

GOLNIŠKI SIMPOZIJ 2026

ZBORNİK PRISPEVKOV

KONGRES

BLED, 1. in 2. OKTOBER 2026

Hotel Rose Bled

GOLNIŠKI SIMPOZIJ 2026

ZBORNİK PRISPEVKOV

1. in 2. oktober 2026

Hotel Rose Bled

Izdajatelj in založnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Urednica zbornika

Tina Jerič

Predsednica organizacijskega odbora

Urška Janžič

Predsednik programskega odbora

Peter Kopač

Recenzenti

Urška Janžič

Peter Kopač

Tina Jerič

Kraj in leto izdaje

Golnik, 2026

Prispevki so recenzirani, niso lektorirani. Za strokovne navedbe in jezikovne napake odgovarjajo avtorji.

Naklada: 1. elektronska izdaja

<https://www.klinika-golnik.si/arhiv-gradiv-zbornikov>

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

[COBISS.SI](https://cobiss.si)-ID [292186627](https://cobiss.si/292186627)

ISBN 978-961-6633-75-8 (PDF)

© Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Tekst © avtorji, 2026

Organizacijski odbor:

Predsednica Urška Janžič
Podpredsednik Peter Kopač
Maja Zrnič
Majda Pušavec
Lea Ulčnik
Tina Jerič
Mateja Marc Malovrh
Eva Raztresen
Vesna Martinc
Anela Muratović
Viktorija Tomič

Programski odbor:

Predsednik Peter Kopač
Vladimir Dimitrić
Katja Mohorčič
Urška Janžič
Katarina Osolnik
Petra Svetina
Irena Šarc
Kristina Ziherl
Mateja Marc Malovrh

VABLJENA PREDAVANJA

Preprečevanje sprejema v enoto intenzivne terapije pri pulmoloških bolnikih: zgodnje prepoznavanje in intervencijske poti

Tina Jerič 8

Preprečevanje napredovanja akutne respiratorne odpovedi: optimalni čas za neinvazivno ventilacijo, visokopretočno nosno oksigenacijo in intubacijo

Biljana Knežević 13

Preveč intenzivne terapije? Preprečevanje prekomernega zdravljenja in iatrogenih zapletov v enoti intenzivne terapije

Vladimir Dimitrić 20

Presejanje pljučnega raka – ustvarjamo bolnike?

Katja Adamič 27

Naključno odkriti noduli – pristop, ki pravočasno odkrije malignome in prepreči prekomerno diagnostiko

Hana Žitnik 34

Invazivna diagnostika pri krhkem bolniku – kdaj je manj več?

Mateja Marc Malovrh 41

Manj je več: manj zdravil je več učinkovitosti in varnosti sistemskega zdravljenja pljučnega raka

Lea Knez 50

Sprejemanje terapevtskih odločitev ob nejasni prognozi in tveganju neutemeljenega zdravljenja

Mateja Lopuh 56

Komu (ne) dati imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk? Odločanje pri bolnikih z visokim tveganjem za zaplete

Urška Janžič 63

Deeskalacija sistemskega zdravljenja raka pljuč

Loredana Mrak 70

Imunoterapija z inhalacijskimi alergeni v preprečevanju in zdravljenju astme

Mihaela Zidarn 78

Več ni vedno bolje: pasti sodobnega zdravljenja astme

Anja Ilovar Bezjak 84

Zgodnje prepoznavanje bolnikov – kako preprečiti nepovratno okvaro dihalnih poti pri astmi

Sabina Škrgat 93

Difuzne pljučne osifikacije – radiološke, patološke in klinične značilnosti in pomen pri intersticijskih pljučnih boleznih

Igor Požek, Katarina Osolnik, Mile Kovačević 100

KAZALO

Umaknitev neugodnim vplivom domačega in delovnega okolja kot preventiva pojava in poslabšanja intersticijskih pljučnih bolezni

Maja Gašperšič 107

Protifibrotično zdravljenje pri bolnikih z rakom pljuč in intersticijsko pljučno boleznijo

Katarina Osolnik 111

Racionalni pristop k vodenju KOPB: med smernicami in klinično stvarnostjo

Irena Šarc 118

Pomen rehabilitacije za bolnike s kronično obstruktivno pljučno boleznijo

Nadja Triller 127

Reverzibilni vzroki in spremenljivi dejavniki motenj dihanja v spanju: od otroštva do starostnika

Vesna Nikolić 129

Tarčno presejanje skritih oblik spalne apneje: od vprašalnikov do rizičnih skupin

Katja Pavšič 138

V središču ni AHI, ampak človek: Kdaj diagnostika in zdravljenje nista v korist bolnika?

Kristina Ziherl 146

Racionalna raba antibiotikov pri okužbah spodnjih dihal: pogled pulmologa

Katarina Osolnik 154

Racionalna raba antibiotikov pri okužbah spodnjih dihal: pogled infektologa

Barbara Bitežnik 160

Ali lahko preprečimo klinično pomembne okužbe z mikobakterijami?

Petra Svetina 168

Pregled leta: Alergologija 2025–2026 – od novih zdravil do spremembe klinične prakse

Peter Kopač 175

Novosti v sistemskem zdravljenju raka pljuč v letu 2026

Katja Mohorčič 182

Onesnažen zrak - dejavnik tveganja za pljučne in druge internistične bolezni

Miran Brvar 190

RAZISKOVALNO DELO

Diagnostična vrednost kriobiopsije mediastinalnih bezgavk po neuspešni EBUS-TBNA

Anže Pelko, Mateja Marc Malovrh, Aleš Rozman 201

Izvedljivost odpredpisovanja zaviralcev protonske črpalke v času diagnostike pljučnega raka: prospektivna intervencijska raziskava

Nuša Japelj, Zala Češarek, Nejc Horvat, Mitja Kos, Mojca Nastran, Lea Knez 203

Prve izkušnje zdravljenja z amivantamabom v Sloveniji

Loredana Mrak, Katja Mohorčič, Marina Čakš, Ana Demšar, Luka Čavka, Urška Janžič 205

Eozinofilni plevralni izliv: značilnosti, etiologija in diagnostični pomen

Eva Bitežnik, Mateja Marc Malovrh 207

Takojšnje reakcije na monoklonska protitelesa: rezultati alergološkega testiranja – izkušnje enega centra

Elena Pelivanova, Ana Koren, Luka Dejanović, Mark Kačar, Nina Frelih, Maja Jošt, Peter Kopač 209

Učinkovitost standardiziranega protokola čiščenja za preprečevanje kontaminacije z malignimi celicami EBUS-TBNA

Tadej Belehar, Martina Košnik, Maruša Žebaljec, Marija Petrinc Primožič, Aleš Rozman, Mateja Marc Malovrh 211

Fiziološki učinki kisika pri bolnikih s KOPB z desaturacijo med naporom

Ana Vidic, Irena Šarc 213

Reinfekcija ali reaktivacija tuberkuloze: retrospektivna analiza izolatov z uporabo metode sekvenciranja celotnega genoma od 2007 do 2025

Sara Truden, Luka Predojevič, Eva Sodja 215

Transbronhialna kriobiopsija pljuč, vključena v multidisciplinarno timsko obravnavo, izboljša diagnostično zanesljivost in usmerja obravnavo intersticijskih pljučnih bolezni: raziskava registra iz klinične prakse

Maja Gašperšič, Katarina Osolnik, Aleš Rozman 217

Centralna apneja ob zdravljenju s tikagrelorjem – prikaz primera

Lovrenc Cvijič, Kristina Zihertl

Zmanjšanje časovne obremenitve bolnikov po prehodu iz bolnišnične v ambulantno aplikacijo onkološkega zdravljenja pri metastatskem raku pljuč

Anela Muratović, Urška Janžič 221

Izkušnje zdravljenja z zaviralci ALK pri bolnikih z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnem raku pljuč na Kliniki Golnik

