbo. Zaradi radioloških značilnosti, ki so lahko podobne kot pri določenih malignih boleznih (povečane intratorakalne bezgavke, infiltrati), je po uvedeni antibiotični terapiji pri bolnikih potrebno nadaljnje klinično in radiološko sledenje za oceno regresa patoloških sprememb. Za popoln regres je včasih potrebno tudi nekaj mesecev.

LITERATURA

1. Kravdal A, Stubhaug Ø, Wågø AG, Steien Sætereng M, Amundsen D, Piekuviene R, Kristiansen A. Pulmonary tularaemia: a differential diagnosis to lung cancer. *ERJ Open Res.* 2020 Jun 29;6(2):00093-2019. doi: 10.1183/23120541.00093-2019. PMID: 32613015; PMCID: PMC7322898.
2. WHO. 2007. WHO Guidelines on Tularaemia. World Health Organization. p 115.

TULAREMIJA. PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Anja Žargaj, Kristina Ziherl. Univerzitetna klinika Golnik.

PRIKAZ PRIMERA

52-letni gospod, nekadilec, brez znanih kroničnih bolezni, je zbolel v sredini junija 2024 s suhim kašljem, povišano telesno temperaturo do 38.5°C, dispnejo in utrujenostjo. Pregledan je bil v urgentnem centru, kjer v statusu razen febrilnosti niso opažali posebnosti, in so mu ob blago povišanih parametrih vnetja (CRP 50, KKS v mejah normale) in rentgenskem infiltratu desno parahilarno predpisali antibiotično terapijo z azitromicinom za 6 dni. Znana alergija na penicilin. Po enem mesecu so težave s suhim kašljem in utrujenostjo še vztrajale, pojavilo se je prekomerno potenje, mialgije in inapetenca, shujšal je za 3 kilograme. Pregledan je bil v sprejemni ambulanti, v statusu odstopanj nismo ugotavljali, v laboratorijskih izvidih pa mejno povišan CRP - 27, na kontrolnem rentgenogramu je vztrajal infiltrat.

Ob anamnezi košnje trave in anamnezi bivanja v področju pojava primerov tularemije je bil postavljen sum na tularemijo, ki smo jo serološko tudi potrdili (IgG in IgM reaktivno > 1:1024). Uvedeno je bila antibiotično zdravljenje s ciprofloksacinom. CT toraksa je pokazal zgostitev centralno v srednjem režnju in manjšo trakasto atelektazo, patološko povečane bezgavke v desnem hilusu in subkarinalno, kar je najverjetneje skladno s tularemijo.

Na kontrolnem pregledu po dveh tednih je navajal izboljšanje počutja, še vedno blažje mialgije, kontrolni rentgenogram po 2 mesecih pa je pokazal zmanjšanje zgostitve iz 48 mm na 35 mm.

ZAKLJUČEK

Tularemijo povzroča bakterija *Francisella tularensis*, ki se prenaša z vbodom klopa, stikom z živaljo (zajci, kunci, voluharji, pižmovkami,...), redkeje z zaužitjem kontaminirane hrane in vode, inhalacijo aerosola, prahu, ki nastajata npr. med kmečkimi opravili kot je košenje trave, nakladanjem sena. V 80% primerov se pojavi t.i. ulceroglandularna oblika bolezni, za katero je značilen nenaden začetek, mrzlica, vročina, glavobol, redkeje kašelj, bolečine v mišicah in trebuhu, bruhanje in driska. Glede na dostopno literaturo in izkušnje zdravljenja je pričakovati počasen regres infiltratov, zaradi česar je priporočeno dolgotrajnejše spremljanje.

OBRAVNAVA LATENTNE TUBERKULOZE V UKC MARIBOR

Ilonka Osrajnik. Oddelek za pljučne bolezni UKC Maribor.

UVOD

Latentna tuberkuloza oziroma okužba s tuberkulozo (LTBI) je definirana kot trajni imunski odziv na antigene *M. tuberculosis* brez znakov za klinično očitno aktivno tuberkulozo.

Oseba z LTBI je zdrava, nima simptomov, ima normalni RTG pljuč, v izmečku ne moremo dokazati tuberkuloznih bacilov, z ustreznimi testi lahko dokažemo le imunski odziv na antigene mikobakterij tuberkuloze.

Osebe z LTBI predstavljajo rezervoar za nove primere aktivne tuberkuloze. Tveganje je večje pri imunokompromitiranih oseb. Odkrivanje in zdravljenje oseb z LTBI je ena od ključnih dejavnosti "End TB strategy" Svetovne zdravstvene organizacije (1).

PATOGENEZA

V sodobnem času, ko je mleko večinoma pasterizirano, so glavno vstopno mesto za *M. tuberculosis* pljuča. Posledično je najpogostejša prizadetost pljučna tuberkuloza, lahko pa se razširi tudi na druge organe – izvenpljučna tuberkuloza.

Tuberkuloza se prenaša iz osebe z aktivno tuberkulozo s kužnim aerosolom, ki nastane ob govorjenju, kihanju in kašljanju na osebe v bolnikovi okolici. Ko izpostavljena oseba mikobakterije vdahne, le-te potujejo preko dihalnih poti v pljuča. Prvo linijo obrambe pred mikobakterijami predstavljajo makrofagi, celice prirojenega imunskega sistema. Če makrofagi niso sposobni uničiti mikobakterij, se mikobakterije v makrofagih razmnožujejo, se sproščajo iz razpadlih makrofagov, nato so ponovno fagocitirane in cikel se ponavlja. Vzporedno poteka aktivacija specifičnega imunskega odziva preko limfocitov T. Posledično pride na mesto okužbe veliko število različnih celic imunskega sistema, ki poskušajo zamejiti mikobakterije. Na tej stopnji so lahko mikobakterije popolnoma uničene ali pa se zamejijo znotraj granuloma. Stanje imenujemo okužba oz. latentna tuberkuloza. Pri motnjah imunskega sistema pa lahko okužba direktno napreduje v aktivno bolezen (primarna aktivna tuberkuloza)(2).

Glavna značilnost tuberkuloze je granulom, sestavljen iz makrofagov in drugih celic imunskega sistema: nevtrofilcev, dendritičnih celic, eozinofilcev, mastocitov, T in B limfocitov, NK celic, pa tudi iz nehemopoetskih celic, kot so fibroblasti, endotelijske in epiteljske celice. Pri imunokompetentni osebi učinkovito zameji nadaljnje širjenje mikobakterij, ki pa jih ni sposoben uničiti in ostanejo znotraj granuloma žive, vendar v spečem stanju. V takem stanju lahko mikobakterije preživijo desetletja.

Ko granulom dozoreva, se makrofagi diferencirajo v penaste makrofage. Ko v notranjosti granuloma imunske celice nekrotizirajo, nastane kazeozna nekroza, znotraj katere so ujete mikobakterije. Pri nastanku in vzdrževanju granuloma sta najpomembnejša citokina interferon gama in TNF alfa(3). Če se jedro granuloma zmehča in stena počni, se vsebina granuloma izprazni v okolico, mikobakterije se osvobodijo in lahko povzročijo aktivno bolezen (postprimarna aktivna tuberkuloza) (2).

POMEN

Osebe z LTBI so rezervoar novih primerov bolezni. Ocenjujejo, da ima LTBI približno četrtna svetovnega prebivalstva. Morebitna reaktivacija mikobakterij znotraj granuloma je odvisna predvsem od imunskega statusa okužene osebe (2). Do reaktivacije pride pri 5 do 10% okuženih oseb. Z zdravljenjem latentne tuberkuloze zmanjšamo tveganje za reaktivacijo za 90%. Zdravljenje prihaja v poštev v državah z nizko incidenco tuberkuloze (<100/100 000).

