

JESENSKI STROKOVNI SESTANEK ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

PORTOROŽ, GRAND HOTEL BERNARDIN, 28. – 29. 11. 2025

UREDNIK ZBORNIKA

Mitja Košnik

ORGANIZACIJA SREČANJA

Robert Marčun

STROKOVNO SREČANJE ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE
28-29 november 2025 v Grand hotelu Bernardin, Portorož
so omogočili:

ALK

Chiesi

MSD

Apta medica

AstraZeneca

Berlin Chemie

Boehringer Ingelheim

Johnson&Johnson

Medis

Novartis

Pulmodata

Pfizer



PROGRAM

PETEK, 28. NOVEMBER

8:00 REGISTRACIJA UDELEŽENCEV, KAVA

VZPOREDNA DELAVNICA OBPOSTELJNI ULTRAZVOK (9:00-19:00) Zainteresirani se za temin dogovorijo z Robertom Marčunom, najbolje vnaprej (robert.marcun@gmail.com)

9:00 ORGANIZACIJSKE TEME

9:00 Igor Koren. Časovni normativi v pnevmologiji

9:20 Kristina Zihelr. Standardi in normativi obravnave bolnikov z motnjami dihanja v spanju

9:40 Razprava

10:00 PLJUČNA HIPERTENZIJA

10:00 - B. Rituper: Ponovna vzpostavitev programa za pljučno hipertenzijo na Golniku

10:15 Predavanje 2: A. Žgank: Program kirurškega zdravljenja kronične trombembolične pljučne hipertenzije v UKC Ljubljana: prikaz rezultatov

10:30: Satelitski simpozij MSD Polona Mlakar: Novosti v zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije in prve izkušnje z novim zdravilo sotatercept(satelitno predavanje)

10:50 Razprava

11:10 ODMOR

11:30 DISFUNKCIONALNO DIHANJE

11:30 Mihaela Zidarn: Motnje v vzorcu dihanja, prikaz primera in predstavitev programa za samopomoč

11:50 Maja Šereg: Prepoznavanje in obravnava bolnikov z motenim vzorcem dihanja na primarnem in sekundarnem nivoju

12:10 Razprava

12:30 kosilo

13:30 TRANSPLANTACIJA PLJUČ

13:30 Matevž Harlander: Presaditev pljuč - kje smo po 7 letih?

13:50 Frosina Ilovski: Vloga impulzne oscilometrije pri spremljanju bolnikov s presajenimi pljuči

14:10 RAZPRAVA

14:30 OKUŽBE

14:30 Nina Kmet, Matjaž Turel Cepljenje proti RSV: Luksuzna zaščita za pljuča?

14:50 Aleš Rozman: Okužbe plevre

15:10 Pregled bolnikov za latentno tuberkulozo pred biološkim zdravljenjem v UKC MB; Špela Klep, Ilonka Osrajnik

15:30 Petra Svetina. Kaj lahko naredi pulmolog za izključitev TB/NTM

15:50 Razprava

16:10 ODMOR

16:30 BOLEZNI DIHALNIH POTI

16:30 Vladimir Dimitrić. KOPB v intenzivni terapiji: od kisika do ventilatorja – odločitve, ki štejejo

16:50 Fležar: Prolongiran. kašelj ob respiratornem infektu – astma ali kaj drugega

17:10 Anja Ilovar Bezjak: Bronhiektazije

17:30 Tomaž Hafner: Napovedni dejavniki uspeha hospitalnega programa rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov

17:50: Razprava

18:10 Satelitski simpoziji CHIESI Matevž Harlander. Ali trojna inhalacijska terapija zmanjša simptome KOPB: rezultati raziskave RESPONSE (15 minut)

18:30 LETNA (volilna) SKUPŠČINA ZPS

20:00 Sestanki delovnih skupin

20:30 VEČERJA

SOBOTA 29. NOVEMBER

8:30 PLJUČNI RAK

8:30 Vinšek Neža: Korelacija kliničnega in patološkega N stadija pri operabilnih bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom

8:45 CT vodene biopsije sprememb v prsnem košu - analiza opravljenih posegov; Anja Poljanšek Avsenak, Vesna Lesjak, Primož Caf, Dajana Tuksar, Katja Merc Gumilar, Maja Lašič, Urban Čizmarevič, Jurij Regvat

9:00 Transtorakalne punkcije - analiza opravljenih posegov; Tjaša Obreza, Iztok Fošnarič

9:15 Obravnava bolnikov z rakom pljuč v UKC MB; Jurij Regvat

9:30 Mitja Košnik: preobčutljivost za rentgenska kontrastna sredstva

9:50 Satelitski simpoziji MSD Loredana Mrak: *10 let imunoterapije pri pljučnem raku, klinična spoznanja in vpliv na pot bolnika (20 minut)*

10:10 Razprava

10:30 ODMOR

11:00 ASTMA

11:00: Satelitski simpoziji ALK. Jasmina Dimitrijević Golež. Moje izkušnje z imunoterapijo, predvsem pri bolnikih z astmo

11:15: Saša Rink: Astma in okvara malih dihalnih poti

11:30: Sabina Škrbat, Saša Rink: Kako prepoznati bolnika z astmo in povečanim tveganjem za poslabšanje bolezni: Predstavitev ZPS raziskovalnega projekta: Astma in tveganja za poslabšanje

11:45. SHARP: aktivnosti članov (Rink, Žaže Bertoncel, Kopač, Škrbat, Piletič

11:45 Rink: Projekt multimorbidnost pri hudi astmi

11:55 Kopač, Ilovar: SAQ izidi raziskave

12:05 Piletič: Debelost pri hudi astmi

12:15 Bertoncel, Škrbat: Aspergillus pri hudi astmi

12:25 Čas za vprašanja in diskusijo

13:00 ZAKLJUČEK

ČASOVNI NORMATIVI V PNEVMOLOGIJI

Igor Koren

Prispevek je narejen na pobudo avtorja brez navzkrižja interesov.

Zajeti so podatki iz krovnega zakona o pacientovih pravicah, podzakonskih aktov objavljenih v Uradnih listih RS, elektronskega gradiva in javno dostopnih informacij na spletni strani ZZS oz. NIJZ in izkušenj avtorja.

Že leta 2005 je Fides pod okriljem Zdravniške zbornice Slovenije objavil Modro knjigo standardov in normativov, kjer je skušal posodobiti preživelo Zeleno knjigo iz leta 1982.

Oddelek za analitiko in razvoj na ZZS se je jeseni leta 2021 hkrati lotil prestrukturiranja pnevmologije in kardiologije.

Novi obračunski model pnevmologije je bil zaključen 1.1.2023 kardiološki pa šele 30 mesecev kasneje, tj. 1.7.2025. Morda so bili njihovi pogajalci zahtevnejši ali pa samo počasnejši?

Zakaj je ZZS v svoji nomenklaturi uvedel nov izraz: celotni pregled (CP)?

Ob CP bolnikov se moramo posluževati širšega nabora preiskav, da s tem zajezimo (pre)številne in nepotrebne konzilijarne napotitve specialistom sosednjih strok. Na ta način zvišamo število novih bolnikov, ki vstopajo v zdravstveni sistem in skrajšamo čakalne dobe.

Ker sta pnevmologija in kardiologija dve dejavnosti, ki sta si relativno sorodni, ju primerjam med seboj:

PUL001 CP: časovni normativ specialista 25 minut/pacienta.

KAR001 CP: časovni normativ specialista 35 min/pacienta. Ker je tu že zajet EKG, je realni časovni normativ 30 minut/pacienta.

Pnevmologi moramo narediti 1.200 **CP**/1 leto/ 1 tim.

Kardiologi morajo narediti 930 **PP**/ 1 leto/ 1 tim.

Za razumevanje naslednjega poglavja, je potrebno citirati krovni Zakon o pacientovih pravicah, člen2/16b:

Prvi pregled je pregled, ki je namenjen opredelitvi novonastalega zdravstvenega stanja oziroma akutnega poslabšanja kroničnega zdravstvenega stanja in načrtovanju potrebnih preiskav in zdravljenja, vključno z morebitnim zdravljenjem, opravljenim neposredno po tem pregledu. **Kot prvi pregled se šteje tudi samostojno opravljena diagnostika.**

Ta zakon nikjer ne omenja celotnega pregleda (CP)!

Torej pnevmologi moramo doseči ciljno število CP, kardiologi pa PP.
Gre za 2 popolnoma različna obračunska modela!

Kaj to pomeni:

1. Pnevmoški obračunski sistem je vezan samo na CP in zato se ignorira krovni zakon o pacientovih pravicah.

2. Evidenčna storitev E0759- samostojno opravljena storitev v pnevmologiji za razliko od kardiologije, sploh ni pomembna oz. se ne upošteva.
3. Ministrstvo za zdravje (MZ) občasno stimulira oz. refundira presežke opravljenih Prvih pregledov, nikoli pa se v Odredbi ne omenja presežkov Celotnih pregledov!

Če bi pnevmologi dosegli časovni normativ za PUL001 30 minut/pacienta, enako kot ga imajo kardiologi, bi se nam po matematični formuli »obratno sorazmerje« normativ CP (PUL001) znižal iz 1200 na 1000/ 1 leto/ 1 tim.

Po izkušnjah kolegov pnevmologov, ki že 2 leti uporabljamo nov obračunski model, se normativ CP zelo težko doseže, načrtovani obseg programa, pa izrazito hitro preseže.

Predlagam, da preko RSK za pnevmologijo sprožimo naslednje popravke obračunskega sistema za pnevmologijo:

1. Spremembo časovnega normativa za delo specialista pri storitvi PUL001 iz 25 na 30 minut,
2. Uvedbo »kardioškega« obračunskega sistema, ki bo temeljil na PP in ne CP,
3. Znižanje letnega normativa iz 1200 na 1000 CP/1 leto/ 1 tim.

STANDARDI IN NORMATIVI ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MOTNJAMI DIHANJA V SPANJU

Kristina Ziherl.

Pri snovanju standardov in normativov se Delovna skupina za motnje dihanja v spanju opira na Evropske normative, objavljene v J Sleep Res leta 2011 – ***Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in europe (1)***. Gre za krovni dokument, ki opredeljuje tako standarde kot normative. Ob tem Delovna skupina upošteva specifične obravnave bolnikov v Sloveniji ter s strani nevrologov sprejete standarde in normative, kjer oboji izvajamo enake storitve. Za storitve, kjer krovni dokument nima standarda in normativa, Delovna skupina upošteva trenutno standardno prakso v Sloveniji.

Vsak center/ambulanta, ki izvaja diagnostiko motenj dihanja v spanju, mora imeti odgovornega zdravnika, ki ima ustrezna znanja iz obravnave motenj dihanja v spanju ter ima pooblastila za predpis CPAP aparata. Zaželeno je, da ima center/ambulanta tudi ustrezno, v motnje dihanja v spanju, izobraženo drugo zdravstveno osebje.

Nabor storitev motenj dihanja v spanju, ki jih izvajajo centri/ambulance:

1. Vizita/prvi pregled
2. Diagnostična polisomnografija – zahtevno vrednotenje
3. diagnostična polisomnografija - enostavno vrednotenje
4. hospitalna PAP titracija – nadzorovana
5. hospitalna PAP titracija - nenadzorovana
6. diagnostična respiratorna poligrafija za oddelek
7. diagnostična respiratorna poligrafija na domu
8. titracija nadtlaka v zgornjih dihalnih poteh na domu
9. kontrolni pregled bolnika na PAP terapiji - zdravnik
10. kontrola CPAP terapije v DMS ambulanti
11. kontrola na daljavo PAP terapije
12. triaža napotnic
13. telefonska konzultacija
14. ePosvet

1. VIZITA/PRVI PREGLED

STANDARD

Anamneza bolnika s sumom na motnje dihanja v spanju vsebuje specifično družinsko anamnezo motenj spanja, podrobno dosedanje anamnezo (kardiovaskularna, nevrološka, pulmološka, presnovna in endokrinološka obolenja, posegi v žrelu, vratu), specifično anamnezo spanja v zvezi z vzorci spanja in procesi prebujanja, z dodatnim poudarkom na simptomih motenj dihanja v spanju. Pri ženskah je potrebno opredeliti eventulene težave v nosečnostih in čas menopavze. Pomembno je opredeliti težave z vožnjo avtomobila, prometne nesreče, poklicna tveganja. Anamneza vsebuje tudi podatek o kronični terapiji.

Potreben je vsaj usmerjen pregled, z indeksom telesne mase (ITM), obsegom vratu, morfološko oceno struktur obraza in žrela.

Uporabimo specifične vprašalnike – ESS in STOPBANG, lahko dodatno tudi druge.

Po opravljenem pregledu pripravimo načrt nadaljnje obravnave – nadaljnja diagnostika, vodenje, predvideni pregledi drugje.

Zdravnik, ki obravnava bolnika mora biti usposobljen za nadaljnje odločitve – **ni sprejemljivo, da se odločitev o nadaljnji obravnavi prenese na drugega zdravnika**, razen v primeru, ko gre za potrebo po nadaljnji terciarni obravnavi.

NORMATIV: 45 min

Temelji na konsensusu (1) in normativu, ki ga imajo za tak pregled nevrologi.

2. DIAGNOSTIČNA POLISOMNOGRAFIJA – ZAHTEVNO VREDNOTENJE

STANDARD

Polisomnografija (PSG), se uporablja kot referenčna metoda v diagnostičnih postopkih medicine spanja. Minimalna montaža vsebuje 6-kanalni EEG, EOG, EMG brade, EKG, EMG nog, meritve pretoka zraka preko nosne kanile in/ali ustnega termistorja, meritve dihalnega napora, pulzno oksimetrijo. PSG vključuje eventuelno tudi video-polisomnografski izvid, kadar je to potrebno – sum na parasomnije, nočno epilepsijo. PSG je ovrednotena v skladu z American Academy of Sleep Medicine (AASM) priročnikom za vrednotenje motenj spanja. Zahtevno vrednotenje pomeni, da je celota PSG študija ovrednotena. Študijo tehnično izvede nočni tehnik, ovrednoti, odčita in interpretira pa zdravnik somnolog.

NORMATIV: 120 min

Temelji na konsensusu (1) in normativu, ki ga imajo za tako storitev nevrologi (NEV032 165 min)

3. DIAGNOSTIČNA POLISOMNOGRAFIJA - ENOSTAVNO VREDNOTENJE

STANDARD

Polisomnografija (PSG), se uporablja kot referenčna metoda v diagnostičnih postopkih medicine spanja. Minimalna montaža vsebuje 6-kanalni EEG, EOG, EMG brade, EKG, EMG nog, meritve pretoka zraka preko nosne kanile in/ali ustnega termistorja, meritve dihalnega napora, pulzno oksimetrijo. PSG vključuje eventuelno tudi video-polisomnografski izvid, kadar je to potrebno – sum na parasomnije, nočno epilepsijo. PSG je ovrednotena v skladu z AASM priročnikom za vrednotenje motenj spanja. Enostavno vrednotenje pomeni, da se ovrednotijo le parametri dihanja. Študijo tehnično izvede nočni tehnik, ovrednoti dnevni somnološki tehnik, odčita in interpretira pa zdravnik.

NORMATIV: 30 min

Temelji na konsensusu (1).

4. HOSPITALNA PAP TITRACIJA - NADZOROVANA

STANDARD

Obstaja več metod za oceno učinkovite ravni CPAP tlaka. Te vključujejo ročno titracijo CPAP in uporabo avtomatsko nastavljenega CPAP (APAP) aparata (1).

Hospitalna PAP titracija je namenjena bolnikom, ki potrebujejo zahtevnejšo titracijo PAP terapije – CPAP, BIPAP in ASV. Pri bolnikih z OSA takrat, kadar je zdravljenje s CPAP potrebno, vendar z ambulantno avtomatsko CPAP titracijo nismo bili uspešni v stabilizaciji dihanja ali pa bolnik terapije ni prenašal. Priporočljiva je tudi pri bolnikih z OHS, CSA in pomembno hipokemijo v spanju. Hospitalna PAP titracija

se izvede tudi v primeru potrebe po dvonivojskem predihavanju – BIPAP S/ST ali ASV. Če pacient ne prenaša visokih pritiskov na CPAP, se bolnika tudi lahko zdravi z dvonivojskim PAP (BIPAP) (2).

V primerih centralne apneje med spanjem ali Cheyne-Stokesovega dihanja pri kongestivnem srčnem popuščanju ali centralne apneje, ki jo povzroči predihavanje s pozitivnim tlakom (s CPAP terapijo povzročena spalna apneja - TeCSA), lahko pride v poštev ASV.

Pri nadzorovani PAP titraciji, ki se izvaja v Laboratoriju za motnje dihanja v spanju, je tekom celotne noči prisoten nočni tehnik, ki ročno prilagaja nastavitve PAP aparata, poišče najustreznejšo masko in med titracijo izvaja korekcijo maske.

Zelo pomembna je edukacija in ustrezno nameščanje maske pred kakršno koli zamenjavo pripomočka. Študijo tehnično izvede nočni tehnik, ovrednoti dnevni somnološki tehnik, odčita in interpretira pa zdravnik.

NORMATIV: 30 min

Temelji na konsensusu (1).

5. HOSPITALNA PAP TITRACIJA - NENADZOROVANA

STANDARD

Obstaja več metod za oceno učinkovite ravni CPAP tlaka. Te vključujejo ročno titracijo CPAP in uporabo avtomatsko nastavljenega CPAP (APAP) aparata (1).

Hospitalna PAP titracija je namenjena bolnikom, ki potrebujejo zahtevnejšo titracijo PAP terapije – CPAP, BIPAP in ASV. Pri bolnikih z OSA takrat, kadar je zdravljenje potrebno, vendar z ambulantno avtomatsko CPAP titracijo nismo bili uspešni v stabilizaciji dihanja ali pa bolnik terapije ni prenašal. Priporočljiva je tudi pri bolnikih z OHS, CSA in pomembno hipokemijo v spanju. Hospitalna PAP titracija se izvede tudi v primeru potrebe po dvonivojskem predihavanju – BIPAP S/ST ali ASV. Če pacient ne prenaša visokih pritiskov na CPAP, se bolnika tudi lahko zdravi z dvonivojskim PAP (BIPAP) (2).

V primerih centralne apneje med spanjem ali Cheyne-Stokesovega dihanja pri kongestivnem srčnem popuščanju ali centralne apneje, ki jo povzroči predihavanje s pozitivnim tlakom (s CPAP terapijo povzročena spalna apneja - TeCSA), lahko pride v poštev ASV.

Pri nenadzorovani PAP titraciji nočni tehnik ni prisoten, ta tip titracije se izvaja na bolnišničnem oddelku. Izvaja se lahko CPAP titracija na avtomatskem CPAP aparatu, v tem primeru CPAP sam prilagaja nastavitve. V primeru BIPAP in ASV titracije, diplomirana medicinska sestra oddelka po navodili zdravnika ponoči lahko spremeni nastavitve PAP aparata.

Zelo pomembna je edukacija in ustrezno nameščanje maske pred kakršno koli zamenjavo pripomočka. Študijo tehnično izvede diplomirana medicinska sestra oddelka, ovrednoti dnevni somnološki tehnik, odčita in interpretira pa zdravnik.

NORMATIV: 30 min

Temelji na konsensusu (1).

6. DIAGNOSTIČNA RESPIRATORNA POLIGRAFIJA ZA ODDELEK

STANDARD

Respiratorna poligrafija (rPG) meri štiri do osem fizioloških parametrov, EEG se ne snema. Najmanjši nabor kanalov vključuje nasičenost krvi z O₂, pretok zraka, dihalni napor, srčni utrip in položaj telesa. Zlasti je uporabna za diagnozo obstruktivne apneje v spanju brez pomembnih komorbidnih bolezni. Ni uporabna za diagnozo drugih motenj spanja. Izvajati jo morajo usposobljeni zdravstveni tehniki ali zdravniki. Ročno vrednotenje prekinitev dihanja je obvezno. Dvoumni rezultati testa zahtevajo

naknadno izvedbo kompletne diagnostične polisomnografije kot standardne prakse. rPG vrednoti zdravstveni ali somnološki tehnik, zdravnik pregleda študijo in napiše izvid.

NORMATIV: 15 min

Temelji na konsensusu (1).

7. DIAGNOSTIČNA RESPIRATORNA POLIGRAFIJA NA DOMU

STANDARD

Respiratorna poligrafija (rPG) meri štiri do osem fizioloških parametrov, EEG se ne snema. Najmanjši nabor kanalov vključuje nasičenost z O₂, pretok zraka, dihalni napor, srčni utrip in položaj telesa. Zlasti je uporabna za diagnozo obstruktivne apneje v spanju brez pomembnih komorbidnih bolezni. Pomembne komorbidne bolezni so kronična obolenja dihal, kjer lahko predvidevamo, da gre lahko za hiperkapnično respiratorno odpoved (FEV₁<50% norme) ali vodijo v pogosta poslabšanja, ki terjajo več kot 1x letno hospitalizacijo, kronična živčno-mišična obolenja s potencialno dihalno odpovedjo, srčno popuščanje z EF<45%, bolezni skeletnega sistema, ki lahko vodijo v kronično dihalno odpoved, uporaba zdravil, ki lahko povzročajo hiperkapnijo. Ni uporabna za diagnozo drugih motenj spanja. Izvajati jo morajo usposobljeni zdravstveni tehniki ali zdravniki. Ročno vrednotenje prekinitev dihanja je obvezno. Dvoumni rezultati testa zahtevajo naknadno izvedbo kompletne diagnostične polisomnografije kot standardne prakse. rPG vrednoti zdravstveni tehnik ali zdravnik, ki tudi pregleda študijo in napiše izvid.

NORMATIV: 30 min

Temelji na konsensusu (1) in normativu, ki ga imajo za tako storitev nevrologi (NEV034 120 min)

8. TITRACIJA NADTLAKA V ZGORNJIH DIHALNIH POTEH NA DOMU

STANDARD

Obstaja več metod za oceno učinkovite ravni CPAP tlaka. Te vključujejo ročno titracijo CPAP in uporabo avtomatsko nastavljenega CPAP (APAP) aparata (1).

Titracija z APAP je namenjena bolnikom z enostavno OSA (brez pridružene pomembne centralne spalne apneje ali OHS). Izvaja se lahko dva tipa CPAP titracije na domu – PUL 017 in PULXX

Storitev PUL017 Titracija nadtlaka v zgornjih dihalnih poteh je preiskava, ki zahteva učenje bolnika za uporabo CPAP aparata in preizkušanje tipov mask, da se najde bolniku primerno masko (učenje je v budnem stanju) ter izvedbo meritve s titracijo CPAP pritiska. To izvedemo z APAP aparatom, ki je opremljen s pulznim oksimetrom in ga bolnik prejme na dom za nekaj dni (minimalno dva dni). Med to preiskavo mora aparat beležiti prekinitev dihanja, saturacijo s kisikom v krvi in poleg tega še parametre CPAP titracije (pritisk, puščanje zraka, čas uporabe CPAP). Če v eni noči ni vsaj 3 ure kvalitetnega signala titracijskega pritiska ob ustreznem tesnenju maske, se mora titracijska noč ponoviti. Obračuna se lahko le ena storitev, ne glede na to, koliko noči je potrebnih, da dobimo zadosti kakovosten izvid. Storitve se ne sme obračunati, v kolikor ima bolnik že izposojeni CPAP aparat. Storitev vključuje pogovor z bolnikom, pregled računalniškega zapisa iz APAP aparata, diktiranje izvida, pregled in avtorizacijo izvidov. Titracija se pri bolniku izvede in obračuna le enkrat.

Storitev PUL0XX Titracija CPAP terapije na domu na bolnikovem aparatu – ob pozitivni diagnostični rPG se izda naročilnica za CPAP za obdobje 3 mesecev. V prvem mesecu od izdaje CPAP aparata se opravi vsaj dvodnevna nočna oksimetrija na bolnikovem aparatu, sledi kontrola pri pulmologu – zaračuna se ena storitev, ki je v cenovnem razponu celotnega ali subspecialističnega pregleda.

Bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem, resno pljučno boleznijo, kot je kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), bolniki, za katere se pričakuje, da imajo hipoksemijo, OHS (sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti), bolniki, ki ne smrčijo (naravno ali zaradi operacije neba) ali bolniki, ki imajo sindrom centralne spalne apneje, trenutno niso kandidati za titracijo APAP.

Vedno je potrebno individualno nameščanje maske in izobraževanje o uporabi CPAP aparata.

NORMATIV: 30 min

Temelji na konsensusu (1).

9. KONTROLNI PREGLED BOLNIKA NA PAP TERAPIJI - ZDRAVNIK

STANDARD

Pri bolnikih, ki se zdravijo s PAP, je standardna praksa, da se po začetku zdravljenja oceni učinkovitost zdravljenja.

Prva kontrola po začetku zdravljenja s PAP mora biti v časovnem okviru 3-6 mesecev. Potreba po dolgotrajnem spremljanju se lahko razlikuje med populacijami bolnikov, odvisno od resnosti osnovne bolezni, pridruženih bolezni in preostale simptomatike. Priporočljivo je, da se učinkovitost zdravljenja preveri vsaj enkrat na dve leti.

Pri bolnikih, ki imajo večje težave z uporabo CPAP terapije priporočamo pregled pri zdravniku specialistu usmerjenemu v motnje dihanja v spanju.

Nadzor nad dolgotrajnim zdravljenjem PAP je običajno mogoče izvesti z oceno simptomatike, ekstrakcijo podatkov iz CPAP aparata in / ali poligrafijo, občasno je potrebno opraviti plinsko analizo arterijske krvi (PAAK). V primeru neustreznega zdravljenja je občasno potrebna prilagoditev tlaka z retitracijo.

Masko je treba zamenjati, ko funkcija ni ustrezna. Tipične težave vključujejo puščanje maske, razjedo kože zaradi maske ali nelagodje za bolnika. Na splošno je potrebno masko zamenjati vsaj enkrat letno, da se izognemo tem neželenim učinkom PAP terapije.

NORMATIV: 25 min

10. KONTROLA CPAP TERAPIJE V DMS AMBULANTI

STANDARD

Pri bolnikih, ki se zdravijo s PAP, je standardna praksa, da se po začetku zdravljenja oceni učinkovitost zdravljenja.

Prva kontrola po začetku zdravljenja s PAP mora biti v časovnem okviru 3-6 mesecev. Potreba po dolgotrajnem spremljanju se lahko razlikuje med populacijami bolnikov, odvisno od resnosti osnovne bolezni, sočasnih bolezni in preostale simptomatike. Priporočljivo je, da se učinkovitost zdravljenja preveri vsaj enkrat na dve leti.

Pri bolnikih, ki imajo manjše težave z uporabo CPAP terapije priporočamo pregled pri DMS, usmerjeni v motnje dihanja v spanju.

Izvid pripravi medicinska sestra, zdravnik ga pregleda in avtorizira.

NORMATIV: 5 min

11. KONTROLA NA DALJAVO PAP TERAPIJE

STANDARD

Pri bolnikih, ki se zdravijo s PAP, je standardna praksa, da se po začetku zdravljenja oceni učinkovitost zdravljenja.

Kadar gre za bolnika, ki **izkazuje dobro adherenco CPAP terapiji, čuti simptomatsko korist in nima težav z uporabo aparata**, se lahko enkrat na dve leti izvede telemonitorična kontrola, ki vključuje podatke o uporabi CPAP terapije in hiter, telefonski ali pisni, posvet z bolnikom. Izvid pripravi medicinska sestra, zdravnik ga pregleda in avtorizira.

NORMATIV: 5 min, če izvid pripravi medicinska sestra; 10 min če zdravnik opravi celotno storitev.

12. TRIAŽA NAPOTNIC

STANDARD

Triaža nenujnih napotnic zajema:

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

Storitev izvaja zdravnik specialist.

NORMATIV: 5 min

13. TELEFONSKA KONZULTACIJA

STANDARD

Telefonsko konzultacijo s telemonitorično kontrolo ali odčitkom SD kartice uporabimo v primeru, ko ima bolnik težave z uporabo CPAP aparata in hiter pregled v ambulantni ni možen ali kadar smo ob uvajanju tak način kontrole predvideli zaradi eventulene postopne prilagoditve PAP terapije.

NORMATIV: 10 min

14. EPOSVET

STANDARD

ePosvet lahko uporabijo specialisti za konzultacijo z drugim specialistom glede obravnave bolnika z motnjami dihanja v spanju.

NORMATIV: 10 min

DODATNE DOLOČBE

Storitev Vizita/prvi pregled se lahko kombinira s storitvami: Diagnostična polisomnografija – zahtevno vrednotenje, Diagnostična polisomnografija - enostavno vrednotenje, Hospitalna PAP titracija, Diagnostična respiratorna poligrafija na domu.

Pooblastila za predpis PAP terapij so vezana na pridobitev ustreznih kompetenc za obravnavo bolnikov z motnjami dihanja v spanju in jih zdravnik ohrani, če storitve izvaja oz. PAP aparate tudi predpisuje. Minimalen predpis za ohranitev pooblastil znaša 50 predpisov na leto v povprečju v zadnjih dveh letih. Štejejo tako novi predpisi naročilnic, kot podaljšanje naročilnic za bolnike, ki že imajo PAP aparat. S tem se zagotavlja ustrezno usposobljenost zdravnika in kakovostno obravnavo bolnikov na PAP terapiji.

PONOVNA VZPOSTAVITEV CELOSTNEGA PROGRAMA OBRAVNAVE BOLNIKOV S SUMOM NA PLJUČNO HIPERTENZIJO NA KLINIKI GOLNIK

Boštjan Rituper

bostjan.rituper@klinika-golnik.si

UVOD

Univerzitetna klinika Golnik ima dolgo tradicijo na področju diagnostike in zdravljenja bolnikov s pljučno hipertenzijo (PH). Klinika je bila vrsto let priznana kot vodilni center za obravnavo PH v širši regiji. Kljub zgodovinski vlogi program obravnave bolnikov s sumom na PH na Kliniki Golnik v zadnjih letih ni omogočal invazivne diagnostike, ki je ključna za potrditev diagnoze in odločitve glede optimalnega zdravljenja.

Zaradi potrebe po celoviti in hitri diagnostični obravnavi bolnikov s sumom na PH smo v začetku leta 2025 na Golniku ponovno vzpostavili celovito diagnostično pot. Prenova programa je vključevala izobrazbo zdravstvenega kadra, vzpostavitev specializirane ambulante za pljučno hipertenzijo, posodobitev in ponovno otvoritev specializiranega laboratorija za desnostransko srčno kateterizacijo (RHC) ter vzpostavitev konzilija za pljučno hipertenzijo.

Celovita diagnostično-terapevtska pot v obravnavi bolnika s sumom na pljučno hipertenzijo je kompleksna in vključuje številne laboratorijske, slikovne in funkcijske preiskave. V nadaljevanju opisujemo osnove diagnostičnega in terapevtskega pristopa k bolniku s sumom na PH ter predstavljamo rezultate dela v prvem letu po posodobitvi programa.

POMEN EHOKARDIOGRAFIJE V DIAGNOSTIKI PLJUČNE HIPERTENZIJE

Transtorakalna ehokardiografija (TTE) predstavlja temeljni diagnostični korak in je primarna metoda za presejanje (screening) bolnikov s sumom na PH ter za oceno funkcije desnega prekata. TTE ima tudi pomembno prognostično vlogo, zato je nepogrešljiv pri spremljanju bolnika s PH. V rokah spretnega preiskovalca omogoča oceno stopnje pljučne hipertenzije ter oceno vzroka (prekapilarna ali pokapilarna etiologija), vendar TTE zaradi možnosti pomembne merske napake trenutno ni sprejet kot diagnostična metoda za PH. Posledično se TTE uporablja kot orodje, ki omogoča oceno verjetnosti za PH (nizka, srednja, visoka), ne pa za dokončno potrditev ali natančno kvantifikacijo hemodinamskih spremenljivk. Ocena verjetnosti temelji na hitrosti trikuspidne regurgitacije in pridruženih znakih obremenitve desnega srca.

POMEN LABORATORIJSKIH IN FUNKCIJSKIH TESTOV V DIAGNOSTIKI PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pri bolniki s sumom na pljučno hipertenzijo opravimo razširjeno laboratorijsko diagnostiko. Eden pomembnejših merjenih parametrov je NT-proBNP. Gre za biomarker miokardnega stresa, ki pri bolnikih s PH neposredno odraža volumsko in tlačno obremenitev desnega prekata. V diagnostičnem procesu služi kot občutljivo presejalno orodje, kjer nizke vrednosti ob hkratnem normalnem EKG z visoko verjetnostjo izključujejo pomembno PH. Njegova najpomembnejša vloga je pri spremljanju poteka bolezni in stratifikaciji tveganja, saj vrednosti NT-proBNP dobro korelirajo s funkcijo desnega prekata in s preživetjem.

6-minutni test hoje (6MTH) je standardiziran, objektiv in ponovljiv test za oceno funkcionalne zmogljivosti bolnikov s pljučno hipertenzijo. Odraža integriran odziv dihalnega, srčno-žilnega in mišičnega sistema na fizični napor. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (1. skupina po WHO) prehojeno razdaljo na 6MTH uporabljamo za stratifikacijo tveganja in oceno prognoze. Absolutna prehojena razdalja > 440 metrov bolnika uvršča v skupino z nizkim tveganjem za umrljivost, medtem ko krajše razdalje (zlasti < 165 m)

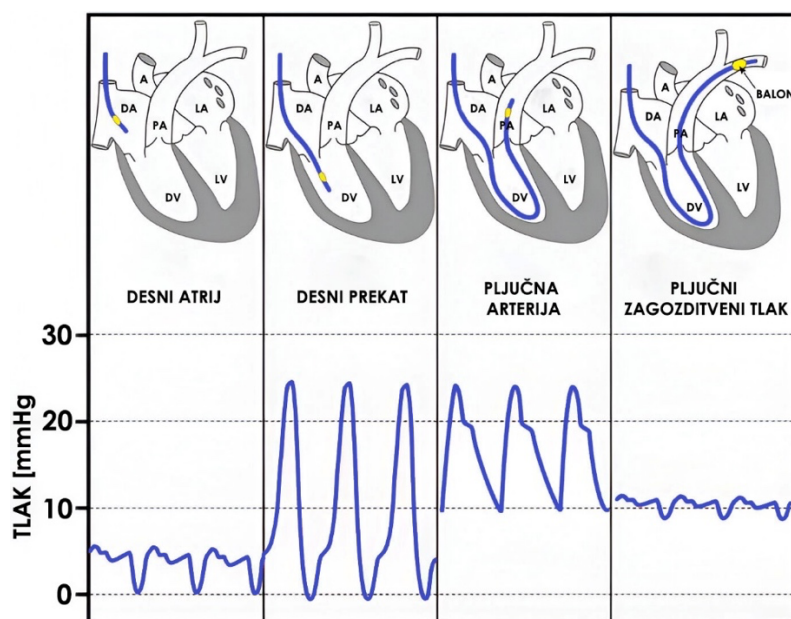
nakazujejo visoko tveganje in potrebo po intenziviranju zdravljenja. Slaba prehojena razdalja je sicer negativen prognostični kazalec pri vseh bolnikih s PH neodvisno od etiologije bolezni. Poleg prehojene razdalje so pomembni tudi podatki o desaturaciji in okrevanju srčne frekvence po naporu.

DESNOSTRANSKA SRČNA KATETERIZACIJA (RHC)

Kateterizacija desnega srca (RHC) je invaziven diagnostični postopek, ki omogoča neposredno merjenje hemodinamskih parametrov. Pridobljeni podatki so ključni za opredelitev kompleksnih kardiopulmonalnih bolezenskih stanj in usmerjanje terapevtskih pristopov. Postopek temelji na uvedbi plavajočega katetra s balonom (Swan-Ganzov kateter) skozi venski sistem v desnnostranske srčne votline in pljučno arterijo, kar omogoča zaporedno zbiranje podatkov o tlakih in pretokih (Slika 1).

TEHNIČNI ASPEKTI IZVEDBE RHC

Zaporedje meritev se prične v desnem preddvoru, kjer se določi srednji tlak v desnem preddvoru (RAP). Ta parameter neposredno odraža centralni venski tlak in je pokazatelj predobremenitve desnega prekata. Povišane vrednosti so značilne za stanja, kot so desnnostransko srčno popuščanje, hipervolemija ali povišan intratorakalni tlak. Z napredovanjem katetra v desni prekat lahko izmerimo sistolični in diastolični tlak v desnem prekatu (RVP). Povišan sistolični RVP je najpogostejše posledica pljučne hipertenzije, mnogo redkeje pa stenoze pljučne zaklopke. V pljučni arteriji izmerimo sistolični, diastolični in srednji tlak pljučni arterijski tlak (mPAP). Srednji tlak (mPAP), ki v mirovanju presega 20 mmHg, je osrednji hemodinamski kriterij, s katerim je definirana pljučna hipertenzija (Tabela 1). Končna in ključna meritev je zagozditveni tlak pljučne arterije (PAWP), ki se pridobi z začasno okluzijo distalne veje pljučne arterije z napihnjenim balonom na konici katetra. PAWP velja za zanesljiv posredni pokazatelj tlaka v levem preddvoru in končnega diastoličnega tlaka v levem prekatu. Opredelitev vrednosti PAWP je bistvena za ločevanje med prekapilarno ($PAWP \leq 15$ mmHg) in pokapilarno pljučno hipertenzijo ($PAWP > 15$ mmHg), ki je posledica patologije levega srca. Postopek omogoča še določitev minutnega volumna srca (CO), kar storimo z metodo termodilucije ali Fickovo metodo. Na podlagi navedenih primarnih meritev je mogoč izračun izpeljanih parametrov, med katerimi imata največji klinični pomen pljučna žilna upornost (PVR) in sistemska žilna upornost (SVR).



Slika 1. Shematski prikaz RHC. DA (desni atrij), DV (desni prekat), LA (levi atrij), LV (levi prekat), PA (pljučna arterija), A (aorta).

INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE ZA RHC

Najpomembnejša indikacija za izvedbo RHC je diagnostika in fenotipizacija pljučne hipertenzije, kjer RHC ni le zlati standard za potrditev diagnoze, temveč tudi za oceno resnosti bolezni in spremljanje odziva na specifično zdravljenje. Nepogrešljiv je pri obravnavi bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem, kjer so hemodinamski parametri osnova za optimizacijo farmakoterapije in za izbiro kandidatov za napredne oblike zdravljenja (presaditev srca, mehanska cirkulatorna podpora). V intenzivni medicini ima RHC vlogo pri diferencialni diagnostiki šoka, saj omogoča opredelitev patofiziološkega mehanizma. Druge pomembne indikacije vključujejo hemodinamsko oceno prirojenih srčnih napak, zlasti kvantifikacijo znotraj srčnih šantov, ter ločevanje med konstriktivnim perikarditisom in restriktivno kardiomiopatijo.

Absolutne kontraindikacije za izvedbo so redke in obsegajo lokalno infekcijo na mestu vstopa, prisotnost trombotičnih mas ali tumorjev v desnem srcu ter nestrinjanje bolnika. Med relativne kontraindikacije sodijo hude koagulopatije, nedavna implantacija endokardialnih elektrod in pomembnejša elektrolitska neravnovesja.

ZAPLETI RHC

Čeprav RHC v specializiranih centrih za obravnavo pljučne hipertenzije velja za relativno varen postopek, je njegova izvedba povezana z določenimi tveganji. Analiza velikih mednarodnih registrov in multicentričnih študij pri bolnikih s PH, ki so podvrženi RHC, kaže na izjemno nizko stopnjo resnih zapletov. Skupna incidenca resnih neželenih dogodkov (npr. potreba po reanimaciji, pnevmotoraks, vaskularna poškodba) je v specializiranih centrih ocenjena na približno 1.1 %, stopnja umrljivosti pa pod 0.1 %.

Med najpogostejše zaplete sodijo prehodne in klinično večinoma nepomembne motnje srčnega ritma, zlasti benigne prekatne motnje ritma, ki so posledica mehanskega draženja endokarda ob prehodu katetra. Pogosti so tudi lokalni zapleti na mestu venskega pristopa, kot sta hematoma ali manjša krvavitev. Resnejši zapleti so redki, vendar imajo lahko pomembne klinične posledice. Ruptura pljučne arterije predstavlja sicer izjemno redek, a življenjsko ogrožajoč zaplet z visoko stopnjo umrljivosti, ki je najpogostejše povezan z napihovanjem balona v preveč periferni legi ali pri bolnikih s hudo pljučno hipertenzijo. Možna je tudi perforacija miokarda, ki lahko vodi v hemoperikard in srčno tamponado. Poročali so tudi o resnih ventrikularnih aritmijah, trombemboličnih dogodkih, zračni emboliji in zapletih, povezanih z venskim pristopom (npr. pnevmotoraks). Incidenca zapletov pomembno zmanjšajo dosledno upoštevanje principov asepse, skrben nadzor bolnika med postopkom in po njem ter izkušnost interventne ekipe.