Katarina Miklavčič, Urška Janžič 223

Neželeni učinki zdravljenja z lorlatinibom: izkušnje Klinike Golnik

Katarina Miklavčič, Katja Mohorčič 225

KAZALO

Zdravstveno-vzgojne šole pri bolnikih na sistemskem zdravljenju	
<i>Tjaša Zibelnik, Andrej Ivančič, Petra Zupan, Matic Marinič, Urška Janžič</i>	227
Pojavnost in ukrepanje ob infuzijskih reakcijah	
<i>Andrej Ivančič, Tjaša Zibelnik, Matic Marinič, Urška Janžič</i>	229
Primerjava perioperativnega in adjuvantnega zdravljenja zgodnjega nedrobnoceličnega raka pljuč: izkušnje Klinike Golnik	
<i>Ana Geltar, Katja Mohorčič, Loredana Mrak, Urška Janžič</i>	231
Prehranska ocena ambulantnih onkoloških bolnikov pred pričetkom zdravljenja v Enoti internistične onkologije	
<i>Tatjana Kosten, Anela Muratović, Urška Janžič</i>	233
Test aktivacije bazofilcev odkrije alergijo na rokuronij v refraktarnem obdobju po anafilaktičnem šoku: prikaz primera PAMA	
<i>Nika Kotnik</i>	235
Negativna napovedna vrednost intradermalnih testov s kasnim odčitkom za aminopeniciline	
<i>Eva Uršič Plaznik, Eva Jelovčan, Peter Kopač, Mitja Košnik</i>	237
Meritve cvetnega prahu ambrozije v realnem času	
<i>Maja Remškar, Daniela Iguchi, Marjetka Conradi</i>	239
Vpliv usklajevanja zdravljenja z zdravili na primarno sodelovanje internističnih bolnikov po odpustu iz Klinike Golnik	
<i>Luka Breznik, Lea Knez, Maja Jošt</i>	241
Protokol prospektivne raziskave odpredpisovanja zaviralcev protonske črpalke pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč: črevesna mikrobiota, varnost in izkušnje bolnikov	
<i>Eva Podgoršek, Mitja Kos, Urška Janžič, Lea Knez</i>	243
Vrednotenje obravnave bolečine pri hospitaliziranih bolnikih na Kliniki Golnik	
<i>Maša Arzenšek, Lea Knez</i>	245
Vpliv semaglutida na absorpcijo alektiniba: prikaz primera	
<i>Lucija Hergouth, Ela Mikulan, Lea Knez, Tina Morgan</i>	247

SPONZORJI

PREPREČEVANJE SPREJEMA V ENOTO INTENZIVNE TERAPIJE PRI PULMOLOŠKIH BOLNIKI: ZGODNJE PREPOZNAVANJE IN INTERVENCIJSKE POTI

Tina Jerič

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Akutne bolezni pljuč in akutna poslabšanje kroničnih bolezni pljuč pogosto vodijo v dihalno odpoved, ki zahteva stopenjsko zdravljenje za preprečitev sprejema v enoto intenzivne terapije (EIT). Preprečevanje sprejema temelji na ponavljajoči patofiziološki oceni ventilacije in izmenjave plinov ter pravočasni uporabi neinvazivne dihalne podpore. Zgodnja prepoznavna dihalne izčrpanosti temelji na kliničnih znakih povečanega dela dihalnih mišic in večkratnih analizah arterijske krvi, s čimer želimo preprečiti prehod v nepovratno acidozo ali refraktarno hipoksemijo. Pred morebitnim sprejemom v EIT je nujna maksimalna optimizacija farmakoterapije, uporaba visokopretočne nosne oksigenacije ali neinvazivne mehanske ventilacije ter natančna etiološka diagnostika. Preprečevanje hospitalizacije v EIT je ključno ne le zaradi optimizacije bolnišničnih in sistemskih virov, temveč predvsem zaradi preprečevanja iatrogenih okužb, kolonizacij, živčnomišičnih disfunkcij in drugih posledic intenzivnega zdravljenja.

Ključne besede: akutna dihalna odpoved, neinvazivna mehanska ventilacija, visokopretočno kisikovo zdravljenje, farmakoterapevtska optimizacija

UVOD

Akutna hipoksemična in hiperkapnična dihalna odpoved sta pri pulmoloških bolnikih najpogostejša vzroka za sprejem v enoto intenzivne terapije (EIT) ter uvedbo invazivnih oblik ventilacije. Zamude pri prepoznavanju dihalnega poslabšanja na navadnih kliničnih oddelkih linearno korelirajo s povišano stopnjo umrljivosti in daljšim trajanjem hospitalizacije. Sodobna pulmološka doktrina narekuje premik od reševanja akutne dihalne stiske k proaktivni predintenzivni obravnavi. (1) Uspešno vodenje ogroženega pulmološkega bolnika zunaj EIT zahteva razumevanje mehanike dihanja, uporabo in titracijo neinvazivnih metod ter tarčne terapevtske intervencije.

ZGODNJE PREPOZNAVANJE IN PLINSKA ANALIZA ARTERIJSKE KRVİ

Zgodnja prepoznavna bolnika z visokim tveganjem za klinično poslabšanje temelji na celostni oceni dihalnega napora, kjer tahipneja nad 25 vdihov/minuto, uporaba pomožnih dihalnih mišic ter asinhrono gibanje prsnega koša in trebuha služijo kot neposredni kazalci dihalne izčrpanosti (2). Ključni diagnostični kriterij predstavlja plinska analiza arterijske krvi (PAAK), s katero natančno opredelimo stopnjo hipoksemije ($pO_2 < 8,0$ kPa) in hiperkapnije ($pCO_2 > 6,0$ kPa) (3). Skladno z mednarodnimi smernicami je pri bolnikih z retenco ogljikovega dioksida nujno striktno izogibanje hiperoksiji s titracijo tarčne saturacije (SpO_2) med 88 in 92 %; saj s tem preprečimo zaviranje hipoksičnega dihalnega gona in razvoj respiratorne acidoze z vrednostjo pH pod 7,35 (4). Pravilna interpretacija acidobaznega ravnovesja omogoča objektivno spremljanje dinamike bolezni ter pravočasno in ustrezno ukrepanje.

UKREPI PRED SPREJEMOM V EIT

Preden se indicira premestitev bolnika v EIT, je treba na oddelku poskusiti stabilizirati respiratorno stanje z zmanjšanjem ventilacijskega deficita.

Pri bolnikih z akutno hipoksemično dihalno odpovedjo (npr. pri obsežnih pljučnicah ali sindromu akutne dihalne stiske – ARDS; angl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*) se kot prva izbira zdravljenja priporoča visokopretočno nosno oksigenacijo (angl. *High-Flow Oxygen Therapy*, HFOT), ki po najnovejših kliničnih dokazih pomembno zmanjša potrebo po endotrahealni intubaciji in invazivni mehanski ventilaciji (5). HFOT zagotavlja visok pretok segretega in navlaženega kisika (do 60 L/minuto), izpira mrtvi prostor zgornjih

T. JERIČ – PREPREČEVANJE SPREJEMA V ENOTO INTENZIVNE TERAPIJE

dihalnih poti, zmanjšuje upor ter generira nizek pozitiven tlak ob koncu izdiha (PEEP), kar zmanjšuje metabolno delo dihanja (6).

Pri bolnikih z akutno hiperkapnično dihalno odpovedjo je indicirana neinvazivna ventilacija (NIV) z dvonivojskim pozitivnim tlakom (BiPAP) ob natančni titraciji inspiratornega tlaka (IPAP) za zagotavljanje zadostnega dihalnega volumna ter ekspiratornega tlaka (EPAP) za preprečevanje alveolnega kolapsa (7). Vzporedno se izvede etiološka in hemodinamska diagnostika (obposteljni ultrazvok oz. POCUS, angl. *Point-of-Care Ultrasound*) za izključitev akutnih zapletov, kot sta npr. pnevmotoraks ali popuščanje desnega srca (8).

Farmakoterapevtska optimizacija v akutni fazi

Uspešna izvedba neinvazivne dihalne podpore je povezana tudi s takojšnjo farmakoterapijo, ki cilja na reverzibilne komponente dihalne odpovedi.

Inhalacijsko bronhodilatatorno zdravljenje visoke intenzivnosti z uporabo zaprtih nebulizatorskih sistemov kombinira kratkodelujoče beta-2 agoniste (salbutamol) in kratkodelujoče antikolinergike (ipratropijev bromid), s čimer sinergistično zmanjšuje bronhospazem in preprečuje ujetje zraka. V primeru indikacije se uvede sistemsko protivnetno zdravljenje z intravenskim metilprednizolonom, ki zmanjšuje edem sluznice in stabilizira vnetni odgovor. (9). Po odvzemu kužnin (bris žrela za respiratorne patogene, izmeček, hemokulture) se uvede izkustveno širokospektralno protimikrobno zdravljenje z aminopenicilini z zaviralci beta-laktamaz ali cefalosporini tretje generacije, ki se po potrebi stopnjuje za kritje atipičnih patogenov ali *Pseudomonas aeruginosa*. Izjemna previdnost je potrebna pri uporabi sedativov in opioidov na oddelku, saj lahko pride do supresije dihalnega centra.

PATOFIZIOLOŠKE IN SISTEMSKE POSLEDICE HOSPITALIZACIJE V EIT

Izogibanje sprejemu v EIT ni zgolj vprašanje ekonomske in logistične vzdržnosti zdravstvenega sistema, temveč ključni ukrep za preprečevanje hudih iatrogenih zapletov in dolgotrajnega okrevanja. Dolgotrajna imobilizacija, globoka sedacija in uporaba živčnomišičnih zaviralcev v EIT vodijo v hiter razvoj miopatije in nevropatije kritično bolnih, kar dramatično otežuje odvajanje od ventilatorja in lahko povzroča trajno mišično oslabelost (10). Invazivna mehanska ventilacija prinaša tveganje za ventilatorsko

poškodbo pljuč (angl. *Ventilator-Induced Lung Injury*, VILI) in razvoj z ventilatorjem povezane pljučnice (angl. *Ventilator-Associated Pneumonia*, VAP), kar znatno zvišuje stopnjo umrljivosti. Poleg tega imajo bolniki po odpustu iz EIT pogosto trajne kognitivne težave, anksiozne motnje in celo obliko posttravmatske stresne motnje, kar drastično poslabša kakovost življenja.