Če bi neselektivno zdravili vse bolnike z latentno tuberkulozo, bi bilo to zelo neekonomično, hkrati pa bi se povečalo tveganje za rezistenco na antituberkulotike. Za zdravljenje se odločimo pri osebah z večjim tveganjem za reaktivacijo. Dejavniki, ki povečujejo tveganje za reaktivacijo tuberkuloze, so razdeljeni v 3 kategorije:

- visoko tveganje: stanja, ki imajo več kot 6x večje tveganje za reaktivacijo – to so HIV/AIDS, transplantacija solidnih organov in kostnega mozga, silikoza, TNF alfa inhibitorji, kronična ledvična odpoved in hemodializa, levkemija, limfom, malignomi glave in vratu, patološki RTG z apikalnimi fibronodularnimi spremembami
- zmerno tveganje: stanja, ki imajo 3 do 6x večje tveganje, to so sladkorna bolezen, kortikosteroidna terapija, otroci, mlajši od 4 let s svežo okužbo.
- blago višje tveganje: stanja, ki imajo 1,5 do 3x višje tveganje, to so nizka telesna teža, kajenje, alkoholizem, radiološko vidni granulom, osebe, ki so bile rojene ali so priseljene iz držav z visoko incidenco tuberkuloze (4).

DIAGNOSTIKA

Ni testa, s katerim bi definitivno postavili diagnozo LTBI. LTBI je klinična diagnoza, kjer dokažemo imunski odgovor na antigene *M. tuberculosis* in izključimo aktivno bolezen.

Na voljo je kožni tuberkulinski test (TST) in laboratorijski test, ki meri sproščanje interferona gama (IGRA). Oba testa ocenjujeta celični imunski odziv (1,7).

V Sloveniji v zadnjih letih uporabljamo predvsem Quantiferon TB Gold test (QT), medtem, ko TST izvajajo le še v redkih ustanovah.

- **KOGA TESTIRATI?**

Za testiranje se odločamo pri osebah, ki imajo povečano tveganje za razvoj aktivne bolezni in bodo torej imeli korist od zdravljenja.

Testiramo naslednje skupine prebivalstva:

- osebe s povečanim tveganjem za svežo okužbo (tesni kontakti bolnikov z aktivno pljučno tuberkulozo, narkomani, stanovalci in osebje v zavetiščih za brezdomce in zaporih, zdravstveni delavci, ki so izpostavljeni tuberkulozi)
- osebe z visokim tveganjem za reaktivacijo
- osebe z zmernim ali blagim tveganjem za reaktivacijo, ki živijo v področjih z visoko prevalenco tuberkuloze ali pa so se preselili iz področja z visoko prevalenco v področje z nižjo, brezdomci, narkomani

Pri osebah, ki so bile testirane in imajo dokazano latentno tuberkulozo, ne izpolnjujejo pa nobenega od zgoraj naštetih kriterijev, se za zdravljenje odločamo individualno in pretehtamo morebitne koristi in tveganja za stranske učinke.

Sistematsko testiranje se odsvetuje pri diabetikih, alkoholikih, kadilcih in osebah z nizko težo. Pred testiranjem se je potrebno z osebo pogovoriti in izprašati glede morebitnih simptomov, smiselno je opraviti tudi RTG prsnih organov. Če je oseba simptomatska ali ima radiološke spremembe, moramo opraviti ustrezne preiskave za izključitev ali potrditev aktivne tuberkuloze. Oseba, ki ima ustrezne simptome in/ali patološki RTG prsnih organov naj odda 3 zaporedne izmečke na *M. tuberculosis*.(5).

- **TESNI KONTAKTI**

Definicija tesnega kontakta se nekoliko razlikuje med različnimi smernicami, najpogosteje je v uporabi tista, ki definira tesni kontakt kot osebo, ki je z bolnikom v zaprtem prostoru vsaj 4 ure na teden. Ko se odločamo za pregled tesnih kontaktov, moramo upoštevati kužnost bolnika, okolje, v katerem je prišlo do stika, in dovzetnost kontakta za okužbo.

Če med tesnimi kontakti dokažemo okužbo pri 20% ali več, razširimo pregled na občasne kontakte. Med občasne kontakte spadajo osebe z manj kot 4 ure na teden stika, vključno s stiki na delovnem mestu ali v šoli, pa tudi zdravstveni delavci. Osebe testiramo 8 do 10 tednov po zadnjem stiku. Tveganje za razvoj bolezni v prvih dveh letih po okužbi je odvisno od starosti izpostavljene osebe, tveganje se zmanjšuje s starostjo, kar odraža večjo prirojeno in pridobljeno imunost. Ocenjujejo, da je v prvih 2 letih tveganje za reaktivacijo 15x večje kot pri ostali populaciji. ATS priporoča, da tesni kontakti z bolnikom z občutljivo tbc in z dokazano svežo okužbo prejmejo terapijo (4).

- **ZAVETIŠČA ZA BREZDOMCE IN ZAPORI, NARKOMANI**

V teh skupinah je LTBI pogostejša, saj imajo pogosto slabšo zdravstveno oskrbo, pogostejša je koinfekcija s HIV. Zapor je pomemben dejavnik tveganja za širjenje MDR. Letni presejalni pregledi so smiselni pri osebah, ki bivajo in delajo v zavetiščih za brezdomce in zaporih glede na tveganje za izpostavljenost tuberkulozi (4).

- **ZDRAVSTVENI DELAVCI**

V državah z nizko incidenco tuberkuloze večina zdravstvenih delavcev ne potrebuje rutinskih serijskih presejalnih testov. Potrebujejo začetni presejalni test, individualno oceno tveganja in preverjanje glede morebitnih simptomov. Po tem ne potrebujejo več rutinskega testiranja. Serijsko testiranje je smiselno za zdravstvene delavce s povečanim tveganjem za izpostavljenost tuberkulozi (oddelki za pljučne bolezni, intenzivni oddelki, posegi, pri katerih se tvori aerosol...). Pri stiku z aktivno tuberkulozo moramo testirati zdravstvene delavce, ki so v začetku imeli negativni test in niso nikoli imeli aktivne bolezni. Če je QT pozitiven, moramo to obravnavati kot svežo okužbo. Če je QT negativen, ponovimo test čez 8 do 10 tednov. Če postane pozitiven, gre za svežo okužbo. Zdravstvene delavce z nezdravljeno svežo okužbo vzpodbujamo k zdravljenju razen, če je medicinsko kontraindicirano. Zdravstvene delavce, ki ne zaključijo zdravljenja, moramo kontrolirati 1x na leto, da čimprej odkrijemo morebitno aktivno tuberkulozo. Take zdravstvene delavce moramo tudi podučiti o simptomih in znakih tuberkuloze, na katere morajo biti pozorni v obdobju med pregledi (4,7).

- **OKUŽBA S HIV/AIDS**

Vsi novoodkriti bolniki z okužbo s HIV morajo biti testirani za LTBI. Različne študije so dokazale 10 do 110x večje tveganje za reaktivacijo LTBI pri HIV pozitivnih. Pri bolnikih s HIV in LTBI je priporočena kemoprofilaksa.

Če je test negativen in imajo bolniki dejavnike tveganja za tuberkulozo (bivanje v zaporu, aktivna zloraba drog...), je smiselno vsakoletno testiranje.

Če je test negativen pri bolniku, ki je ob testiranju imel <200 CD4 celic/mikrol, ponovimo testiranje, ko se število celic dvigne nad ta nivo zaradi možnega lažno negativnega rezultata ob imunokompromitiranosti.

Če je test pozitiven, ga ne ponavljamo (4).

- **TRANSPLANTACIJA IN IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA**

Bolniki po transplanataciji organa so bolj nagnjeni k reaktivaciji tuberkuloze zaradi imunosupresivne terapije. Različne študije poročajo o 20 do 70x večjem tveganju za reaktivacijo tuberkuloze. SZO priporoča testiranje in zdravljenje latentne tbc pri bolnikih, ki se pripravljajo na transplantacijo solidnega organa ali kostnega mozga (4).

- **SILIKOZA**

25 do 30% bolnikov s silikozo bo zbolelo za tuberkulozo. SZO priporoča testiranje in zdravljenje LTBI (4).