Definicija	Hemodinamske karakteristike
Pljučna hipertenzija (PH)	mPAP > 20 mmHg
Prekapilarna PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
Izolirana pokapilarna PH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤ 2 WU
Kombinirana pre- in pokapilarna PH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR > 2 WU
PH med naporom	Naklon mPAP/CO med mirovanjem in naporom > 3 mmHg/L/min

Tabela 1: Hemodinamska klasifikacija pljučne hipertenzije. mPAP – srednji tlak v pljučni arteriji, PAWP – zagoditveni tlak v pljučni arteriji, PVR – upor v pljučni cirkulaciji, WU – Woodova enota

KRATEK PREGLED PRISTOPA K ZDRAVLJENJU BOLNIKOV S PLJUČNO HIPERTENZIJO.

Zdravljenje pljučne hipertenzije (PH) temelji na razlikovanju med kliničnimi skupinami po klasifikaciji WHO, saj se patofiziološki mehanizmi in s tem terapevtske tarče med njimi bistveno razlikujejo. Neustrezna uporaba specifičnih zdravil lahko vodi v resno klinično poslabšanje.

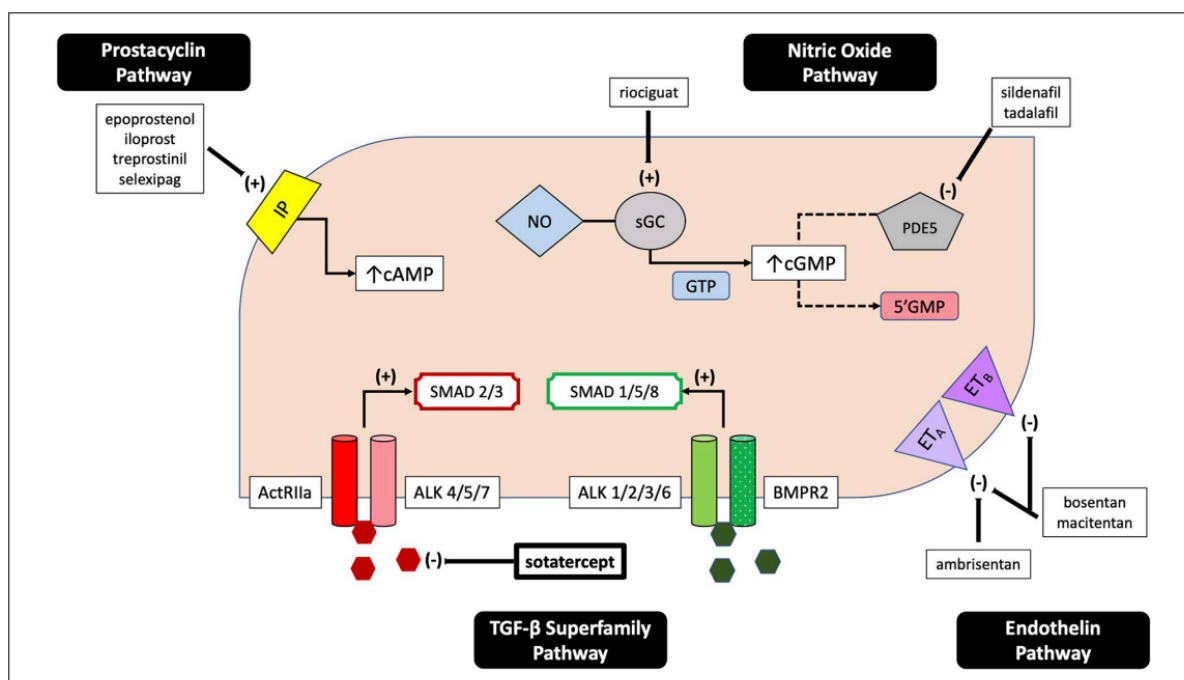
Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (WHO skupina 1) je standard oskrbe usmerjen v farmakološko zaviranje proliferacije žilne stene in spodbujanje vazodilatacije preko treh uveljavljenih signalnih poti: poti endotelina, poti dušikovega oksida in poti prostaciklina. Sodobne smernice narekujejo zgodnjo uvedbo kombiniranega zdravljenja. Pomemben preboj predstavlja sotatercept, prvo zdravilo v razredu zaviralcev aktivinskega signaliziranja, ki neposredno naslavlja preoblikovanje pljučnega žilja.

Pri najpogostejši obliki, PH zaradi bolezni levega srca (WHO skupina 2), je osnovni pristop optimizacija zdravljenja bolezni levega srca. Splošna uporaba vazodilatatorjev je tu kontraindicirana zaradi nevarnosti pljučnega edema. Posebno klinično entiteto predstavlja kombinirana pre- in pokapilarna pljučna hipertenzija (Cpc-PH). Pri teh bolnikih, kjer je poleg povišanega zagozditvenega tlaka (PAWP > 15 mmHg) prisotna tudi pomembno povišana pljučna žilna upornost (PVR > 5 WU), se lahko

individualno razmisli o previdni uvedbi zaviralcev PDE-5 (npr. sildenafil) z namenom razbremenitve desnega prekata.

Podobno niansiran pristop je potreben pri PH zaradi bolezni pljuč (WHO skupina 3). Čeprav je primarno zdravljenje usmerjeno v korekcijo hipoksemije in zdravljenje osnovne pljučne bolezni, sistemski vazodilatatorji pa so zaradi tveganja za poslabšanje razmerja ventilacije/perfuzije in hipoksemije načeloma odsvetovani, obstajajo izjeme. Pri bolniki s t.i. disproporcionalno PH (PVR > 5 WU) lahko po skrbni presoji uvedemo zaviralec PDE-5 (npr. sildenafil), pri bolnikih s hudo PH in intersticijsko pljučno fibrozo pa pride v poštev tudi uvedba inhalacijskega treprostnila, ki v Evropi ni na voljo.

Posebno mesto zaseda kronična trombembolična pljučna hipertenzija (WHO skupina 4), ki je zaenkrat edina potencialno ozdravljiva oblika PH. Zlati standard zdravljenja je kirurška pljučna endarterektomija (PEA). Za neoperabilne bolnike ali tiste z rezidualno PH pa se uporablja multimodalni pristop z balonsko pljučno angioplastiko (BPA) in farmakološkim zdravljenjem (riociguat).

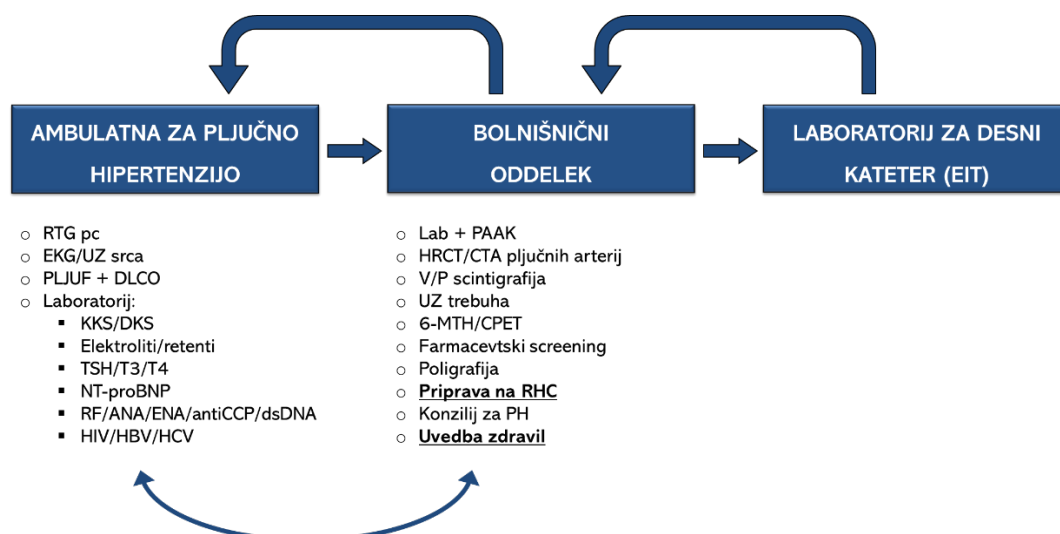


Slika 2. Pregled specifične farmakološke terapije in mehanizmov delovanja pri zdravljenju bolnikov s pljučno hipertenzijo. PDE5 – fosfodiesteraza 5, sGC – topna gvanilatna ciklaza, ET – endotelinski receptor, BMP2 – receptor za kostni morfogeni protein tip 2.

PREGLED REZULTATOV

Prenovljeni katetrski laboratorij smo slovesno otvorili 22.01.2025. Že naslednji dan sta bili opravljeni prvi desnostranski srčni kateterizaciji. Vzporedno smo pričeli z izvajanjem aktivnosti v Ambulanti za pljučno hipertenzijo, ki na Kliniki Golnik obratuje v sklopu Kardiološke ambulante.

Organizacijo obravnave bolnika s sumom na PH na Kliniki Golnik prikazuje spodnji organigram (Slika 3).



Slika 3. Shematska pot obravnave bolnika s sumom na PH na Klinika Golnik (od 01/2025 naprej).

Klinična pot obravnave se večinoma prične s pregledom bolnika v subspecialistični ambulanti, kjer opravimo preliminarno diagnostiko vključno s kontrolnim UZ srca. V obdobju med januarjem in novembrom 2025 smo opravili ca. 40 takšnih prvih pregledov. Čakalna doba za prvi pregled je v času pisanja prispevka relativno kratka in znaša nekaj tednov. V kolikor postavimo indikacijo za invazivno diagnostiko, je bolnik v roku nekaj tednov sprejet za kratkotrajno hospitalizacijo, v sklopu katere opravimo desnostransko srčno kateterizacijo.

Po pridobitvi vseh relevantnih izvidov je bolnik obravnavan na Konziliju za pljučno hipertenzijo, kjer se odločimo glede najoptimalnejšega pristopa k zdravljenju.

Med 22.01. in 20.11.2025 smo pri 25 bolnikih opravili 27 invazivnih diagnostičnih posegov (RHC), dva bolnika sta imela opravljeno kontrolno preiskavo za opredelitev učinkovitosti zdravljenja.

72 % (n = 18) bolnikov je bilo ženskega spola. Srednja starost je bila 71 let (95 % interval zaupanja 68 – 73 let), najmlajši bolnik je imel 58 let, najstarejša bolnica pa 80 let.

Tabela 2 prikazuje relevantne laboratorijske in funkcijske parametre ter ključne izsledke invazivnih meritev.

	mPAP [mmHg]	PVR [WU]	NT-proBNP [ng/L]	CVP [mmHg]	6MTH [m]	CI [L/min/m ²]	TAPSE [mm]	Sm(TV) [cm/s]
N	27	27	27	27	26	27	25	22
Srednja vrednost	38.4	6.29	1002	8.30	343	2.68	19.9	13.4
95% IZ spodnja meja	32.7	4.73	578	6.69	292	2.35	17.5	11.5
95% IZ zgornja meja	44.0	7.85	1427	9.90	393	3.02	22.3	15.3
Minimum	16	1.60	50	2	110	1.50	9.00	6.50
Maksimum	84	17.0	3680	17	555	5.40	32.0	26.3

Legenda: IZ – interval zaupanja, mPAP – srednji tlak v pljučni arteriji, PVR – upor v pljučni cirkulaciji, WU – Woodova enota, CVP – centralni venski tlak, 6MTH – 6-minutni test hoje, CI – srčni indeks, TAPSE - sistolična ekscurzija ravnine trikuspidalnega obroča, Sm(TV) - sistolična hitrost gibanja trikuspidalnega obroča (merjena s tkivnim Dopplerjem)

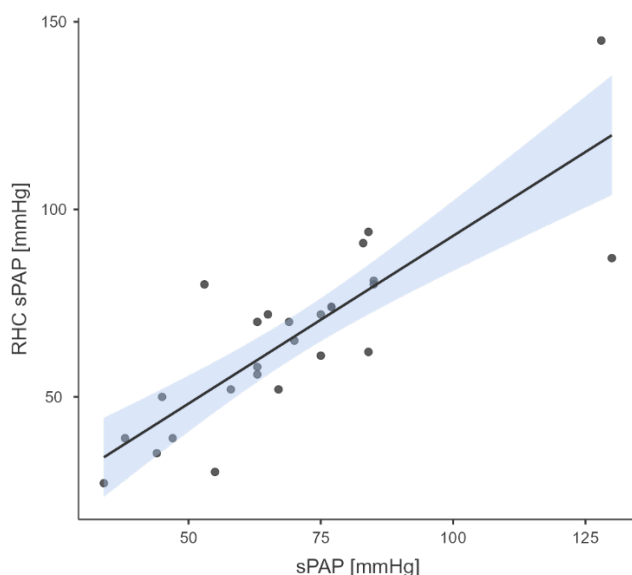
Tabela 3 prikazuje korelacijsko matriko med relevantnimi laboratorijskimi, funkcijskimi in invazivno izmerjenimi parametri.

		CVP	NT-proBNP	6MTH	mPAP	PVR	CI	TAPSE	Sm(TV)
CVP [mmHg]	R	—							
	df	—							
	p	—							
NT-proBNP [ng/L]	R	0.591	—						
	df	25	—						
	p	0.001	—						
6MTH [m]	R	-0.243	-0.303	—					
	df	24	24	—					
	p	0.231	0.132	—					
mPAP [mmHg]	R	0.613	0.645	-0.393	—				
	df	25	25	24	—				
	p	<.001	<.001	0.047	—				
PVR [WU]	R	0.464	0.767	-0.333	0.746	—			
	df	25	25	24	25	—			
	p	0.015	<.001	0.097	<.001	—			
CI [L/min/m ²]	R	-0.006	-0.341	0.060	-0.018	-0.482	—		
	df	25	25	24	25	25	—		
	p	0.976	0.082	0.771	0.930	0.011	—		
TAPSE [mm]	R	-0.525	-0.754	0.147	-0.632	-0.691	0.303	—	
	df	23	23	22	23	23	23	—	
	p	0.007	<.001	0.492	<.001	<.001	0.141	—	
Sm(TV) [cm/s]	R	-0.417	-0.572	0.150	-0.457	-0.665	0.420	0.832	—
	df	20	20	20	20	20	20	19	—
	p	0.054	0.005	0.506	0.033	<.001	0.052	<.001	—

Legenda: R – korelacijski koeficient, df – prostostna stopnja, p – statistična značilnost, mPAP – srednji tlak v pljučni arteriji, PVR – upor v pljučni cirkulaciji, WU – Woodova enota, CVP – centralni venski tlak, 6MTH – 6-minutni test hoje, CI – srčni indeks, TAPSE - sistolična ekscurzija ravnine trikuspidalnega obroča, Sm(TV) - sistolična hitrost gibanja trikuspidalnega obroča (merjena s tkivnim Dopplerjem)

Pričakovano in skladno z obstoječo literaturo tudi pri naših bolnikih obstajajo statistično značilne korelacije med NT-proBNP, kazalci sistolične funkcije desnega prekata (TAPSE, Sm(TV)), CVP in uporom v pljučni cirkulaciji (PVR). Pričakovano je pomembna tudi korelacija med uporom v pljučni cirkulaciji, srednjim tlakom v pljučni arteriji in kazalniki sistolične funkcije desnega prekata. Zanimivo je, da rezultat 6MTH ne korelira dobro z nobenim od navedenih parametrov. Mejno statistično značilna je le negativna korelacija z mPAP. Rezultat sicer ne preseneča, saj tudi v strokovni literaturi opisna stopnja korelacije med tem funkcijskim parametrom in parametri, kot so CI, mPAP, TAPSE, ... običajno ni visoka ($R = 0.3 - 0.6$).

Zanimiva je primerjava ehokardiografske ocene sistoličnega tlaka v pljučni arteriji (sPAP) in invazivno izmerjenih vrednosti. Iz objavljenih podatkov vemo, da med tema spremenljivkama obstaja dobra statistična korelacija ($R = 0.7$), vendar so lahko merske napake zelo velike (± 35 mmHg). Občutljivost ehokardiografije za diagnozo PH znaša 83% (95% IZ 73 – 90), specifičnost pa 72% (95% IZ 53 – 85). Slika 3 prikazuje rezultate primerjave parametrov pri naših bolnikih. Korelacijski koeficient primerjave je statistično značilen in znaša $R = 0.835$ ($p < 0.001$). Bland-Altmanova analiza je pokazala, da smo sistolični tlak v pljučnih arterijah v povprečju ehokardiografsko precenili za ca. 4 mmHg (IZ -1.6 – 9.4), maksimalna napaka pa je znašala -32 do + 40 mmHg.

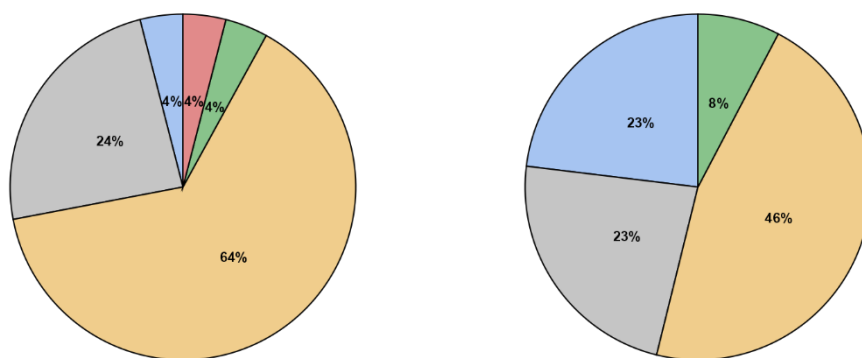


Slika 3. Primerjava ehokardiografske ocene sistoličnega tlaka v pljučni cirkulaciji (sPAP) in invazivno izmerjenih vrednosti (RHC sPAP). Korelacija je močna in statistično značilna ($R = 0.835$, $p < 0.001$).

Pomembnih zapletov med in po RHC ni bilo. Pri štirih bolnikih (15 %) so se med kateterizacijo pojavili paroksizmihi kratkih neobstoječih ventrikularnih tahikardij. Pri treh bolnikih se je na vbojdem mestu razvil manjši hematoma (11 %).

Z opravljeno diagnostiko smo pljučno hipertenzijo potrdili pri 24 bolnikih, 1 bolnica PH ni imela. Pri 16 bolnikih (64 %) gre za izolirano prekapilarno pljučno hipertenzijo, 6 bolnikov (24 %) ima kombinirano pre- in pokapilarno obliko pljučne hipertenzije, po 1 bolnik pa izolirano pokapilarno obliko PH in obremenitveno PH. Visok delež izolirane prekapilarne PH oz. kombinirane PH s pomembno prekapilarno komponento potrjuje ustrezno selekcijo bolnikov za invazivno diagnostiko.

Skladno s klasifikacijo po WHO (vodilni vzrok) smo 6 bolnikov (23 %) uvrstili v 1. skupino (PAH), 6 bolnikov v 2. skupino (bolezen levega srca), 12 bolnikov (46 %) v 3. skupino (bolezen pljuč) in 2 bolnika (8 %) v 4. skupino (kronična tromboembolična PH). Razporeditev etiologije PH v naši kohorti je skladna s pričakovanji populacije, ki jo obravnavamo. Rezultati so grafično prikazani v Sliki 4.



Tip PH IpcPH CpcPH IprecPH ni PH obr. PH WHO klasifikacija 1 2 3 4

Slika 4. Grafični prikaz rezultatov diagnostične obravnave. Levo: Razvrstitev bolnikov glede na hemodinamsko klasifikacijo. Desno: Razvrstitev bolnikov glede na klasifikacijo po WHO. IpcPH – izolirana pokapilarna PH, CpcPH – kombinirana po- in prekapilarna PH, IprecPH – izolirana prekapilarna PH, obr. PH – obremenitvena PH.

Skladno z opravljeno diagnostiko smo pri 15 bolnikih uvedli specifično terapijo za PH. 10 bolnikov prejema sildenafil, 1 bolnica riociguat. 2 bolnika prejmeta ambrisentan, po 1 bolnica pa macitentan in bosentan. 2 bolnici prejmeta inhalacijski iloprost. 1 bolnik prejema amlodipin v visokem odmerku. 5 bolnikov prejema dvojno vazodilatatorno terapijo.

ZAKLJUČEK

Ponovna vzpostavitev celovite diagnostično-terapevtske poti za obravnavo bolnikov s sumom na pljučno hipertenzijo na Kliniki Golnik ne predstavlja le tehnične posodobitve, temveč vzpostavitev celostnega modela obravnave, ki omogoča zgodnejšo diagnostiko, natančno fenotipizacijo in optimalno zdravljenje bolnikov s pljučno hipertenzijo.

Nepogrešljiva je bila strokovna, tehnična in organizacijska podpora številnih posameznikov in oddelkov Klinike ter strateško usmerjanje vodstva, kar je omogočilo vzpostavitev trajnostnega in kakovostnega programa. Poseben pomen ima tesno sodelovanje s kolegi iz UKC Ljubljana, ki so s prenosom znanja, mentorstvom in praktično podporo pomembno prispevali k izobraževanju ekipe ter k ponovni uveljavitvi visokih standardov obravnave bolnikov s pljučno hipertenzijo.

Sodobno, celovito in medinstitucionalno zasnovan model oskrbe, ki smo ga vzpostavili, predstavlja trdno podlago za nadaljnji razvoj centra, širitev zmogljivosti ter izboljšanje izidov naših bolnikov.

LITERATURA

1. Gall, Henning, et al. "Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension." *EclinicalMedicine* 34 (2021).
2. Hoeper, Marius M., et al. "COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension." *European Respiratory Journal* 60.1 (2022).
3. Hoeper, Marius M., et al. "Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers." *Journal of the American College of Cardiology* 48.12 (2006): 2546-2552.
4. Humbert, Marc, et al. "2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension." *European Respiratory Journal* (2022).

5. Janda, Surinder, et al. "Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis." *Heart* 97.8 (2011): 612-622.
6. Miranda, A. C., Cornelio, C. K., Tran, B. A. C., & Fernandez, J. (2025). Sotatercept: A First-In-Class Activin Signaling Inhibitor for Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Pharmacy Technology*, 41(3), 134-143.
7. Rosenkranz, Stephan, and Ioana R. Preston. "Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension." *European Respiratory Review* 24.138 (2015): 642-652.

PROGRAM ZDRAVLJENJA KRONIČNE TROMBEMBOLIČNE PLJUČNE HIPERTENZIJE V UKC LJUBLJANA: PRIKAZ REZULTATOV

Anže Žgank. KO za pljučne bolezni in alergijo UKC Ljubljana

Kronična trombembolična pljučna hipertenzija (CTEPH) je redka, vendar potencialno ozdravljiva oblika pljučne hipertenzije, za katero so značilni fibrozni, organizirani strdki, ki vztrajno ovirajo krvi pretok skozi pljučne arterije ter dodatno povzročajo sekundarno mikroangiopatijo pljučnega žilja. CTEPH predstavlja pozen zaplet akutne pljučne embolije. Strdki v pljučnem žilju vztrajajo kljub ustrezni antikoagulantni terapiji. Terapija CTEPH je sestavljena iz treh stebrov – specifične medikamentozne terapije, balonske dilatacije pljučnih žil (BPA) in pljučne endarterektomije (PEA). Bolniki iz Slovenije so bili zgodovinsko napoteni za invazivno zdravljenje v AKH Dunaj, vendar smo od leta 2022, s strokovno pomočjo Royal Papworth Hospital, v UKC Ljubljana vzpostavili celovit program, ki vključuje pljučno endarterektomijo (PEA) in balonsko pulmonalno angioplastiko (BPA). Multimodalni pristop omogoča zdravljenje bolnikov s CTEPH v UKC Ljubljana v skladu s sodobnimi mednarodnimi smernicami ESC/ERS (Humbert et al., 2022).

METODE

V retrospektivno analizo smo vključili 14 zaporednih bolnikov, operiranih med novembrom 2022 in marcem 2025. Analizirali smo funkcionalne, ehokardiografske in hemodinamske parametre pred in 6 mesecev po PEA. Uporabili smo Wilcoxonov test, rezultate pa prikazujemo kot mediano in interkvartilni razpon (IQR). Posebej smo ovrednotili delež bolnikov s popolno normalizacijo tlakov v pljučnem obtoku (mPAP < 20 mmHg in PVR < 2 WU), uporabo specifične terapije (riociguat, macitentan, treprostnil) in potrebe po trajnem zdravljenju s kisikom (TZKD) pred in po PEA.

REZULTATI

Spremenljivka	n	Mediana pred (IQR)	Mediana po 6 m (IQR)	p
6MTH (m)	11	280 (270–346.5)	415 (307.5–470)	<0.001
WHO funkcijski razred	14	2.0 (2.0–3.0)	1.0 (0–2)	<0.001
Vmax TR (m/s)	14	3.65 (3.50–3.95)	2.85 (2.50–3.48)	<0.001
TAPSE (mm)	14	1.90 (1.55–2.15)	1.60 (1.40–1.80)	0.0216
FAC (%)	14	30.5 (25.5–34.75)	36.0 (28.0–43.75)	<0.001
RAA (cm ²)	14	23.0 (20–27.5)	19.5 (16.5–23.5)	0.0429
mPAP	14	39 (31–48)	23 (18–30)	<0.001
sPAP	14	66 (58–79)	37 (29–55)	<0.001
dPAP	14	24 (17–27)	16 (12–20)	0.0091
PVR (WU)	14	6.0 (5.10–7.96)	2.70 (1.90–3.40)	<0.001
NT-proBNP (ng/L)	14	614 (249.5–1468)	292 (234.5–803.25)	0.1040
CI (L/min/m ²)	13	2.49 (2.26–2.69)	2.50 (2.16–2.87)	0.8008

Tabela 1 prikazuje ključne funkcionalne, ehokardiografske in hemodinamske rezultate.

Vsi bolniki so poseg uspešno prestali. Povprečno trajanje hospitalizacije je bilo $27,3 \pm 13,3$ dni, od tega $7,1 \pm 4,8$ dni na intenzivnem oddelku. Najpogostejši zapleti so bili paroksizem atrijske fibrilacije/undulacije (7 bolnikov) in perikardialni izliv (5 bolnikov), redkeje trombocitopenija, reperfuzijski edem, horeoatetotični sindrom, psevdanevrizma femoralne arterije in prehodna ledvična okvara (vsi po 1–2 bolnika). Smrtnosti ni bilo. Pred PEA je 12 bolnikov prejelo specifično terapijo in 3 bolniki s TZKD; po PEA je specifično zdravljenje ostalo potrebno le pri 5 bolnikih, TZKD pa je bila ukinjena pri dveh od treh bolnikov.

Hemodinamsko smo opazili izrazito izboljšanje, s statistično značilnim padcem mPAP, sPAP, dPAP in PVR. mPAP < 20 mmHg je doseglo 4 bolnike (28,5 %), mPAP < 25 mmHg pa 8 bolnikov (57 %). Normalne vrednosti PVR smo zabeležili pri 6 bolnikih (42,8 %), PVR < 3 WU pa pri 9 bolnikih (64 %), kar potrjuje ugoode vpliv posega na pljučno hemodinamiko.

DISKUSIJA

Rezultati potrjujejo izrazito izboljšanje hemodinamskih parametrov v pljučni cirkulaciji, kar je primerljivo s centri z visokimi volumni pacientov, kot sta UCSD in Royal Papworth Hospital. Prav tako so primerljivi rezultati perioperativnih zapletov in smrtnosti (Madani et al., 2016; Jenkins et al., 2017). Večina bolnikov po PEA ni več potrebovala specifičnega zdravljenja, dva bolnika nista več potrebovala TZKD, kar dodatno odraža uspešno znižanje tlakov v pljučni cirkulaciji po PEA. Hemodinamske spremembe se tudi odražajo v izboljšni funkcionalni kapaciteti bolnikov, kar je glavni cilj zdravljenja. Poudariti je treba pomen obsega centra: rezultati nizko-volumenskih programov so bistveno slabši z višjo perioperativno smrtnostjo in več rezidualne PH v primerjavi z našimi rezultati. To dejstvo kaže na pomen organiziranega in mentoriranega programa v UKC Ljubljana pod okriljem izkušenega centra (Orhan et al., 2021). Omejitve analize vključujejo majhno kohorto, retrospektivni zasnovi in krajše spremljanje. Kljub temu rezultati predstavljajo pomemben dokaz o uspešni implementaciji programa PEA v Sloveniji.

ZAKLJUČEK

Program PEA v UKC Ljubljana je bil uspešno vzpostavljen in omogoča slovenskim bolnikom celovit dostop do sodobnega zdravljenja CTEPH – tako medikamentoznega kot invazivnega zdravljenja z BPA in PEA. Analiza podatkov kaže ugoden učinek na hemodinamske parametre kot tudi funkcionalno izboljšanje bolnikov. Funkcionalni, ehokardiografski in hemodinamski izidi so primerljivi z rezultati večjih referenčnih centrov za zdravljenje CTEPH.

LITERATURA

1. Delcroix, M., Pepke-Zaba, J., D'Armini, A. M., Fadel, E., Guth, S., Hoole, S. P., Jenkins, D. P., Kiely, D. G., Kim, N. H., Madani, M. M., Matsubara, H., Nakayama, K., Ogawa, A., Ota-Arakaki, J. S., Quarck, R., Sadushi-Kolici, R., Simonneau, G., Wiedenroth, C. B., Yildizeli, B., ... Lang, I. M. (2024). Worldwide CTEPH registry: Long-term outcomes with pulmonary endarterectomy, balloon pulmonary angioplasty, and medical therapy. *Circulation*, 150(17), 1354–1365.
2. Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Sitges, M. (2023). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 61(1), 2200879.
3. Madani, M. M., Wiedenroth, C. B., Jenkins, D. P., Fadel, E., & de Perrot, M. (2016). Pulmonary endarterectomy: Patient selection, technical challenges, and outcomes. *Annals of Thoracic Surgery*, 102(5), 1483–1490.
4. Jenkins, D., Madani, M., Mayer, E., & Klepetko, W. (2017). Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 53(1), 14–21.
5. Orhan, G., Kuplay, H., Selçuk, N., Sert, S., & Yıldırım Türk, Ö. (2021). Surgical results of chronic thromboembolic pulmonary endarterectomy in a recently developed program. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 29(3), 295–303.

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU PLJUČNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE IN PRVE IZKUŠNJE Z NOVIM ZDRAVILOM SOTATERCEPT

Polona Mlakar. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Pljučna arterijska hipertenzija (v nadaljevanju PAH) je bolezen kjer ožanje lumna malih pljučnih arterij povzroči povišanje upora in posledično povišanje tlaka v pljučni cirkulaciji, kar vodi v desnostransko srčno popuščanje in zaradi slednjega tudi smrt. V preteklosti, ko še ni bilo specifičnih zdravil za zdravljenje pljučne hipertenzije, je bilo njeno odkritje skoraj vedno povezano z izjemno slabo prognozo, mediana preživetja je bila namreč le 2,8 let od postavitve diagnoze (1). PAH pa je le ena od podskupin pljučne hipertenzije in vsekakor ni najpogostejša. Najpogostejše se pljučna hipertenzija razvije kot posledica dolgoletne bolezni levega srca, zaradi pasivnega prenosa tlaka iz leve strani srca preko kapilar na pljučne arterije. Na drugi strani t.i. prekapilarno pljučno hipertenzijo (kamor spada tudi PAH) odlikuje vaskulopatija pljučnih arterij, zato je pri slednji močno povišana pljučna vaskularna rezistenca medtem, ko je zagozditveni tlak, ki je merilo tlaka v levem atriju, nizek (2).

PAH je ena od redkejših podskupin prekapilarne pljučne hipertenzije, etiološko pa je lahko povezana s številnimi različnimi obolenji. Pri PAH je vodilna že omenjena vaskulopatija malih pljučnih arterij, do katere pride zaradi različnih vzrokov. V zadnjih desetletjih se je znanje o etiopatogenezi in posledično novih možnostih zdravljenja PAH s specifičnimi zdravili zelo izboljšalo. Prognoza bolnikov se je ob pravilni presoji tveganja za zgodnjo smrt in ustreznem ukrepanju pomembno izboljšala, še posebej, če je bolezen zgodaj prepoznana, ustrezno opredeljena in zdravljena (3).

PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA IN PODRAZREDI

Pri PAH je torej v patogenezi vodilna prav primarna remodelacija malih pljučnih arterij. Pod krovni pojem PAH spadajo idiopatska PAH, dedna oblika PAH, PAH povezana z zdravili in toksini, venookluzivna pljučna hipertenzija in PAH pridružena drugim boleznim, kot so: PAH ob sistemskih boleznih veziva, PAH ob prirojenih srčnih napakah, PAH ob portalni hipertenziji, PAH ob okužbi s HIV-om in shistosomiozi. Posebna podskupina idiopatske PAH je vazoreaktivna PAH, katero dokažemo med desnostransko srčno kateterizacijo, kjer ob testu vazoreaktivnosti srednji tlak pomembno upade po inhalacijah dušikovega oksida. Pozitiven vazoreaktivni test je izjemnega prognostičnega pomena, saj lahko te bolnike dolgoročno uspešno zdravimo le z uporabo kalcijevih antagonistov v monoterapiji. Slaba stran je dejstvo, da je vazoreaktivnih oblik le 10% vseh bolnikov z idiopatsko PAH (2,4).

ZDRAVLJENJE PAH

Bolnike, ki imajo vazoreaktivno obliko PAH lahko torej zdravimo le z visokimi dozami blokatorjev kalcijevih kanalčkov. Pogosto tako dosežemo znižanje tveganja in stabilizacijo bolezni. Vse preostale podskupine PAH pa zdravimo s PAH specifičnimi zdravili, katerih primarni učinek je vazodilatacija pljučnih arterij, poleg tega imajo ugodne antiproliferativne, antifibrotične in protitrombotične učinke. Ta zdravila delujejo na treh glavnih (pato)fizioloških poteh: poti dušikovega oksida (vazodilatator, zdravila spodbujajo njegovo delovanje), poti endotelina (endogeni vazokonstriktor, zavirajo njegovo delovanje) in poti prostaciklinov (vazodilatatorji, zdravila posnemajo njihovo delovanje in so najbolj potentna ali pa aktivirajo prostaciklinske receptorje). Zdravila iz posameznih poti med seboj tudi kombiniramo in s tem dosežemo odličen sinergistični, potenciran učinek. Cilj zdravljenja je zmanjšanje pljučne žilne upornosti, izboljšanje funkcije desnega prekata, telesne zmogljivosti in preživetja ter upočasnitev napredovanja bolezni (2, 5).

Katera zdravila in kakšno kombinacijo zdravil bomo uvedli pri bolniku s PAH se odločamo glede na njihovo ogroženost za prezgodnjo smrt. Pri odločanju za terapijo nam pomagajo različni točkovniki, ki vključujejo številne laboratorijske, klinične in slikovne parametre: WHO funkcionalni razred, simptome (sinkopa, simptomi srčnega popuščaja), biomarker NTproBNP, ehokardiografske parametre, parametre pridobljene med desnostransko srčno kateterizacijo, parametre telesne zmogljivosti (6 min test hoje, kardiopulmonalno obremenitveno testiranje) in parametre izmerjene z MR srca. Upoštevajoč aktualne smernice za pljučno hipertenzijo v zadnjih letih stremimo v vedno bolj zgodnjo uvedbo večtirne terapije, monoterapija je pravzaprav ostala stvar preteklosti. Monoterapija, kot že omenjeno prihaja v poštev predvsem za bolnike z vazoreaktivno PAH, ki so ponavadi odlično dolgoročno odzivni na terapijo z antagonistami kalcijevih kanalčkov ali pa za starejše bolnike s PAH in komorbidnostmi, ti namreč pogosto težje prenašajo večtirno PAH specifično zdravljenje (2).

SOTATERCEPT

Novo zdravilo, ki je bilo julija 2025 registrirano tudi v Sloveniji, je sotatercept. Za razliko od zdravil, katere smo uporabljali doslej so primarno vazodilatatorji, delovanje sotatercepta temelji na zaviranju proliferativnega signaliziranja. Gre za biološko zdravilo, ki deluje kot ligandna past za izbrane člane družine TGF- β (transformirajoči rastni faktor beta), predvsem aktivine in rastne diferenciacijske faktorje. Pri bolnikih s PAH je dokazano moteno signaliziranje BMP (bone morphogenetic protein) in povečana aktivnost signalizacije preko aktivinov, kar vodi v patološko remodelacijo stene pljučnih žil. Sotatercept veže in nevtralizira proliferativne ligande s čimer zmanjša signalizacijo preko receptorja za aktivin tipa IIA in ponovno vzpostavi ravnovesje med proliferativnimi in antiproliferativnimi signali v žilni steni. To povzroči zmanjšanje proliferacije in povečano apoptozo žilnih celic, zavira remodeliranje in izboljša hemodinamiko ter posledično tudi funkcijo desnega prekata (6-9). V randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah faze 2 in 3 je dodatek sotatercepta k standardni terapiji (antagonisti endotelinskih receptorjev, zaviralci PDE-5, prostaciklini) pri odraslih s PAH skupine 1 (WHO funkcijski razred II–IV) pomembno izboljšal telesno zmogljivost, hemodinamiko, NT-proBNP, funkcijski razred in predvsem zmanjšal tveganje za klinično poslabšanje, hospitalizacijo, transplantacijo ali smrt (7, 10). Največji učinek je bil dokazan celo pri bolnikih z napredovalo PAH in visokim tveganjem za smrt, ki so že prejeli največjo tolerirano kombinirano terapijo; pri teh je sotatercept zmanjšal tveganje za smrt, transplantacijo ali hospitalizacijo za več kot 75 % v primerjavi s placebom, kar je privedlo do predčasne prekinitve študije zaradi učinkovitosti (10). Trenutno je sotatercept indiciran za odrasle bolnike s simptomatsko PAH (WHO funkcijski razred II, III), ki kljub optimalni kombinirani terapiji ne dosegajo nizkega tveganja za prezgodnjo smrt (2, 10).

Nekaj izkušenj z uporabo sotatercepta pri najbolj ogroženih bolnikih imamo tudi na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije v sklopu sočutne uporabe zdravil in rezultati so spodbudni. Z uvedbo sotatercepta smo pričeli v juliju 2024 v sklopu sočutne uporabe. Doslej smo zdravilo uvedli 12 bolnikom. Večinoma je šlo za bolnike iz skupine idiopatske PAH in PAH povezane s sistemsko sklerozo. Bolniki so pripadali WHO razredu III in II, in so imeli tretirno terapijo (večinoma vključno s parenteralnimi analogi prostaciklinov), šlo je za najbolj ogrožene bolnike. 2 bolnika sta v obdobju opazovanja umrla, en bolnik je opustil zdravljenje zaradi socialnih okoliščin, 2 bolnika pa sta bila uspešno zdravljeni s transplantacijo pljuč. Pri bolnikih smo opazili upad proBNP, ugodnejše rezultate 6 minutnih testov hoje, upad srednjega tlaka v pljučni arteriji, porast minutnega volumna srca in izboljšanje funkcije desnega prekata. Zdravilo je imelo dober varnostni profil, od stranskih učinkov smo opazili epistakse, porast hemoglobina in hemoptize. Trenutno 8 bolnikov redno prejema zdravilo v 3 tedenskih razmikih v obliki podkožne injekcije.

Do danes še ni nobenih smernic, ki bi podpirale uvedbo sotatercepta pri bolnikih z zgodnjo ali blago PAH. Pa vendar obstaja pa zanimanje za širšo uporabo sotatercepta zaradi mehanizma njegovega delovanja

predvsem v smislu reverzne remodelacije. Študija HYPERION je vključila bolnike s PAH, ki so imeli diagnozo PAH postavljeno pred manj kot enim letom in so pripadali skupini z zmernim ali visokim tveganjem za smrt. Sotatercept, dodan večtirni PAH specifični terapiji je pomembno izboljšal tveganje za poslabšanje bolezni. Potrebne so še dodatne študije pri populaciji manj ogroženih bolnikov, zgodnejši uvedbi in podaljšani čas opazovanja bolnikov ter seveda vključitev novega zdravila v nove algoritme zdravljenja prihajajočih novih smernic (2, 10, 11).

PODPORNA TERAPIJA

Pri zdravljenju PAH s specifičnimi zdravili seveda ne smemo pozabiti na vso podporno terapijo, prehransko svetovanje, rehabilitacijo in telesno aktivnost bolnikov. Bolnikom predpisujemo diuretike, spironolakton, prehranske dodatke za zmanjšanje prehranske ogroženosti in sarkopenije ter uvajamo zdravljenje s tekočim kisikom na domu. Če bolezen kljub vsem podpornim merilom in maksimalni štirinirni specifični terapiji napreduje, prihaja v poštev presoja o zdravljenju s transplantacijo pljuč, seveda, če je bolnik zanjo primeren kandidat (glede na starost, komorbidnosti, prehranski status) (2).