ZAKLJUČEK

Preprečevanje sprejemov v EIT prek strukturiranih intervencijskih poti predstavlja temelj sodobne pulmološke oskrbe. Pravočasna prepoznava respiratorne dekompenzacije na osnovi PAAK in klinične ocene mehanike dihanja omogoča pravočasno in uspešno terapevtsko intervencijo z naprednimi neinvazivnimi metodami podpore dihanju (HFOT in NIV) ter tarčno farmakoterapijo zunaj intenzivnih enot, kar potrjujejo tudi klinične primerjalne študije (11). Izvedba predintenzivne stabilizacije ne le zmanjšuje tveganje za nastanek iatrogenih zapletov, temveč bolnikom omogoča hitrejšo rehabilitacijo.

LITERATURA

1. Qianru Z, Heyue J, Longfang P, et al. High-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation in patients with hypoxemic respiratory failure: a prospective cohort study. *Scientific Reports*. 16. 10.1038/s41598-026-38516-5.
2. Castro-Portillo E, López-Izquierdo R, Bermúdez Castellanos I, et al. Prehospital Performance of Five Early Warning Scores to Predict Long-Term Mortality in Patients with Suspected Respiratory Infections. *Diagnostics* 2025, 15, 1565. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15121565>
3. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Nov 7; 9: 124152. doi: 10.2147/COPD.S41476.
4. European Respiratory Society. Clinical practice guidelines for the management of acute hypercapnic respiratory failure: update on noninvasive modalities. *European Respiratory Journal*, 63 (1), 120–35, 2024.
5. Goel NN, Ferreyro BL, Pitre T, Lewis K, et al. American Thoracic Society Assembly on Critical Care. Noninvasive respiratory support for adult patients with acute respiratory failure: an official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026 Sep 1; 212 (9): 2135–58. doi: 10.1093/ajrccm/aamag302.
6. Mitsuyama Y, Nakao S, Shimazaki J, Ogura H, Shimazu T. Effectiveness of high-flow nasal cannula for tracheal intubation in the emergency department. *BMC Emerg Med*. 2022 Jun 23; 22 (1): 115. doi: 10.1186/s12873-022-00674-w.
7. RENOVATE Investigators and the BRICNet Authors; Maia IS, Kawano-Dourado L, Tramujas L, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure:

The RENOVATE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 Mar 11; 333 (10): 875–90. doi: 10.1001/jama.2024.26244.

8. Li XY, Tang X, Wang R, et al. High-Flow Nasal Cannula for Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Acute Compensated Hypercapnic Respiratory Failure: A Randomized, Controlled Trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Nov 24; 15: 3051–61. doi: 10.2147/COPD.S283020.

9. Qadir N, Chang SY. Pharmacologic Treatments for Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Clin. 2021 Oct; 37 (4): 877–93. doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.009.

10. Rezoagli E, Nova A, Carteaux G, et al. A clinical guide to non-invasive respiratory support in acute respiratory failure: ventilation settings, technical optimization and clinical indications. Crit Care. 2025 Nov 18; 29 (1): 496. doi: 10.1186/s13054-025-05730-y.

11. Feng, Yu. (2018). Create the Individualized Digital Twin for Noninvasive Precise Pulmonary Healthcare. Significances of Bioengineering & Biosciences. 1. 10.31031/SBB.2018.01.000507.

PREPREČEVANJE NAPREDOVANJA AKUTNE RESPIRATORNE ODPOVEDI: OPTIMALNI ČAS ZA NEINVAZIVNO VENTILACIJO, VISOKOPRETOČNO NOSNO OKSIGENACIJO IN INTUBACIJO

Biljana Knežević

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Akutna respiratorna odpoved zahteva hitro prepoznavanje patofiziološkega mehanizma, ustrezno izbiro respiratorne podpore in pravočasno oceno njenega učinka. Sodobna neinvazivna respiratorna podpora lahko pri ustrezno izbranih bolnikih zmanjša potrebo po invazivni mehanski ventilaciji, vendar lahko vztrajanje pri neuspešnem zdravljenju odloži potrebno intubacijo in poslabša izid. Pri akutni hiperkapnični respiratorni odpovedi z respiratorno acidozo, zlasti ob akutnem poslabšanju kronične obstruktivne pljučne bolezni, je neinvazivna ventilacija temelj respiratorne podpore. Pri akutni hipoksemični respiratorni odpovedi ima osrednjo vlogo visokopretočna nosna oksigenacija, neinvazivna ventilacija pa je primerna predvsem za skrbno izbrane bolnike. Uspešnosti zdravljenja ni mogoče presojati zgolj na podlagi izboljšanja nasičenosti krvi s kisikom. Potrebna je zgodnja in ponavljajoča se ocena frekvence in dela dihanja, izmenjave plinov, hemodinamskega stanja ter zavesti. Napredujoča hipoksemija, vztrajna tahipneja, izrazit inspiratorni napor, slabšanje respiratorne acidoze, hemodinamska nestabilnost in izčrpanost opozarjajo na neuspeh neinvazivne podpore. Osrednji cilj sodobne obravnave zato ni preprečiti intubacijo za vsako ceno, temveč izbrati pravo obliko podpore ob pravem času in pravočasno prepoznati trenutek, ko nadaljevanje neinvazivnega zdravljenja postane nevarnejše od invazivne mehanske ventilacije.

Ključne besede: hipoksemija, hiperkapnija, dihalno delo, mehanska ventilacija, eskalacija zdravljenja

UVOD

Akutna respiratorna odpoved (ARO) je sindrom nezadostne izmenjave plinov in/ali nezadostne ventilacije, ki zahteva hitro etiološko zdravljenje in ustrezno respiratorno podporo. V zadnjih letih sta visokopretočna nosna oksigenacija (HFNO, angl. *High-Flow Nasal Oxygen*) in neinvazivna ventilacija (NIV) postali temeljni možnosti zdravljenja spontano dihalnega bolnika. Najnovejša smernica *American Thoracic Society* (ATS) iz leta 2026 pri akutni hipoksemični dihalni odpovedi močno priporoča HFNO, pri akutni hiperkapnični dihalni odpovedi pa NIV; pri obeh strategijah poudarja skrbno spremljanje in hitro eskalacijo, kadar začetna podpora ni uspešna (1). Evropske smernice za HFNO ter smernice za sindrom akutne dihalne stiske (ARDS, angl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*) poudarjajo enako načelo: korist neinvazivne podpore je največja, če je izbrana glede na fenotip ARO in če ne odloži potrebne intubacije (2, 3).

Klinično vprašanje ni, ali intubacijo preprečiti, temveč komu lahko varno ponudimo neinvazivno podporo, kako hitro oceniti njen učinek in kdaj jo prekiniti. Odločitev temelji na skupni presoji oksigenacije, ventilacije, dihalnega dela, hemodinamike in zavesti.

IZBIRA RESPIRATORNE PODPORE GLEDE NA FENOTIP ARO

Akutna hipoksemična respiratorna odpoved

Pri *de novo* hipoksemični ARO, najpogosteje zaradi pljučnice ali zgodnjega ARDS, je HFNO praviloma prednostna začetna strategija, če ni neposredne potrebe po intubaciji. ERS jo priporoča pred konvencionalnim zdravljenjem s kisikom in pogojno pred NIV, ATS 2026 pa priporočilo za HFNO dodatno krepi (1, 2). Praktični pregled Rezoagli in sod. poudarja sočasno optimizacijo pretoka in deleža vdihanega kisika; višji pretoki bolje pokrijejo inspiratorni pretok in povečajo izpiranje anatomskega mrtvega prostora (8).

Pri odraslem se HFNO pogosto začne s pretokom 40–60 L/min, ki se prilagodi udobju, oksigenaciji in dihalnemu delu; delež vdihanega kisika se titrira do ciljne nasičenosti. Običajen cilj je 92–96 %, pri tveganju za hiperkapnično odpoved pa 88–92 %, ob upoštevanju plinske analize arterijske krvi (5). Normalna nasičenost ne izključuje nevarno velikega inspiratornega napora.

NIV pri *de novo* hipoksemični ARO ni rutinsko naslednja stopnja po HFNO. Primerna je za skrbno izbrane bolnike, pri katerih dosežemo razbremenitev dihalnih mišic in ustrezen pozitivni tlak. Pomembni so dobro tesnjenje vmesnika, toleranca in sinhronizacija;

B. KNEŽEVIĆ – PREPREČEVANJE NAPREDOVANJA AKUTNE RESPIRATORNE ODPOVEDI

obrazna oziroma ustnonosna maska omogoča učinkovito tlačno podporo, čelada pa zahteva ustrezne pretoke in nastavitve zaradi velike notranje prostornine (8). Pri hudi hipoksemiji, šoku ali izrazitem dihalnem naporu mora biti prag za intubacijo nizek (1, 3). Aktualna raziskava KISS dodatno naslavlja prav to negotovost: gre za adaptivno multicentrično randomizirano raziskavo, ki pri neselekcioniranih bolnikih s hipoksemično ARO primerja standardno zdravljenje s kisikom, HFNO ter NIV z uporabo HFNO med epizodami NIV. Protokol je pomemben predvsem zato, ker kot primarni izid uporablja 28-dnevno umrljivost in vključuje vnaprej določena merila za intubacijo; ker gre za protokol raziskave, ga ni mogoče uporabljati kot dokaz o primerjalni učinkovitosti posameznih metod (9).