- **TNF ALFA INHIBITORJI, JAK INHIBITORJI IN DRUGA NE-TNF ALFA BIOLOŠKA ZDRAVILA**

TNF alfa igra ključno vlogo v vnetnem odzivu. V uporabi je več TNF alfa inhibitorjev (etanercept, **adalimumab**, **infliximab**, golimumab, certolizumab). Študije ugotavljajo 1,6 do 25x večje tveganje za reaktivacijo LTBI. Druga ne-TNF alfa biološka zdravila in JAK inhibitorji imajo blago višje tveganje za reaktivacijo LTBI (4).

- **MALIGNNA OBOLENJA**

Testiranje LTBI je upravičeno pri vseh bolnikih s hematološkimi maligni obolenji, rakom glave in vratu in pljučnim rakom. Pri bolnikih, ki imajo nizko tveganje za hepatotoksičnost (starost, sočasna obolenja, vrsta kemoterapije), je testiranje smiselno, če je pričakovano petletno preživetje >25%. Pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za hepatotoksičnost, testiramo tiste, pri katerih je pričakovano petletno preživetje $\geq 50\%$ (4).

- **KRONIČNA LEDVIČNA ODPOVED IN HEMODIALIZA**

Pri dializnih bolnikih je tveganje za reaktivacijo 7 do 52x večje. Za dokaz LTBI so priporočeni IGRA testi in ne TST. V številnih smernicah in priporočilih je testiranje in zdravljenje LTBI predlagano (4).

- **OSEBE IZ DRŽAV Z VISOKO INCIDENCO TUBERKULOZE**

Testiranje in zdravljenje oseb iz držav z visoko incidenco tuberkuloze je lahko koristno, še posebej, če imajo tudi dejavnike tveganja za reaktivacijo (HIV, imunosupresivna stanja, diabetes, kronična ledvična odpoved...).

Testiranje tistih, ki nimajo dodatnih dejavnikov tveganja, je bolj kontroveržno. Povečana incidenca tuberkuloze v tej skupini je predvsem posledica povečane prevalence latentne tuberkuloze, ne pa večjega tveganja za reaktivacijo (5).

- **SLADKORNA BOLEZEN**

Tveganje za reaktivacijo LTBI se giblje med 1,1 in 7,8. Tveganje za reaktivacijo je tesno povezano s slabim nadzorom nad boleznijo. Ni jasnih dokazov, ki bi podprli kemoprofilakso v tej skupini in SZO trenutno ne priporoča sistematičnega testiranja za LTBI (4,5).

- **KAJENJE**

Tveganje za okužbo se giblje med 2 do 3,4, višje pa je tudi tveganje za reaktivacijo LTBI in smrtnost. Kajenje lahko spremeni imunski odziv na M. tuberculosis v pljučih in lahko prispeva k večji dovzetnosti osebe za okužbo.

Trenutno še ni priporočil za kemoprofilakso kadilcev z dokazano LTBI (4).

- **KORTIKOSTEROIDI**

Pri bolnikih, zdravljenih s kortikosteroidi, se tveganje za tuberkulozo poveča 2,8 do 7,7x. Še zmeraj nimamo dovolj dokazov, ki bi upravičili kemoprofilakso pri osebah z LTBI, zdravljenih s kortikosteroidi. Kljub temu je smiselno pri vsakem bolniku posebej oceniti tveganje za tuberkulozo (4).

ZDRAVLJENJE

Pred odločitvijo za zdravljenje moramo vedno pretehtati tveganje za reaktivacijo in tveganje za stranske učinke zdravil. S terapijo za LTBI lahko zmanjšamo tveganje za reaktivacijo za 90%. Glavne indikacije za uvedbo zdravljenja so sveža okužba in dejavniki tveganja za reaktivacijo LTBI (5).

Priporočeni režimi zdravljenja LTBI

- 6M ali 9M izoniazid (5mg/kg TT , max. 300 mg)
- 3 do 4M rifampicin (10 mg/kg TT, max. 600 mg)
- 3 do 4 M izoniazid+rifampicin
- 3M rifapentin 1x tedensko in izoniazid (RPT 750 do 900 mg, INH 10 mg/kg TT/d, max. 900 mg)

Pred odločitvijo za zdravljenje moramo pretehtati:

- rifampicin in rifapentin imata pomembne interakcije z mnogimi zdravili (varfarin, kontraceptivi, antihipertenzivi, antiaritmiki, antidepresivi, antikonvulzivi, metadon, buprenorfin, proteazni inhibitorji...)
- hepatotoksičnost
- pri rifampicinu kožni izpuščaj in trombocitopenija
- periferna nevropatija pri izoniazidu (nadomeščanje B6)
- preobčutljivost oziroma gripi podobni simptomi pri kombinaciji INH-rifapentin
- pri slabi adherenci je smiselno izvajanje DOT

Nimamo ustrezne preiskave, s katero bi lahko preverili učinkovitost terapije.

Ponavljjanje testa (TST ali QT), ko je enkrat pozitiven, ni smiselno (2,5).

POSEBNE OKOLIŠČINE

- okužba z MDR TBC; če je občutljiva za fluorokinolone, je priporočeno zdravljenje z levofloksacinom 6M (15-20 mg/kg TT 1x na dan, maks. 750 mg). Pri dolgotrajni terapiji moramo paziti na kardiotsičnost. Če je TBC rezistentna za fluorokinolone, imamo le malo podatkov glede učinkovite kemoprofilakse. Predlagani so režimi z vsaj 2 zdraviloma, za katere je TBC občutljiva

- prekinitve kemoprofilakse; če bolnik nekaj časa zdravil ni jemal, moramo razmisliti, ali bomo po prekinitvi nadaljevali z istim režimom ali začeli z novim zdravljenjem. Večji učinek ima zgodnja prekinitve zdravljenja in tista, ki traja dlje časa. Na splošno lahko z zdravljenjem nadaljujemo, če prekinitve ni bila daljša od 2 mesecev (2,5).

LITERATURA:

1. Kiazik S, Ball TB. Latent tuberculosis infection: An overview. *Can Commun Dis Rep.* 2017 Mar 2;43(3-4):62-66.
2. Alsayed SSR, Gunosewoyo H. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(6):5202.
3. Cronan MR. In the Thick of It: Formation of the Tuberculous Granuloma and Its Effects on Host and Therapeutic Responses. *Front. Immunol.* 2022; Volume 13 – 2022. |
4. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* 2016 Feb 3;5(2).
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>.
6. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: tests for TB infection. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240056084>
7. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2023; 329:1487.

AKTINOMIKOZA KOT SOLITARNI PLJUČNI INFILTRAT - PRIKAZ PRIMERA

Andrej Hladnik¹, Rok Lombar¹, Mateja Marc Malovrh^{1,2} Katja Adamič¹.

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Andrej.Hladnik@klinika-golnik.si

Diagnostična obravnava pljučnih infiltratov, sumljivih za maligno neoplazmo, je stopenjska in vključuje klinično oceno bolnika ter slikovne in invazivne preiskave. V določenih primerih so radiološko za malignom suspektni infiltrati posledica redkih okužb, ki jih etiološko opredelimo šele z invazivnimi preiskavami.

Aktinomikoza je redka kronična okužba, povzročena s po Gramu pozitivnimi anaerobnimi bakterijami, ki so lahko del ustne flore in črevesja. V približno 15% primerov se razvije pljučna oblika, ki ima letno incidenco 1 na 3 milijone prebivalcev². Simptomi so nespecifični, zato je diagnostična obravnava večkrat dolgotrajna in težavna. Če se pljučna aktinomikoza razvije kot solitarni pljučni infiltrat, je prva diferencialna diagnoza pri odraslih maligna neoplazma pljuč³.

PRIKAZ PRIMERA

63 – letni bivši kadilec z arterijsko hipertenzijo je bil junija 2022 obravnavan zaradi leto dni trajajočega suhega kašlja. V kliničnem statusu ni bilo odstopanj. Na CT prsnih organov so opisali tumorsko formacijo v levem zgornjem režnju s povečanimi mediastinalnimi bezgavkami, radiološkega stadija T4 N2 MX. Opravljeni sta bili bronhoskopija in CT vodena punkcija, s katerima nismo potrdili malignih celic. Radiološko smo med prvo diagnostično obravnavo ugotovili delen regres infiltrata, zato smo od nadaljnje invazivne diagnostike odstopili in se odločili za radiološko sledenje.