ZAKLJUČEK

PAH je redka, neozdravljiva bolezen z izjemno slabo prognozo pri kateri je ključna zgodnja prepoznavna in uvedba kombinacijske vazodilatatorne terapije. V Sloveniji je po novem na voljo tudi možnost zdravljenja zdravilom, **ki prvič neposredno zavira patološko proliferacijo in remodeliranje žil**, kar pomeni pomemben premik k dejanskemu spreminjanju naravnega poteka bolezni in izboljšanju prognoze. Ne pričakujemo, da bo PAH postala ozdravljiva bolezen, vendar pa bomo z zgodnjo uporabo večtirne terapije vključno s sotaterceptom pomembno spremenili potek bolezni in pogosto oddložili ali pa celo pozabili na potrebo po zdravljenju teh bolnikov s transplantacijo pljuč.

REFERENCE

1. Delcroix M, Spaas K, Quarck R. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostacyclin therapy. *Eur Respir Rev.* 2009 Dec;18(114):253-9.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. "2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)". *European Heart Journal* 2016; 37 (1): 67–119.
3. Hoeper MM, Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J.* 2019; 53(3).
4. Mlakar P, Lestan Urban D, Salobir B. Vloga desnostranske srčne kateterizacije pri obravnavi bolnikov s pljučno hipertenzijo – pregled tematike in prikaz izkušenj Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. *Zdrav Vestn.* 2022;91:1–12.
5. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 2021;385(25):2361-2376.
6. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 2023; 388(16): 1478-1490.
7. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 2021;384(13):1204-1215.
8. Madonna R, Ghelardoni S. Sotatercept: A Crosstalk Between Pathways and Activities in the Pulmonary Circulation and Blood. *International Journal of Molecular Sciences.* 2025;26(10):4851.
9. Sitbon O, Boucly A, Weatherald J, Antigny F, Guignabert C, Jevnikar M, et al. Drugs Targeting Novel Pathways in Pulmonary Arterial Hypertension. *The European Respiratory Journal.* 2025;2401830.

10. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *The New England Journal of Medicine*. 2025; 392(20): 1987-2000.
11. McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, et. al; HYPERION Trial Investigators. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. *N Engl J Med*. 2025 Oct 23;393(16):1599-1611.

MOTEN VZOREC DIHANJA

Mihaela Zidarn. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; Objem zdravja.

Dispneja, stiskanje v prsih ali v grlu kašelj, glasno dihanje so pogosti simptomi bolezni dihal. Mnogi bolniki imajo trajno te simptome kljub odsotnosti jasnega razloga ali pa simptomi vztrajajo, čeprav je najbolj jasen razlog ustrezno zdravljen. Dva glavna razloga za takšne težave sta inducibilna laringealna obstrukcija in moten vzorec dihanja angleško Breathing pattern disorder (BPD). Za BPD se uporablja tudi izraz disfunkcionalno dihanje. Ocenjujejo, da je BPD prisoten pri do 50% bolnikov s hudo astmo. Glede na priporočila za obravnavo bolnikov s težko astmo, naj bo obravnava te motnje del celostne ocene bolnika s težko astmo. Manj pogosto se na to motnjo pomisli pri bolnikih na začetku bolezni, ob postavitvi diagnoze astme. Pri ne-hudi astmi naj bi bil BPD prisoten celo pri do 80% bolnikov. Posledica disfunkcionalnega vzorca dihanja je občutek dispneje. Če pri obravnavi bolnikov z astmo ne upoštevamo tudi tega vidika bolezni, ugotovimo neurejeno bolezen in povišamo stopnjo farmakoterapije ali celo predpišemo sistemski steroid. Kadar je pomemben vzrok neurejene astme disfunkcionalen vzorec dihanja, s poviševanjem farmakoterapije ne dosežemo izboljšanja.

Prepoznavanje disfunkcionalnega dihanja se začne pri anamnezi. Značilni simptomi so: občutek, da bolnik ne more vdihniti do konca, občutek blokade, potreba po globokem vdihu, pogosto zehanje, bolečina v prsnem košu, razbijanje srca. Posledica hiperventilacije so lahko omotica in motnje vida. Že med pogovorom z bolnikom lahko opazimo pogoste globoke vdihe in vdihe s prevladujočim premikom prsnega koša. Normalno dihanje zdrave osebe poteka predvsem z gibanjem prepone in posledičnim gibanjem trebuha. Na motnje v vzorcu dihanja pomislimo tudi, kadar bolnik z astmo navaja veliko težav, z vprašalnikom o oceni urejenosti astme ugotovimo neurejeno astmo, ob tem pa z meritvami pljučne funkcije ne izmerimo pomembnih odstopov. V diagnostiki nam je lahko v pomoč Nijmegen vprašalnik in standardizirana ocena dihalnega vzorca. Za zdaj še nimamo na voljo validiranih prevodov teh orodij. Najbolj prepoznana oblika motenega vzorca dihanja je hiperventilacija, v literaturi opisujejo še predominantno torakalno dihanje, forsiran abdominalni izdih, torakoabdominalno asinhronijo. Motnje se lahko prepletajo.

Pri obravnavi bolnikov lahko koristi že razlaga. Koristno je, če se bolnik nauči razlikovati med dispnejo, ki je posledica neustreznega vzorca dihanja od poslabšanja astme, ki je posledica vnetja dihalne poti in bronhokonstrikcije. Čeprav se pogosto oba mehanizma prepletata. Dispneja je že po definiciji neprijeten občutek. Kadar dispneja sproži strah, pride do hiperventilacije, kar še poveča zaznavanje strahu, hiperventilacijo in dispnejo. Največ koristi lahko pričakujemo od obravnave pri respiratornem fizioterapevtu, ki je usposobljen za obravnavo te patologije. Pogosto bi bolniki ob tem potrebovali tudi psihoterapevtsko podporo. Kadar prevladuje inducibilna obstrukcija grla, je ključna obravnava pri govornem terapevtu. Ker za večino bolnikov z astmo to ni na voljo, so na Univerzi v Southamptnu razvili spletni program za podporo imenovan »Breathing freely«, ki bo predvidoma na voljo tudi v slovenskem prevodu in se lahko uporablja tudi na primarnem in sekundarnem nivoju obravnave.

Pri BPD je pogosto prisotna tudi bolezen nosu. Zdravljenje nosu lahko izboljša prehodnost nosu in popravi BPD. Dobra tehnika jemanja inhalacijske terapije lahko zmanjša draženje grla in s tem posledično proženje obstrukcije v grlu. Dobro zdravljenje astme zmanjša dispnejo, ki lahko sproži anksioznost.

REFERENCE:

1. Ludlow S, Daly R, Elsey L, et al. Multidisciplinary management of inducible laryngeal obstruction and breathing pattern disorder. *Breathe* 2023; 19: 230088 [DOI: 10.1183/20734735.0088-2023].
2. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Georgoudis G, et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire – NQ. *J Asthma* 2014; 51: 839–846.
3. Todd S, Walstead ES, Grillo L, et al. Novel assessment tool to detect breathing pattern disorder in patients with refractory asthma. *Respirology* 2017; 23: 284–290.
4. Bruton A, Lee A, Yardley L, Raftery J, Arden-Close E, Kirby S, Zhu S, Thiruvethiyur M, Webley F, Taylor L, Gibson D, Yao G, Stafford-Watson M, Versnel J, Moore M, George S, Little P, Djukanovic R, Price D, Pavord ID, Holgate ST, Thomas M. Physiotherapy breathing retraining for asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Jan;6(1):19-28. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30474-5. Epub 2017 Dec 14.

PRILOGA

Orodje za ocenjevanje dihalnega vzorca Brompton (BPAT)

(The Brompton Breathing Pattern Assessment Tool)

Ocena dihanja v mirovanju: Bolnik naj miruje (sedi pri miru vsaj 5 minut pred ocenjevanjem), udobno sedeč z naslonjenim hrbtom. Frekvenco dihanja in dihalni vzorec opazujte eno minuto. Značilnosti dihanja ocenite v spodnji tabeli.

Tabela 1. The Brompton Breathing Pattern Assessment Tool. **Rezultat BPAT ≥ 4** ustreza občutljivosti **0,92** in specifičnosti **0,75** za diagnozo BPD

Komponenta ocenjevanja	0	1	2
Premikanje trebuha ali zgornjega dela prsnega koša	Trebušno (Na ravni diafragme in nižje)	Kombinirano (Premikanje v zgornjem delu prsnega koša in trebuhu)	Apikalno/Vrhovi pljuč (Zgornji del prsnega koša se dviguje in spušča z vsakim vdihom)
Inspiratorni (vdihi) pretok	Neslišno	Slišno (Slišen vdih skozi nos ali usta, vključuje piskanje)	Glasno
Ekspiratorni (izdihi) pretok	Neslišno	Slišno (Slišen izdih skozi nos ali usta, vključuje piskanje)	Glasno
Kanal vdiha in izdiha	Nos (Usta zaprta ves čas ocenjevanja)	Nos in usta (Nekaj vdihov skozi nos, nekaj skozi usta)	Usta (Dihanje z odprtimi usta ves čas)
Lakota po zraku (Zehanje, vzdihovanje ali globok vdih, globlji od normalnih pljučnih vdihov)	Nobenh	Enkrat na minuto	Dvakrat ali večkrat na minuto
Frekvenca dihanja (RR) (Vpišite skupno RR:)	12 ali manj	13–25	25+
Ritem (Ali so vdihi enakomerno razporejeni, redni in ritmični?)	Ritmično	Neredno/Nestanovitno	
Rezultat za vsako kategorijo	0	1	2
SKUPNI SEŠTEVEK (0–14)			

V raziskavi je analiza pokazala, da **rezultat BPAT ≥ 4** ustreza občutljivosti **0,92** in specifičnosti **0,75** za diagnozo BPD

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z DISFUNKCIONALNIM DIHANJEM

Maja Šereg Bahar. Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za ORL in CFK; Medicinska fakulteta v Ljubljani, Univerza v Ljubljani

Disfunkcionalno dihanje – disfunkcija glasilk (vocal cord dysfunction - VCD) ali paradoksalno gibanje glasilk (paradoxical vocal fold movement - PVFM) je neprimerno gibanje glasilk. Addukcija glasilk se pojavi med vdihom, kar povzroči dispnejo in inspiratorni ter včasih ekspiratorni stridor ter akutno obstrukcijo zgornjih dihalnih poti. Gre za funkcionalno motnjo, ki je pomemben posnemovalec astme, vodi do nepotrebne, velike uporabe zdravil in uporabe visokih odmerkov kortikosteroidov.

VCD je pomembna diferencialna diagnoza astme, ki je pogosto neprepoznana. Sočasna disfunkcija glasilk in astma se sicer pojavljata pri velikem številu bolnikov, do 50 %. VCD je benigna in samoomejujoča motnja ter nima dolgoročnih posledic. Pravilna diagnoza je pomembna zaradi ustreznega zdravljenja.

Etiologija VCD je večfaktorska. VCD je funkcionalna motnja. Bistvena patofiziologija je hiperfunkcionalni laringealni refleks, ki je sicer v normalnih mejah nujen za zaščito spodnjih dihalnih poti. Občutljivost senzoričnih receptorjev grla je tu povečana, odziv zapiranja glotisa in refleksa kašlja na več sprožilcev je okrepljen. Neposredna stimulacija senzoričnih živčnih končičev v zgornjih ali spodnjih dihalih in hiperventilacija lahko prav tako povzročita zoženje glotisa zaradi laringealne hiperreaktivnosti. Lahko je prisotna začetna vnetna poškodba sluznice, ki povzroči laringealno hiperreaktivnost, ki je lahko kratkotrajno ali dolgotrajno. Nadaljnji dražljaji (psihološki stres ali hladen zrak in dražilne snovi) sprožijo lokalne reflekse, ki povzročajo zoženje dihalnih poti. Čeprav etiologija te bolezni še vedno ni povsem jasna, mnogi podpirajo teorijo, da ima VCD psihološko osnovo.

Specifični sprožilci niso vedno znani, ker se epizode VCD hitro začnejo in končajo. Sprožilci VCD so razvrščeni v tri skupine: dražljivci, psihološki in čustveni dejavniki ter dejavniki fizičnega napora. Sprva ima en bolnik en sam sprožilec, nato pa se razvije več sprožilcev, ki so bili prej benigni. Sprožilci so lahko okužba zgornjih dihal, poklicna izpostavljenost, govorjenje, smeh, petje, refluks kisline, kašelj, različna hrana, telesni napor, vadba, postnazalni izcedek, vremenske spremembe, čustveni stresorji, vonjave, močne dišave in drugi sprožilci v zraku ter klor pri plavalcih.

Klinična slika je zelo raznolika, od brez simptomov do blage dispneje in akutne dihalne stiske, ki lahko posnema astmatični napad. Epizode VCD se pogosto začnejo in končajo nenadoma. Bolniki niso hipoksični in imajo normalno raven zavesti. Simptomi so periodični in se ne odzivajo na zdravila za astmo. Izboljšan nadzor VCD lahko zmanjša uporabo zdravil za astmo.

Diagnoza se postavi na podlagi skrbne anamneze, fizičnega pregleda – laringoskopije in testiranja pljučne funkcije. Slikovne preiskave nimajo nobene vloge pri ocenjevanju VCD. Skrbna anamneza je zelo pomembna. Sumničavi moramo biti pri bolnikih z astmo podobnimi simptomi, ki se ne odzivajo na bronhodilatatorje ali kortikosteroide, nimajo nočnih simptomov in imajo več težav z vdihom kot izdihom. Inhalatorji za astmo lahko celo sprožijo ali poslabšajo simptome. Simptome pri bolnikih z VCD povzročijo stres, čustveni dejavniki ali tesnoba.

Somatski status pri bolnikih z VCD je normalen, če nimajo akutnega napada. Med napadom lahko ugotovimo visokofrekvenčno piskanje, stridor, tahipnejo, hripavost, disfonijo, kašelj in dihalno stisko. Bolnik ima normalno nasičenost s kisikom. Laringoskopija je zlati standard za diagnozo VCD. Neposredno vizualizacijo glasilk s fleksibilno, transnazalno optično laringoskopijo je treba opraviti, ko ima bolnik simptome. Vidna je

popolna addukcija glasilk med vdihom in nastanek majhne posteriorne glotalne špranje med izdihom. Pri asimptomatskih bolnikih lahko simptome izzovemo z globokim dihanjem, hladnim zrakom, fonacijo, forsiranim izdihom in vadbo. Bolniki z VCD pogosto kažejo neprimerno gibanje glasilk med vdihom ali izdihom, če se laringoskopija izvede takoj po bronhoprovokacijskem izzivu z metaholinom. Zato je idealno, da se laringoskopija izvede po bronhoprovokacijskem izzivu z metaholinom. Pred pregledom se moramo izogibati benzodiazepinom in lidokainu. Negativna laringoskopija pri asimptomatskem bolniku ne izključuje VCD.

Transnazalna fleksibilna laringoskopija in pregled grla se lahko izvajata med vadbo, od začetka do maksimalne vadbe – test kontinuirane laringoskopije (CLE). Uporabi se lahko katera koli oblika telesne vadbe, tek ali kolesarjenje na sobnih kolesih, ki izzovejo simptome. Fleksibilen laringoskop je pritrjen na glavo s čelado. Konica laringoskopa se vstavi skozi nos nad grlo, kar omogoča vizualizacijo supraglotičnih in glotičnih struktur v času med vadbo. Med testiranjem se merijo kardiopulmonalni parametri. Z EILO povezane ugotovitve pri laringoskopiji vključujejo zoženje glasilk, zoženje supraglotisa, obstrukcijo in/ali kolaps supraglotičnih struktur. CLE je test izbire za EILO – excercise induced laryngeal obstruction.

Pravilna diagnoza je bistvenega pomena za pravilno zdravljenje. Bolniku je treba pojasniti, da je stanje benigno in da izzveni samo od sebe. Pristop k zdravljenju je multidisciplinaren. Pri zdravljenju sodelujejo osebni zdravnik, pulmolog, alergolog, ORL zdravnik, gastroenterolog, nevrolog, psihiater in psiholog, logoped in športni trener ter fizioterapevt. Učinkovito dolgoročno zdravljenje zahteva psihosocialno podporo, logopedsko terapijo in biofeedback.

Logopedška oz fizioterapevtska terapija je temelj zdravljenja. Bolnike se pouči o patofiziologiji VCD in izogibanju določenega vedenja (kašelj in odkašljevanje). Izobraževanje pacienta je ključni del zdravljenja. Vadi se različne tehnike dihanja – tehnike hitrega sproščanja in različne maneuvre.

Za hitro lajšanje simptomov se lahko uporabijo različni maneври. Pogosto jih je treba ponavljati, da se zagotovi, da se bolnik lahko samodejno odzove, ko se pojavijo akutni simptomi (5 ponovitev 20-krat na dan). Fonacija mehkega zvoka "s" med izdihom je uspešna za preusmeritev pozornosti z vdiha in dajanje slušnih povratnih informacij o gibanju zraka. Kašelj in vohanje sta prav tako sproščajoča maneवra. Vohanje zmanjša turbulenco zraka in premakne najožji del iz grla v nos. Med pogoste dihalne tehnike spadajo vdih skozi nos in izdih skozi priprta usta in dihanje skozi slamico velikega premera. Te tehnike so zasnovane tako, da prekinejo nepravilen dihalni vzorec ali krč in omogočijo, da se znani nevrološki signali ponovno vključijo in sprostijo glasilke.

Pri EILO se pojavi addukcija glasilk in/ali inspiratorni prolaps supraglotičnih struktur med visokointenzivno vadbo. Čeprav je respiratorni retrening primarna terapija EILO, mnogi bolniki poročajo o vztrajanju simptomov kljub ustreznemu izvajanju terapevtskih tehnik. EILOBI (EILO bifazne) inspiratorne dihalne tehnike so nove dihalne tehnike za EILO terapijo. Bolnike spodbujamo k vadbi dvofaznega inspiratornega dihanja: od visokega inspiratornega upora, ki se nato hitro spremeni v dihanje z nizkim uporom. Fazi vdiha z visokim uporom (varianeta z zobmi - vdih skozi zobe, trdno prislunjene ob spodnjo ustnico, varianeta z ustnicami - vdih skozi stisnjene ustnice) sledi faza vdiha z nizkim uporom - vdih skozi široko odprta usta. Tako se doseže optimizacija glotične odprtine z maneवri, ki jih je mogoče izvajati med visokointenzivno vadbo.

Zdravljenje EILO pri športnikih in drugih bolnikih z VCD je možno tudi z napravami za trening inspiratornih mišic. Bolniki lahko uporabljajo naprave z uporom pri pretoku zraka. Inspiratorni ventil poveča upor pri vdihu in zmanjša hitrost vdiha zraka, posledično je manj turbulence in manj stimulacije glasilk. Psihoterapija ostaja pomemben način zdravljenja bolnikov z VCD. Pri VCD se uporablja veliko oblik psihoterapije, ki

vključujejo sprostitveno terapijo za lajšanje stiske, povezane s simptomi, prepoznavanje stresorjev, razvoj novih strategij spoprijemanja s stresorji, družinsko terapijo in vedenjsko kognitivno terapijo. Hipnoza in samohipnoza povzročata sprostitvev. Biofeedback se lahko uporablja v povezavi s psihoterapijo za zdravljenje bolnikov. Kirurško zdravljenje – supraglotoplastika se uporablja le v refraktornih primerih. Pri izbranih bolnikih daje dobre rezultate. Kirurško zdravljenje EILO je varna in učinkovita možnost za posameznike z zmerno do hudo supraglotično EILO, pri katerih začetno konzervativno zdravljenje ni bilo uspešno. Injekcija botulinskega toksina v grlo se redko uporablja pri zdravljenju VCD. Doseže se kemična denervacija in paraliza, glasilke so v odprtem položaju. Uporablja se le v hudih primerih refraktorne VCD, ki se ne odzivajo na konvencionalno zdravljenje, in pri bolnikih z refraktornimi simptomi dispneje po ustrezni medicinski terapiji in protokolih za respiratorno prekvalifikacijo.

Pri bolnikih s perzistentnimi simptomi lahko blagi sedativi olajšajo obvladovanje VCD. Benzodiazepini so učinkoviti pri odpravljanju akutnih simptomov in lajšanju tesnobe. Pred dajanjem tega zdravila moramo potrditi normalno nasičenost s kisikom in izključiti hiperkapnijo. Nevromodulatorno zdravljenje, kot je gabapentin, je pri nekaterih bolnikih uspešno. Zdravljenje GERB je smiselno pri tistih bolnikih, pri katerih je dokazan refluks.

LITERATURA

1. Leong P, Gibson PG, Vertigan AE, Hew M, McDonald VM, Bardi PG. Vocal cord dysfunction/inducible laryngeal obstruction-2022 Melbourne Roundtable Report. *Respirology*. 2023 Jul;28(7):615-626.
2. Centeno-Saenz GI, Patel RR, Mickleborough T. Exercise-Induced Laryngeal Obstruction History, Mechanisms, and Diagnostics Across the Globe. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2025 Feb;45(1):13-28.
3. Famokunwa B, Sandhu G, Hull JH. Surgical intervention for exercise-induced laryngeal obstruction: A UK perspective. *Laryngoscope*. 2020 Nov;130(11):E667-E673.
4. Hull JH, Godbout K, Boulet LP. Exercise-Associated Dyspnea and Stridor: Thinking Beyond Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jul-Aug;8(7):2202-2208.
5. Irewall T, Bäcklund C, Nordang L, et al. High Prevalence of Exercise-induced Laryngeal Obstruction in a Cohort of Elite Cross-country Skiers. *Med Sci Sports Exerc*. 2021 Jun 1;53(6):1134-1141.
6. Le Blanc RA, Aalto D, Jeffery CC. Visual biofeedback for paradoxical vocal fold motion. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Feb 18;50(1):13.
7. Malaty J, Wu V. Vocal Cord Dysfunction: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2021 Nov 1;104(5):471-475.
8. Sayad E, Das S. Exercise Induced Laryngeal Obstruction. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32310608
9. Vance D, Heyd C, Pier M, et al. Paradoxical Vocal Fold Movement: A Retrospective Analysis. *J Voice*. 2021 Nov;35(6):927-929.
10. Walsted ES, Famokunwa B, Andersen L, et al. Characteristics and impact of exercise-induced laryngeal obstruction: an international perspective. *ERJ Open Res*. 2021 Jun 28;7(2):00195-2021.

PRESADITEV PLJUČ – KJE SMO PO 7 LETIH

Matevž Harlander. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Presaditev pljuč je danes uveljavljen način zdravljenja za izbrane bolnike z napredujočo pljučno boleznijo. Bolnikom podaljša preživetje in izboljša kvaliteto življenja. V primerjavi z ostalimi presaditvami solidnih organov je presaditev pljuč najbolj kompleksna, zlasti v zgodnjem po-operativnem obdobju. Visoke kadrovske in logistične zahteve ter redkost posega so bili razlog, da smo bolnike na to obliko zdravljenja pošiljali v tujino. Med letom 1997 in 2018 so tako na AKH Dunaj opravili za slovenske bolnike 72 presaditev pljuč. V tem obdobju smo pridobili znanje o posebnostih obravnave teh bolnikov, sam postopek pa je postal veliko bolj standarden. 15.9.2018 smo tako opravili prvo presaditev v UKC Ljubljana, kar je bil pričetek delujočega transplantacijskega programa. Vsi bolniki so vključeni v register bolnikov, kar omogoča redne analize programa in njegovih rezultatov.

IZBIRA PREJEMNIKOV ZA PRESADITEV PLJUČ

Bolnike so za prvo presaditev najpogosteje napotili iz UKPA Golnik (27, 33,5 %), UKC Ljubljana (25, 31,3 %), UKC Maribor (9, 11,3 %) in neposredno iz zunajbolnišničnih ambulant (7, 8,8 %). Bolniki so vstopali bodisi preko transplantacijskega konzilija, na katerem smo v tem obdobju obravnavali 203 bolnike, bodisi so bili neposredno napoteni z napotnico (ni podatka o številu).

Pri ocenjevanju primernosti bolnikov za presaditev pljuč poskušamo ocenjevati bolnikovo pričakovano preživetje brez presaditve, sposobnost za preživetje operativnega posega in po-operativnega zdravljenja in pričakovano preživetje v primeru uspešne presaditve. (1) Pomembno vprašanje je tudi starost, saj tveganje za zaplete s starostjo narašča. Dolgo časa se je kot (orientacijsko) zgornjo mejo uporabljalo starost 65 let. V centrih z izkušnjami z dobro izbiro kandidatov starejših od 65 let enoletno preživetje ni pomembno drugačno kot pri mlajših bolnikih, je pa krajše 5-letno preživetje.(2) V nekaterih centrih starejši do 65 let predstavljajo celo 30 – 50 % vseh prejemnikov.

V tabelah 1 in 2 so navedeni kriteriji za napotitev na presaditev pljuč.

Tabela 1: kriteriji za napotitev bolnika s kronično obstruktivno boleznijo pljuč na presaditev.

Napotitev v transplantacijsko ambulanto za oceno	Uvrstitev na listo
BODE 5-6 + poslabšanja / znaki pljučne hipertenzije / FEV1 < 25 %	BODE 7-10
Slabšanje klinične slike napredovale KOPB	FEV1 < 20 %
Slaba kvaliteta življenja (bolnikova ocena)	Tri ali več huda poslabšanja v zadnjem letu
Izpolnjuje kriterije za uvrstitev na listo	Hudo poslabšanje s hiperkapnijo
	Zmerna / huda pljučna hipertenzija

Tabela 2: kriteriji za napotitev bolnika s pljučno fibrozo na presaditev.

Napotitev v transplantacijsko ambulantno za oceno	Uvrstitev na listo
CT ali histološki vzorec običajne intersticijske pljučnice (UIP) FVC < 80 % ali DLco < 40% V zadnjih 2 letih upad FVC > 10 %, DLco > 15 % ali FVC > 5 % + radiološko poslabšanje Uvedba TZKD Progres intersticijske bolezni pljuč povezane s sistemsko vezivno- tkivno boleznijo, kljub zdravljenju Izpolnjuje kriterije za uvrstitev na listo	V zadnjih 6 mesecih upad FVC > 10% ali DLco >10 ali FVC > 5 % + radiološko poslabšanje Desaturacija pod 88 % na 6-minutnem testu hoje, upad več kot 50 m na 6-minutnem testu hoje v zadnjih 6 mesecih Pljučna hipertenzija (desnostranska katetrizacija) Hospitalizacija zaradi dihalnega popuščanja / pnevmotoraksa / akutnega poslabšanja

IZHODI PRESADITEV UKC LJUBLJANA

Med 15.9.2018 in 14.10.2025 smo v UKC Ljubljana opravili 83 presaditev pljuč pri 81 bolnikih (1 ponovna presaditev pri bolnici s prvo presaditvijo v AKH Dunaj), kar za celo obdobje znese okoli 5,9 presaditev na milijon prebivalcev na leto. Nadaljnja analiza se nanaša na prve presaditve (n = 80).

Mediana časa čakanja za redno presaditev je bila 109 dni (IQR 25-75: 40 – 242), za nujno presaditev pa 12 dni (IQR 25-75: 6 – 20).

Mediana starost bolnikov je bila 59,5 let (IQR 25-75: 53,5 – 63,5), žensk je bilo 30 (37,5 %). Indikacije so presaditev so našteje v tabeli 3.

Tabela 3: indikacije za presaditev

Bolezen	število	%
Kronična obstruktivna pljučna bolezen	27	33,8
Pljučne fibroze	22	27,6
Pljučna arterijska hipertenzija	7	8,8
Cistična fibroza	6	7,5
Covid-19	5	6,3
Pomanjkanje alfa-1 antitripsina	4	5,0
Bronhiektazije	4	5,0
Bronhiolitis	2	2,5
Sarkoidoza	2	2,5
Limfangioleiomiomatoza	1	1,3

Nujnih presaditev je bilo 18 (22,5 %), od tega 3 (3,8 % vseh) na visokem pretoku kisika, 4 (5,0 % vseh) mehansko ventilirani in 11 (13,8 % vseh) na ECMO.

Enoletno preživetje bolnikov je bil 83,1 %, triletno 78,4 % in petletno 67,7 %. Pomembnih razlik v preživetju med bolniki z nujno ali redno presaditvijo ni bilo.

ZAKLJUČKI

V Sloveniji smo od pričetka programa presaditev pljuč opravili v povprečju 5,9 presaditev na milijon prebivalcev na leto, kar nas po uspešnosti uvršča nekje v sredino evropskih držav. Hkrati to pomeni, da imamo prostor za izboljšave pri identifikaciji primernih prejemnikov. Podatki iz tujine namreč kažejo, da je prepoznavnost ustreznih bolnikov pogosto nizka.⁽³⁾ Število napotenih bolnikov ni bilo majhno, vendar je le manjši del nato dejansko tudi imel presaditev (deleža zaradi pomanjkljivih podatkov ne moremo natančno oceniti), kar je skladno tudi z izkušnjami iz drugih centrov.⁽⁴⁾ Dobra izbira prejemnikov pomembno vpliva na izhode zdravljenja s presaditvijo pljuč,⁽⁵⁾ čemur bomo v bodoče namenjali dodatno pozornost. Enoletno preživetje bolnikov presajenih v opazovanem obdobju je bilo 83,1 %, medtem ko večina centrov poroča, da je med 85 in 90 %⁽⁶⁾, medtem ko je petletno preživetje v okviru pričakovanega.

Med indikacijami za presaditev pljuč sta bili najpogostejši kronična obstruktivna pljučna bolezen in pljučna fibroza, kar je skladno s pričakovanim.⁽⁶⁾ Glede na izrazit upad napotitev bolnikov s cistično fibrozo se odpira dodaten prostor za zdravljenje teh skupin bolnikov.

Presaditev pljuč torej ostaja dostopna metoda zdravljenja za bolnike v Sloveniji. Da tako ostane in se še izboljša, je ključno dobro sodelovanje napotnih zdravnikov (pulmologov) in transplantacijskega centra.

LITERATURA

1. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the ISHLT. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2021;40(11):1349–79.
2. Shacker M, Keogan A, Wang L, Biswas Roy S, Arjuna A, Walia R, et al. Lung Transplantation in the Elderly: Is Age a Contraindication? *Ann Thorac Surg*. 2025 June 19;S0003-4975(25)00536-3.
3. Deri O, Ovadia D, Huszti E, Peled M, Saute M, Hod T, et al. Referral rates and barriers to lung transplantation based on pulmonary function criteria in interstitial lung diseases: a retrospective cohort study. *Ther Adv Respir Dis*. 2024 Nov 1;18:17534666231221750.
4. Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *European Respiratory Journal*. 2003 Nov 1;22(5):845–52.
5. Yeo HJ, Noh D, Son E, Kwon S, Cho WH. Machine Learning for 1-Year Mortality Prediction in Lung Transplant Recipients: ISHLT Registry. *Transpl Int*. 2025 June 26;38:14121.
6. Harlander M, Lestan D, Turel M, Drnovšek Globokar M, Mušič EŠ, Pirc D, et al. Presaditev pljuč v Sloveniji – izkušnje prvih treh let. *ZdravVestn*. 2022 Sept 29;1–7.

VLOGA IMPULZNE OSCILOMETRIJE (IOS) PRI SPREMLJANJU BOLNIKOV S PRESAJENIMI PLJUČI

Frosina Ilovski, Matevž Harlander.

KRATKA ZGODOVINA

Prva uspešna poskusna presaditev pljuč je bila opravljena leta 1963, ko je kirurg James Hardy v Mississippiju presadil pljuča 58-letnemu zaporniku z napredujočim karcinomom levega glavnega bronha in ponavljajočimi se pljučnicami. Bolnik je po posegu preživel 18 dni, kar je glede na takratne razmere predstavljalo pomemben mejnik. V naslednjih dveh desetletjih je bilo opravljenih 37 presaditev pljuč, vendar nobena ni omogočila dolgoročnega preživetja. Prva unilateralna presaditev pljuč z dolgoročnim preživetjem je bila izvedena leta 1983 v Torontu pod vodstvom J. Cooperja. Prejemnik, 58-letni bolnik s pljučno fibrozo, je po operaciji preživel štiri leta. Uspeh posega je bil v veliki meri posledica uvedbe kalcineurinskih inhibitorjev, ki so pomembno izboljšali nadzor nad zavrnitvenimi reakcijami. Leta 1986 je bila nato izvedena tudi prva obojestranska presaditev pljuč z dolgoročnim preživetjem, kar je dokončno utrdilo presaditev pljuč kot terapevtsko možnost pri izbranih bolnikih z napredujočimi pljučnimi boleznimi (1). V Sloveniji je bila prva presaditev pljuč opravljena leta 2003, ponovni zagon transplantacijskega programa pa se je zgodil leta 2018.

UVOD

Presaditev pljuč je namenjena bolnikom z napredujočimi pljučnimi boleznimi, pri katerih so izčrpane standardne terapevtske možnosti. Zanj se odločamo pri bolnikih, ki imajo zaradi končnega stadija kronične pljučne bolezni izrazito zmanjšano kvaliteto življenja in pričakovano dvoletno preživetje manjše od 50%. Najpogostejše indikacije vključujejo idiopatsko pljučno fibrozo, kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB), cistično fibrozo, pljučno hipertenzijo, bronhiektazije, pomanjkanje alfa-1-antitripsina, limfangioleiomiomatozo (LAM) in sarkodozo (2).

Akutna in kronična zavrnitvena reakcija sta glavna zapleta, ki pomembno vplivata na preživetje bolnikov po presaditvi. Z namenom aktivnega iskanja zavrnitve je v prvem letu po presaditvi pljuč potrebno opravljati redne bronhoskopije z odvzemom transbronhialnih biopsij. Te bolnike je potrebno tudi dolgoročno spremljati, kar vključuje klinični pregled, laboratorijsko analizo krvi, slikovne preiskave in meritve pljučne funkcije. Pri zaznavi zavrnitvene reakcije si lahko pomagamo s spirometrijo, težava pa je, da FEV1 in FVC nista dovolj natančna za oceno prizadetosti malih dihalnih poti, ki so v sklopu zavrnitvene reakcije najprej prizadete.

Impulzna oscilometrija (IOS) je hitra, preprosta in zanesljiva metoda, ki omogoča oceno okvare malih dihalnih poti že preden jo lahko zaznamo s spirometrijo in bi zaradi svoje uporabne vrednosti lahko v prihodnje dopolnila standardni nabor preiskav za spremljanje bolnikov po presaditvi pljuč (3). S tem namenom smo v UKC Ljubljana od leta 2023 pri vseh bolnikih s presajenimi pljuči, pred rednimi bronhoskopijami, poleg spirometrije pričeli izvajati še IOS in pletizmografijo, ki predstavlja zlati standard za oceno malih dihalnih poti.

METODE

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko (0120-253/2022/3). Izvedena je bila med rednimi kontrolnimi pregledi v pulmološki ambulanti UKC Ljubljana med januarjem 2022 in majem 2025. Raziskavo smo razdelili v dva dela.

Prvi del presečna raziskava v kateri smo analizirali 76 bolnikov, ki so bili med letoma 2023 in 2024 ambulantno spremljani po presaditvi pljuč v UKC Ljubljana. Vključili smo bolnike, ki so med letoma 2000 in 2024 imeli opravljeno presaditev pljuč ter so ob ambulantnem pregledu opravili hkratne spirometrične in IOS meritve. Ocenjevali smo povezanost med spirometričnimi parametri (FEV_1 , FEF_{25-75}) in IOS kazalci (D5–20 %, X5, AX). Za statistično analizo smo uporabili Spearmanovo korelacijo in Mann-Whitneyjev U-test.

Drugi del je prospektivna opazovalna raziskava v kateri smo vključili 15 bolnikov, ki so bili med januarjem 2023 in avgustom 2025 po presaditvi pljuč eno leto spremljani na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo ter na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo, UKC Ljubljana. Analizirali smo rezultate impulzne oscilometrije, spirometrije in pletizmografije ter jih primerjali z značilnostmi darovalca organa. V analizo so bili vključeni samo bolniki, ki so opravili najmanj tri meritve v enotnem časovnem okviru po transplantaciji. Za oceno povezanosti med parametri smo uporabili Spearmanov koeficient korelacije.

REZULTATI

V presečni raziskavi so IOS parametri (AX, X5, D5–20 %) statistično značilno korelirali s spirometrijo (FEV_1 , FEF_{25-75}) in pletizmografijo (RV/TLC). IOS parametri so se spreminjali sorazmerno s stopnjo okvare malih dihalnih poti.

Parametri impulzne oscilometrije (AX, D5–20 % in X5) so se z napredovanjem sindroma obliterativnega bronhiolitisa izrazito slabšali: AX in D5–20 % naraščata, X5 pa postaja bolj negativna, kar odraža naraščajočo obstrukcijo malih dihalnih poti. Statistično značilni rezultati Mann-Whitney testa potrjujejo, da IOS parametri jasno ločijo bolnike brez BOS od tistih z napredovalo boleznijo.

V prospektivnem delu preiskave smo ugotovili, da je daljše trajanje mehanske ventilacije pri darovalcu negativno vplivalo na pljučno funkcijo prejemnika. Starost darovalca ni bila povezana s končnimi izidi, kar je skladno z obstoječo literaturo.

DISKUSIJA

IOS parametri, kot so AX, X5 in D5–20 %, so bili v raziskavi jasno povezani s spirometričnimi kazalci pljučne funkcije, kar pomeni, da se ob napredovanju BOS sorazmerno slabšajo. Višja pljučna kapaciteta (FEV_1 , FEF_{25-75}) je bila povezana z manjšim uporom in boljšo elastičnostjo dihalnih poti, kar potrjuje uporabnost IOS pri oceni malih dihalnih poti. Longitudinalna študija Crowhurst et al. je pokazala zmerno korelacijo med IOS in spirometrijo, vendar IOS samostojno ni napovedal razvoja BOS (4).

Korelacije med parametri impulzne oscilometrije, spirometrije in pletizmografije so statistično značilne, kar potrjuje prizadetost malih dihalnih poti tudi v zgodnjem obdobju po presaditvi pljuč. IOS parametri, zlasti D5–20 in X5, so se spreminjali vzporedno s spremembami spirometričnih kazalcev (FEV_1 , FEF_{25-75}), kar kaže na njihovo dopolnilno diagnostično vrednost (5).

Daljše trajanje mehanske ventilacije pri donorjih je bilo v več študijah povezano s slabšimi zgodnjimi spirometričnimi rezultati prejemnikov, kar odraža prehodno ventilatorno poškodbo pljuč. Dolgoročno trajanje ventilacije ni vplivalo na preživetje, kar potrjuje, da so zgodnji negativni učinki reverzibilni (6). Starost donorja ni bila statistično povezana s parametri pljučne funkcije, kar pomeni, da sama po sebi ne prispeva k okvari malih dihalnih poti po presaditvi (7).

Raziskava ima omejeno statistično moč zaradi majhnega vzorca. Zaradi kratkega časa opazovanja ni možno oceniti dolgoročnega preživetja ali dolgoročnih funkcijskih izidov. Poleg tega v literaturi ni večjih študij, ki bi omogočile primerjavo občutljivosti in specifičnosti različnih neinvazivnih metod spremljanja bolnikov po presaditvi pljuč.

ZAKLJUČEK

Presaditev pljuč predstavlja učinkovito možnost zdravljenja za bolnike z napredovalimi pljučnimi boleznimi. Kljub izboljšavam ostaja kronična disfunkcija presadka ključni dolgoročni izziv. IOS nudi dodatno diagnostično vrednost kot občutljiva metoda za zaznavanje zgodnjih sprememb. Rezultati raziskave potrjujejo povezanost IOS s spirometričnimi in pletizmografskimi meritvami ter podpirajo nadaljnjo uporabo IOS v klinični praksi. IOS je uporabna dopolnilna preiskava spremljanja bolnikov s presajenimi pljuči.

1. Dabak G, Şenbakkavacı Ö. History of Lung Transplantation. *Turk Thorac J.* 2016 Apr;17(2):71-75.
2. Ramos, K. J., & Lease, E. D. (2016). Recipient selection for lung transplantation. *American Thoracic Society.*
3. Cho, E., Wu, J. K., Birriel, D. C., Matelski, J., Nadj, R., DeHaas, E., Huang, Q., Yang, K., Xu, T., Cheung, A. B., Woo, L. N., Day, L., Cypel, M., Tikkanen, J., Ryan, C., & Chow, C.-W. (2020). Airway oscillometry detects spirometric-silent episodes of acute cellular rejection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(12), 1536–1544.
4. Crowhurst, T. D., Keating, D., Morrissey, E., Hyslop, S., Hopkins, P., Chambers, D. C., & Smith, J. A. (2024). Impulse oscillometry versus spirometry to detect bronchiolitis obliterans syndrome in bilateral lung transplant recipients: A prospective diagnostic study. *Transplantation*, 108(4), 1004–1014.
5. Parekh KR. Impulse Oscillometry for Lung Transplant: Is It Good Enough? *Transplantation*. 2024 Apr 1;108(4):843-844.
6. Hirji, A., Li, D., Kapasi, A., Weinkauff, J., Lien, D., & Halloran, K. (2019). Longer duration of donor ventilation does not impact long-term lung function after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(4), 381-389.
7. Ponte, C., Alkhatiri, O., Olland, A., & Falcoz, P.-E. (2023). Donors in lung transplantation: does age matter? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 37(1).