KONTRAINDIKACIJE IN POMEN SODELOVANJA BOLNIKA

Uspešna uporaba neinvazivne respiratorne podpore zahteva ustrezno izbranega bolnika, njegovo sodelovanje ter možnost tesnega spremljanja in pravočasne intubacije ob neuspehu zdravljenja. Pri NIV so neposredne oziroma absolutne kontraindikacije predvsem potreba po takojšnji intubaciji, zastoj dihanja ali srca ter nezmožnost zaščite dihalne poti. Med relativne kontraindikacije sodijo pomembna motnja zavesti, hemodinamska nestabilnost, obilni izločki oziroma nezmožnost njihovega odstranjevanja, bruhanje ali veliko tveganje aspiracije, poškodbe ali anatomske nepravilnosti obraza, ki onemogočajo ustrezno namestitev vmesnika, ter izrazita nesodelovalnost oziroma netoleranca bolnika (6, 8). Posamezna relativna kontraindikacija NIV ne izključuje nujno, zahteva pa skrbno presojo razmerja med koristjo in tveganjem, intenzivnejše spremljanje ter jasno opredeljena merila za prehod na invazivno mehansko ventilacijo.

Sodelovanje bolnika je pomemben pogoj za uspeh NIV. Bolnik mora praviloma tolerirati vmesnik in pozitivni tlak, biti sposoben vzdrževati prehodno dihalno pot ter vsaj deloma sodelovati pri odstranjevanju izločkov. Nelagodje, klavstrofobija, bolečina, delirij in izrazita asinhronija lahko zmanjšajo toleranco ter prispevajo k neuspehu zdravljenja. Pred opustitvijo NIV je zato, kadar klinično stanje to dopušča, smiselno preveriti ustreznost vmesnika in nastavitve ter odpraviti popravljive vzroke slabe tolerance. Ti ukrepi pa ne smejo odložiti intubacije pri bolniku, ki se klinično slabša (6, 8).

Akutna hiperkapnična dihalna odpoved

Pri akutni hiperkapnični dihalni odpovedi z respiratorno acidozo, predvsem pri akutnem poslabšanju kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB), je NIV zdravljenje prvega izbora, če ni neposredne indikacije za intubacijo. ERS/ATS smernice priporočajo dvonivojsko NIV pri akutni ali akutnem poslabšanju kronične respiratorne acidoze zaradi poslabšanja KOPB, najnovejša ATS smernice so podale močno priporočilo zaradi zmanjšanja umrljivosti in potrebe po invazivni mehanski ventilaciji (1, 6).

HFNO pri hiperkapnični odpovedi ne sme rutinsko nadomestiti NIV. ATS 2026 jo dopušča kot pogojno možnost pri manj hudi hiperkapniji in blagi acidemiji, na primer pri pH nad 7,25, ob možnosti takojšnjega prehoda na NIV (1). Pri dvonivojski NIV se ekspiratorni pozitivni tlak prilagaja oksigenaciji, inspiratorna tlačna podpora pa ventilaciji in razbremenitvi dihalnih mišic; nastavitve se titirajo glede na frekvenco dihanja, dihalni volumen, uhanje, udobje in plinsko analizo (8). Odziv je treba formalno oceniti že v prvi uri do dveh.

Akutni kardiogeni pljučni edem

Pri akutnem kardiogenem pljučnem edemu sta kontinuirani pozitivni tlak v dihalnih poteh (CPAP) in NIV uveljavljeni zgodnji možnosti, saj izboljšata oksigenacijo, zmanjšata dihalno delo in ugodno vplivata na srčno obremenitev. Ob kardiogenem šoku, pomembni motnji zavesti, nezmožnosti zaščite dihalne poti ali vztrajnem neuspehu neinvazivne podpore je potrebna invazivna ventilacija (6).

KAKO ZGODAJ OCENITI USPEH HFNO IN NIV

Neinvazivna podpora mora biti časovno omejen terapevtski preizkus z vnaprej opredeljenimi merili neuspeha. V prvih urah pričakujemo zmanjšanje frekvence dihanja in zmanjšanje dihalnega dela ter stabilizacijo ali zmanjšanje potrebe po kisiku. Pred razglasitvijo neuspeha je treba preveriti vmesnik, uhanje, sinhronizacijo in toleranco, vendar tehnična optimizacija ne sme odložiti intubacije pri kliničnem slabšanju (8).

Ocena med HFNO

Pri HFNO je uporaben indeks ROX, izračunan kot razmerje med količnikom nasičenosti krvi s kisikom in deleža vdihanega kisika ter frekvenco dihanja. V validacijski raziskavi pri

B. KNEŽEVIĆ – PREPREČEVANJE NAPREDOVANJA AKUTNE RESPIRATORNE ODPOVEDI

bolnikih s pljučnico je bila vrednost 4,88 ali več po 2, 6 oziroma 12 urah povezana z manjšo verjetnostjo intubacije; zelo nizke vrednosti in predvsem neugoden trend so opozarjali na neuspeh (7). Indeks ROX je pomoč pri klinični presoji, ne samostojen kriterij za odložitev ali izvedbo intubacije. Njegova uporabnost je odvisna od populacije, časa meritve in vzroka ARO.

Ocena med NIV

Pri hiperkapnični ARO je odziv na NIV pogosto viden že v prvi uri: zmanjšanje tahipneje, izboljšanje pH in zmanjšanje hiperkapnije govorijo za uspeh. Poglobljanje acidoze, slabšanje zavesti, asinhronija, nezmožnost obvladovanja sekretov ali hemodinamska nestabilnost zahtevajo takojšnjo ponovno presoj. Spremljanje izdihanega dihalnega volumna je koristno, čeprav ga uhanje lahko pomembno popači (8).

Po uspešnem zdravljenju z NIV je pomembna tudi pravočasna presoja zmanjševanja in ukinitve podpore. Pri kompleksnih bolnikih, zlasti pri napreduvali KOPB, kronični hiperkapniji, debelosti, živčnomišičnih boleznih ali pljučni hipertenziji, univerzalnega protokola odvajanja ni. Safdar in Barney poudarjata individualizirano strategijo glede na reverzibilnost sprožilca, stabilnost izmenjave plinov, dihalno delo in potrebo po nadaljnji nočni oziroma kronični NIV; nepotrebno podaljševanje akutne NIV pa ne sme odložiti primernejše eskalacije zdravljenja (10).

KDAJ JE ČAS ZA INTUBACIJO?

Intubacija je potrebna, kadar neinvazivna podpora ne zagotavlja varne izmenjave plinov ali ko bolnik ne more več vzdrževati učinkovitega in varnega spontanega dihanja. Odločitev mora temeljiti na celotni klinični sliki. Med najpomembnejše opozorilne znake sodijo napredujoča hipoksemija kljub visoki koncentraciji kisika, naraščajoča frekvenca dihanja in izrazito dihalno delo, znaki utrujenosti, progresivna respiratorna acidoza, hemodinamska nestabilnost, motnja zavesti, nezmožnost zaščite dihalne poti ter obilni neobvladljivi izločki. Podoben varnostni pristop uporablja protokol KISS, v katerem so med merili za intubacijo refraktarna hipoksemija (arterijska nasičenost s kisikom pod 88 % ob deležu vdihanega kisika 1,0), huda hemodinamska nestabilnost, nezmožnost odstranjevanja izločkov ter druge neposredne življenjsko ogrožajoče okoliščine (9).

Pri hipoksemični ARO lahko intenzivno spontano dihanje prispeva k poškodbi pljuč zaradi bolnikovega lastnega dihalnega napora (P-SILI, angl. *Patient Self-inflicted Lung Injury*). Izboljšanje nasičenosti zato ni zadosten znak uspeha, če vztrajajo tahipneja, veliki dihalni volumni, asinhronija ali izrazit inspiratorni napor kljub optimizirani podpori (3, 8).

Pri načrtovani intubaciji je treba predvideti tveganje peri-intubacijske hipoksemije. ATS 2026 močno priporoča HFNO ali NIV za preoksigenacijo pred endotrahealno intubacijo pri odraslih z ARO (1). Izbira med metodama je odvisna od stopnje hipoksemije, tolerance vmesnika, hemodinamike in lokalnih izkušenj. Pri izrazito hipoksemičnem bolniku je treba postopek organizirati zgodaj, z izkušenim izvajalcem in pripravljenim načrtom za oskrbo težavne dihalne poti.