Ob ponovnem radiološkem progresu infiltrata čez 6 mesecev smo ponovili bronhoskopijo. Histološko je bilo potrjeno eksudativno vnetje brez malignih celic. Iz odvzetih kužnin niso porastli patogeni. Tudi serološke preiskave na atipične povzročitelje niso potrdile etiologije. Empirično smo uvedli antibiotično terapijo z amoksicilinom s klavulansko kislino. Na kontrolnih rentgenskih posnetkih po dveh tednih antibiotične terapije je bil viden delni regres infiltrata, zato smo se odločili za podaljšanje antibiotične terapije za dva tedna.

Ob kontrolnem pregledu čez 3 mesece je radiološko ponovno prišlo do progressa infiltrata, zato smo bronhoskopsko odvzeli tkivo in izpirke z namenom iskanja redkih povzročiteljev okužb v pljučih (mikobakterije, nokardija, aktinomikoza). Že endoskopsko je bila vidna gnojna sekrecija v bronhih za levi zgornji reženj. Odvzeti vzorci so ponovno potrdili eksudativno vnetje brez malignih celic. Zaradi opisanega gnojnega vnetja smo empirično uvedli antibiotično terapijo s piperacilinom s tazobaktamom. Iz izpirka bronha smo izolirali *Actinomyces Odontolyticus*. Glede na antibiogram smo antibiotik menjali za amoksicilin s klavulansko kislino, ki ga je po posvetu z infektologom parenteralno prejemal skupno 40 dni in nato v per os obliki zaključil po letu dni. Ob tem je bil radiološko viden dober regres infiltratov na pljučih. Z gastrokopijo smo izključili fistulo med traheobronhialnim in prebavnim sistemom. Najverjetnejši vir okužbe pri gospodu je bila zobna gniloba, zato je bil pacient napoten na obravnavo k stomatologu.

ZAKLJUČEK

Pljučna aktinomikoza je zelo redka okužba z neznačilnim kliničnim potekom, zato je postopek od prve obravnave do začetka zdravljenja pogosto dolgotrajen. Pri pacientih, ki jih obravnavamo zaradi suma na pljučni malignom, je ob neobičajnem poteku bolezni potrebno pomisliti na nemaligne vzroke infiltratov, med katere spada tudi pljučna aktinomikoza, ki glede na priporočila zahteva antibiotično zdravljenje v trajanju 6-12 mesecev.

LITERATURA

1. Vrankar M, Boc N, Kern I, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of patients with lung cancer. *Onkologija : Slovenian Journal of Oncology* 2023;27(1):30-88. DOI: 10.25670/oi2023-005on.
2. Boot M, Archer J, Ali I. The diagnosis and management of pulmonary actinomycosis. *J Infect Public Health* 2023;16(4):490-500. (In eng). DOI: 10.1016/j.jiph.2023.02.004.
3. Hoca NT, Berkaş MB, Söyler Y, Celep C, Tanrıku FB. Clinical features and treatment outcomes of pulmonary actinomycosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(21):8064-8072. (In eng). DOI: 10.26355/eurrev_202211_30160.

ALI KDAJ POMISLIMO NA ALVEOLARNO EHINOKOKOZO? BI MORALI?

Neža Božič¹, Barbara Šoba Šparl^{1,2}, Gregor Vlačič³, Barbara Stalowsky^{1,4}, Matjaž Turel^{1,5}.

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

⁴ Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

⁵ Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Alveolarna ehinokokoza (AE) je parazitska okužba s kroničnim in progresivnim potekom, ki jo povzroča *Echinococcus multilocularis*. Bolezen skoraj v vseh primerih prizadane jetra, v približno 13 % primerov pa je prisotna tudi prizadetost pljuč (1, 2).

AE je še posebej razširjena na severni polobli in je endemična v Srednji Evropi, Severni Ameriki in Vzhodni Aziji. Letna incidenca v Srednji Evropi je približno 0,02-1,4/100.000 ljudi. Človek se lahko okuži z zaužitjem hrane ali vode, okužene z jajčeci parazitov, ali s fizičnim stikom z domačimi ali divjimi živalmi, ki imajo parazita v črevesju (1).

V Sloveniji je bilo do maja 2024 na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo potrjenih 10 primerov AE (prva 2 primera leta 2021). Od teh sta 2 bolnici potovali v Azijo, 2 bolnika pa sta okoli domovanja opazila lisice.

Ciste *E. multilocularis* kažejo počasen vzorec rasti z ocenjeno inkubacijsko dobo 5-15 let. Pri skoraj vseh bolnikih so primarno mesto za razvoj ciste jetra. AE se obnaša kot maligni tumor, ki infiltrira in uničuje sosednja tkiva, se razširi čez meje organa v sosednje strukture in metastazira na oddaljena mesta, kot so pljuča, možgani in drugi organi (1, 3).

Simptomi se razlikujejo glede na prizadeti organ in stopnjo prizadetosti. AE se odkrije naključno pri več kot tretjini bolnikov. Začetni znaki in simptomi so nespecifični: izguba teže, bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura, zlatenica in hepatomegalija ali pa bolečine v prsnem košu, dispneja, kašelj in hemoptize v primeru pljučne prizadetosti. Velik delež bolnikov s pljučno AE je asimptomatskih, kar pomeni, da so nadaljnje preiskave pljučnih lezij pri bolnikih z jetrnimi lezijami na območjih z visoko prevalenco AE, ključnega pomena za zgodnjo diagnozo (4). Zaradi nizke incidence AE in redkega pojava prizadetosti pljuč je v literaturi le nekaj poročil o primerih pljučne AE (1).

PREDSTAVITEV PRIMERA

77-letni gospod je bil napoten na KOPBA s strani gastroenterologa za verifikacijo lezij v pljučih, s sumom, da gre za metastaze primarnega tumorja v tankem črevesu, ki je bil endoskopsko težko dostopen za verifikacijo. Pred tem je enkrat izgubil zavest, sicer ni kašljal, izkašljeval ali opažal porasta telesne temperature. Zanikal je tudi bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje. Bil je slabše telesno zmogljiv ob Parkinsonovi bolezni. V 6 mesecih pred sprejemom je ob nespremenjenem apetitu izgubil 3 kg.

Z bronhoskopijo infiltratov nismo uspeli opredeliti, zato smo opravili še CT vodeno biopsijo, ki je pokazala nekrotizirajoče granulomsko vnetje, najverjetneje kot posledico parazita v pljučih (z barvanjem PAS so se prikazale strukture, ki bi lahko predstavljale steno gliste). Naročena je bila dodatna diagnostika na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo, kjer so dokazali, da je šlo za okužbo

z *Echinococcus multilocularis* (IgG protitelesa v krvi, določitev zaporedja genoma mikroorganizma v bioptu, vzetem med CT vodeno biopsijo).

Gospod je bil napoten k infektologu, kjer so začeli dolgotrajno zdravljenje z Albendazolom. Ob kontrolnem pregledu po 3 tednih terapije je poročal o boljšem počutju, kontrolni RTG je pokazal lezije podobnega izgleda, velikosti in števila kot prehodno, novonastalih lezij ni bilo videti. Prav tako na UZ abdomna ni bilo videti lezij v jetrih. Od takrat naprej se spremlja pri gastroenterologih zaradi sprememb na tankem črevesu, ki bi tudi lahko bile povezane z ehinokokom (ali pa gre za drugo vrsto vnetja). Po 3-6 mesecih jemanja zdravil bo opravil kontrolni PET CT.

ZAKLJUČEK

Alveolarna ehinokokoza je parazitska okužba, ki jo povzroča *Echinococcus multilocularis*. Diagnozo otežujejo podaljšana inkubacijska doba, raznolike klinične manifestacije in posnemanje diferencialnih diagnoz (npr. metastaz kot v primeru našega bolnika). Primarni prizadeti organ so jetra, ki jim sledijo pljuča. Velik delež bolnikov s pljučno AE je asimptomatskih, kar pomeni, da so nadaljnje preiskave pljučnih lezij pri bolnikih z jetrnimi lezijami na območjih z visoko prevalenco AE, ključnega pomena za zgodnjo diagnozo (4).

