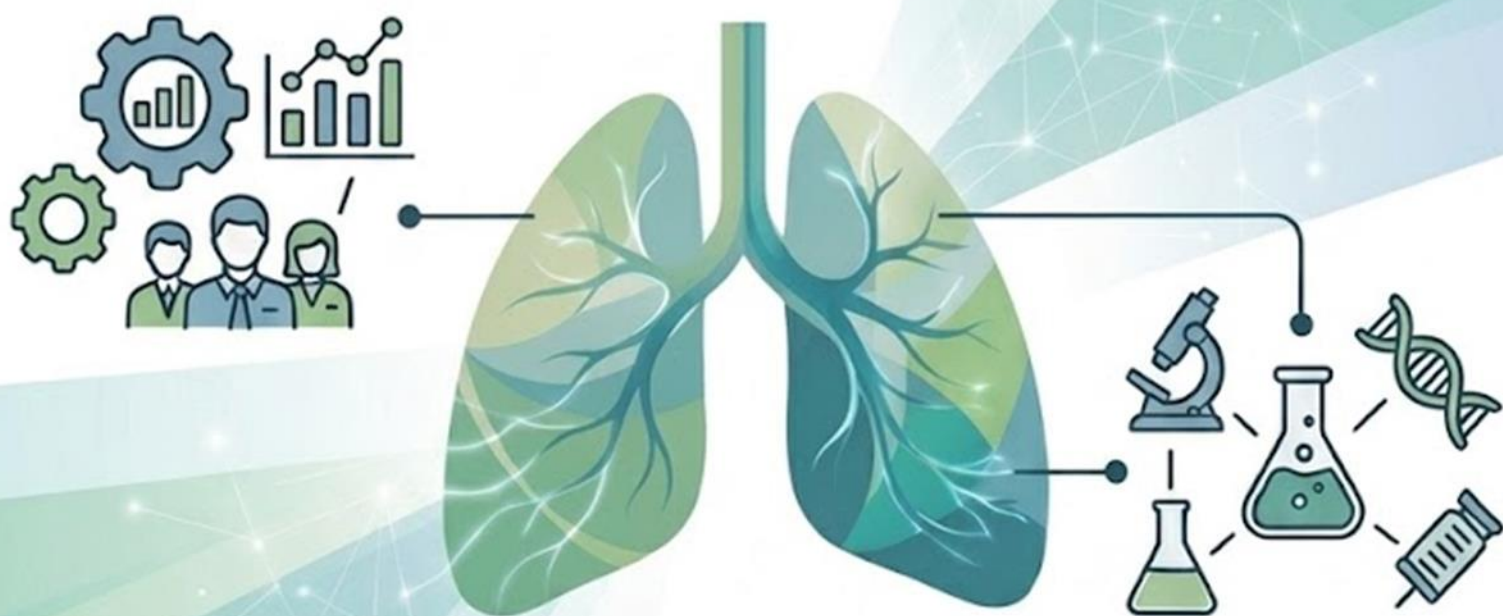


ZBORNIK PRISPEVKOV



SPOMLADANSKO SREČANJE

Domus Medica, Ljubljana

8. 5. 2026

Spomladansko srečanje Združenja pnevmologov Slovenije
Ljubljana, 8.5.2026
Zbornik prispevkov

Urednik zbornika

Kristina Ziherl

Predsednik srečanja

Mateja Marc Malovrh

Izdajatelj

Združenje pnevmologov Slovenije

Leto in kraj izdaje

Golnik, 2026

Naklada

50 tiskanih izvodov

Prispevki niso recenzirani in lektorirani.

Za strokovne navedbe in jezikovne napake odgovarjajo avtorji.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 276711427

ISBN 978-961-96963-5-4 (PDF)

Organizacijski odbor:

Mateja Marc Malovrh

Katja Adamič

Katja Mohorčič

Irena Šarc

Kristina Ziherl

Milena Osojnik

Programski odbor:

Mateja Marc Malovrh

Katja Adamič

Katja Mohorčič

Irena Šarc

Kristina Ziherl

PREDAVANJA

Stanje pulmološke ambulantne dejavnosti v letu 2025 <i>Matevž Harlander</i>	7
Obravnava motenj dihanja v spanju v pulmološki ambulanti – analiza stanja in strateški izzivi <i>Kristina Ziherl</i>	11
Povezovanje med različnimi ravnmi pulmologije <i>Irma Rozman Sinur</i>	19
Imunoterapija z alergeni - edina možnost trajne modulacije poteka alergijske astme <i>Mark Kačar</i>	22
Kako lahko določamo molekularne tarče z manj invazivnimi metodami? <i>Mateja Marc Malovrh</i>	26
Previdnosti pri predpisovanju zdravil pri bolnikih na tarčni terapiji <i>Lea Knez</i>	31
Kako pripraviti bolnika na operacijo raka pljuč? <i>Katja Adamič</i>	36
Evbakterijski PCR– kdaj ga je smiselno uporabiti? <i>Anže Žgank</i>	43
Biološka zdravila pri kronični obstruktivni pljučni bolezni <i>Irena Šarc</i>	47
Zdravljenje obstruktivne spalne apneje s stimulatorjem XII. možganskega živca <i>Kristina Ziherl</i>	52

ZANIMIVI KLINIČNI PRIMERI

Ponavljajoči hiltoraks zaradi nepravilnosti limfatičnega žilja <i>Andrej Hladnik, Katja Adamič</i>	57
Predstavitev kliničnega primera <i>Žiga Piletič</i>	60
Ko dihalne poti »gorijo« brez jasnega vzroka - diagnostični izziv <i>Gal Rojc</i>	62
Eozinofilni plevralni izliv: okužba, malignom ali kaj drugega? <i>Tiva Nemanič, Katja Adamič</i>	65
Sindrom platipneje-ortodeoksije <i>Alja Majcenovič, Lucija Gabršček Parežnik, Katja Triller Kosaber</i>	67
Pljučna prizadetost pri z IgG4 povezani boleznimi <i>Tanja Černe, Katja Adamič</i>	70
SPONZORJI	73

STANJE PULMOLOŠKE AMBULANTNE DEJAVNOSTI V LETU 2025

Matevž Harlander

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

UVOD

Ambulantna pnevmološka dejavnost je pomembna za ohranjanje dobre in lokalne dostopnosti bolnikov do pnevmoloških storitev. Zaradi naraščanja potreb prebivalstva in vse širših možnosti zdravljenja je vzdrževanje primerne mreže trajni izziv. Pri tem igra pomembno vlogo motiviranje zdravnikov za izvajanje te dejavnosti in ustrezno finančno vrednotenje.

V letu 2023 je ZZZS za dejavnost pnevmologije v Sloveniji uveljavila nov model vrednotenja storitev (v sklopu širšega projekta prenove vrednotenja ambulantne dejavnosti). Kot ekvivalent prejšnjemu prvemu pregledu je uvedel izraz celotni pregled, ki je podlaga za ugotavljanje realizacije. Za en program pnevmologije zahteva ZZZS izvedbo 1200 celotnih pregledov (ali subspecialističnih) letno.

Uredba o programih storitev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmogljivostih, potrebnih za njegovo izvajanje, in obsegu sredstev za leto 2025 je določala, da se plačilo realiziranega programa vrednoti na naslednji način:

1. Realizirana vrednost programa izvajalca (v nadaljnjem besedilu: RV) se izračuna na podlagi števila realiziranih storitev in cen storitev, ki so določene v Prilogi 1 te uredbe.
2. Izvajalcu se prizna celotna pogodbeno vrednost programa, ko izpolni enega od pogojev, in sicer:
 - v celoti izvede ali preseže načrtovani obseg programa in tudi načrtovano število celotnih pregledov ali subspecialističnih pregledov ali
 - izvede vsaj 85 % načrtovanega obsega programa in tudi vsaj 100 % načrtovanega števila celotnih pregledov ali subspecialističnih pregledov.
3. Izvajalcu se izračuna priznana vrednost programa, in sicer:
 - kadar izvede oziroma preseže načrtovani obseg programa, ne izvede pa načrtovanega števila celotnih pregledov ali subspecialističnih pregledov, se mu prizna RV največ do pogodbene vrednosti in nato zmanjša za odstotek nedoseganja načrtovanega števila celotnih pregledov ali subspecialističnih pregledov;

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

Realizacija celotnih pregledov je torej ključna determinanta plačila programa, medtem ko so kontrolni pregledi zgolj storitev v ambulanti (postavljeni torej v enako kategorijo kot na primer RTG slikanje ali pljučna funkcija).

V prispevku je narejena analiza stanja ambulantne pnevmološke dejavnosti v Sloveniji in uspešnost realizacije programov.

ANALIZA DEJAVNOSTI V LETU 2025

Podatki uporabljeni za analizo so javno dostopni na portalu ZZZS (<https://partner.zzzs.si/zdravstvene-storitve/plan-in-realizacija/podatki-o-planu-in-realizaciji-za-zdravstvene-storitve/pregled-podatkov-o-planu-in-realizaciji-celotnih-pregledov>).

V letu 2025 je bilo 57 izvajalcev pnevmološke ambulantne dejavnosti, enako kot leta 2024. Od tega jih je bilo 21 (36,8 %) zasebnih izvajalcev s koncesijo. Planiranih je bilo 63,7 programov, od tega so prejeli zasebni izvajalci 21,1 programov. Mediana vrednost programov glede na izvajalca je bila 1,0 program (IQR 25-75 0,42 – 1,2). Skupna realizacija je bila 96,7%.

Pogledano po regijah, je imela največjo pokritost s pnevmološko ambulantno dejavnostjo regija Severozahod (na račun dejavnosti UKPA Golnik), najmanjšo pa regija Zahod (Tabela 1).

Tabela 1: Celotni pregledi po regijah.

Zdravstvena regija	Število planiranih celotnih pregledov	Število realiziranih celotnih pregledov	Delež realizacije	Ocenjena velikost regije (št. prebivalcev)	Št. realiziranih celotnih pregledov na 10.000 prebivalcev
Center	16502	15027	0,91	628000	0,239
Vzhod	10736	11064	1,03	333000	0,332
Severovzhod	19219	18828	0,98	444000	0,424
Jugovzhod	6207	5861	0,94	224000	0,262
Severozahod	16620	16792	1,01	210000	0,799
Zahod	7171	6346	0,89	291000	0,218

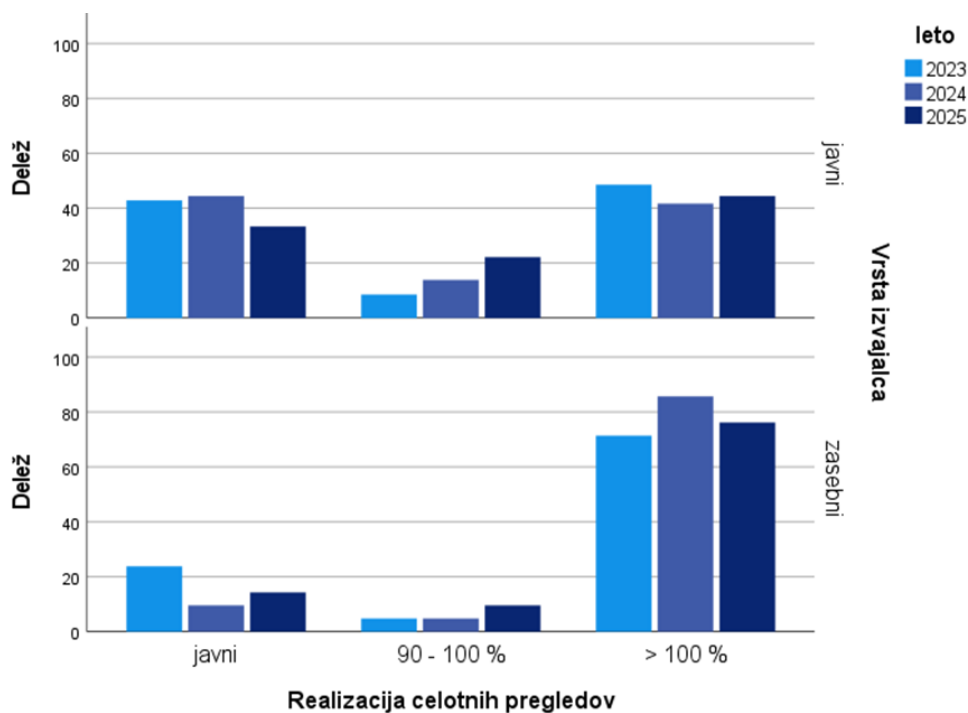
Realizacija programa je bila višja pri zasebnih izvajalcih kot pri javnih izvajalcih. Javni izvajalci so skupaj realizirali 93,8 % celotnih pregledov, zasebni pa 102,5 %. Odstotek zasebnih izvajalcev, ki so dosegali ali presegali 100 % realizacijo celotnih pregledov je znatno višji pri zasebnih izvajalcih. Podroben prikaz je na Sliki 1. Odstotek izvajalcev, ki so dosegli zahtevano število celotnih ali subspecialističnih pregledov, se v obdobju 2023 - 2025 ni veliko spreminjal.

Celoten program v deležu vsaj 85 % je realiziralo 51 (89,5 %) izvajalcev, 30 (52,6 %) jih je realiziralo več kot 100 % programa. Realizacija celotnega programa je bila podobna pri javnih (103 %) in zasebnih izvajalcih (102 %). Na Sliki 2 je prikazana distribucija realizacije celotnega programa glede na realizacijo celotnih pregledov.

ZAKLJUČEK

Iz pregledanih podatkov lahko vidimo, da so pri dostopnosti do ambulantne pnevmološke dejavnosti znatne regionalne razlike. Zahtevane realizacije celotnih prvih pregledov ne dosega znaten delež izvajalcev, pri čemer je ta delež ostajal podoben v obdobju treh opazovanih let. Zasebni izvajalci so bili pri doseganju števila celotnih prvih pregledov uspešnejši od javnih. Skupaj je 15 izvajalcev dosegalo celoten program, čeprav niso dosegali zahtevanega števila celotnih pregledov.

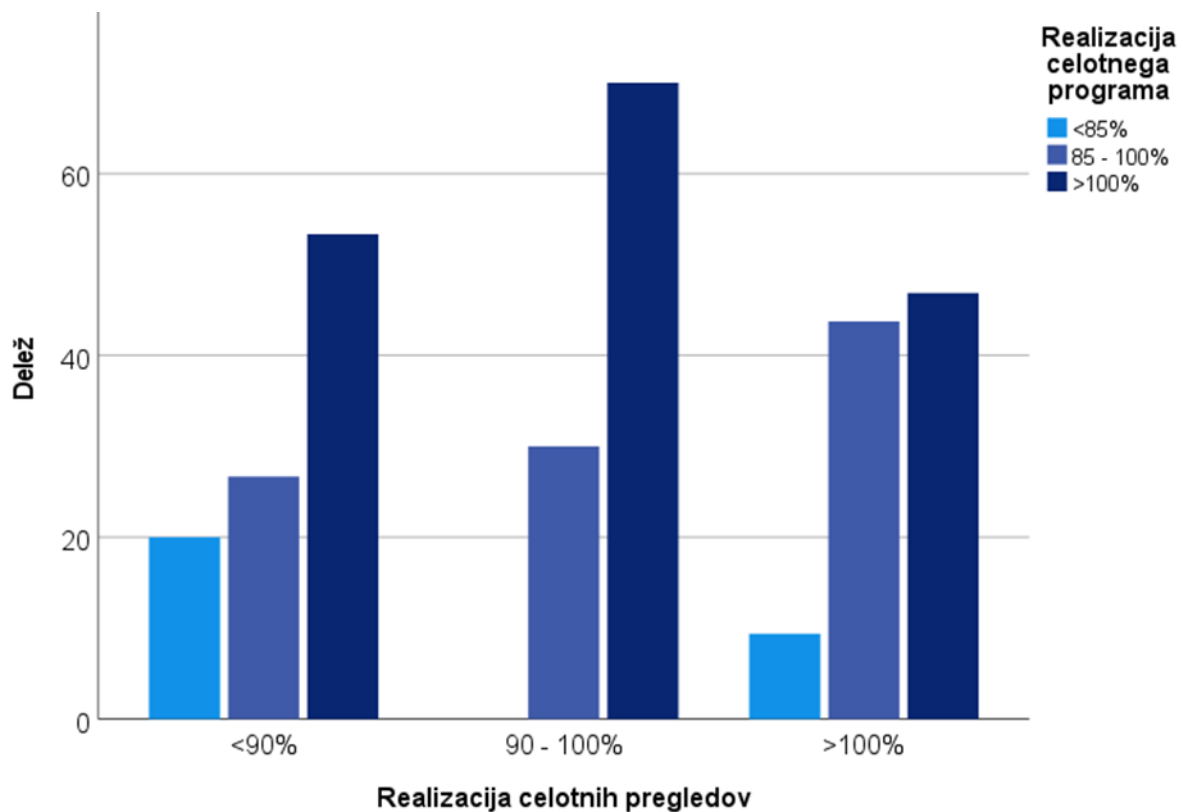
Slika 1: Delež ambulant glede na doseženo realizacijo programa, prikazano po letih in glede na vrsto izvajalca.



	Realizacija v letu 2023			Realizacija v letu 2024			Realizacija v letu 2025		
	< 90 %	90–100 %	> 100 %	< 90 %	90–100 %	> 100 %	< 90 %	90–100 %	> 100 %
J	15 (41,7%)	3 (8,3 %)	15 (41,7%)	16 (44,4 %)	5 (13,9 %)	14 (38,9 %)	12 (33,3 %)	8 (22,2 %)	16 (44,4 %)
Z	5 (23,8 %)	1 (4,8 %)	15 (71,4%)	2 (9,5 %)	1 (4,8 %)	18 (85,7 %)	3 (14,3 %)	2 (9,5 %)	16 (76.2%)

*Kategorija 90 – 100 % je uporabljena le zaradi podrobnejšega prikaza podatkov v tem prispevku in ni posebna kategorija v uredbi ZZZS.

Slika 2: Prikaz celotne realizacije glede na realizacijo celotnih pregledov.



	Realizacija v letu 2025		
	< 90 %	90–100 %	> 100 %
< 85 %	3 (20%)	0	3 (9,4 %)
85 – 100 %	4 (26,7 %)	3 (30 %)	14 (43,8 %)
> 100 %	8 (53,3 %)	7 (70 %)	15 (46,9 %)

*Kategorija 90 – 100 % je uporabljena le zaradi podrobnejšega prikaza podatkov v tem prispevku in ni posebna kategorija v uredbi ZZZS.

OBRAVNAVA MOTENJ DIHANJA V SPANJU V PULMOLOŠKI AMBULANTI

– ANALIZA STANJA IN STRATEŠKI IZZIVI

Kristina Zihlerl

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Uvod Obstruktivna spalna apneja (OSA) je pogosta kronična bolezen, ki nezdravljena vodi v resne srčno-žilne zaplete. Potrebe po diagnostiki v Sloveniji močno presegajo zmožnosti obstoječe pulmološke mreže, kar vodi v nedopustno dolge čakalne dobe. Namen prispevka je analizirati čakalne dobe, prepoznati sistemska ozka grla v javni mreži ter predlagati strateške rešitve za učinkovitejšo ambulantno obravnavo.

Metode Analizirali smo podatke devetih slovenskih pulmoloških ustanov o številu čakajočih bolnikov in čakalnih dobah za prvi pregled, respiratorno poligrafijo (PG) in titracijo s stalnim pozitivnim tlakom (CPAP). Analizo smo nadgradili s podatki Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) o opravljenih ambulantnih storitvah (celotni pregledi, PG na domu, CPAP titracija) pri različnih izvajalcih.

Rezultati Po ocenah na PG na domu trenutno čaka okoli 4.700 bolnikov, kar presega letno kapaciteto celotne mreže. Čakalne dobe za prvi pregled in diagnostiko ponekod dosegaajo od 4 do 6 let. Glavni vzrok je diagnostični vakuum, saj kar 69 % pulmoloških izvajalcev ne opravlja diagnostike OSA. Kar 50 % ambulantnih PG izvedejo zasebni izvajalci.

Zaključki Trenutni sistem obravnave OSA doživlja strukturni kolaps. Za skrajšanje čakalnih dob je nujno ustrežnejše finančno vrednotenje ambulantne PG in CPAP titracije na domu, plačilo po realizaciji, uvedba novih šifer za storitve na domu ter organizacijska ločitev programa motenj spanja od splošne pulmologije.

Ključne besede obstruktivna spalna apneja, čakalne dobe, respiratorna poligrafija, ambulantna obravnavo

UVOD

V Sloveniji je obravnava motenj dihanja v spanju pretežno organizirana v okviru pulmološke dejavnosti. Tipična klinična pot bolnika vključuje prvi pulmološki pregled, diagnostiko z respiratorno poligrafijo (PG) ali polisomnografijo (PSG) ter ob potrjeni diagnozi še uvajanje zdravljenja – najpogosteje titracijo aparata za vzdrževanje stalnega pozitivnega tlaka v dihalnih poteh (CPAP), kar prav tako lahko opravimo ambulantno ali hospitalno. Mednarodne klinične smernice, kot so smernice Ameriške akademije za medicino spanja (AASM), priporočajo uporabo ambulantne diagnostike (respiratorne poligrafije) in titracije na domu pri nekomplikiranih bolnikih z visoko verjetnostjo za obstruktivno spalno apnejo (OSA), saj je tak pristop stroškovno učinkovitejši in do bolnika prijaznejši (1). Na nujnost takšnih dostopnejših pristopov zaradi finančnih in kapacitetnih omejitev tradicionalne laboratorijske diagnostike opozarjajo tudi poročila Evropskega respiratornega združenja (ERS) (2). V slovenskem prostoru ugotavljamo drastične razlike med zmožnostmi sistema in naraščajočimi potrebami. Namen prispevka je analizirati stanje čakalnih dob, prepoznati sistemska ozka grla ter predlagati strateške rešitve za učinkovitejšo ambulantno obravnavo bolnikov z OSA.

METODE

Podatke za analizo smo pridobili v okviru Združenju pnevmologov Slovenije in Klinike Golnik. Zajemajo poročila devetih regionalnih pulmoloških zavodov, ki obravnavajo OSA. Spremljali smo čakalne dobe (v mesecih) ter število čakajočih bolnikov za prvi pregled, PG na domu ter CPAP titracijo, glede na različne stopnje nujnosti ("zelo hitro", "hitro", "redno").

Za razumevanje distribucije dela smo dodatno analizirali izvoz podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) o opravljenih storitvah v javnih in zasebnih pulmoloških ambulantah, pri čemer smo primerjali obseg osnovne pulmološke obravnave (celotni pregledi) in specifične obravnave OSA na ambulantnem nivoju (PG na domu, ambulantna CPAP titracija). Podatke smo primerjali še s poročili terciarne ravni.

REZULTATI

Čakalne dobe in breme čakajočih

Zbrani podatki izkazujejo izjemno kritično in neenakomerno stanje. Od 57 izvajalcev pulmološke dejavnosti, jih 18 (32%) obravnava bolnike z motnjami dihanja v spanju. Skupno, v ustanovah, ki so

javile podatke (7 od 18-ih zavodov) na respiratorno poligrafijo (PG) čaka preko 2.350 bolnikov. Ti sedmi zavodi opravijo približno polovico vseh PG na domu, tako ocenjujemo, da je bolnikov, ki čakajo na PG trenutno cca 4.700.

Čas od prvega pregleda do uvedbe terapije pri stopnji nujnosti "redno" se med regijami in ustanovami drastično razlikuje. Najkrajša čakalna doba za prvi pregled pod stopnjo „redno“ je 40 dni, najdaljša pa 6 let. Slednja je za Kliniko Golnik, vendar tudi na sekundarnem nivoju čakalne dobe za prvi pregled sežejo do štirih let.

Diagnostika s PG na domu predstavlja glavno ozko grlo. Čakalne dobe za stopnjo nujnosti „redno“ so od 6 mesecev do 6 let. Tu najdaljša čakalna doba ni v terciarni ustanovi, ampak na sekundarnem nivoju. CPAP terapijo po potrjeni diagnozi, v kolikor je bila opravljena PG pri istem izvajalcu, dobijo bolniki relativno hitro – praviloma takoj, ali pa v nekaj tednih. Če je PG opravljena pri drugem izvajalcu pa so čakalne dobe za CPAP titracijo na domu od 2 mesecev do 2 let.

Število opravljenih diagnostičnih storitev – PG in PSG

V letu 2025 je bilo opravljenih 3116 ambulantnih PG, kar znaša 4.3% glede na opravljene celotne preglede vseh izvajalcev. Med izvajalci, ki izvajajo diagnostiko OSA je delež pomembno višji – $14.4\% \pm 18.1\%$. Zasebni izvajalci so izvedli 1562 (50%) ambulantnih PG. V to statistiko opravljenih storitev niso vključene hospitalne diagnostične obravnave. Podatke o le teh imamo le iz Klinike Golnik, kjer je bilo v letu 2025 opravljenih 779 diagnostičnih polisomnografij in cca 300 diagnostičnih PG na hospitalnih oddelkih. Ocenjujem, da na Kliniki Golnik opravimo cca 70% hospitalnih diagnostičnih preiskav motenj spanja, tako je ocena, da je bilo v letu 2025 vsega skupaj opravljenih cca 4600 diagnostičnih PG in PSG.

Število opravljenih CPAP titracij

V letu 2025 je bilo opravljenih 1871 ambulantnih CPAP titracij. V to niso vključeni predpisi CPAP terapije po potrjeni diagnozi OSA brez CPAP titracije; tega načina se poslužujejo nekateri izvajalci. Na Kliniki Golnik smo ob tem opravili cca 400 hospitalnih CPAP titracij. Ob ponovni predpostavki, da na Kliniki Golnik opravimo 70% hospitalnih CPAP titracij, lahko smatramo, da je bilo vsega skupaj opravljenih cca 2500 CPAP titracij v letu 2025.

RAZPRAVA

Zbrani podatki za leto 2025 nedvoumno kažejo, da se slovenski zdravstveni sistem na področju obravnave motenj dihanja v spanju sooča s hudim strukturnim kolapsom. Potrebe prebivalstva močno presegajo zmogljivosti trenutne pulmološke mreže, sistem pa zaznamujeta izrazita neenakomernost in razdrobljenost oskrbe.

Diagnostični vakuum v ambulantni mreži

Najizrazitejša ugotovitev analize je globok razkorak med obsegom pulmološke dejavnosti v Sloveniji in diagnostično dostopnostjo za bolnike z motnjami dihanja v spanju. Od 57 izvajalcev pulmologije jih le 18 (32 %) izvaja diagnostiko in zdravljenje OSA, ob tem pa gre za najpogostejšo kronično bolezen dihalnega sistema, ki po ocenah prizadene med 10 in 31 % odrasle populacije (3, 4). Obstoj tako velikega deleža izvajalcev, ki v svoji praksi ne opravljajo temeljne diagnostike tako pogoste bolezni, predstavlja sistemsko anomalijo, ki je ni na nobenem drugem področju pulmologije.

Ta diagnostični vakuum se neposredno odraža v številu opravljenih preiskav. V letu 2025 je bilo opravljenih 3.116 ambulantnih PG, kar znaša zgolj 4,3 % glede na število opravljenih celotnih pregledov. Tudi če prištejemo hospitalne diagnostične preiskave, to znaša le 6,3 % celotnih pregledov. Pri prevalenci klinično pomembne OSA med 10 in 31 % v splošni populaciji in dejstvu, da v naše ambulante dobimo bolnike pogosto že po presejanju, bi moral biti odstotek opravljenih PG glede na opravljene celotne preglede bistveno višji (cca 5x).

Čakalne dobe kot odraz sistemske kapacitetne poddimenzioniranosti

Zbrani podatki o čakalnih dobah iz sedmih od osemnajstih zavodov, ki izvajajo diagnostiko, izkazujejo izjemno kritično in neenakomerno stanje. Skupno v teh ustanovah na PG čaka preko 2.350 bolnikov. Ti zavodi opravijo približno polovico vseh PG, zato lahko sklepamo, da je bolnikov, ki čakajo na diagnostiko, v resnici okoli 4.700. To presega celotno letno kapaciteto mreže. Navedeno dejstvo samo po sebi pomeni, da se brez sistemskih ukrepov čakalne dobe ne morejo krajšati – kvečjemu se bodo ob nespremenjenih razmerah podaljševale.

Čakalne dobe, ki na sekundarnem in terciarnem nivoju za prvi pregled ali diagnostiko dosegajo od štiri do celo šest let, pomenijo, da problem ni omejen na terciarno ustanovo, ampak je sistemske narave. Te čakalne dobe so strokovno in etično nesprejemljive. Glavno ozko grlo ostaja PG na domu, pri čemer preseneča podatek, da najdaljše čakalne dobe ne beležimo na terciarni, temveč na sekundarni ravni. To nakazuje, da ozko grlo ni posledica koncentracije bolnikov na Kliniki Golnik, temveč odraz splošnega pomanjkanja kapacitet na sekundarnem nivoju.