ZAKLJUČEK

Optimalni čas za HFNO, NIV in intubacijo določa predvsem fenotip ARO in zgodnji fiziološki odziv na zdravljenje. Pri akutni hipoksemični dihalni odpovedi je HFNO pri večini bolnikov brez neposredne indikacije za intubacijo prednostna začetna strategija, pri akutni hiperkapnični dihalni odpovedi z respiratorno acidozo pa ostaja NIV metoda prvega izbora. NIV pri *de novo* hipoksemični ARO zahteva skrbno selekcijo in skrbno spremljanje. Neinvazivna podpora je smiselna le, če ji sledi zgodnja in ponavljajoča se ocena. Odsotnost zmanjšanja dihalnega dela, slabšanje izmenjave plinov, hemodinamska nestabilnost ali nevrološko poslabšanje so razlogi za hitro eskalacijo. Najpomembnejše sporočilo je, da uspeh ni odsotnost intubacije, temveč pravočasna uporaba najmanj invazivne podpore, ki je za bolnika še učinkovita in varna.

LITERATURA

1. Goel NN, Ferreyro BL, Pitre T, Lewis K, Homer-Bouthiette C, Angriman F, et al. Noninvasive respiratory support for adult patients with acute respiratory failure: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026; 212 (8): 2135–58. doi:10.1093/ajrccm/aamag302.
2. Oczkowski S, Ergon B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, Gregoret C, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2022; 59 (4): 2101574. doi:10.1183/13993003.01574-2021.

3. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med.* 2023; 49: 727–59. doi:10.1007/s00134-023-07050-7.
4. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2023; 61 (4): 2200735. doi:10.1183/13993003.00735-2022.
5. SRLF-SFMU Consensus Conference. Oxygen therapy in acute hypoxemic respiratory failure: guidelines from the SRLF-SFMU consensus conference. *Ann Intensive Care.* 2024; 14: 140. doi:10.1186/s13613-024-01367-2.
6. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017; 50 (2): 1602426. doi:10.1183/13993003.02426-2016.
7. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199 (11): 1368–76. doi:10.1164/rccm.201803-0589OC.
8. Rezoagli E, Nova A, Carteaux G, Giani M, Grieco DL, Pettenuzzo T, et al. A clinical guide to non-invasive respiratory support in acute respiratory failure: ventilation settings, technical optimization and clinical indications. *Crit Care.* 2025; 29 (1): 496. doi:10.1186/s13054-025-05730-y.
9. Jaber S, Huguet H, Molinari N, De Jong A. Comparing high-flow nasal cannula oxygen and non-invasive ventilation to standard oxygenation in non-selected intensive care unit patients admitted for acute hypoxaemic respiratory failure: protocol for the KISS (Key oxygenation Interventions in Surgical and non-Surgical patients) adaptive randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2025; 15 (10): e100149. doi:10.1136/bmjopen-2025-100149.
10. Safdar H, Barney JB. Liberation from non-invasive ventilation in complex intensive care unit patients. *J Clin Med.* 2026; 15 (6): 2148. doi:10.3390/jcm15062148.

PREVEČ INTENZIVNE TERAPIJE? PREPREČEVANJE PREKOMERNEGA ZDRAVLJENJA IN IATROGENIH ZAPLETOV V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE

Vladimir Dimitrić

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Napredek intenzivne medicine omogoča začasno nadomeščanje odpovedujočih organskih sistemov, vendar lahko življenjsko pomembna intervencija ob neustrezni indikaciji, intenzivnosti ali trajanju postane vir iatrogene škode. Prispevek obravnava sodobni koncept preprečevanja prekomernega zdravljenja v enoti intenzivne terapije, kjer cilj ni manj zdravljenja, temveč optimalno, individualizirano in sproti ponovno ovrednoteno zdravljenje. Poseben poudarek je namenjen respiratorni intenzivni medicini: titrirani oksigenaciji, pravočasni ponovni presoji glede uporabe visokopretočne nosne oksigenacije in neinvazivne ventilacije, protektivni mehanski ventilaciji, lahki sedaciji ter zgodnjemu odvajanju od ventilatorja. Obravnavani so tudi tekočinsko zdravljenje, transfuzije, antibiotiki, diagnostični postopki in invazivni pripomočki. Velike randomizirane raziskave kažejo, da intenzivnejši pristop pogosto ne izboljša kliničnih izidov in lahko poveča škodo. Ob prognostični negotovosti lahko časovno omejen terapevtski poskus omogoči strukturirano presojo nadaljnjega zdravljenja. Prava intenzivna medicina zato ni maksimalno, temveč optimalno zdravljenje z nenehnim tehtanjem koristi, škode in za bolnika pomembnih ciljev. Posebej pomembna sta vsakodnevna ponovna presoja indikacij in pravočasna deeskalacija postopkov, ki bolniku ne prinašajo več pričakovane koristi.

Ključne besede: ustreznost zdravljenja; respiratorna podpora; varnost bolnika; deeskalacija; časovno omejen terapevtski poskus

UVOD

Intenzivna medicina lahko danes premosti odpoved skoraj vseh vitalnih organskih sistemov. Prav ta sposobnost ustvarja osrednji paradoks: zdravljenje, ki je v določenem trenutku življenjsko pomembno, lahko ob neustrezni indikaciji, intenzivnosti ali trajanju postane vir dodatne škode. Ob vprašanju »Kaj še lahko naredimo?« se zato pojavlja enako pomembno vprašanje: »Ali bo dodatna intervencija izboljšala izid, ki je pomemben za bolnika?«

Koncept »manj je več« ne pomeni terapevtskega nihilizma, temveč premik od maksimalnega k optimalnemu zdravljenju. Analiza randomiziranih raziskav s področja intenzivne medicine, objavljenih v *New England Journal of Medicine* med letoma 2008 in 2023, je pokazala, da približno tri četrtine raziskav ni dokazalo koristi preučevane intervencije oziroma so bili rezultati nevtralni ali neugodni (1). To opozarja, da fiziološko smiselna intervencija še ni nujno klinično koristna. Podoben je koncept *low-value care*: postopkov z majhno pričakovano koristjo glede na možno škodo in obremenitev bolnika (2). Prekomerno zdravljenje se zato ne začne šele ob nadaljevanju življenjske podpore brez realistične možnosti okrevanja, temveč že z vsako intervencijo brez jasne indikacije, dokazljive koristi ali cilja, pomembnega za bolnika.

RESPIRATORNA INTENZIVNA TERAPIJA – KO ZDRAVLJENJE POSTANE VIR POŠKODBE

Kisik in neinvazivna respiratorna podpora

Kisik, visokopretočna nosna oksigenacija, neinvazivna ventilacija in invazivna mehanska ventilacija rešujejo življenje, vendar lahko ob neustrezni uporabi tudi škodujejo. Kisik je zdravilo z indikacijo, odmerkom in ciljnim območjem; cilj je zadostna, ne maksimalna oksigenacija. To je posebej pomembno pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo in tveganjem za hiperkapnično dihalno odpoved.

Smernice Evropskega respiratornega združenja (ERS) priporočajo visokopretočno nosno oksigenacijo pred konvencionalnim zdravljenjem s kisikom pri akutni hipoksemični dihalni odpovedi; pri akutni hiperkapnični dihalni odpovedi ob kronični obstruktivni pljučni bolezni pa poskus neinvazivne ventilacije pred visokopretočno nosno oksigenacijo (3). Uspeh neinvazivne podpore ne sme postati cilj sam po sebi. Potrebna je ponavljajoča ocena oksigenacije, dela dihanja, hemodinamike, zavesti in razvoja bolezni. Ključno je pravočasno prepoznati neuspeh: cilj ni preprečiti intubacije za vsako ceno, temveč

V. DIMITRIĆ – PREVEČ INTENZIVNE TERAPIJE?

preprečiti nepotrebno intubacijo in pravočasno intubirati bolnika, pri katerem neinvazivna podpora ne zadošča.