LITERATURA

1. Aydin Y, Ogul H, Topdagi O, Ulas AB, Sade R, Ozturk G, Korkut E, Aksungur N, Sener E, Kesmez Can F, Araz O, Alper F, Eroglu A. Relevance of Pulmonary Alveolar Echinococcosis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020 Dec;56(12):779-783. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2019.07.014. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31420182.
2. Eroglu A, Ogul H, Aydin Y. CT Imaging Findings of Pulmonary Alveolar Echinococcosis. *Curr Med Imaging*. 2023;19(2):97-102. doi: 10.2174/1573405618666220128160440. PMID: 35088676.
3. Morar R, Feldman C. Pulmonary echinococcosis. *Eur Respir J*. 2003 Jun;21(6):1069-77. doi: 10.1183/09031936.03.00108403. PMID: 12797504.
4. Belloumi N, Habouria C, Fidha S, Bachouch I, Ben Abdallah FC, Fenniche S. Non-resectable pulmonary alveolar echinococcosis with multi-stage vertebral location. *Respir Med Case Rep*. 2023 Jun 11;44:101886. doi: 10.1016/j.rmcr.2023.101886. PMID: 37388238; PMCID: PMC10302124.

ODZNAČENJE ALERGIJE NA PENICILIN (DE-LABELING)

Peter Kopač, Univerzitetna klinika Golnik.

Alergija na penicilin v populaciji je precenjena. Približno 10% populacije ima oznako alergije na penicilin, dejansko pa je alergičnih le okoli 1%. Nepotrebno izogibanje penicilinom je povezano s slabšim izidom zdravljenja, več stranskimi učinki alternativnih zdravil, širjenjem rezistence bakterij, daljšimi hospitalizacijami in višjimi stroški zdravljenja. Postopek odstranitve (de-labeling) nepotrebne oznake alergije na penicilin je bil prepoznan kot pomemben postopek za zmanjšanje stroškov in izboljšanje kakovosti zdravstvene oskrbe.

ALERGIJA ZA PENICILINSKE ANTIBIOTIKE

Preobčutljivostne reakcije po zdravilih klinično razdelimo glede na časovni potek v takojšnje in kasne, ter glede na težo v v reakcije z težjim potekom ter tiste s težjim potekom (2). (Slika 1)

Časovni potek	Lažje potekajoče	Težje potekajoče
Takojšnje reakcije se pojavijo v roku nekaj minut do 1 ure po aplikaciji V primeru NSAID do 6 ur po aplikaciji	Akutna urtikarija	Anafilaksija Poslabšanje astme po NSAID
Kasne reakcije nastopijo več kot 1 uro po do več tednov po aplikaciji	Enostaven makulopapulozen izpuščaj	SCARS: <ul style="list-style-type: none">• akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)• hipersenzitivni sindrom (DIHS, DRESS)• Stevens–Johnsonov sindrom• toksična epidermalna nekroliza• generaliziran fiksni medikamentozni eksantem

Slika 1: Klinična razdelitev preobčutljivostnih reakcij po zdravilih (2)

SCARS= Severe cutaneous adverse reaction = Kasne, težje potekajoče alergijske reakcije

Najpogostejša klinična slika preobčutljivosti za penicilin so nezapletene na kožo omejen reakcije, kot so akutna urtikarija in kasni enostavni makulopalpapulozni eksantem. Penicilinski antibiotiki pa lahko povzročijo takojšnje nevarne alergijske reakcije kot so življenje ogrožajoča anafilaksija. Anafilaksija je resna, življenjsko nevarna, generalizirana preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v minutah. Pri večini bolnikov so prisotne tudi spremembe na koži in sluznicah, kot so srbež, urtikarija in angioedem. Prizadeti so lahko več organskih sistemov: respiratorni sistem z edemom sluznice grla in bronhospazmom; kardiovaskularni sistem s hipotenzijo, sinkopo in kolapsom; ter gastrointestinalni sistem z bolečinami v abdomnu in diarejo. Smrtnost pri anafilaksiji znaša 1 % (3).

Penicilinski antibiotiki lahko povzročijo tudi redkejšje težje potekajoče kasne reakcije. Aminopenicilini so med najpogostejšimi vzrok za akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP). Penicilini so povezani tudi z drugimi hudimi kožnimi reakcijami, kot so reakcija na zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (SJS-TEN) (Slika 1). Zato je pomembno da ob sumu na preobčutljivostno reakcijo po zdravljenih vedno iščemo znake težje potekajočih reakcij (Slika 2) (2)

<p>Znaki, ki napovedujejo težjo, življenjsko nevarno anafilaktično reakcijo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hiter pojav generaliziranega pruritusa in urtikarije (nekaj minut po aplikaciji) • izvenkožna prizadetost (rinokonjunktivitis, hripavost, dispneja, slabost, bruhanje, hipotenzija) • agitacija in občutek velikega strahu
<p>Znaki, ki napovedujejo težjo, življenje ogrožajočo kasno reakcijo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kožna simptomatika: <ul style="list-style-type: none"> • edem obraza in drugih delov telesa • boleča in pekoča koža • pojav pustul in bul • spremembe na sluznicah • Prizadetost dlani in podplatov • Pozitiven Nikolskiyev znak • Sistemska prizadetost: <ul style="list-style-type: none"> • povišana telesna temperatura • splošno slabo počutje • povečane bezgavke • artralgie, artritis • levkocitoza, eozinofilija • prizadetost drugih organov (predvsem hepatopatija)

Slika 2: Simptomi in znaki ki napovedujejo razvoj težje potekajočih reakcij (2).

POMEN OZNAKE ALERGIJE ZA PENICILIN PACIENTE

Oznaka alergije na penicilin ima pomembne posledice tako za posameznika kot za javno zdravje, zato je vsak sum na alergijo potrebno potrditi ali ovreči. Pacientom z oznako alergije za penicilin predpisujemo širokospektralne antibiotike ki so dražji, imajo lahko nižjo učinkovitost in imajo več stranskih učinkov. Bolniki z alergijo na penicilin prejmejo več vankomicina, fluorokinolonov in klindamicina. Posledice so številne: daljša hospitalizacija, več zapletov med zdravljenjem, večje je tveganje za okužbe z večkratno odpornimi organizmi kot so *Clostridioides difficile*, meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) in vankomicin-rezistentni Enterokoki, povečano tveganje za okužbe kirurških ran zaradi uporabe alternativnih antibiotikov. Zdravljenje okužb z meticilin občutljivim *Staphylococcus aureus* (MSSA) z beta-laktami znižuje tveganje smrti v primerjavi z vankomicinom.

Posledice za javno zdravje vključujejo večjo porabo antibiotikov, pojav rezistence in širjenje več-odpornih bakterij, izbor dražjega antibiotika, višje stroške zdravstvenega sistema ter večjo

obremenjenost zdravstvenega osebja. Učinkovitost odznanja alergije na penicilin je bila dokazana kot stroškovno učinkovita strategija, ki ščiti bolnike pred neželenimi izidi in zmanjšuje stroške zdravstvene oskrbe. Odznanje nepotrebnih oznak alergije na penicilin je bil prepoznan kot pomemben postopek za zmanjšanje stroškov in izboljšanje kakovosti zdravstvene oskrbe (5)(6).

ODZNAČENJE ALERGIJE NA PENICILIN

V idealnih pogojih bi se z odznanjem alergije za penicilin ukvarjali samo alergologi, vendar glede na veliko število ljudi s to oznako (10 % prebivalstva), in majhnega števila alergologov tako v Sloveniji kot v svetu je praktično nemogoče pričakovati da bodo vsi te pacienti lahko obravnavni pri alergologu. Po drugi strani pa je v veliko primerov oznaka alergije podeljena neosnovano in je možno ovreči sum na alergijo za penicilin samo z anamnezo(8) (8).