Učinek lijaka in kumulativna čakalna doba

Posebno kritično je, da obravnava motenj dihanja v spanju poteka večstopenjsko, pri čemer vsaka stopnja ustvarja svojo čakalno vrsto. Bolnik čaka najprej na prvi pregled, nato na diagnostiko s PG, nazadnje pa še na CPAP titracijo – čakalne dobe se tako seštevajo. V najslabšem primeru bolnik od suma na bolezen do uvedbe zdravljenja čaka tudi do 9 let. Medtem ko sodobna strokovna priporočila izpostavljajo nujnost široke dostopnosti in hitre prepoznavne bolezni (2), slovenski sistem bolnike obsoja na večletno čakanje. OSA je povezana s številnimi resnimi posledicami: povečanim tveganjem za arterijsko hipertenzijo, srčno popuščanje, možgansko kap, atrijsko fibrilacijo, inzulinsko rezistenco in sladkorno bolezen tipa 2, pa tudi z zaspanostjo pri vožnji, kar povečuje tveganje za prometne nesreče (5, 6). Ekonomsko breme OSA je znatno – poleg neposrednih stroškov zdravljenja zajema tudi stroške zaradi bolniške odsotnosti, znižane delovne produktivnosti, invalidskih upokojitev ter prometnih in delovnih nesreč (7).

Edini segment, v katerem čakalne dobe niso kritične, je CPAP titracija po potrjeni diagnozi, kadar je PG opravljena pri istem izvajalcu – v tem primeru bolniki terapijo dobijo praviloma takoj ali v nekaj tednih. To potrjuje, da je diagnostika, ne pa terapija, pravo ozko grlo sistema. Če pa je PG opravljena pri drugem izvajalcu, se čakalne dobe za CPAP titracijo podaljšajo na 2 meseca do 2 leti, kar ilustrira, kako se fragmentacija obravnave med izvajalci multiplicirajočne odraža na čakalnih dobah.

Vloga zasebnih izvajalcev

Zasebni izvajalci opravljajo 1.562 ambulantnih PG (50 % vseh) in približno enak delež ambulantnih CPAP titracij, čeprav opravijo le 25 % celotnih pregledov med vsemi izvajalci, ki opravljajo PG. To pomeni, da imajo zasebniki zelo pomembno vlogo pri diagnostiki OSA in kaže na večjo pripravljenost za izvajanje diagnostike. A hkrati je ambulantna diagnostika v javni mreži še bolj poddimenzionirana, kot kažejo skupni podatki. Čeprav zasebniki uspešno prevzemajo velik del ambulantne obremenitve, pa breme najzahtevnejših primerov ostaja na javnem sistemu.

Paradoks financiranja in stroškovna učinkovitost

Trenutni model financiranja ambulantne pulmološke dejavnosti predvideva določeno število opravljenih celotnih pregledov in drugih storitev z zgornjo omejitvijo cene za plačilo enega tima. Ker so storitve PG na domu in CPAP titracija na domu relativno drage, sistem v praksi ne omogoča izvajalcu, da opravi več kot cca 300 PG na domu/tim letno. Tako zdravstveni sistem očitno tolerira večletne čakalne dobe za uvedbo terapije, ki je dokazano stroškovno učinkovita. Terapija s CPAP postane stroškovno učinkovita po dveh letih zdravljenja, po 13 letih pa je celo cenejša od

nezdravljenja. Medtem pa bolniki brez terapije akumulirajo stroške zaradi kardiovaskularnih zapletov, prometnih nesreč, bolniške odsotnosti in zmanjšane delovne produktivnosti. Nekateri bolniki s hudimi oblikami OSA, zlasti poklicni vozniki, pa ob neugotavljeni ali nezdravljeni OSA ogrožajo varnost v prometu (7).

Ambulantne storitve diagnostike in titracije na domu so cenejše od hospitalnih obravnav, slednje so ob neustrezno urejenem načinu financiranja ambulantnih storitev edni način, da se opravi večje število diagnostičnih in titracijskih obravnav. To pomeni, da je obstoječi model financiranja ne le klinično neustrezen, temveč tudi ekonomsko iracionalen.

Sistemske posledice za splošno pulmologijo

Nenazadnje je treba opozoriti, da neobvladano naraščanje potreb po diagnostiki OSA neposredno vpliva na dostopnost splošne pulmološke dejavnosti. Podatki enega izvajalca kažejo, da OSA že predstavlja 35 % vseh prvih pregledov v njegovi pulmološki ambulanti, kar bistveno zmanjšuje dostopnost za bolnike z drugimi pljučnimi boleznimi – KOPB, astmo, rakom pljuč, intersticijskimi boleznimi in drugimi.

Sklepne ugotovitve

Trenutni model, v katerem se 68 % izvajalcev ne vključuje v ambulantno obravnavo OSA, preostali delež ambulantnega dela rešujejo zasebniki, bolnišnice pa prevzemajo preliv nekomplikiranih primerov, nevzdržno razpada. Za skrajšanje čakalnih dob ni dovolj zgolj optimizacija dela v obstoječih 18 zavodih, ki že obravnavajo bolnike z motnjami dihanja v spanju. Zadržanost javnih zavodov do vzpostavitve diagnostike OSA na domu izhaja iz finančnega vrednotenja; trenutni model financiranja ZZZS ne spodbuja vzpostavitve ambulantnih kapacitet za PG in CPAP titracijo. V kolikor storitev ni stimulatивно plačana, je izvajalci ne integrirajo v redni program. Nujna je sistemska redefinicija – predvsem ustrezno in stimulatивно finančno vrednotenje ambulantne PG in CPAP titracije na domu. To je edini vzvod, s katerim lahko v obravnavo motenj dihanja v spanju aktivno vključimo celotno javno pulmološko mrežo.

PREDLOGI ZA IZBOLJŠANJE

Na podlagi analize predlagamo naslednje ukrepe:

Plačilo ambulantne diagnostike in titracije po realizaciji

V letu 2023 se je ta ukrep že izkazal za učinkovitega pri povečanju dostopnosti. Trenutni model financiranja, v katerem so izvajalci omejeni z obsegom obravnav znotraj tima, onemogoča prilagajanje hitro rastočim potrebam. Plačilo po realizaciji bi omogočilo izvajalcem, da povečajo obseg storitev brez administrativnih ovir. Tak način financiranja bi spodbudil tudi druge izvajalce, da bi začeli z obravnavo OSA na ambulantnem nivoju.

Uvedba dodatnih šifer storitev

Uvedba dodatnih šifer storitev (npr. titracija CPAP terapije na domu na bolnikovem aparatu, spremljanje na daljavo), ki bi sledile sodobnim strokovnim smernicam in zmanjšale potrebo po hospitalnih obravnavo.

Organizacijska ločitev programa

Glede na velik obseg potreb in vpliv na dostopnost splošne pulmologije predlagamo, da se program obravnave motenj dihanja v spanju loči od splošnega pulmološkega programa. To bi omogočilo namensko financiranje, natančnejše načrtovanje kadrov in preglednejše spremljanje čakalnih dob.

Bela naročilnica

Možnost predpisa naročilnice za CPAP iz samoplačniškega pregleda bi omogočil, da bi bolniki lahko storitve, ki jih v javni mreži ne morejo dobiti, dobili pri zasebniku, vključno s uvedbo zdravljenja. To bi razbremenilo javno zdravstveno mrežo.

ZAKLJUČEK

Stanje na področju obravnave motenj dihanja v spanju v Sloveniji je alarmantno. Čakalne dobe, ki ponekod dosežejo 6 let za prvi pregled in 5–6 let za diagnostiko, so v nasprotju z uveljavljenimi strokovnimi smernicami in pomenijo nepotrebno tveganje za zdravje bolnikov ter ekonomsko breme za družbo. Ključne ovire – nezadostno financiranje, kadrovske omejitve in neustrezna organizacija – zahtevajo sistemske ukrepe. Plačilo po realizaciji, uvedba novih šifer in ločitev programa od splošne pulmologije so izvedljivi ukrepi, ki bi lahko bistveno izboljšali dostopnost

LITERATURA

1. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
2. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, Farre R, Ferini-Strambi L, Grote L, et al. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. *Eur Respir J*. 2018;52(3):1702616.
3. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-318.
4. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-698. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5
5. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-1053.
6. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med*. 1999;340(11):847-851.
7. Zihlerl K. Motnje dihanja v spanju kot javnozdravstveni problem = Sleep-related breathing disorders as significant public health issue. V: Izbrana poglavja iz interne medicine: [univerzitetni učbenik]. Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; Slovensko zdravniško društvo; 2025:345-350.

POVEZOVANJE MED RAZLIČNIMI RAVNMI PULMOLOGIJE

Irma Rozman Sinur

Pulmološka ambulanta Pulmed d.o.o.

IZVLEČEK

Učinkovito povezovanje med primarno, sekundarno in terciarno ravno zdravstvenega varstva je ključno za kakovostno obravnavo bolnikov s pljučnimi boleznimi. Namen prispevka je opisati obstoječe oblike sodelovanja ter na podlagi anketnih podatkov oceniti stanje in potrebe na področju mednivojskega povezovanja v pulmologiji. V obravnavo so vključeni zdravniki družinske medicine, ambulantni pulmologi v zdravstvenih domovih in pulmologi koncesionarji ter hospitalni pulmologi na sekundarni in terciarni ravni.

Rezultati ankete kažejo, da sodelovanje v praksi med različnimi nivoji pnevmologije deluje, vendar večinoma poteka neformalno, na podlagi osebnih kontaktov, medtem ko je uporaba formalnih e-konzultacij omejena. Ključne ovire predstavljajo pomanjkanje časa, dolge čakalne dobe ter nejasno opredeljeni protokoli sodelovanja. Večina anketirancev podpira uvedbo formalnega sistema e-konzultacij in standardizacijo poti sodelovanja. Izražena je tudi podpora boljši dostopnosti multidisciplinarnih konzilijev.

Ugotovitve kažejo na potrebo po sistemskih izboljšavah, zlasti na področju digitalne podpore, organizacije dela in strukturiranega mednivojskega sodelovanja.

Ključne besede: pulmologija; mednivojsko sodelovanje; ePosvet; multidisciplinarni konzilij

IZHODIŠČA

Obravnavo bolnikov s pljučnimi boleznimi zahteva usklajeno delovanje različnih ravni zdravstvenega sistema. V proces so vključeni zdravnik družinske medicine kot prvi stik z bolnikom, ambulantni pulmolog (v zdravstvenem domu ali kot koncesionar) ter specialisti na sekundarni in terciarni ravni.

Zaradi kroničnega poteka bolezni, pogostih poslabšanj in potrebe po dolgoročnem spremljanju je pravočasna izmenjava informacij med ravnmi ključna za kakovostno obravnavo. Kljub temu v praksi

sodelovanje pogosto ni optimalno. Komunikacija večinoma poteka preko napotnic in pisne dokumentacije, dopolnjujejo pa jo neformalne oblike, kot so telefonski posveti. Tak način sodelovanja ni sistematičen in je odvisen od osebnih povezav, kar lahko vodi v časovne zamike in nepopoln prenos informacij.

Pomembno vlogo imajo multidisciplinarni konziliji, ki omogočajo celostno obravnavo bolnikov, zlasti pri kompleksnih primerih. Njihova organiziranost, dostopnost in preglednost pa niso enotne, kar omejuje njihovo uporabo v vsakodnevni praksi.

Elektronski posvet (ePosvet) predstavlja obliko komunikacije med zdravnikom družinske medicine in specialistom ali dvema specialistoma. Omogoča varno elektronsko izmenjavo kliničnih vprašanj in strokovnih mnenj z namenom izboljšanja dostopnosti do specialistične obravnave ter zmanjšanja nepotrebnih napotitev.

METODE

Izvedena je bila deskriptivna analiza rezultatov anonimne ankete med zdravniki, ki delujejo na področju pulmologije

REZULTATI ANKETE

Oblike in ocena sodelovanja: Sodelovanje med različnimi ravni pulmologije najpogosteje poteka preko telefonskih posvetov in napotitev, redkeje preko elektronske pošte in multidisciplinarnih konzilijev. Formalni sistem e-posveta se uporablja omejeno.

Večina anketirancev ocenjuje, da ima možnost konzultacije s kolegom na drugem nivoju pulmologije, vendar poteka pretežno na podlagi osebnih kontaktov, medtem ko je formalizirana konzultacija manj pogosta. Del anketirancev poroča o pomanjkljivem ali neučinkovitem sodelovanju.

Ovire pri sodelovanju: Velik del anketirancev ocenjuje kot največjo ovira pri mednivojskem sodelovanju v pulmologiji pomanjkanje časa. Kot pomembni težavi se pojavljata tudi dolge čakalne dobe na preiskave ali preglede na višjem nivoju ter nejasni protokoli in poti sodelovanja. Sledijo tehnične omejitve, kot so nepovezanost IT sistemov, ter slaba dostopnost kolegov na drugem nivoju in pomanjkanje standardiziranih poti za prenos informacij.

E-posvet: Večina anketirancev redko uporablja formalni sistem e-posveta. Kljub temu prepoznavajo njegove prednosti, predvsem glede zmanjšanja nepotrebnih napotitev, hitrejše obravnave in boljše dostopnosti specialističnega mnenja.

Med slabostmi izpostavljajo časovno obremenitev ter nejasno razdelitev odgovornosti. Večina anketirancev ocenjuje, da je uvedba formalnega sistema e-konzultacij pomembna.

Multidisciplinarni konziliji: Multidisciplinarni konziliji so prepoznani kot pomembna, vendar premalo izkoriščena oblika sodelovanja. Le del anketirancev redno sodeluje na konzilijih. Večina podpira vzpostavitev dostopnega skupnega seznama vseh multidisciplinarnih konzilijev z možnostjo predstavitve bolnikov.

RAZPRAVLJANJE IN ZAKLJUČKI

Rezultati potrjujejo, da mednivojsko sodelovanje v pulmologiji v Sloveniji ni sistemsko urejeno, temveč v veliki meri temelji na neformalnih povezavah. Tak pristop je odvisen od individualne iniciative in ne zagotavlja enotne kakovosti obravnave.

ePosvet predstavlja pomembno priložnost za izboljšanje komunikacije, saj omogoča strukturirano, sledljivo in hitrejšo izmenjavo strokovnih mnenj ter lahko prispeva k zmanjšanju nepotrebnih napotitev. Njegova širša uporaba je trenutno omejena predvsem zaradi organizacijskih in sistemskih ovir.

Multidisciplinarni konziliji so prepoznani kot pomemben element obravnave kompleksnih bolnikov, vendar so v praksi premalo dostopni, kar omejuje njihovo širšo uporabo.

Ugotavlja se, da je za izboljšanje kakovosti pulmološke obravnave nujna večja sistemska ureditev mednivojskega sodelovanja, boljša organizacija obstoječih orodij, zlasti ePosveta in konzilijev, ter jasnejša opredelitev poti komunikacije med ravnmi zdravstvenega sistema.

LITERATURA

1. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Strategija razvoja zdravstvene dejavnosti v Sloveniji. Ljubljana: MZ; 2021.
2. eZdravje. ePosvet – elektronski posvet. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; [cited 2026 Apr 20]. Dostopno na: <https://podpora.ezdrav.si/faq/kaj-je-eposvet/>

SUBLINGVALNA ALERGENSKA IMUNOTERAPIJA S TABLETO SQ PRI ALERGIJSKI ASTMI, POVZROČENI S PRŠICAMI

Mark Kačar

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Izhodišča: Alergijska astma, ki jo povzročajo pršice, predstavlja pomembno klinično breme. Standardno farmakološko zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi (ICS) v kombinaciji z dolgodelujočimi agonisti receptorja β_2 (LABA) učinkovito blaži simptome, vendar ne spreminja osnovnega imunopatofiziološkega procesa. Sublingvalna alergenska imunoterapija (SLIT) s standardizirano tableto SQ je vzročno usmerjeno zdravljenje, ki lahko spremeni potek alergijske bolezni.

Vsebina: Pregled povzema sodobne dokaze o učinkovitosti in varnosti sublingvalne tablete SQ pri odraslih z alergijsko astmo, povzročeno s pršicami, s poudarkom na vplivu na poslabšanja, nadzor astme in možnost znižanja odmerka ICS.

Zaključek: Pri skrbno izbranih bolnikih z nadzorovano ali delno nadzorovano alergijsko astmo, povzročeno s pršicami, sublingvalna tableta SQ pomembno zmanjša tveganje za poslabšanja, izboljša nadzor bolezni in omogoča znižanje odmerka ICS ob ugodnem varnostnem profilu.

Ključne besede alergijska astma, pršice, sublingvalna alergenska imunoterapija, tableta SQ, nadzor astme, poslabšanja astme.

UVOD

Astma prizadene več kot 300 milijonov ljudi po svetu in predstavlja eno najpogostejših kroničnih bolezni dihal [1]. Alergijska senzibilizacija je močan dejavnik tveganja za nastanek in resnost astme tako pri otrocih kot pri odraslih, pri čemer prevalenca senzibilizacije pri odraslih z astmo znaša med 30 in 60 %, pri otrocih pa lahko doseže 79 % [1,2]. Pršice, zlasti *Dermatophagoides pteronyssinus* in

Dermatophagoides farinae, so prevladujoči notranji alergeni, povezani z alergijskim vnetjem dihal [2,3]. Patofiziološka osnova bolezni je vnetni odziv tipa 2, posredovan z IgE in vzdrževan z neprekinjeno izpostavljenostjo alergenu, kar povzroča kronično vnetje sluznice spodnjih dihalnih poti.

Sodobno farmakološko zdravljenje, ki temelji na ICS v kombinaciji z LABA ter na pristopu vzdrževalnega in olajševalnega zdravljenja (MART) z ICS-formoterolom, učinkovito blaži simptome in zmanjšuje tveganje za poslabšanja, vendar ne spreminja imunološkega vzroka bolezni [2]. Alergenska imunoterapija je edino vzročno usmerjeno zdravljenje, ki lahko spremeni potek alergijske bolezni s sprožitvijo specifične imunske tolerance [1,2].

MEHANIZEM DELOVANJA SUBLINGVALNE TABLETE SQ

Sublingvalna tableta SQ je standardiziran liofilizat z izvlečkom pršic vrst *D. pteronyssinus* in *D. farinae* v razmerju 1:1, namenjen vsakodnevni samostojni aplikaciji bolnika v domačem okolju [3]. Imunomodulacijski učinek se kaže v premiku imunskega odziva proti toleranci z indukcijo regulatornih celic T, znižanjem odziva tipa 2 in tvorbo blokirajočih protiteles IgG ter IgG4, specifičnih za pršice, ki tekmujejo z IgE za vezavo alergena ter s tem zmanjšujejo aktivacijo mastocitov in bazofilcev [2]. Dolgoročni učinek se kaže v razširitvi repertoarja blokirajočih protiteles in zaviranju širjenja epitopov, kar nakazuje sposobnost spremembe poteka bolezni [2].

KLINIČNA UČINKOVITOST PRI ALERGIJSKI ASTMI

Najtrdnjše dokaze o vplivu sublingvalne tablete SQ na potek alergijske astme zagotavlja randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija MITRA (MT-04) [2]. Vključenih je bilo 834 odraslih bolnikov z alergijsko astmo, povzročeno s pršicami, ki kljub dnevni vzdrževalni odmerku ICS, enakovrednemu 400–1200 µg budezonida, ni bila dobro nadzorovana. Bolniki so 7 do 12 mesecev prejeli sublingvalno tableto v odmerku 6 SQ-HDM, 12 SQ-HDM ali placebo poleg osnovnega ICS in kratko delujočih agonistov receptorja β₂, čemur je sledilo strukturirano zmanjševanje odmerka ICS. Primarni izid je bil čas do prvega zmernega ali hudega poslabšanja astme med fazo zmanjševanja ICS [2].

Sublingvalna tableta v aktivnih odmerkih je značilno zmanjšala tveganje za zmerne do hude poslabšanja v primerjavi s placebom, z razmerji tveganja 0,69 in 0,66 za odmerka 6 SQ-HDM in 12 SQ-HDM. Aktivno zdravljenje v odmerku 12 SQ-HDM je tveganje zmanjšalo za 34 %, ocenjeno absolutno znižanje tveganja pri 6 mesecih je znašalo 9 do 10 odstotnih točk, pri čemer je bil učinek

pretežno posledica zmanjšanja zmernih poslabšanj [2]. Naknadne analize so pokazale, da so prejemniki aktivnega zdravljenja že pred zmanjšanjem ICS imeli statistično pomembno izboljšanje dnevni ocen simptomov astme in večjo verjetnost noči brez prebujanj zaradi astme [2].

Dodatne dokaze zagotavlja randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri 604 odraslih z nadzorovano blago do zmerno alergijsko astmo, povzročeno s pršicami, kjer je bil primarni izid znižanje minimalnega odmerka ICS, potrebnega za vzdrževanje nadzora bolezni [3]. Sublingvalna tableta v odmerku 6 SQ-HDM je v primerjavi s placebom omogočila statistično značilno znižanje odmerka ICS s povprečno razliko 81 $\mu\text{g}/\text{dan}$ ($p = 0,004$). Relativno zmanjšanje izhodiščnega odmerka ICS je v aktivni skupini znašalo 42 % (mediana 50 %) v primerjavi s 15 % (mediana 25 %) v skupini s placebom [3]. Pomembno je, da je 34 % bolnikov v aktivni skupini lahko popolnoma opustilo ICS ob ohranjenem nadzoru astme, v primerjavi z 21 % v skupini s placebom [3]. Post hoc analiza podskupine bolnikov z izhodiščno parcialno nadzorovano astmo (dnevni odmerek ICS 400–800 μg) je pokazala še izrazitejšo korist, s povprečnim znižanjem odmerka ICS za 327 $\mu\text{g}/\text{dan}$ ob izboljšanju vprašalnikov AQLQ in ACQ [3].

MESTO SUBLINGVALNE TABLETE SQ V SODOBNIH SMERNICAH

Smernice Evropske akademije za alergijo in klinično imunologijo (EAACI) iz leta 2019 priporočajo sublingvalno tableto s pršicami kot dodatno zdravljenje k redni terapiji pri odraslih z nadzorovano in delno nadzorovano alergijsko astmo, povzročeno s pršicami, na podlagi pogojnega priporočila in zmerne kakovosti dokazov [4]. To je trenutno edini izdelek alergenske imunoterapije, ki je za to indikacijo pri odraslih izkazal trden učinek na ključne izide, vključno z zmanjšanjem poslabšanj, izboljšanjem nadzora astme in zadovoljivim varnostnim profilom [4]. Smernice GINA 2024 prepoznajo sublingvalno tableto s pršicami kot dodatno možnost na vseh stopnjah zdravljenja od 1 do 4 pri odraslih in mladostnikih z alergijsko astmo, ki je suboptimalno nadzorovana z ICS, pod pogojem, da je izhodiščni FEV1 > 70 % predvidene vrednosti [2]. Ključni pogoji za uspešno zdravljenje so dosledna izbira bolnikov s simptomi, ki jih sproža izpostavljenost pršicam, in uporaba pripravkov z dokazano učinkovitostjo [4].

VARNOST IN PRAKTIČNI VIDIKI

Sublingvalna tableta SQ je pri ustrezno izbranih bolnikih varno in dobro prenašano zdravljenje. Najpogostejši neželeni dogodki so blage do zmerne lokalne reakcije v ustni votlini, kot so srbenje ust,

draženje žrela, oteklina ust in srbenje uhljev, ki običajno izzvenijo v nekaj tednih do mesecih po začetku zdravljenja [3]. Sistemski neželeni dogodki so redki, hudih sistemskih reakcij ali anafilaksije v pivotalnih študijah niso poročali, kljub vključitvi bolnikov z parcialno nadzorovano astmo [2,3]. Nenadzorovana astma in FEV1 < 70 % predvidene vrednosti ostajata glavni kontraindikaciji za začetek zdravljenja [4]. Prvi odmerek se aplicira pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za prepoznavanje in obravnavo morebitnih sistemskih alergijskih reakcij, z opazovanjem bolnika vsaj 30 minut, nadaljnje odmerke pa bolnik prejema doma [4]. Priporočeno trajanje zdravljenja je tri leta za doseganje dolgoročnega učinka [4].

ZAKLJUČEK

Sublingvalna tableta SQ predstavlja edino alergensko imunoterapijo z dokazanim učinkom na ključne izide alergijske astme, povzročene s pršicami, pri odraslih, vključno z zmanjšanjem tveganja za poslabšanja in znižanjem potreb po inhalacijskih kortikosteroidih ob ohranjenem nadzoru bolezni. Skrbna izbira bolnikov, vključitev tablete v širši načrt obravnave alergijske bolezni dihal in dolgoročna obravnava z rednim spremljanjem nadzora astme so ključni za doseganje optimalnih kliničnih izidov v vsakodnevni praksi.

LITERATURA

1. Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(12):1825–48.
2. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715–25.
3. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):568–75.
4. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855–73.

KAKO LAHKO DOLOČAMO MOLEKULARNE TARČE Z MANJ INVAZIVNIM METODAMI?

NGS TESTIRANJE CFTNA

Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Metoda sekvenciranja naslednje generacije (NGS) omogoča sočasno testiranje več napovednih biomarkerjev in je ključna pri bolnikih z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) pred določitvijo optimalnega sistemskega zdravljenja. Tumorsko tkivo velja za optimalen vzorec za molekularno testiranje. Visoka uspešnost NGS sekvenciranja TNA pa je bila prikazana tudi na minimalno invazivnih vzorcih – prostocelična TNA (cfTNA) v krvi. Ujemanje mutacij, zaznanih v tumorju in cfTNA v krvi, je bilo opisano v razponu 50–100 %, pri čemer je najboljše ujemanje opaženo pri bolj napredovali bolezni. Tudi rezultati raziskave, izvedene na Kliniki Golnik, ki je analizirala stopnjo ujemanja med mutacijami, zaznanimi v tumorskem tkivu in krvi pri bolnikih z metastatskim NDRP, so pokazali odlično ujemanje točkovnih mutacij na DNA, pomanjkljiva pa je bila skladnost med zaznanimi fuzijami na RNA. Zelo obetavno, malo invazivno alternativo, z visoko natančnostjo za odkrivanje onkogenih mutacij, predstavlja cfTNA iz supernatanta plevralnega izliva. Njen diagnostični izplen se približuje histološki analizi, vendar so potrebne nadaljnje potrditvene študije.

cfTNA iz krvi ali supernatanta plevralnega izliva bi lahko v prihodnosti potencialno nadomestila bolj invazivne metode vzorčenja pri bolnikih, ki so primerni predvsem za tarčno zdravljenje in imajo večje tveganje za zaplete.

VLOGA NGS V DIAGNOSTIKI RAKA PLJUČ

Pljučni rak je ob postavitvi diagnoze metastatski pri več kot 50 % bolnikov in ostaja vodilni vzrok smrti, povezane z rakom. Pomemben napredek pri zdravljenju metastatskega pljučnega raka predstavlja odkritje napovednih biomarkerjev, mutacij v specifičnih onkogenih »driver« genih (npr.

EGFR, BRAF, MET, ALK, ROS1, RET, NTRK), ki omogočajo občutljivost na tarčna zdravila. Seznam klinično uporabnih mutacij in ustreznih tarčnih zdravil se še naprej širi.

Testiranje napovednih biomarkerjev se danes rutinsko izvaja pri vseh bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP), pridobitev molekularnih rezultatov pa je ključna pred določitvijo vrste sistemskega zdravljenja pri metastatskem stadiju in pred neoadjuvantnim zdravljenjem. Metoda sekvenciranja naslednje generacije (NGS) predstavlja optimalen pristop za sočasno testiranje več napovednih biomarkerjev.

CITOLOŠKI VZORCI

Tumorsko tkivo velja za prednostni vzorec za molekularno testiranje. Vendar so za NGS analizo primerni tudi citološki vzorci. Več študij je pokazalo uporabnost citoloških vzorcev, pridobljenih z aspiracijo intratorakalnih bezgavk s tanko iglo ali iz plevralnega oziroma perikardialnega izliva. Metaanaliza je pokazala, da je bilo skupno 86,5 % vzorcev, pridobljenih z EBUS-TBNA (endobronhialno ultrazvočno vodena transbronhialna aspiracija s tanko iglo), ustreznih za NGS testiranje. Čeprav se je stopnja ustreznosti med študijami precej razlikovala, se je izboljšala z večjim številom punkcij. Ugotovitve so klinično pomembne, saj se pri bolnikih z metastatsko boleznijo vzorčenje tkiva običajno izvaja z najmanj invazivnim postopkom in iz najbolj dostopnega metastatskega mesta, najpogosteje iz bezgavk (perifernih ali intratorakalnih) ali s citologijo plevralne tekočine.