Mehanska ventilacija

Z ventilatorjem povzročena poškodba pljuč je prototip iatrogene škode. Aktualne smernice Evropskega združenja za intenzivno medicino (ESICM) in Ameriškega torakalnega združenja (ATS) pri sindromu akutne dihalne stiske poudarjajo protektivno ventilacijo z nizkimi dihalnimi volumni in omejevanjem inspiratornih tlakov (4, 5). Pri zmernem do hudem sindromu akutne dihalne stiske se priporoča premišljena uporaba pozitivnega tlaka ob koncu izdiha, prolongirani *recruitment* manevri pa se odsvetujejo; pri izbranih bolnikih pridejo v poštev proniranje, živčnomišična blokada in veno-venska zunajtelesna membranska oksigenacija (V-V ECMO) (4, 5). Pomemben premik je od vprašanja »Kako normalizirati plinsko analizo arterijske krvi?« k vprašanju »Kakšna je najmanjša intenzivnost respiratorne podpore, ki zagotavlja sprejemljivo izmenjavo plinov ob najmanjši dodatni poškodbi pljuč?«

SEDACIJA IN ODVAJANJE OD VENTILATORJA

Intubacija lahko sproži terapevtsko kaskado: sedacija zmanjša spontano aktivnost in mobilnost ter lahko prispeva k deliriju in pridobljeni mišični oslabeledosti, kar podaljša mehansko ventilacijo. Posodobljene smernice *Society of Critical Care Medicine* iz leta 2025 nadaljujejo premik k lahki sedaciji in mobilizaciji; kadar sta lahka sedacija oziroma zmanjšanje delirija pomembna cilja, pogojno dajejo prednost deksmedetomidinu pred propofolom (6). Smernice za odvajanje od ventilatorja priporočajo standardizirano dnevno ocenjevanje pripravljenosti na spontani dihalni preizkus (7). Pri ventiliranem bolniku zato ni dovolj vprašanje »Ali danes še potrebuje ventilator?«, ampak »Kaj danes preprečuje odvajanje in ali lahko to oviro odstranimo?«

TEKOČINE – OD NADOMEŠČANJA DO PREOBREMENITVE

Pri cirkulatornem šoku je nadomeščanje tekočin pogosto nujno, po stabilizaciji pa lahko avtomatično nadaljevanje tekočin brez jasnega hemodinamskega cilja povzroči pozitivno tekočinsko bilanco, intersticijski edem in pljučno kongestijo. V raziskavi CLASSIC je restriktivna skupina bolnikov s septičnim šokom med zdravljenjem prejela mediano 1798

V. DIMITRIĆ – PREVEČ INTENZIVNE TERAPIJE?

ml intravenskih tekočin, standardna pa 3811 ml, vendar 90-dnevna umrljivost ni bila različna (42,3 % proti 42,1 %) (8). Tudi CLOVERS ni pokazal pomembne razlike v umrljivosti med zgodnjo restriktivno in liberalnejšo strategijo pri hipotenziji pri sepsi (9). Rezultati ne pomenijo, da so tekočine škodljive, temveč da več tekočine samo po sebi ne pomeni boljšega zdravljenja. Po začetnem nadomeščanju mora imeti vsak naslednji bolus tekočine jasen cilj in načrt ocene učinka.

DRUGA PODROČJA PREKOMERNEGA ZDRAVLJENJA

Transfuzije, zdravila in antibiotiki

Aktualne smernice CHEST pri večini hemodinamsko stabilnih kritično bolnih podpirajo restriktivno transfuzijsko strategijo ob individualizaciji pri posebnih skupinah (10). Laboratorijska vrednost hemoglobina sama po sebi ni terapevtski cilj. Podobno biološka verjetnost še ne zagotavlja koristi: v raziskavi LOVIT se je smrt ali vztrajajoča organska disfunkcija 28. dan pojavila pri 44,5 % bolnikov, zdravljenih z visokimi odmerki intravenskega vitamina C, in pri 38,5 % v skupini s placebom (11). Nasprotno je raziskava REVISE pokazala, da je pantoprazol pri invazivno ventiliranih bolnikih zmanjšal klinično pomembne krvavitve iz zgornjih prebavil z 3,5 % na 1 % brez pomembne razlike v 90-dnevni umrljivosti (12). Cilj torej ni manj intervencij, ampak intervencije, pri katerih pričakovana korist presega potencialno škodo.

Pri hudi bakterijski pljučnici in septičnem šoku je pravočasno antibiotično zdravljenje življenjsko pomembno, po stabilizaciji pa lahko nepotrebno širok spekter antibiotika ali predolgo zdravljenje postaneta škodljiva. V raziskavi BALANCE je bilo sedemdnevno zdravljenje bakteriemije glede 90-dnevne umrljivosti neinferiorno štirinajstdnevnu (14,5 % proti 16,1 %) (13). Rezultata ne smemo posplošiti na okužbe, ki zahtevajo daljše zdravljenje, podpira pa ponovno presojo antibiotika po 48–72 urah glede na mikrobiološke izvide, žarišče, *source control* in klinični odgovor.

Diagnostika in invazivni pripomočki

Prekomerno zdravljenje se lahko začne s prekomerno diagnostiko. Rutinske laboratorijske ali radiološke preiskave brez jasnega kliničnega vprašanja sprožajo diagnostično-terapevtske kaskade, ponavljajoči odvzemi krvi pa prispevajo k iatrogeni anemiji. Enak princip velja za osrednje venske, arterijske in urinske katetre: ko indikacije ni več, ostane

V. DIMITRIĆ – PREVEČ INTENZIVNE TERAPIJE?

predvsem tveganje za zaplet. Eno najpreprostejših vprašanj na dnevni viziti je zato: »Kaj lahko danes ukinemo?« (2)

Tabela 1: Primeri potencialnega prekomernega zdravljenja v enoti intenzivne terapije. HFNO – visokopretočna nosna oksigenacija; NIV – neinvazivna ventilacija; SBT – spontan dihalni preizkus; VILI – z ventilatorjem povzročena poškodba pljuč; MV – mehanska ventilacija; TACO – s transfuzijo povezana cirkulatorna preobremenitev; TRALI – s transfuzijo povzročena akutna okvara pljuč; TLT – časovno omejen terapevtski poskus.

Področje	Prekomerno zdravljenje	Možna škoda	Sodobni pristop
Oksigenacija	Nepotrebno visok $\text{FiO}_2/\text{PaO}_2$	Hiperoksija/hiperkapnija	Individualni cilj
HFNO/NIV	Vztrajanje ob neuspehu	Zapoznela intubacija	Ponavljajoča ocena
Mehanska ventilacija	Prevelika mehanska obremenitev	VILI	Protektivna ventilacija
Sedacija/weaning	Globoka sedacija, odlašanje SBT	Delirij, daljša MV	Lahka sedacija, dnevna ocena
Tekočine	Bolusi brez jasnega cilja	Edemi, kongestija	Ocena odzivnosti
Transfuzije	Korekcija številke	TACO/TRALI	Individualizacija
Antibiotiki	Preširoko/predolgo	Odpornost, toksičnost	Deeskalacija
Diagnostika/pripomočki	Rutina brez indikacije	Anemija, okužbe	Dnevna presoja
Življenjska podpora	Brez dosegljivega cilja	Podaljševanje trpljenja	Skupno odločanje/TLT

KO ZDRAVLJENJE NE DOSEGA VEČ SVOJEGA CILJA

Najzahtevnejša oblika prekomernega zdravljenja nastane, ko intenzivna terapija vzdržuje fiziološke funkcije, vendar postaja vse manj verjetno, da bo vodila do izida, ki je za bolnika dosegljiv in sprejemljiv. Izraz *futile treatment* je pogosto preveč kategoričen: prognoza je negotova, vrednote bolnikov pa se razlikujejo. Preživetje ni edini relevanten izid; pomembni so funkcionalna samostojnost, kognitivno stanje, komunikacija in kakovost življenja.

V. DIMITRIĆ – PREVEČ INTENZIVNE TERAPIJE?

Sodobnejši koncept je *potentially inappropriate treatment* – zdravljenje, pri katerem obstaja resen dvom, ali lahko doseže za bolnika pomemben cilj. Smernice *Society of Critical Care Medicine* iz leta 2025 poudarjajo strukturirano skupno odločanje, kakovostno komunikacijo ter vključevanje paliativnih in etičnih strokovnjakov pri kompleksnih situacijah (14). Omejitev intenzivnega zdravljenja ne pomeni opustitve zdravljenja, temveč lahko pomeni prehod k drugačnemu terapevtskemu cilju, predvsem učinkovitemu lajšanju simptomov.

Časovno omejen terapevtski poskus

Ob prognostični negotovosti je uporaben časovno omejen terapevtski poskus (angl. *time-limited trial*): dogovor med kliničnim timom in bolnikom oziroma njegovimi zastopniki o uporabi življenjsko vzdrževalnega zdravljenja za opredeljeno obdobje, po katerem se odziv oceni glede na vnaprej določene kriterije in odloči o nadaljevanju, spremembi ali ukinitvi zdravljenja (15). Ključna vprašanja so: kaj želimo doseči, v kakšnem času pričakujemo odgovor, po katerih kriterijih bomo presodili uspeh in kaj bomo storili, če cilja ne dosežemo?

ZAKLJUČEK

Preprečevanje prekomernega zdravljenja ne pomeni zmanjševanja kakovosti intenzivne medicine. Nasprotno, zahteva več znanja, individualizacije in ponovne presoje ter pripravljenost na deeskalacijo ali ukinitve intervencije, ko ta ne prinaša več koristi. To je posebej očitno v pulmološki intenzivni medicini: kisik je zdravilo, ne cilj; neinvazivna podpora je koristna, dokler deluje; ventilator rešuje življenje, vendar lahko povzroči poškodbo; sedacija lahko podaljša ventilacijo; nadomeščanje tekočine lahko preide v preobremenitev, antibiotik pa v nepotrebno izpostavljenost. Prava intenzivna medicina zato ni maksimalno, ampak optimalno zdravljenje: pravi bolnik, prava intervencija, prava intenzivnost, ob pravem času in z nenehno ponovno presojo razmerja med koristjo in škodo. Na dnevni viziti bi si poleg vprašanja »Kaj še lahko naredimo?« morali zastaviti še tri: Kaj od tega bolnik danes še potrebuje? Kaj mu lahko danes že povzroča več škode kot koristi? In kakšen, za bolnika pomemben izid s tem zdravljenjem dejansko poskušamo doseči?