Zato je bilo razvito orodje PEN-FAST, vprašalnik za klinično odločanje, ki ga lahko uporabljajo alergologi in ne-alergologi. PEN-FAST omogoča oceno tveganja alergije na penicilin in identifikacijo pacientov z nizkim tveganjem, ki jim lahko brez alergološkega testiranja predpišemo penicilinske antibiotike (6). V validacijski študiji se je PEN-FAST izkazal kot praktično orodje z visoko negativno napovedno vrednostjo (96,3 %), ki uporablja anamnestične podatke za identifikacijo pacientov z nizkim tveganjem in varno predpisovanje β -laktamskih antibiotikov (Slika 4)(6).

		ANGL	
	DA		
Ali ima pacient oznako alergije za penicilin?	Nadaljaj z oceno	Penicillin allergy reported by patient?	PEN
Ali se je reakcija zgodila v zadnjih 5 letih?	2 točki	Five years or less since reaction?	F
Ali je šlo za anafilaksijo ali angioedem?	2 točki	Anaphylaxis or angioedema?	A
Ali je šlo za težje potekajočo kasno reakcijo?	2 točki	Severe cutaneous reaction?	S
Ali je pacient potreboval zdravljenje za reakcijo?	1 točka	Treatment required for the reaction?	T
SEŠTEVEK			
<p>Interpretacija</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 točk: Zelo nizko tveganje za alergijo na penicilin <1 % (manj kot 1 na 100 pacientov, ki imajo oznako alergije na penicilin) • 1-2 točki: Nizko tveganje za alergijo na penicilin 5 % (1 na 20 pacientov) • 3 točke: Zmerno tveganje za na penicilin 20 % (1 na 5 pacientov) • 4-5 točk: Visoko tveganje za na alergijo na penicilin 50 % (1 na 2 pacienta) 			

Slika 4: PEN-FAST: Klinično orodje za oceno tveganja alergije za penicilin (6)

Pacienti, ki z uporabo PEN-FAST vprašalniku dosežejo nič točk, imajo manj kot 1% verjetnost, da so zares alergični na penicilinske antibiotike. V primeru potrebe lahko prejmejo penicilin brez dodatnega alergološkega testiranja. Bolniku predpišemo penicilinski antibiotik. Prvi odmerek poje čakalnici in počaka eno uro. Če je bolnik hospitaliziran, poskrbimo za nadzor v prvi uri po prvem odmerku

Izbrišemo oznako CAVE penicilin.

Obravnavanje ne-alergologov	
V ambulantni obravnavi	<ul style="list-style-type: none"> • Katere oznako alergije za penicilin lahko ovržemo že samo z anamnezo? <ul style="list-style-type: none"> • Družinska anamneza preobčutljivosti za antibiotike • Pacient, ki je „alergičen na vse“ – preventivno testiranje ni indicirano • Preobčutljivost za druga, kemično ne-sorodna zdravila • Pričakovani stranski učinki zdravil (slabost, bruhanje, utrujenost, glavobol, hepatopatija ...) • Poslabšanje okužbe ob zdravljenju z antibiotiki • Pojav glivičnega obolenja ob zdravljenju z antibiotiki • Izpuščaj ob prebolevanju virusne okužbe • Predpis penicilinskega antibiotika če je indicirano in če je PEN-FAST 0. Prvi odmerek poje čakalnici in počaka eno uro • Ponovna napotitev na alergološko testiranje če je od dokazane reakcije minilo več kot 10 let
V hospitalni obravnavi	<ul style="list-style-type: none"> • Predpis penicilinskega antibiotika če je indicirano in če je PEN-FAST 0. Poskrbimo za nadzor v prvi uri po prvem odmerku • Zabeleženo v dokumentaciji če je pacient prejel antibiotik brez težav

Slika 5: Predlog odznačevanje alergije za penicilin za ne-alergologe v ambulantni in hospitalni obravnavi

ZAKLJUČEK

Alergija za penicilin v populaciji je precenjena. 10% populacije ima oznako alergije za penicilin, dejansko pa je alergičnih 1%. Nepotrebno izogibanje penicilinov je povezano za slabšim izidom zdravljenja, več stranskih učinkov alternativnih zdravil, širjenjem rezistence bakterij, daljšimi hospitalizacijami, višjimi stroški zdravljenja. Postopek odznačenja (de-labeling) nepotrebni oznak alergije na penicilin je bil prepoznan kot pomemben postopek za zmanjšanje stroškov in izboljšanje kakovosti zdravstvene oskrbe. Zaradi majhnega števila alergologov tako v Sloveniji kot v svetu je praktično nemogoče pričakovati da bodo vsi te pacienti lahko obravnavni pri alergologu. Z uporabo PEN-FAST točkovnika lahko tudi ne-alergologi identificirajo posameznike z zelo nizko verjetnostjo dejanske preobčutljivosti in jim v primeru indikacije lahko predpišejo penicilinski antibiotik brez alergološkega testiranja. Večina bolnikov z potrjeno alergijo na penicilin lahko varno prejema cefalosporine in obratno. Alergija za penicilin predvsem takojšnja preobčutljivost, z leti izzveni zato je smiselno paciente, kjer je bila potrjena alergija pred več kot 10 leti, ponovno testirati.

LITERATURA

1. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2338–51.
2. Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy*. 2018 Dec 10;8(1):16.
3. Mitja Košnik, Mihaela Zidarn, Vesna Glavnik, Tina Vesel TA. Dogovor o obravnavi anafilaksije Consensus on management of anaphylaxis. SZD. 2015;
4. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jan;6(1):72-81.e1.
5. Pinto T, Li J, Boyle T, Zaragoza R, Fernando SL. Follow-up of penicillin allergy labels 1 year after successful penicillin delabeling. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2023 Jan;130(1):80-83.e3.
6. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYLL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020 May 1;180(5):745.
7. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. 2020 Feb 26;75(2):273–88.
8. Phillips EJ, Demoly P, Torres MJ. Addressing beta-lactam allergy: A time for action. *Allergy*. 2022 Apr 28;77(4):1091–3.
9. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA*. 2017 Jul 4;318(1):82.

BOLNIK Z ASTMO V TRANZICIJI: PREGLED IN IZZIVI PEDIATRA PULMOLOGA

Aleksandra Zver¹, Uroš Krivec^{1,2}, Saša Šetina Šmid¹.

¹Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Mladostniki z astmo se pogosto soočajo z edinstvenimi razvojnimi in psihosocialnimi izzivi, ki lahko otežijo njihov prehod v zdravstveno varstvo odrasle populacije. Med najpogostejše izzive spadajo večja samostojnost ter slabše upoštevanje navodil glede zdravljenja in uravnavanja simptomov bolezni (1). Pediatrični pulmologi pa se že od prvega stika z otrokom, ki bo kasneje postal mladostnik, srečujemo z različnimi izzivi, ki so značilni za to obdobje. Gre seveda za samo postavljanje diagnoze astme pri majhnem otroku, uvajanje terapije (sodelovanje staršev), kasneje pa, ko otrok raste in se počasi osamosvaja, pa poleg samega sodelovanja glede jemanja terapije, tudi prepoznavanje simptomov poslabšanja.

IZZIVI PRI POSTAVITVI DIAGNOZE ASTME V OTROŠKEM OBDOBJU TER ZDRAVLJENJA

Pri postavljanju diagnoze astme in zdravljenju v otroškem obdobju naletimo na več izzivov, ki izhajajo iz same narave bolezni, starosti otroka, omejitve diagnostičnih orodij in konec koncev tudi ustrezne terapije. Vse naštetu lahko oteži učinkovito zdravljenje. Simptomi astme, kot sta piskanje in kašelj, se lahko pojavljajo tudi pri drugih boleznih v otroškem obdobju. Posledično prihaja do napačnih diagnoz, ki so lahko tako precenjene kot tudi podcenjene (2). Pri mlajših otrocih (še posebej mlajših od 6 let) je diagnoza astme še posebej zahtevna, saj ponavadi ne morejo opravljati specifičnih testov pljučne funkcije. V tej starostni skupini je diagnoza pogosto odvisna od klinične anamneze in odziva na zdravljenje (3). Odziv na zdravljenje kot diagnostični pristop pa lahko tudi privede do precenjenosti v številu diagnosticiranih pacientov, še posebej če so simptomi posledica drugih stanj, ki se prav tako odzivajo na bronhodilatatorje in kortikosteroide (3). Za učinkovito obvladovanje astme je pomembno, da starši razumejo naravo bolezni, morebitne sprožitelje, simptome poslabšanja, in seveda ob tem tudi ustrezno ukrepajo. Glede na to, da so otroci pogosteje izpostavljeni različnim okoljskim dejavnikom (alergeni, onesnaževala..), ki lahko poslabšajo simptome, je prepoznavanje in obvladovanje teh sprožilcev pomembno, zato zahteva stalno izobraževanje družine o spremembah življenjskega sloga in ukrepih za nadzor okolja (4).