CIRKULIRAJOČA TNA V KRVI

Alternativni tip vzorca za NGS testiranje je periferna kri, kjer se analizira prostocelične nukleinske kisline (cfTNA), ki vsebujejo tudi fragmente tumorskih nukleinskih kislin. Študije z uporabo NGS-analize cfTNA v krvi so pokazale visoko stopnjo uspešnega sekvenciranja (>90 % vzorcev). Vsaj ena genetska varianta je bila zaznana pri več kot 50 % primerov, od katerih je bila več kot polovica patogenih. V 14–22 % vzorcev je bila identificirana tarčna mutacija.

Metaanalize kažejo, da ima cfTNA zmerno do visoko občutljivost in specifičnost za diagnozo NDRP (AUC \approx 0,89), višje koncentracije cfTNA pa so povezane s slabšo prognozo (krajše preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje). Vendar omejitve vključujejo variabilno občutljivost (zlasti pri nizkem tumorskem bremenu), tveganje za lažno negativne rezultate ter izzive pri standardizaciji med različnimi platformami.

Ujemanje med mutacijami, zaznanimi v tumorskem tkivu, in cfTNA se giblje med 50 % in 100 %, pri čemer je največje ujemanje opaženo pri ploščatoceličnih in nekrotičnih tumorjih. Lažno negativni rezultati so bili opisani pri približno 12 % primerov metastatskega NDRP, najpogosteje pri bolnikih z zgodnjim stadijem bolezni in brez ekstratorakalnih metastaz.

Več študij je pokazalo tudi dodatno stopnjo zaznavanja klinično pomembnih mutacij z analizo cfTNA v primerih, kjer v tumorskem tkivu niso bile ugotovljene ustrezne mutacije, kar nakazuje, da lahko testiranje cfTNA zagotovi dopolnilne molekularne informacije.

Nasprotno pa se lahko lažno pozitivni rezultati pojavijo pri približno 2 % primerov, običajno zaradi klonske hematopoeze nejasnega pomena (CHIP), pri čemer imajo variante tipa ARCH frekvenco alela (VAF) okoli 2 %.

V študiji na Kliniki Golnik smo s prospektivno raziskavo pri 40 pacientih z metastaskim (M1a-c) NDRP z NGS zaznali mutacije v tumorskem tkivu pri 87,5 %, cfTNA v krvi pri 77,5%. Ujemanje med obema vzorcema je bilo 85%. Občutljivost NGS cfTNA je bila najvišja za KRAS G12C, BRAF in NRAS (100 %), sledili so KRAS skupno (93,8 %), EGFR (85,7 %) in TP53 (75 %), medtem ko je bila nezadostna pri ALK in MET exon 14 (50 %). Nobena od dveh sprememb ROS1 in RET, zaznanih v tkivu, ni bila potrjena v cfTNA. Pri bolnikih z boleznijo M1c je bila detekcija mutacij KRAS in EGFR v krvi 100%.

CFTNA V PLEVRALNEM IZLIVU

V zadnjem desetletju so klinične raziskave pokazale, da je analiza cfTNA iz supernatanta plevralnega izliva z uporabo tehnologije NGS zanesljiv in klinično relevanten pristop pri bolnikih z napredovalim NDRP. Več prospektivnih in retrospektivnih študij je potrdilo visoko stopnjo ujemanja med mutacijami, zaznanimi v supernatantu, in tistimi v tkivnih biopsijah (približno 80–95 %), pri čemer supernatant pogosto presega plazemsko cfTNA glede občutljivosti, zlasti pri bolnikih z nizkim tumorskim deležem v krvi (1-4). Ključno prednost predstavlja dejstvo, da cfTNA v supernatantu odraža dinamično sproščanje tumorskega genetskega materiala, neodvisno od celičnosti vzorca, kar omogoča zanesljivo detekcijo pogostih tarčnih mutacij (1,2,5). Večje kohortne študije so dodatno pokazale, da uporaba NGS na supernatantu poveča diagnostični izplen in delež zaznanih klinično uporabnih mutacij v primerjavi s standardnimi metodami ali analizo celičnega sedimenta. Klinični pomen tega pristopa je posebej izrazit pri bolnikih, pri katerih tkivna biopsija ni izvedljiva ali ne zagotovi zadostnega materiala za molekularno analizo, saj lahko analiza plevralnega izliva neposredno vpliva na izbiro tarčnega

zdravljenja (2,3,5). Na Kliniki Golnik smo v pilotski študiji potrdili, da je genetsko testiranje cfDNA izvedljivo in skladno tudi na starejših vzorcih plevralnih punktatov, shranjenih v biobanki. Trenutni dokazi podpirajo vključitev supernatanta plevralnega izliva kot pomembnega dopolnilnega ali alternativnega vira za molekularno diagnostiko in terapevtsko odločanje pri napredovalem raku pljuč.

ZAKLJUČEK

Manj invazivno pridobljeni cfDNA iz krvi ali supernatanta plevralnega izliva bi lahko v prihodnosti potencialno nadomestili bolj invazivne metode vzorčenja pri bolnikih, ki so primerni predvsem za tarčno zdravljenje in imajo večje tveganje za zaplete

LITERATURA

1. Papadopoulou E, Tsoulos N, Tsantili-Kakoulidou A, et al. Clinical feasibility of liquid biopsy NGS in advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226853.
2. Sabari JK, Offin M, Stephens D, et al. Clinical utility of plasma genotyping in advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5433–5440.
3. Zhang S, et al. Concordance of plasma and tissue next-generation sequencing in metastatic non-small cell lung cancer according to metastatic sites. *J Thorac Oncol*. 2022;17(5).
4. Aggarwal C, Thompson JC, Black TA, Katz SI, Fan R, et al. Clinical implications of plasma-based genotyping with the delivery of personalized therapy in metastatic non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):173–180. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4305.
5. Toland S, Ridge P, O'Brien E, et al. Liquid biopsy in lung cancer. *Breathe (Sheff)*. 2025;21(3):250051.
6. Tong L, Ding N, Tong X, Li J, Zhang Y, Wang X, et al. Tumor-derived DNA from pleural effusion supernatant as a promising alternative to tumor tissue in genomic profiling of advanced lung cancer. *Theranostics*. 2019;9(19):5532–5541.
7. Grigoriadou GI, Esagian SM, Ryu HS, Nikas IP. Molecular profiling of malignant pleural effusions with next generation sequencing (NGS): evidence that supports its role in cancer management. *J Pers Med*. 2020 Nov 1;10(4):206. doi:10.3390/jpm10040206.
8. Jin S, Zhou C, Hou X, Fan Z, Zhao J, Ai X, Chu Y, Chen R, Guo R, Chen L. A multicenter real-world study of tumor-derived DNA from pleural effusion supernatant in genomic profiling of advanced lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2020 Aug;9(4):1507–1515. doi:10.21037/tlcr-20-882.
9. Wang HY, Liao WY, Ho CC, Wu SG, Yang CY, Hsu CL, Lin YT, Yang JCH, Shih JY. Enhanced detection of actionable mutations in NSCLC through pleural effusion cell-free DNA sequencing: a prospective study. *Eur J Cancer*. 2025 Feb 25;217:115224.

10. Marc Malovrh M, Adamič K, Kern I, Rot M, Rozman A. Utility of NGS for molecular profiling of tumors from cell-free DNA (cfDNA) in the diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur Respir J.* 2025 Sep;66(Suppl 69):PA5008.
11. Nemanic T, Marc Malovrh M, Kern I, Rozman A. Adequacy of cell-free DNA from pleural effusion supernatant for oncogenic mutations detection. *Eur Respir J.* 2025 Sep;66(Suppl 69):OA5520.

PREVIDNOSTI PRI PREDPISOVANJU ZDRAVIL PRI BOLNIKI NA SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA S TARČNIMI ZDRAVILI

Lea Knez

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Interakcije med zdravili so neizogiben del zdravljenja z zdravili, z našimi aktivnostmi pa moramo zmanjšati tveganje za neželene dogodke, ki so posledica interakcij med zdravili. Zdravila v tarčnem zdravljenju raka razdelimo na monoklonska protitelesa in na male sintezne molekule. Obe skupini zdravil lahko vstopajo v farmakodinamične interakcije z drugimi zdravili, medtem ko farmakokinetične interakcije pričakujemo izključno pri zdravilih iz skupine malih sinteznih molekul. Interakcije z zdravili lahko vplivajo na učinkovitost in varnost tarčnih zdravil, hkrati pa lahko vplivajo na učinkovitost in varnost pomembnih zdravil v sočasni terapiji, kot so na primer neposredni peroralni antikoagulant. Zato je ključno že pred uvedbo tarčnega zdravljenja in ob vsakem predpisu novega zdravila preveriti možne interakcije, prepoznati klinično pomembne in predlagati ukrepe za izogibanje ali zmanjšanje posledic za bolnika.

Ključne besede farmakodinamične interakcije, farmakokinetične interakcije, pljučni rak, tarčna zdravila, zaviralci tirozinske kinaze

UVOD

Tarčno zdravljenje je spremenilo sistemsko zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR) in pomembno podaljšalo celokupno preživetje bolnikov z NDPR s prisotnimi gonilnimi molekularnimi različicami. Interakcije z drugimi zdravili, ampak tudi z izdelki v samozdravljenju in hrano, lahko vplivajo na učinkovitost in varnost tarčnih zdravil. Hkrati lahko zdravljenje s tarčnimi zdravili vpliva na učinkovitost in varnost pomembnih zdravil v sočasni terapiji, kot so na primer neposredni peroralni antikoagulant (NOAK). Zato je ključno že pred uvedbo tarčnega zdravljenja in ob vsakem predpisu novega zdravila preveriti možne interakcije, prepoznati klinično pomembne in predlagati ukrepe za

izogibanje ali zmanjšanje posledic za bolnika. Zaradi relativno majhnega izbora tarčnih zdravil, primernih za zdravljenje posameznega bolnika, moramo pogosto prilagoditi zdravljenje z zdravili v sočasni terapiji. Pri iskanju podatkov o interakcijah med zdravili so dobro izhodišče povzetki glavnih značilnosti zdravil (ang. Summary of Product Characteristics; SmPC), ob uporabi podatkovnih zbirk interakcij med zdravili se moramo zavedati njihovih omejitev, v zahtevnih primerih pa se je smiselno posvetovati s kliničnim farmacevtom (1–3).

Zdravila v tarčnem zdravljenju raka razdelimo na dve veliki skupini, in sicer na monoklonska protitelesa, ki imajo končnico –mab, in na male sintezne molekule, ki pogosto imajo končnico –nib (4). Obe skupini zdravil lahko vstopajo v farmakodinamične interakcije z drugimi zdravili, medtem ko farmakokinetične interakcije pričakujemo izključno pri zdravilih iz skupine malih sinteznih molekul.

FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE TARČNIH ZDRAVIL

Farmakodinamične interakcije so tiste, kjer sočasna uporaba zdravil spremeni tveganje za neželene učinke in/ali učinke zdravila brez sprememb v njegovi farmakokinetiki (4). Na večino farmakodinamičnih interakcij lahko sklepamo že samo na podlagi poznavanja mehanizma delovanja zdravil in njihovega profila neželenih učinkov. Pričakovano se ob sočasni uporabi dveh zdravil, ki povzročata isti neželeni učinek, tveganje zanj poveča. Pri vrednotenju teh interakcij moramo preučiti, kako pogosto, v kakšnem obsegu in ob uporabi kakšnih odmerkov zdravila se posamezni neželeni učinek pojavi. Kot primer, ob uporabi zdravil, ki zavirajo signalizacijo preko receptorja za epidermalni rastni dejavnik (ang. epidermal growth factor receptor; EGFR), se izogibamo uporabi odvajal. Značilni neželeni učinek zdravil, usmerjenih proti EGFR, je namreč driska, ki se pojavi pri skoraj vseh bolnikih in občasno zahteva tudi prekinitve zdravljenja. Zato si ob uvedbi zdravljenja z njimi ne želimo, da bolnik nadaljuje z rednim jemanjem odvajal. Med pogoste farmakodinamične interakcije sodijo primeri sočasne uporabe zdravil, ki podaljšujejo interval QT. V takih primerih moramo oceniti, ali je sočasno zdravljenje odsvetovano oziroma ali so ob sočasni uporabi potrebna dodatna spremljanja.

FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE TARČNIH ZDRAVIL

Farmakokinetične interakcije so tiste, kjer sočasna uporaba enega zdravila spremeni farmakokinetične parametre, kot najpomembnejšo sistemsko izpostavljenost, drugega zdravila. Zdravilo, ki povzroči spremembo, pogosto poimenujemo »storilec« (ang. perpetrator), zdravilo, kateremu se spremenijo farmakokinetični parametri, pa »žrtev« (ang. victim). Tarčna zdravila iz skupine malih sinteznih

molekul pogosto nastopajo tako v vlogi storilca kot tudi v vlogi žrtve (5). Tako so pri pregledu SmPC 35 peroralnih zdravil za zdravljenje raka, večina izmed katerih je bilo tarčnih, našli opozorilo o 193 farmakokinetičnih interakcijah na ravni presnove ali prenašalnih proteinov. Podatki v SmPC so dobro izhodišče za prepoznavo tveganja za farmakokinetične interakcije tarčnih zdravil, kar je posledica zelo jasnih navodil in zahtev regulatornih organov za preučevanje interakcij med zdravili že v času razvoja zdravila (1). To velja kot spodbuda, da ob vrednotenju interakcij z novejšimi zdravili pregledate tudi podatke v SmPC. V nadaljevanju opozarjamo na nekaj relativno pogosto uporabljenimi zdravili, ki vstopajo v klinično pomembne interakcije s tarčnimi zdravili za zdravljenje NDPR.

Farmakokinetične interakcije s tarčnim zdravilom v vlogi žrtve

Kot prve izpostavljam zdravila, ki vplivajo na kislost v želodcu in zmanjšajo biološko uporabnost (to je obseg aplicirane učinkovine, ki pride v sistemski krvni obtok) in posledično sistemsko izpostavljenost številnim peroralnim tarčnim zdravilom. Številna tarčna zdravila so namreč topna v nizkem pH in ob sočasnem jemanju z zdravili, ki dvigujejo pH v želodcu (torej, antacidi, H₂-antagonisti ali zaviralci protonske črpalke (ZPČ)), se njihova sistemska izpostavljenost okvirno razpolovi (3). Sočasno zdravljenje s temi zdravili je bilo celo povezano s krajšim celokupnim preživetjem bolnikov, zdravljenih z nekaterimi tarčnimi zdravili (6). Da bi se temu izognili je seveda najprej potrebno skrbno pretehtati, ali je nadaljevanje zdravljenja z zdravili, ki dvigujejo pH v želodcu, nujno. V kolikor je, je v primeru antacidov in H₂-antagonistov smiselno časovno ločiti jemanje zdravil, tako da tarčno zdravilo vzame 2 uri pred drugim. Tak ukrep pa ni smiseln v primeru ZPČ, ki delujejo dlje od 24 ur, ga lahko pa omilimo tako, da bolnik vzame tarčno zdravilo s kisljo pijačo (7).

Kot druge izpostavljam zdravila, ki so močni zaviralci ali induktorji encimov iz družine citokromov-P450 (CYP) ali prenašalnih beljakovin. Velika večina peroralnih tarčnih zdravil je podvržena obsežni presnovi in so substrati za prenašalne beljakovine, ki sodelujejo pri absorpciji, prerazporejanju in izločanju učinkovin iz telesa. Med močnimi zaviralci CYP in/ali prenašalnih proteinov izpostavljam klaritromicin in večino azolnih anitmikotikov, ki so pogosto predpisana za zdravljenje akutnih zdravstvenih stanj. Ob sočasnem jemanju s substrati posameznih CYP, v tem primeru CYP 3A4, se bo sistemska izpostavljenost tarčnemu zdravilu pogosto povečala za več kot 5-krat s večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov zdravila (8). Še dodaten premislek je potreben pri predpisu klaritromicina, ki je samomorilski zaviralec, pri katerem učinek interakcije vztraja še okvirno 8 dni po prenehanju zdravljenja. Obratno pričakujemo pri zdravljenju z močnimi induktorji, kot je rifampicin, pri katerem pričakujemo zmanjšanje sistemske izpostavljenosti nekaterih tarčnih zdravil za več kot 5-krat in posledično izostanek njihovega učinka. Tu želimo opozoriti tudi na novejša raziskave, ki poročajo o indukciji CYP 3A4 in tudi CYP 2B6 ob zdravljenju z metamizolom(9). Sistemska izpostavljenost

midazolama, ki ga uporabljamo kot indeksni substrat v farmakokinetičnih interakcijah na nivoju CYP 3A4, se je pomembno zmanjšala že po 3 dneh zdravljenja z metamizolom (tablete 1000 mg x3 / dan) in dosegla največje zmanjšanje na 0,18 predhodne sistemske izpostavljenosti šesti dan sočasnega zdravljenja. Opisani učinek metamizola je primerljiv z učinkom rifampicina. Ta interakcija je nedvomno klinično pomembna in se ji je najbolje izogniti z izbiro drugega šibkega analgetika pri bolnikih, ki se zdravijo s tarčnimi zdravili.

Farmakokinetične interakcije tarčnih zdravil v vlogi storilca

Nekatera tarčna zdravila tudi sama zavirajo ali inducirajo encime skupine CYP in/ali prenašalne beljakovine in tako vplivajo na sistemsko izpostavljenost drugih zdravil (5). Med klinično najpomembnejšimi interakcijami, so gotovo tiste z antikoagulantami iz skupine NOAK. Vsa izmed slednjih so namreč substrati za prenašalno beljakovino P-glikoprotein, nekatera tudi za beljakovino BCRP in nekatera za CYP 3A4 (10). Nedavna raziskava je opisala za več kot 50 % spremembo plazemskih koncentracij NOAK ob uvedbi preučevanih tarčnih zdravil(11). Zato je pomembno, da ob sočasni uporabi tarčnih zdravil in NOAK, izključimo prisotnost klinično pomembnih interakcij oziroma, v primeru le teh, ustrezno prilagodimo zdravljenje. Pogosto lahko interakcije s tarčnimi zdravili, ki zavirajo prenašalne beljakovine, omilimo z ustreznim zamikom časa jemanja zdravil, ob interakcijah s tarčnimi zdravili, ki zavirajo CYP 3A4, pa zmanjšamo odmerke NOAK. Nasprotno pa, v primeru sočasne uporabe NOAK in tarčnih zdravil, ki inducirajo prenašalne beljakovine in CYP 3A4, se interakciji ne moremo izogniti in moramo oceniti tveganje za tromboembolične dogodke ob manjši sistemski izpostavljenosti NOAK.

LITERATURA

1. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline: Drug Interactions Studies M12. 2022.
2. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):131–42.
3. Knez L. Strokovno izobraževanje za magistre farmacije: Principi preučevanja in vrednotenja interakcij med zdravili. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2023.
4. Strojjan P, Hočevar M. Onkologija: učbenik za študente medicine. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018.
5. Tanja Koletnik. Primerjava podatkov o interakcijah onkoloških zdravil z drugimi zdravili v povzetkih glavnih značilnosti zdravil: magistrska naloga v nastajanju. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2023.

6. Indini A, Petrelli F, Tomasello G, Rijavec E, Facciorusso A, Grossi F, et al. Impact of use of gastric-acid suppressants and oral anti-cancer agents on survival outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4).
7. Van Leeuwen RWF, Peric R, Hussaarts KGAM, Kienhuis E, IJzerman NS, De Bruijn P, et al. Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1309–14.
8. Clinical Drug Interaction Studies-Cytochrome P450 Enzyme-and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
9. Breithaupt MH, Krohmer E, Taylor L, Körner E, Hoppe-Tichy T, Burhenne J, et al. Time course of CYP3A activity during and after metamizole (dipyrone) in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(8):2458–64.
10. Pelicon V. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije: Klinično pomembne interakcije neposrednih peroralnih antikoagulantov. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2023.
11. Gulikers JL, Otten L-S, Hendriks LEL, Winckers K, Henskens Y, Leentjens J, et al. Proactive monitoring of drug–drug interactions between direct oral anticoagulants and small-molecule inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*

KAKO PRIPRAVITI BOLNIKA NA OPERACIJO RAKA PLJUČ?

Katja Adamič

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Kirurško zdravljenje karcinoma pljuč je najučinkovitejše pri zgodnjih stadijih bolezni, vendar zahteva ustrezno funkcionalno rezervo bolnika. Predoperativna ocena ima ključno vlogo pri prepoznavanju bolnikov z visokim perioperativnim tveganjem ter omogoča optimizacijo terapevtskega pristopa.

Sodobni diagnostični algoritmi temeljijo na integriranem pristopu. Osnovna ocena vključuje spirometrijo in meritev difuzijske kapacitete pljuč (DLCO), čemur sledi izračun predvidenih pooperativnih vrednosti (ppoFEV₁ in ppoDLCO). Če so te vrednosti nižje od 80 % napovedane, je indicirana dodatna ocena s funkcionalnimi testi, pri čemer kardiopulmonalno obremenitveno testiranje predstavlja zlati standard za oceno kardiopulmonalne zmogljivosti.

Celostna predoperativna ocena mora vključevati tudi oceno funkcionalnega statusa, komorbidnosti in krhkosti, saj ti dejavniki pomembno vplivajo na tveganje za pooperativne zaplete in izid zdravljenja.

Poseben klinični izziv predstavljajo bolniki, ki prejemajo antikoagulantno in/ali antiagregacijsko terapijo, saj je pri njih potrebno skrbno uravnotežiti tveganje za perioperativno krvavitev in tveganje za trombembolične zaplete.

V zadnjem času perioperativna kemo-imunoterapija predstavlja novo terapevtsko paradigmo pri operabilnem raku pljuč. Njena uspešnost je v veliki meri odvisna od natančne diagnostike, ki vključuje zanesljivo zamejitev mediastinalnih bezgavk ter ustrezno molekularno karakterizacijo tumorja.

Takšen celosten in multidisciplinaren pristop omogoča individualizirano obravnavo bolnikov ter pomembno prispeva k izboljšanju kliničnih izidov. Končna odločitev o operativnem zdravljenju mora biti vedno sprejeta multidisciplinarno, ob upoštevanju vseh kliničnih, funkcionalnih in onkoloških dejavnikov.

Ključne besede operacija raka pljuč, ocena zmogljivosti, perioperativna kemo-imunoterapija

UVOD

Kirurško zdravljenje karcinoma pljuč je učinkovito predvsem pri zgodnjih stadijih bolezni, vendar zahteva ustrezno funkcionalno rezervo bolnika. Predoperativna ocena omogoča identifikacijo bolnikov z visokim tveganjem ter optimizacijo terapevtskega pristopa.

PREDOPERATIVNA OCENA ZMOGLJIVOSTI BOLNIKOV PRED KIRURŠKIM ZDRAVLJENJEM RAKA PLJUČ

Pljučna funkcija (1,2,3)

Osnova predoperativne ocene je določitev pljučne funkcije, ki vključuje merjenje forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi (FEV_1) in difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (DLCO). Pri bolnikih, pri katerih sta obe vrednosti večji ali enaki 80 % napovedane vrednosti, dodatna funkcionalna diagnostika praviloma ni potrebna, saj je tveganje za operacijo nizko. V primerih, ko so vrednosti znižane, smernice priporočajo izračun predvidenih pooperativnih vrednosti (ppo FEV_1 in ppoDLCO), ki omogočajo bolj natančno oceno funkcionalne rezerve po kirurški resekciji.

Predvideni pooperativni FEV_1 (ppo FEV_1) se izračuna kot:

$$ppoFEV_1 = FEV_1 \times (1 - \text{število odstranjenih segmentov} / 19)$$

Na podlagi teh izračunov bolnike razvrščamo v skupine tveganja: vrednosti nad 60 % pomenijo nizko tveganje, vrednosti med 30 % in 60 % zmerno tveganje, medtem ko vrednosti pod 30 % kažejo na visoko tveganje za pooperativne zaplete. Pri bolnikih z mejnimi vrednostmi smernice priporočajo dodatno oceno telesne zmogljivosti.

Funkcijski testi zmogljivosti (1,2,3,4,5)

Zlati standard za oceno kardiopulmonalne zmogljivosti predstavlja kardiopulmonalno obremenitveno testiranje (CPET), pri katerem je ključni parameter maksimalna poraba kisika (VO_{2max}). Vrednosti nad 20 ml/kg/min so povezane z nizkim tveganjem, medtem ko vrednosti pod 10 ml/kg/min pomenijo visoko tveganje za operacijo. Vrednosti VO_{2max} med 10 in 15 ml/kg/min predstavljajo območje povečanega perioperativnega tveganja, pri katerem je kirurško zdravljenje še možno, vendar zahteva dodatno oceno pljučne funkcije in individualizirano odločitev.

Kadar CPET ni dostopen, se lahko uporabijo submaksimalni funkcionalni testi, kot so šestminutni test hoje, test hoje po stopnicah in shuttle test. Ti testi omogočajo grobo oceno funkcionalne zmogljivosti.

Šestminutni test hoje (6MWT) je preprost in pogosto uporabljen funkcionalni test, pri katerem merimo razdaljo, ki jo bolnik prehodi v šestih minutah. Na podlagi prehojene razdalje lahko ocenimo operativno tveganje: bolniki, ki prehodijo več kot 500 metrov, imajo nizko tveganje, tisti med 300 in 500 metri zmerno tveganje, medtem ko razdalja pod 300 metrov pomeni visoko tveganje za perioperativne zaplete.

Test hoje po stopnicah ocenjuje sposobnost bolnika za premagovanje višinske razlike in predstavlja dober približek kardiopulmonalne zmogljivosti. Bolniki, ki zmorejo prehoditi več kot 22 metrov višine (kar ustreza približno petim nadstropjem), imajo nizko operativno tveganje, medtem ko nezmožnost doseči 12 metrov višine kaže na visoko tveganje. Ta test korelira z maksimalno porabo kisika, saj premagana višina 22 metrov približno ustreza $VO_2\text{max}$ okoli 20 ml/kg/min.

Shuttle test (SWT) je standardiziran test hoje z naraščajočo hitrostjo, ki omogoča bolj nadzorovano oceno funkcionalne zmogljivosti. Pri tem testu bolniki, ki prehodijo več kot 400 metrov, sodijo v skupino z nizkim tveganjem, medtem ko razdalja pod 250 metrov pomeni visoko tveganje. Prednost shuttle testa je, da je bolj standardiziran kot šestminutni test hoje in bolje korelira s CPET.

Ocena splošnega funkcionalnega stanja (1,2,3,7)

WHO/ECOG performance status je standardiziran kazalnik funkcionalnega stanja bolnika, ki ocenjuje sposobnost opravljanja vsakodnevnih aktivnosti. Bolniki z WHO ≥ 2 imajo bistveno večje tveganje za zaplete in slabši izid zdravljenja.

Karnofsky indeks kvantificira funkcionalno zmogljivost na lestvici od 0 do 100. Vrednosti ≥ 80 % označujejo bolnike, ki so primerni za operacijo, medtem ko nižje vrednosti kažejo na povečano tveganje.

Komorbidnosti, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen, koronarna bolezen, srčno popuščanje, ledvična insuficienca in sladkorna bolezen, pomembno vplivajo na perioperativno tveganje. Njihova sistematična ocena je ključna pri odločanju o operabilnosti. Za oceno kardiološkega tveganja se priporoča uporaba Thoracic Revised Cardiac Risk Index (ThRCRI).

V zadnjih letih se vse večji pomen pripisuje tudi oceni krhkosti (frailty), ki predstavlja sindrom zmanjšane fiziološke rezerve. Ocenjujemo jo lahko z orodji, kot sta Clinical Frailty Scale ali FRAIL

vprašalnik. FRAIL vprašalnik je enostaven in klinično uporaben instrument za oceno krhkosti, ki vključuje oceno utrujenosti, hoje, bolezni in izgube telesne mase.

Svetuje se tudi prehabilitaciji, ki vključuje telesno vadbo, respiratorno fizioterapijo, prehransko podporo in opustitev kajenja.

Integracija vseh teh dejavnikov omogoča individualizirano odločanje o zdravljenju in izboljšuje varnost kirurškega posega.

PRIPRAVA BOLNIKA NA OPERACIJO RAKA PLJUČ OB ANTIKOAGULANTNI IN ANTIAGREGACIJSKI TERAPIJI (2,8,9)

Predoperativna priprava bolnikov z rakom pljuč, ki prejemajo antikoagulantno in/ali antiagregacijsko terapijo, predstavlja pomemben klinični izziv, saj zahteva skrbno ravnotežje med tveganjem za perioperativno krvavitev in tveganjem za trombembolične zaplete.

Osnovni princip perioperativnega vodenja temelji na individualni oceni bolnika, pri čemer upoštevamo tako indikacijo za antitrombotično terapijo kot tudi tveganje, povezano s samim kirurškim posegom. Pri bolnikih z visokim trombemboličnim tveganjem, kot so bolniki z mehanskimi srčnimi zaklopkami ali nedavno vensko trombozo, je potrebna večja previdnost pri ukinitvi terapije, medtem ko je pri bolnikih z nižjim tveganjem možno zdravljenje začasno prekiniti.