CEPLJENJE PROTI RSV: LUKSUZNA ZAŠČITA ZA PLJUČA?

Nina Grasselli Kmet¹, Matjaž Turel²

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana; ² Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Okužba z RSV je tudi pri odraslih pomemben razlog obolevnosti in umrljivosti. Ocene Centra za preprečevanje bolezni (CDC) kažejo, da v Združenih državah Amerike (ZDA) letno zaradi okužbe z RSV potrebuje hospitalizacijo 60.000-160.000 odraslih, 6.000-10.000 pa jih za posledicami okužbe tudi umre (1). Podobnih podatkov za Slovenijo žal nimamo. Ekstrapolacija podatkov Osei-Yeboaha in sod. za leta 2006-2017 pokaže, da imamo v Sloveniji verjetno letno med 500 in 550 hospitalizacij odraslih bolnikov povezanih z RSV okužbo (2).

Okužba z RSV se v odrasli dobi kaže z različnimi kliničnimi manifestacijami, in sicer kot prehlad, bronhitis, bronhiolitis, obojestranska virusna pljučnica ali pa kot poslabšanje osnovnih kroničnih bolezni. V življenju se lahko z RSV okužimo večkrat. Za težji potek okužbe so nagnjeni predvsem odrasli, starejši od 50 let s pridruženimi boleznimi, sploh tisti s srčno-žilnimi in pljučnimi boleznimi, kronično boleznijo ledvic in jeter, sladkorni bolniki, nevrološki bolniki, oskrbovanci ustanov za dolgotrajno oskrbo ter osebe z imunsko motnjo (IM) (3). Rezultati presečne raziskave, ki je preučevala akutne srčno-žilne dogodke, pri starejših od 50 let skozi 5 RSV sezon, so pokazali, da je skoraj četrtina hospitaliziranih odraslih, starejših od 50 let med prebolevanjem RSV okužbe utrpelo enega izmed srčno-žilnih dogodkov, najpogosteje prvo epizodo akutnega popuščanja srca (4). Raziskave kažejo tudi, da hospitalizacija zaradi RSV pri starejših odraslih lahko povzroči dolgoročno funkcionalno poslabšanje (5).

BREME RSV PRI PLJUČNIH BOLNIKI

Do nedavnega je veljalo, da so bakterijske okužbe glavni vzrok infekcijskega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB), razvoj molekularnega testiranja pa je razkril, da je za okoli polovico teh poslabšanj razlog virusna okužba, najpogosteje okužba z rinovirusom (16,39 %), RSV (9,9 %) in gripo (7,83 %). Bolnik s KOPB, ki zboli z RSV ima 2–4-krat večje tveganje za sprejem v bolnišnico v primerjavi s splošno populacijo (2). Epidemiološke raziskave so pokazale tudi, da so virusne okužbe dihal najpogostejši sprožilec poslabšanja astme tako pri odraslih (80 %) kot pri otrocih (85–95 %). Med virusnimi povzročitelji je RSV na drugem mestu, takoj za rinovirusi, z 13,6 % pojavnostjo (6). Tudi pri bolnikih z bronhiektazijami, ki niso posledica cistične fibroze (CF) so virusne okužbe razlog poslabšanja pri skoraj polovici bolnikov (7).

Pri bolnikih z intersticijsko pljučno boleznijo (IPB) se lahko pojavijo poslabšanja, katerih pomemben vzrok so virusne okužbe dihal. RSV spodbuja proizvodnjo različnih provnetnih citokinov in lokalno kopičenje nevtrofilcev v bronhiolarnem epiteliju, kar dodatno spodbuja poslabšanje IPB (8). V živalskih modelih je bilo dokazano tudi, da ima RSV pomembno pospeševalno vlogo pri patogenezi pljučne fibroze (9). Bolniki z ILB so dodatno dovzetni za okužbo z RSV tudi zaradi imunosupresivnega zdravljenja.

Podatkov o pojavnosti in resnosti okužbe z RSV pri bolnikih s pljučno hipertenzijo (PH) je izjemno malo, so pa okužbe eden glavnih vzrokov za njeno dekompenzacijo. Nedavna raziskava iz letošnjega leta je pokazala, da okužba z RSV pri bolnikih s PH predstavlja pomemben dejavnik tveganja za hospitalizacijo (**Error! Reference source not found.**).

RSV je znano tudi eden glavnih povzročiteljev okužb pri bolnikih po presaditvi pljuč, kar je povezano z visoko obolevnostjo in umrljivostjo (11). RSV je v primerjavi z drugimi respiratornimi virusi pogostejše povezan z

razvojem kronične zavrtnitve presadka (12). Zaradi navedenih razlogov so se v preteklosti uporabljale in preiskušale različne terapijske možnosti za zdravljenje hude okužbe z RSV pri bolnikih po presaditvi pljuč, vključno z ribavirinom, intravenskimi imunoglobulini ter pavilizumabom. Zaenkrat se nobena izmed navedenih možnosti ni izkazala za učinkovito, zato je še toliko bolj potrebno optimizirati trenutno razpoložljive preventivne ukrepe.

Med ogrožene skupine pljučnih bolnikov spadajo tudi bolniki s pljučnim rakom, predvsem zaradi njihove dovzetnosti za razvoj hudih oblik okužbe z RSV, v primerih nevtropenije in aktivnega onkološkega zdravljenja (13).

PREPREČEVANJE RSV PRI ODRASLIH S CEPLJENJEM

Evropska agencija za zdravila (EMA) je v letu 2023 odobrila dve rekombinantni bivalentni cepivi usmerjeni proti prefuzijskemu proteinu F na površini virusa proti RSV (14, 15). V Sloveniji je na voljo le cepivo, ki je glede na priporočila Nacionalnega inštituta za javno zdravje namenjeno cepljenju nosečnic z namenom zaščite novorojenčkov in dojenčkov pred RSV do dopolnjenega 6 meseca starosti ter za cepljenje odraslih, starejših od 60 let (16). Cepivo je sicer s strani EMA od leta 2025 registrirano za uporabo pri vseh starejših od 18 let. Učinkovitost cepiva je bila preučevana predvsem na populaciji oseb, starejših od 60 let. Registracijska raziskava je zaključila, da cepivo pri osebah, starih 60 let ali več, 66,7 % učinkovito ščiti pred okužbo spodnjih dihal z vsaj dvema simptomoma ali znakoma okužbe in 85,7 % pred okužbo spodnjih dihal z vsaj tremi znaki ali simptomi (15). Rezultati nedavne meta-analize, ki je zajela več kot 100.000 odraslih prejemnikov obeh registriranih cepiv, ki so bili vključeni v 14 randomiziranih kontroliranih raziskav so pokazali skoraj 80 % učinkovitost v preprečevanju RSV okužbe spodnjih dihal oz. skoraj 70 % učinkovitost v preprečevanju akutne RSV okužbe dihal, resni neželeni učinki pa so bili izjemno redki (17). Cepivo, ki ga uporabljamo v Sloveniji je registrirano tudi za uporabo pri nosečnicah v 24. do 36. tednu nosečnosti, kar omogoča zaščito novorojenčkov v prvih 6 mesecih življenja. Znotraj prvih 90 dni je bila učinkovitost 81,8 %, znotraj 180 dni pa 69,4 %. V raziskavi so dokazali, da je cepivo varno tako za nosečnice kot za otroke (18).

Ameriška Uprava za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration – FDA) je maja 2024 odobrila tudi prvo mRNK cepivo proti RSV okužbi mRESVIA® (19), ki je namenjeno cepljenju oseb, starejših od 18 let z namenom preprečevanja RSV okužbe. Učinkovitost cepiva je bila 83,7 % proti bolezni spodnjih dihalnih poti, povezani z RSV, z vsaj dvema znakoma ali simptomoma in 82,4 % proti bolezni z najmanj tremi znaki ali simptomi. mRNA cepivo zaenkrat v Sloveniji še ni na voljo.

Ameriškega Svetovalni komite za cepljenje (*angl.* Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP) trenutno priporoča cepljenje proti RSV vsem starejšim od 75 let oz. ogroženim za hud potek RSV, ki so starejši od 50 let. Naslednja stanja povečajo tveganje za hudo obliko RSV:

- Kronična srčno-žilna bolezen (npr. srčno popuščanje, koronarna arterijska bolezen ali prirojena srčna bolezen (razen izolirane hipertenzije)
- Kronična pljučna ali dihalna bolezen (npr. kronična obstruktivna pljučna bolezen, emfizem, astma, IPB ali CF)
- Končna ledvična bolezen ali odvisnost od hemodialize ali drugega nadomestnega zdravljenja ledvic
- Sladkorna bolezen, zapletena s kronično ledvično boleznijo, nevropatijo, retinopatijo ali drugo okvaro organov, ali ki zahteva zdravljenje z insulinom ali zaviralcem natrijevega glukoznega kotransporterja-2 (SGLT2)
- Nevrološka ali živčno-mišična stanja, ki povzročajo okvarjeno dihalno pot ali šibkost dihalnih mišic (npr. disfagija po možganski kapi, amiotrofična lateralna skleroza ali mišična distrofija (razen anamneze možganske kapi brez okvarjene dihalne poti)

- Kronična bolezen jeter (npr. ciroza)
- Kronične hematološke bolezni (npr. srpastocelična anemija ali talasemija)
- Huda debelost (indeks telesne mase ≥ 40 kg/m²)
- Zmerna ali huda IM
- Bivanje v domu za ostarele
- Druge kronične zdravstvene težave ali dejavniki tveganja, za katere zdravstveni delavec ugotovi, da bi povečali tveganje za hudo bolezen zaradi virusne okužbe dihal (npr. krhkost) (20).

Nekateri strokovnjaki iz tujine priporočajo širjenje priporočljivega cepljenja v odrasli dobi tudi na mlajše osebe. Uradno stališče španskih pulmologov, objavljeno v letu 2024 je, da se cepljenje ne glede na starost priporoči osebam z IM ter odraslim s pridruženimi boleznimi (21). Skupina slednjih je široka in vključuje bolnike s srčno-žilnimi boleznimi, kroničnimi okužbami dihal, kroničnimi boleznimi ledvic in jeter, bolnike s sladkorno boleznijo, Downovim sindromom, kadičce, osebe z anamnezo sindroma odvisnosti od alkohola, prekomerno prehranjene, bolnike s shizofrenijo, nevrološkimi okvarami ter bolnike po preboleli COVID-19 pljučnici. Podobno so tudi vodilne nemške zdravniške organizacije že leta 2023 predlagale uporabo RSV cepiv za cepljenje odraslih ne glede na starost, če imajo le-ti pridružene srčno-žilne bolezni, hude kronične bolezni pljuč ali IM (22). Za te skupine so predlagali tudi možnost individualnega odločanja o plačilu stroškov cepljenja na breme zdravstvenega zavarovanja. Nemško združenje za hematologijo in onkologijo je objavilo svoja priporočila za cepljenje oseb z IM (23). Cepljenje priporočajo vsem osebam z IM, predvsem pa hematološkim in onkološkim bolnikom, ki so starejši od 18 let in imajo aktivno maligno bolezen na imunosupresivnem zdravljenju, prejemajo imunosupresivno zdravljenje z glukokortikoidi ali mielosupresivi, imajo znano dedno prirojeno imunsko oslabeledost ali so po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC). Glede na izsledke raziskav je učinkovitost RSV cepiva v preprečevanju z RSV okužbo povezane hospitalizacije pri osebah z IM, ki so starejše od 60 let 73 % (24).

V Sloveniji je od jeseni 2024 na stroške Zavoda za zdravstveno zavarovanje (ZZZS) vsem nosečnicam, čimprej po 24 tednu nosečnosti, na voljo cepljenje proti RSV okužbi. Za osebe, starejše od 18 let je cepljenje samoplačniško, s strani NIJZ pa priporočeno za starejše od 60 let.

SKLEPI

Ker okužba z RSV tudi v odrasli dobi pri ogroženih skupinah pomeni visoko tveganje za obolevnost in umrljivost je izjemnega pomena, da izkoristimo vse možnosti preprečevanja okužbe, tudi s cepljenjem. V Sloveniji je trenutno cepivo na voljo brezplačno nosečnicam, medtem ko je za osebe, starejše od 18 let, ne glede na pridružene bolezni, samoplačniško. Kronične pljučne bolnike okužba z RSV virusom močno ogroža. V prihodnosti si želimo in pričakujemo razširitev indikacij za uporabo RSV cepiva tudi na mlajše (kronične) bolnike ter zagotovitev financiranja cepljenja za te skupine ogroženih bolnikov iz javnih sredstev.

REFERENCE

1. CDC. RSV in older adults and adults with chronic medical conditions. Dostopano 5 Nov 2025. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/rsv/older-adults/index.html>
2. Yeboah-Osei R, Johannesen CK, Egeskov-Cavling AM, Chen J, Lehtonen T, Urchueguia Fornes A, et al. Respiratory Syntitial virus-associated hospitalization in adults with comorbidities in 2 European countries: a modeling study. *J infect Dis.* 2024. doi: 10.1093/infdis/jiad510
3. Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ.* 2019. doi: 10.1136/bmj.I5021
4. Woodruff RC, Melgar M, Pham H, Sperling LS, Loustalot F, Kirley PD, et al. Acute cardiac events in hospitalized older adults with respiratory syncytial virus infection. *JAMA Intern Med.* 2024. Doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0212

5. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Jia H, Barrett A, et al. Change in functional status associated with respiratory syncytial virus infection in hospitalized older adults. *Inf Other Respi Viruses*. 2022; 16: 1151-60
6. Urbani F, Cometa M, Martelli C, Santoli F, Rana R, Ursitti A, et al. Update on virus-induced asthma exacerbations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023; 19: 1259-72.
7. Kartsouni E, Chatzipanagiotou S, Tamvakeras P, Douros K. The role of viral infections in pulmonary exacerbations of patient with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Respir Investig*. 2022; 60: 625-32.
8. Ushiki A, Yamazaki Y, Hama M, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K. Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Investig*. 2014; 52: 65-70.
9. Wang L, Cheng W, Zhang Z. Respiratory syncytial virus infection accelerates lung fibrosis through the unfolded protein response in a bleomycin-induced pulmonary fibrosis animal model. *Mol Med Rep*. 2017; 16:310-6.
10. Mudgal M, Rai Bhatnagar A, Vasudevan AK, Gajendiran AP, Gondhi V, Balaji S, et al. The impact of pulmonary hypertension on hospitalization risk in adults with respiratory syncytial virus infection. *Biomed* 2025. 13. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13092272>
11. deZwart A, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Respiratory syncytial virus, human k-metapneumovirus, and parainfluenza virus infections in lung transplant recipients: a systematic review of outcomes and treatment strategies. *Clin Infect Dis*. 2022; 74: 2252-60.
12. Allyn PR, Duffy EL, Humphries RM, Injean P, Wight SS, Saggat R, et al. Graft loss and CLAD-onset hastened by viral pneumonia after lung transplantation. *Transplantation*. 2016; 100: 2424-31.
13. Belluomini L, Caldart A, Avancini A, Dodi A, Trestini I, Kadrija D, et al. Infections and immunotherapy in lung cancer: a bad relationship? *Int J Mol Sci*. 2020; 22: 42.
14. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al.; AReSVI-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023; 388:595-608.
15. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al.; RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023; 388:1465-77.
16. NIJZ. Zaščita in cepljenja v sezoni okužb dihal 2024/2025. Dostopano 5 Nov 2025. Dostopno na: <https://niz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/zascita-in-cepljenja-v-sezoni-okuzb-dihal-2024-2025/>.
17. Saif-Ur-Rahman KM, King C, Olann Whelan S, Blair M, Donohue S, Madden C, et al. Efficacy and safety of respiratory syncytial vaccines. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2025: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD016131>.
18. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al.; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388:1451-64.
19. FDA Mresvia. Dostopano 5 Nov 2025. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/rsv/older-adults/index.html>.
20. CDC. Vaccines for adults. Respiratory syncytial virus infection (RSV). Dostopano 5 Nov 2025. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/rsv/vaccines/adults.html>.
21. Redondo E, Rivero-Calle I, Mascaros E, Ocana D, Jimeno I, Gil A, et al. Respiratory syncytial virus vaccination recommendations for adults aged 60 years and older: the NeumoExperts Prevention Group position paper. *Arch bronconeumol*. 2024;60: 161-170.
22. Addo M, Cornely O, Denking M, Ertl G, Herold S, Pletz M, et al. RSV vaccination strategies for high-risk patients 2023: a collaborative position paper by leading German medical societies and organizations. *Infection* 2024; 52: 285-8.
23. DGHO. Empfehlung zur RSV-Schutzimpfung bei immundefizienten Patientinnen und Patienten mit hämatologischen und/oder onkologischen Erkrankungen. Dostopano 5 Nov 2025. Dostopno na <https://www.dgho.de/aktuelles/news/newsarchiv/2023/download/rsv-impfung-20230815.pdf/view>.
24. Payne AB, Watts JA, Mitchell PK, Dascomb K, Irving SA, Klein NP, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine effectiveness against RSV-associated hospitalizations and emergency department encounters among adults aged 60 years and older in the USA, October, 2023, to March, 2024: a test negative design analysis. *Lancet*. 2024; 404: 1547-59.

OKUŽBE PLEVRE

Aleš Rozman. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Plevralna okužba je danes ena najdražjih in klinično najzahtevnejših akutnih respiratornih diagnoz: svetovna incidenca narašča, mediana bolnišničnega zdravljenja ostaja okrog 10–14 dni, 1-letna smrtnost pa je 10–20 % (v ranljivih skupinah, npr. pri starostnikih in imunsko suprimiranih bolnikih, lahko doseže ~35 %). Poleg klasično opisane poti "zapleta pljučnice" je vse jasneje, da je primarna plevralna okužba samostojna entiteta z različnimi potmi nastanka, zato jo je potrebno aktivno in zgodaj prepoznavati. (1)

Podatki iz ZDA in Združenega kraljestva kažejo letno breme >80 000 primerov, 30-dnevna smrtnost približno 10 % in 12-mesečna tudi do 32 %, pri čemer do 30 % primerov poteka brez radiološko dokazljive sočasne pljučnice; povprečna bolnišnična obravnava traja ~14 dni. (2)

Ogrožene skupine

Klinika je dvotirna: pri mlajših, z malo pridruženih boleznih simptomi in znaki praviloma nastopijo akutno (vročina, plevralgija, dispneja), pri starostnikih in krhkih bolnikih pa prevladujejo nespecifični simptomi (anoreksija, shujšanost, utrujenost), kar podaljša pot do diagnoze. Med dejavniki tveganja izstopajo imunosupresija, sladkorna bolezen, slaba ustna higiena, gastroezofagealni refluks, alkohol in intravenska uporaba drog. Razlike so tudi po okolju: v domačem okolju prevladujejo gram pozitivni aerobi, v bolnišnici pa gram negativni in MRSA, pri čemer se geografska slika razlikuje. (1, 2)

Prognosa

Kljub napredku ostajajo izidi skromni: prisotnost plevralnega izliva pri pljučnici napoveduje slabši potek, visoko smrtnost in daljše zdravljenje. Validirani napovedni model RAPID (urea, starost, purulentnost, izvor, albumin) omogoča oceno tveganja ob prvem stiku ter loči skupine z ~3 %, ~9 % in ~31 % 3-mesečno smrtnostjo; njegova sistematična uporaba lahko podpira prilagojeno intenzivnost terapije. (1, 2, 5)

DIAGNOSTIKA

Slikovna diagnostika

Radiološke metode predstavljajo prvi korak pri oceni bolnika s sumom na plevralno okužbo, vendar niso dovolj specifične. Rentgensko slikanje prsnega koša pogosto zazna prisotnost izliva, vendar lahko spregleda do 10 % pomembnih parapnevmoničnih izlivov, zlasti ob bazalnih pljučnicah. Torakalni ultrazvok je bolj občutljiv in je nepogrešljiv kot obposteljna metoda – omogoča prepoznavo sept in lokulacij ter usmerja varno torakocentezo. Kljub temu ultrazvočne značilnosti (npr. prisotnost sept) niso dosledno povezane z izidom. Računalniška tomografija (CT) s kontrastom nudi dodatne informacije pri zapletenih primerih, zlasti pri perzistentnih izlivih po 48 urah drenaže; značilni znaki so »split pleura sign«, poudarjeno kontrastno obarvanje plevre in volumen >400 mL.

Plevralna punkcija

Ključno diagnostično orodje je zgodnja torakocenteza. Makroskopsko gnojna tekočina potrди empiem in pomeni absolutno indikacijo za interkostalno drenažo. V odsotnosti purulence je odločitev težja, zato imajo pomembno vlogo biokemični markerji: pH ≤7,2 je najzanesljivejši napovednik zapletenega poteka in indikacija za drenažo; glukoza <4,0 mmol/L služi kot nadomestni marker, LDH >900 IU/L (15 µkat/L) pa

dodatno podpira diagnozo. Zgodnja punkcija ne zagotavlja le biokemične ocene, temveč omogoča tudi mikrobiološko analizo, ki je ključna za ciljno antibiotično terapijo.

Mikrobiološka diagnostika

Standardna kultura plevralne tekočine ostaja priporočena metoda, vendar ima pomembne omejitve: pozitivna je le v 30–40 % primerov, z inokulacijo vzorca v hemokulturne stekleničke pa se uspešnost poveča na ~60 %. Kulture so pogosto negativne zaradi nizke koncentracije bakterij, predhodnega antibiotičnega zdravljenja in težav pri gojenju anaerobov.

Krvne kulture imajo diagnostično vrednost pri približno 12 % bolnikov in so lahko edini dokaz okužbe. Pomemben napredek predstavljajo raziskave, ki kažejo, da bakterije pogosto kolonizirajo plevralno tkivo; pilotne študije so pokazale, da lahko UZ-vodene plevralne biopsije izboljšajo diagnostično uspešnost za 25 % brez povečanega tveganja zapletov.

Molekularne metode

Razvoj metagenomike, 16S rRNA sekvenciranja in panbakterijskega qPCR je omogočil od bakterijske kulture neodvisno identifikacijo patogenov. V prospektivnih študijah so z molekularnimi metodami dokazali povzročitelja okužbe pri ~54 % bolnikov, kar je več kot v skupini s klasično kulturo (38 %). Še pomembneje, razkrili so pogostost polimikrobnih okužb (do 79 % primerov), ki jih v kulturi redko zaznamo.

Prednost molekularnih metod je njihova večja občutljivost, tudi pri bolnikih, ki so že prejeli antibiotike, omogočajo odkrivanje anaerobov in redkih povzročiteljev ter natančnejšo opredelitev kompleksnih (mešanih) okužb; njihova uporaba pa je omejena zaradi možnosti kontaminacije pri nizko-pozitivnih vzorcih, težav pri razlikovanju patogena od komensala, visokih stroškov in omejene dostopnosti ter nejasne klinične interpretacije pri polimikrobnih rezultatih.

Novi biomarkerji

- suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor): povezan z lokulacijami in napoveduje potrebo po drenaži, fibrinolizi ali operaciji; boljši od pH in glukoze kot prognostični marker.
- PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1): ključni regulator fibrinolize, višje vrednosti napovedujejo obsežne septacije, daljšo hospitalizacijo in celo 12-mesečno smrtnost – prvi biomarker z neodvisno prognostično vrednostjo.

Oba biomarkerja bi lahko v prihodnosti omogočila boljšo stratifikacijo bolnikov, a potrebna so večja prospektivna preskušanja.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje plevralne okužbe temelji na dveh temeljnih stebrih: antibiotikah in učinkoviti drenaži plevralnega prostora. Kadar ta kombinacija ni zadostna, sta na voljo intraplevralna fibrinolitična terapija in kirurški posegi. Kljub pomembnemu napredku v zadnjih letih pa ostajajo odprta vprašanja glede optimalnega trajanja antibiotičnega zdravljenja, izbire drenažnih pristopov ter pravega časa za invazivne posege (2,5).

Antibiotična terapija

Empirično zdravljenje je treba začeti takoj ob sumu na okužbo, še pred rezultati kultur (2). V primeru okužbe iz domačega okolja se najpogosteje uporabi ko-amoksiklav ali kombinacija ceftriaksona oziroma cefotaksima z metronidazolom; pri bolnikih z alergijo na penicilin je ustrezna možnost klindamicin samostojno ali v kombinaciji s fluorokinolonom (2). Za bolnišnično pridobljene okužbe so priporočeni piperacilin-tazobaktam ali cefepim z dodatkom metronidazola, ob tveganju za MRSA pa se terapija dopolni

z vankomicinom ali linezolidom (2). Trajanje antibiotičnega zdravljenja je odvisno od kliničnega poteka in traja od dveh do šestih tednov; običajno se začne z intravensko aplikacijo, ki se po petih do sedmih dneh in ob kliničnem izboljšanju prevede v peroralno zdravljenje (1).

Drenaža plevralnega prostora

Učinkovita drenaža je ključna za obvladovanje okužbe. Interkostalna drenaža je indicirana ob prisotnosti gnoja v plevralni tekočini, ob $\text{pH} \leq 7,2$, ob koncentraciji glukoze $< 4,0 \text{ mmol/L}$ ali ob povišanem LDH nad $15 \text{ } \mu\text{kat/L}$ (900 IU/L) (2,5). V zadnjih letih se uveljavlja uporaba manjših katetrov s premerom do 14F, saj so enako učinkoviti kot večji, a povzročajo bistveno manj bolečin (2). Ponavljajoča izpraznilna punkcija je možna alternativa pri izbranih bolnikih brez sistemske sepse in z manjšimi izlivom, vendar dokazi o njeni učinkovitosti še niso dovolj robustni, da bi se uvrstila v rutinsko prakso (2).

Intraplevralna fibrinolitična terapija

Kadar je drenaža neučinkovita zaradi lokulacij in viskoznega izliva, pride v poštev kombinacija tkivnega aktivatorja plazminogena (tPA) in DNaze. Režim, potrjen v raziskavi MIST2, vključuje 10 mg tPA in 5 mg DNaze dvakrat dnevno tri dni zapored (2). Takšen pristop je dokazano zmanjšal potrebo po kirurškem posegu za 77 % in skrajšal hospitalizacijo za skoraj en teden (2). Tveganje za krvavitev je nizko, okoli 4 %, večje pa je pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju in pri tistih z visokim RAPID skorom (1). V rizičnih skupinah so se kot učinkoviti in varnejši pokazali tudi zmanjšani odmerki tPA (1).

Kirurško zdravljenje

Pri približno 15–20 % bolnikov je kljub optimalni konzervativni terapiji potreben kirurški poseg (2). Najpogosteje se izvede videoasistirana torakoskopska kirurgija (VATS), ki je povezana z manjšimi pooperativnimi bolečinami, krajšim okrevanjem in nižjo smrtnostjo kot odprta torakotomija (2). Odprti posegi ostajajo možnost pri napredovali fibrozirani bolezni in t. i. ujetih pljučih. Čas odločanja za kirurgijo je še vedno predmet razprav, vendar je zgodnja napotitev v številnih raziskavah povezana z boljšimi izidi (1).

Novi terapevtski pristopi

V zadnjih letih se kot obetavna možnost raziskuje medicinska torakoskopija kot alternativa med drenažo in kirurškim posegom, čeprav se še ni uveljavila kot standardna metoda (2). Pri kroničnih oblikah okužbe in pri bolnikih, ki niso primerni za operacijo, je mogoče razmisliti o uporabi trajnega plevralnega katetra v kombinaciji z dolgotrajnim antibiotičnim zdravljenjem (2). Dodatno se kot potencialno uporabna kažeta biomarkerja suPAR in PAI-1, ki omogočata stratifikacijo bolnikov glede na tveganje za zapleten potek ter morda napovedujeta potrebo po fibrinolizi ali kirurškem posegu (2,5).

Odločitveni algoritmi

Britanske smernice iz leta 2023 priporočajo jasen, a preprost diagnostično-terapevtski algoritem. Pri bolnikih z empirijemom ali $\text{pH} \leq 7,2$ je indicirana takojšnja drenaža. V primeru pH med 7,2 in 7,4 se odločitev nasloni na dodatne parametre, kot so LDH nad $15 \text{ } \mu\text{kat/L}$, glukoza $\leq 4 \text{ mmol/L}$, septe na ultrazvoku ali kontrastno poudarjena plevra na CT-slikah. Če so kriteriji pozitivni, je potrebna drenaža, sicer zadostuje antibiotično zdravljenje. Pri $\text{pH} \geq 7,4$ drenaža ni indicirana (5). Če bolnik ne odgovori na drenažo, se uporabi intraplevralna fibrinolitična terapija (2). Ob neuspehu slednje ali pri napredovali bolezni je naslednji korak kirurški poseg, praviloma VATS, redkeje torakotomija (2,5).

ZAKLJUČEK

Plevralna okužba ostaja pomemben klinični izziv, saj je povezana z visoko obolevnostjo, smrtnostjo in stroški. Kljub napredku pri zdravljenju s kombinacijo antibiotikov, drenaže, intraplevralne fibrinolitične

terapije in kirurških posegov je uspeh obravnave pogosto odvisen od pravočasne prepoznavne in natančne diagnostike. Najzanesljivejša potrditev bolezni ostaja analiza plevralne tekočine, kjer pH, glukoza in LDH usmerjajo odločitev za drenažo, medtem ko mikrobiološka potrditev omogoča ciljno antibiotično zdravljenje.

Glavni izzivi sodobne obravnave so štirje. Prvič, diagnostična neobčutljivost kultur, ki so pozitivne le v 40–60 % primerov, ob tem pa okužbe pogosto potekajo polimikrobno. Drugič, časovna zamuda do prepoznavne ter odsotnost “zlatega standarda” za primerjavo testov otežujeta klinično odločanje. Tretjič, razlikovanje med sterilnim, že zdravljnim vnetjem in aktivno okužbo je zahtevno, zlasti pri bolnikih, ki so že prejeli antibiotike. Četrto, zdravljenje je pogosto empirično, saj izbira antibiotikov temelji bolj na epidemioloških podatkih in lokalni odpornosti kot na mikrobiološki potrditvi (1,3,5).

Molekularne metode, kot so metagenomika, 16S metataxonomika in panbakterijski qPCR, predstavljajo pomembno dopolnilo k tradicionalnim metodam. V prospektivnih pilotnih raziskavah so dosegle višjo diagnostično občutljivost (54 % proti 38 % pri kulturi), razkrile pogostost polimikrobnih okužb in s tem potencialno omogočile bolj ciljno in krajše antibiotično zdravljenje. Njihova uporaba pa odpira nova vprašanja, saj je interpretacija nizko-pozitivnih signalov pogosto nejasna, tveganje za kontaminacijo ostaja pomembno, poleg tega pa so metode drage in omejeno dostopne (1,3,5).

Prihodnji razvoj obravnave plevralne okužbe bo moral temeljiti na boljši integraciji biomarkerjev, sodobnih molekularnih diagnostičnih orodij in validiranih prognostičnih modelov, kot je RAPID. Le tako bo mogoče preiti od empiričnega zdravljenja k resnično personaliziranemu pristopu, ki bo izboljšal prognozo bolnikov in zmanjšal breme te zahtevne bolezni.

LITERATURA

1. Pearce C, Crapnell A, Bedawi EO, Rahman NM, Corcoran JP. Pleural infection: diagnosis, management, and future directions. *J Clin Med*. 2025;14(5):1685.
2. Elsheikh A, Bhatnagar M, Rahman NM. Diagnosis and management of pleural infection. *Breathe*. 2023;19(4):230146.
3. Bell PT, Baird T, Goddard J, Olagoke OS, Burke A, Subedi S, et al. Evaluating the feasibility, sensitivity, and specificity of next-generation molecular methods for pleural infection diagnosis. *Microbiol Spectr*. 2025;13(2):e01960-24.
4. Arnold DT, Read L, Waddington O, Hamilton FW, Patole S, Hughes J, et al. Antibiotic pharmacokinetics in infected pleural effusions. *Thorax*. 2024;79(9):883–5.
5. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, et al. British Thoracic Society guideline for pleural disease. *Thorax*. 2023;78(Suppl 3):s1–42.

PREGLED BOLNIKOV PRED BIOLOŠKIM ZDRAVLJENJEM V UKC MARIBOR

Špela Klep, Ilonka Osrajnik. Oddelek za pljučne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor

Mycobacterium tuberculosis je pomemben povzročitelj bolezni pri človeku, okužena bi naj bila kar četrtina svetovnega prebivalstva. Tuberkuloza lahko prizadene katero koli tkivo ali organski sistem, zato ima zelo raznolike klinične manifestacije. Iz vidika kliničnega obvladovanja okužbe ločimo dve stanji okužbe z *M. tuberculosis* – aktivno tuberkulozno bolezen in latentno tuberkulozno okužbo (LTBI).

LTBI je definirana kot stanje trajnega imunskega odziva na antigene *M. tuberculosis*, brez klinično izražene aktivne tuberkulozne bolezni in brez prisotne ali klinično zaznavne bakterijske razmnožitve, saj jo imunski sistem zadrži pod določenim, še neopredeljenim, pragom. Večina oseb z LTBI nikoli ne zbolijo za aktivno tuberkulozo, le pri približno 5 do 15 % okuženih se razvije aktivna tuberkulozna bolezen.

Obstajajo dejavniki, ki tveganje za prehod LTBI v aktivno tuberkulozno bolezen dodatno povečajo. Biološka zdravila, kot so monoklonska protitelesa proti tumor nekrotičnemu faktorju alfa, s svojim delovanjem omogočijo znotrajcelično razmnoževanje mikobakterij in strukturno razpadanje granulomov, kar lahko poveča tveganje za prehod LTBI v aktivno tuberkulozno bolezen do 25-krat, odvisno od kliničnega konteksta in zdravila. Tveganje za prehod bi zaradi svoje imunomodulatorne narave teoretično lahko povečala tudi ostala zdravila za zdravljenje imunsko-posredovanih vnetnih bolezni, kot so zaviralci interlevkinov, selektivni ko-stimulatorji modulatorjev, monoklonska protitelesa proti CD20, zaviralci Janusove kinaze in zaviralci integrinov. Njihov vpliv zaenkrat še ni tako dobro raziskan, kljub temu pa je priporočeno aktivno iskanje LTBI pred uvedbo katerekoli biološke terapije.

V prispevku smo analizirali bolnike, ki smo jih obravnavali v naši ambulanti pred uvedbo biološke terapije z namenom izključitve LTBI.

METODE IN NAMEN RAZISKAVE

Predstavili bomo retrospektivno analizo bolnikov, ki so bili pregledani na Oddelku za pljučne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Maribor pred uvedbo biološke terapije v obdobju od 1. 1. 2013 do 31. 9. 2025.

Iz zdravstvene dokumentacije smo pridobili naslednje podatke: osnovni demografski podatki, kadilski status, napotni specialist, napotna diagnoza, uvedena biološka terapija, pridružene bolezni, posebne socialne okoliščine, podatki o prisotnosti klinične slike in sprememb na rentgenskem slikanju prsnega koša, ki bi lahko bile skladne s tuberkulozo, podatek o cepljenju s cepivom Bacillus Calmette–Guérin (BCG), rezultat Quantiferonskega testa (QT) in mikroskopskega pregleda izmečka na *M. tuberculosis*, podatek o predhodnem zdravljenju tuberkuloze in o režimu ter uspešnosti zdravljenja LTBI, v kolikor je ta bila pri bolniku dokazana.

Namen opravljene raziskave je bil pregled bolnikov in njihovih značilnosti ob prihodu v našo ambulanto ter prepoznava dejavnikov, ki vplivajo na pojav LTBI.

REZULTATI

Analizirali smo podatke za 399 bolnikov.

Med pregledanimi bolniki je bilo 198 moških (49,6 %) in 201 ženska (50,4 %). Povprečna starost bolnikov je bila 46 let, najmlajši bolnik je imel 18 in najstarejši 83 let. 361 bolnikov je bilo rojenih v Sloveniji (91,6 %), ostali bolniki so bili rojeni v državah z višjo incidenco tuberkuloze (Bosna in Hercegovina (4 %), Irak (0,2 %), Črna gora (0,6 %), Turčija (0,2 %), Srbija (1 %, idr.), en pregledan bolnik je bil rojen v Rusiji (0,2 %), državi z visoko incidenco tuberkuloze. Izmed pregledanih bolnikov je bilo v času pregleda 73 aktivnih kadičev (18,3 %), 11 občasni kadičev (2,7 %), 85 bivših kadičev (21,3 %) in 190 nekadičev (47,7 %). Za 39 bolnikov podatka o kadilskem statusu nismo imeli, 1 bolnik je bil aktivni uživalec kanabisa. Izmed vseh pregledanih bolnikov je 5 oseb (1,3 %) v času pregleda opravljalo delo zdravstvenega delavca v zdravstveni ustanovi.

Med vsemi bolniki smo pozitiven QT ugotavljali pri 78 bolnikih (19,5 %), izmed teh so se 3 predhodno že zdravili zaradi aktivne tuberkulozne bolezni. Pri 300 bolnikih smo dodatno opravili tudi mikroskopski pregled izmečka na *M. tuberculosis*, ki je pri vseh bolnikih ostal negativen. Pri 99 bolnikih sputuma nismo odvzeli. Pozitiven QT je imelo več moških (52,6 %) kot žensk (47,4 %), pri čemer statistično značilne razlike v rezultatu QT glede na spol nismo ugotavljali ($H_i^2 = 0,335$ in $p > 0,563$). Ob statistični analizi podatkov smo na osnovi Mann-Whitney testa ugotavljali statistično značilno razliko v rezultatu QT glede na starost ($U = 16760$ in $p < .001$). Bolniki s pozitivnim QT so bili v povprečju 9 let starejši v primerjavi z bolniki z negativnim QT, ki so bili v povprečju stari 44,5 let. Dodatno smo ugotavljali statistično značilno razliko v rezultatu QT glede na državo rojstva ($H_i^2 = 35,73$ in $p < .001$). Med 301 pregledanim Slovincem smo pozitiven QT dokazali pri 60 bolnikih, medtem ko smo pozitiven QT dokazali pri vseh pregledanih, ki so bili rojeni v Črni gori (3 osebe) in Iraku (1 oseba). Pomembne razlike v rezultatu QT glede na kadilski status in zaposlitev v zdravstvu (zdravstveni delavec) nismo ugotavljali.

Izmed 78 bolnikov s pozitivnim QT jih je 66 prejelo zdravljenje LTBI (84,6 %), 3 so se predhodno že zdravili zaradi tuberkuloze, medtem ko jih 9 zdravljenja ni prejelo (vsi navedeni so zdravljenje odklonili). Izmed 66 bolnikov jih je bilo 64 (97 %) zdravljenih po 3-mesečnem režimu s kombinacijo rifampicina in izoniazida (HR), ostali so bili zdravljeni po 9-mesečnem režimu z izoniazidom (H) v monoterapiji. 57 bolnikov (89,1 %) je zdravljenje po režimu HR uspešno zaključilo, pri 1 bolniku je bilo zdravljenje zaključeno zaradi nesodelovanja, pri 4 zaradi toksičnega učinka zdravil/neprenašanja, pri 1 zdravljenja še nismo pričeli, medtem ko pri 1 zdravljenja še nismo zaključili. Oba bolnika, ki sta zdravljena po režimu R, še zdravljenja v času zaključene raziskave nista zaključila.

RAZPRAVA

V retrospektivni analizi smo analizirali 399 bolnikov, napotenih v našo ambulanto na presejanje za LTBI pred uvedbo biološke terapije. Demografske značilnosti vzorca so pokazale skoraj enakomerno zastopanost obeh spolov in srednjo starost 46 let, kar je primerljivo s strukturo bolnikov z imunsko-posredovanimi vnetnimi boleznimi, ki zahtevajo zdravljenje z biološkimi zdravili. Po pričakovanjih je bila večina pregledanih bolnikov rojenih v Sloveniji, ki je bila glede na podatke iz leta 2024, država z najnižjo incidenco novih primerov tuberkuloze (incidenca 2,6 ljudi na 100.000 prebivalcev na leto) med državami rojstva bolnikov. Ena oseba je bila rojena v Rusiji, državi z visoko incidenco tuberkuloze (incidenca 34 ljudi na 100.000 prebivalcev na leto). Višja incidenca tuberkuloze v državi se je odrazila tudi v večji verjetnosti pozitivnega QT pri teh bolnikih. Pri nobenem izmed pregledanih bolnikov nismo postavili suma ali potrdili aktivne tuberkulozne bolezni.