MLADOSTNIK Z ASTMO

Zaradi edinstvenih razvojnih, socialnih, in čustvenih dejavnikov ki so značilni za mladostnike, ima obvladovanja astme v tej starosti skupini veliko izzivov. Pogosto težko prepoznajo simptome poslabšanja astme, kar lahko privede tudi do težjih poslabšanj. Velikokrat se tudi ne zavedajo, da simptomi kot sta piskanje in oteženo dihanje kažeta na slab nadzor nad astmo (5). Poleg tega so simptomi astme zelo različni in tudi v skupini mladostnikov lahko okužbe dihal in alergije posnemajo simptome astme. Dodatno lahko mladostniške hitre telesne in čustvene spremembe ter hormonska nihanja vplivajo na (pre)odzivnost dihalnih poti in resnost simptomov (5).

IZZIVI PRI ZDRAVLJENJU MLADOSTNIKA Z ASTMO

Neustrezno jemanje zdravil za astmo je še posebej pogosto med mladostniki. Vzrok je najpogosteje v tem, da ne razumejo pomena rednega jemanja zdravil, da imajo občutek, da se jim poslabšanje ne more zgoditi, večkrat so pa tudi zaskrbljeni zaradi morebitnih stranskih učinkov zdravil. Študije kažejo, da številni mladostniki nimajo občutka, da jim zdravila koristijo ali pa celo ne verjamejo, da jih je potrebno ves čas jemati (5). Ko mladostnik stopa na pot samostojnosti, se mora naučiti vodenja svoje bolezni. To pomeni, da razume zdravila, ki jih ima, da prepozna morebitne sprožilce in da ustrezno ukrepa, tudi s pomočjo načrta za astmo. Mladostniki se ob tem čutijo večkrat preobremenjeni in negotovi, kako prevzeti skrb za svoje zdravje (6). Naša naloga je, da jih opolnomočimo z natančnimi navodili, pogostim preverjanjem znanja ter jim pomagamo pri prehodu v odraslo obdobje.

SLABO VODENA IN TEŽKA ASTMA

Pri otrocih je razširjenost težke astme ocenjena na približno 0,5% v splošni populaciji 10-letnikov, se pa ta številka poveča na 4,5% med otroki, ki imajo astmo dokazano z enim od diagnostičnih testov (7). Med mladostniki in mladimi odraslimi pa je približno 10% takšnih, ki ima težko astmo (1). Pediatri se pri obravnavi otrok in mladostnikov s pogostimi poslabšanji in ob (predpisani) redni terapiji z visokimi odmerki inhalacijskih glukokortikoidov srečujemo predvsem z vprašanjem, ali gre dejansko za težko astmo. Take bolnike delimo v 2 skupini in sicer astma, ki jo težko zdravimo (zdravil ali ne jemljejo ali jih ne jemljejo pravilno, imajo dodatne dejavnike tveganja za poslabšanje) ali na zdravljenje neodzivna oziroma težka astma (astme kljub visokim odmerkom inhalacijskih glukokortikoidov nimajo pod nadzorom ali pa se simptomi poslabšajo, ko terapijo ukinjamo) (8). V primeru, da se odločimo, da gre dejansko za težko astmo in da potrebuje bolnik zdravljenje z biološkimi zdravili, pa se ponovno postavimo pred oviro, katero zdravilo je prvič ustrezno in drugič registrirano za to starostno skupino.

STRATEGIJE ZA USPEŠEN PREHOD

Za uspešen prehod mladostnika na pot odraslosti moramo pripraviti **načrt prehoda**, ki vključuje (ponovno) izobraževanje o uporabi zdravil in zdravljenju astme kot kronične bolezni ter prepoznavi simptomov in ustrezno terapevtsko ukrepanje ob tem. Pogovor mora naslavljati predvsem mladostnika, vseeno pa je pomembno, da je ob tem prisoten tudi vsaj en družinski član, da se zagotovi razumevanje in pripravljenost na pomoč (1). Obnoviti moramo **načrt glede ukrepanja v primeru poslabšanja stanja**. Načrt naj bo zlahka dostopen. Mladostnike opolnomočimo, da **prevzamejo odgovornost** za svoje zdravje – naučiti se morajo pravilne uporabe zdravil, prepoznavati sprožilce in poslabšanja, načrtovati obiske v zdravstveni ustanovi (9). Opozorimo jih na morebitne okoljske sprožilce, ki se lahko pojavijo v novih okoljih. Spodbujamo ali pomagamo vzpostaviti podporno mrežo, ki vključuje družino, prijatelje, šolsko in socialno okolje, ki so obveščeni o mladostnikovem stanju in vedo kako pomagati v nujnih primerih. To še posebej velja za mladostnike, ki imajo težko ali slabo obvladano astmo. Pomembno je tudi, da spremljamo morebitne znake depresije ali tesnobe, ki se pogosteje pojavlja v tem času in lahko pomembno vplivajo na obvladovanje tako same astme kot poslabšanj (10).

ZAKLJUČEK

Prehod mladostnika z astmo iz pediatrične v oskrbo odraslih je večplasten proces, ki zahteva sodelovanje med zdravstvenimi delavci, bolniki in družinami. S pomočjo strukturiranih načrtov,

spodbujanjem samostojnosti ter obravnavanjem potreb tako telesnega kot duševnega zdravja lahko mladostnik z astmo učinkoviteje preide v odraslo dobo brez večjih zapletov.

PREDLOG PROTOKOLA PREDAJE

Ime in Priimek:	
Datum predaje:	
ANAMNEZA	
Družinska anamneza	
Perinatalna anamneza	
Dosedanja anamneza	
Alergijski rinitis (klinično, KT, cel. IgE, screening)	
Postavitev diagnoze (klinično, testi)	
Diagnostični testi (številke!)	
Uvedba terapije (kdaj, kaj)	
Poslabšanja (v zadnjih 2 letih), ki so zahtevala zdravljenje s sistemskimi KS ali hospitalno zdravljenje	
Komorbidnosti (AR, AD, alergija na hrano, kronični sinusitis, GERB, eozinofilni ezofagitis, debelost, kajenje, OSA..)	
POVZETEK KLINIČNEGA STANJA OB PREDAJI	
Vzdrževalno zdravljenje	
Ocena urejenosti astme (ACT)	
ITM	
Pridružene bolezni (epilepsija, srčne bolezni..)	
Zadnja spirometrija	
MTH/BDT v zadnjih 2 letih	
ENO (v zadnjem letu)	
Eozinofilci v periferni krvi (v zadnjem letu)	
Celokupni IgE (v zadnjem letu)	
Navodila za samozdravljenje astme	
Šola astme (individualna/skupinska)	
Komentar	

PACIENTA NAPOTIMO K: družinskemu zdravniku
 pulmologu (sekundarni, terciarni nivo)

LITERATURA

1. Withers AL, Green R. Transition for Adolescents and Young Adults With Asthma. *Front Pediatr.* 2019 Jul 23;7:301. doi: 10.3389/fped.2019.00301.
2. Martin J, Townshend J, Brodli M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open.* 2022 Apr; 6(1):e001277. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001277.
3. Chisholm K, Daines L, Turner S. Challenges in diagnosing asthma in children *BMJ* 2024; 384 :e075924 doi:10.1136/bmj-2023-075924
4. Cheng DT, Wee LYJ, Teoh OH, Thomas B. Approach to difficult-to-treat asthma in childhood: a narrative review. *Singapore Med J.* 2024 Feb 16. doi: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2023-137.
5. Duncan, D. (2022) 'Asthma and self-management: Improving support for teenagers', *British Journal of Child Health*, 3(4), pp. 179–182. doi:10.12968/chhe.2022.3.4.179
6. *Helping your teen manage asthma* (no date) Nationwide Children's Hospital. Available at: <https://www.nationwidechildrens.org/family-resources-education/family-resources-library/helping-your-teen-manage-asthma>
7. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al; Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative group. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J.* 2010 Jul;36(1):196-201. doi: 10.1183/09031936.00104809. PMID: 20595164.
8. Chung KF, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 Feb; 43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013.
9. Association, A.L. 4 steps for transitioning from pediatric to Adult Asthma Care, American Lung Association. Available at: <https://www.lung.org/blog/transitioning-child-to-adult-asthma-care>
10. Ödling M, Andersson N, Janson C, et al. Health-related quality of life decreases in young people with asthma during the transition from adolescence to young adulthood: a birth cohort study. *BMC Pulm Med.* 2023 Jan 24;23(1):34. doi: 10.1186/s12890-022-02259-6.