Pri bolnikih, ki prejemajo antagoniste vitamina K, kot je varfarin, se zdravljenje običajno ukine pet dni pred operacijo, pri čemer je potrebno pred posegom preveriti vrednost INR in zagotoviti, da je ta ustrezno znižana. Pri bolnikih z visokim tveganjem za trombembolijo se lahko uvede premostitvena terapija z nizkomolekularnim heparinom, ki se ukine 24 ur pred operacijo.

Neposredni peroralni antikoagulantni (NOAK), kot so apixaban, rivaroxaban in dabigatran, imajo krajši razpolovni čas, zato jih je običajno potrebno ukiniti 48 do 72 ur pred operacijo. Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo je priporočena daljša prekinitev, zlasti pri dabigatranu. Premostitvena terapija pri teh bolnikih praviloma ni potrebna, saj zdravila hitro izgubijo in ponovno dosežejo terapevtski učinek.

Posebno pozornost zahteva antiagregacijska terapija. Pri bolnikih, ki prejemajo acetilsalicilno kislino (ASA), je odločitev o ukinitvi odvisna od kardiovaskularnega tveganja. Pri bolnikih z visokim tveganjem se zdravljenje z ASA (100mg) nadaljuje tudi v perioperativnem obdobju. Za višje odmerke ASA (500mg) pa se svetuje ukinitvev 5 do 7 dni pred operacijo.

Pomembno skupino predstavljajo bolniki na zaviralcih receptorjev P2Y₁₂, kot so klopidogrel, prasugrel in ticagrelor. Ta zdravila pomembno povečajo tveganje za krvavitev, zato jih je pred elektivno operacijo potrebno ukiniti. Klopidogrel se običajno ukine približno pet dni pred operacijo, prasugrel sedem dni, tikagrelor pa tri do pet dni pred posegom.

Ponovna uvedba antitrombotične terapije po operaciji je odvisna predvsem od tveganja za krvavitev. Pri večini bolnikov se antikoagulantna terapija ponovno uvede 48 do 72 ur po operaciji, ko je zagotovljena ustrezna hemostaza. Antiagregacijska terapija se praviloma uvede čim prej, pogosto že v zgodnjem pooperativnem obdobju, če to dopušča kirurški potek.

PERIOPERATIVNA KEMO-IMUNOTERAPIJA IN POMEN NATANČNE DIAGNOSTIKE (10, 12,13)

Perioperativna kemo-imunoterapija predstavlja pomemben napredek v zdravljenju bolnikov z operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč, saj omogoča izboljšanje dolgoročnih izidov z združevanjem sistemskega zdravljenja in kirurške resekcije. Ta pristop vključuje uporabo kemoterapije v kombinaciji z zaviralci imunskih kontrolnih točk v neoadjuvantnem obdobju, pogosto pa tudi nadaljevanje imunoterapije po operaciji. Klinične raziskave so pokazale, da takšno zdravljenje poveča stopnjo popolnega patološkega odgovora ter izboljša preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje.

Neoadjuvantna kemo-imunoterapija ima pomembno vlogo pri zmanjšanju tumorske mase in eradikaciji mikrometastaz. Ključna randomizirana raziskava CheckMate 816 je pokazala, da dodatek nivolumaba kemoterapiji bistveno poveča stopnjo popolnega patološkega odgovora v primerjavi s kemoterapijo samo. Nadaljnji razvoj tega koncepta predstavlja perioperativni pristop, kjer se imunoterapija nadaljuje tudi po operaciji. Študija KEYNOTE-671 je pokazala, da kombinacija kemoterapije in pembrolizumaba pred operacijo ter nadaljevanje imunoterapije po operaciji izboljša preživetje brez dogodkov in celokupno preživetje, kar potrjuje, da ima perioperativna imunoterapija ključno vlogo pri sodobnem zdravljenju operabilnega raka pljuč.

Ključni pogoj za pravilno izbiro bolnikov za perioperativno zdravljenje je natančna diagnostika in zamejitev bolezni. Poseben pomen ima ocena prizadetosti mediastinalnih in hilarnih bezgavk, saj prizadetost bezgavk (stadij N1 ali N2) pomembno vpliva na terapevtsko odločitev. V tem kontekstu ima pomembno vlogo endobronhialni ultrazvok (EBUS), ki omogoča minimalno invazivno vzorčenje mediastinalnih in hilarnih bezgavk.

Natančna opredelitev N stadija je ključna, saj je perioperativna kemo-imunoterapija predvsem indicirana pri bolnikih z lokalno napredovalim operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč, zlasti pri stadiju II in IIIA, kjer je pogosto prisotna prizadetost bezgavk. Pri bolnikih s stadijem N2 ima neoadjuvantna terapija poseben pomen, saj lahko zmanjša obseg bolezni in poveča verjetnost popolne resekcije. Pri bolnikih brez prizadetosti bezgavk (stadij N0) odločitev temelji na velikosti tumorja, pri čemer se perioperativno zdravljenje uporablja pri tumorjih večjih od 4 cm.

Poleg stadija bolezni je za odločanje ključna tudi molekularna karakterizacija tumorja. Perioperativna kemo-imunoterapija je indicirana predvsem pri bolnikih brez aktivirajočih mutacij, kot so mutacije v genu EGFR ali preureditve ALK, saj ti bolniki bolje odgovorijo na ciljno zdravljenje. Ekspresija PD-L1 lahko dodatno pomaga pri izbiri terapije, vendar ni absolutni pogoj za uvedbo imunoterapije v perioperativnem kontekstu.

Pomemben vidik perioperativne kemo-imunoterapije je tudi njena varnost. Klinične raziskave so pokazale, da zdravljenje ne poveča število perioperativnih zapletov in ne zmanjša možnosti kirurške resekcije. Kljub temu je potrebno skrbno spremljanje bolnikov zaradi možnih imunskih neželenih učinkov, kot so pnevmonitis, kolitis ali endokrinopatije, ki lahko vplivajo na časovni potek operacije.

ZAKLJUČEK

Predoperativna ocena zmogljivosti pri bolnikih z rakom pljuč temelji na kombinaciji pljučnih funkcijskih testov in ocene telesne zmogljivosti. Izračun pooperativne pljučne funkcije ter uporaba CPET in submaksimalnih testov omogočata varno izbiro bolnikov za kirurško zdravljenje in zmanjšanje tveganja zapletov.

Celostna predoperativna ocena mora vključevati tudi oceno funkcionalnega statusa, komorbidnosti in krhkosti, saj ti dejavniki pomembno vplivajo na tveganje za pooperativne zaplete in izid zdravljenja.

Poseben klinični izziv predstavljajo bolniki, ki prejemajo antikoagulantno in/ali antiagregacijsko terapijo, saj je pri njih potrebno skrbno uravnorežiti tveganje za perioperativno krvavitev in tveganje za trombembolične zaplete.

Takšen integriran pristop omogoča bolj natančno stratifikacijo tveganja ter zmanjšuje verjetnost perioperativnih zapletov.

V zadnjem času perioperativna kemo-imunoterapija predstavlja novo terapevtsko paradigmo pri operabilnem raku pljuč. Njena uspešnost je v veliki meri odvisna od natančne diagnostike, ki

vključuje zanesljivo zamejitev mediastinalnih bezgavk ter ustrezno molekularno karakterizacijo tumorja.

LITERATURA

1. Spyratos D. Preoperative evaluation for lung cancer resection. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 1):S162–S166.
2. Brunelli A, Hardavella G, Huber RM, et al. European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical practice guidelines on fitness for lung cancer treatment. *Eur Respir J.* 2025;66(5):2500156.
3. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e166S–e190S.
4. Jiang G, Chen C, et al. Clinical consensus on perioperative management of lung cancer. *Curr Chall Thorac Surg.* 2019;1:5.
5. Kallianos A, Rapti A, Zarogoulidis P, et al. Cardiopulmonary exercise testing in lung cancer surgery: a review. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 1):S70–S75.
6. Brunelli A. VO₂ max as a predictor of postoperative complications. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):318–319.
7. Gao S, Li N, Wang S, et al. Perioperative management of lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 14):S1842–S1850.
8. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Chest.* 2022;162(5):e207–e243.
9. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e326S–e350S.
10. Spicer JD, Wang C, Tanaka F, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671). *Lancet.* 2024;403(10430):123–134.
11. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973–1985.
12. Wakelee HA, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative immunotherapy in non-small cell lung cancer: current evidence and future directions. *J Clin Oncol.* 2023;41(15_suppl):e20500.
13. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. *Eur Respir J.* 2015;46(1):40–60

EVBAKTERIJSKI PCR – KDAJ GA JE SMISELNO UPORABITI?

Anže Žgank, dr.med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča Opredelitev bakterijskega povzročitelja je ključna uspešno učinkovito zdravljenje okužb. Evbakterijska verižna reakcija s polimerazo (PCR) 16S rRNA omogoča detekcijo bakterij neodvisno od njihove viabilnosti in pomembno dopolnjuje klasične metode. Namen raziskave je bil oceniti njegovo diagnostično vrednost predvsem pri okužbah dihal oz. plevralnega prostora.

Metode Retrospektivno smo analizirali 114 vzorcev pri 98 bolnikih (2022–2025). Ocenili smo diagnostični izplen, kontaminacije in pozitivno napovedno vrednost (PPV) v celotni kohorti ter v podskupinah infekcijskih bolnikov in empiema/parapnevmoničnega izliva/pljučnega abscesa.

Rezultati V celotni kohorti je bil PCR pozitiven pri 70,2 %, kultura pri 13,2 %, kontaminacija 28,1 %, PPV 60 %. V infekcijski skupini je bil PCR pozitiven pri 79,0 %, kultura 19,4% kontaminacije 16,1 %, PPV 79,6 %. V podskupini empiema/parapnevmoničnega izliva/pljučnega abscesa je bil PCR pozitiven pri 80,4 %, kultura pri 19,6 %, kontaminacije 16,1 %, PPV 80,0 %.

Zaključki Evbakterijski PCR pomembno poveča diagnostični izplen v primerjavi s kulturo, zlasti po antibiotični terapiji. Kljub temu zahteva previdno interpretacijo zaradi možne kontaminacije, njegova uporaba pa je najbolj smiselna pri klinično izbranih bolnikih.

Ključne besede: evbakterijski PCR, plevralni izliv, empiem, diagnostika, kultura.

UVOD

Mikrobiološka opredelitev povzročitelja je temelj racionalnega protimikrobnega zdravljenja pri okužbah spodnjih dihal in plevralnega prostora. Klasična kultivacija ima pri teh okužbah omejen diagnostični izplen – kultura plevralnega izliva je pozitivna le v 10- 50 % primerov (1, 2, 3, 4). Razlogi vključujejo predhodno antibiotično zdravljenje, prisotnost anaerobnih ali zahtevnih mikroorganizmov ter težave pri transportu vzorcev (1, 2). Evbakterijski PCR temelji na pomnoževanju gena 16S rRNA in omogoča detekcijo bakterijske DNK neposredno iz vzorcev (2).

Metoda ima višjo občutljivost kot kultura, vendar tudi omejitve – nezmožnost razlikovanja med živimi in mrtvimi bakterijami ter možnost kontaminacije (1, 2). Posebej koristna je pri detekciji anaerobnih bakterij in polimikrobnih okužb (3, 6). Namen raziskave je bil primerjati diagnostični izplen evbakterijskega PCR s kulturo ter opredeliti njegovo klinično uporabnost v različnih podskupinah bolnikov.

METODE

Opravili smo retrospektivno analizo 114 zaporednih vzorcev pri 98 bolnikih med leti 2022 in 2025. Analizirali smo delež pozitivnih PCR in kultur, stopnjo prisotnih kotaminacij v vzorcih PCR, izračunali pozitivno napovedno vrednost in izračunali ali obstaja statistična razlika med PCR in kulturo. Opravili smo še analizo v podskupini bolnikov z infekcijskimi boleznimi in v skupini bolnikov z empiemom/parapnevmoničnim izlivom/pljučnim abscesom. Opravili smo tudi analizo najpogosteje izoliranih bakterijskih povzročiteljev.

REZULTATI

V celotni kohorti je bil evbakterijski PCR pozitiven v 70,2 % vzorcev, medtem ko je bila kultura pozitivna v 13,2 % primerov, razlika pa je bila statistično značilna ($p < 0,001$). Pozitivna napovedna vrednost PCR je znašala 60,0 %, medtem ko je bila pri kulturi 100 %. V infekcijski podskupini je PCR dosegel 79,0 % pozitivnih izvidov v primerjavi s 19,4 % pri kulturi ($p < 0,001$), pri čemer je bila pozitivna napovedna vrednost PCR 79,6 %, kultura pa je ponovno dosegla 100 %. V podskupini bolnikov z empiemom, parapnevmoničnim izlivom ali pljučnim abscesom je bil PCR pozitiven v 80,4 % primerov, kultura pa v 19,6 % ($p < 0,001$), pri čemer je bila pozitivna napovedna vrednost PCR 80,0 %, kultura pa 100 %. Med povzročitelji, dokazanimi z evbakterijskim PCR (brez kontaminacij), so prevladovali anaerobi (20,8 %), predvsem *Fusobacterium* in *Prevotella*. Med posameznimi bakterijami je bil najpogostejši *S. pneumoniae* (10,4 %), sledili so drugi streptokoki (12,5 %). Gram-negativni bacili (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*) so predstavljali 14,6 %, stafilokoki 8,3 % in enterokoki 6,3 %. Polimikrobne okužbe so bile prisotne v 16,7 % primerov (najpogosteje kontaminacije).

RAZPRAVLJANJE

Naši rezultati kažejo, da evbakterijski PCR bistveno presega kulturo v diagnostičnem izplenu. Prospektivne študije potrjujejo občutljivost 16S rRNA PCR pri plevralnih okužbah 81,7–92,2 % v primerjavi z 19,6–54,9 % za kulturo (2, 3, 4). Ključna prednost PCR je detekcija bakterij po uvedbi antibiotičnega zdravljenja, ki zmanjša pozitivnost kultur z 63 % na 22 % (5). Glavna omejitev PCR je kontaminacija. V naši kohorti je bila stopnja kontaminacij 28,1 %, kar je znižalo PPV na 60,0 %, medtem ko je v literaturi stopnja lažno pozitivnih rezultatov 0,9–4 % (2). Poglavitni razlog lažno pozitivnih izvidov so bili neustrezni pripomočki za prenos kužnin – primarno sterilni pripomočki, kontaminirani z bakterijsko DNA. V infekcijski populaciji se PPV izboljša na ~80 %, kar potrjuje, da je metoda najbolj uporabna pri bolnikih z visoko verjetnostjo bakterijske okužbe (1). Največjo korist smo ugotovili pri empiemu, parapnevmoničnem izlivu in pljučnem abscesu, kjer je glede na literaturo PCR zaznal bakterije v 62–93 % vzorcev proti 17–31 % za kulturo (3). Najpogostejši povzročitelji so *Fusobacterium nucleatum* in *Streptococcus intermedius* v polimikrobnih okužbah (6). Kultura kljub nizki občutljivosti ohranja visoko specifičnost (PPV 100 %) in ostaja ključna za določanje antibiotične občutljivosti. Evropske smernice priporočajo, da se plevralni izliv vedno pošlje na kulturo (11). Sindromski PCR paneli dodatno izboljšajo diagnostični izplen – v študiji Kommedal in sodelavcev je sindromski panel potrdil diagnozo v 98,2 % primerov proti 49,5 % za kulturo (7). Sekvenciranje naslednje generacije omogoča identifikacijo širšega spektra mikroorganizmov (9). Vpliv PCR na antibiotično predpisovanje je trenutno omejen (12,5 % primerov) zaradi dolgih časov obrata rezultatov, kar poudarja potrebo po hitrejših molekularnih testih (7, 8, 10).

ZAKLJUČEK

Evbakterijski PCR predstavlja pomembno dopolnitev klasične mikrobiološke diagnostike pri okužbah spodnjih dihal in plevralnega prostora. Njegova največja klinična vrednost je pri bolnikih z jasno infekcijsko patologijo (empiem, parapnevmonični izliv, pljučni absces), po uvedbi antibiotičnega zdravljenja ter pri detekciji anaerobnih in težko gojivih mikroorganizmov. Metoda bistveno poveča diagnostični izplen v primerjavi s kulturo (v naši kohorti 80 % proti 20 %), vendar zahteva previdno interpretacijo zaradi možnosti kontaminacije. Optimalna uporaba vključuje kombinacijo s kulturo, ki ostaja nepogrešljiva za testiranje antibiotične občutljivosti. Prihodnje smeri vključujejo razvoj sindromskih PCR panelov in sekvenciranja naslednje generacije.

LITERATURA

1. Lampejo T, Ciesielczuk H, Lambourne J. Clinical utility of 16S rRNA PCR in pleural infection. *J Med Microbiol.* 2021;70(5). doi:10.1099/jmm.0.001366.
2. Insa R, Marín M, Martín A, et al. Systematic use of universal 16S rRNA gene polymerase chain reaction (PCR) and sequencing for processing pleural effusions improves conventional culture techniques. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(2):103–110. doi:10.1097/MD.0b013e31824dfdb0.
3. Johansson N, Vondracek M, Backman-Johansson C, et al. The bacteriology in adult patients with pneumonia and parapneumonic effusions: increased yield with DNA sequencing method. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(2):297–304. doi:10.1007/s10096-018-3426-0.
4. Hjertman J, Bläckberg J, Ljungquist O. 16S rRNA is a valuable tool in finding bacterial aetiology of community-acquired pleural empyema: a population-based observational study in South Sweden. *Infect Dis (Lond).* 2022;54(3):163–169. doi:10.1080/23744235.2021.1985165.
5. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, et al. Complicated pneumonia in children. *Lancet.* 2020;396(10253):786–798. doi:10.1016/S0140-6736(20)31550-6.
6. Alvarez Otero J, Mandrekar J, Wolf MJ, et al. Pleural space infection microbiology as assessed using a clinical sequencing-based assay: *Fusobacterium nucleatum* group, *Streptococcus intermedius*, and other oral normal microbiota are the most common bacteria identified in community-acquired pleural space infections. *J Clin Microbiol.* 2024;62(12):e0069424. doi:10.1128/jcm.00694-24.
7. Kommedal Ø, Eagan TM, Fløtten Ø, et al. Microbiological diagnosis of pleural infections: a comparative evaluation of a novel syndromic real-time PCR panel. *Microbiol Spectr.* 2024;12(6):e0351023. doi:10.1128/spectrum.03510-23.
8. Mira P, Dyrhovden R, Tellevik MG, et al. Microbial detection in community-acquired pleural space infection using the BioFire joint infection panel and individual PCR assays. *Clin Infect Dis.* 2026;ciag050. doi:10.1093/cid/ciag050.
9. Shiraishi Y, Kryukov K, Tomomatsu K, et al. Diagnosis of pleural empyema/parapneumonic effusion by next-generation sequencing. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(6):450–459. doi:10.1080/23744235.2021.1892178.
10. Carroll A, McGuire E, Coen P, Grant P, Palanivel S. The role of molecular diagnostics in pleural empyema: insights from a 4-year analysis of microbial trends and antimicrobial use. *J Med Microbiol.* 2025;74(11). doi:10.1099/jmm.0.002098.
11. Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M, et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults. *Eur Respir J.* 2023;61(2):2201062. doi:10.1183/13993003.01062-2022.

BIOLOŠKA ZDRAVILA PRI KRONIČNI OBSTRUKTIVNI PLJUČNI BOLEZNI

Irena Šarc

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je heterogena bolezen z različnimi vnetnimi endotipi. Pri 10–40 % bolnikov se pojavlja tip 2 vnetja z zvišanimi eozinofilci, ki je povezano s pogostimi poslabšanji kljub trojni inhalacijski terapiji. V zadnjih letih so rezultati randomiziranih kliničnih raziskav pomembno spremenili terapevtski pristop pri tem fenotipu bolezni. Dupilumab, monoklonsko protitelo proti skupni podenoti receptorjev za IL-4 in IL-13, je v raziskavah pri bolnikih z eozinofilno KOPB in kroničnim bronhitisom zmanjšal letno pogostnost poslabšanj za okrog 30 % in izboljšal pljučno funkcijo. Mepolizumab (anti-IL-5) je pri bolnikih z eozinofilci $\geq 300/\mu\text{L}$ pokazal cca. 20-odstotno zmanjšanje poslabšanj. Itepekimab (anti-IL33) in tezepelumab (anti-TSLP) sta dala manj prepričljive ali mešane rezultate. Nedavno je tudi tozorakimab (anti-IL33) v kliničnih raziskavah pomembno znižal poslabšanja KOPB. Nove smernice GOLD 2026 v zdravljenju izbranih bolnikov s KOPB s pogostimi poslabšanji in z eozinofilnim tipom priporočajo tudi biološka zdravila dupilumab ali mepolizumab.

Ključne besede kronična obstruktivna pljučna bolezen, biološka zdravila, eozinofilno vnetje, dupilumab, mepolizumab

UVOD

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je progresivna, heterogena bolezen dihal, za katero so značilni kronično vnetje, strukturna spremenjenost dihalnih poti in pljučnega parenhima v smislu emfizema ter ponavljajoča se akutna poslabšanja bolezni. Akutna poslabšanja ključno prispevajo k napredovanju bolezni, obremenitvi zdravstvenega sistema ter povečani obolevnosti in smrtnosti bolnikov (1). Kljub optimalnemu inhalacijskemu zdravljenju, vključno s trojno kombinacijo

inhalacijskih kortikosteroidov (IKS), dolgodelujočih agonistov β_2 in dolgodelujočih antagonistov muskarinskih receptorjev, ostaja 30–40 % bolnikov s pogostimi poslabšanji (2). Novejša spoznanja o endotipih KOPB in prenos izkušenj iz zdravljenja težke astme sta odprla pot biološkim zdravilom kot usmerjeni terapiji pri bolnikih z eozinofilnim tipom 2 vnetja.

EOZINOFILNO VNETJE PRI KOPB

Eozinofilna KOPB, opredeljena s številom eozinofilcev v periferni krvi $\geq 150\text{--}300$ celic/ μL , je prisotna pri 10–40 % bolnikov in predstavlja klinično pomemben endotip vnetja (3). Povezana je z tipom 2 (T2) vnetja v dihalnih poteh, eozinofilci ter zvišano ekspresijo IL-13 in aktivacijo mastocitov v epiteliju, kar so pokazale transkriptomске raziskave bronhialne sluznice (4). Število eozinofilcev v krvi služi kot enostaven, a nepopoln posredni označevalec pljučne T2 aktivnosti; zanesljiveje napoveduje odziv na IKS in na anti-eozinofilna biološka zdravila, manj pa dejansko breme vnetja v pljučnem tkivu (5). Eozinofilci sami v pljučih prispevajo k produkciji sluzi, poškodbi epitelija in preoblikovanju dihalnih poti, njihova prisotnost pa je povezana s hitrejšim upadom pljučne funkcije, večjo emfizemsko komponento in pogostejšimi poslabšanji bolezni (6). Zanesljivejše prepoznavanje tega fenotipa, ki temelji na večkratnih meritvah krvnih eozinofilcev, na zgodovini poslabšanj in na podatkih o odzivu na sistemske kortikosteroide, je ključno za usmerjeno uporabo bioloških zdravil.

BIOLOŠKA ZDRAVILA PRI KOPB

Trenutni razvoj bioloških zdravil pri KOPB se osredotoča na tarče, vpletene v T2 vnetje, in na epitelne alarmine. Dupilumab, monoklonsko protitelo proti skupni podenoti α receptorjev za IL-4 in IL-13, je bil v raziskavah 3. faze BOREAS in NOTUS pri bolnikih z eozinofili $\geq 300/\mu\text{L}$, kroničnim bronhitisom in pogostimi poslabšanji kljub trojni terapiji statistično pomembno učinkovit. V BOREAS se je letna pogostnost zmernih do težkih poslabšanj zmanjšala za 30 % (RR 0,70; $p < 0,001$), izboljšal se je tudi FEV1 in kakovosti življenja (7). Raziskava NOTUS je te rezultate potrdila (8).

Mepolizumab (anti-IL-5) je v raziskavah METREX in METREO pokazal zmerno učinkovitost, predvsem pri bolnikih z višjimi izhodiščnimi eozinofilci (9). V ključni raziskavi MATINEE, objavljeni leta 2025, ki je vključevala bolnike z eozinofilijo ($\geq 300/\mu\text{L}$), je mepolizumab statistično značilno zmanjšal letno pogostnost zmernih do težkih poslabšanj za 21 % (RR 0,79; $p = 0,01$) in podaljšal čas do prvega poslabšanja (10). Benralizumab, ki blokira receptor za IL-5, v raziskavah

GALATHEA in TERRANOVA ni dosegel primarnega cilja, prav tako je bila negativna tudi raziskava RESOLUTE (11). Nedavna poročila kažejo, da je tozorakimab (antiIL-33) dosegel primarni cilj, zmanjšanje poslabšanj, v obeh kliničnih raziskavah 3. faze, OBERON in TITANIA, vendar podrobnosti še niso znane (sporočilo za javnost, marec 2026). Pri ostalih v alarminske tarče usmerjenih bioloških zdravilih so rezultati mešani, itepekimab (antiIL-33) in tezepelumab (anti-TSLP) kažeta obetavne, a zaenkrat mešane rezultate. Koristi na zmanjšano pogostnost poslabšanj so ugotovili predvsem pri nekadilcih oziroma pri bolnikih z višjimi eozinofilci, kar kaže na potrebo po natančnejši selekciji bolnikov (12).

Tabela 1. Pregled bioloških zdravil pri KOPB in glavne klinične raziskave

Zdravilo	Tarča	Ključne raziskave	Populacija / eozinofilci	Učinki pri KOPB
Dupilumab	IL-4R α (IL-4/IL-13)	BOREAS, NOTUS	$\geq 300/\mu\text{L}$, pogosta poslabšanja	Znižana poslabšanja, izboljššan FEV1, QoL
Mepolizumab	IL-5	METREX, METREO, MATINEE	$\geq 300/\mu\text{L}$	Znižana poslabšanja
Tozorakimab	IL-33	OBERON, TITANIA	Ni poročano	Objava pozitivnega učinka na poslabšanja
Itepekimab	IL-33	AERIFY-1 in 2	eozinofilija	koristi predvsem pri nekdanjih kadilcih
Tezepelumab	TSLP	COURSE (faza 2)	eozinofilija	V razvoju

IL – interleukin; TSLP – stromalni limfopoetin epitelija (angl. thymic stromal lymphopoietin)

NAŠE IZKUŠNJE

Na Univerzitetni kliniki Golnik smo med letoma 2020 in 2022 z mepolizumabom (100 mg subkutano vsake 4 tedne) pričeli zdraviti 13 zaporednih bolnikov z eozinofilno KOPB in pogostimi poslabšanji, ki so zahtevala zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi, ali trajno uporabo sistemskih steroidov za vzdrževanje klinične stabilnosti ob krvnih eozinofilcih $> 300/\mu\text{L}$ (13). Po enem letu se je cca. 70 % bolnikov pozitivno odzvalo na zdravljenje (zmanjšanje letne pogostnosti poslabšanj za vsaj 50 %). Mediano št. letnih zmernih do hudih poslabšanj se je zmanjšalo s 4 (IQR 1,5–10) na 1 (IQR 0-2; $p = 0,007$), število s KOPB povezanih hospitalizacij pa z 2 (IQR 0,0–4,0) na 0 (IQR 0,0–0,0; $p = 0,007$).

Pri bolnikih, ki so zdravljenje nadaljevali še v drugo leto, je učinek vztrajal z 90-odstotnim zmanjšanjem poslabšanj glede na izhodišče. Pri polovici bolnikov s kroničnim zdravljenjem s sistemskimi steroidi smo to zdravljenje po letu dni varno ukinili. Rezultati potrjujejo učinkovitost mepolizumaba pri skrbno izbranih bolnikih klinično nestabilnih bolnikih z eozinofilno KOPB v realnem kliničnem okolju in so skladni z ugotovitvami raziskave MATINEE.

ZAKLJUČEK

Prihod bioloških zdravil pomeni prvi pomembnejši napredek v zdravljenju KOPB v zadnjih dveh desetletjih. Dupilumab in mepolizumab sta pri skrbno izbranih bolnikih z eozinofilnim fenotipom in pogostimi poslabšanji pokazala klinično pomembno učinkovitost. Pomembna je natančna fenotipska opredelitev bolnika, kritična presoja pred uvedbo biološkega zdravljenja ter skrbno spremljanje po uvedbi. Ob tem še vedno ostaja potreba po učinkovitih možnostih za bolnike z neozinofilno KOPB ter po dolgoročnih podatkih o varnosti, obstojnosti učinka in merilih za ukinitvev biološkega zdravljenja.

LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2025 Report [internet]. Fontana (WI): GOLD; 2025 [citirano 24. 4. 2026]. Dosegljivo na: <https://goldcopd.org>.
2. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Hurst JR, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602265.
3. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697–700.
4. Leung C, Park HY, Li X, Koelwyn GJ, Tuong J, Vahedi SM, et al. Transcriptomic profiling of the airway epithelium in COPD links airway eosinophilia to type 2 inflammation and corticosteroid response. *Eur Respir J*. 2025;65(4):2401875.
5. Polverino F, Han MK. Eosinophils in COPD type 2 inflammation: hope or hype? *Eur Respir J*. 2025;65(4):2500194.
6. Harries TH, Russell REK. Don't forget to look both ways: the role of blood eosinophil counts in identifying subgroups and susceptibility in COPD patients. *Chest*. 2023;164(3):558–9.
7. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205–14.
8. Bhatt SP in sod. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2274–83)

9. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1613–29.
10. Pavord ID, Rabe KF, Israel E, Bhatt SP, Han MK, Christenson SA, et al. Mepolizumab for COPD with an eosinophilic phenotype (MATINEE). *N Engl J Med.* 2025;392(17):1710–20.
11. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1023–34.
12. Pitre T, Lupas D, Mah J, Stanbrook M, Blazer A, Zeraatkar D, et al. Biologic therapies for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *COPD.* 2025;22(1):2449889.
13. Šarc I, Morgan T, Požek I, Kopač P. Mepolizumab for eosinophilic COPD with frequent exacerbations: single centre real-world experience in a phenotype-directed approach. *Ther Adv Respir Dis.* 2026 (v tisku).

ZDRAVLJENJE OBSTRUKTIVNE SPALNE APNEJE S STIMULATORJEM XII. MOŽGANSKEGA ŽIVCA

Kristina Ziherl

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je najpogostejša motnja dihanja v spanju, ki prizadene vsaj 10 % odraslih in povečuje srčno-žilno ter presnovno obolevnost. Zdravljenje prve izbire pri zmerni in hudi OSA je terapija s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP), vendar je zaradi neadherence suboptimalno uspešna pri 30–50 % bolnikov. Za to skupino bolnikov se kot klinično preverjena terapevtska možnost uveljavlja stimulator XII. možganskega živca (angl. hypoglossal nerve stimulation, HNS), ki z električnim draženjem n. hypoglossusa aktivira m. genioglossus in preprečuje kolaps žrela med spanjem. V klinični rabi je od leta 2014; poleg unilateralnih stimulatorjev je v zadnjem času na voljo tudi bilateralni sistem GENIO. Raziskave so pokazale znižanje apneja-hipopneja indeksa (AHI) za okrog 15–20/h, zmanjšanje dnevne zaspanosti in izboljšanje kakovosti življenja, učinkovitost pa ostaja stabilna tudi po petih letih. Uporaba HNS je vključena v priporočila Evropskega respiratornega združenja in nemške smernice pri zmerni do hudi OSA z neadherenco CPAP.

Ključne besede obstruktivna spalna apneja, stimulator XII. možganskega živca, hipoglosusna stimulacija, neadherenca CPAP

UVOD

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je najpogostejša motnja dihanja v spanju, za katero so značilne ponavljajoče se zapore žrela med spanjem. Ocenjena prevalenca v odrasli populaciji znaša vsaj 10 %, kar pomeni, da ima klinično pomembno OSA v Sloveniji približno 150.000 odraslih oseb (1). Ponavljajoča se mikroprebujanja in intermitentna hipoksemija vodijo v aktivacijo simpatičnega živčevja, oksidativni stres in kronično vnetje ter povečujejo tveganje za arterijsko hipertenzijo, motnje srčnega ritma, srčno in možgansko kap ter presnovni sindrom (2,3). OSA je bolezen, ki močno

prizadene predvsem aktivno populacijo in pomembno posega v njihov vsakdan. Kronična neprespanost vodi v razdražljivost in težave s spominom, medtem ko smrčanje – eden glavnih simptomov bolezni – pogosto obremenjuje partnerske odnose. Zmanjšana zbranost pri nezdravljenih bolnikih povečuje tveganje za delovne in prometne nesreče ter dokazano vodi v pogostejše bolniške odsotnosti. (4). Zlati standard zdravljenja je terapija s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP), vendar 30–50 % bolnikov za to terapijo ni zadovoljivo adherentnih . V tej skupini se kot klinično utemeljena možnost uveljavlja stimulator XII. možganskega živca (HNS) (5).

PATOFIZIOLOŠKA OSNOVA

K razvoju OSA pomembno prispeva neustrezna aktivacija mišic dilatatorjev žrela, med katerimi ima osrednjo vlogo m. genioglossus; slednjega oživčuje n. hypoglossus (1). Pri bolnikih z OSA je njegova refleksna aktivacija ob negativnem intraluminalnem tlaku pogosto motena, zato stimulacija živca predstavlja racionalno terapevtsko tarčo. Stimulacija poleg m. genioglossus aktivira tudi mm. styloglossus in hyoglossus, kar vodi v razširitev retropalatalnega in retrolingvalnega prostora (6).

KLINIČNA UČINKOVITOST

Unilateralni HNS

Prvo večjo prospektivno raziskavo unilateralnega HNS so objavili leta 2011 (upad AHI s 43,1/h na 19,5/h po šestih mesecih in izboljšanje arhitekture spanja) (7). Prebojna raziskava STAR je na 126 bolnikih pokazala znižanje medianega AHI z 29,3/h na 9/h in znižanje Epworthove lestvice zaspanosti (ESS) z 11,6 na 7 po 12 mesecih (8); učinek je bil primerljiv tudi po petih letih (9). Metaanaliza iz leta 2020 je pokazala povprečen upad AHI za 17,9/h in ESS za 5 točk; zdravljenje je bilo uspešno pri več kot 70 % bolnikov, hujši neželeni dogodki so bili opisani pri približno 6 % preiskovancev (10).

Bilateralni HNS (sistem GENIO)

GENIO system je bilateralni stimulator, ki ga z manjšo submentalno incizijo vstavimo pod m. genioglossus obojestransko; stimulacija poteka preko zunanjega elektromagnetnega aktivatorja, ki ga bolnik pred spanjem nalepi na kožo pod brado (11). V primarni raziskavi se je AHI znižal s 23,7/h na 12,9/h, ESS z 11 na 8, bolniki so poročali o večji kakovosti življenja (12); primerjava z unilateralno stimulacijo ni pokazala razlik v učinkovitosti (13). Bilateralni sistem omogoča manjšo incizijo, krajši operativni čas in hitrejše okrevanje. Najpogostejši neželeni dogodki so lokalna iritacija ob kožni nalepki, abrazija jezika in prehodne fascikulacije (12).

INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE

Priporočila Evropskega respiratornega združenja (ERS) in nemške smernice uvrščajo HNS med priporočene možnosti pri zmerni do hudi OSA ob neadherenci CPAP terapije (14, 15). Pred posegom je obvezna endoskopija zgornjih dihalnih poti v sedaciji (DISE), ki izključi koncentričen kolaps žrela. Ključni kriteriji izbora so povzeti v Tabeli 1.

Tabela 1: Indikacije in kontraindikacije za vstavev stimulatorja XII. možganskega živca

Indikacije	Kontraindikacije
Neadherenca CPAP terapiji	Pareza XII. možganskega živca
AHI 15–65/h	Živčno-mišična obolenja
Starost pod 60 let	Radioterapija ali ablacija v področju glave in vratu, kirurško zdravljenje raka ali kongenitalna malformacija grla, jezika ali žrela
ITM < 35 kg/m ²	Popoln koncentričen kolaps žrela
< 25 % centralnih dogodkov glede na AHI	Fiksna obstrukcija zgornjih dihalnih poti
Opravljena DISE	Kirurško popravljive anomalije obraznega skeleta
Pozitivno mnenje multidisciplinarnega konzilija	Druge motnje spanja
	Druga pomembna sistemska obolenja
	Psihiatrična obolenja
	Težave s slinjenjem

AHI – apneja-hipopneja indeks; CPAP – stalni pozitivni tlak v dihalnih poteh (angl. continuous positive airway pressure); DISE – endoskopija zgornjih dihalnih poti v sedaciji (angl. drug-induced sleep endoscopy); ITM – indeks telesne mase.

POTEK OBRAVNAVE BOLNIKA

Kandidat za HNS najprej opravi diagnostično polisomnografijo in DISE, nato je predstavljen na multidisciplinarnemu konziliju za težko vodljivo OSA. Ob pozitivnem mnenju sledi implantacija stimulatorja v splošni anesteziji; poseg traja približno 120 minut, bolnik je hospitaliziran dva do tri dni. Prva dva meseca po implantaciji sta namenjena celjenju rane in stabilizaciji stimulatorja v tkivih. V sledečih mesecih poteka postopna titracija nastavitvev v budnosti v intervalih 4-6 tednov, sledi hospitalna titracijska polisomnografija. Nadaljnje spremljanje obsega mesečne ambulantne titracije v prvem letu ter redne kirurške in somnološke kontrole v naslednjih letih.

STROŠKOVNA UČINKOVITOST

HNS ostaja stroškovno manj ugoden od CPAP, ki je tudi zaradi nizke cene dnevnega najema terapija prve izbire. Ključno je, da HNS ne nadomešča CPAP, temveč je namenjen skrbno izbrani podskupini bolnikov, ki CPAP ne tolerirajo. V analizi, ki je temeljila na podatkih STAR, je bil inkrementalni koeficient stroškovne učinkovitosti (ICER) za unilateralni HNS približno 39.500 USD/pridobljeno leto kakovostnega življenja (QALY), dolgoročno pa HNS prispeva okrog 1,09 dodatnega QALY (16). Za bilateralni sistem GENIO stroškovnih analiz še ni, a glede na enostavnejši poseg ni pričakovati višjih stroškov. Pri presoji je treba upoštevati tudi posredne zdravstvene in družbene učinke nezdravljene OSA (zmanjšana delovna zmožnost, prometne in delovne nezgode) (4).

UMESTITEV V SLOVENSKI PROSTOR

Ocena števila primernih kandidatov za HNS v Sloveniji znaša približno 250 bolnikov, kar ustreza okoli 3 % populacije, zdravljene zaradi OSA. V začetni fazi je predvidenih 10–20 implantacij letno. Kirurški poseg bi potekal na Kliničnem oddelku za maksilofacialno in oralno kirurgijo UKC Ljubljana, uvedba in titracija stimulatorja pa v Laboratoriju za motnje dihanja v spanju UKPA Golnik. Kandidate bi obravnaval nacionalni multidisciplinarni konzilij za težko vodljivo OSA, kar zagotavlja enotno in strokovno utemeljeno izbiro.

ZAKLJUČEK

Stimulator XII. možganskega živca je klinično preverjena terapevtska možnost za skrbno izbrano podskupino bolnikov z zmerno ali hudo OSA, ki za CPAP niso adherentni. Metoda je varna, pri več kot 70 % bolnikov dosežemo klinično pomemben upad AHI in izboljšanje kakovosti življenja. Uvedba HNS v slovenski prostor je smiselna zlasti za mlajše aktivne bolnike. Ključni pogoj za smiselno rabo je obravnava na multidisciplinarnem konziliju.

LITERATURA

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waechter G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3(4):310-8.
2. McNicholas WT, Korkalainen H. Translation of obstructive sleep apnea pathophysiology and phenotypes to personalized treatment: a narrative review. *Front Neurol.* 2023 Aug 24;14:1239016.

3. Sircu V, Colesnic SI, Covantsev S, Corlateanu O, Sukhotko A, Popovici C, Corlateanu A. The Burden of Comorbidities in Obstructive Sleep Apnea and the Pathophysiologic Mechanisms and Effects of CPAP. *Clocks Sleep*. 2023 Jun 19;5(2):333-349.
4. Sjösten N, Kivimäki M, Oksanen T, Salo P, Saaresranta T, Virtanen M, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome as a predictor of work disability. *Respir Med*. 2009;103(7):1047–55.
5. Verbraecken J, Dieltjens M, Op de Beeck S, Vroegop A, Braem M, Vanderveken O, Randerath W. Non-CPAP therapy for obstructive sleep apnoea. *Breathe (Sheff)*. 2022 Sep;18(3):220164.
6. Safiruddin F, Vanderveken OM, de Vries N, Maurer JT, Lee K, Ni Q, et al. Effect of upper-airway stimulation for obstructive sleep apnoea on airway dimensions. *Eur Respir J*. 2015;45(1):129–38.
7. Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, Maddison KJ, Hee G, Schwartz AR, et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep*. 2011;34(11):1479–86.
8. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(2):139–49.
9. Woodson BT, Strohl KP, Soose RJ, Gillespie MB, Maurer JT, de Vries N, et al. Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: 5-year outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159(1):194–202.
10. Costantino A, Rinaldi V, Moffa A, Luccarelli V, Bressi F, Cassano M, et al. Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2020;24(2):399–411.
11. Lewis R, Pételle B, Campbell MC, MacKay S, Palme C, Raux G, et al. Implantation of the Nyxoah bilateral hypoglossal nerve stimulator for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2019;4(6):703–7.
12. Eastwood PR, Barnes M, MacKay SG, Wheatley JR, Hillman DR, Nguyễn XL, et al. Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901320.
13. Heiser C, Sommer JU, Hofauer B, de Vries N, Ravesloot MJ, Vanderveken OM, et al. Bilateral vs unilateral hypoglossal nerve stimulation in patients with obstructive sleep apnea. *OTO Open*. 2022;6(3):2473974X221109794.
14. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, Hedner J, Herkenrath S, Hohenhorst W, et al. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210200.
15. Steffen A, Heiser C, Galetke W, Herkenrath SD, Maurer JT, Günther E, et al. Hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea: updated position paper of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279:61–6.
16. Pietzsch JB, Liu S, Garner AM, Kezirian EJ, Strollo PJ. Long-term cost-effectiveness of upper airway stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea: a model-based projection based on the STAR trial. *Sleep*. 2015;38(5):735–44.

PONAVLJAJOČI HILOTORAKS ZARADI NEPRAVILNOSTI LIMFATIČNEGA ŽILJA

Andrej Hladnik, Katja Adamič

Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Hilozni plevralni izliv (hilotoraks) je redko obolenje, za katerega je značilna prisotnost hilomikronov v plevralnem prostoru. Najpogosteje nastane zaradi poškodbe ali nepravilnosti v poteku duktusa toracikusa. V odsotnosti travmatske etiologije je najpogostejši vzrok malignom, redkeje pa gre za idiopatski hilotoraks ali pojav v sklopu drugih sistemskih bolezni. V izjemno redkih primerih je hilotoraks posledica prirojenih nepravilnosti limfatičnega žilja v prsnem košu.

OPIS PRIMERA

21-letna bolnica brez znanih pridruženih bolezni je bila februarja 2025 obravnavana zaradi večmesečnih bolečin v prsnem košu. Navajala je dispnejo ob večjih telesnih naporih. Že približno eno leto je občasno zaznavala občutek hropenja v levem hemitoraksu, v zadnjih treh mesecih pa tudi suh, dražeč kašelj.

Decembra 2024 je bil prvič opravljen rentgenski posnetek prsnega koša, ki je pokazal levostranski plevralni izliv s konsolidacijo priležnega pljučnega parenhima. Ob sumu na pljučnico je bilo uvedeno zdravljenje z azitromicinom.

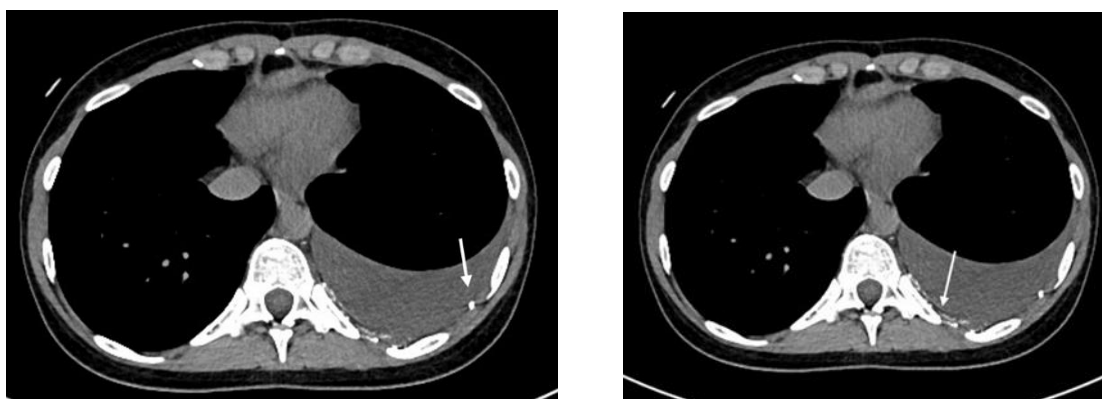
Ob pregledu februarja 2025 je bil zaradi povišane vrednosti D-dimerja opravljen CTA pljučnih arterij, s katerim je bila izključena pljučna embolija, potrjen obsežen plevralni izliv levo (do 1500 ml).

Izvedena je bila terapevtska torakocenteza z evakuacijo celotnega izliva. Že makroskopski videz je bil suspekten za hilozni izliv, kar je bilo potrjeno z dokazom hilomikronov. Citološka analiza je pokazala lipemičen vzorec s prisotnostjo penastih makrofagov. Kljub posegu, se je izliv v nekaj dneh ponovno nabral v podobni količini kot predhodno.

Zaradi nejasne etiologije je bila bolnica obravnavana na več multidisciplinarnih konzilijih. V diferencialni diagnostiki je bila prva diferencialna diagnoza limfangioleiomiomatoza, ki ni bila potrjena. Za izključitev Erdheim–Chesterjeve bolezni je bila opravljena PET/CT preiskava, ki ni pokazala patoloških sprememb. Opravljeno je bilo tudi genetsko testiranje, pri katerem nismo ugotovili odstopanj.

Ker limfografija ni rutinska diagnostična metoda, smo imeli težave z nadaljevanjem diagnostike. Januarja 2026 so interventni radiologi opravili limfografijo, ki je pokazala patološko limfatično žilje v levi dorzalni torakalni steni z drobnim ekstravazatom v plevralni prostor. Po preiskavi je bila ponovno izvedena torakocenteza (evakuiranih 1400 ml izliva). Obstajala je možnost, da bi kontrastno sredstvo lahko povzročilo spontano zaporo limfnega iztekanja, vendar se je hilotoraks v nekaj dneh ponovil. Embolizacija limfnega žilja v prsni steni zaradi zelo tankega patološkega limfatičnega žilja po mnenju interventnega radiologa ni možna.

Bolnica je napotena k torakalnemu kirurgu zaradi ocene možnosti lokalnega zdravljenja, vključno s plevrodezo ali drugimi intervencijskimi tehnikami.



DIAGNOSTIČNI IZZIVI

Patološko limfatično žilje predstavlja izjemno redek vzrok hilotoraksa, zato je njegova prepoznavna zahtevna in pogosto dolgotrajna. Diagnostični pristop ni standardiziran, kar dodatno otežuje obravnavo teh bolnikov. Tudi terapevtske možnosti niso jasno opredeljene in temeljijo predvsem na individualni presoji ter izkušnjah posameznih centrov.

KONČNA DIAGNOZA

Hilozni plevralni izliv zaradi prirojene anomalije limfatičnega žilja.

RAZPRAVA

Patološko limfatično žilje, ki vodi v razvoj hilotoraksa, je redka, praviloma prirojena anomalija, ki je lahko povezana tudi s sistemskimi boleznimi. Diagnostika ostaja zahtevna, zlasti zaradi omejene dostopnosti in standardizacije preiskav. Limfografija velja za preiskavo izbora pri dokazovanju limfatičnih anomalij in mesta iztekanja limfe.

Zdravljenje ni enotno opredeljeno. V določenih primerih lahko že limfografija sama zaradi učinka kontrastnega sredstva privede do spontanega zaprtja iztekanja limfe. Pri obsežnejših malformacijah pride v poštev intervencijsko zdravljenje, kot je embolizacija, ali kirurška oskrba.

KLJUČNE UČNE TOČKE

- Hilozni plevralni izliv je redko klinično stanje.
- Najpogosteje nastane kot posledica maligne bolezni ali po kirurških posegih.
- Ob nepojasneni etiologiji kljub obsežni diagnostiki je treba pomisliti na anomalije limfatičnega žilja.
- Zdravljenje patološkega limfatičnega žilja v prsnem košu ni standardizirano in zahteva individualiziran pristop.

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Žiga Piletič

Oddelek za pnevmologijo, SB Novo mesto

IZVLEČEK

Predstavljam primer 30-letnega gospoda pri katerem smo glede na anamnezo, klinično sliko, slikovne in laboratorijske preiskave ter dinamiko v preiskavah pljučne funkcije postavili diagnozo akutne eozinofilne pljučnice, sprožene z nedavnim začetkom kajenja. Ob prenehanju kajenja je respiracijska insuficienca izzvenela, ob uvedbi metilprednizolona pa je prišlo do normalizacije pljučne funkcije in vrednosti eozinofilcev v periferni krvi ter dobrega regresa sprememb na RTG p.c.. Drugi vzroki periferne eozinofilije so bili izključeni. Na žalost diagnoze nismo mogli potrditi z BAL. Gospoda bomo ambulantno sledili.

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

30-letni bolnik, ki je sicer zdrav, brez pridruženih bolezni, brez jasne družinske obremenjenosti z boleznimi pljuč, je bil nedavno sprejet v našo ustanovo preko urgentne ambulante zaradi dva dni trajajočega slabega počutja, vročine do 38,6 st. C, glavobola in dan trajajočega napredujočega občutka težke sape. Ob tem je kašljal in začel izkašljevati rumenkast izmeček. Ob pregledu je bil febrilen, saturacijo 89 % brez dodanega kisika, nad pljuči so bili slišni inspiratorni poki obojestransko bazalno ter posamezni ekspiratorni piski. V laboratorijskih izvidih so izstopali povišani vnetni pokazatelji (CRP 193, PCT 0,66), v plinski analizi arterijske krvi pa hipoksemična respiracijska insuficienca s pO₂ 7,5 kPa. Na RTG p.c. je dežurni internist opisal bilateralno pljučnico, odvzeli so kužnine in empirično uvedli dvotirno antibiotični terapijo z amoksicilin/klavulansko kislino in azitromicinom, dodatek 4 L kisika preko binazalnega katetra ter bronhodilatator. Že naslednji dan je postal afebrilen, dodatek kisika v vdihanem zraku so tretji dan hospitalizacije ukinili, subjektivno počutje se je pomembno izboljšalo, inspiratorni poki so izzveneli. Odvzete mikrobiološke preiskave so ostale negativne. Pred načrtovanim odpustom so opravili RTG p.c., kjer pa so zgostitve vztrajale, pojavila sta se manjša izliva obojestransko. V konzultaciji s pulmologi je opravil preiskave pljučne funkcije, kjer je bila spirometrija v mejah normale, difuzijska kapaciteta za CO pa je bila znižana na 67 %. Odvzeli smo kri za imunoserološke preiskave, nato je opravil HRCT pljuč. Radiologinja je primerjaje z RTG p.c. opisala, da intersticij ni več zadebeljen, vidne so bile pomnožene bezgavke obojestransko hilarno, v pljučih pa obojestransko predvsem v zgornjih in spodnjih pljučnih režnjih areale mlečnega

stekla ter nekaj do 6 mm velikih cist difuzno, diferencialno diagnostično lahko blag centrilobularni emfizem, sicer pa brez odstopov od normale. Pregledali smo opravljene laboratorijske preiskave kjer smo opazili porast vrednosti eozinofilcev od 320 celic/uL ob sprejemu do 2760 celic/uL. Ob natančnejši anamnezi smo izvedeli, da je gospod zaradi nervoze pred skorajšnjim rojstvom prvega otroka 14 dni pred sprejemom pričel kaditi tobak, pokadil je 1 cigareto dnevno. Posvetovali smo se s torakalnim radiologom, ki je menil, da so spremembe na HRCT lahko skladne z akutno eozinofilno pljučnico. Naknadno je opravil še meritev NO v izdihanem zraku, ki je znašala 28 ppb. Plevralna izliva sta bila majhna in nedostopna varni diagnostični plevralni punkciji, bronhoskopija z BAL ni bila dostopna, zato smo mu uvedli terapijo z metilprednizolonom v odmerku 32 mg dnevno. Po 3 dneh terapije z metilprednizolonom so eozinofilci porasli do 5760 celic/uL, gospod pa je navajal odlično počutje, bil je brez kakršnih koli težav. Prejeli smo tudi izvide odvzetih imunoseroloških preiskav, ki so bile vse negativne, vključno z ANCA. Nadaljeval je z Medrolom v odmerku 32 mg dnevno do 7 dni po odpustu, ko smo ob kontroli beležili porast volumnov v spirometriji, normalizacijo DLCO na 86 % in upad periferne eozinofilije na 160 celic/uL, na RTG p.c. je bil viden dober delen regres intersticijskih zgostitev. V naslednjih 14 dneh smo predvideli ukinitvev metilprednizolona, prišel bo na kontrolni pregled.

KO DIHALNE POTI »GORIJO« BREZ JASNEGA VZROKA - DIAGNOSTIČNI IZZIV

Gal Rojc

Splošna Bolnišnica Izola

UVOD

Diagnostika prizadetosti dihalnih poti lahko predstavlja pomemben diagnostični izziv, zlasti kadar poteka s sistemskimi simptomi in slabim odzivom na empirično zdravljenje. Redke sistemske bolezni lahko posnemajo pogostejša stanja, kot so okužbe ali astma/KOPB, kar vodi v zamik diagnoze in zdravljenja.

OPIS PRIMERA

Anamneza: 60-letna kadilka brez pridruženih bolezni je zbolela mesec dni pred sprejemom z vročino, bolečino v žrelu, kašljem, slabim počutjem in dispnejo. Ambulantno so poskusili z različnimi antibiotiki (amoksicilin/klavulanska kislina, azitromicin), ki niso pomagali. Vmes je bila potrjena okužba s SARS-CoV-2. Ves čas so bili prisotni povišani vnetni parametri (levkocitoza, CRP 150–200). Kasneje se je pojavil generaliziran srbeč makulopapulozni izpuščaj. Navajala je večmesečno hripavost, ki se je poslabšala v zadnjih tednih.

Klinični status: Subfebrilna (37,5 °C), tahipnoična (20/min), tahikardna (110/min), SpO₂ 95%. Žrelo ni pordelo. Nad pljuči ni pokov ali piskov. Srčna akcija redna, brez šumov. Prisoten blag luščeč izpuščaj po ekstenzornih površinah okončin in trupu. Sklepi b.p.

Laboratorijske preiskave: Izstopali so povišani vnetni kazalci: levkocitoza (18,9) z nevtrofilijo, anemija (99), trombocitoza (785), povišan CRP (218) in SR (119), LDH (3,4). PCT je bil nizek. Ledvična in jetrna funkcija sta bili normalni. Ščitnični hormoni, proteinogram, urin so bili brez odstopanj. Tumorski markerji negativni.

Mikrobiološke preiskave (hemokulture 2x, sputum, bris nazofarinksa, Sanford) niso pokazale morebitnega povzročitelja. Sputum na MT je bil mikroskop. negativen.

Imunoserološki izvidi (hep2, antiENA, ANCA, komplement) so bili negativni.

RTG p.c.: znaki za emfizem.

CT prsnega koša: znaki za panlobularni emfizem, zadebeljene bronhialne stene ob kroničnem bronhitisu, slika mlečnega stekla v zgornjih delih pljuč in 7 mm nodul v DZR.

UZ trebuha: cista zgornjega pola ledvice, v ostalem UZ v mejah normale.

UZ srca: normalen ehokardiogram, brez znakov za endokarditis.

Nadaljnji potek diagnostike: Zaradi bolečin v žrelu in hripavosti je opravila konziliarni ORL pregled, kjer bistvenih odstopanj v ORL področju niso videli, le nekoliko nadraženo sluznico.

Kljub antibiotiku je bila še vedno febrilna, CRP povišan na 200-300. Odvzeli smo še preiskavo na Nocardio in serologijo na HBV, HCV in HIV. Pojavila se je akutna respiratorna insuficienca, zato je prejela dodatek kisika in inhalacije bronhodilatatorjev.

Želeli smo opraviti bronhoskopijo, vendar zaradi izrazitega edema glasilk le-te niso bile prehodne za bronhoskop. CT vratu je pokazal edem glasilk, zabrisana parafaringealni in retrofaringealni prostor – najverjetneje v sklopu edema ter zadebeljeno steno larinksa in traheje. Ponovno je opravila ORL pregled, kjer so opisali izrazit edem v področju glasilk in sapnika, ob laringotraheitisu, morebitnega abscesa pa ni bilo videti.

DIAGNOSTIČNI IZZIV

Kljub obsežni obravnavi vzrok vztrajnega sistemskega vnetja in prizadetosti dihalnih poti ni bil pojasnjen. Diferencialno diagnostično so prihajali v poštev infekcijski vzroki, vaskulitisi, sistemske vezivnotkivne bolezni ter malignomi. Dogovorili smo se za PET-CT. Ker se je klinično stanje še naprej nekoliko slabšalo, smo ji empirično uvedli sistemske glukokortikoide.