Pri vsakem petem pregledanem bolniku (19,5 %) smo ugotavljali pozitiven QT. V literaturi zasledimo splošno višjo prevalenco tuberkuloze v populaciji (vsak četrti bolnik), vendar so naši rezultati primerljivi s podatki

drugih centrov v državah z nizko incidenco tuberkuloze, kjer se delež pozitivnih QT giba med 10 in 25 %. Prevalenca LTBI znotraj našega vzorca je klinično pomembna, saj se tveganje za prehod LTBI v aktivno tuberkulozno bolezen pri bolnikih po prejemu biološke terapije lahko poveča, zato je pomembno dosledno presejanje navedene populacije.

V analizi smo dokazali povezavo med starostjo in pozitivnim rezultatom QT; bolniki s pozitivnim rezultatom QT so bili v povprečju 9 let starejši v primerjavi s tistimi z negativnim rezultatom. Povezava je smiselna, saj se s staranjem povečuje verjetnost izpostavitve *M. tuberculosis*. Dodatno se je incidenca tuberkuloze v zadnjih 60 letih na našem področju močno znižala, s čimer je Slovenija dosegla status države z nizko incidenco tuberkuloze (incidenca <10 ljudi na 100.000 prebivalcev na leto). Pomembne povezave med pozitivnim rezultatom QT in kadilskim statusom ter zaposlitvijo v zdravstvu v vlogi zdravstvenega delavca nismo dokazali.

Pri bolnikih z LTBI smo glede na pregledano literaturo dosegli visoko stopnjo obvladovanja okužbe; kar 84,6 % bolnikov s pozitivnim QT je pričelo zdravljenje, večina po 3-mesečnem režimu s kombinacijo rifampicina in izoniazida, in skoraj 90 % je uspešno zaključila terapijo. Izbran režim zdravljenja zaradi svojega krajšega časa trajanja in ob tem boljše compliance bolnikov predstavlja jasno prednost pred ostalimi režimi (npr. 9-mesečni režim z izoniazidom v monoterapiji).

OMEJITVE IN MOŽNOSTI IZBOLJŠAVE

Kot retrospektivna analiza smo bili omejeni z manjkajočimi podatki, kar lahko vpliva na analizo dejavnikov tveganja. Glede na obseg pridobljenih podatkov ostaja možnost dodatnih raziskav (npr. vpliv dolgotrajnega imunosupresivnega zdravljenja, pridruženih bolezni in cepljenja s cepivom BCG na pozitiven rezultat QT).

ZAKLJUČEK

V raziskavi smo ugotavljali, da ima približno petina bolnikov pred uvedbo biološke terapije pozitiven QT, pri čemer sta bila starost in država rojstva najpomembnejša analizirana dejavnika tveganja za LTBI. Krajši 3-mesečni režim zdravljenja se je izkazal za zelo učinkovitega in dobro prenosljivega. Rezultati podpirajo pomen doslednega presejanja in pravočasnega zdravljenja LTBI pri bolnikih, pri katerih je predvidena uvedba biološke terapije, za zmanjšanje tveganja za prehod LTBI v aktivno tuberkulozno bolezen.

VIRI IN LITERATURA

1. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2019 Sep 12;54 54(3 3):1900655. Dostopno na: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/54/3/1900655.abstract>
2. Shah M, Dorman SE. Latent tuberculosis infection. *Patient Care* [Internet]. 2004 Avg 9 [citirano 2025 Nov 17];38(8):13–4. Dostopno na: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp2108501>
3. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2010 Jun 7;36(5):1185–206. Dostopno na: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/36/5/1185.abstract>
4. Maeda T, Connolly M, Thevenet-Morrison K, Levy P, Utell M, Munsiff S, et al. Tuberculosis screening for patients on biologic Medications: A Single-Center experience and Society guideline Review, Monroe County, New York, 2018–2021. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* [Internet]. 2024 Aug 1 [citirano 2025 Nov 10];36:100460. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405579424000470>
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. 2020 [citirano 2025 Nov 9]; Dostopno na: <http://apps.who.int/bookorders>.
6. Klinika Golnik; urednica zbornika Svetina P. 6. mednarodni simpozij o tuberkulozi in 25. slovenski posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo [E-zbornik]. 2023 Mar 24;(1). Dostopno na: https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Tuberkuloza-

[splo%C5%A1na%20javnost/6.%20medn.%20simpozij%20o%20tuberkulozi%20in%2025.%20slovenski%20posvet%20o%20obravnavi%20in%20spremljanju%20bolnikov%20s%20tuberkulozo%202023.pdf](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40725683/)

7. Mata-Marín JA, Apaéz-Iglesias M, Cano-Díaz AL, Sánchez-Navarro JP, Fernández-Madina DE, Barriga-Angulo G, et al. Prevalence and Risk Factors of Latent Tuberculosis Infection Detected by IGRA in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases Before and During Biologic DMARD Therapy (TITAN Study). *Journal of clinical medicine* [Internet]. 2025 Jul 1 [citirano 2025 Nov 19];14(14). Dostopno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40725683/>
8. Yamana H, Iba A, Tomio J, Ono S, Jo T, Yasunaga H. Treatment of latent tuberculosis infection in patients receiving biologic agents. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2021 Feb 1 [citirano 2025 Nov 19];27(2):243–9. Dostopno na: <https://www.jiac-j.com/action/showFullText?pii=S1341321X20303482>
9. WHO. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2024 [citirano 2025 Nov 20]; Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>

KAJ LAHKO NAREDI PULMOLOG ZA IZKLJUČITEV TB/NTM

Petra Svetina. Univerzitetna Klinika Golnik, Register tuberkuloze Republike Slovenije

petra.svetina@klinika-golnik.si

TUBERKULOZA (TB)

Tuberkuloza pljuč se pri bolnikih, ki nimajo hujših oblik prirojene ali pridobljene imunske pomanjkljivosti in nimajo izredno nizke telesne mase, praviloma izraža z več tednov trajajočo respiratorno simptomatiko v sklopu katere so kašelj, izkašljevanje, težje dihanje, bolečine v prsih, redkeje izkašljevanje krvi in sočasno prisotnimi sistemskimi simptomi (izguba apetita, hujšanje, povišana telesna temperatura, znojenje).

Pri osebah, ki imajo hujše oblike prirojene ali pridobljene imunske pomanjkljivosti, ali so na dolgotrajnem zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili (npr.: dolgotrajna terapija z visokimi odmerki sistemskega steroida, zdravljeni z zaviralci TNF alfa in spodobnimi biološkimi zdravili, kemoterapevtsko zdravljenje,..) in / ali izrazito nizko telesno maso, je klinična slika tuberkuloze pogosto netipična in je lahko prisoten samo en od zgoraj navedenih simptomov (npr.: povišana telesna temperatura). Zato je pomembno poznati in prepoznati dejavnike in medicinska stanja, pri katerih je tveganje za razvoj tuberkuloze večje:

- osebe s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo (npr.: osebe okužene z virusom HIV,
- otroci, starostniki
- osebe z določenimi medicinskimi stanji (bolniki na dolgotrajni kortikosteroidni terapiji ali drugo imunosupresivno zdravljenje, zdravljenje z inhibitorji TNF alfa, določena kemoterapevtska terapija, osebe z nizko telesno težo)
- osebe z določenimi razvadami (osebe odvisne od alkohola, nedovoljenih drog, slabše prehranjeni,...)
- osebe z nedavno okužbo z *M. tuberculosis* ali osebe po že zdravljeni TB
- lokalno identificirane skupine z visoko prevalenco TB (brezdomci, sezonski delavci, zaporniki)
- rojeni in preseljeni iz območij, kjer je tuberkuloza pogostejša

- a) **Veliko tveganje** - velik sum (tipična klinična slika, rizični dejavniki za TB)
- b) **Sredni tveganje** - možnost TB (netipična klinična slika ali prisotnost posameznih simptomov, z ali brez rizičnih dejavnikov)
- c) **Nizko tveganje** – majhna možnost TB (potrebna izključitev TB)

1. VELIKO TVEGANJE:

Vsi **bolniki s tipično simptomatiko pljučne TB** – dolgotrajen kašelj, težje dihanje, izkašljevanje, izguba apetita, hujšanje, povišana telesna temperatura, nočno znojenje,..) z ali brez prisotnega dejavnika tveganja, je potrebno bolnika napotiti **TAKOJ** v ustanovi, kjer je možnost potrditve bolezni in izvajanja ukrepov aerogene izolacije.

2. SREDNJE TVEGANJE

Bolniki, pri katerih na osnovi daljše simptomatike obstaja tudi možnost TB – bolnika takoj napotiti na rentgenogram prsnih organov. Če je izvid rentgenograma prsnih organov sumljiv za TB, je potrebno bolnika napotiti **TAKOJ** v ustanovi, kjer je možnost potrditve bolezni in izvajanja ukrepov aerogene izolacije.

3. NIZKO TVEGANJE:

Bolnika, ki ima respiratorno simptomatiko, ki je kratkotrajna in ima dejavnik(e) tveganja ali bolnika z dlje časa prisotno respiratorno simptomatiko brez dejavnika tveganja ali bolnika z dalj časa neurejeno pljučno boleznijo, je potrebno napotiti na rentgenogram prsnih organov in na odvzem ustreznih kužnin na mikobakterije.

Bolnika je potrebno napotiti **TAKOJ** v ustanovi, kjer je možnost potrditve bolezni in izvajanja ukrepov aerogene izolacije, v primeru sumljivega rentgenograma prsnih organov za TB ali v primeru mikroskopsko dokazanih mikobakterije v izmečku.

NETUBERKULOZNE MIKOBAKTERIJSKE BOLEZNI PLJUČ (NTM-PB)

Za postavitev diagnoze NTM-PB je potrebno upoštevati diagnostične kriterije (klinični, mikrobiološki in radiološki kriteriji).

Zato je pri bolniku s sumom na NTM-PB potrebno pred napotitvijo v Ambulanto za mikobakterije opraviti radiološko in mikrobiološko diagnostiko in v primeru prisotnih diagnostičnih kriterije ali v primeru, ko so mikrobiološki izvidi kužnin negativni, so pa prisotni tipični klinični in radiološki kriteriji na NTM-PB, je potrebna nadaljnja terciarna obravnava.

OBRAVNAVA OSEB, KI POTREBUJEJO TESTIRANJE NA LATENTNO OKUŽBO Z *M. TUBERCULOSIS* (TBI)

Pri obravnavi teh oseb, se upoštevajo slovenska priporočila za obravnavo in testiranje oseb na latentno okužbo z *M. tuberculosis*.

Obravnava oseb, ki so bile v stiku s TB bolniki koordinira Register TB RS. Za osebe, ki so kandidati za zdravljenje z zaviralci TNF alfa in njim sorodna biološka zdravila, veljajo posodobljena priporočila iz leta 2017, ki opredeljujejo da se testiranje in pregled opravi s strani specialist, ki je indiciral zdravljenje z biološkimi zdravili.

Enako se upošteva trenutno veljavna slovenska priporočila tudi za vse ostale skupine prebivalstva, pri katerih je potrebno testiranje na latentno okužbo z *M. tuberculosis*.

Preventivno zdravljenje uvede in vodi pulmolog po trenutno veljavnih slovenskih priporočilih preventivnega zdravljenja TBI.

KVALITETNA IN VARNA OBRAVNAVA BOLNIKOV IN IZPOSTAVLJENIH ZDRAVSTVENIH DELAVCEV:

- v kolikor pri bolniku obstaja sum na tuberkulozo, je potrebno opraviti rentgenogram prsnih organov takoj. V kolikor je bolnik na rentgenogram prsnih organov napoten v drugo ustanovo, je dolžnost pulmologa da čim prej preveri rentgenogram prsnih organov oz. izvid in ustrezno ukrepa.

- odvzem ustreznih kužnin na mikobakterije se mora izvajati po obstoječih po standardih

Pri odvzemu **spontanega izmečka**, katerega lahko bolnik odda v okviru ambulantnega pregleda, je pomembno, da se bolnik izkašlja brez prisotnosti ostalih oseb. Izkašljevanje naj izvaja bolnik zunaj stavbe, brez prisotnosti drugih oseb. Izjemoma se bolnik izkašlja v stavbi; to izvaja bolnik sam v zaprtem prostoru, brez prisotnosti zdravstvenega in drugega osebja, izvajati se mora ventilacija oz. prezračevanje navzven. Po zaključenem izkašljevanju, ko bolnik zapusti prostor, je potrebno prostor prezračiti navzven 30 min.

V primeru, ko bolnik ne more spontano izkašljati, se bolniku odvzame **aspirat zgornjih dihal** ali se ga napoti na indukcijo za **oddajo induciranelega izmečka**.

Obe preiskavi morajo izvajati za to usposobljeni zdravstveni delavci in v prostorih, kjer se izvajajo vsi ukrepi za preprečevanje prenosa okužb z *M. tuberculosis*.

Optimalno bi bilo, da bi vsaka bolnišnica, ki izvaja pulmološko diagnostiko imela tehnično ustrezno komoro za indukcijo izmečka.

- za mikroskopsko izključitev tuberkuloze sta potrebni vsaj dve negativni kužnini.
- obravnava oseb, ki potrebujejo testiranje na latentno okužbo z *M. tuberculosis* in preventivno zdravljenje, se naj izvaja po trenutnih slovenskih priporočilih

REFERENCE:

1. *Register za tuberkulozo Republike Slovenija, NPTB Slovenija*cembe
2. *Global tuberculosis report 2024*. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. *Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use. Module 1. Tuberculosis surveillance*. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/376612>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. :
4. *European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union*. Stockholm: ECDC; 2018
5. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease*. Geneva: World Health Organization; 2020. (<https://iris.who.int/handle/10665/340255>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

PROLONGIRANI KAŠELJ OB RESPIRATORNEM INFEKTU – ASTMA ALI KAJ DRUGEGA

Matjaž Fležar

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Kašelj ob respiratornem infektu je zelo pogost simptom, ki spremlja vnetje sluznice dihalne poti in je povezan s pojačanim refleksnim lokom kašlja. Aferentni del izvira iz same sluznice, kjer je na živčne končiče vezanih kar nekaj receptorjev (vaniloidni, ipd.). Pomembno pa je, da smo pozorni na spremljajoče simptome, ki nam ravno ob respiratornem infektu lahko odkrijejo astmo, kadilsko okvaro pljuč (KOPB), bronhiektazije. Pri sumu na astmo je treba še v fazi kašlja opraviti spirometrijo, saj bomo vedno našli obstrukcijo. Dve bolezni, ki sta poleg astme pri nekadilcu najpogostejši razlog za kronični kašelj (GERB in nazofaringealno zatekanje), se zaradi infekta in kašlja tudi sami zase poslabšata in potencirata postinfekcijski kašelj. Ne pozabimo tudi na morebitno perzistenco Bordetelle Pertussis v žrelu, kljub temu da je bolnik cepljen. Postinfekcijski kašelj v več kot 90 odstotkih spontano mine v 6 do 8 tednih po infektu. V tem času se diagnostike lotimo predvsem pri pridruženih simptomih in znakih (katera koli najdba v statusu prsnega koša, pridružena dispneja, povišana temperatura več kot 7 dni, hemoptiza pri kadilcu, sum na oslovski kašelj). Obseg diagnostike družinskega zdravnika je omejen na spirometrijo in RTG prsnega koša; ostalo naj opravi pulmolog. Ta nj pri sumu na astmo ponovil spirometrijo (ne glede na to, ali bo bolnik na pregledu še kašljal ali ne), za katero pa je pričakovati da bo po 8 tednih normalna. Takrat je na mestu metaholinski test in meritve FENO.

PATOFIZIOLOGIJA KAŠLJA OB INFEKTU

Kašelj je refleksni mehanizem za čiščenje dihalnih poti. Dobro deluje le ob sklenjenem refleksnem loku receptor (najpogosteje v sluznici dihalnih poti) – centralni preklap (podaljšana hrbtenjača) – efektor (mišice grla in ekspiratorne dihalne mišice vključno z mišicami trebušne stene). Bistvo usklajenega refleksa je v tem, da se po zapori glotisa ustvari eksploziven izdih z zelo visokimi pretoki zraka, ki po Venturijevem principu odluščijo pritrjeno sluz v velikih dihalih. Obstojajo še druge vrste kašlja (pokašljevanje, pohrkavanje), o katerih pa ne bomo govorili.

Nefektivni kašelj torej lahko izvira iz katere koli komponente refleksnega loka:

1. okvara receptorja (redko: po anesteziji, opioidih),
2. centralni preklap (hoteno ojačanje ali redkeje blaženje kašlja; mesto delovanja sedanjih uporabljenih zdravil za kašelj; pogosta okvara: pri napredovali demenci, Parkinsonovi bolezni, možganskih okvarah),
3. efektor (nezmožnost grla, da se zapre; traheomalacija; okvare dihalnih mišic).

Pojačani refleks kašlja pa je veliko pogostejši. Vedno gre za preodzivnost receptorjev za kašelj, ki so npr. ob virusnem bronhitisu na živčnih končičih v bronhialni sluznici. Denudacija epitela razgali te receptorje in refleksni lok kašlja se ojača. Ta kašelj lahko traja tudi do 10 tednov, je običajno neproduktiven, slabši pa je ob izpostavitvi mrazu, dimu, umazanem zraku. Redko se pojača ponoči. Velikokrat prihaja v salvah – napadih, ki bolnika izčrpajo. V redkih primerih se lahko zaradi kašlja tudi zlomi prosto rebro, veliko pogostejši so spremljajoči problemi z urinsko inkontinenco.

Mehanizmi kroničnega kašlja (ki traja več kot 8 tednov) pa ne zajemajo samo dihal

1. Kašelj, povezan s prebavili: GERB, debelost (v povezavi s smrčanjem, apnejo v spanju)
2. Nevrološki vzroki: preodzivnost zgornjih dihal (diskinezija grla), psihogeni kašelj
3. Dihalni vzroki: astma, KOPB, bronhiektazije (bolezni dihalnih poti), intesticijske pljučne bolezni, apneja v spanju (OSAS), inducibilna laringealna obstrukcija (ILO), iritativno delovno okolje (visoka koncentracija delcev v zraku), kronični rinosinuzitis (nazofaringealno zatekanje) ipd.
4. Zdravila

Kašelj, ki ni povezan s produktivnim izmečkom (več kot 35 ml/dan), je škodljiv, ker preko pozitivne povratne zanke (eksplozivni kašelj uničuje sluznico dihal, ki je s tem denudirana in se ojačenje refleksnega loka perpetuira) samega sebe vzdržuje še dolgo po tem, ko se virus v dihalih ne razmnožuje več. Topel čaj in dobra hidracija izboljšata prekrvavitev »pars membranacea« traheje in sproščata zaščitno sluz, ki pomaga pri celjenju epitela. Na žalost še nimamo učinkovitih zdravil, ki bi delovala na sam receptor (jih je več) v sluznici dihal; vsi sedaj dostopni antitusiki delujejo centralno (npr. Folcodin, codein). Zdravila za redčenje in odstranjevanje bronhialne sluzi (ki je zaščitna) niso na mestu (npr. acetilcistein).

Kdaj pri kroničnem kašlju pomislimo na astmo in kakšen je diagnostični algoritem obravnave

Diagnostike astme se lotimo, če:

1. so v prvih osmih tednih po infektu prisotni piskanje v prsnem košu, dispneja, nočna poslabšanja dispneje (ob kašlju), tesnoba (tiščanje) v prsni ob kašlju oziroma kakršen koli simptom, ki kaže na bolezen dihalnih poti poleg kašlja;*
2. po osmih tednih kašljanja.

Diagnostiko začnemo vedno s funkcijskimi preiskavami pljuč. Rentgenogram pljuč je izključitvena preiskava (npr. atipična pljučnica, bronhiektazije, tumor, TB) in normalen izvid ne pomeni, da funkcijskih preiskav bolnik ne potrebuje. Če pri bolniku kadar koli v akutni fazi kašlja (prvih osem tednov) nad pljuči slišimo piskanje v izdihu oziroma dodatne simptome (*) je priporočljivo **takoj** opraviti spirometrijo. Preiskavo je zaradi kašlja težje izvesti kvalitetno, vendar je morebitna najdba obstrukcije (zmanjšanje razmerja FEV1/FVC pod spodnjo mejo normale) zelo koristen podatek, ki dokaj zanesljivo govori za pridruženo kronično bolezen dihalnih poti. Obstrukcijo bomo našli pri bolniku s še neodkrito astmo ali KOPB, lahko pa bo obstrukcija pomenila le nespecifično bronhialno preodzivnost, vezano na infekt (prehodnega značaja; podobno, kot je prehodnega značaja pridruženi kašelj). Vseh treh diagnoz v akutni fazi kašlja ne bomo mogli razlikovati, bo pa ta podatek zlata vreden pri pulmološki obravnavi suma na bolezen dihalnih poti v kasnejšem obdobju, ko kašelj mine in je bolnik asimptomatski. Če v akutni fazi najdemo obstrukcijo, opravimo še bronhodilatatorni test (če se FEV1 poveča za 200 ml in vsaj 10 % referenčne vrednosti, je test pozitiven), bolnika zdravimo z zdravili za astmo do pregleda pri pulmologu (velikokrat zadošča že bronhodilatator; lahko pa izberemo protivnetni olajševalec, ki ga bolnik uporablja po potrebi – sestavljen iz ICS/formoterola).

V primeru, da v akutni fazi ni obstrukcije, je kronična bolezen dihalnih poti manj verjetna, in bolniku olajšujemo kašelj z antitusiki (centralno delujočimi, npr. Kodein 30 mg pred spanjem ob nočnem kašlju (cave vožnja avtomobila in delo s stroji!)).

Vseeno je po dveh mesecih kašljanja kljub normalni spirometriji smiselna napotitev k pulmologu za opredelitev razloga kašlja; še prej lahko pogledamo in izključimo ostale razloge za kašelj. Velikokrat sta na mestu slikovna diagnostika (HRCT) in mikrobiološka diagnostika (sum na bronhiektazije, perzitenca bakterije *Bordetella* v žrelu ipd.).

Preeksistentne bolezni, ki po respiratornem infektu lahko povzročajo kronični kašelj

Vemo, da so za kronični kašelj pri nekadilcu v več kot 90 odstotkih primerov odgovorne tri bolezni: nazofaringealno zatekanje, astma in refluksna bolezen požiralnika. Kako pa se po respiratornem infektu te lahko vpletajo v podaljšani kašelj?

Virusi, ki napadejo sluznico dihal, so po pravilu vsi epitelotropni. To pomeni, da razmnoževanja virusa poteka v celicah dihalne sluznice, kjer njihova proliferacija po pravilu privede do lize same celice in izlitje virusa v sluz, ki pokriva dihala. Ko se virus zaradi različnih razlogov neha deliti (običajno okrog 3 do 5 dni, občasno tudi do 7 dni) se počasi začne obnova epitela. Vendar je epitel s svojo denudacijo receptorjev za kašelj in tudi prostih živčnih končičev bolj izpostavljen vsem dražljivcem, ki delujejo nanje – dim, prah, mrzel zrak, vlaga in podobno. Vse to proži kašelj, ki pa zaradi svoje eksplozivne narave »trga« epitel in s tem preprečuje, da bi se sluznica obnavljala. Veliko virusov napade tudi sluznico zgornjih dihal – nosnega organa in žrela. Tam so mehanizmi tvorjenja in odstranjevanja sluzi še bolj izraziti in po infektu se sluz ne izloča samo s smrkanjem, pač pa velikokrat tudi zateka proti žrelu in glasilkam in tam s svojim draženjem proži kašelj. Izpiranje nosu s fiziološko raztopino predvsem zvečer pred spanjem lahko pri tem mehanizmu občutno ublaži kašelj.

Respiratorni infekt ne more povzročiti astme. Je pa najpogostejši sprožilec preeksistentne astme ali samo bronhialne preodzivnosti in s tem se kašljanje lahko podaljša. Bodimo pozorni še na druge spremljajoče simptome in opravimo spirometrijo. Tak kašelj bomo zdravili z inhalacijskimi zdravili za astmo, čeprav ravno v tem scenariju poslabšanja astme odpovejo inhalacijski glukokortikoidi (IGK) in bolnik nujno potrebuje bronhodilatator (lahko sicer v kombinaciji z IGK) ali celo oralni metilprednizolon.

GERB je bolezen, ki ima v ozadju insuficienco ezofagogastričnega prehoda. Zatekanje želodčne vsebine v požiralnik je sicer najpogostejše asimptomatsko in ne povzroča zgage, je pa veliko hujše pri povečevanju intraabdominalnega tlaka, ki nastaja med kašljanjem. Tako tudi prisotnost GERB zaradi kašljanja lahko podaljšuje postinfekcijski kašelj.

Kašelj, povzročen z *Bordetello pertusis*

Ker je odrasla populacija v veliki meri precepljena proti tej bakteriji, akutnih slik oslovskega kašlja pri odraslem skorajda ne vidimo; za akutno sliko je značilen kašelj, ki prihaja v napadih, ob tem je velikokrat prisotno bruhanje, po salvi kašljanja pa pride do paradoksnega skrčenja glasilk, in vdih skozi take glasilke povzroči tipičen zvok, podoben oglašanju osla. Tadv simptomata sta za oslovski kašelj zelo specifična.

Perzistenca te bakterije v žrelu pri precepljeni osebi pa je vseeno lahko povezana s kroničnim pokašljevanjem, ki se ob akutnem virusnem bronhitisu lahko ojača. Žal v tem primeru tudi antibiotično zdravljenje redko eradicira bakterijo in ni indicirano.

Bronhiektazije

Danes najpogostejši razlog za to bolezen, ki je praviloma locirana samo na en del pljuč, so postinfekcijske bronhiektazije. Nastanejo po pljučnicah (bakterijskih), pri katerih odstranitev eksudata in prizadetega režnja ni bila možna (slab refleks kašlja, tujek v dihalih, zožen bronh). Pogosto so kolonizirane, bolnik stalno kašlja in tudi izkašljuje. Vsak virusni respiratorni infekt oslabi sluznično odpornost in kolonizirane bakterije se začnejo bolj množiti, povzročajo več sluzi in tudi produktivnega kašlja. Pri zdravljenju nam zelo pomaga, da vemo, katera bakterija je prisotna v pljučih, saj nam antibiogram pomaga tarčno izbrati antibiotik. Ne pozabimo tudi na čiščenje dihal z ustreznimi fizioterapevtskimi pripomočki.

KOPB

Velika večina poslabšanj KOPB povzročajo virusni bronhitis. Mehanizem dispneje pri virusnem infektu bolnika s KOPB je začepljenje dihalnih poti (predvsem majhnih – perifernih) s sluzjo, ki se iz pljuč bolnika s KOPB odstranjuje veliko bolj počasi kot pri zdravem. Kadilci, ki še nimajo te diagnoze in ob virozah navajajo

dispnejo in ne samo kašelj, nujno potrebujejo čim prej spirometrijo, ki bo odkrila obstrukcijo. Ni pa tako redko, da se kot prva prezentacija te bolezni ob virusni okužbi dihal pojavi respiracijska insuficienca in posledično sprejem v bolnišnico.

Intersticijska pljučna bolezen

Prizadetost pljučnega intersticija ima kot glavni simptom na začetku bolezni ravno suh kronični kašelj, ki se pri naporu pogosto ojača. Virusni infekt dihal tak kašelj še ojača, lahko pa povzroči tudi hitrejši potek te bolezni. Klinični pregled, ki nam odkrije pokanje nad pljuči, in spirometrija z meritvijo difuzijske kapacitete pljuč sta prva koraka k diagnozi. RTG prsnega koša pri začetni bolezni ni specifičen, in če kljub normalnemu izvidu slišimo pokanje nad pljuči, ki po šesti tednih ne izgine, bolnik potrebuje CT preiskavo pljuč z visoko ločljivostjo (HRCT).

Intrabronhialni tumor

Kašelj pri tej patologiji nima veliko skupnega z infektom dihal, se pa zaradi infekta ojača. Bodimo pozorni na monofoni pisk nad pljuči in morebitno hemoptizo.

Zdravila

Veliko zdravil je preko različni mehanizmov lahko vključeno v kašelj. Poleg ACE inhibitorjev so to lahko še sitagliptin, Ca blokatorji, fentanyl, latanoprost, omeprazole, sertalin, ...

ZAKLJUČEK

Kronični kašelj je pogost simptom, in velikokrat se sprašujemo o pridruženi bolezni dihalnih poti. Spirometrija v akutni fazi kašlja je ob pridruženih simptomih pomembno orodje, ki pripelje do hitrejše diagnoze in ustreznega zdravljenja že pred pulmološkim pregledom. Tudi slikovna diagnostika (RTG prsnega koša) je na mestu, vendar tudi normalen izvid ne more izključiti tako rekoč nobene kronične bolezni, povezane s kašljem.

LITERATURA

1. Parker SM, Smith JA, Birring SS, Chamberlain-Mitchell S, Gruffydd-Jones K, Haines J, et al. British Thoracic Society Clinical Statement on chronic cough in adults. *Thorax* 2023;78:Suppl 6:s3–s19.
2. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, Schwarm S, Hörner K, Bösner S, et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2021;22:151.
3. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:Suppl 1:138S–146S.
4. Moore A, Harnden A, Grant CC, Patel S, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Clinically Diagnosing Pertussis-associated Cough in Adults and Children: CHESTmGuideline and Expert Panel Report. *Chest* 2019;155:147–54.

FENOTIPIZACIJA BOLNIKOV Z NE-CF BRONHIEKTAZIJAMI GLEDE NA VNETNI FENOTIP IN MIKROBIOM

Anja Ilovár Bezjak, Irena Šarc. Univerzitetna klinika Golnik

Bronhiektazije predstavljajo kronično vnetno bolezen pljuč, za katero so značilne pridobljene trajne razširitve bronhov in bronhiolov, kar vodi v klinični sindrom s kroničnim kašljem, produkcijo sputuma in ponavljajočimi se eksacerbacijami. Epidemiološki podatki kažejo na naraščajočo prevalenco bronhiektazij, pri čemer so opazne pomembne geografske razlike; najvišje stopnje so zabeležene v Združenem kraljestvu in Aziji, medtem ko so nižje v nam bližjih državah kot sta Italija in Nemčija. V kontinentalni Evropi se prevalenca giblje med 53 in 362 na 100.000 prebivalcev, bronhiektazije pa so tako tretja najpogostejša bolezen dihalnih poti. (1)

Patofiziologijo bronhiektazij si lahko predstavljamo kot začarani vrtinec kronične okužbe, vnetja, motenega mukociliarnega klirensa in strukturne poškodbe bronhijev. Vsaka od teh komponent lahko prispeva k razvoju bolezni, in ko se enkrat vzpostavi, tudi k njenemu napredovanju ter poslabšanjem. Pri večini bolnikov z bronhiektazijami prevladuje nevtrofilno vnetje, povezano z zvišanimi koncentracijami proteaz, kot je nevtrofilna elastaza, ki korelira s težo bolezni in slabšimi izidi. (2)

Pri podskupini bolnikov pa je opaziti eozinofilno ali Th2-visoko vnetje, kar je povezano z drugačnim mikrobiomskim profilom in lahko zahteva specifične terapevtske pristope. Podatki EMBARC (*European Bronchiectasis Registry*) so pokazali, da je bila krvna eozinofilija (≥ 300 celic/ μ L) prisotna pri približno 20 % bolnikov z bronhiektazijami brez ugotovljene sočasne bolezni in je bila povezana s številom eozinofilcev v izmečku, mikrobiomskim profilom s prevlado *Streptococcus*- in *Pseudomonas*-, ter krajšim časom do poslabšanja bolezni. (3) Heterogenost bronhiektazij je izrazita, saj etiologija vključuje številne vzročne in pridružene dejavnike, vključno z okužbami, genetskimi motnjami, avtoimunskimi boleznimi, imunodeficiencami in idiopatskimi primeri.

ZASNOVA ŠTUDIJE

Izvedli smo retrospektivno opazovalno študijo na Univerzitetni kliniki Golnik, v katero smo vključili odrasle bolnike z diagnozo bronhiektazij, ki niso povezane s cistično fibrozo (NCFBE). Vključitev je temeljila na kodiranju po Mednarodni klasifikaciji bolezni (ICD), pri čemer so bili zajeti vsi bolniki, ki so bili v letu 2023 obravnavani na kliniki.

Zdravstvene podatke smo sistematično zbirali iz informacijskega sistema UKPBA Golnik in Centralnega registra podatkov o pacientu (CRPP) za obdobje zadnjih petih let. Naša kohorta je obsegala 285 bolnikov. Zbrani podatki so vključevali demografske značilnosti, klinične podatke, radiološke izvide, mikrobiološke rezultate ter podatke o pridruženih boleznih, skladno s priporočili za oceno bolnikov z bronhiektazijami. Mikrobiološka analiza je vključevala kultivacijo izmečka na bakterije, vključno z netuberkuloznimi mikobakterijami. Poslabšanja so bila definirana kot akutno poslabšanje simptomov bolezni, ki je zahtevalo uvedbo antibiotične terapije po presoji zdravnika, skladno z mednarodno sprejeto definicijo poslabšanja pri bronhiektazijah. (4)

Namen študije je bil opisati demografske, klinične, radiološke in mikrobiološke značilnosti bolnikov z bronhiektazijami in ugotoviti, katere spremenljivke so neodvisno povezane s povečanim tveganjem za izolacijo *Pseudomonas aeruginosa* in netuberkuloznih mikobakterij iz izmečka. Bolnike smo nato razvrstili v dve skupini glede na njihovo število eozinofilcev v krvi: < 300 celic/ μ L in ≥ 300 celic/ μ L ter primerjali

demografske, klinične, radiološke in mikrobiološke značilnosti eozinofilnega in neoeozinofilnega fenotipa. Z multivariatno analizo smo prepoznali spremenljivke, ki bi lahko bile povezane s tveganjem za okužbo s *Pseudomonas aeruginosa* in netuberkuloznimi mikobakterijami.

REZULTATI

Značilnosti		Pridružena bolezen	Število bolnikov
Ženski spol, n	195 (68,4%)	Astma	90 (31,6%)
Starost, let	61,2 ± 12,1	KOPB	45 (15,8%)
Starost ob diagnozi, let	53,0 ± 14,9	GERB	53 (18,6%)
Nekadilci	169 (59,3%)	PostTB	27 (9,5%)
		RA	22 (7,7%)
ITM, kg/m ²	25,4 ± 5,9	SVTB	18 (6,3%)
VC, mL	3438 ± 1025	Imunodeficiencie	15 (5,3%)
VC%	94,9 ± 19,9	KVČB	7 (2,5%)
FEV1, mL	2261 ± 880	Okužbe v otroštvu	50 (17,5%)
FEV1%	79,9 ± 25,8		
TI %	65,2 ± 14,7		

Tabela 1: Osnovna demografska analiza vključenih, pljučna funkcija in prevalenca pridruženih bolezni

Glede na opisane radiološke spremembe na CT prsnih organov so imeli bolniki v povprečju prizadeta $2,4 \pm 1,3$ režnja, najpogosteje levi spodnji reženj (55,1% bolnikov), najredkeje pa levi zgornji reženj (19,3% bolnikov). Večina bolnikov je imela cilindrične bronhiektazije (70,2%), 4,6% varikozne, 1,1% cistične, ostali bolniki pa so imeli kombinacijo različnih vrst bronhiektazij. V tabeli 2 je predstavljena mikrobiološka slika naše kohorte, pri 66 (23,2%) pa izmeček ni bil oddan.

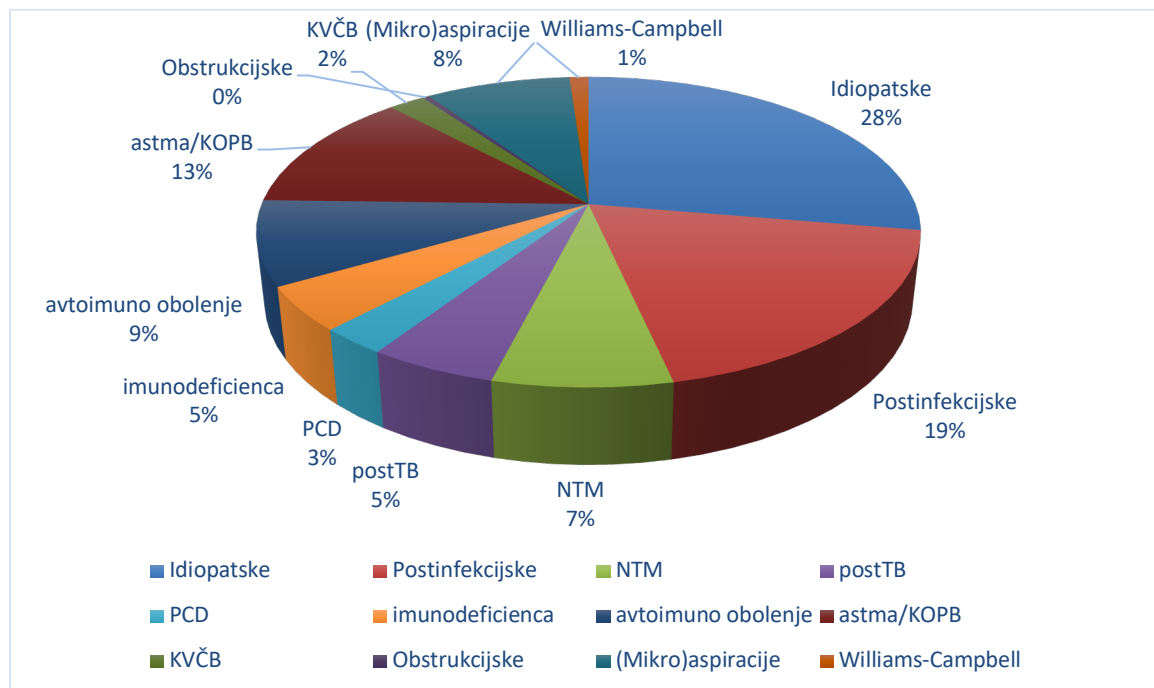
Izolirane bakterije	Bolniki (%)
Običajna mešana flora	51 (23,3%)
<i>P. aeruginosa</i>	36 (16,4%)
<i>S. pneumoniae</i>	5 (2,3%)
<i>H. influenzae</i>	34 (15,5%)
<i>M. catarrhalis</i>	8 (3,7%)
Multiple bakterije	31 (14,2%)
Ostale bakterije	24 (11%)
<i>Nocardia</i>	5 (2,3%)
Neustrezen vzorec	25 (11,4%)

Tabela 2: Mikrobiologija izmečka

V naši multivariatni analizi, prilagojeni glede na kadilski status, FEV1 %, ITM, uporabo inhalacijskih glukokortikoidov (IGK), starost ob diagnozi in število eozinofilcev, je bil le višji FEV1 % pomembno povezan z manjšim tveganjem za okužbo s *P. aeruginosa* ($B=-0,032$, $OR = 0,969$, $p = 0,001$). V istem modelu je bila

starost ob diagnozi statistično značilno povezana s kolonizacijo z NTM. Z vsakim dodatnim letom starosti se je verjetnost povečala za približno 3,9% (OR 1,039, $p = 0,005$).

Etiološko smo opredelili največkrat bronhiektazije kot idiopatske (27,7%), v 18,9% kot postinfekcijske in v 12,6% kot posledico astme ali KOPB.



Slika 1: Etiologija bronhiektazij

IGK je prejelo 124 (43,5%) bolnikov, zdravljenje z azitromicinom pa 24 (8,4%). O redni toaleti dihal je poročalo 89 (31,2%) bolnikov, brez predpisanega pripomočka za toaletu dihal pa je bilo 78 (27,4%) bolnikov.

Brez poslabšanj v zadnjem letu je bilo 47,1% bolnikov, dve ali več poslabšanj s potrebo po antibiotičnem zdravljenju je imelo 24% bolnikov. Večina bolnikov (86,8%) v zadnjem letu ni potrebovala hospitalizacije. V multivariatni Poissonovi regresiji smo ugotovili, da je starost ob diagnozi statistično značilno povezana s številom poslabšanj v enem letu ($p=0,032$). Vsako dodatno leto starosti je bilo povezano s približno 2 % manjšo stopnjo poslabšanj (IRR 0,98). Višji FEV1% je bil statistično značilno povezan z nižjim številom poslabšanj v enem letu (IRR=0,99; $p<0,001$). Kolonizacija s *P. aeruginosa* je bila povezana s trendom k večji stopnji poslabšanj: IRR 1,36 (95 % CI 0,98–1,89; $p = 0,064$).