LITERATURA

1. Kapadia F, Bharadwaj S, Sharma R. Is “Less be More” Still a Valid Concept in Intensive Care? *Indian J Crit Care Med.* 2024; 28 (6): 533–551. doi:10.5005/jp-journals-10071-24717.
2. Williams JTW, Moraga Masson F, McGain F, et al. Interventions to reduce low-value care in intensive care settings. *Intensive Care Med.* 2024; 50 (12): 2019–30. doi:10.1007/s00134-024-07670-7.
3. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2022; 59 (4): 2101574. doi:10.1183/13993003.01574-2021.
4. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2023; 49 (7):727–59. doi:10.1007/s00134-023-07050-7.
5. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, et al. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 209 (1): 24–36. doi:10.1164/rccm.202311-2011ST.
6. Lewis K, Balas MC, Stollings JL, et al. A Focused Update to the Clinical Practice Guidelines for Pain, Anxiety, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2025; 53 (3): e711–7.
7. Roberts KJ, Goodfellow LT, Battey-Muse CM, et al. AARC Clinical Practice Guideline: Spontaneous Breathing Trials for Liberation From Adult Mechanical Ventilation. *Respir Care.* 2024; 69 (7): 891–901. doi:10.4187/respcare.11735.
8. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, et al. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2022; 386 (26): 2459–70. doi:10.1056/NEJMoa2202707.
9. Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med.* 2023; 388 (6): 499–510. doi:10.1056/NEJMoa2212663.
10. Coz Yataco AO, Soghier I, Hébert PC, et al. Red Blood Cell Transfusion in Critically Ill Adults: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest.* 2025; 167 (2): 477–89.
11. Lamontagne F, Masse MH, Menard J, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2022; 386 (25): 2387–98. doi:10.1056/NEJMoa2200644.
12. Cook D, Deane A, Lauzier F, et al. Stress Ulcer Prophylaxis during Invasive Mechanical Ventilation. *N Engl J Med.* 2024; 391 (1): 9–20. doi:10.1056/NEJMoa2404245.
13. BALANCE Investigators; Daneman N, Rishu A, Pinto R, et al. Antibiotic Treatment for 7 versus 14 Days in Patients with Bloodstream Infections. *N Engl J Med.* 2025; 392 (11):1065–78. doi:10.1056/NEJMoa2404991.
14. Marshall MF, Davis FD, Fogelman PA, et al. Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Adult End-of-Life Care in the ICU. *Crit Care Med.* 2025; 53 (12): e2734–46.
15. Kruser JM, Ashana DC, Courtright KR, et al. Defining the Time-limited Trial for Patients with Critical Illness: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* 2024; 21 (2): 187–99. doi:10.1513/AnnalsATS.202310-925ST.

PRESEJANJE PLJUČNEGA RAKA – USTVARJAMO BOLNIKE?

Katja Adamič

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Prispevek obravnava, ali lahko presejanje pljučnega raka z računalniško tomografijo z nizkim odmerkom sevanja zdrave osebe po nepotrebnem spremeni v bolnike. Randomizirane raziskave pri osebah z velikim tveganjem kažejo zmanjšanje umrljivosti zaradi pljučnega raka, vendar je absolutna korist odvisna od izhodiščnega tveganja in kakovosti programa. Koristi spremljajo lažno pozitivni in nedoločeni izvidi, dodatna slikanja, posegi zaradi benignih sprememb, naključne najdbe, sevanje, tesnoba ter prediagnosticiranje. Prediagnosticiranje pomeni odkritje histološko potrjenega raka, ki brez presejanja v življenju posameznika ne bi povzročil simptomov ali smrti. Škodo je mogoče zmanjšati s tveganjsko usmerjenim vabljenjem, standardizirano volumetrično presojo pljučnih nodulov, jasnimi diagnostičnimi potmi, multidisciplinarno obravnavo, pomočjo pri opuščanju kajenja, skupnim odločanjem in kazalniki kakovosti. Organizirano, kakovostno nadzorovano in pravično dostopno presejanje za visoko ogrožene osebe je strokovno in etično utemeljeno; oportunistično slikanje nizko ogroženih oseb pa lahko razmerje med koristjo in škodo obrne v neugodno smer.

Ključne besede: presejanje pljučnega raka, prediagnosticiranje, lažno pozitivni izvidi

IZHODIŠČA

Presejanje je populacijska intervencija, pri kateri se diagnostični postopek ponudi osebam brez simptomov. Pri pljučnem raku je namen nizkodozne računalniške tomografije (angl. *Low-Dose Computed Tomography*, LDCT) bolezen odkriti v stadiju, ko jo je mogoče pozdraviti. Gre za CT prsnega koša z bistveno nižjim odmerkom sevanja kot pri diagnostični CT preiskavi. Ker se ob tem pri nekaterih udeležencih odkrije spremembe, ki ne bi nikoli povzročile težav, je vprašanje, ali program »ustvarja bolnike«, legitimno. Da presejanje v ustrezno izbrani populaciji zmanjšuje umrljivost, potrjujejo randomizirane raziskave (1–3).

Za presojo razmerja med koristjo in škodo je treba pojme jasno ločiti. Lažno pozitiven izvid pomeni sum, ki po dodatni obravnavi ni potrjen; nedoločen izvid zahteva spremljanje, naključna najdba pa je sprememba zunaj primarnega cilja presejanja. Prediagnosticiranje je odkritje resničnega raka, ki brez presejanja v življenju osebe ne bi povzročil simptomov ali smrti, čezmerno zdravljenje pa nepotrebno zdravljenje takšne bolezni. Le zadnja pojava trajno ustvarita bolnika zaradi biološko resnične, vendar klinično nepomembne spremembe (4).

DOKAZI O KORISTI

Ameriška raziskava presejanja pljučnega raka (angl. *National Lung Screening Trial*, NLST) je več kot 53.000 visoko ogroženih udeležencev razporedila na tri letna slikanja z LDCT ali rentgensko slikanje prsnega koša. V skupini z LDCT je bila umrljivost zaradi pljučnega raka relativno manjša za 20 %, celokupna umrljivost pa za 6,7 % (1). Nizozemsko-belgijska randomizirana raziskava presejanja pljučnega raka (NELSON), ki je uporabljala volumetrično presojo nodulov, je pri moških po desetih letih pokazala razmerje kumulativne umrljivosti 0,76. Rezultat pri manjši skupini žensk je nakazal večji učinek, vendar z večjo negotovostjo (2).

V NLST so visoko ogroženo populacijo opredelili kot sedanje ali nekdanje kadilce, stare od 55 do 74 let, s kadilskim bremenom najmanj 30 zavoječkov-let (število zavoječkov na dan, pomnoženo s številom let kajenja); nekdanji kadilci so morali kajenje opustiti v zadnjih 15 letih. V NELSON so vključili sedanje ali nekdanje kadilce, stare od 50 do 74 let, ki so kadili več kot 15 cigaret dnevno več kot 25 let ali več kot 10 cigaret dnevno več kot 30 let; nekdanji kadilci so morali kajenje opustiti pred največ 10 leti (1, 2).

Cochraneov pregled 11 randomiziranih raziskav je ocenil približno 21-odstotno relativno zmanjšanje umrljivosti zaradi pljučnega raka. Za preprečitev ene smrti je bilo treba presejati približno 226 oseb v povprečnem spremljanju 8,8 leta (3). Absolutna korist ni univerzalna: povečuje se z izhodiščnim tveganjem ter je odvisna tudi od starosti, spremljajočih bolezni, udeležbe in kakovosti programa.

ŠKODA PRESEJANJA

Lažno pozitivni in nedoločeni izvidi

V starejšem protokolu NLST je bil delež pozitivnih izvidov visok, večina pa ni pomenila raka. Sistematični pregled navaja, da je pri 1.000 presejanih lažno pozitiven izvid vodil do 17 invazivnih posegov, velika komplikacija pa se je pojavila pri manj kot eni osebi (4). V NELSON so višji pragovi za pozitiven izvid, volumetrična presoja nodulov in spremljanje njihove hitrosti rasti zmanjšali delež lažno pozitivnih izvidov. Zato stopnje iz starejših raziskav niso neposredno primerljive z rezultati sodobnih organiziranih programov, ki uporabljajo takšne protokole (2, 5, 6).

Prediagnosticiranje in čezmerno zdravljenje

Ocena prediagnosticiranja zahteva dolgo spremljanje po zadnjem presejalnem krogu. Zgodnja analiza NLST je nakazala približno 18 % prediagnosticiranih med presejalno odkritimi raki, podaljšano spremljanje pa je oceno zmanjšalo na približno 3 % (7, 8). Ta razlika kaže, kako močno je ocena odvisna od trajanja spremljanja; med raziskavami se dodatno razlikuje zaradi definicij, histoloških tipov in presejalnih protokolov (4).