KONČNA DIAGNOZA

Po nekaj dneh je bila opravljena dodatna diagnostika s PET-CT, ki pa je razkrila izrazito povišano metabolno aktivnost v hrustancih nosu, grla, traheje, bronhijev in kostosternalnih sklepov, skladno z diagnozo relapsni polihondritis. V redno terapijo smo poleg sistemskih kortikosteroidov uvedli še Metotreksat.

RAZPRAVA

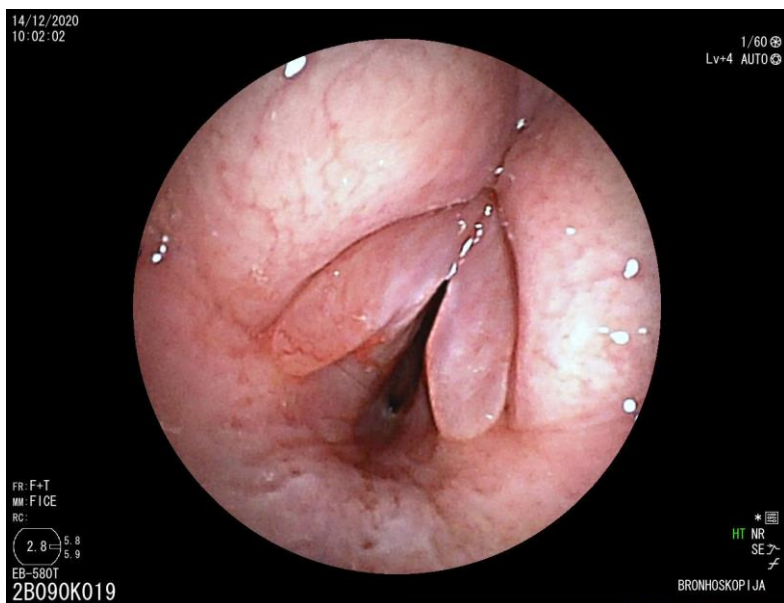
Relapsni polihondritis je redka sistemska vnetna bolezen, ki prizadene hrustančna tkiva, najpogosteje uhlje, nos in dihalne poti. Prizadetost traheobronhialnega drevesa je ena najresnejših manifestacij in lahko vodi v progresivno obstrukcijo dihalnih poti ter respiratorno odpoved.

V predstavljenem primeru je bolezen potekala atipično, z izolirano traheobronhialno prizadetostjo brez klasičnih začetnih znakov (npr. aurikularni hondritis), kar je otežilo zgodnjo prepoznavo. Glavno diagnostično orodje je bil PET-CT, ki je omogočil prikaz prizadetosti hrustančnih struktur.

KLJUČNE UČNE TOČKE

Včasih so lahko vzrok prizadetosti dihalnih poti, zlasti ob prisotnem sistemske vnetju, tudi redke sistemske bolezni.

Relapsni polihondritis lahko poteka brez klasičnih začetnih znakov tudi z izolirano traheobronhialno prizadetostjo.



Slika 1: edem glasilk, viden z bronhoskopom



Slika 2: PET-CT – povišana met. aktivnost v hrustancih

EOZINOFILNI PLEVRALNI IZLIV: OKUŽBA, MALIGNOM ALI KAJ DRUGEGA?

Tiva Nemanič, Katja Adamič

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Eozinofilni plevralni izliv je definiran kot izliv, v katerem eozinofilci predstavljajo ≥ 10 % levkocitov, in se pojavlja pri približno 10 % eksudativnih plevralnih izlivov. Najpogosteje je povezan z malignimi boleznimi, okužbami ali prisotnostjo zraka oziroma krvi v plevralnem prostoru, vendar v približno četrtini primerov ostane etiologija nepojasnjena.

OPIS PRIMERA

69-letna bolnica z arterijsko hipertenzijo in novoodkritim mielodisplastičnim sindromom (MDS) je bila sprejeta zaradi levostranskega plevralnega izliva s plevritično bolečino, dispnejo in kašljem. Dva meseca pred tem je bila hospitalizirana zaradi vročine, anemije in infiltrata na rentgenski sliki prsnega koša. Ob ponovitvi težav je CTA izključil pljučno embolijo, pokazal pa difuzen infiltrat in minimalen plevralni izliv levo. Obakrat je bila zdravljena z antibiotikom z amoksicilin/klavulansko kislino ob le blago povišanih vnetnih parametroh.

Ob sprejemu so laboratorijski izvidi pokazali levkocitozo ($15,5 \times 10^9/L$), anemijo (Hb 79 g/L) in povišan CRP (63 mg/L). V diferencialni krvni sliki smo beležili blaste, eozinofilci so bili $0,62 \times 10^9/L$ (4.0%). Ob sprejemu smo opravili diagnostično plevralno punkcijo, s katero smo potrdili da gre za eksudat, z visokimi vrednostmi LDH (18.40 ukat/L) in pH 7.32. Citološki izvid je govoril v prid eozinofilnem plevralnem izlivu. Imunoserološke preiskave, preiskave na parazite in ANCA so bile negativne. Ob porastu vnetnih parametrov, febrilnem stanju in izrazitem septiranju izliva, smo sprva uvedli antibiotično terapijo z amoksicilin/klavulansko kislino, nato je bila potrebna torakalna drenaža ter VATS toaleta. Histološko je bil potrjen nespecifičen plevritis. Transbronhialna biopsija opravljena med bronhoskopijo je pokazala znake akutne okvare pljuč oz. eksudativno pljučnico v začetni fazi organizacije. Tekom hospitalizacije so bile odvzete števline kužnine, iz izpirka in transbronhialne biopsije je porastel *Streptococcus parasanguinis*. Po omenjenih ukrepih so vnetni parametri upadli, klinično stanje se je izboljšalo. 21. dan antibiotične terapije je zopet prišlo do poraščanja CRP in levkocitov, ob negativnem prokalcitoninu, febrilnega stanja, plevritične bolečine po desni strani in

manjšega perikardialnega izliva. Antibiotična terapija je bila zamenjana za piperacilin/tazobaktam, ob čemer ni prišlo do izboljšanja stanja. Opravili smo izpraznilno plevralno punkcijo desno, s katero smo izključili okužbo ter potrdili mešanocelični eksudat.

DIAGNOSTIČNI IZZIV

Začetno je bil izliv obravnavan kot parapnevmonični, vendar zaradi ponavljanja težav, odsotnosti jasnega infekcijskega vzroka in slabega odziva na antibiotike to ni pojasnilo klinične slike. Diferencialno diagnostično je bilo potrebno izključiti malignom, okužbo, pljučno embolijo in sistemske bolezni veziva.

KONČNA DIAGNOZA

Avtoinflamatorni poliserozitis v sklopu mielodisplastičnega sindroma.

RAZPRAVA

V našem primeru se je eozinofilni plevritis razvil pri bolnici z MDS, ki je bil po izključitvi infekcijskih in drugih sekundarnih vzrokov interpretiran kot posledica avtoinflamatornega odziva. MDS je lahko poleg klonalne hematopoetske motnje povezan tudi z disregulacijo prirojene imunosti in pojavom sistemskih vnetnih manifestacij, ki posnemajo avtoimunske ali avtoinflamatorne bolezni.

KLJUČNE UČNE TOČKE

- Eozinofilni plevralni izliv ima širok diferencialni spekter in ne izključuje malignoma.
- MDS je lahko povezan z avtoinflamatornimi manifestacijami, vključno s poliserozitisom.

SINDROM PLATIPNEJE-ORTODEOKSIJE

Alja Majcenovič, Lucija Gabršček Parežnik, Katja Triller Kosaber

Splošna bolnišnica Celje

UVOD

Hipoksemična respiratorna insuficienca pomeni zmanjšanje zmožnosti oksigenacije tkiv, z znižanim PaO₂ (< 10,7kPa) in normalnim oz. znižanim PaCO₂ (1). Obstaja več pogostejših vzrokov kot npr. okužbe dihal, pljučni tromboembolizmi, obstrukcija dihalnih poti itd., ter drugi redkejši vzroki.

Sindrom platipneja-ortodeoksija je redko stanje pozicijske dispneje in hipoksemije, pri katerem se simptomi pojavijo v pokončnem položaju in izzvenijo v ležečem (2).

ANAMNEZA

64-letni bolnik je pripeljan v urgentni center z reševalnim vozilom zaradi stanja po izgubi zavesti in nizke saturacije krvi s kisikom (SpO₂ 78%). Anamneza z gospodom zaradi stanja po ishemični možganski kapi in pridruženi motorični afaziji ni mogoča. Pridobljeni podatki: Tekom rehabilitacije v Termah Dobrna je na sprehodu (sede v invalidskem vozičku) nenadoma prebledel, se prepotil, za 1 minuto izgubil zavest. Prva izmerjena SpO₂ 80%, na 15L/min po BNK SpO₂ 90%. Stanje se po 10 min ponovi, novih nevroloških izpadov niso zaznavali, ni deloval bolečinsko prizadet ali dispnoičen, brez znakov okužbe.

Pridružene bolezni: po ishemični možganski kapi leve a.cerebri media (avg.2023) in neuspešno trombolizo, nejasne etiologije, z desnostransko plegijo in motorično afazijo, arterijsko hipertenzijo, hiperlipidemijo.

Redna terapija: nadroparin 0,6ml zv. s.c., pantoprazol 40mg zj., rosuvastatin 20mg zv., acetilsalicilna kislina 100mg op., perindopril/indapamid 4/1,5mg zj., depagliflozin 10mg zj., natrijev metamizolat in kvetiapin pp.

Brez znanih alergij. Nekadilec.

KLINIČNI STATUS

VF: RR 130/84 mmHg, pulz 72/min, SpO₂ (OHIO) 99%, TT 35,4°C.

Neprizadet, afazičen, anikteričen, acianotičen, evpnoičen. Koža hladna in potna.

V ostalem brez posebnosti.

EKG: sinusni ritem s frekvenco 77/min, leva srčna os, desnokračni blok (že znan), 1xSVES, QTc 458ms.

LABORATORIJSKE IN SLIKOVNE PREISKAVE

Lab: RKS, DKS, elektroliti, dušični retenti, hepatogram, ščitnični hormoni, kortizol, ACTH bp.

CRP 7.6 mg/L, kontrolni 21.7 mg/L (po 5. dneh),

TnT 21 ng/L, kontrolni 18 ng/L (naslednji dan),

D-dimer 628 µg/L FEU

PAAK (10 l/min), IPP: pH 7.4, pO₂ 8.4 kPa, pCO₂ 4.6 kPa, HCO₃⁻ 22.3 mmol/L

PAAK (4 l/min), leže: pH 7.45, pO₂ 8.3 kPa, pCO₂ 4.8 kPa, HCO₃⁻ 25.6 mmol/L

PAAK (4 l/min), sede: pH 7.48, pO₂ 5.1 kPa, pCO₂ 4.1 kPa, HCO₃⁻ 24.6 mmol/L

RTG p.c.: bp.

CTA pljučnih arterij: paretična desna hemidiafragma, zmanjšan volumen pljuč, izključena PE.

V-P SPECT scintigrafija pljuč: brez znakov PE.

CT glave: vidno stanje po ishemiji, brez novih krvavitev, ishemije, pomika možganovine.

UZ abdomna: povečana, steatotična jetra.

UZ ven spodnji okončin: brez znakov tromboze.

UZ srca (transtorakalni): normalno velik LP z ohranjenim iztisnim deležem, normalni polnilni tlak, zaklopke funkcijsko in morfološko normalne.

UZ srca (transezofagealni): brez trombotičnih mas v LA in avrikuli, večji ASD, tipa sekundum.

Potek diagnostike

Z dodatno diagnostiko so bili kot vzroki respiracijske insuficience izključeni okužba, anemija, pljučni trombembolizmi, bronhialne impakcije, druga pljučna obolenja, hepatopulmonalni sindrom. Nevrolog je s pregledom in EEG izključil epilepsijo. Opravljena je bila poligrafija, ki je pokazala zmerno obstruktivno spalno apnejo, vendar ni pojasnila dnevne kronične hipoksemije. Ta je bila delno posledica pareze prepone, delno sarkopenije. V PAAK smo ugotavljali diskrepanco med meritvami sede in leže, ki je govorila v prid ortodeoksiji. Zaradi normalnega UZ srca, so kardiologi svetovali še TEE, s katerim smo potrdili ASD tipa sekundum.

DIAGNOSTIČNI IZZIV

Nestandardni vzrok hipoksemije, vzrok izgube zavesti.

KONČNA DIAGNOZA

ASD

Sindrom platipneje-ortodeoksije

RAZPRAVA

Gre za zelo redek primer sindroma platipneje-ortodeoksije, prevalenca katerega je trenutno neznan (<1/100.000), med temi je le 12% posledica ASD. Na njegovo možnost potrebno pomisliti ob nepojasnjenih trombemboličnih dogodkih, vztrajajoči hipoksemični respiracijski insuficienci in ortodeoksiji, ob izključenih standardnih vzrokih.

Izguba zavesti in potenje z nenadno nastalo hipoksemijo bi lahko bila posledica akutnega tranzitornega trombemboličnega dogodka v koronarnih arterijah in prehodne motnje ritma. Za koronarografijo se kardiologi ob EKG brez novonastalih sprememb in mejno povišanem troponinu niso odločili. Kronična respiratorna insuficienca pa je posledica sindroma platipneje-ortodeoksije, zaradi katere je bil odpuščen z TZKD 3L/min po BNK.

V času, ko je čakal na rekonstrukcijo ASD, je bil gospod ponovno hospitaliziran zaradi stanja po sinkopi, dokazana je bila obojestranska pljučna embolija z visokim tveganjem ter tromboza poplitealne vene desno. Prejel je trombolizo, odpuščen je bil z nizkomolekularnim heparinom.

KLJUČNE UČNE TOČKE

- Pomisliti na manj verjetne vzroke akutne in kronične hipoksemije, pomisliti na ortodeoksijo
- Sodelovanje različnih strok

LITERATURA

1. Kaynar A. M., Sharma S. Respiratory Failure. Medscape. Junij 2024. Dostopno na: <https://emedicine.medscape.com/article/167981-overview> (april 2026).
2. Henkin S., Negrotto S., Pollak M. P., Cullen M. W., O'Coilain D. F., Wright R. S. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome: Diagnostic Challenge and the Importance of Heightened Clinical Suspicion. Tex Heart Inst J. 2015 Oct 1;42(5):498–501. Dostopno na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4591898/> (april 2026).

PLJUČNA PRIZADETOST PRI Z IGG4 POVEZANI BOLEZNI

Tanja Černe¹, Katja Adamič²

¹Splošna bolnišnica Izola,

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Z IgG4 povezana bolezen je redka, sistemska fibroinflamatorna bolezen, ki lahko prizadene več organskih sistemov in pogosto posnema maligne ali druge avtoimunske procese. Klinični problem predstavlja predvsem njena heterogena predstavitev in zahtevna diferencialna diagnostika, zlasti kadar se bolezen kaže s pljučnimi infiltrati in sistemskimi spremembami, ki vzbujajo sum na malignom.

OPIS PRIMERA

54-letni moški, dolgoletni kadilec z luskavico in hiperlipidemijo, je navajal pol leta trajajoč suh kašelj in občasno hripavost, zadnji mesec pa še nočno potenje in splošno slabo počutje. Več let je opazal nespremenjeno nebolečo ingvinalno zatrdlino desno.

Rentgensko slikanje prsnega koša je pokazalo obojestransko zasenčenje, CT prsnega koša pa zadebelitev bronhov (izraziteje desno zgoraj), interlobularnih sept, spremembe sumljive za limfangitično karcinomatozo levo ter mediastinalno limfadenopatijo, plevralno zadebelitev in manjši izliv. CT trebuha je razkril difuzno zadebeljen pankreas, številne povečane bezgavke, spremembe v jetrih ter 5 cm veliko ingvinalno formacijo desno.

Ob sumu na limfangiokarcinomatozo pljuč s primarnim tumorjem pankreasa je bil bolnik urgentno obravnavan. Tumorski markerji (vključno CA 19-9) so bili negativni, jetrni testi blago patološki, pljučna funkcija normalna. Endoskopski ultrazvok je pokazal difuzno spremenjen pankreas brez jasnih fokalnih lezij, diferencialno diagnostično med karcinomom in avtoimunim pankreatitisom.

Histološka analiza ingvinalne bezgavke je pokazala granulomski panikulitis. Multidisciplinarni konzilij je glede na negativne tumorske markerje in slikovne značilnosti ocenil nizko verjetnost malignoma ter izpostavil možnost IgG4 povezane bolezni ali nizkomalignega limfoma. CT-vodena biopsija pljučnega infiltrata je pokazala kronični vnetno-brazgotinski proces z granulomskim vnetjem. PET/CT je potrdil metabolno aktivnost v pankreasu in ingvinalno.

Med nadaljnjo obravnavo so ob bolečinah v trebuhu ugotovili znake avtoimunega pankreatitisa in sklerozantnega holangitisa ter povišane vrednosti IgG4, ob histološko prisotnih IgG4 plazmatkah.

Ob visoki verjetnosti IgG4 povezane bolezni so uvedli zdravljenje z metilprednizolonom, na katerega je bolnik hitro in izrazito klinično ter laboratorijsko odgovoril. Zaradi novoodkrite sladkorne bolezni je bila uvedena diabetološka obravnava. Po potrditvi multiorganske prizadetosti (pankreas, žolčevodi, pljuča, bezgavke) in dobrega odziva na kortikosteroide je bilo uvedeno še zdravljenje z rituksimabom.

DIAGNOSTIČNI IZZIV

Glavni diagnostični izziv je bil razlikovati med malignim procesom (zlasti pankreatični karcinom z limfangitično razsejanostjo) in sistemsko avtoimunsko boleznijo. Nespecifične slikovne spremembe, limfadenopatija in sistemski simptomi so močno posnemali maligno bolezen, medtem ko histološki izvidi niso bili dokončno diagnostični.

KONČNA DIAGNOZA

Z IgG4 povezana bolezen z multiorgansko prizadetostjo (avtoimuni pankreatitis tip I, sklerozantni holangitis, pljučna prizadetost, limfadenopatija).

Razprava

Primer ponazarja tipično diagnostično dilemo pri IgG4 povezani bolezni, ki lahko klinično in radiološko posnema malignom. Ključni elementi za diagnozo so bili:

- multiorganska prizadetost
- povišani IgG4
- značilne slikovne spremembe
- dober terapevtski odgovor na kortikosteroide

Diferencialna diagnostika vključuje predvsem malignome (pankreas, limfomi), druge avtoimunske bolezni in okužbe. Posebnost primera je bila izrazita pljučna prizadetost ter začetni sum na karcinom, kar je podaljšalo diagnostični proces. Pomembno je poudariti, da histološki dokaz ni vedno dokončen, zato je diagnoza pogosto rezultat kombinacije kliničnih, laboratorijskih in slikovnih podatkov.

KLJUČNE UČNE TOČKE

- IgG4 povezana bolezen lahko posnema maligno bolezen in vodi v napačno začetno diagnozo.
- Multiorganska prizadetost poveča verjetnost IgG4 bolezni.
- Povišan IgG4 sam po sebi ni diagnostičen – potreben je celosten pristop.
- Histološki izvidi so lahko nespecifični, zlasti v bezgavkah in pljučih.
- Hiter in dober odgovor na sistemske kortikosteroide je pomemben diagnostični in terapevtski pokazatelj.
- Zgodnja diagnoza je ključna, saj je vnetna faza reverzibilna, fibrotična pa ne.



<p>Napredovali PCKK¹</p> 	<p>Napredovali BCK¹</p> 	<p>Napredovali NDPR¹</p> 	<p>Napredovali RMV¹</p> 
---	--	---	--

LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPCK).

Kakovostna in količinska sestava: En milliliter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba. Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov: (1) z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCKK ali InPCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje. Zdravilo LIBTAYO je indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s PCKK z visokim tveganjem ponovitve po operaciji in obsevanju; (2) z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (InBCK ali mBCK), pri katerih je bolezen napredovala kljub uporabi zaviralca signalne poti Hedgehog (HHI) ali ga ne prenašajo; (3) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), za prvo linijo zdravljenja, katerih tumorji izražajo PD-L1 (v $\geq 50\%$ tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC; (4) s ponovljenim ali metastatskim rakom materničnega vratu in napredovanjem bolezni med kemoterapijo na osnovi platine ali po njej. Zdravilo LIBTAYO je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z NSCLC, katerih tumorji izražajo PD-L1 (v $\geq 1\%$ tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka. Bolnike z NSCLC je treba oceniti glede zdravljenja na podlagi validiranega testa izražanja PD-L1 v tumorju. **Odmerjanje:** Lokalno napredovali ali metastatski PCKK, NSCLC, BCK in ponavljajoči ali metastatski rak materničnega vratu: Priporočeni odmerki cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30-minutni intravenski infuziji. Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Adjuvantno zdravljenje PCKK z visokim tveganjem:** Priporočeni odmerki cemiplimaba v obliki 30–minutne intravenske infuzije je: 350 mg vsake 3 tedne, čemur sledi 700 mg vsake 6 tednov, ali 350 mg na 3 tedne. Zdravljenje se lahko nadaljuje do ponovitve bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali do 48 tednov skupnega zdravljenja. **Prilagoditve odmerka:** Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitve odmerka ali prenehanje uporabe. Priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov in podrobne smernice za obvladovanje imunske pogojenosti neželenih učinkov so opisane v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Kartica za bolnika:** Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo LIBTAYO, morajo dobro poznati izobraževalna gradiva in morajo bolnike seznaniti s kartico za bolnika ter jim pojasniti, kaj naj storijo, če se jim pojavi kateri od simptomov kakšnega imunske pogojenega neželenega učinka ali z infundiranjem povezanih reakcij. Zdravnik bo vsakemu bolniku izročil kartico za bolnika. **Posebne populacije: Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Starejše osebe:** Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Izpostavljenost cemiplimabu je v vseh starostnih skupinah podobna. **Okvara ledvic:** Bolnikom z okvaro ledvic odmerka zdravila LIBTAYO ni treba prilagoditi. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo LIBTAYO ni raziskano. **Način uporabe:** Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v obliki 30 minutne intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, nepirogen filter, ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov). Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Sledljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Imunske pogojenosti neželeni učinki:** Med uporabo cemiplimaba so opažali hude imunske pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom, ki lahko prizadenejo kateri koli organski sistem. Za obvladovanje imunske pogojenosti neželenih učinkov je treba prilagoditi odmerki cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortikosteroide. V primeru suma na imunske pogojene neželene učinke je treba bolnike oceniti, da bi potrdili imunske pogojene neželene učinke in izključili druge možne vzroke, vključno z okužbo. Odvisno od resnosti neželenega učinka je treba uporabo cemiplimaba začasno prekiniti ali za stalno prenehati. Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo (AIB) podatki iz opazovalnih študij kažejo, da se lahko tveganje za imunske pogojene neželene učinke po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk poveča v primerjavi s tveganjem pri bolnikih brez že obstoječe AIB. Poleg tega so bili izbruhli osnovne AIB pogosti, vendar pa so bili večinoma blagi in obvladljivi. **Za podrobne opise imunske pogojenosti neželenih učinkov glejte navedeno poglavje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Z infundiranjem povezane reakcije:** Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij in jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi. Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije: Bolniki z aktivnimi okužbami, imunske oslabele bolniki, bolniki z avtoimunskimi boleznimi v anamnezi, bolniki s statusom zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ali bolniki z intersticijsko pljučno boleznijo v anamnezi niso bili vključeni. **Pomožne snovi:** Ena 7-ml viala vsebuje 105 mg L-prolina in 14 mg polisorbitata 80. L-prolin je lahko škodljiv za bolnike s hiperprolinaemijo tipa I ali tipa II. To zdravilo vsebuje polisorbitat 80, ki lahko povzroči alergijske reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** S cemiplimabom niso izvedli farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati – razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno) – ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost cemiplimaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s cemiplimabom za zdravljenje imunske pogojenosti neželenih učinkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje: Ženske v rodni dobi:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Podatkov o uporabi cemiplimaba pri nosečnicah ni. Cemiplimab je IgG4 in obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod. Cemiplimaba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če klinična korist odtehta možno tveganje. **Dojenje:** Ni znano, ali se cemiplimab izloča v materino mleko. Znano je, da se protitelesa (tudi IgG4) pri človeku izločajo v materino mleko; tveganje za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Če se ženska odloči za zdravljenje s cemiplimabom, ji je treba svetovati, da med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojiti. **Plodnost:** Kliničnih podatkov o možnih učinkih cemiplimaba na plodnost ni. **Neželeni učinki: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v monoterapiji:** Zelo pogosti ($\geq 1/10$): okužba zgornjih dihal, anemija, zmanjšan apetit, kašelj, navzea, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, izpuščaji, srbenje, mišično-skeletna bolečina, utrujenost. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): okužba sečil, z infundiranjem povezana reakcija, hipotiroidizem, hipertiroidizem, glavobol, periferna nevropatija, hipertenzija, dispneja, pnevmonitis, bruhanje, kolitis, stomatitis, hepatitis, aktinčna keratoza, nefritis, piroksija, edem, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, zvišana alkalna fosfatasa v krvi, zvišan kreatinin v krvi. Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): trombotična, trombocitopenija, s jgrogrenov sindrom, tiroiditis, hipofizitis, nadledvena insuficienca, miokarditis, perikarditis, gastritis, pankreatitis, artritis, miozitis, šibkost mišic, revmatična polimialgija, zvišana tiroidee stimulirajoči hormon v krvi, zvišana transaminaza, zvišan bilirubin v krvi. Redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): sladkorna bolezen tipa 1, meningitis, encefalitis, miastenija gravis, paraneoplastični encefalomielit, kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija, keratitis, uveitis, znišan tiroidee stimulirajoči hormon v krvi. Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hemofagocitna limfohistiocitoza, zavrnitev presajenega parenhimskega organa, neinfekcijski cistitis. **Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo:** Zelo pogosti ($\geq 1/10$): anemija, netropenija, trombocitopenija, periferna nevropatija, zmanjšan apetit, hiperglikemija, hypoalbuminemija, dispneja, navzea, driska, zaprtje, bruhanje, nespečnost, izpuščaji, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, zmanjšanje telesne mase. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipotiroidizem, hipertiroidizem, pnevmonitis, kolitis, srbenje, artritis, nefritis, zvišana alkalna fosfatasa v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišan tiroidee stimulirajoči hormon v krvi, zvišan bilirubin v krvi, znišan tiroidee stimulirajoči hormon v krvi. Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): z infundiranjem povezana reakcija, tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1, zvišana gama-glutamilttransferaza. H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irsko. **Številka(-e) dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/19/1376/001 **Datum zadnje revizije besedila:** november 2025 Za dodatne informacije o zdravilu, se lahko obrnete na Medison Pharma d.o.o., Letališka cesta 29A, Ljubljana.

Poročanje o neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Nacionalni center za farmakovigilanco (h-farmakovigilanca@jazmp.si).

PCKK = ploščatocelični karcinom kože; BCK = bazalnocelični karcinom kože; NDPR = nedrobnocelični pljučni rak; RMV = rak materničnega vratu
Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Libtayo, datum zadnje revizije besedila, november 2025.

4

Najpogostejše respiratorne alergije

ALK SLIT – Tablete¹⁻⁴



ACARIZAX®

12 SQ-HDM podjezični liofiliziran alergenski izvleček iz pršic hišnega prahu.

Edina SLIT-tableta, odobrena za zdravljenje alergijskega rinitisa, od starosti 5 let naprej, za alergijski rinitis, ki ga povzročajo pršice hišnega prahu.¹

ITULAZAX®

12 SQ-Bet podjezični liofilizat, izvleček alergenov iz peloda bele breze (*Betula verrucosa*).

Edina SLIT-tableta, odobrena za zdravljenje alergijskega rinitisa, ki ga povzroča pelod dreves.*²

GRAZAX®

75 000 SQ-T podjezični liofilizat, izvleček alergenov travnega peloda (*Phleum pratense*).

Edina SLIT-tableta z učinkom, ki spreminja potek bolezni, odobrena za zdravljenje alergijskega rinitisa, ki ga povzroča travni pelod.³

RAGWIZAX®

12 SQ-Amb podjezični liofilizat, izvleček alergenov iz peloda ambrozije (*Ambrosia artemisiifolia*).

Edina SLIT-tableta, odobrena za zdravljenje alergijskega rinitisa, ki ga povzroča pelod ambrozije.⁴



Hitro topna podjezična tableta.¹⁻⁵



Odmerjanje: 1x dnevno¹⁻⁴, brez povečanja odmerka.¹⁻⁴



Brez posebnih zahtev za shranjevanje.¹⁻⁵



Zdravljenje v domačem okolju.¹⁻⁵



Zdravljenje, ki temelji na trdnih znanstvenih dokazih.⁹

SLIT – sublingvalna imunoterapija

*Drevesne vrste, homologne z brezo: *Betula verrucosa* (breza), *Alnus glutinosa* (jelša), *Carpinus betulus* (gaber), *Corylus avellana* (leska), *Quercus alba* (hrast) in *Fagus sylvatica* (bukev). ** Da bi se bolnik in zdravnik lahko pogovorila o vseh neželenih učinkih in možnih reakcijah, je potrebno prvi peroralni liofilizat vzeti pod zdravniškim nadzorom (20–30 minut).