V drugem delu analize smo bolnike stratificirali glede na krvne eozinofilce na eozinofilni in neozinofilni vnetni fenotip. Pri primerjavi obeh skupin so imeli bolniki v eozinofilni skupini višji ITM ($26,8 \pm 6,3$ kg/m² proti $24,5 \pm 5,5$ kg/m², $p=0,001$), nižji FEV1% ($76,7 \pm 25,5$ proti $82,6 \pm 26,5$, $p=0,002$), več kolonizacij s *P. aeruginosa* (28,9% proti 12%, $p=0,003$), več astme in KOPB kot komorbidnosti in pričakovano povečane T2 vnetne markerje in pogostejšo uporabo IGK. Število poslabšanj ni bilo statistično različno med eozinofilnimi in neozinofilnimi bolniki.

ZAKLJUČEK

Študija kaže na heterogenost etiologije in klinične slike bolnikov z NCFBE, pri čemer so bile najpogostejše pridružene bolezni astma, KOPB in GERB. Večina bolnikov je imela prizadetih več režnjev, najpogostejše levi spodnji režen, prevladovala so cilindrične bronhiektazije. Mikrobiološka analiza je pokazala, da je

Pseudomonas aeruginosa najpogostejši patogen, njegova prisotnost pa je nakazovala večjo pogostost poslabšanj. Netuberkulozne mikobakterije so bile prisotne pri manjšem deležu bolnikov, skladno z evropskimi podatki. Razvrstitev bolnikov po številu eozinofilcev v krvi je potrdila, da ima približno petina bolnikov eozinofilni fenotip, ki je povezan s slabšo pljučno funkcijo in pogostejšo kolonizacijo s *Pseudomonas aeruginosa*. Eozinofilija je pomemben biomarker za fenotipizacijo in usmerjanje zdravljenja, saj bolniki z eozinofilnim fenotipom bolje odzivajo na inhalacijske glukokortikoide. Rezultati potrjujejo, da je obravnava bronhiektazij kompleksna in zahteva individualiziran pristop, ki upošteva etiologijo, mikrobiološke značilnosti in vnetne fenotipe, kar je ključno za optimizacijo zdravljenja in prognozo.

LITERATURA

1. Nigro M, Laska IF, Traversi L, Simonetta E, Polverino E. *Epidemiology of bronchiectasis. European Respiratory Review.* 2024;33(174):240091.
2. O'Donnell AE. *Bronchiectasis - A Clinical Review. N Engl J Med.* 2022;387(6):533-545.
3. Shoemark A, Shteinberg M, De Soyza A, et al. *Characterization of Eosinophilic Bronchiectasis: A European Multicohort Study. Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(8):894-902.
4. Barker AF, Karamooz E. *Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults: A Review. JAMA.* 2025;334(3):253-264.

NAPOVEDNI DEJAVNIKI USPEHA HOSPITALNEGA PROGRAMA REHABILITACIJE KRONIČNIH PLJUČNIH BOLNIKOV

Tomaž Hafner. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Program rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov je pomemben sestavni del celostne obravnave in zdravljenja kroničnih pljučnih bolnikov, predvsem bolnikov z KOPB. V zadnjih letih pa programe rehabilitacije uspešno izvajajo tudi pri drugih kroničnih pljučnih boleznih kot so intersticijske pljučne bolezni, astma, bronhiektazije. Program rehabilitacije je multidisciplinarni program, z intervencijami s strani zdravnika, fizioterapevta, medicinske sestre, kliničnega dietetika, kliničnega psihologa, socialnega delavca ter delavnega terapevta. Program je individualno prilagojen vsakemu bolniku ter je prvenstveno usmerjen v izboljšanje njegove telesne zmogljivosti ter tudi v zmanjšanje stopnje dispneje, izboljšanje njegovega psihofizičnega počutja, poučitvi bolnikov o sami bolezni ter konec koncev stremi k spremembi njegovega načina življenja iz manj v bolj aktivno. Stopnja pridobljene telesne zmogljivosti po opravljenem programu rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov variira med bolniki. Zakaj se na enako intervencijo, ki je individualno prilagojena, različno odzovejo ni povsem znano. Glede na nekatere dosedanje študije ter lastna klinična opažanja pričakujemo, da se bodo bolniki z različnimi fiziološkimi, kliničnimi ter biokemičnimi parametri pred vključitvijo v program razlikovali glede na pridobljeno telesno zmogljivost v programu rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov.

NAMEN

Če bi se dalo vnaprej identificirati bolnike, pri katerih bi pričakovali boljše ali slabše rezultate programa rehabilitacije, bi lahko učinkoviteje selekcionirali bolnike, ki so primerni za izvedbo programa rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov ter bi z ugotovitvijo, kateri bolniki s standardnim programom rehabilitacije ne pridobijo zadosti, le tega lahko njim dodatno prilagodili in posledično izboljšali rezultate.

METODE

Za namen raziskave smo zbrali podatke 192 zaporednih bolnikov s kroničnimi pljučnimi boleznimi (KOPB, astma, bronhiektazije, intersticijske pljučne bolezni, pljučna hipertenzija) ki so bili vključeni v hospitalni program rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov, ki ga izvajamo v UKPA Golnik. V končno analizo smo vključili le bolnike s KOPB, ki so program rehabilitacije dokončali brez poslabšanja, ki bi zahtevalo prekinitev ali prilagoditev izvedbe programa. Bolniki so po standardnem protokolu pred in po programu rehabilitacije opravili funkcionalno oceno telesne zmogljivosti s testi hoje (test šestminutne hoje (6MTH), vzdržljivostni ter stopenjski Shuttle test hoje), obremenilno testiranje na kolesu, vzdržljivostni test na kolesu (CET), oceno moči dihalnih mišic (MIP, MEP), oceno moči mišic rok merjeno z dinamometrijo, oceno telesne sestave merjena z bioelektrično impendanco (BMI, FFMI, BFMI, telesna maščoba, telesna voda, pusta masa in suha pusta masa). Bolniki so izpolnili vprašalnike o kvaliteti življenja in simptomih bolezni (SGRQ, CAT, MRC dispnoea scale); pred rehabilitacijo so opravili preiskavo pljučne funkcije ter osnovne biokemične preiskave (kompletna krvna slika, elektroliti, dušični retenti, ocena zalog železa, hepatogram, celokupni proteini, albumin, NTproBNP). Opravili smo klinično oceno s telesnim pregledom, anamnezo in oceno pridruženih bolezni.

Po končanem 4 tedenskem programu rehabilitacije smo retrospektivno zbrali podatke ter statistično analizirali, kateri od teh fizioloških, kliničnih ter biokemičnih parametrov potencialno vplivajo oziroma napovedujejo stopnjo končnega učinka rehabilitacije predvsem na pridobljeno telesno zmogljivost. Kot

primarni kriterij pridobljene telesne zmogljivosti smo uporabili minimalno klinično pomembno razliko prehojene razdalje na testu šestminutne hoje, ki znaša 30m.

REZULTATI

Program rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov je brez poslabšanja končalo 121 bolnikov s KOPB. 79 (65%) je bilo moških, kateri so bili povprečno stari $65,9 \pm 7,1$ leta ter 42 (35%) žensk, povprečno starih $63,9 \pm 7,6$ let. 23 (19%) bolnikov je imelo trajno zdravljenje s kisikom na domu.

Enaindevetdeset bolnikov je na testu šestminutne hoje doseglo izboljšanje ≥ 30 m in so bili zato uvrščeni v skupino z dobrim odzivom na rehabilitacijo; medtem ko je 30 bolnikov doseglo izboljšanje razdalje < 30 m in so bili zato uvrščeni v skupino s slabim odzivom.

Po oceni dietetika je 43 (36%) bolnikov med in po programu rehabilitacije prejelo tudi prehranska dopolnila. Vsi bolniki so vsaj nekaj časa redno kadili v svojem življenju; 96 (79%) je bilo bivših kadilcev in 25 (21%) je bilo aktivnih kadilcev. Povprečno so bolniki kadili $42,9 \pm 26,5$ zavojček let (minimalno 1,25, maksimalno 150). Od pridruženih bolezni je bila najpogostejša zmanjšanje kostne gostote s prisotno osteopenijo pri 42 (35%) bolnikih in že razvito osteoporozo pri 54 (45%) bolnikih.

Poleg KOPB je 93 (77%) bolnikov imelo pridruženo še vsaj eno obolenje oziroma kronično bolezen. 53 (44%) bolnikov se je zdravilo tudi zaradi arterijske hipertenzije in 15 (12%) zaradi sladkorne bolezni. 11 (9%) bolnikov je imelo ugotovljeno ali že zdravljeno depresijo, 15 (12%) bolnikov pa anksioznost ter 33 (27%) bolnikov kombinirano anksiozno depresivno motnjo razpoloženja. 26 (21%) bolnikov je živel samih, medtem ko so drugi živeli z družinskimi člani ali partnerji. Zgoraj omenjene klinične značilnosti bolnikov niso bile statistično pomembno različne med skupinama z dobrim in slabim odzivom na rehabilitacijo.

Vključeni bolniki so imeli napredovalo KOPB s povprečnim FEV1 1157 ± 557 ml oziroma $40,7 \pm 18,2$ % norme. Močno znižana je bila tudi difuzijska kapaciteta s povprečjem $49,6 \pm 18$ % norme. Med skupinama z dobrim in slabim odzivom na rehabilitacijo se je statistično pomembna razlika, ($p = 0,048$), pokazala le v absolutni vitalni kapaciteti merjeni v mililitrih z 3230 ± 970 ml v skupini z dobrim odzivom napram 2837 ± 855 ml v skupini s slabim odzivom, medtem, ko le ta izražena glede na bolnikove norme ni dosegla statistične pomembnosti ($p = 0,269$) ($86 \pm 22\%$ v skupini z dobrim odzivom napram $81 \pm 17\%$ v skupini s slabim odzivom). Tudi ostali parametri pljučne funkcije niso dosegli statistične pomembne razlike.

S testi telesne zmogljivosti (test šestminutne hoje, vzdržljivostni ter stopenjski Shuttle test hoje, cikloergometrija, CET) opravljenimi pred programom rehabilitacije nismo ugotovili statistično pomembnih razlik med skupinama z dobrim in slabim odzivom. Na 6MTH so povprečno prehodili $342,9 \pm 108,8$ m, v skupini z dobrim odzivom $334,3 \pm 112,0$ m in v skupini z slabim odzivom $368,8 \pm 95,5$ m s ($p = 0,133$).

Opažali smo razlike v telesni sestavi med skupinama merjeni pred pričetkom rehabilitacije. V skupini z dobrim odzivom so bili bolniki z večjo telesno maso $77,4 \pm 19,2$ kg napram skupini s slabim odzivom $69,5 \pm 15,3$ kg s ($p = 0,036$) ter so imeli manjšo količino telesne vode $51 \pm 6\%$ napram $54 \pm 8\%$ ($p = 0,042$) ter večjo količino maščevja $26,6 \pm 9,0$ kg napram skupini s slabšim odzivom $23,4 \pm 8,3$ kg s ($p = 0,049$) ter večjo suho pusto maso $11,7 \pm 5,2$ kg, napram skupini s slabim odzivom $9,3 \pm 4,3$ kg s ($p = 0,021$).

Laboratorijski izvidi elektrolitov, jetrnih testov in ledvičnih testov (sečnina, kreatinin) CRP, NTproBNP in HbA1c se niso statistično značilno razlikovali med skupinama z dobrim in slabim odzivom. Statistično pomembne razlike so se pokazale v določenih z eritrociti povezanih parametrih. Statistično pomembna razlika s ($p = 0,028$) je bila v koncentraciji serumskega železa z $19,6 \pm 7,7$ $\mu\text{mol/L}$ v skupini z dobrim odzivom napram $16,8 \pm 6,5$ $\mu\text{mol/L}$ v skupini s slabim odzivom. V skupini z dobrim odzivom je bilo višje tudi število

eritrocitov z $4,7 \pm 0,5 \times 10^{12}/L$ napram $4,5 \pm 0,5 \times 10^{12}/L$ v skupini s slabim odzivom ($p=0,017$). V skupini s dobrim odzivom je bila tudi višja vrednost hemoglobina z $145,6 \pm 13,7$ g/L napram $139,7 \pm 11,6$ g/L v skupini s slabim odzivom ($p = 0,040$) ter tudi višja vrednost hematokrita s $0,4 \pm 0,03$ L/L napram $0,4 \pm 0,03$ L/L ($p = 0,030$).

ZAKLJUČEK

Naša raziskava ugotavlja, da osnovna telesna zmogljivost, stopnja dispneje, pridružene bolezni, socialni status in kadilski status niso dobri napovedniki uspeha programa rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov in izboljšanja telesne zmogljivosti merjene s 6MTH pri bolnikih s KOPB. Ugotovili pa smo, da bolniki, ki so težji, imajo več telesne maščobe, a ne povišan delež telesne maščobe, imajo večjo suho pusto maso, večjo vrednost hemoglobina, več eritrocitov, višji hematokrit in višjo vrednost serumskega železa v večji meri izboljšajo telesno zmogljivost s programom rehabilitacije. Na podlagi teh rezultatov lahko zaključimo, da bolniki z bolj mišično telesno sestavo in večjo sposobnostjo telesa za transport kisika iz krvi v mišice pridobijo več telesne zmogljivosti po končanem programu rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov, merjeno s 6MTH.

REFERENCE:

1. Hafner T, Pirc Marolt T, Šelb J, Grošelj A, Kosten T, Simonič A, Košnik M, Korošec P. Predictors of Success of Inpatient Pulmonary Rehabilitation Program in COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Nov 8;18:2483-2495. doi: 10.2147/COPD.S425087. PMID: 38022820; PMCID: PMC10640831.

RESPONSE: NEINTERVENCIJSKA, ODPRTA, PROSPEKTIVNA RAZISKAVA ZA OCENO UČINKOVITOSTI FIKSNE TROJNE KOMBINACIJE BDP/FF/G PRAŠEK ZA INHALIRANJE NA SIMPTOMATIKO PRI BOLNIKIHZ ZMERNO DO HUDO OBLIKO KOPB, KI NISO USTREZNO ZDRAVLJENI Z DVOJNO INHALACIJSKO TERAPIJO (LABA/LAMA ALI IGK/LABA)

Matevž Harlander^{1,2}, Tjaša Šubic³, Renato Eržen⁴, Arjana Maček Cafuta⁵, Anton Lopert⁶, Alojz Horvat⁷, Dušan Božič⁸, Albert Klobučar⁹, Zoran Krstič⁹, Ana Novaković¹⁰, Nikša Šegota¹¹, Branislav Červenjak¹², Jasmina Panjan Avramović¹³, Nina Sobotkiewicz¹⁴, Nataša Todorović¹⁴, Simona Kirbiš¹⁴, Kata Paun¹⁵, Lucija Gabršček Parežnik¹⁶.

¹KO za pljučne bolezni in alergije, UKC Ljubljana, ²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, ³VELOG Zdravstveni center d.o.o., ⁴MEDI PULMO, d.o.o., ⁵ARJANA MAČEK, zdravstvene in druge storitve, d.o.o., ⁶EUPNEA, internistična ambulanta d.o.o., ⁷Zasebna ambulanta za pljučne bolezni, mag. Alojz Horvat, dr. med. specialist interne medicine, ⁸MEDICOINTERNA d.o.o., ⁹ALVEOLA internistični ambulantni diagnostični center d.o.o., ¹⁰ZAVOD PULMORADIX, ¹¹Dr. ŠEGOTA - PULMOLOG, d.o.o., ¹²Zdravstveni dom Koper, ¹³Zasebna internistično-pulmološka ambulanta, Jasmina Panjan Avramović, dr. med. spec., ¹⁴Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, ¹⁵Zasebna internistično-pulmološka ambulanta Kata Paun, dr. med. specialist internist, ¹⁶Splošna bolnišnica Celje

Namen raziskave je bila ocena učinkovitosti zdravljenja s fiksno trojno kombinacijo beklometazondipropionat 88 mcg/ formoterol fumarat 5 mcg/ glikopironijev bromid 9 mcg (BDP/FF/G) v prašku za inhaliranje pri zmanjševanju simptomov, izboljševanju pljučne funkcije in izboljševanju adherence pri bolnikih z zmerno do hudo KOPB, ki so bili predhodno neustrezno zdravljeni z dvojno inhalacijsko terapijo.

METODE

Ne-intervencijsko, odprto, multicentrično in prospektivno raziskavo smo izvedli v 19 ambulantah. Bolniku s KOPB, ki je bil neustrezno zdravljen z dvojno inhalacijsko terapijo (IKS/LABA ali LABA/LAMA), je zdravnik po lastni presoji uvedel zdravilo BDP/FF/G prašek za inhaliranje. Primarni cilj je bila ocena učinkovitosti trojne terapije BDP/FF/G v obliki praška za inhaliranje na simptome KOPB ocenjene z vprašalnikom CAT (COPD Assessment Test™). Med sekundarnimi cilji sta bila sprememba v pljučni funkciji in adherence ocenjena z vprašalnikom TAI (Test of Adherence to Inhalers). Bolnike smo ocenjevali pred menjavo terapije in po 6 mesecih uporabe.

REZULTATI

Skupno smo vključili 359 bolnikov. Povprečna starost bolnikov je bila 68.4 (SD 8.9), od tega jih je bilo 147 (40,9 %) žensk. Glede na GOLD smo 12 (3,3 %) bolnikov razvrstili v skupino B, 347 (96,6 %) pa v skupino E. Pred intervencijo jih je 165 (46 %) prejelo IKS/LABA, 194 (54 %) pa LABA/LAMA. Povprečen FEV₁ je bil 53 % (SD 12 %), CAT pa 24,2 (SD 6,6). V preteklem letu so imeli bolniki v povprečju 1,7 (SD 0,8) zmernih poslabšanj in 1 (SD 1) hudo.

Po menjavi dvojne terapije za zdravilo BDP/FF/G prašek za inhaliranje smo izmerili zmanjšanje ocene CAT za 6 točk (95% IZ: -7.0 do -5.5; P<0.0001). Klinično pomembno izboljšanje (spremembo ocene CAT za ≥ 2 točki) je doseglo 77 % bolnikov. FEV₁ se je povečal za 110 ml (95% IZ: 90–130; P<0.0001), FVC pa za 95 ml

(95% IZ: 65–120; $P < 0.0001$). Pri oceni TAI smo zabeležili porast za 3 točke (95 % IZ: 2.0–3.5; $P < 0.0001$), kar kaže na pomembno izboljšanje adherence.

Multivariantna logistična regresija je pokazala, da je bila verjetnost izboljšanja ocene CAT za klinično pomembno razliko večja pri bolnikih z visoko izhodiščno oceno CAT (RO 1,10; 95% IZ: 1,05–1,16), in manjša pri še aktivnih kadilcih (RO 0,48; 95% IZ: 0,26 – 0,86).

ZAKLJUČKI

Uvedba fiksne trojne kombinacije BDP/FF/G prašek za inhaliranje pri bolnikih z zmerno do hudo KOPB, ki so bili predhodno neustrezno zdravljeni z dvojno inhalacijsko terapijo, je pomembno zmanjšala simptome bolezni, izboljšala pljučno funkcijo in adherenco pri zdravljenju.

Raziskavo je logistično in finančno podprlo podjetje Chiesi.

KORELACIJA KLINIČNEGA IN PATOLOŠKEGA N STADIJA PRI OPERABILNEM NEDROBNOCELIČNEM PLJUČNEM RAKU

Neža Vinšek, Mateja Marc Malovrh.

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC) predstavlja 80–85 % vseh pljučnih rakov in je vodilni vzrok smrti zaradi raka. Najpomembnejši napovedni dejavnik preživetja je stadij bolezni, ki ga določimo po TNM klasifikaciji. Natančna določitev kliničnega N stadija (cN) je ključna za izbiro optimalnega zdravljenja. N3 stadij je po trenutnih smernicah neoperabilna bolezen. N2 stadij je najbolj raznolik. Pomembno je število prizadetih regij, lokacija, velikost in preraščanje v okolne strukture. Glede operabilnosti se odloči multidisciplinarni konzilij. Ta stadij je po novem pomemben tudi zaradi možnosti neoadjuvantne kemoimunoterapije, kar je novost v zadnjem letu. Iz istega razloga je postal pomemben tudi N1 stadij, ki je bil do nedavnega predoperativno manj pomemben. Klinični N stadij določimo s slikovnimi metodami, kot so CT in PET/CT ter invazivnimi metodami, kot je bronhoskopija z endobronhialnim ultrazvokom in transbronhialno igelno aspiracijo (EBUS TBNA). Patološki N stadij (pN), ki je določen po resekciji pa ostaja najbolj zanesljiv napovednik izida. Včasih pride do neujemanja med kliničnim in patološkim N stadijem. V patološkem resektatu lahko odkrijemo zasevke v bezgavkah, ki jih prej s slikovnimi in/ali invazivnimi metodami nismo zaznali – okultne bezgavčne metastaze. Večja verjetnost zanje je pri bolnikih s tumorji večjimi od 3 cm, centralno ležečimi tumorji in pri pozitivnih N1 bezgavkah. Opravili smo raziskavo, katere namen je bil oceniti skladnost med cN in pN ter prepoznati dejavnike, ki vplivajo na neujemanje.

METODE

Izvedena je bila retrospektivna opazovalna raziskava. Vključeni so bili bolniki z novoodkritim NSCLC, ki so med decembrom 2017 in januarjem 2019 opravili diagnostiko na Kliniki Golnik in bili operirani na Kirurgiji Bitenc. Od 140 operiranih jih je bilo v analizo vključenih 125. Izključili smo bolnike, ki niso imeli limfadenektomije. Skupno je bilo analiziranih 131 tumorjev. Klinični stadij je bil določen po 8. TNM klasifikaciji. Bolnike smo spremljali 6 let in ocenili tudi recidive. Analize so bile izvedene s programom SPSS, za značilnost je veljala $p < 0,05$.

REZULTATI

Ujemanje cN in pN je bilo doseženo pri 76,3 % tumorjev, torej je bil pri 100 tumorjih pravilno določen N stadij. Pri 22 tumorjih je bil N stadij podcenjen (16,8 %), najpogosteje zaradi okultnih metastaz, ki jih CT in PET-CT niso zaznali. Večje tveganje za podcenitev je bilo pri tumorjih >3 cm (RR 4,9; $p < 0,001$). V skupini bolnikov, ki so imeli tumor večji od 3 cm je bilo 4,9x večje tveganje za pojav okultnih metastaz kot v skupini bolnikov s tumorji manjšimi od 3 cm. Pri 9 tumorjih je bil precenjen N stadij (6,9 %), najpogosteje zaradi benigno povečanih ali metabolno aktivnih bezgavk na slikovni diagnostiki. Bezgavke so na CT in PET CT lahko lažno pozitivne zaradi različnih vzrokov, ko na primer okužbe, granulomatoze, srčno popuščanje, zato se ne smemo zanašati le na slikovno diagnostiko, ampak je potrebno vsakič ko je indicirano opraviti invazivno mediastinalno zamejitev. EBUS-TBNA je bil opravljen pri 39 bolnikih (31,7 %), čeprav bi bil indiciran pri 58 (47,2 %). V večini primerov ni bilo sistematičnega vzorčenja. Pri 19 bolnikih EBUS neutemeljeno ni bil opravljen. V 8 primerih bi moral biti zaradi velikosti tumorja več kot 3 cm, v 5 primerih zaradi centralne lege tumorja v 5 primerih zaradi pozitivnih bezgavk na CT in PET-CT in v 1 primeru zaradi pozitivnih bezgavk samo na PET-CT. V 10 primerih od 19 je bil na koncu podcenjen klinični N stadij. Pri teh 19 bolnikih je bil večji delež recidivov (52,6 % proti 33,3 % v skupini bolnikov, ki so utemeljeno imeli opravljen EBUS). Analizirali smo vse recidive. Pojavili so se v 27,5 % primerov. Relativno tveganje za recidiv je bilo 2,7-krat večje pri v 8 primerih bi moral biti zaradi velikosti tumorja več kot 3 cm, v 5 primerih zaradi centralne lege tumorja v 5

primerih zaradi pozitivnih bezgavk na CT in PET-CT in v 1 primeru zaradi pozitivnih bezgavk samo na PET-CT. Olnikih s patološkim N1 stadijem v primerjavi s patološkim N0 in 3,4-krat večje pri pN2 v primerjavi s pN0.

ZAKLJUČEK

Skladnost med kliničnim in patološkim N stadijem pri operabilnem nedrobnoceličnem pljučnem raku ni optimalna. Četrtnina bolnikov ima predoperativno napačno določen stadij, kar vpliva na izbiro zdravljenja. Najpogostejša težava so podcenjeni stadiji zaradi okultnih metastaz. Natančnost diagnostike bi se lahko izboljšala z dosledno izvedbo PET-CT pred invazivnimi postopki, sistematičnim vzorčenjem mediastinalnih in N1 regij z EBUS-TBNA in večkratnimi punkcijami za zmanjšanje lažno negativnih rezultatov.

CT VODENE BIOPSIJE SPREMENB V PRSNEM KOŠU: ANALIZA OPRAVLJENIH POSEGOV

Anja Poljanšek Avsenak ¹ *, Vesna Lesjak ², Primož Caf ², Dajana Tuksar ², Katja Merc Gumilar ², Maja Lašič ², Urban Čizmarevič ², Jurij Regvat ¹.

¹ Oddelek za pljučne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, ² Radiološki oddelek, Univerzitetni klinični center Maribor

Punkcija pljuč, vodena z računalniško tomografijo (*computed tomography* (CT)), predstavlja pomembno diagnostično metodo pri verifikaciji pljučnih lezij, saj omogoča natančno pridobivanje citološkega ali histološkega materiala iz tarčnega predela. Perkutana biopsija pljuč ima ključno vlogo pri pridobivanju patološke potrditve malignoma ter pri usmerjanju stadiranja in načrtovanju zdravljenja.

V primerjavi z bronhoskopijo, ki je pri periferno lociranih spremembah pogosto omejena zaradi težjega dosega tarčne lezije, ki ne leži blizu dosega bronhoskopa, CT-vodena tehnika praviloma zagotavlja višjo diagnostično občutljivost in specifičnost, vendar pa predstavlja tveganje za več zapletov. Najpogostejše opaženi zapleti vključujejo pnevmotoraks, hemoptizo in v redkejših primerih večje krvavitve, katerih pojavnost je odvisna od številnih dejavnikov, kot so velikost in lega lezije, prehod igle skozi parenhim ter bolnikovih značilnosti.

METODE

Izvedli smo retrospektivno analizo bolnikov, ki so opravili CT-vodeno punkcijo (CTVP) tarčne lezije v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor od 1. 1. 2025 do 1. 10. 2025. Iz zdravstvene dokumentacije smo pridobili osnovne demografske podatke, kajenje, pljučno funkcijo, indikacijo za poseg, uspešnost posega in končno diagnozo, velikost lezije ter zaplete ali potrebo po nadaljnji diagnostiki.

REZULTATI

Analizirali smo 101 bolnika, pri katerih je bila opravljena CTVP in smo iz sistema lahko pridobili vse želene podatke. Od predvidenih 123 punkcij ena ni bila opravljena zaradi reanimacije bolnika na oddelku pred prihodom na CT, dva bolnika sta bila ob prihodu na CTVP ocenjena kot preveč krhka za izvedbo punkcije brez zapletov. Vzrok odstopa od punkcije je bil največkrat zmanjšanje lezije.

Med bolniki je bilo 52 žensk (51,5 %) in 49 moških (48,5 %). Povprečna starost je bila 69,1 let. Med bolniki je bil delež aktivnih kadičev 41,6 %, bivših kadičev 28,7 % in nekadičev 17,8 %. Pri 11,9 % podatka o kajenju ni bilo zabeleženega. Pet odstotkov vključenih bolnikov je že imelo v preteklosti opravljeno operacijo pljuč. Povprečna vrednost FEV1 je bila 83,95 %.

V 80 % je bila končna diagnoza maligna, 10 % benigna, pri 10 % pa s CTVP nismo dosegli dokončne histološke opredelitve. Uspeh diagnoze je bil 90 %. Povprečna velikost lezije je bila 26,2 mm (mediana 23,0 mm). Večja velikost lezije je bila pozitivno povezana z verjetnostjo uspešne punkcije, vendar ta vpliv ni bil statistično značilen ($p = 0,126$).

Po ponovni predstavitvi na multidisciplinarnem konziliju po CTVP je bila dodatna diagnostika potrebna pri 21 %; od tega so 4 % potrebovali dodatno še bronhoskopijo, 2 % pa ponovno CTVP. Pri ostalih je dodatna diagnostika predstavljala še dodatne zamejitvene preiskave. Velikost lezije ni imela vpliva na dodatno diagnostiko ($p = 0,978$).

Od malignomov je bil v 62,8 % prisoten žlezni karcinom, sledil je ploščatocelični karcinom v 19,8 %, mezoteliom smo ugotovili v enem primeru. Sedem odstotkov punkcij je predstavljalo metastatske lezije.

Od zapletov je bil najpogostejši pnevmotoraks, pri 35,1 % je bil viden manjši pnevmotoraks, ki ni potreboval drenaže; drenažo pnevmotoraksa je potrebovalo 10,3 % bolnikov. Hemoptiza se je pojavila pri 10,3 % bolnikov, pri dveh bolnikih pa je bila potrebna drenaža hematotoraksa. Multinomna logistična regresija je pokazala, da velikost lezije ni bila statistično značilno povezana z verjetnostjo pnevmotoraksa brez drenaže ($p = 0,246$, $OR = 0,98$) ali pnevmotoraksa z drenažo ($p = 0,255$, $OR = 0,97$), v primerjavi z bolniki brez pnevmotoraksa. Večja verjetnost za pnevmotoraks, ki je potreboval drenažo, je bila pri bolnikih s predhodno operacijo pljuč, vendar razlika ni dosegla statistične značilnosti ($p = 0,415$). Osebe brez pnevmotoraksa so bile v povprečju stare 55 let, s pnevmotoraksom pa 57 let, vendar povezave med višjo starostjo in pnevmotoraksom nismo dokazali ($p = 0,321$). Povezava zapletov s pljučno funkcijo in difuzijsko kapaciteto je bila neznačilna.

Hemoptiza ni bila povezana z velikostjo lezije, večjo stopnjo hemoptiz so imeli kadilci (11,9 %) v primerjavi z nekadilci (5,9 %) in bivšimi kadilci (10,7 %), vendar logistična regresija ni pokazala statistično značilnega vpliva velikosti lezije ($p = 0,121$) ali statusa kajenja ($p = 0,603$ za kadilce; $p = 0,628$ za bivše kadilce) na pojav hemoptize.

RAZPRAVA

V retrospektivni analizi smo potrdili, da je CTVP pljuč zanesljiva in učinkovita metoda za diagnozo perifernih pljučnih lezij. Uspeh opisane diagnostične preiskave je v našem centru 90 %, kar je primerljivo s pregledano literaturo, kjer uspešnost CTVP znaša med 85 % in 95 %. Delež malignih diagnoz, ki je pri nas znašal 80 %, sovпада s strukturo bolnikov v drugih študijah, saj so CTVP največkrat indicirane pri sumu na maligno patologijo. Porazdelitev histoloških tipov, s prevlado žleznega karcinoma, sledečim ploščatoceličnimi karcinomom ter metastatskimi lezijami, prav tako odraža epidemiologijo pljučnih malignomov v Evropi.

Eden ključnih ciljev analize je bil tudi ocena varnosti posega. Pogostost pnevmotoraksa v opisani kohorti (skupno 45,4 %, od tega 10,3 % s potrebo po drenaži) je nekoliko višja od povprečnih vrednosti v literaturi, kjer se pnevmotoraks pojavi pri 20–40 % posegov, drenaža pa je potrebna pri 5–15 %. V UKC Maribor beležimo tudi minimalne radiološko vidne pnevmotorakse tekom posega, medtem ko druge študije pogosto upoštevajo zgolj klinično pomembne ali tiste, ki so bili vidni na kontrolnem rentgenu. To lahko pojasni navidezno višjo incidenco in poudarja občutljivost naše metodologije. Delež bolnikov, ki so potrebovali torakalni dren, je primerljiv s podatki iz literature.

Podrobnejša analiza dejavnikov tveganja ni potrdila statistično značilne povezave med velikostjo lezije, starostjo, FEV1, difuzijsko kapaciteto ali statusom kajenja ter pojavom zapletov. Čeprav je pri bolnikih s predhodno operacijo pljuč opaziti večjo verjetnost pnevmotoraksa, razlika ni statistično značilna. Tudi hemoptiza je bila redka (10,3 %) in ni bila povezana z velikostjo lezije ali funkcijskimi parametri. Za pojav zapletov imajo, tako kot že opisano v literaturi, največji prispevek anatomske značilnosti bolnika.

Uspešnost biopsije se v pregledanih bolnikih povečuje z velikostjo lezije, vendar zaradi majhnega vzorca ni dosegla statistične značilnosti. Dodatna diagnostika je bila potrebna pri petini bolnikov, kar je skladno pričakovanimi deleži v drugih centrih. CTVP tako ostaja učinkovit diagnostični korak, ki pogosto omogoči končno patološko opredelitev brez potrebe po drugih pristopih.

PREDNOSTI IN OMEJITVE

Prednosti pregleda vključujejo dobro beleženo skupino, visoko diagnostično uspešnost in natančno beleženje zapletov. Rezultati so dobro primerljivi s podatki iz literature.

Omejitve vključujejo relativno majhno velikost vzorca, zaradi česar nekatere statistične primerjave niso dosegle značilnosti.

ZAKLJUČEK

CTVP pljuč je v UKC Maribor varna in učinkovita diagnostična metoda z rezultati, ki so primerljivi z ostalimi centri, kar potrjuje ustreznost in strokovno kakovost pristopa, ki ga uporabljamo v vsakodnevni klinični praksi.

VIRI

1. Winokur RS, Pua BB, Sullivan BW, Madoff DC. Percutaneous lung biopsy: technique, efficacy, and complications. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(2):121-127. doi:10.1055/s-0033-1342952.
2. Huo YR, Chan MV, Habib A-R, Lui I, Ridley L. Pneumothorax rates in CT-guided lung biopsies: a comprehensive systematic review and meta-analysis of risk factors. *Br J Radiol.* 2020 Apr 1;93(1108):20190866. doi:10.1259/bjr.20190866.
3. Chaudry FA, Thivierge-Southidara M, Molina JC, Farooqui SM, Hussain ST, Liberman M, et al. CT-Guided vs Navigational Bronchoscopic Biopsies for Solitary Pulmonary Nodules: A Single-Institution Retrospective Comparison. *Cancers (Basel).* 2023 Nov 2;15(21):5258. doi:10.3390/cancers15215258.
4. Guzinski M, Puła M, Zdanowicz A, et al. Safety, feasibility, and effectiveness of a CT-guided transthoracic lung and pleural biopsy – a single-centre experience with own low-dose protocol. *Pol J Radiol.* 2023;88:546-551. doi:10.5114/pjr.2023.133309.
5. Brönnimann MP, Manser L, Gebauer B, et al. Enhancing safety in CT-guided lung biopsies: correlation of MinIP imaging with pneumothorax risk prediction. *Insights Imaging.* 2025;16:16. doi:10.1186/s13244-024-01890-7.

ANALIZA TRANSTORAKALNIH PUNKCIJ Z ULTRAZVOČNIM PRIKAZOM

Tjaša Obreza, Iztok Fošnarič. Oddelek za pljučne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor

UVOD

Obravnava bolnikov z lezijami v prsnem košu je lahko zahtevna in večstopenjska. Lezijo je potrebno etiološko opredeliti, v primeru malignosti pa je potrebna še dodatna zamejitvena diagnostika. S pogostejšo uporabo slikanja z računalniško tomografijo (CT) odkrijemo več naključnih lezij. Za razliko od centralno ležečih sprememb, mediastinalnih bezgavk ter endoskopsko vidnih sprememb so periferne lezije pogosto bronhoskopiji slabo dostopne. V teh primerih lahko ustrezni vzorec tkiva pridobimo na različne načine: s transtorakalno punkcijo, ki jo lahko izvedemo vodeno s CT ali z ultrazvokom (UZ) ali kirurško biopsijo.

V tem prispevku bomo predstavili transtorakalno biopsijo, pri kateri si za vizualizacijo lezije pomagamo z ultrazvokom in analizo izvedbe transtorakalnih z UZ nadzorovanih biopsij, opravljenih na Odd. za pljučne bolezni, UKC Maribor. Analiza podatkov je zajela 30 bolnikov, punkcije so bile izvedene od oktobra 2022 do oktobra 2025 (1). Opisano diagnostično metodo lahko izvaja priučen pulmolog in je varen postopek, z zelo nizkim tveganjem zapletov in dobrim diagnostičnim izplenom.

OPIS PREISKAVE

Ultrazvočna preiskava pljuč je v zadnjih dveh desetletjih postala standard v pulmološki obravnavi bolnika. Nepogrešljiva je pri diagnostiki in punkciji plevralnih izlivov in perifernih tumorjev pljuč in plevre. V primeru tumorske lezije, mora le-te biti dostopna prikazu z ultrazvokom, kar v praksi pomeni, da mora biti v stiku z visceralno plevro, v nasprotnem primeru nam zrak med lezijo in plevro onemogoča dobro vizualizacijo (1).

Transtorakalna UZ vodena biopsija je primerna metoda tudi za vzorčenje drugih tkiv: stene prsnega koša, parietalne plevre in diafragme, lezij v zgornjem in spodnjem mediastinumu. Poleg tega se UZ vodena biopsija v pljučni diagnostiki lahko uporabi tudi za vzorčenje supraklavikularnih ali cervikalnih bezgavk (1).

INDIKACIJE: tumorji/etiološko neopredeljene lezije in zadebelitve zgoraj opisanih mest v pljučih, prsni steni, mediastinumu ali bezgavkah.

KONTRAINDIKACIJE: Pomembno je tehtanje koristi preiskave in ustrezna priprava na reševanje zapletov punkcije. Med relativne kontraindikacije štejemo koagulopatije, dekompenzirano srčno popuščanje, nestabilno angino pectoris, simptomatske aritmije, nedaven miokardni infarkt, nestabilno astmo, slabo pljučno funkcijo, akutno respiratorno insuficienco in hudo neurejeno arterijsko hipertenzijo (1,3).

POSTOPEK: Potrebno je izbrati bolnike, ki so za ta poseg primerni. To pomeni, da imajo spremembo, pri kateri je stik s plevro > 10 – 15 mm in ima solidno komponento. Bolniki, ki prejemajo dvojno antitrombotično terapijo, morajo pred punkcijo 1 zdravilo opustiti - zdravljenje z acetilsalicilno kislino ponavadi nadaljujemo. Pri bolnikih zdravljenih z nizkomolekularnim heparinom pred punkcijo izpustimo en odmerek, želimo INR < 1,5. Priporočeno je, da imajo bolniki pred punkcijo vrednosti trombocitov nad $50 \times 10^9/L$ oz. jih na poseg ustrezno pripravimo(4).

Za prikaz spremembe se uporablja ultrazvok z linearno ali abdominalno sondo. Če razmere dopuščajo, lahko UZ-vodena punkcija poteka pod stalnim nadzorom ultrazvoka (real-time UZ). Druga metoda je, da si najprej z ultrazvokom prikažemo spremembo, označimo mesto, kjer bomo izvedli punkcijo in nato brez pomoči ultrazvoka spremembo punktiramo (1,4).

Bolnik sedi na stolu tako, da za seboj nima naslonjala oziroma da nam je predvideno mesto punkcije dostopno (ležanje na boku, hrbtu,...). Med punktiranjem bolniki diha spontano oz. po potrebi zadržijo dih za nekaj sekund. Po aplikaciji lokalnega anestetika najprej običajno odvzamemo vzorec za citološko analizo z aspiracijsko iglo. Zatem odvzamemo vzorec za histološko analizo z debelo iglo, s katero pridobimo tkivne stebričke. V nekaterih primerih je težaven odvzem citološkega vzorca, takrat se med posegom lahko odločimo, da debeloigelnne biopsije ne bomo izvedli zaradi možnosti zapletov (1,2).

Takoj po odvzemu vzorcev ponovimo ultrazvočni pregled, s katerim izključimo takojšnje zaplete – pnevmotoraks, hemotoraks in intrapulmonalno krvavitev. Eno uro po posegu bolnik opravi rentgensko slikanje pljuč za ponovno izključitev zapletov. Če v eni uri po posegu bolnik nima težav in smo s slikanjem pljuč izključili zaplete, ga lahko odpustimo v domačo oskrbo z navodili (1–3).

ZAPLETI: Transtorakalna biopsija, izvedena s pomočjo slikovne diagnostike, predstavlja tveganje za zaplete. Najpomembnejša zapleta je sta pnevmotoraks in hemotoraks. V večih študijah in metaanalizah je pojavnost teh zapletov v primerjavi s CT vodenimi punkcijami manjša, upoštevati pa je potrebno, da gre pri UZ vodenih posegih ponavadi za večje lezije, ki so v stiku s plevro (2,5). Pojavnost pnevmotoraksa je okrog 2-6%, drenaža je potrebna v manj kot polovici primerov.(1,5,6).