TRANZICIJA MLADEGA BOLNIKA Z ASTMO IZ PEDIATRIJE V ODRASLO PULMOLOGIJO-POGLED ZDRAVNIKA PULMOLOGA ZA ODRASLE BOLNIKE

Sabina Škr gat. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana Medicinska fakulteta, UL.

UVOD

Astma in alergija sodita med pogoste kronične bolezni. Prevalenca in resnost tako alergijskih bolezni kot tudi astme vztrajata v adolescenci in mladih odraslih-tistih v starosti med 11 in 25 let. Znano je, da obstaja med mladimi odraslimi, v primerjavi z otroško populacijo, višja stopnja smrtna anafilakse zaradi preobčutljivosti za hrano in smrti zaradi astme. Vsaj deloma gre izzid na račun sprememb v vedenju in slabši adherenci.

Raziskave kažejo, da je pri izboljšanju postopkov tranzicije veliko prostora. V zadnjem desetletju je sicer nastalo več predlogov tranzicijskih modelov in priporočil, vendar brez konsenza, ki bi bil širše sprejet. Jasno pa je, da se podpira multidisciplinarni pristop. V več evropskih državah se čas tranzicije opredeli na bolnikovo kronološko starost (18 let) in ne toliko na individualne značilnosti ter pripravljenost bolnika za prehod v obravnavo odrasle pulmologije.

V študiji tranzicije timov z astmo iz UK so zbrali 1179 odgovorov iz 41 evropskih držav. Večina zdravstvenih delavcev (86 %) je poročala o pomanjkanju smernic za prehod in pomanjkanju pravega prehodnega procesa (20 % pediatričnih zdravstvenih delavcev, 50 % odraslih zdravstvenih delavcev, 56 % zdravstvenih delavcev, ki spremljajo bolnike ne glede na starost). Skoraj polovica (48%) je priznala pomanjkanje vzpostavljenega sistema povratnih informacij med pediatrično in odraslo medicino. Mnogi anketiranci nikoli niso rutinsko spraševali o težavah z duševnim zdravjem, kot so samo - poškodovanje ali depresija in tudi niso suvereni pri spraševanju o samo poškodovanju (66,6%), spolnosti (64%) in depresiji (43,6%). Večina zdravstvenih delavcev (76 %) ni bilo deležnih posebnega usposabljanja za oskrbo mladih odraslih, čeprav se jih je 87 % strinjalo, da je strukturiran in dogovorjen prehod za to populacijo mladih odraslih, pomemben.

NA KAJ NAJ BI BILI PUMOLOGI (KI ZDRAVIMO ODRASLE) POZORNI PRI TRANZICIJI ADOLESCENTOV IN MLADIH ODRASLIH BOLNIKOV Z ASTMO

1. Predlog tem/vprašanj ob tranziciji

V tabeli 1 navajam predlog tem/vprašanj, ki so bila predstavljena na ERS 2024 (Alexandra M. Nanzer) v predstavitvi programa tranzicije bolnika z astmo v enem od Centrov za astmo v UK.

Tabela 1: Predlog vprašanj/tem, ki se jih spodbuja v komunikaciji v sklopu tranzicije. V komunikaciji sodeluje bolnik.

Predstavitve tranzicije mlademu bolniku/staršu/skrbniku
Predhodna dokumentacija
Bolnik razume kaj je astma, razume vpliv in zdravljenje komorbidnosti
Razume zdravljenje
Razume, kaj astmo poslabšuje/razume samozdravljenje
Kajenje/«vaping»
Pogovor glede šolanja/zaposlitve/starševstva
Razume, da pride v ambulanto lahko brez staršev/skrbnikov
Razume sistem naročanja/zmore skrb za točnost v ambulanti
Razume, kako pride do receptov/zdravil
Pravilno uporablja inhalacijsko zdravilo
Razume, kako vzpostaviti kontakt z medicinsko ekipo in kdaj je to potrebno
Razume, da se s pediatrom še kdaj posvetujemo (mi kot pulmologi za odrasle).

2. Preverimo pljučno funkcijo, število in težo poslabšanj in fenotip bolezni in ali obstajajo dejavniki tveganja za neugoden izid bolezni in poslabšanja astme.

**Dejavniki tveganja (GINA):*

- *simptomi astme prisotni, ACT (angl. Asthma control test) pod 20,*
- *FEV1 pod 80 %,*
- *neoptimalna aderenza zdravljenja,*

- *pretirana uporaba kratko delujočih beta agonistov (> 1 vdihovalnik salbutamola/mesec),*
- *intubacija/intenzivni oddelek,*
- *komorbidnosti: kronični rinosinusitis, debelost, psihiatrična bolezen,*
- *vplivi okolja (kajenje, alergeni, onesnaženje).*

Preverimo FeNO v izdihanem zraku in koncentracijo eozinofilnih granulocitov v periferni krvi. Oba dejavnika sta povezana s povečanim tveganjem za poslabšanje bolezni in izgubo pljučne funkcije.

3. Preverimo komorbidnosti vključno z alergijo

4. Povratna informacija pediatrom

NAMEN SESTANKA S PULMOLOGI PEDIATRI

1. Opredeliti proces tranzicije in ga prilagoditi v slovenski prostor
2. Presoditi ali lahko pripravimo algoritem obravnave
3. Kakšna je pot za bolnike z blago astmo in kakšna za tiste s problematično astmo
4. Kakšna je pot bolnika med pediatrom, družinskim zdravnikom, pulmologom na sekundarni in terciarni ravni.
5. Dogovor ali bi zapisali slovenska priporočila za tranzicijo bolnika z astmo in alergijo v slovenskem prostoru.

LITERATURA:

1. *Khaleva, E., Vazquez-Ortiz, M., Comberiati, P. et al. Current transition management of adolescents and young adults with allergy and asthma: a European survey. Clin Transl Allergy 10, 40 (2020)*
2. *Soremekun S, Heaney LG, Skinner D, et al. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based*
3. *Study. Thorax 2023;78:643–652.*
4. *Çolak Y, Afzal S, Marott JL, et al. Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population. Thorax 2024;79:349–358.*

JESENSKI STROKOVNI SESTANEK

ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

Urednik zbornika **Mitja Košnik**

Strokovni odbor srečanja **Mitja Košnik, Matevž Harlander, Sabina Škrjat**

Organizacija srečanja **Robert Marčun**

Oblikovanje **studio LEPPA**

Založnik **Združenje pnevmologov Slovenije**

Leto izdaje **2024**

Kraj izdaje **Portorož**

Tisk **Karun**

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

616.24(082)

ZDRUŽENJE pnevmologov Slovenije. Jesenski strokovni sestanek (2024; Portorož)
Jesenski strokovni sestanek Združenja pnevmologov Slovenije : [6. in 7. december 2024 / urednik zbornika Mitja Košnik. - Golnik : Združenje pnevmologov Slovenije, 2024

ISBN

COBISS.SI-ID



A PART OF YOU
NEVER APART, NEVER ASIDE

enkrat tedensko
mounjaro[®]
injekcija tirzepatida