Reference:
1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ACARIZAX®. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ITULAZAX®. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila GRAZAX®. 4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila RAGWIZAX®. 5. Damm K, et al. Health Econ Rev. 2016; 6 (32):1–9. 6. Tankersley M et al. Patient preference adherence 2021; 15: 2539. 7. Bøgelund M et al. Clin Transl Allergy 2022; 12: e1218. 8. EMA Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population (EMA/CHMP/PEG/194810/2005). 9. ALK 2021 annual report. Available at: <http://ir.alknet/static-files/6b8723aa-7808-4859-a310-a3da89f67f1c>. Last accessed November 2022



Skupaj premagajmo alergije
ALK SLIT – tablete

ALK

ALK Slovakia s.r.o.

Tomášiková 64, 83104 Bratislava, tel.: +421 2 54 65 0371, e-mail: infoSl@alk.net
Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Informacije o režimu predpisovanja in povzetek glavnih značilnosti zdravil dobite pri predstavniku podjetja ALK. Datum priprave informacije: April 2026 | SI-TBL-2600006

Povzetek glavnih značilnosti zdravil



Ciljajte višje!

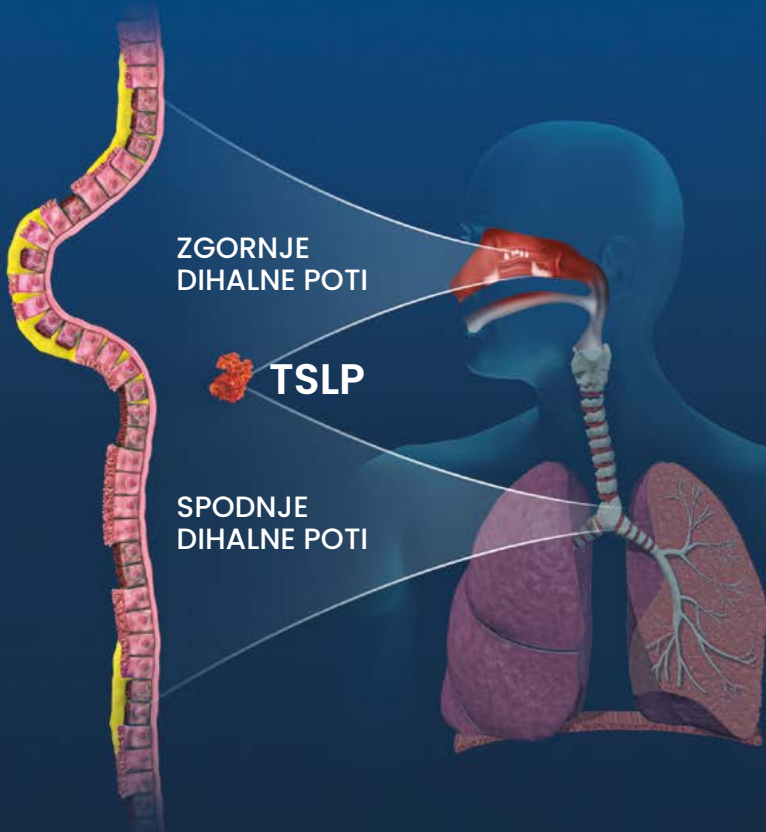
ZDRAVILO TEZSPIRE ZMANJŠA EPITELJSKO POVZROČENO VNETHJE Z BLOKIRANJEM DELOVANJA TSLP¹⁻³

HUD KRSzNP*

Na novo opredeljuje nadzor nad boleznijo¹

HUDA ASTMA

Ščiti bolnike pred ključnimi sprožilci⁴



*KRSzNP: Kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi, TSLP: timični stromalni lipoprotein

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Tezpire 210 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

▼ Tezpire 210 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

SESTAVA: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 210 mg tezepelumaba v 1,91 ml raztopine (110 mg/ml). En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 210 mg tezepelumaba v 1,91 ml raztopine (110 mg/ml). Tezepelumab je človeško monoklonsko protitelesko, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO Chinese hamster ovary) s tehnologijo rekombinantne DNK. **INDIKACIJE:** Astma: Zdravilo Tezpire je indicirano kot dodatno vzdrževalno zdravljenje za odrasle in mladostnike, stare 12 let ali več, s hudo astmo, ki ni ustrezno urejena kljub velikemu odmerku inhalacijskih kortikosteroidov in še enemu zdravilu za vzdrževalno zdravljenje. **Kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi (KRSzNP):** Zdravilo Tezpire je skupaj z intranazalnimi kortikosteroidi indicirano kot dodatno zdravljenje za odrasle bolnike s hudim KRSzNP, pri katerih sistemski kortikosteroidi in/ali operacija ne zagotovita ustreznega nadzora bolezni. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem stanj, za katere je indicirano zdravljenje Tezpire. Zdravilo Tezpire je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje. Glede na stopnjo urejenosti bolezni je treba pri bolniku odločitev o nadaljevanju zdravljenja pretehtati vsaj enkrat na leto. **Astma: Odrasli in mladostniki (stari 12 let ali več):** Priporočeni odmerek je 210 mg tezepelumaba, injiciranega s subkutano injekcijo na 4 tedne. **KRSzNP:** Priporočeni odmerek za odrasle bolnike je 210 mg tezepelumaba, injiciranega s subkutano injekcijo na 4 tedne. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi. Varnost in učinkovitost zdravila Tezpire pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravilo Tezpire se injicira subkutano. Bolnik si lahko zdravilo injicira sam ali mu ga injicira skrbnik, potem ko opravi ustreznega usposabljanje glede izvajanja subkutane injiciranja. Zdravilo Tezpire je treba injicirati v stegno ali trebuh, razen v predel 5 cm okoli popka. Če injekcijo da zdravstveni delavec ali skrbnik, lahko injicira tudi v zgornji rok.

KONTRAINDIKACIJE: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILA IN PREDVARNOSTNI UKREPI:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Zdravilo Tezpire se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme. Nenadno prenehanje uporabe kortikosteroidov po uvedbi zdravljenja s tem zdravilom ni priporočljivo. Če zmanjšanje odmerkov kortikosteroida pride v poštev, ga je treba izvesti postopno in mora potekati pod nadzorom zdravnika. **Preobčutljivostne reakcije:** Po uporabi tezepelumaba se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksija, izpuščaj). Te reakcije se lahko pojavijo v nekaj urah po uporabi, v nekaterih primerih pa lahko tudi pozneje (tj. v nekaj dneh). Anamneza anafilaksije, nepovezane s tezepelumabom, je lahko dejavnik tveganja za anafilaksijo po uporabi zdravila Tezpire. V skladu s klinično prakso je treba bolnike spremljati ustrezen čas po injiciranju zdravila Tezpire. V primeru resne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksije) je treba z uporabo tezepelumaba nemudoma prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje, ki je klinično indicirano. **Resne okužbe:** Blokiranje timičnega stromalnega limfopoetina (TSLP – thymic stromal lymphopoietin) lahko teoretično poveča tveganje za resne okužbe. V s placebom kontroliranih študijah pri tezepelumabu niso opazili povečanega števila resnih okužb. Bolnike, ki imajo obstoječe resne okužbe, je treba pred uvedbo zdravljenja s tezepelumabom ustrezno zdraviti. Če se bolniku med zdravljenjem s tezepelumabom razvije resna okužba, je treba zdravljenje s tezepelumabom prenehati, dokler resna okužba ni ozdravljena. **Resni srčni neželeni učinki:** V dolgoročni klinični študiji so pri bolnikih, zdravljenih s tezepelumabom, ugotovili številno neravnovesje resnih srčnih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Vročne povezanosti med tezepelumabom in temi učinki niso ugotovili, prav tako ni bila identificirana populacija bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za te učinke. **Parazitske okužbe (okužbe s helminti):** TSLP lahko sodeluje v imunološkem odzivu na nekatere okužbe s helminti. V klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki, ki so imeli znano okužbo s helminti. Bolnike, ki imajo obstoječe okužbe s helminti, je treba pred uvedbo tezepelumaba zdraviti. Če se bolniku okuži med zdravljenjem s tem zdravilom in se ne odzove na zdravljenje z antihelmintiki, je treba zdravljenje s tezepelumabom prekiniti, dokler okužba ni ozdravljena.

MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI: Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pri bolnikih, ki prejema tezepelumab, se je treba izogibati uporabi živih oslabiljenih cepiv. Randomizirana, dvojno slepa študija vzporednih skupin, ki je zajela 70 bolnikov z zmerno do hudo astmo, starih od 12 do 21 let, ni pokazala, da bi zdravljenje z tezepelumabom vplivalo na odzive humoralnih protiteles, ki jih povzročijo cepljenje s sezonskim štirivalentnim cepivom proti gripi. Klinično pomembnega vpliva tezepelumaba na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil za astmo ni pričakovati. Pogosto sočasno uporabljana zdravila za astmo (vključno z antagonisti levkotrienskih receptorjev, teofilinom/aminofilinom in peroralnimi kortikosteroidi) na podlagi populacijske farmakokinetične analize na očistek tezepelumaba niso imela vpliva. **NEŽELENI UČINKI:** Med zdravljenjem astme sta najpogostejša poročana neželena učinka artralgijska (3,8 %) in faringitis (4,1 %), med zdravljenjem KRSzNP pa faringitis (5,4 %). **Pogosti neželeni učinki:** Faringitis (opredeljen z naslednjimi združenimi prednostnimi izrazi: faringitis, bakterijski faringitis, streptokokni faringitis in virusni faringitis), izpuščaj (opredeljen z naslednjimi združenimi prednostnimi izrazi: izpuščaj, pruritični izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulo-papulozni izpuščaj, makularni izpuščaj), artralgijska in reakcija na mestu injiciranja. **Reakcije na mestu injiciranja:** V združenih podatkih o varnosti iz študij PATHWAY in NAVIGATOR so se reakcije na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja ali bolečina na mestu injiciranja) pojavile pri 3,8 % bolnikov, zdravljenih z 210 mg tezepelumaba subkutano na 4 tedne. **POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE:** Shranjujte v hladilniku (2-8 °C). Za shranjevanje po odvzemu iz hladilnika glejte poglavje 6.3. Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte. Ne stresajte. Ne izpostavljajte vročini. **VRSTA OVOJNINE IN VSEBINA:** Napolnjena injekcijska brizga: 1,91 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi iz silikoniziranega stekla tipa I v kompletu z iglo 27 G ½ palca (12,7 mm) iz nerjavnega jekla s posebno tanko steno, s togim pokrovčkom igle in brombutilnim, batnim zamaškom. Napolnjena injekcijska brizga je opremljena s ščitnikom igle in podaljšanim držalom za prste. Pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo. Skupno pakiranje, ki vsebuje 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge. **Napolnjen injekcijski peresnik:** 1,91 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi iz silikoniziranega stekla tipa I v kompletu z iglo 27 G ½ palca (12,7 mm) iz nerjavnega jekla s posebno tanko steno, s pokrovčkom igle in batnim zamaškom. Napolnjen injekcijski peresnik je sestavljen iz napolnjene injekcijske brizge in ročnega, mehanskega (vzmetnega) pripomočka za injiciranje. Pakiranje vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik. Skupno pakiranje, ki vsebuje 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike.

NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA: Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: oktober 2025 (SI-3402) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Švedska

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tezpire. EMA. Dostopno na: <https://az.box.com/s/0fwbf6gl4oqf2u3i17ywlotsfu8ydh4m>. Zadnji dostop: 15.1.2026 2. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir Res.* 2020;21(1):268. 3. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(8):777-792. 4. Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, et al. Efficacy of tezepelumab in severe, uncontrolled asthma: pooled analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(1):13-24

GLOBALNO VDIH^{1,2,+}

SAMO
1

DNEVNO^{1,2,+}

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

RELVAR
ELLIPTA

Dajte svojim
bolnikom več...

V
KOPB^{1,++}
ASTMI^{2,+++}



IGK
(flutikazonfuroat 92/184 µg)^{1,2}

LABA
(vilanterol trifrenatol 22 µg)^{1,2}

Zdravilo RELVAR ELLIPTA 92/22 µg je indicirano za simptomatsko zdravljenje odraslih s KOPB, ki imajo FEV₁ <70 % predvidenega normalnega (po bronhodilatatorju), z anamnezo poslabšanj kljub rednemu zdravljenju z bronhodilatatorjem: **92/22 µg in 184/22 µg** je indicirano za redno zdravljenje astme pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, za katere je primerna uporaba kombiniranega zdravila (dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β₂ in inhalacijskega kortikosteroida):

- bolniki, ki boleznim nimajo ustrezno urejene ob uporabi inhalacijskih kortikosteroidov in inhalacijskih kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev β₂ 'po potrebi';
- bolniki, ki imajo bolezen ustrezno urejeno ob uporabi inhalacijskih kortikosteroidov in dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev β₂.^{1,2}

1. RELVAR ELLIPTA 92/22 µg povzete glavni značilnosti zdravila, datum rev. 03/2025. 2. RELVAR ELLIPTA 184/22 µg povzete glavni značilnosti zdravila, datum rev. 03/2025.

RELVAR ELLIPTA 92 mikrogramov/22 mikrogramov prask za inhaliranje, odmerjeni. RELVAR ELLIPTA 184 mikrogramov/22 mikrogramov prask za inhaliranje, odmerjeni.
Sestava: Ena inhalacija zagotavlja oddani odmerek (odmerek, ki pride iz ustnika inhalatorja) 92 µg oziroma 184 µg flutikazonfuroata in 22 µg vilanterola (v obliki trifrenatata). To ustreza odmerjenemu odmerku 100 µg oziroma 200 µg flutikazonfuroata, kar ustreza 25 µg vilanterola (v obliki trifrenatata). Pomožna snov: laktoza monohidrat. **Terapevtske indikacije:** Astma: Zdravilo RELVAR ELLIPTA je indicirano za redno zdravljenje astme pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, za katere je primerna uporaba kombiniranega zdravila (dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β₂ in inhalacijskega kortikosteroida): bolniki, ki boleznim nimajo ustrezno urejene ob uporabi IKS in inhalacijskih kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev β₂, 'po potrebi' in bolniki, ki imajo bolezen ustrezno urejeno ob uporabi IKS in dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev β₂. KOPB: Zdravilo RELVAR ELLIPTA je indicirano za simptomatsko zdravljenje odraslih s KOPB, ki imajo FEV₁ < 70 % predvidenega normalnega (po bronhodilatatorju), z anamnezo poslabšanj kljub rednemu zdravljenju z bronhodilatatorjem. **Odmerjanje in način uporabe:** Bolniki z astmo morajo dobiti tisto jakost zdravila RELVAR ELLIPTA, ki vsebuje odmerek flutikazonfuroata (FF), ustrezen izrazitosti njihove bolezni. Zdravniki, ki predpisujejo to zdravilo, morajo vedeti, da je pri bolnikih z astmo odmerek 100 µg flutikazonfuroata (FF) enkrat na dan približno enakovreden odmerku 250 µg flutikazonpropionata (FP) dvakrat na dan, odmerek 200 µg FF enkrat na dan pa je približno enakovreden odmerku 500 µg FP dvakrat na dan. **ASTMA: Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več:** Za odrasle in mladostnike v starosti 12 let ali več, ki potrebujejo nizek do srednji odmerek IKS v kombinaciji z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev β₂, pride v poštev začetni odmerek ene inhalacije zdravila RELVAR ELLIPTA 92/22 µg enkrat dnevno. Če bolniki z zdravilom RELVAR ELLIPTA 92/22 µg boleznim nimajo ustrezno urejene, pride v poštev zvišanje odmerka na 184/22 µg, to lahko prinese dodatno izboljšanje uresnitosti astme. Zdravnik mora bolnike redno kontrolirati, da ostane jakost uporabljane kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol optimalna in se spremeni le po nasvetu zdravnika. Odmerek je treba trikrat do najnižjega odmerka, ki učinkovito obvladuje simptome. Za odrasle bolnike in mladostnike, stare 12 let ali več, ki potrebujejo višji odmerek IKS v kombinaciji z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev β₂, pride v poštev zdravilo RELVAR ELLIPTA 184/22 µg. Bolnikom se pljučna funkcija po navadi izboljša v 15 minutah po inhaliranju zdravila RELVAR ELLIPTA. Vendar je treba bolnikom opozoriti, da je za vzdrževanje nadzora nad simptomi astme potrebna redna vsakodnevna uporaba in da morajo zdravilo uporabljati tudi, ko nimajo simptomov. Če se simptomi pojavijo v obdobju med odmerki, mora bolnik jeter zahtevati predvidno. Bolniki z **okvaro jeter** morajo biti posebno previdni pri uporabi zdravila RELVAR ELLIPTA 92/22 µg. Samo za osterotično inhalacijo. Zdravilo je treba uporabljati vsak dan ob istem času. Dokončna odločitev o uporabi zvečer ali zjutraj mora biti prepuščenja presoji zdravnika. Po inhalaciji morajo bolniki splakniti usta z vodo, vode ne smejo pogoltniti. V primeru pozabljenega odmerka je treba naslednji odmerek uporabiti ob običajnem času naslednjega dne. Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, je treba inhalator vsaj eno uro pred uporabo pustiti zunaj, da se ogreje na sobno temperaturo. **Bolnike je treba poučiti o tem, kako pravilno vzamejo zdravilo. Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Flutikazonfuroat/vilanterol se ne sme uporabljati za zdravljenje simptomov akutne astme ali akutnega poslabšanja KOPB; za to je potreben kratkodelujoči bronhodilatator. Če bolnikova uporaba kratkodelujočih bronhodilatatorjev za olajšanje narašča, to kaže na slabšanje uresnitosti bolezni in bolnikovo stanje je treba znova oceniti. Bolniki, ki zdravijo astmo ali KOPB s flutikazonfuroatom/vilanterolom ne smejo končati brez zdravniškega nadzora, ker se lahko simptomi po prenehanju pojavijo. Med zdravljenjem s flutikazonfuroatom/vilanterolom se lahko pojavijo z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da simptomi astme po uvedbi zdravila RELVAR ELLIPTA niso obvladani ali se poslabšajo, zdravljenje nadaljujejo, a naj se hkrati posvetujejo z zdravnikom. Pojavi se lahko paradoksnih bronhospazem z takojšnjim pojačanjem piskajočega dihanja po uporabi zdravila. Takšno stanje je treba nemudoma zdraviti s hitrodelujočimi inhalacijskimi bronhodilatatorji. Uporaba zdravila RELVAR ELLIPTA je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno. Med uporabo simpatikomimetičnih zdravil, vključno z zdravilom RELVAR ELLIPTA, se lahko pojavijo kardiovaskularni učinki, npr. motnje srčnega ritma, kakršne so supraventrikularna tahikardija in ekstrasistole. Bolniki s hudo kardiovaskularno boleznijo ali motnjami srčnega ritma, hipertenzijom, nekorigirano hipokalemijo ali pri bolnikih, ki so nagajeni k uporabi kalija v serumu, flutikazonfuroat/vilanterol uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je treba uporabiti odmerek 92/22 µg in bolnike je treba kontrolirati glede sistemskih neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi. Med uporabo vseh IKS se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov. Ti učinki so veliko manj verjetni kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoide značilnosti, supresija nadledničnih žlez, zmanjšanje mineralne gostote kosti, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakta in glavkom ter, redkeje, različni psihoški ali vedenjski učinki, med njimi psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, nespečnost, depresija ali agresivnost (zlasti pri otrocih). Flutikazonfuroat/vilanterol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s pljučno tuberkulozo in bolnikih s kroničnimi ali nezdružljivimi okužbami. Pri sistemskih in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi vrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakte, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serčna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov. Opisani so primeri zvišane koncentracije glukoze v krvi pri sladkornih bolnikih; to morate upoštevati, če zdravilo predpišete bolnikom z anamnezo sladkorne bolezni. Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli IKS, so opazili večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah. Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine IKS zaradi razlike. Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajli klinične značilnosti takšne okužbe ne prekrivajo s simptomi poslabšanja KOPB. Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (IM) in huda KOPB. Z višjim odmerkom je bila incidenca pljučnice pri bolnikih z astmo pogosta. Incidentna pljučnica je bila številsko večja pri bolnikih z astmo, ki so jemali flutikazonfuroat/vilanterol 184/22 µg, kot pri tistih, ki so jemali flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 µg ali placebo. To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno odsotnost encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Klinično pomembna medsebojna delovanja z zdravili zaradi flutikazonfuroat/vilanterola in kliničnih odmerkih niso verjetna, ker je koncentracija v plazmi po inhaliranju nizka. Antagonisti adrenergičnih receptorjev β₂ lahko oslabijo ali antagonizirajo učinek agonistov adrenergičnih receptorjev β₂. Sočasna uporaba z antagonisti adrenergičnih receptorjev β₂ (tako neselektivnih kot selektivnih) se je treba izogibati, razen če ostajajo nujni razlogi za njihovo uporabo. Flutikazonfuroat in vilanterol sta mater večja od možnega tveganja za plod. **Dojenje:** Odločitev se je treba bediti za prenehanje dojenja bodisi za mamo bodisi za otroka in koristi zdravljenja za žensko. **Plodnost:** Podatkov o plodnosti pri skupini in študije na živalih niso pokazale, da bi flutikazonfuroat/vilanterol vplival na plodnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Flutikazonfuroat in vilanterol nimata vpliva ali imata zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: glavobol, nosenfarinitis. Pogosti: pljučnica, okužba zgornjih dihal, bronhitis, gripa, kandidoza ust in zrela, orofaringealne bolečine, sinusitis, vnetje žrela, rinitis, kašelj, distonija, bolečine v trebuhu, avrtalija, bolečine v hrbtu, znojenje, mišični krči, pirkacija. Občasni: hiperglikemija, zamegljen vid, ekstrasistole. Ostali neželeni učinki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Vrsta in vsebina vsebine:** Škalla, ki vsebuje 1 inhalator ELLIPTA, ki ga sestavljajo svetlo sivo ohišje, rumen polnilec in dve odprtini. **Varnost in učinkovitost:** Varnost in učinkovitost pakiranja je 30 odmerkov. Uporabite v 6 tednih od odprtja vrečke. **Imetnik dovoljenja za promet:** GSK/SloveniaXimi Trading Services Limited **Način in režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Datum zadnje revizije besedila:** 03/2025.

Dodatne informacije so na voljo pri: BERLIN-CHEMIE / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o., Dolenska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2160, faks 01 300 2169; e-mail: slovenia@berlin-chemie.com

Okrajšave: FEV₁, forsirani ekspiracijski volumen v 1. sekundi; IGK, inhalacijski glukokortikoid; LABA, dolgodelujoči agonist receptorjev β₂; LAMA, dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev; KOPB, kronična obstruktivna pljučna bolezen

++Prilagoditveni odmerek je en vdih enkrat dnevno. Bolniki naj vdihnejo z enim dolgim, enakomernim in globokim vdihom.^{1,2}

+++Pomembno večje povečanje prilagojenega povprečnega FEV₁ v primerjavi s placebom na dan 169 (p < 0,001) pri KOPB bolnikih.¹

++++Pomembno večje povečanje z zdravilom RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg od izhodišča do zadnjega opazovalnega dogodka v povprečnem FEV₁ v primerjavi s placebom (p < 0,001)¹ in z zdravilom RELVAR ELLIPTA 184/22 mcg v primerjavi s flutikazonfuroatom 200 mcg enkrat dnevno (p < 0,001) pri bolnikih z astmo²

GSK Zdravilo RELVAR ELLIPTA je bilo razvito v sodelovanju z INNOVIVA.
©2025 skupina družb GSK ali njihovi jemalci licenc.
GSK zaščitene znamke so last ali licenca skupine družb GSK.

Te informacije o zdravilu na recept so namenjene izključno strokovni javnosti. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Berlin-Chemie/A. Menarini distribution Ljubljana d.o.o. ne priporoča uporabe tega zdravila drugače kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Datum priprave informacije maj 2025.

SI-REL-03-2025-v01-ad

Doseganje novih ravni izboljšanja delovanja CFTR

Zdravilo ALYFTREK® je visoko učinkovit modulator CFTR naslednje generacije za zdravljenje cistične fibroze (CF) pri osebah, starih 6 let in več¹⁻³

Tablete zdravila ALYFTREK® so indicirane za zdravljenje CF pri osebah, starih 6 let in več, ki imajo vsaj eno mutacijo gena za regulacijo transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ki ni razreda I.¹



Skrajsani povzetek glavnih značilnosti zdravila ALYFTREK®

▼Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg in 125 mg/50 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Skrajsani povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).
▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