NAŠE IZKUŠNJE

Pregledali smo podatke 3-letnega obdobja (10/2022-10/2025) UZ nadzorovanih transtorakalnih punkcij opravljenih na Odd. za pljučne bolezni, UKC MB.

Povprečna starost naših bolnikov je bila 69,4 leta (47- 83 let), med bolniki je bilo 10 žensk, 20 moških. V 47% je šlo za bivše kadilce, v 40% so bili punktirani bolniki aktivni kadilci, preostalih 7% je bilo nekadilcev, za enega pacienta podatkov o kadilskem statusu nismo našli.

Opravili smo 31 posegov pri 30 bolnikih, pri čemer je bila opravljena samo citološka punkcija v dveh primerih (6,5 %), samo histološka punkcija enkrat (3,2 %), citološka in histološka punkcija hkrati pa pri preostalih 28 posegih (90,3 %). Število odvzemov pri histoloških punkcijah je bilo največkrat 5 (povprečno 4,9 stebrička; najmanj 2, največ 8).

Velikost tumorja oz. stik s plevro. Vsi bolniki so imeli predhodno opravljen CT prsnega koša, izmerili smo največjo dolžino tumorja, ki je bil v stiku s plevro. Ta dolžina je v povprečju znašala 71 mm (30-135 mm). Na CT posnetkih je bila odčitana tudi globina tumorja, ki je bila povprečno 66,5 mm (20-142 mm).

Diagnoza je bila histološko potrjena v 27 primerih, v 2 primerih histološki vzorci niso bili odvzeti, v 1 primeru je bil izvid histološkega vzorca negativen in v 1 primeru samo sumljiv in je bila potrebna izvedba dodatne diagnostike. Senzitivnost analiziranih transtorakalnih punkcij je bila 90,3%. Diagnoze ki smo jih dobili: ploščatocelični, žlezni karcinom, drobnocelični karcinom (skupno pljučni rak 77%), mezenhimski tumorji (sarkomi, leiomiosarkom), drugo (melanom). Rezultat senzitivnosti je primerljiv s študijami, ki ugotavljajo senzitivnost za dokončno diagnozo 88,7 %, za določanje malignosti pa senzitivnost 91,5 %.

V 24 primerih je bila transtorakalna punkcija edina diagnostična metoda. V 3 primerih je bila prehodno opravljena bronhoskopija, ki ni bila diagnostična. Transtorakalno punkcijo smo ponavljali pri enem bolniku, v 2 primerih je bila dodatno potrebna CT vodena punkcija, 1-krat za določitev prediktivnih markerjev bronhoskopija, 1-krat biopsija metastaze v trebušni votlini ob jetrih.

Pri analizi podatkov iz naše skupine bolnikov, do pojava pomembnejših zapletov ni prišlo. Edina zabeležena zapleta transtorakalne punkcije sta bili vazovagalna sinkopa in pojav rdečine na mestu punkcije, pri dveh bolnikih je bila prisotna bolečina na mestu punkcije.

Glede na velikost lezij smo v naših primerih večinoma uporabljali pristop s predhodno UZ določitvijo mesta punkcije in nato punkcijo brez neposrednega UZ nadzora.

ZAKLJUČEK

Transtorakalna punkcija je varna metoda pridobitve citoloških in histoloških vzorcev sprememb, ki ležijo periferno in so v stiku s plevro. Za tovrstno diagnostiko se lahko odločamo, kadar je velikost lezija vsaj 10-15 mm, oz. glede na mesto in izgled lezije, stanje bolnika ter izkušenj operaterja. V primerjavi s CT vodeno punkcijo opazimo manj zapletov in primerljivo senzitivnost posega. V primerjavi s CT vodeno punkcijo je UZ vodena punkcija hitreje izvedljiva, ni prisotnega sevanja, izvedba je tudi cenejša in jo lahko izvaja pulmolog z znanjem ultrazvoka in znanjem reševanja zapletov(1-5).

V naši analizi ugotavljamo senzitivnost punkcij 90,3 %, kar je primerljivo s podatki iz literature. Pri posegih ni prišlo do resnih zapletov. Glede na dostopne podatke v povprečju punktiramo večje lezije, z večjim plevralnim stikom, pričakujemo pa, da se bomo s pridobljenimi izkušnjami lahko varno lotili tudi manjših lezij.

LITERATURA

1. Christiansen IS, Clementsen PF, Bodtger U, Naur TMH, Pietersen PJ, Laursen CB. Transthoracic ultrasound-guided biopsy in the hands of chest physicians – a stepwise approach. *Eur Clin Respir J.* 1. januar 2019;6(1).
2. DiBardino D, Yarmus L, Semaan R. Transthoracic needle biopsy of the lung. *J Thorac Dis.* 20. december 2015;7(4):S304–16.
3. Shen M, Yi J, Chen H, Shu J, Cong Y, Zhang Y, idr. Safety and Efficacy of Ultrasound-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy: A Retrospective Analysis of 3043 Consecutive Patients. *Acad Radiol.* oktober 2025;32(10):6260–71.
4. Lemieux S, Kim T, Pothier-Piccinin O, Racine LC, Firoozi F, Drolet M, idr. Ultrasound-guided transthoracic needle biopsy of the lung: sensitivity and safety variables. *Eur Radiol.* 21. november 2021;31(11):8272–81.
5. Li X, Kong L. Ultrasound versus computed tomography-guided transthoracic biopsy for pleural and peripheral lung lesions: a systematic review and meta-analysis. *Acta radiol.* 12. december 2023;64(12):2999–3008.
6. Sperandeo M, Maiello E, Graziano P, Simeone A, De Cosmo S, Dimitri L, idr. Effectiveness and Safety of Transthoracic Ultrasound in Guiding Percutaneous Needle Biopsy in the Lung and Comparison vs. CT Scan in Assessing Morphology of Subpleural Consolidations. *Diagnostics.* 7. september 2021;11(9):1641.

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z RAKOM PLJUČ V UKC MARIBOR

Jurij Regvat. Oddelek za pljučne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor

V UKC Maribor obravnavamo bolnike s sumom na raka pljuč večinoma iz podravske pokrajine, ki šteje okoli 330.000 prebivalcev. Bolniki vstopajo v diagnostično obravnavo:

- z napotitvijo iz področnih pulmoloških ambulant
- z napotitvijo od izbranih osebnih zdravnikov (IOZ)
- po obravnavi v urgentnem centru (pogosto na žalost že zaradi zelo izraženih simptomov bolezni še pred postavitvijo diagnoze)
- po začetni obravnavi na drugih oddelkih (simptomi s strani drugih organskih sistemov zaradi metastatskih sprememb, naključne najdbe ob zdravljenju drugih bolezni/poškodb)

OBSEG OBRAVNAVE

Letno v UKC MB potrdimo okoli 300 novih primerov raka pljuč.

Na letnem nivoju beležimo okoli:

- 500 bronhoskopij
- 180 CT vodenih biopsij
- 400 plevralnih punkcij,
- 50 drugih diagnostičnih posegov (punkcij bezgavk, podkožnih sprememb, transtorakalne punkcije,...)
- 70 kardiopulmonalnih obremenitvenih testiranj (CPET) za oceno funkcionalne zmogljivosti
- 1200 obravnavanih bolnikov na tedenskih multidisciplinarnih pulmološko-onkološko-kirurških konzilijih
- 500 obravnavanih bolnikov na tedenskih pulmološko-radioloških diagnostičnih konzilijih
- 260 citoloških pregledov, 150 patoloških pregledov biopsij in 60 patoloških pregledov kirurških resektatov
- 100 operativnih posegov na pljučih
- 1000 prvih pregledov pri internistu onkologu (okoli 20 % predstavljajo bolniki z rakom pljuč: 80% je metastatskih, okoli 85% vseh dejansko prične s sistemsko terapijo), število pa iz leta v leto narašča, tudi na račun vedno večih možnosti sistemskega zdravljenja
- 80 obsevanj pljuč (okoli 80% je paliativnih obsevanj)
- 130 obsevanj metastaz pljučnega raka, kar predstavlja 30% vseh obsevanj zaradi metastatske bolezni
- 800 bolnikov, ki so obravnavani v paliativni ambulanti, od tega 500 prvih pregledov; okoli 20 % predstavljajo bolniki z rakom pljuč

ČASOVNICA OBRAVNAVE

Diagnozo želimo postaviti čimprej, da lahko bolnika začnemo zdraviti. Prav tako je pomembno, da s preiskavami čimprej tudi ovržemo sum na rakavo bolezen in bolnika ne držimo predolgo v negotovosti. Različne raziskave so pokazale odstopanja od priporočenih časovnic in zamude pri diagnosticiranju, zamejitvi bolezni in zdravljenju. O tem, kako zamude vplivajo na izid bolnikove obravnave, so rezultati raziskav sicer manj prepričljivi in enotni.(1)

V literaturi je predstavljenih več kliničnih poti s ciljno časovnico obravnave bolnikov z rakom pljuč.(2,3,4,5)
Večinoma so si med sabo podobne in so sledeče (opisani so največji predvideni časi):

- čas od napotitve (prvi sum za pljučni rak na RTG, CT,...) do predstavitve na MDK (multidisciplinarnem konziliju): 21 dni
 - o čas od napotitve do pregleda pulmologa: 3 dni
 - o čas od pregleda pulmologa do vzorčenja (v vmesnem času slikovna diagnostika (CT, PET/CT, spirometrija, po potrebi dodatne preiskave (UZ srca, kardiolog, CPET, zdravljenje pridruženih bolezni, vključitev paliativne obravnave): 6 dni
 - o čas od vzorčenja do diagnoze: 3 dni
 - o čas od diagnoze do izvida molekularnih markerjev: 14 dni
- čas od predstavitve na MDK do začetka zdravljenja: 28 dni

Za obdobje 8 (1.1.-31.8.2025) mesecev smo pregledali podatke naših bolnikov, prvič obravnavanih na MDK. Obravnavani bolniki v opazovanem obdobju so bili stari v povprečju 70 let (razpon 42-91), 60% je bilo moških. Pri večini je diagnostika potekala ambulantno, pri bolj simptomatskih pa ponavadi v okviru hospitalizacije.

OBRAVNAVA OSEB Z RAKOM PLJUČ (1.1.-31.8.2025)		MEDIANA (dnevi)	POVPREČJE (dnevi)	RAZPON (dnevi)
	TRIAŽA-PRVI PREGLED	7	9,4	0 - 57
DIAGNOSTIKA	PRVI PREGLED – MDK	34	38,6	0 - 295
	PRVI PREGLED – BRONHOSKOPIJA	20	20,0	0 - 76
	CT PREISKAVA - CT IZVID	0	1,7	0 - 15
	RADIOLOŠKI KONZILIJ - CTVP	12	13,8	5 - 54
	PREJETA PETCT NAPOTNICA – PREISKAVE	16,5	18,2	1 - 67
	PETCT PREISKAVA – IZVID	1	2,2	0 - 10
	PREJETA PETCT NAPOTNICA – IZVID	20	20,4	1 - 67
	CITOLOGIJA SPREJEM - IZVID	2	2,1	1 - 7
	CITOLOGIJA IZVID – NGS	12	14,6	7 - 25
	HISTOLOGIJA SPREJEM – IZVID	6	6,1	2 - 13
	HISTOLOGIJA IZVID – NGS	12	14,9	6 - 58

ZDRAVLJENJE	MDK – ZDRAVLJENJE	25	29,6	0 - 139
	MDK – KIRURGIJA	49	52,0	25 - 139
	MDK - ONKO MB	12,5	12,3	0 - 35
	MDK – RTMB	14	15,5	0 - 39
	MDK – OI	32	33,1	3 - 137
TRIAŽA – ZDRAVLJENJE		77	81,5	2 – 333
PRVI PREGLED – ZDRAVLJENJE		63	71,8	2 - 324

ZDRAVLJENJE	Delež	Povprečna starost (leta)	Prvi pregled – MDK (mediana dni)	Prvi pregled – zdravljenje (mediana)
Oddelek za torakalno kirurgijo MB	20%	68	50	103
Enota za internistično onkologija MB	24%	70	29	42
Enota za radioterapija MB	10%	70	19	38,5
KO za torakalno kirurgijo LJ	2%	65	44	94
OI LJ	23%	69	29	68
Paliativna obravnava/umrli	18%	73	15	39*
				*MDK – izdana napotnica za EPO
Razno	2%	73	36	x

UGOTOVITVE

Glede na priporočila iz literature bi si želeli, da bi celokupna obravnava bolnikov s sumom na raka pljuč potekala še hitreje.

1. Čas od vstopa napotnice v sistem do prvega pregleda je sprejemljiv, polovica bolnikov je pregledanih v roku 7 dni. Pravilnik Ministrstva za zdravje RS določa najdaljšo dopustno čakalno dobo ob sumu na maligno obolenje 15 dni od uvrstitve na čakalni seznam.(6)

2. V primerjavi s priporočili je čas od prvega pregleda do predstavitve na MDK podaljšan (mediana 34 dni). Vzroki za to so v podaljšanem času diagnostike na večih nivojih:

- a. podaljšan čas do bronhoskopske diagnostike (mediana 20 dni)
- b. podaljšan čas do PET CT preiskave (mediana 16,5 dni)
- c. podaljšan čas od predstavitve radiologom do izvedbe CT vodene punkcije (mediana 12 dni)
- d. podaljšan čas od postavitve cito/histološke diagnoze do določitve molekularnih markerjev na Kliniki Golnik (mediana 12 dni)
- e. zamude/odpovedi preiskav s strani bolnikov

3. Za bolnika je pomembno, da po postavitvi diagnoze tudi čimprej začne z zdravljenjem. Glede na priporočila iz literature pri nas okoli polovica bolnikov prejme zdravljenje v priporočenem roku (mediana 25 dni):

- a. časi do začetka sistemskega zdravljenja in radioterapije v UKC MB so sprejemljivi (mediana 12,5 oz. 14 dni)
- b. podaljšani čas do operativnega posega (mediana 49 dni)
- c. podaljšani čas do začetka zdravljenja na OI LJ (mediana 32 dni)

ZAKLJUČEK

V naš pregled obravnave so bili zajeti vsi bolniki, ki so bili prvič predstavljeni na MDK, na katerem je bila podana odločitev o načinu zdravljenja. Nismo jih ločili glede na velikost lezije, glede na to, ali smo takoj pristopili k invazivni diagnostiki ali so imeli najprej kontrolne slikovne preiskave, histološki tip tumorja, stadij TNM ob predstavitvi, splošno stanje bolnika, zato so lahko mediane časov do ključnih točk v obravnavi pomaknjene k daljšim časom in tudi razponi širši.

Obravnava bolnikov je glede na zgornje parametre časovno in po obsegu zelo različna. Kjer so časi podaljšani, bomo poskušali najti organizacijske rešitve za optimizacijo. Kot cilj za nadaljnje obravnave smo si zastavili naslednje kritične čase (izražene kot mediane):

- čas od prispela napotnice do prvega pregleda pri pulmologu: do 7 dni
- čas od prvega pregleda do predstavitve na MDK: do 21 dni
- čas od predstavitve na MDK do začetka zdravljenja: do 21 dni
- čas od predstavitve na MDK do vključitve v paliativno oskrbo:
 - do 28 dni za zgodnjo paliativno obravnavo
 - do 14 dni za ostale

V naslednjih letih bomo redno evalvirali časovnico obravnave.

Za bolnika in svojce je pomembno, da do diagnoze in zdravljenja pridemo čim hitreje. Pomembno pa je tudi, da se simptomi raka pljuč čimprej prepoznajo in na njih pomislimo, pogosto namreč mine preveč časa od pojava simptomov do trenutka, ko bolnik sploh vstopi v pulmološko obravnavo.

LITERATURA

1. Zhang J, Iizerman MJ, Oberoi J, Karnchanachari N, Bergin RJ, Franchini F, Druce P, Wang X, Emery JD. Time to diagnosis and treatment of lung cancer: A systematic overview of risk factors, interventions and impact on patient outcomes. *Lung Cancer*. 2022 Apr;166:27-39. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.01.015. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35152171.
2. Stokstad, T., Sørhaug, S., Amundsen, T. et al. Reasons for prolonged time for diagnostic workup for stage I-II lung cancer and estimated effect of applying an optimized pathway for diagnostic procedures. *BMC Health Serv Res* 19, 679 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4517-z>
3. Johnson P. Updating the NHS cancer waiting time standards. *BMJ Oncology*. 2024;3:e000337. <https://doi.org/10.1136/bmjonc-2024-000337>

4. <https://www.cancer.org.au/assets/pdf/lung-cancer-optimal-cancer-care-pathway>
5. https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/national-optimal-lung-cancer-pathway_v4_01jan2024.pdf
6. *Pravilnik o naročanju in upravljanju čakalnih seznamov ter najdaljših dopustnih čakalnih dobah (PISRS);*
<https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=PRAV15410>

PREOBČUTLJIVOST ZA RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA

Mitja Košnik. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Medicinska fakulteta Ljubljana

Neugodne učinke, ki jih vidimo ob uporabi rentgenskih kontrastnih sredstev (RKS) lahko razdelimo v tri kategorije:

1. Preobčutljivostne reakcije - alergijske in nealergijske
2. Toksične reakcije (nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, aritmije)
3. Dogodki, ki niso povezani z RKS (npr. poslabšanje kronične urtikarije, vazovagalna sinkopa, panične epizode, anksioznost)

Preobčutljivostne reakcije delimo v takojšnje, ki se pojavijo znotraj ene ure po uporabi RKS in kasne (Tabela 1). Večina takojšnjih reakcij se pojavi do 5 minut po uporabi RKS in se manifestira s srbežem ali urtikarijo. Med kasnimi reakcijami prevladuje makulopapulozen izpuščaj.

Tabela. Klinična slika preobčutljivostnih reakcij po jodnih RKS

Takojšnje reakcije (začnejo se med posegom, oziroma do 1 ure po posegu)	Kasne reakcije (začnejo se nekaj ur ali dni po posegu)
Srbež	Srbež
Urtikarija	Urtikarija
Angioedem	Angioedem
Zardevanje	Izpuščaj (makule, papule)
Slabost, bruhanje, krči	Eritema multiforme
Rinitis	Fiksni medikamentozni egzantem
Hripavost, kašelj	Stevens-Johnsonov sindrom
Dispneja (bronhospazem, edem grla)	Toksična epidermalna nekroliza
Hipotenzija, tahikardija	Vaskulitis
Kardiovaskularni šok	DRESS
Srčni zastoj	

Najpomembnejši dejavnik tveganja za preobčutljivostno reakcijo po RKS je podatek, da je bolnik imel reakcijo ob prehodnih uporabah RKS. Takojšnje preobčutljivostne reakcije so težje pri bolnikih z mastocitozo, astmo, srčnimi boleznimi in ob prejemanju blokatorjev receptorjev beta. Anamneza kasne reakcije po RKS ni napovedni dejavnik takojšnje reakcije (velja tudi obratno). Preobčutljivostne reakcije so pogostejše pri intraarterijski kot pri intravenski uporabi. Opisane so tudi pri peroralni/rektalni uporabi (Gastrogratin®). Pogostejše so pri uporabi visokoosmolarnih, ionskih in dimernih kontrastov, kot pri nizkoosmolarnih, neionskih in monomernih kontrastih.

PATOGENEZA

Takojšnje preobčutljivostne reakcije nastanejo zaradi sproščanja histamina iz bazofilcev in mastocitov prek več mehanizmov. Hiperosmolarna RKS neposredno aktivirajo te celice. RKS so sposobna aktivirati komplement in preko tega mehanizma tudi mastocite. Redki bolniki imajo IgE proti RKS. Na ta način nastanejo najtežje takojšnje preobčutljivostne reakcije. Kasne preobčutljivostne reakcije naj bi nastale zaradi specifičnih limfocitov T.

Reakcije po RKS ocenimo kot blage, kadar spontano minejo, kot zmerne, kadar se hitro umirijo po antihistaminiki ali glukokortikoidi in kot težke, kadar so simptomi življenja ogrožajoči ali pa zahtevajo hospitalno zdravljenje.

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenca preobčutljivostnih reakcij je odvisna od vrste RKS. Pri uporabi visoko osmolarnih ionskih RKS (ta se sedaj več ne uporabljajo) je bila veliko večja, kot je pri uporabi sodobnih nizko osmolarnih neionskih RKS. Pogostost takojšnjih reakcij pri uporabi neionskih RKS je 0,2-1%, pogostost težkih reakcij je 0,02-0,04%, smrtnih pa 0,00001% (1). Pogostost kasnih reakcij je 0,5-3%.

OBRAVNAVA AKUTNE REAKCIJE

Po vsaki preiskavi z RKS je treba bolnika opazovati še vsaj 20 minut, če se pojavi kakšen zaplet. Vsi smrtni zapleti po uporabi RKS so se namreč zgodili v 20 minutah po posegu. Če bolnik dobi srbež ali urtike, se mu da 2 tableti antihistaminika. Pri simptomih sugestibilnih za anafilaksijo (ovirano dihanje, hipotenzija) se aplicira 0,5 mg adrenalina v mišico. Blažje kasne reakcije izzvenijo spontano, pri težjih se predpiše lokalni ali sistemski glukokortikoid.

KOGA NAPOTITI K ALERGOLOGU

Zanesljivo je pred ponovno uporabo RKS primerno narediti alergološko diagnostiko pri bolnikih z anafilaksijo ali težjimi kožnimi reakcijami (Stevens Johnsonov sindrom, DRESS), kajti pri teh bolnikih se je treba izogniti RKS, s katerimi je bolnik senzibiliziran. Pri bolnikih z blago urtikarijo ali kasnim makulopapuloznim izpuščajem od alergološkega testiranja ne pričakujemo dodane vrednosti (2).

Kožne teste delamo z intradermalno metodo, RKS razredčimo 1:10. Občutljivost intradermalnih kožnih testov pri bolnikih s takojšnjimi reakcijami je 4-70%, specifičnost preko 90%, negativna napovedna vrednost pa le 60%. Tudi pri kasnih reakcijah je negativna napovedna vrednost majhna, kar 35% bolnikov z negativnimi kožnimi testi naslednjič spet reagira (3). Pri bolnikih s težkimi reakcijami in pozitivnim kožnim testom večkrat naredimo tudi provokacijski test z RKS, ki je v kožnem testu negativen, da s tem potrdimo dobro prenašanje.

PREVENTIVA PREOČUTLJIVOSTNIH REAKCIJ PO RKS

Kožni testi niso primerni kot skrining za bolnike, ki še nikoli niso imeli preobčutljivostne reakcije. V prospektivni raziskavi so 2843 bolnikom naredili kožni test z rentgenskim kontrastom in potem ne glede na rezultat testa ta kontrast uporabili pri rentgenski preiskavi (4). 15 bolnikov je imelo pozitiven kožni test, vendar nihče od njih ni imel preobčutljivostne reakcije pri preiskavi. Vseh 19 bolnikov z zapletom pri preiskavi je imelo negativen kožni test.

Če je bolnik že imel težjo preobčutljivostno reakcijo po uporabi RKS, ga je primerno pred naslednjo preiskavo napotiti na diagnostične teste. Če je kožni test z osumljenim RKS pozitiven, potem se uporabi RKS, ki je v kožnem testu negativen. Večina bolnikov pa ima negativen kožni test z osumljenim RKS. V tem primeru se za preiskavo uporabi čim manjšo količino strukturno nesorodnega nizko-osmolarnega RKS. Strukturno sorodni (imajo podobno stransko verigo) so iopromid (Ultravist®), iomeprol (Iomeron®), ioheksol (Omnipaque®) in iodiaksanol (Visipaque®), majhna pa je verjetnost navzkrižne reaktivnosti z pripravki iobitridol (Xenetix®), iopamidol (Iopamiro®) in iodipamid (Gastromiro®), ki imajo drugačne stranske verige (2). Pri bolnikih z negativnim kožnim testom se pogosto uporabi premedikacija. Če je bolnik imel med posegom takojšnjo urtikarijo, se za premedikacijo uporabi 2 tableti antihistaminika 1 uro pred posegom. Če je imel anafilaksijo in je preiskava z RKS nujna in urgentna ter alergološka diagnostika še ni bila narejena, se

uporabi RKS z drugačno stransko verigo, 32 mg metilprednizolona 6 - 12 in 1 uro pred posegom ter antihistaminikom 1 uro pred posegom, pri posegu naj bo prisoten zdravnik, ki je več obravnave anafilaktičnega šoka. Če je bolnik imel anamnezo makulopapuloznega izpuščaja, naj dobi premedikacijo z glukokortikoidom (peroralni metilprednizolon 32 mg, 6 ur pred preiskavo) (2). Učinkovitost take premedikacije je kontroverzna, saj se kljub premedikaciji pogosto pojavijo preobčutljivostne reakcije. Premedikacija zmanjša pogostost blagih takojšnjih reakcij, manj učinkovita pa je pri težkih in kasnih reakcijah. V prospektivni študiji bolnikov, ki so imeli v anamnezi blago takojšnjo reakcijo po RKS, so pokazali, da se pri uporabi enakega RKS reakcija ponovi pri 31% bolnikov, pri uporabi drugega RKS pri 12% in pri 7,6% bolnikov, če se uporabi drugo RKS ob premedikaciji z antihistaminikom (5).

Segrevanje nizkoosmolarnih kontrastnih sredstev na 37°C zmanjša verjetnost preobčutljivostnih reakcij (6).

Obstajajo tudi razlike v pogostnosti anafilaksije med posameznimi kontrastnimi sredstvi. V veliki študiji s 142,099 bolniki so ugotovili največjo pogostnost preobčutljivosti za iopromide (0,041%), sledili so iopamidol (0,023%), iohexanol (0,018%) in iobitridol (0,012%) (7).

Pri bolnikih z anafilaksijo je možna tudi desenzibilizacija.

ZMOTE O PREOBČUTLJIVOSTI ZA RKS

Preobčutljivost za morsko hrano ali jodna razkužila ni dejavnik tveganja za preobčutljivostne reakcije po RKS. Bolnikov z anamnezo preobčutljivost za ribe, mehkužce ali jodna razkužila ne napotujemo na diagnostiko morebitne alergije za RKS.

PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO GADOLINIJU

Pogostost preobčutljivostnih reakcij po gadolinijevih RKS je okrog 0,07%, 75% je blagih. Skoraj vse reakcije so takojšnje. Bolnika z reakcijo po gadolinijevem RKS se napoti na teste alergije. Kadar je test z osumljenim kontrastom pozitiven, se za preiskavo uporabi RKS, ki je v testu negativno. Če so testi alergije z osumljenim RKS negativni, se uporabi strukturno različen kontrast. Vloga premedikacije ni poznana. Pomembno je vedeti, da med jodnimi RKS in gadolinijem ni navzkrižne preobčutljivosti, torej se bolnika z reakcijo po jodnem RKS ne napoti na testiranje morebitne alergije za gadolinij; velja tudi obratno.

PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO ULTRAZVOČNIH KONTRASTIH

V literaturi najdemo nekaj opisov anafilaksije pri uporabi žveplovega heksafluorida, ki se uporablja kot kontrastno sredstvo za ultrazvočne preiskave. Pripravek vsebuje makrogol, ki je poznan razlog za anafilaksije.

NAŠE IZKUŠNJE

Analizirali smo 89 zaporednih bolnikov z zapletom preiskave z RKS. Trije so imeli zaplet med MRI, ostali pri preiskavi z jodnim kontrastnim sredstvom (le pri 18 bolnikih smo imeli podatek, katero jodno kontrastno sredstvo so dobili). 51 bolnikov je imelo takojšnjo reakcijo, 36 pa kasno. 14% zapletov je bilo takih, da je bila verjetnost preobčutljivosti majhna. 53% zapletov je bilo blagih, 13% težkih.

Četrtnina zapletov se je zgodila pred več kot 10 leti, pri teh bolnikih so prevladovali i.v. angiografije. Za nobenega bolnika nimamo podatkov, katero RKS je prejel. Med temi bolniki nihče ni imel pozitivnega kožnega testa s sodobnimi jodnimi rentgenskimi kontrasti.

Med bolniki, ki so imeli zaplet v zadnjih 5 letih, je bil ta pogost med koronarografijo (31%) in CT angiografijo (51%). Pet bolnikov je imelo pozitiven test alergije z jodnimi RKS. Vsi bolniki s pozitivnimi testi alergije so imeli zaplet največ 6 mesecev pred testiranjem. Trije bolniki so imeli takojšnjo pozitivno reakcijo pri kožnem testu z jodnim kontrastnim sredstvom, dva pa kasno (vsak bolnik s pozitivnimi kožnimi testi je imel negativen kožni test z vsaj enim od testiranih RKS).

Dva bolnika s težko reakcijo pri preiskavi MRI sta imela pozitiven takojšnji kožni test z gadolinijem.

NEUGODNI UČINKI NA LEDVIČNO FUNKCIJO

Kontrastna okvara ledvic je opredeljena kot porast kreatinina za več kot 25% v času do tri dni po preiskavi z RKS. Nastane zaradi prehodne vazokonstrikcije ledvičnih žil po vbrizganju RKS in upočasnitvi pretoka krvi zaradi velike viskoznosti RKS. K zapletu so nagnjeni bolnik z okvarjeno ledvično funkcijo, najbolj tisti z diabetično nefropatijo. Zaplet je verjetnejši pri uporabi večjih odmerkov RKS. Tveganje zapleta zmanjšamo z dobro hidracijo, uporabo nizkomolarnih neionskih RKS v čim manjšem odmerku, uporabo gadolinija namesto jodnih kontrastov.

ZAKLJUČEK

Z uvedbo neionskih nizkomolarnih RKS se je pogostost preobčutljivostnih reakcij močno zmanjšala. 90% preobčutljivostnih reakcij po RKS namreč ni alergijske geneze, ampak so posledica velike osmolarnosti RKS. Te reakcije so ponavadi blažje. Delno jih lahko preprečimo ali ublažimo s premedikacijo. V teh primerih je testiranje alergije po preboleli epizodi negativno.

Pri bolniku z anamnezo blage preobčutljivostne reakcije po RKS, ki nujno potrebuje ponovno preiskavo z RKS, testiranje alergije ni smiselno, ker to testiranje ne spremeni terapijske odločitve. V vsakem primeru se za preiskavo uporabi drug kontrast in premedikacijo. Verjetnost ponovitve preobčutljivostne reakcije je precejšnja, ne pričakujemo pa težkih reakcij.

Alergijske reakcije zaradi prisotnost IgE proti rentgenskim kontrastom so redke, ampak ponavadi težke (anafilaksija). Premedikacija jih ne prepreči. V teh primerih je testiranje alergije po preboleli epizodi večinoma pozitivno.

K alergologu je primerno napotiti bolnike s težkimi reakcijami po RKS, kajti med njimi je veliko alergijskih in reagirajo samo na eno ali manjše število RKS.

LITERATURA

1. Suh-Young L, Dong Yoon K, Ju-Young K, Soon Ho Y, Young-Hoon C, Whal L, et al. Incidence and risk factors of low-osmolar iodinated contrast media related immediate hypersensitivity reactions: A longitudinal study based on a real-time monitoring system. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019;24:0. doi: 10.18176/jiaci.0374.
2. Brockow K. An algorithm for the management of radiocontrast media hypersensitivity, 2024 update. *Allergy*. 2024;79:2570-2.
3. Yoon SH, Lee SY, Kang HR, Kim JY, Hahn S, Park CM, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy*. 2015;70:625-37.
4. Lee JH, Kwon OY, Park SY, Seo B, Won HK, Kang Y, et al. Validation of the prescreening intradermal skin test for predicting hypersensitivity to iodinated contrast media: A prospective study with ICM challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Aug 10. [Epub ahead of print].
5. Park SJ, Kang DY, Sohn KH, Yoon SH, Lee W, Choi YH, et al. Immediate mild reactions to CT with iodinated contrast media: Strategy of contrast media readministration without corticosteroids. *Radiology*. 2018;288:710-716.
6. Zhang B, Liu J, Dong Y, Guo B, Lian Z, Yu H, et al. Extrinsic warming of low-osmolality iodinated contrast media to 37°C reduced the rate of allergic-like reaction. *Allergy Asthma Proc*. 2018 Nov 1; 39:e55-e63.
7. Kim SR, Lee JH, Park KH et al. Varied incidence of immediate adverse reactions to low-osmolar non-ionic iodide radiocontrast media used in computed tomography. *Clin Exp Allergy* 2017;47(1):106-112.

MOJE IZKUŠNJE Z IMUNOTERAPIJO, POSEBEJ PRI BOLNIKI Z ASTMO

Jasmina Dimitrijević Golež, Ambulanta ARIA, Celje

SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA: KLINIČNA UČINKOVITOST, DOLGOROČNI UČINKI IN VPLIV NA PORABO SIMPTOMATSKE TERAPIJE

Specifična imunoterapija (SIT ali AIT) predstavlja edino etiološko usmerjeno zdravljenje IgE-posredovanih alergijskih bolezni. Namen članka je predstaviti klinične učinke SIT, vključno z vplivom na simptomatsko obremenitev in na porabo zdravil, ter povzeti ključne literature in ambulantne izkušnje. Dokazi kažejo, da SIT pomembno zmanjša intenziteto simptomov alergijskega rinitisa in astme, izboljša nadzor bolezni ter v povprečju zmanjša porabo simptomatske terapije za 30–60 %. Opazni so tudi dolgoročni učinki, ki se ohranjajo več let po prekinitvi zdravljenja.

UVOD

Alergijske bolezni predstavljajo pomembno breme za javno zdravje, zlasti zaradi visoke prevalence in vpliva na kakovost življenja. Kljub zanesljivi učinkovitosti antihistaminikov, intranazalnih kortikosteroidov ter bronhodilatatorjev ti ne vplivajo na osnovni patofiziološki mehanizem bolezni. Specifična imunoterapija (SIT), izvedena v obliki subkutane (SCIT) ali sublingvalne imunoterapije (SLIT), spreminja imunski odziv bolnika ter inducira imunološko toleranco.

Cilj tega prispevka je pregled sodobnih dokazov o učinkovitosti SIT ter predstavitev ugotovitev, ki jih potrjuje ambulantna klinična praksa.

UČINKOVITOST SPECIFIČNE IMUNOTERAPIJE: ZMANJŠANJE SIMPTOMOV IN UPORABE ZDRAVIL

Učinkovitost SIT je potrjena v številnih randomiziranih, dvojno slepih, placebom kontroliranih študijah in metaanalizah. Rezultati dosledno kažejo statistično in klinično pomembno zmanjšanje simptomov alergijskega rinitisa ter porabe simptomatske terapije.

- Metaanaliza 25 študij je pokazala zmanjšanje simptomov v 23 študijah in zmanjšanje porabe zdravil v 20 študijah, s povprečnim 30–40 % znižanjem kombiniranih simptomskih in zdravilnih indeksov (CSMS).
- Pri alergijskem rinitisu, povzročenem s pršicami, je bila standardizirana srednja razlika (SMD) za simptome –1,2 in za porabo zdravil –1,0 v korist SIT.
- Pri sezonskih alergijah se po 2 sezonah zdravljenja pojavi zmanjšanje simptomov od 40–60 %, kar se odraža v manjši potrebi po antihistaminikih in intranazalnih kortikosteroidih.

Ambulantna opažanja potrjujejo navedene rezultate: večina bolnikov po enem letu zdravljenja poroča o zmanjšani uporabi antihistaminikov, po 2–3 letih pa je pri večini opazen občuten padec uporabe intranazalnih kortikosteroidov.

UČINEK SIT PRI ALERGIJSKI ASTMI

Alergijska astma je eden najbolj preučenih področij učinkovitosti SIT.

- Metaanaliza randomiziranih kliničnih študij je pokazala zmanjšanje simptomov astme (SMD – 1,11) in zmanjšanje uporabe zdravil (SMD –1,21).
- SIT zmanjša pogostost poslabšanj in izboljša vrednosti kontrolnih vprašalnikov (ACT) ter MSS.
- Izrazitejši učinki so opaženi pri mlajših bolnikih in pri SCIT.

Ambulantno opažamo, da stabilni astmatiki (GINA 1–2) po 2 letih SIT pogosto zahtevajo manjše odmerke inhalacijskih kortikosteroidov, ob ohranjeni dobri kontroli bolezni.

MEHANIZMI DELOVANJA

Osnovni učinek SIT temelji na preoblikovanju imunskega odziva:

- povečanje koncentracije IgG4 protiteles, ki kompetitivno inhibirajo vezavo alergenov na IgE;
- indukcija regulatornih T celic (Treg) in zmanjšanje Th2-posredovanega odziva;
- zmanjšanje reaktivnosti mastocitov in bazofilcev;
- progresivno zmanjšanje specifičnega IgE pri daljši terapiji.

Ti mehanizmi omogočajo trajno zmanjšanje preobčutljivosti, kar je klinično opazno kot manj simptomov ob izpostavljenosti alergenom.

DOLGOROČNI UČINEK IMUNOTERAPIJE

Dolgoročne študije, ki vključujejo vsaj enoletno obdobje spremljanja po koncu zdravljenja, potrjujejo trajanje kliničnega učinka:

- bolniki s 3-letnim zdravljenjem ohranjajo klinično izboljšanje še najmanj 2–3 leta;
- pri nekaterih oblikah sezonskega rinitisa se terapijski učinki ohranijo tudi do 10 let;
- imunološka toleranca je najstabilnejša pri polnih 3-letnih programih SCIT ali SLIT.

Ambulantno se pri 70 % bolnikov po zaključenem 3-letnem protokolu nadaljuje zmanjšana potreba po simptomatski terapiji.

VARNOSTNI PROFIL

SIT je dobro varna metoda ob ustrezni selekciji bolnikov.

- SCIT: Sistemske reakcije so redke (0,1–0,2 % aplikacij); najpogostejše so lokalne reakcije. Nevarnost narašča pri nekontrolirani astmi, zato je potreben predhodni nadzor simptomov.
- SLIT: Pogoste so blage lokalne oralne reakcije; tveganje za anafilaksijo je izjemno nizko.

V ambulantnih pogojih ob ustreznem nadzoru opažamo dobro toleranco obeh oblik zdravljenja.

RAZPRAVA

SIT predstavlja standard sodobnega pristopa k zdravljenju alergijskih bolezni, kjer cilj ni zgolj simptomatska stabilizacija, temveč tvorjenje dolgoročne imunološke tolerancije. Klinični dokazi potrjujejo, da SIT pomeni pomemben doprinos k zmanjšanju porabe simptomatskih zdravil, izboljšanju nadzora bolezni ter zvišanju kakovosti življenja.

Ambulantne izkušnje so skladne z rezultati randomiziranih študij, kar krepi zaupanje v učinkovitost terapije v vsakodnevni klinični praksi.

ZAKLJUČEK

Specifična imunoterapija je učinkovita in varna metoda za zdravljenje alergijskega rinitisa in astme. Pomeni edino zdravljenje, ki vpliva na osnovni patomehanizem bolezni, ter dokazano zmanjša simptomatsko breme, potrebo po zdravilih in tveganje za poslabšanja. Optimalni rezultati so povezani s triletnim programom terapije, ki omogoča stabilno imunološko toleranco in dolgoročno klinično korist.

LITERATURA

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*.
2. Durham SR et al. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med*.
3. Roberts G et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy. *Allergy*.
4. Jutel M, Agache I et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*.
5. Lin X et al. Meta-analysis investigating the efficacy and safety of allergen immunotherapy. *J Asthma*.
6. Calderon MA et al. Sublingual immunotherapy: evidence, mechanisms and clinical applications. *World Allergy Organ J*.

ASTMA IN OKVARA MALIH DIHALNIH POTI

Saša Rink, David U. Lestan. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Astma je obstruktivna bolezen za katero je značilno kronično vnetje dihalnih poti različnega kalibra, njihova preodzivnost ter variabilnost obstrukcije in simptomatike [1]. Prizadene tudi male dihalne poti (<2 mm), ki pa zaradi svoje periferne lege dolgo ostanejo klinično neopažene. Patološke spremembe tega nivoja zaznamujejo epitelna poškodba, subepitelijska fibroza, hipertrofija in hiperplazija gladkih mišic ter nastanek sluznih čepov, kar vodi v povečanje upora pri izdihu, ujetje zraka in postopno izgubo elastičnosti pljučnega parenhima [2,3]. Male dihalne poti imajo ključno vlogo pri razvoju simptomov in poteku bolezni, vendar njihova ocena ostaja diagnostično zahtevna. V klinični praksi se na njihovo oceno najpogosteje poslužujemo spirometrije (FEF 25-75), pletizmografije (RV/TLC) in HRCT v izdihu. Druge metode, kot sta multiple-breath washout in impulzna oscilometrija (IOS) se uporabljajo večinoma le v eksperimentalne namene [4]. Skupna omejitev vseh metod je, da okvaro malih dihalnih poti ocenjujejo le posredno, zato je njihova specifičnost omejena. IOS z merjenjem upora in reaktance zazna zgodnejše spremembe, ki jih klasične metode pogosto ne izmerijo [5-8]. V naši raziskavi smo želeli oceniti vlogo IOS v primerjavi s spirometrijo in pletizmografijo ter njen odnos do klinične teže astme.