Kakovostna in količinska sestava: Eno filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg devtivakaftorja (D-IVA), 20 mg tezakaftorja (TEZ) in kalcejev vanzakaftoriat dihidrat v količini, ki ustreza 10 mg VNZ. **Terapevtske indikacije:** Tablete zdravila Alyftrek so indicirane za zdravljenje cistične fibroze (CF) pri osebah, starih 6 let in več, ki imajo vsaj eno mutacijo gena za regulacijo transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ki ni razreda I. **Odermerjanje in način uporabe:** Zdravilo Alyftrek smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem CF. Če ima oseba s CF neznan genotip, je treba izvesti genotipizacijo z uporabo natančne in validirane metode, da se potrdi prisotnost vsaj ene mutacije CFTR, ki je odzivna na podlagi kliničnih in/ali podatkov *in vitro*. Zdravilo Alyftrek se sme uporabljati samo pri bolnikih z diagnozo CF. **Odermerjanje:** Spremljanje transaminaz (ALT in AST) in celokupnega bilirubina je priporočljivo za vse bolnike pred uvedbo zdravljenja, nato pa prvotno ledvjenje vsake 3 mesece in pozneje enkrat na leto. Pri bolnikih z anamnezo boleznij jeter ali zvišanimi transaminazami je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju. Priporočilo za odmerjanje za bolnike, stare 6 let ali več, s telesno maso < 40 kg je tri tablete 50 mg D-IVA / 20 mg TEZ / 4 mg VNZ enkrat dnevno. Priporočilo za odmerjanje za bolnike, stare 6 let ali več, s telesno maso ≥ 40 kg je dve tableti 125 mg D-IVA / 50 mg TEZ / 10 mg VNZ enkrat dnevno. Kadar zdravilo uporabljamo skupaj z zmernimi ali z močnimi zaviralci CYP3A, je treba odmerek zmanjšati. Ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja pri starejših. Zdravljenja bolnikov z zmerno okvaro jeter se ne priporočajo. O D-IVA/TEZ/VNZ razmislite le, kadar obstaja jasna medicinska potreba in korist pretehta tveganje. V primeru uporabe ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se zdravilo Alyftrek ne sme uporabljati. Ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja za osebe s CF, ki imajo blago ali zmerno okvaro ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic ni izkušenj. Varnost in učinkovitost D-IVA/TEZ/VNZ pri otrocih, starih manj kot 6 let, še nista bili dokazani. **Način uporabe:** Za peroralno uporabo. Bolnikom s CF je treba naročiti, naj tablete pogotneje cele. Tablet ne sme zvešati, zdrobiti ali prelomiti, preden jih pogotneje. Tablete je treba jemati skupaj s hrano, ki vsebuje maščobe. Bolniki naj se med zdravljenjem izogibajo hrani in piščali, ki vsebuje grenivko. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovine (učinkovine) ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zvišanje transaminaz in poškodba jeter: O primerih odpovedi jeter, ki so vodili v presaditve jeter, so poročali v prvih 6 mesecih zdravljenja pri bolnikih s predhodno obstoječo napredovalo boleznijo jeter in brez nje, ki so jemali zdravilo, ki vsebuje eleksakaftor (ELX), tezakaftor (TEZ) in ivakaftor (IVA). Zdravilo Alyftrek vsebuje eno enako (TEZ) in eno podobno (IVA) učinkovino kot IVA/TEZ/ELX. Zvišane transaminaze so pogoste pri osebah s CF in opazili so jih pri nekaterih osebah s CF, ki so se zdravile z D-IVA/TEZ/VNZ. Pri bolnikih, ki so jemali IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, so bile zvišane transaminaze včasih povezane s sočasnim zvišanjem celokupnega bilirubina. Zdravljenje je treba prekiniti ter takoj izvesti ustreznega spremljanja. Če bolnik razvije klinične znake ali simptome, ki kažejo na poškodbo jeter. Dajanje zdravila je treba prekiniti, če je vrednost ALT ali AST > 5-krat višja od zgorajne meje normalnih vrednosti (ULN) ali če je vrednost ALT ali AST > 3 × ULN in bilirubin > 2 × ULN. Laboratorijske preiskave je treba natančno spremljati, dokler ne normalnosti ne izzvenijo. Nato je treba pretehtati koristi in tveganja ponovnega začetka zdravljenja. Bolnike, ki nadaljujejo zdravljenje po prekinitvi, je treba natančno spremljati. Pri osebah s CF s predhodno obstoječo napredovalo boleznijo jeter uporabljajte D-IVA/TEZ/VNZ previdno in samo, če pričakujete, da bodo koristi odtehtale tveganja. Bolniki, ki so zaradi neželenih učinkov prenehali ali prekinili zdravljenje zdravilom, ki vsebuje tezakaftor ali ivakaftor: Podatkov o varnosti D-IVA/TEZ/VNZ pri teh bolnikih ni na voljo. Pred uporabo D-IVA/TEZ/VNZ pri teh bolnikih je treba pretehtati koristi in tveganja. **Okvara jeter:** Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter ni priporočljivo. Pri osebah s CF z zmerno okvaro jeter smemo o uporabi D-IVA/TEZ/VNZ razmisliti le, če obstaja jasna medicinska potreba in pričakovane koristi odtehtajo tveganja. V primeru uporabe prilagoditev odmerka ni potrebna. Bolnikov s hudo okvaro jeter ne smemo zdraviti z D-IVA/TEZ/VNZ. **Depresija in druge psihiatrične motnje:** Pri bolnikih, zdravljenih z D-IVA/TEZ/VNZ, so poročali o depresiji in anksioznosti. O omerjenih spremembah vedenja in nesposobnosti so poročali pri bolnikih, ki so jemali IVA/TEZ/ELX, ki vsebuje eno enako (TEZ) in eno podobno (IVA) učinkovino kot zdravilo Alyftrek. V nekaterih primerih so poročali o izboljšanju simptomov po prekinitvi zdravljenja. Bolnike (in skrbnike) je treba opozoriti na potrebo po spremljanju glede depresivnega razpoloženja, samomorilnih misli, motenj spanja ali nenavadnih sprememb vedenja ter jim naročiti, naj obvestijo zdravnika, če se ti simptomi pojavijo. **Okvara ledvic:** Ni izkušenj z D-IVA/TEZ/VNZ pri osebah s CF s hudo okvaro ledvic/končno odpovedjo ledvic, zato se pri tej populaciji priporoča previdnost. **Mutacije:** Če je verjetno ne bodo odzvalne na zdravljenje z modulatorjem. Za bolnike z genotipom, ki ga sestavljata dve mutaciji CFTR, tj. dve mutaciji (razreda II), se ne pričakuje, da se bodo odzvali na zdravljenje. **Klinične študije, v katerih so primerjali D-IVA/TEZ/VNZ z IVA ali IVA:** Opravili niso nobene klinične študije, v katerih bi neposredno primerjali D-IVA/TEZ/VNZ z IVA ali IVA pri bolnikih, ki niso imeli različice *F508del*. Bolniki po presaditvi organov: D-IVA/TEZ/VNZ niso proučili pri osebah s CF, ki so imele presaditev organov. Zato se uporaba zdravila pri bolnikih s presadenimi organi ne priporoča. **Dogodki z izpuščanjem:** Pogostnost dogodkov z izpuščanjem je bila pri ženskah večja kot pri moških, zlasti pri ženskah, ki so jemale hormonske kontraceptive. Vloge hormonskih kontraceptivov pri pojavu izpuščaja ni mogoče izključiti. Pri osebah s CF, ki jemljejo hormonske kontraceptive in se jim pojavi izpuščaj, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z D-IVA/TEZ/VNZ in hormonskih kontraceptivov. Ko izpuščaj izzveni, je treba pretehtati, ali je primerna ponovna uvedba D-IVA/TEZ/VNZ brez hormonskih kontraceptivov. Če se izpuščaj ne ponovi, je mogoče razmisliti o nadaljevanju uporabe hormonskih kontraceptivov. **Starost:** V klinični študiji D-IVA/TEZ/VNZ ni bilo vključeno zadostno število oseb s CF, starih 65 let ali več, da bi ugotovili, ali je odziv pri teh bolnikih drugačen kot pri mlajših odraslih. Priporočila glede odmerjanja temeljijo na farmakokinetičnem profilu in znanju iz študij s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA in z monoterapijo z IVA. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Induktorji CYP3A: Pričakuje se, da se bodo izpostavljenosti vanzakaftorju (VNZ), tezakaftorju (TEZ) in devtivakaftorju (D-IVA) z uporabo zmernih ali močnih induktorjev CYP3A zmanjšale, kar lahko privede do zmanjšanja učinkovitosti D-IVA/TEZ/VNZ; zato sočasna uporaba z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva. **Zaviralci CYP3A:** Sočasna uporaba D-IVA/TEZ/VNZ s substrati BCRP lahko zveča izpostavljenost tem substratom; vendar pa to ni bilo klinično proučeno. Pri sočasnem dajanju s substrati BCRP sta potrebna previdnost in ustrezno spremljanje. **Hormonski kontraceptivi:** Ne pričakujemo, da bo D-IVA/TEZ/VNZ vplival na učinkovitost peroralnih kontraceptivov. **Pediatrična populacija:** Študije medsebojnega delovanja so izvedle le pri odraslih. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** **Plodnost:** Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Alyftrek bolje izogibati. **Dojenje:** Malo podatkov kaže, da se TEZ izloča v materino mleko. VNZ se izloča v mleko podganjih samic med laktacijo. Vpliva D-IVA niso ocenili. Tveganja za dojenjeja novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odlučiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvi zdravljenja z zdravilom Alyftrek, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Podatkov o vplivu VNZ, TEZ in D-IVA na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Vplivi D-IVA na plodnost pri podganjih niso bili ocenjeni; vendar pa je IVA vplival na plodnost pri podganjih samicah in samicah. VNZ in D-IVA pri klinično pomembnih izpostavljenostih nista vplivala na kazalce plodnosti in reprodukcijske uspešnosti pri podganjih samicah in samicah. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** D-IVA/TEZ/VNZ ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri osebah s CF, ki so prejele TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, ter pri monoterapiji z IVA, so poročali o omotici. Bolnikom, pri katerih se pojavi omotica, je treba svetovati, naj ne vozijo in upravlja stroje, dokler simptomi ne izzvenijo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki pri osebah s CF, starih 12 let in več, ki so se zdravile z zdravilom Alyftrek, vključujejo glavobol (16,8 %) in driska (12,1 %). Pogostnost prekinitev zdravljenja v kliničnih preskušanjih zaradi neželenih učinkov je 3,9 %. Najpogostejši resni neželeni učinki, ki so se pojavili pri zdravilu Alyftrek, so bili zvišanje ALT (0,4 %) in zvišanje AST (0,4 %). Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA v kombinaciji z IVA in pri monoterapiji z IVA: zelo pogosti (≥ 1/10): občutek zgorjnih dihal, nazofaringealna iritacija, glavobol, omotica, orofaringealna bolečina, kongestija nosu, bolečina v trebuhu, driska, zvišanje aminotransferaz, bakterije v sputumu; pogosti (1/100 do < 1/10): rinitis, depresija, anksioznost, bolečina v ušesu, nelagodje v ušesu, tinitus, hiperemija bobačnica, motnja vestibularnega sistema, kongestija sinusov, faringealni eritem, navzea, zvišana alkalna aminotransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, izpuščaj, tvorba v dihalih, zvišana kreatin fosfokinaza v krvi; občasni (1/1000 do < 1/100): kongestija ušesa, vnetje dihal, ginekostomija, bolezen prsnih bradavic, bolečina v prsnih bradavicah. **Rp/Spec -** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravilnega specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent, Dublin 9, D09 T666, Irska. **Številka(-e) dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/125/1943/001 in EU/125/1943/002. **Datum zadnje revizije besedila:** junij 2025. Zdravilo Alyftrek je zaščitna znamka podjetja Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Za dodatne informacije o zdravilu, se lahko obrnete na Medication Pharma d.o.o., Letališka cesta 29A, Ljubljana.

Poročanje o neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje.

KLJUČ ZA VEČ PLOŠČIČNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV



Skenirajte QR kodo in izvedite več o osredotočenosti družbe MSD na zdravljenje raka.

KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila KEYTRUDA

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje; KEYTRUDA 395 mg raztopina za injiciranje; in KEYTRUDA 790 mg raztopina za injiciranje vsebujejo pembrolizumab. Pomozna snov z znanim učinkom: polysorbate. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platinice; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije; bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodvisnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (CHL), pri katerih antitumorske presaditve matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne privede v pošten kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platinato; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platinato; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnega raka v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju; in ki temeljijo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platinato, v katerih kili terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali bilarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platinato in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platinato, indicirano za neodvajantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetrekedom in kemoterapijo na osnovi platinice je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji s pemetrekedom in kemoterapijo na osnovi platinice je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neoperabilnim neoplastičnim malignim mezoteliomom pleure; v kombinaciji z enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih; kot samostojno zdravljenje je indicirano za neodvajantno zdravljenje operabilnega lokalno napredovalega ploščatoceličnega raka glave in vratu, in v nadaljevanju kot adjuvantno zdravljenje v kombinaciji z radioterapijo s sočasnim dajanjem cisplatinata ali brez njega, ter nato kot samostojno zdravljenje pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z akstinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platinato in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neodvajantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platinato, v katerih kili terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brachiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka materničnega vratu v stadiju III - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnikih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platinato, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platinato, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega bilarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Bolniki, ki prejmejo pembrolizumab intravensko, lahko preidejo na subkutani pembrolizumab ob naslednjem predvidenem odmerku. Bolniki, ki prejmejo pembrolizumab subkutano, lahko preidejo na intravenski pembrolizumab ob naslednjem predvidenem odmerku. **Testiranje PD-L1:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženo PD-L1 tumorja potrditi z validirano preskavo. **Testiranje MSI/MMR:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo z 30 minutah. Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s CHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo z 30 minutah. Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA raztopina za injiciranje pri odraslih je bodisi: 395 mg na 3 tedne ali 790 mg na 6 tednov po 400 mg ali 790 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neodvajantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neodvajantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega lokalno napredovalega HNSCC morajo bolniki prejeti zdravilo KEYTRUDA neodvajantno kot samostojno zdravljenje, in sicer 2 odmerka po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 1 odmek po 400 mg ali 790 mg ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg ali 790 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neodvajantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neodvajantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega lokalno napredovalega HNSCC morajo bolniki prejeti zdravilo KEYTRUDA neodvajantno kot samostojno zdravljenje, in sicer 2 odmerka po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 1 odmek po 400 mg ali 790 mg ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg ali 790 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitiven kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neodvajantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti

zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg ali 395 mg na 3 tedne ali 400 mg ali 790 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je akstinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akstiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obehma zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmekr zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z zdravilno značilnostmi zdravila. **Način uporabe:** Pomembno je preveriti nalepko vial in tako zagotoviti pripravo in uporabo glavnih, bolniku predpisane oblike zdravila (intravenske ali subkutane), da se zmanjša tveganje za napake pri uporabi zdravila. • **Zdravilo KEYTRUDA koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno le za intravensko uporabo. Zdravilo KEYTRUDA koncentrat za raztopino za infundiranje ni namenjeno za subkutano uporabo.** Zdravilo KEYTRUDA koncentrat za raztopino za infundiranje je treba dati z infuzijo, ki traja 30 minut. Intravenske oblike zdravila KEYTRUDA se ne sme dajati s hitro infuzijo ali z bolusno injekcijo. Zdravilo KEYTRUDA koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme zamenjati s subkutano obliko pembrolizumaba in obratno, ker imata različne priporočene odmerke in poti uporabe. • **Zdravilo KEYTRUDA raztopina za injiciranje je namenjeno le za subkutano uporabo. Zdravilo KEYTRUDA raztopina za injiciranje se ne sme dajati intravensko.** Zdravilo KEYTRUDA raztopina za injiciranje se ne sme zamenjati z intravensko obliko pembrolizumaba in obratno, ker imata različne priporočene odmerke in poti uporabe. Zdravilo KEYTRUDA raztopina za injiciranje je namenjeno le za subkutano injiciranje v stegno ali trebuh. Mesta injiciranja menjajte pri vsakem naslednjem injiciranju. Med zdravljenjem z zdravilom KEYTRUDA raztopina za injiciranje ne dajajte drugih zdravil za subkutano uporabo na isto mesto kot zdravilo KEYTRUDA raztopina za injiciranje. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katerikoli pomožni snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunski pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilna s podprilnim aktivnim uporabo pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporo oskrbi. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru sumna na imunsko pogojene neželeni učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitve pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovnih izdelkov ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitve neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štiri odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je medij čas opazovanja znašal 85 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (35%), diareja (21%) in navzea (20%). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo, RT ali CRT so ocenili pri 6995 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: navzea (51%), anemija (50%), diareja (35%), utrujenost (35%), zaprtost (32%), bruhanje (27%), zmanjšano število nevtrofilcev (26%) in zmanjšanje apetita (26%). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija ali RT s kemoterapijo ali brez nje) 80 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom ali RT s kemoterapijo ali brez nje 79 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom bilarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, pri bolnicah z EC in kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %, in pri bolnikih z malignim mezoteliomom pleure pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 44 % in pri samostojni kemoterapiji 30 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinibom pri napredovalim RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalim EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akstiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58%), hipertenzija (54%), hipotiodiozmem (46%), utrujenost (41%), zmanjšani apetit (40%), navzea (40%), artralgija (30%), bruhanje (28%), zmanjšanje telesne mase (28%), disonija (28%), bolečine v trebuhu (28%), proteinurija (27%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestazije (26%), izpuščaj (26%), stomatitis (25%), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23%), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim rakom, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, stari < 65 let, predvsem za resne neželeni učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3 stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji gletje povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaja zdravila:** H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 B1 Haarlem, Nizozemska.

Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1 520 42 01, fax: +386 1 520 43 00
Šte prave pridržane. Priprajeno v Sloveniji, 12/2025; SI-KEY-08335
Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

Samo za strokovno javnost. H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

PREMAKNITE meje OBIČAJNEGA > 5-LETNO PFS V PRVI LINIJI zdravljenja pri ALK- pozitivnim napredovalim NSCLC¹

Začnite prvo linijo zdravljenja pri ALK-pozitivnim
napredovalim NSCLC z zdravilom LORVIQUA®

Slika ne predstavlja
dejanskega bolnika

PREŽIVETJE BOLNIKOV
BREZ NAPREDOVANJA
BOLEZNI

60%

V SKUPINI Z ZDRAVILOM
LORVIQUA® V PRIMERJAVI Z
8 % PREŽIVETJEM BOLNIKOV
V SKUPINI S KRIZOTINIBOM¹
(PO OCENI RAZSIKOVALCA)

RoG = 0,19 (95 % IZ: 0,13-0,27)¹

92%

BOLNIKOV V SKUPINI Z ZDRAVILOM
LORVIQUA, JE OSTALO BREZ
NAPREDOVANJA INTRAKRANIALNE
BOLEZNI V OSREDNJE ŽIVČEVJE

V PRIMERJAVI Z 21 % BOLNIKOV
V SKUPINI S KRIZOTINIBOM¹

RoG = 0,06 (95 % IZ: 0,029-0,120)¹

Varnostni profil zdravila LORVIQUA® je bil primerljiv z izsledki prejšnjih analiz študije CROWN.
Novih varnostnih signalov po 5 letih spremljanja niso zaznali.¹

Le 5 % bolnikov je prekinilo terapijo z zdravilom LORVIQUA®, zaradi z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov, ki so se pojavili v prvih 26 mesecih. Neželeni učinki 3. in 4. stopnje (vseh vzročnosti) so se pojavili pri 77 % bolnikih, ki so prejeli zdravilo LORVIQUA®. Neželene učinke (NU) zdravila LORVIQUA® je bilo mogoče obladovati z zmanjšanjem odmerka, brez zmanjšanja sistemske ali intrakranialne učinkovitosti. Izsledki so bili potrjeni tudi med dolgoročno spremljanjem.¹

Zdravilo LORVIQUA® prinaša v prvo linijo zdravljenja ALK-pozitivnega napredovelega NSCLC > 5-letno PFS, kar je najdaljši doslej poročani PFS pri napredovalem pljučnem raku (po oceni razsikovalca)¹

Zdravilo Lorviqua v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – non-small cell lung cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven, in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK. Zdravilo Lorviqua v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki je ALK pozitiven, pri katerih je bolezen napredovala po:

• zdravljenju z alektinibom ali certinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI – tyrosine kinase inhibitor); ali

• zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI.²

Kratic: ALK (angl. Anaplastic lymphoma kinase)=anaplastična limfomska kinaza; RoG = razmerje ogroženosti; IZ = interval zaupanja; PFS (angl. Progression-free survival) = preživetje brez napredovanja bolezni; NSCLC (angl. Nonsmall cell lung cancer) = napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč.

Literatura: 1. Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. Journal of Clin Oncol. 2024. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lorviqua, 8.5.2025.

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Lorviqua 25 mg, 100 mg filmsko obložena tableta

Sestava in oblika zdravila: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg ali 100 mg lorlatiniba in 158 mg oz. 420 mg laktoze monohidrata. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – non-small cell lung cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK, ter pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala po: zdravljenju z alektinibom ali certinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI – tyrosine kinase inhibitor) ali zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora biti v nadzoru zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Odkrivanje ALK-pozitivnega NSCLC je potrebno pri izbiri bolnika, saj so to edini bolniki, pri katerih so dokazali korist. Priporočeni odmerek je 100 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če po naslednjem odmerku manj kot 4 ure. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpušeni odmerek. **Prilaganje odmerkov:** Ravni zmanjšanja odmerka: prvo zmanjšanje odmerka: 75 mg peroralno enkrat na dan; drugo zmanjšanje odmerka: 50 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba trajno prekiniti, če bolnik ne prenosa odmerka 50 mg peroralno enkrat na dan. Za prilaganje odmerkov zaradi neželenih učinkov glejte preglednico 1 v SmPC-ju. **Posebna populacija:** Starejši bolniki (≥ 65 let): Zaradi omejenih podatkov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Okvara ledvic:** Prilaganje odmerkov pri bolnikih z normalnim delovanjem in blago ali zmerno okvaro absolutna ocena hitrosti glomerularne filtracije (eGFR – estimated glomerular filtration rate): > 30 mL/min ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (absolutna vrednost eGFR < 30 mL/min) je priporočljivo zmanjšati odmerek lorlatiniba, npr. začetni odmerek 75 mg peroralno enkrat na dan. Podatki pri bolnikih na ledvični dializi ni na voljo. **Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago okvaro ni potrebno prilaganje odmerkov. Podatki o uporabi pri zmeri ali hudi okvari ni, zato uporaba ni priporočljiva. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Hipertenzija: Uporaba je povezana z zvečanji vrednosti holesterola in trigliceridov v serumu – morda bo treba uvesti ali povečati odmerek zdravil za zniževanje ravni lipidov. **Učinki na osrednje živčevje:** Opazili so učinke na osrednje živčevje, vključno s psihotičnimi učinki in spremembami v kognitivni funkciji, razpoloženju, duševnem stanju ali govoru – morda bo treba prilagoditi odmerek ali prekiniti zdravljenje. **Artraventricularni blok:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavila hipertenzija. Pred uvedbo je treba oceniti koncentracijo glukoze v serumu na tešče in jo nato redno spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami ter glede na stopnjo resnosti zdravljenje prekiniti in nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti. **Laktaza:** Vsebuje laktazo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsobojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinek zdravila na lorlatinib: Induktorji CYP3A4/5: Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5 (npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin in šentjanževka) je kontraindicirana. **Zaviralci CYP3A4/5:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4/5 (npr. boceprevir, kobicitat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, toleandomicin, vorikonazol, ritonavir, paritaprevir v kombinaciji z ritonavir in ombitasvir in/ali dasabuvir in/ali solumevir v kombinaciji z eltegravir, indinavir, lopinavir in/ali tipranavir in grenivka ali grenivkin sok), se je treba izogibati, saj lahko pride do zvečanja koncentracije lorlatiniba v plazmi (če je sočasna uporaba nujna, je priporočljivo zmanjšati odmerek lorlatiniba). **Učinek lorlatiniba na druga zdravila:** Substrati CYP3A4/5: Izogibati se je treba sočasnemu dajanju lorlatiniba in substratov CYP3A4/5 z ozkimi terapevtskimi indeksi (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonski kontraceptivi, pimozid, kinidin, sirdolum in takrolimus), saj lahko lorlatinib zmanjša koncentracije teh zdravil. **Substrati P-glikoproteina:** Substrate P-gp, ki imajo ozke terapevtske indekse (npr. digoksin, dabigatraneksilat), je treba v kombinaciji z lorlatinibom uporabljati previdno, saj obstaja verjetnost, da se koncentracija teh substratov v plazmi zmanjša. **Študije in vitro s prenašalci zdravil, ki niso P-gp:** Lorlatinib je treba v kombinaciji s substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 in OAT3 uporabljati previdno, saj klinično pomembnih sprememb v plazemski izpostavljenosti teh substratov ni mogoče izključiti. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Zdravljenje lahko ogrozi plodnost pri moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost, saj se pri bolnikih lahko pojavijo učinki na osrednje živčevje. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: anemija, hiperholesterolemija, hipertenzija, hiperglikemija, učinki na razpoloženje, učinki na kognitivne funkcije, periferna nevropatija, glavobol, motnja vida, hipertenzija, diareja, navzea, zaprtje, izpuščaj, artralgija, mialgija, edem, utrujenost, zvečanje telesne mase, zvečanje vrednosti lipaze, zvečanje vrednosti amilaze. **Nacin in režim izdaje:** RoSpec – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 08.05.2025.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

PP-LOR-SVN-0056 • Datum priprave: april 2026.
Samo za strokovno javnost.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J.F. Kennedy, L - 1855,
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana



DVE OBLIKI zdravila Tecentriq (atezolizumab):¹



PODKOŽNA INJEKCIJA:

Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje



INTRAVENSKA INFUZIJA:

Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje,
Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bolniki, ki prejemajo intravensko obliko atezolizumaba, lahko preidejo na zdravilo Tecentriq v obliki raztopine za injiciranje in obratno.¹

ZDRAVILO TECENTRIQ JE INDICIRANO ZA ZDRAVLJENJE RAZLIČNIH VRST RAKA:¹



**NEDROBNOCELIČNI
RAK PLJUČ**



**DROBNOCELIČNI
RAK PLJUČ**



**TROJNO NEGATIVNI
RAK DOJK**



**UROTELIJSKI
KARCINOM**



**HEPATOCELULARNI
KARCINOM**

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq; https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_sl.pdf

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq

Ime zdravila: Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje in Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** 840 mg i.v.: ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba. 1200 mg i.v.: ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba. Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml. 1875 mg s.c.: ena viala s 15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1875 mg atezolizumaba. 1 ml raztopine vsebuje 125 mg atezolizumaba. **Terapevtske indikacije:** Uroteljski karcinom (UC): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim UC, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v $\geq 5\%$. **Zgodnji stadij nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP):** Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji in kemoterapiji na osnovi platine za odrasle bolnike z NDRP in velikim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na $\geq 50\%$ tumorskih celic (TC) in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. **Napredovalni NDRP:** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevazicuzumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP. Pri bolnikih z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevazicuzumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano le, ko so izčrpana ustrežna tarčna zdravila. Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na $\geq 50\%$ TC ali $\geq 10\%$ imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NDRP, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravila. **Drobnocelični rak pljuč (DRP):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim DRP. **Trojno negativni rak dojk (TNRD):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, katerih tumorji izražajo PD-L1 v $\geq 1\%$ in predhodno še niso prejeli kemoterapije zaradi razsejane bolezni. **Hepatoceularni karcinom (HCC):** Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevazicuzumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Tecentriq morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. **Odmerjanje:** 840 mg in 1200 mg i.v.: priporočeni odmerki zdravila Tecentriq je 840 mg, danega intravensko na dva tedna, ali 1200 mg, danega intravensko na tri tedne, ali 1875 mg, danega intravensko na štiri tedne. 1875 mg s.c.: priporočeni odmek je 1875 mg, dan na tri tedne. Kadar zdravilo Tecentriq dajete v kombinaciji, glejte tudi celotne informacije za predpisovanje zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji. **Prilagoditev odmerka med zdravljenjem:** odmekov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati. **Zapaznitev odmerka ali prenehanje uporabe** glede na neželeni učinek je opisano v SmPC. **Način uporabe:** Pomembno je preveriti nalepke zdravila in se tako prepričati, da bo bolnik dobil pravo obliko zdravila (intravensko ali subkutano), kot je predpisano. Intravenska oblika zdravila Tecentriq ni namenjena za subkutano uporabo in se jo sme injicirati le intravensko. Infuziji se ne sme dajati kot hiter intravenski odmek ali bolus. Bolniki, ki trenutno prejemajo intravensko obliko zdravila Tecentriq, lahko preidejo na prejetje atezolizumaba v obliki raztopine za injiciranje ali obratno. Začetni odmek intravenske oblike zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vs nadaljnje infuzije dati v 30 minutah. Zdravilo Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje ni namenjeno za intravensko uporabo in se ga sme injicirati le subkutano (v približno 7 minutah v stegno). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sledljivost:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in število serije uporabljenega zdravila. **Imunsko pogojeni neželeni učinki:** Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti kortikosteroide. Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni. Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da imajo bolniki z obstoječo avtoimunsko boleznijo po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povečano tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa. Vrednosti AST, ALT in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa in endokrinopatij, meningitisa ali encefalitisa, motrične in senzorične nevropatije. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na mielitisa, akutni pankreatitis, miokarditis, miozitis. Imunsko pogojeni nefritis: bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic. Bolnike je treba spremljati glede sumov na hude kožne neželene učinke in izključiti druge vzroke. V primeru suma na hude kožne neželene učinke je treba bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali perikardialne motnje. Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab, so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi. Pri sumu na HLH je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. **Z infundiranjem povezane reakcije:** pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije, vključno z anafilaksijo. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja/injiciranja zmanjšati ali zdravljenje/injiciranje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. **Kartica za bolnika:** Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Neželeni učinki:** Informacije o varnosti atezolizumaba v monoterapiji: najpogostejši neželeni učinki ($> 10\%$) so bili utrujenost, zmanjšan apetit, izpuščaji, navzea, kašelj, diareja, zvišana telesna temperatura, dispneja, artralgija, srbenje, astenija, bolečina v hrbtu, bruhanje, okužba sečil in glavobol. **Varnost intravenske oblike atezolizumaba v kombinaciji z drugimi učinkovinami:** najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili astenija, nevropatija, navzea, utrujenost, alopecija, izpuščaji, diareja, trombotična ptozija, zaprtost, zmanjšan apetit in periferna nevropatija. Varnostni profil zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje je bil na splošno podoben znanemu varnostnemu profilu intravenske oblike; dodaten neželeni učinek so bile reakcije na mestu injiciranja. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete število serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. Imetnik dovoljenja za promet: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija:** 2.0/25



RYBREVANT[®] ▼
(amivantamab)

koncentrat za raztopino za infundiranje
350 mg/7 ml (50 mg/ml)

raztopina za injiciranje
1600 mg / 10 ml | 2240 mg / 14 ml



LAZCLUZE[™] ▼
(lazertinib)

filmsko obložene tablete | 240mg/80mg

ZDRUŽENA* MOČ, KI NAREDI RAZLIKO PRI cEGFR+ NAPREDOVALEM NDPR¹

Režimi na osnovi zdravila RYBREVANT[®] omogočajo tarčno zdravljenje, ki dokazano podaljša PFS v primerjavi s standardnim zdravljenjem pri več indikacijah pri cEGFR+ napredovalem NDPR¹

*Zdravilo RYBREVANT[®] tarčno deluje na EGFR in MET.¹

PRVA POTEZA ŠTEJE



RYBREVANT[®] + LAZCLUZE[™]: cEGFR v 1L¹

Zdravilo RYBREVANT[®] je v kombinaciji z zdravilom LAZCLUZE[™] indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDPR) z mutacijami gena receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) z delecijami v eksonu 19 ali substitucijo L858R v eksonu 21.¹

VIRI: 1. RYBREVANT[®] Povzetek glavnih značilnosti zdravila. 2. LAZCLUZE[™] Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Zdravilo RYBREVANT[®] (amivantanab) je indicirano:¹

- v kombinaciji z zdravilom LAZCLUZE[™] (lazertinib) za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDPR) z mutacijami gena receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) z delecijami v eksonu 19 ali substitucijo L858R v eksonu 21,
- v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom za zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NDPR z mutacijami gena EGFR z delecijami v eksonu 19 ali substitucijo L858R v eksonu 21 po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki vključuje EGFR zaviralec tirozin kinaze (TKI),
- v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NDPR z aktivirajočimi mutacijami gena EGFR z insercijo v eksonu 20,
- kot samostojno zdravilo za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NDPR z aktivirajočimi mutacijami gena EGFR z insercijo v eksonu 20 po neuspešnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine.

PFS (progression-free survival), preživetja brez napredovanja bolezni; **MET** (mesenchymal-epidermal transition), mezenhimsko-epidermalni prehod; **cEGFR** (common EGFR), pogoste EGFR mutacije (mutacije v eksonu 19 in substitucija L858R v eksonu 21).