METODE

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko (0120-69/2022/3). Izvedena je bila med rednimi kontrolnimi pregledi v pulmološki ambulantni UKC Ljubljana med novembrom 2022 in julijem 2025. Vključili smo 73 preiskovancev: 20 zdravih kontrol, 20 bolnikov z blago do zmerno astmo (GINA 1–4), 21 bolnikov s težko astmo na terapiji z anti-IL-5 in 12 bolnikov s težko astmo pred uvedbo biološkega zdravljenja. Izključeni so bili preiskovanci s kadilsko okvaro ali okužbami dihal. Meritve so bile izvedene na napravah Jaeger Vyntus IOS in Sentry Suite Jaeger (Vyaire Medical GmbH, Höchberg, Nemčija). Za oceno okvare malih dihalnih poti smo uporabili naslednje kriterije: $D5-20\% \geq 20\%$ pri IOS, $FEF_{25-75} < 65\%$ pri spirometriji ter $RV/TLC > 40\%$ pri pletizmografiji. Za statistično analizo smo uporabili Spearmanovo korelacijo in Mann–Whitney U-test.

REZULTATI

Meritve IOS ($D5-20\%$) in spirometrije (FEF_{25-75}) so statistično značilno korelirale s pletizmografijo (RV/TLC), ob čemer je bila korelacija IOS močnejša.

IOS je v primerjavi z drugimi metodami zaznal največ okvare malih dihalnih poti v večini skupin: pri kontrolah 20%, pri blagi–zmerni astmi 35% ter pri težki, nezdravljeni astmi 66,7%. Podoben trend naraščanja okvare z naraščajočo težo bolezni je opazen tudi pri pletizmografiji, čeprav je ta v vseh skupinah zaznala nižje deleže (10%, 15% in 41,7 %). Izjema je bila skupina bolnikov s težko astmo na biološki terapiji, kjer sta IOS in pletizmografija zaznala enak delež okvare (42,9%). Za razliko od IOS in pletizmografije, ki sta pokazala skladno enakomerno sopnjevanje okvare z naraščanjem teže bolezni, spirometrija temu trendu ni sledila.

Pri preiskovancih z izolirano IOS definirano okvaro ($D5-20 \geq 20\%$ ob normalnem RV/TLC), so bile vrednosti FEV_1 v povprečju nižje za 15,8%, Tiffeneaujev indeks pa za nižji 6,8% kot v supini brez nje. Čeprav se te razlike zdijo klinično relevantne pa niso bile statistično pomembne. Prav tako pri IOS definirani okvari nismo ugotavljali statistično značilnih razlik v vrednostih $FeNO$, eozinofiliji, trajanju bolezni, odmerkih inhalacijskih

glukokortikoidov ali številu poslabšanj v zadnjem letu. Edini statistično značilen dejavnik, je bil indeks telesne mase (BMI), ki je bil pri preiskovancih z IOS definirano okvaro višji.

DISKUSIJA

IOS v primerjavi s spirometrijo dosledneje zaznava okvaro malih dihalnih poti, kar potrjuje močnejša korelacija parametra D5–20% z RV/TLC. To je skladno z ugotovitvami raziskav, ki IOS opredeljujejo kot občutljivejšo metodo [4,6-9].

Izmed treh metod je IOS v večini skupin zaznal največ okvare, kar odraža njegovo sposobnost zaznavanja zgodnjih sprememb, medtem ko pletizmografija zajame predvsem poznejše faze ujetja zraka. Naraščanje deleža okvare z naraščanjem teže astme, ki ga tako IOS kot pletizmografija kažeta sorazmerno enakomerno, je v skladu z ugotovitvami večjih študij, ki poudarjajo vlogo malih dihalnih poti pri težki astmi [4,6,10,11]. Izjemo predstavlja skupina bolnikov na biološki terapiji, kjer enak delež okvare pri IOS in pletizmografiji nakazuje, da IOS zaznava predvsem zgodnjo, potencialno reverzibilno okvaro malih dihalnih poti. Takšen vzorec podpirajo tudi podatki študije MELISCO (2025), ki je v transbronhialnih biopsijah pokazala izboljšanje remodeliranja, ter študije IMPOSE (2025), ki je z uporabo pletizmografije, spirometrije in IOS poročala o zgodnjem ugodnem učinku mepolizumaba na funkcijo malih dihalnih poti [12,13].

Pri preiskovancih z izolirano IOS-definirano okvaro smo ugotavljali nižje vrednosti FEV₁ in Tiffeneaujevega indeksa, ki kažejo klinično pomembno zgodnjo periferno okvaro, čeprav razlike zaradi majhnega vzorca niso dosegle statistične značilnosti. V nasprotju z ugotovitvami raziskav, ki poročajo o povezavah med funkcijo malih dihalnih poti ter kazalniki T2-vnetja, eozinofilijo, trajanjem bolezni in pogostostjo poslabšanj, v naši kohorti teh povezav nismo potrdili [14]. Edini statistično značilen dejavnik je bil višji indeks telesne mase (ITM), kar je skladno z dokazi o vplivu debelosti na parametre IOS. Ker pa ITM ne pojasni v celoti opaženih odstopanj – zlasti prisotne blage funkcijske prizadetosti, ki je pletizmografija še ne zazna – ti rezultati nakazujejo, da je pri delu preiskovancev prisotna tudi okvara malih dihalnih poti.

Med glavne omejitve naše raziskave sodijo majhnost vzorca ter uporaba posameznega parametra za vsako od metod v obliki fiksnih presečnih vrednosti, kar lahko vpliva na občutljivost zaznavanja zgodnjih sprememb. Kljub tem omejitvam pa naši rezultati podpirajo uporabo IOS kot uporabne dopolnilne metode pri oceni funkcije malih dihalnih poti.

ZAKLJUČKI

IOS bolje odraža okvaro malih dihalnih poti kot spirometrija, delež okvare pa se sorazmerno povečuje s težo astme in je največji pri bolnikih pred uvedbo biološke terapije. Za razliko od pletizmografije, ki zajame predvsem poznejše ujetje zraka, IOS zazna že zgodnje spremembe malih dihalnih poti. Višji ITM je bil edini dejavnik, ki je statistično značilno vplival na meritve IOS, vendar teh odstopanj ni mogoče v celoti pripisati telesni teži, kar nakazuje prisotnost dejanske funkcijske okvare malih dihalnih poti pri delu preiskovancev. Zaradi majhnosti vzorca drugih pomembnih povezav nismo ugotovili. IOS je uporabna dopolnilna metoda pri oceni periferne obstrukcije in ima potencialno vlogo pri spremljanju odziva na zdravljenje z biološko terapijo.

LITERATURA

1. Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M, uredniki. *Interna medicina*. 6. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta; Buča; 2022.
2. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, Hamid Q, Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. 2010 Feb;65(2):141-51. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x. Epub 2009 Nov 11. PMID: 19909298.

3. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, Thannickal VJ. Airway Remodeling in Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2020 May 21;7:191. doi: 10.3389/fmed.2020.00191. PMID: 32509793; PMCID: PMC7253669.
4. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, Papi A, Van der Molen T, Rabe KF, Siddiqui S, Singh D, Nicolini G, Kraft M; ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019 May;7(5):402-416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9. Epub 2019 Mar 12. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2019 Sep;7(9):e28. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30242-5. PMID: 30876830.
5. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe (Sheff)*. 2015 Mar;11(1):57-65. doi: 10.1183/20734735.020514. PMID: 26306104; PMCID: PMC4487383.
6. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Bagnasco D, Comberiati P, Berti A. Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. *Clin Mol Allergy*. 2021 May 29;19(1):7. doi: 10.1186/s12948-021-00147-8. PMID: 34051816; PMCID: PMC8164746.
7. Cottini M, Bondi B, Bagnasco D, Braido F, Passalacqua G, Licini A, Lombardi C, Berti A, Comberiati P, Landi M, Heffler E, Paoletti G. Impulse oscillometry defined small airway dysfunction in asthmatic patients with normal spirometry: Prevalence, clinical associations, and impact on asthma control. *Respir Med*. 2023 Nov;218:107391. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107391. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37595673.
8. Menzella F, Chan R, Lombardi C, Berti A, Cottini M. An update on oscillometry in asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2025 Nov;19(11):1097-1109. doi: 10.1080/17476348.2025.2526774. Epub 2025 Jul 1. PMID: 40576552.
9. Beinart D, Goh ESY, Boardman G, Chung LP. Small airway dysfunction measured by impulse oscillometry is associated with exacerbations and poor symptom control in patients with asthma treated in a tertiary hospital subspecialist airways disease clinic. *Front Allergy*. 2024 Aug 15;5:1403894. doi: 10.3389/falgy.2024.1403894. PMID: 39210978; PMCID: PMC11358081.
10. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, Billheimer D, Van den Berge M, Fabbri LM, Van der Molen T, Nicolini G, Papi A, Rabe KF, Singh D, Brightling C, Siddiqui S; ATLANTIS study group. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):661-668. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00536-1. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35247313.
11. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Berti A. Prevalence and features of IOS-defined small airway disease across asthma severities. *Respir Med*. 2021 Jan;176:106243. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106243. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33253974.
12. Kotsiou OS, Kirgou P, Siachpazidou D, Bartziokas K, Tourlakopoulos K, Malli F, Pinaka M, Daniil Z, Gourgoulidis KI. Early benefit of mepolizumab on small airways in severe asthma: insights from the IMPOSE study. *ERJ Open Res*. 2025 Jun 23;11(3):00939-2024. doi: 10.1183/23120541.00939-2024. PMID: 40551802; PMCID: PMC12183737.
13. Domvri K, Tsiouprou I, Bakakos P, Steiropoulos P, Katsoulis K, Kostikas K, Antoniou KM, Papaioannou AI, Rovina N, Katsaounou P, Papamitsou T, Pastelli N, Tryfon S, Fouka E, Papakosta D, Loukides S, Porpodis K. Effect of mepolizumab in airway remodeling in patients with late-onset severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Feb;155(2):425-435. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.024. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39521278.
14. Gao F, Lei J, Zhu H, Zhao L. Small airway dysfunction links asthma exacerbations with asthma control and health-related quality of life. *Respir Res*. 2024 Aug 12;25(1):306. doi: 10.1186/s12931-024-02937-5. PMID: 39135076; PMCID: PMC11321084.

BOLNIK S POVEČANIM TVEGANJEM ZA POGOSTA POSLABŠANJA ASTME IN PREDSTAVITEV PROTOKOLA RAZISKAVE ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

Sabina Škr gat, . Saša Rink.

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Astma je v svojem kliničnem poteku heterogena bolezen. Vnetje, ki vztraja na ravni dihalne poti, vodi v nepovratno izgubo pljučne funkcije in preoblikovanje dihalne poti. V klinični praksi uporabljamo dva pomembna posredna kazalnika, na podlagi katerih sklepamo, da gre za eozinofilijo na ravni dihalne poti: oceno krvne eozinofilije in koncentracijo dušikovega oksida v izdihanem zraku (FeNO). Ti bolniki imajo, kot kaže, tudi večje tveganje za okvaro dihalnih poti, upad pljučne funkcije in povečano tveganje za poslabšanja bolezni.

UVOD

Astma je svojem kliničnem poteku heterogena bolezen (1). Označujejo jo različni fenotipi, ki temeljijo na specifičnih kliničnih izražanjih ter različnih vnetnih profilih in poteh bolezni. Govorimo o endotipih bolezni, ki temeljijo na teh specifičnih molekularnih poteh. Globalne smernice za obravnavo bolnikov z astmo so že leta 2020 priporočile oceno fenotipa in vnetnega profila bolezni – sprva predvsem pri hudih oblikah astme (2). Tak pristop nam omogoča oceno tipa vnetja na ravni dihalne poti, pomaga pri izbiri in stopnjevanju zdravljenja ter predstavlja temelj pri oceni prognoze bolezni in odziva na zdravljenje. Vnetje, ki vztraja na ravni dihalne poti, pa vodi v nepovratno izgubo pljučne funkcije in preoblikovanje dihalne poti. Eden od ključnih ciljev zdravljenja astme je ohranitev pljučne funkcije, drugi pa preprečevanje poslabšanj bolezni.

OCENA FENOTIPA ASTME V KLINIČNI PRAKSI

V klinični praksi ne določamo specifičnih molekularnih poti neposredno. Za ta namen uporabljamo nekatere preproste klinične in laboratorijske biomarkerje (Tabela 1).

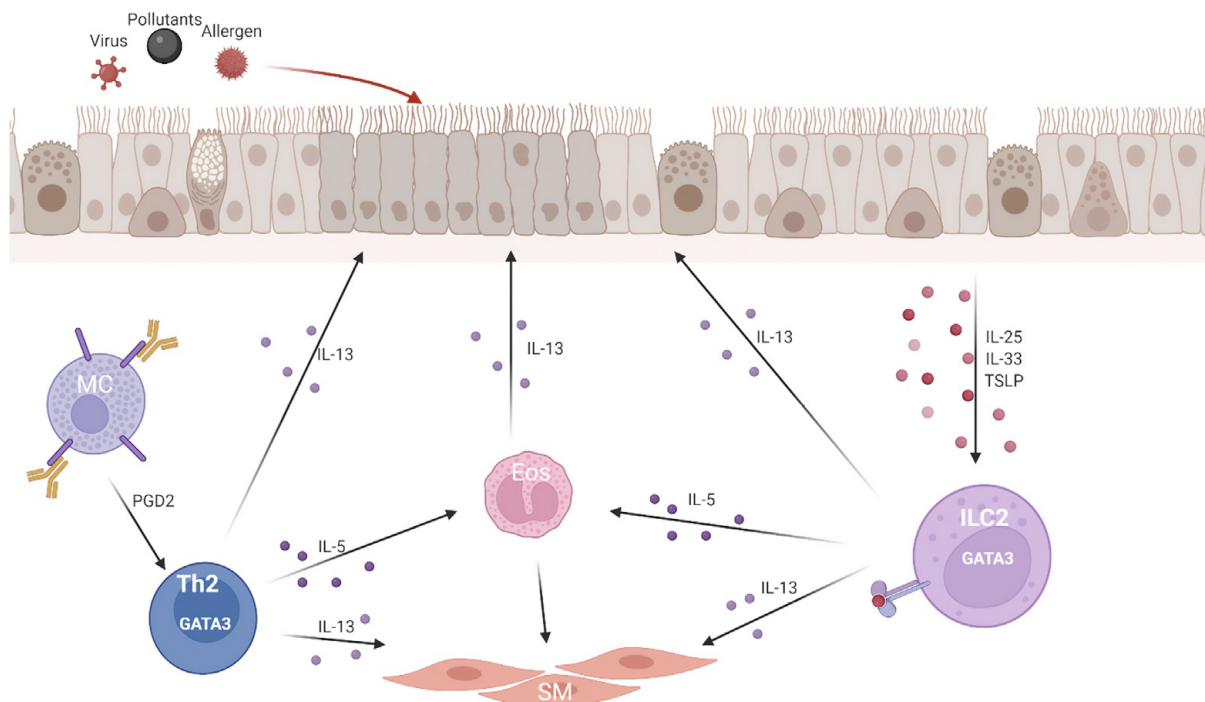
Ključno je določiti, ali gre astmo z izraženim T2 vnetjem ali brez njega (*angl: T2 high asthma vs. T2 low asthma*).

T2 astma je po nekaterih nedavnih ocenah (2,3) prisotna pri več kot 80% bolnikov, pri čemer so ključni vzdrževalci tega vnetja interleukini (IL): IL-5, IL-4 in IL-13 (Slika 1) ter limfoidne celice prirojene odpornosti tipa 2 (*angl ILC2: Type 2 innate lymphoid cells*). Pri ne-T2 astmi pomembne eozinofilije ne najdemo (slika 2), prisotni pa so drugačni imunološki mehanizmi (4,5).

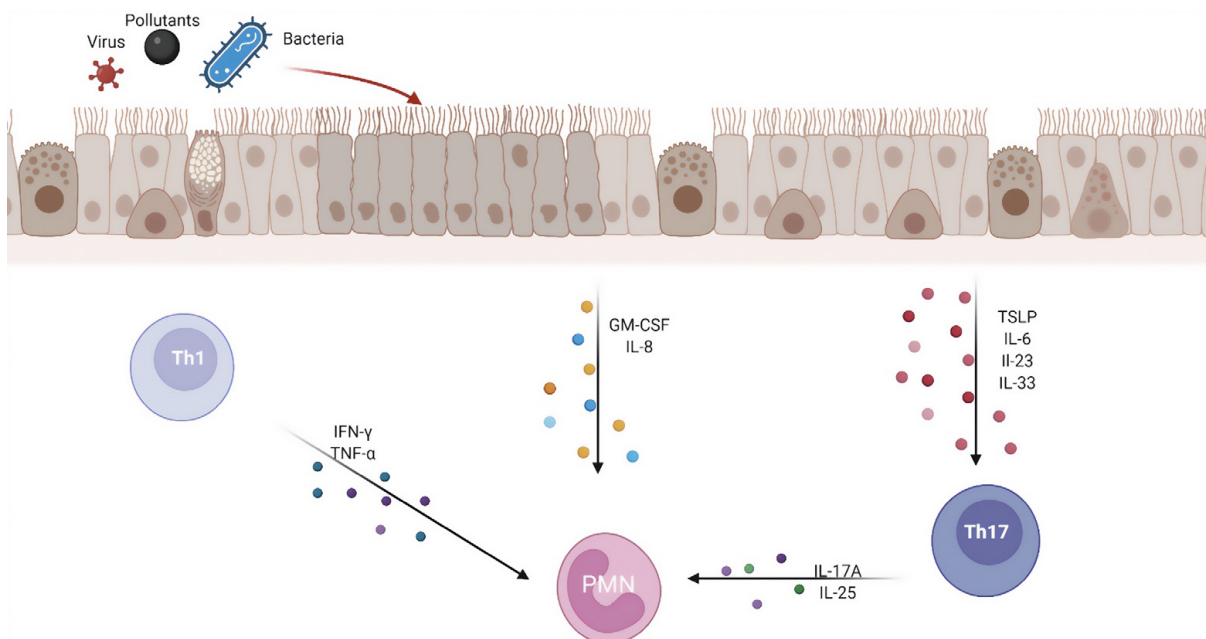
Tabela 1: Znaki T2 vnetja in klinične značilnosti astme (povzeto 1, 3)

T2 astma	Ne T2 astma
Eozinofilija v periferni krvi (>150 celic/ μ L)	Nizka stopnja eozinofilije v periferni krvi (<150 celic/ μ L)
Povišana koncentracija celokupnih IgE protiteles	Nevtrofilija v izmečku (>40%)
Povišana koncentracija FeNO v izdihanem zraku (>20 ppb)	Debelost
Eozinofilija v induciranem izkašljaju (>3%)	Slab odziv na glukokortikoide
Prizadetost zgornjih dihalnih poti (alergijski rinitis, kronični rinosinusitis z ali brez nosnih polipov)	
Druge T2 komorbidnosti: eozinofilni ezofagitis, atopijski dermatitis	
Dober odziv na zdravljenje z glukokortikoidi	

Legenda: NO - dušikov oksid v izdihanem zraku



Slika 1. Mehanizmi T2 astme: Eos, Eozinofilni granulociti; GATA3, GATA3 transkripcijski faktor; MC, mastociti/bazofilci; SM, celice gladke mišice; Th, T celice pomagalk; TSLP, timični stromalni limfopoetin; ILC2, limfoidne celice naravne odpornosti tipa 2; PGD2, prostanglandin 2. (Povzeto po 4, 5)



Slika 2. Mehanizmi ne-T2 astme; PMN, polimorfonuklearne celice; Th, T-celice pomagalk; TSLP, timični stromalni limfopoetin; IL, interlevkini; GM-CSF, Granulocitno-makrofagni kolonije stimulirajoči faktor; IFN, interferon; TNF, tumor nekrotizirajoči faktor (Povzeto po 4,5).

PERZISTENTNO VNETHJE NA RAVNI DIHALNE POTI - POMEN V KLINIČNI PRAKSI

Astma z izraženim T2 vnetjem je povezana z dobrim odgovorom na inhalacijske glukokortikoide. Med njimi so tudi bolniki s težjimi oblikami astme. Če te bolnike prepoznamo, svetujemo napotitev v pulmološko obravnavo, saj so kandidati za uvedbo biološke terapije (2-4).

Biomarkerji na podlagi katerih pri bolniku z astmo sklepamo na prisotnost T2 vnetja, so prikazani v tabeli 1. V klinični praksi ni mogoče rutinsko ocenjevati stopnje eozinofilije na ravni dihalnih poti pri vseh bolnikih z astmo. Postopek se sicer uporablja (inducirani izmeček za pregled na eozinofilce ali bronhoskopija) v okviru algoritmov diferencialne diagnoze pri bolnikih s problematičnim potekom bolezni dihalnih poti na terciarni ravni (2). V vsakodnevni praksi zato uporabljamo dva pomembna posredna kazalnika, na podlagi katerih sklepamo, da gre za eozinofilijo na ravni dihalnih poti: število eozinofilcev v krvi in koncentracijo NO v izdihanem zraku. Na primarni ravni lahko ocenimo klinične značilnosti in preverimo stopnjo krvne eozinofilije. Pri interpretaciji slednje je vedno treba upoštevati časovni interval od zadnjega prejemanja oralnih glukokortikoidov, saj ti zmanjšajo ali prikrijejo eozinofilijo v krvi. Če tega ne upoštevamo, lahko podatek v hemogramu spregledamo in bolnika napačno opredelimo. Pri bolnikih z astmo, pri katerih na podlagi kliničnih kazalcev sumimo na T2 astmo, svetujemo ponovitve diferencialne krvne slike ali pregled preteklih vrednosti periferne eozinofilije v bolnikovi dokumentaciji (2). Na specialistični ravni se nato opravi dopolnitev klinične presoje in meritev FeNO v izdihanem zraku.

Astma z izraženo krvno eozinofilijo in povišano koncentracijo FeNO v izdihanem zraku je povezana z nekontrolirano klinično sliko, slabšo pljučno funkcijo in pogostimi poslabšanji bolezni (6), zato je te bolnike potrebno pravočasno prepoznati in zdraviti. Vnetje je torej pogosto prisotno, merljivo, obvladljivo in v številnih primerih tudi vzročno povezano s poslabšanji astme. Vnetje tipa 2 je v klinični praksi tako prepoznavno z uporabo dveh neodvisnih, komplementarnih in dostopnih biomarkerjev: števila eozinofilnih granulocitov v krvi ter koncentracije dušikovega oksida v izdihanem zraku (FeNO). Ključno je, da se vnetje in z njim povezano tveganje za poslabšanja, kot ju opredeljujeta omenjena biomarkerja, zmanjšata ob

ustreznem zdravljenju – bodisi z nizkimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov pri blagi astmi, z višjimi odmerki pri zmerni astmi ali z biološkimi zdravili, ki ciljajo usmerjene vnetne poti tipa 2 pri hudih oblikah astme. Eozinofilni granulociti v krvi in FeNO so se tako uveljavili kot značilnosti bolezni, na katere lahko vplivamo, in ki imajo ključno vlogo pri redefiniciji bolezni dihalnih poti (7).

PERZISTENTNO VNETJE NA RAVNI DIHANE POTI IN UPAD PLJUČNE FUNKCIJE

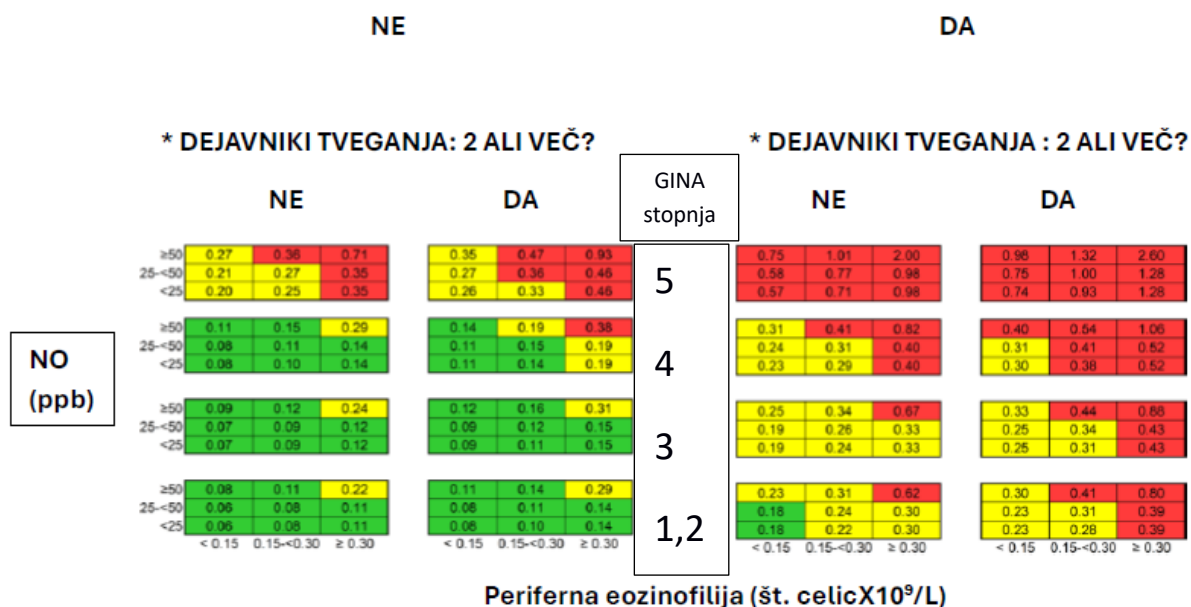
V nedavni raziskavi, ki je temeljila na preučevanju danske kohorte s 110.000 posamezniki v sklopu *Copenhagen General Population Study* (z začetkom v letu 2003) so raziskovalci preverjali hipotezo, ali je T2 vnetje (opredeljeno s povišanimi koncentracijami eozinofilcev v periferni krvi in povišanim NO v izdihanem zraku) povezano z upadom pljučne funkcije v splošni populaciji. Bolniki so opravili spirometrijo in bronhodilatatorni test in klinični pregled, zabeležen je bil podatek o kajenju. Bolnike so razdelili v 5 skupin: kontrolna skupina, astma z reverzibilno pljučno funkcijo, astma s perzistentno obstrukcijo, kronična obstruktivna pljučna bolezen in neopredeljena skupina (manjkajoči podatek o reverzibilnosti pljučne funkcije). Bolnike so spremljali 10 let. Pokazali so, da je prisotnost T2 vnetja pri bolnikih z obstruktivno pljučno boleznijo, merjena s preprostimi biomarkerji, povezana s pospešenim upadom FEV1. Slednji je bil najbolj izrazit ravno pri bolnikih z astmo (8).

KAKO OCENITI TVEGANJE ZA POSLABŠANJE ASTME IN IDENTIFICIRATI RIZIČNE BOLNIKE

Skupina raziskovalcev je na podlagi meritev eozinofilije v krvi in FeNO ter kliničnih uteži pripravila prototip tabele za oceno tveganja za poslabšanje astme, po vzoru pristopa za kardiovaskularne bolezni, (slika 3, povzeto in prirejeno po 8). Namen je bil predvsem olajšati odločanje pri zdravljenju bolnikov z astmo - tako za medicinske time kot tudi za bolnike. Eden od ključnih ciljev tega pristopa je preprečevanje poslabšanj astme in posledično upočasnitev upada pljučne funkcije z zgodaj uvedenim protivnetnim zdravljenjem (9).

Kaže, da imajo največje tveganje za poslabšanje bolniki, ki so t.i. »hot-hot« (angl.): torej tisti, ki imajo povišan FeNO in hkrati visoko stopnjo eozinofilije v krvi, poleg tega pa so obremenjeni z dodatnimi dejavniki tveganja za poslabšanje bolezni (Slika 3).

POSLABŠANJE ASTME V ZADNJEM LETU?



Legenda:

NO-dušikov oksid v izdihanem zraku

Slika 3: Prototip skale (povzeto in prirejeno po 8) za oceno tveganja za poslabšanje astme.

*Dejavniki tveganja (GINA,1):

- Simptomi astme prisotni, ACT (angl. Asthma control test) pod 20
- FEV1 pod 80%
- Neoptimalna aderenza zdravljenja
- Pretirana uporaba kratkodelujočih beta-agonistov (> 1 vdihovalnik salbutamola/mesec)
- Predhodna intubacija/sprejem naintenzivni oddelek
- Komorbidnosti: kronični rinosinusitis, debelost, psihiatrična bolezen
- Vplivi okolja (kajenje, alergeni, onesnaženje)

V nedavni, obsežni metaanalizi so nato pokazali in potrdili, da dva biomarkerja vnetja dihal tipa 2 – eozinofilija v krvi in FeNO – nudita dragoceno, sinergistično in dodatno prognostično informacijo glede tveganja za poslabšanja astme. Natančneje, desetkratno povečanje izhodiščne vrednosti krvnih eozinofilcev in FeNO je bilo povezano z 1,4-krat večjim tveganjem za hudo poslabšanje astme. Takšne izrazite spremembe v meritvah lahko odražajo dinamiko, povezano z začetkom ali prekinitvijo protivnetnega zdravljenja. Kombinacija eozinofilije v krvi in FeNO je klinično uporabnejša kot posamezen biomarker, saj vsak odraža različne komponente in kompartmente imunskega odziva tipa 2 (T2) pri astmi. Število eozinofilcev v krvi odraža z IL-5 posredovano vnetje na sistemski ravni, medtem ko je FeNO biomarker, posredovan prek IL-13 in odraža signalizacijo citokinov, kemokinov in alarminov na ravni dihalnih poti.

Povišane vrednosti obeh biomarkerjev so verjetno povezane z migracijo eozinofilcev v bronhije in razvojem patoloških sprememb, ki vodijo v poslabšanje bolezni- vključno z nenormalno produkcijo sluzi, zadebelitvijo stene dihalnih poti in povečano bronhialno preodzivnostjo. Ker vsak biomarker torej odraža različne vidike imunskega odziva tipa 2, njuna kombinacija kot kaže omogoča boljšo identifikacijo bolnikov z večjim tveganjem za poslabšanja in tistih, ki bodo najverjetneje imeli korist od ciljnega protivnetnega zdravljenja (7).

PRILOŽNOSTI V SLOVENIJI

1. Vzpostavitev načrta za identifikacijo bolnikov z astmo, ki imajo povečano tveganje za upad pljučne funkcije, že na primarni ravni.
2. Vključitev presejanja v sklopu preventivnih in že uveljavljenih zdravniških obravnav (npr. pregled pred nastopom dela, pregled za voziško dovoljenje, sistematski pregledi v srednješolskem obdobju, pregledi v referenčnih ambulantah).
3. Vzpostavitev učinkovite komunikacije in dogovorjenih protokolov za spremljanje bolnikov s tveganjem za upad pljučne funkcije med primarno, sekundarno in terciarno ravno zdravstvene obravnave bolnikov z astmo- kot nadgradnja obstoječih priporočil.
4. **Vključitev pilotnih študijskih protokolov.** Združenje pnevmologov je s strani Etične komisije prejelo odobritev za predlog študije »**Kako preprečiti nastanek nepovratne dihalne poti pri bolniku z astmo**«. Namen raziskave je oceniti frekvenco bolnikov z astmo v Sloveniji z astmo s fenotipom fenotipom povišane koncentracije NO v izdihanem zraku in povišano koncentracijo eozinofilnih granulocitov v krvi ter njihove klinične izhode zdravljenja.

Raziskovalna naloga je klinična in bo vključila bolnike z astmo, ki se redno spremljajo v pulmoloških ambulantah na sekundarni in terciarni ravni v Sloveniji ter imajo za urejanje svoje bolezni predpis nizkega do visokega odmerka inhalacijskih glukokortikoidov. Vključili bi ambulate (enakomerna zastopanost po regijah), ki lahko bolnike spremljajo tudi z meritvami NO (dušikov oksid) v izdihanem zraku in meritvami eozinofilije v krvi. Primarni opazovani izid je število poslabšanj bolezni s potrebo po zdravljenju z oralnimi glukokortikoidi. Med pomembnimi sekundarnimi cilji je trend upadanja pljučne funkcije.

Predlagamo protokol, na katerega pa so možne korekcije po predstavitvi na jesenskem sestanku Združenja pnevmologov Slovenije.

Ob začetku raziskave, je potrebno vključiti VSE ZAPOREDNE BOLNIKE z astmo, ki izpolnjujejo vključitvene kriterije (in nimajo izključitvenih kriterijev).

Vključitveni kriteriji:

- Bolnik je star 18- 80 let
- Diagnoza astme
- Vključimo le bolnike, ki so v ustanovi že vodeni in pridejo na naročen redni kontrolni pregled ter prejemajo stabilno terapijo astme vsaj 3 mesece.

Izključitveni kriteriji:

- Bolnik ne želi sodelovati v raziskavi
- Znani KOPB, srčno popuščanje, bolezni, ki imitirajo simptome astme.
- Huda astma na biološki terapiji

ANAMNEZA:

Datum vključitve bolnika v raziskavo
Spol
Starost
Trajanje astme (v letih)
Trenutna terapija astme (zdravila, odmerki):

Spremenljivke	Ob vključitvi	Po enem letu
FEV1 (ml)		
FEV1 (%)		
FVC (ml)		
FVC (%)		
NO (ppb)		
ITiff		
Konc eos v krvi (BEC); celic/mikroL		
Odmerek inh glukokortikoida (IGK) (mcg)		
Vzdrževalni odmerek OGK		
Število poslabšanj astme (OGK) v preteklem letu		
ACT		
kajenje		
Komorbidnosti:		
1. T2: alergijski rinitis		
dermatitis		
nosni polipi/rinosinusitis		
2. Pljučne komorbidnosti: bronhiektazije		
emfizem		

3. Izven - pljučne in povezane z OCS		
Debelost ; BMI		
OSA		
diabetes		
Kardiovaskularne (IBS, AH, srčno popuščanje, pljučna hipertenzija, PE		
GERB		
Insuficienca nadledvične žleze		
Historične vrednosti (npr 5 let)		
Najvišji izmerjeni FEV1 (%)		-
Najvišji izmerjeni FEV1 (ml)		-
Najvišja izmerjena FVC (%)		-
Najvišja izmerjena FVC (ml)		-
Najvišji izmerjeni NO (ppb)		-
Najvišje izmerjena BEC (celic/mikroL)		-

LITERATURA:

1. 2024 GINA Main Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
2. Difficult to treat and severe asthma in adolescent and adult patients. V4.0 Avgust 2023. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>
3. Busse WW, Kraft M, Rabe KF, Deniz Y, Rowe PJ, Ruddy M, Castro M. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J.* 2021 Aug 5;58(2):2003393. doi: 10.1183/13993003.03393-2020. PMID: 33542055; PMCID: PMC8339540.
4. Corren J. New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* May-Jun 2019;7(5):1394-403.
5. Rijavec M, Korošec P. Endotypes and Immune Cells in Severe Asthma. In: Škrjat S,ur. Severe asthma forum- Severe Asthma - Basic and Clinical Views: Monografija. Založba Univerze na Primorskem University of Primorska Press; 2022.

6. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092. Epub 2018 May 21. PMID: 29782217.
7. Meulmeester FL, Mailhot-Larouche S, Celis-Preciado C, Lemaire-Paquette S, Ramakrishnan S, Wechsler ME et al. Inflammatory and clinical risk factors for asthma attacks (ORACLE2): a patient-level meta-analysis of control groups of 22 randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2025 Jun;13(6):505-516. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00037-2. Epub 2025 Apr 8. PMID: 40215991; PMCID: PMC12117016.
8. Çolak Y, Afzal S, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Lange P. Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population. *Thorax*. 2024 Mar 15;79(4):349-358. doi: 10.1136/thorax-2023-220972. PMID: 38195642; PMCID: PMC10958305.
9. Couillard S, Laugerud A, Jabeen M, Ramakrishnan S, Melhorn J, Hinks T et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. *Thorax*. 2022 Feb;77(2):199-202. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217325. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34362839; PMCID: PMC8762000.

KAZALO

ČASOVNI NORMATIVI V PNEVMOLOGIJI	5
STANDARDI IN NORMATIVI ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MOTNJAMI DIHANJA V SPANJU	7
PONOVNA VZPOSTAVITEV CELOSTNEGA PROGRAMA OBRAVNAVE BOLNIKOV S SUMOM NA PLJUČNO HIPERTENZIJO NA KLINIKI GOLNIK.....	13
PROGRAM ZDRAVLJENJA KRONIČNE TROMBEMBOLIČNE PLJUČNE HIPERTENZIJE V UKC LJUBLJANA: PRIKAZ REZULTATOV.....	23
NOVOSTI V ZDRAVLJENJU PLJUČNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE IN PRVE IZKUŠNJE Z NOVIM ZDRAVILOM SOTATERCEPT	25
MOTEN VZOREC DIHANJA	29
OBRAVNAVA BOLNIKOV Z DISFUNKCIONALNIM DIHANJEM.....	32
PRESADITEV PLJUČ – KJE SMO PO 7 LETIH	35
VLOGA IMPULZNE OSCILOMETRIJE (IOS) PRI SPREMLJANJU BOLNIKOV S PRESAJENIMI PLJUČI	38
CEPLJENJE PROTI RSV: LUKSUZNA ZAŠČITA ZA PLJUČA?	41
OKUŽBE PLEVRE	45
PREGLED BOLNIKOV PRED BIOLOŠKIM ZDRAVLJENJEM V UKC MARIBOR	49
KAJ LAHKO NAREDI PULMOLOG ZA IZKLJUČITEV TB/NTM	53
PROLONGIRANI KAŠELJ OB RESPIRATORNEM INFEKTU – ASTMA ALI KAJ DRUGEGA.....	56
FENOTIPIZACIJA BOLNIKOV Z NE-CF BRONHIEKTAZIJAMI GLEDE NA VNETNI FENOTIP IN MIKROBIOM.....	60
NAPOVEDNI DEJAVNIKI USPEHA HOSPITALNEGA PROGRAMA REHABILITACIJE KRONIČNIH PLJUČNIH BOLNIKOV.....	64
RESPONSE: NEINTERVENCIJSKA, ODPRTA, PROSPEKTIVNA RAZISKAVA ZA OCENO UČINKOVITOSTI FIKSNE TROJNE KOMBINACIJE BDP/FF/G PRAŠEK ZA INHALIRANJE NA SIMPTOMATIKO PRI BOLNIKI Z ZMerno DO HUDO OBLIKO KOPB, KI NISO USTREZNO ZDRAVLJENI Z DVOJNO INHALACIJSKO TERAPIJO (LABA/LAMA ALI IGK/LABA).....	67
KORELACIJA KLINIČNEGA IN PATOLOŠKEGA N STADIJA PRI OPERABILNEM NEDROBNOCELIČNEM PLJUČNEM RAKU	69
CT VODENE BIOPSII SPREMEMB V PRSNEM KOŠU: ANALIZA OPRAVLJENIH POSEGOV	71
ANALIZA TRANSTORAKALNIH PUNKCIJ Z ULTRAZVOČNIM PRIKAZOM.....	74
OBRAVNAVA BOLNIKOV Z RAKOM PLJUČ V UKC MARIBOR.....	77
PREOBČUTLJIVOST ZA RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA.....	82
MOJE IZKUŠNJE Z IMUNOTERAPIJO, POSEBEJ PRI BOLNIKI Z ASTMO.....	86
ASTMA IN OKVARA MALIH DIHALNIH POTI	89
BOLNIK S POVEČANIM TVEGANJEM ZA POGOSTA POSLABŠANJA ASTME IN PREDSTAVITEV PROTOKOLA RAZISKAVE ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE	92

**JESENSKI STROKOVNI SESTANEK
ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE**

Urednik zbornika **Mitja Košnik**
Organizacija srečanja **Robert Marčun**
Oblikovanje **studio LEPPA**
Založnik **Združenje pnevmologov Slovenije**
Leto izdaje **2025**
Kraj izdaje **Golnik**
Naklada **120 kosov**
Tisk **Karun**

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

616.24(082)

ZDRUŽENJE pnevmologov Slovenije. Jesenski strokovni sestanek (2025 ; Portorož)

Jesenski strokovni sestanek Združenja pnevmologov Slovenije : Portorož, Grand hotel Bernardin, 28.-29.
11. 2025 / urednik zbornika Mitja Košnik. - Golnik : Združenje pnevmologov Slovenije, 2025

ISBN 978-961-96963-3-0
COBISS.SI-ID 258424835