Prediagnosticiranje je klinična, ne le statistična škoda. Ker pri posameznem presejalno odkritem raku praviloma ni mogoče zanesljivo napovedati, ali bi v njegovem življenju napredoval, lahko sledijo invazivna diagnostika, operacija ali drugo zdravljenje brez zdravstvene koristi, skupaj z zapleti in psihološkim bremenom. Škodo zmanjšujejo previdno spremljanje počasi rastočih in subsolidnih nodulov ter upoštevanje starosti, spremljajočih bolezni in pričakovane življenjske dobe, odpraviti pa je ni mogoče (4, 6).

Sevanje, psihosocialne posledice in naključne najdbe

Doza pri LDCT je bistveno manjša kot pri diagnostični računalniški tomografiji, vendar se izpostavljenost ponavlja in se poveča z dodatnimi slikanji. Modeli ocenjujejo majhno, ne

K. ADAMIČ – PRESEJANJE PLJUČNEGA RAKA

pa ničelno tveganje sevalno povzročenega raka (4, 9). Nedoločen ali lažno pozitiven izvid lahko kratkotrajno poveča tesnobo; v danski raziskavi dolgoročnih psihosocialnih posledic niso ugotovili (10). Naključne najdbe, na primer emfizem ali koronarne kalcinacije, so lahko koristne, lahko pa sprožijo tudi diagnostične postopke brez dokazane koristi za posameznika (4).

ALI PRESEJANJE USTVARJA BOLNIKE?

V omejenem, vendar pomembnem smislu lahko presejanje ustvari začasno »bolniško vlogo« med razjasnjevanjem nedoločenega izvida, trajno označbo osebe z naključno odkrito kronično boleznijo ali bolnika zaradi prediagnosticiranega raka in njegovega zdravljenja. Pri drugih osebah pa pljučnega raka odkrije v zgodnejšem stadiju, ko je zdravljenje z namenom ozdravitve še mogoče, in tako zmanjša tveganje prezgodnje smrti. Pravo vprašanje zato ni, ali presejanje ustvarja kakršnekoli bolnike, temveč koliko ljudi po nepotrebnem vstopi v diagnostično–terapevtsko pot za vsako preprečeno smrt. Etično sprejemljiv program škode ne zanika, ampak jo vključuje v informirano izbiro, kazalnike kakovosti in nenehno izboljševanje.

POGOJI ZA ETIČNO IN STROKOVNO VZDRŽEN PROGRAM

Usmerjen izbor in organizacija

Presejanje ni namenjeno splošni populaciji. Izbor mora biti usmerjen k osebam z dovolj visokim tveganjem in pričakovano življenjsko dobo, ki omogoča korist zgodnjega odkritja. Organiziran program zahteva enotne nizkodozne protokole, standardizirano obravnavo pljučnih nodulov, jasno opredeljene diagnostične poti, delujoče multidisciplinarne time ter dosleden nadzor kakovosti, medtem ko oportunistično slikanje zunaj organiziranega programa teh varovalk ne zagotavlja (5, 6, 11, 12).

Skupno odločanje in opuščanje kajenja

Povabljen oseb mora razumeti absolutno korist, možnost nedoločenega ali lažno pozitivnega izvida, prediagnosticiranje, sevanje in verjetnost dodatnih posegov. Odklonitev je legitimna odločitev (4, 11, 12). Presejanje ni nadomestilo za primarno preventivo; stik s programom je priložnost za učinkovito, nestigmatizirajočo podporo pri opuščanju kajenja (6, 12).

Pravičnost in merjenje kakovosti

Ljudje z največjim tveganjem so zaradi socialne prikrajšanosti, oddaljenosti, stigme in slabšega dostopa do zdravstva pogosto težje dosegljivi. Program, ki doseže predvsem boljše informirane in premožnejše, lahko neenakosti poveča (6, 13). Poleg stadija in umrljivosti je treba spremljati odzivnost, lažno pozitivne izvide, invazivne posege zaradi benignih sprememb, intervalne rake, zaplete, sevalno dozo, opuščanje kajenja, psihosocialne izide in razlike med skupinami.

SLOVENSKI KONTEKST

Svet Evropske unije je leta 2022 priporočil postopen pristop: države naj pri visoko ogroženih skupinah z implementacijskimi raziskavami preverijo izvedljivost in učinkovitost presejanja z LDCT ter ga povežejo s primarno in sekundarno preventivo (14). Onkološki inštitut Ljubljana vodi projekt Priprava strokovnih podlag za z dokazi podprto in vzdržno uvedbo organiziranega populacijskega presejanja za pljučnega raka v Sloveniji (LUKA), namenjen pripravi strokovnih smernic, klinične poti ter protokola in načrta pilotne raziskave (15).

Merila za vključitev v pilotni projekt LUKA in način vabljenja ob pripravi tega prispevka še niso dokončno opredeljeni. Objavljeni opis projekta kot izhodišče povzema merila, pogosto uporabljena v tujih raziskavah: starost od 50 do 74 let, vsaj 20 zavožčkov-let kajenja ter največjo pričakovano korist pri sedanjih kadilcih in nekdanjih kadilcih, ki so kajenje opustili pred manj kot od 10 do 15 leti. To niso potrjena vključitvena merila slovenskega pilotnega projekta. Za prepoznavanje in vabljenje ciljne skupine se proučujeta vprašalnik o kajenju, priložen vabilu osebam ustrezne starosti, in uporaba podatkov referenčnih ambulant (15).

Pilotni projekt bo moral preveriti, kateri model tveganja in način vabljenja sta za Slovenijo najprimernejša, kako obravnavati nodule in naključne najdbe ter kako zagotoviti enak dostop po regijah. Potrebna je tudi realna presoja zmogljivosti radiologije, pulmologije, torakalne kirurgije in patologije. Kopiranje tujih starostnih in kadilskih pragov brez lokalnega modeliranja lahko povabi populacijo z neugodnim razmerjem med koristjo in škodo ali preobremeni diagnostične poti.

ZAKLJUČEK

Presejanje pljučnega raka z LDCT ni nevtrarno: nekaterim reši življenje, drugim prinese obdobje negotovosti, redkim nepotreben invazivni poseg, delu pa diagnozo in zdravljenje tumorja, ki jim ne bi škodil. V tem omejenem smislu lahko ustvarja bolnike, vendar to ni argument za opustitev presejanja. Je argument proti nekritičnemu in slabo nadzorovanemu izvajanju.

Strokovno odgovoren odgovor je organiziran program za osebe z dovolj visokim tveganjem, s standardizirano obravnavo, podporo pri opuščanju kajenja, skupnim odločanjem ter preglednim merjenjem koristi, škode in neenakosti. Cilj ni odkriti čim več rakov, temveč preprečiti čim več prezgodnjih smrti ob najmanjšem možnem številu nepotrebno ustvarjenih bolnikov.

LITERATURA

1. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365 (5): 395–409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873.
2. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 2020; 382 (6): 503–13. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
3. Bonney A, Malouf R, Marchal C, et al. Impact of low-dose computed tomography screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 8 (8): CD013829. doi: 10.1002/14651858.CD013829.pub2.
4. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021; 325 (10): 971–87. doi: 10.1001/jama.2021.0377.
5. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (12): e754–66. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6.
6. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Respir J*. 2020; 55 (2): 1900506. doi: 10.1183/13993003.00506-2019.
7. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. 2014; 174 (2): 269–74. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12738.
8. National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol*. 2019; 14 (10): 1732–42. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.044.
9. Meza R, Jeon J, Toumazis I, et al. Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: modeling study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021; 325 (10): 988–97. doi: 10.1001/jama.2021.1077.

10. Rasmussen JF, Siersma V, Malmqvist J, et al. Psychosocial consequences of false positives in the Danish Lung Cancer CT Screening Trial: a nested matched cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10 (6): e034682. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034682.
11. US Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021; 325 (10): 962–70. doi: 10.1001/jama.2021.1117.
12. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160 (5): e427–94. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.063.
13. Rivera MP, Katki HA, Tanner NT, et al. Addressing disparities in lung cancer screening eligibility and healthcare access: an official American Thoracic Society statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (7): e95–112. doi: 10.1164/rccm.202008-3053ST.
14. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: a new EU approach on cancer screening (2022/C 473/01). *Off J Eur Union*. 2022; 65 (C 473): 1–10.
15. Vrankar M, Ivanuš U. Projekt LUKA: presejanje za pljučnega raka. In: Ivanuš U, ed. *Presejanje za raka v Sloveniji – kje smo in kam gremo: XXXIII. seminar In memoriam dr. Dušana Reje*. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, Onkološki inštitut Ljubljana; 2025. p. 91–100.

NAKLJUČNO ODKRITI PLJUČNI NODULI – PRISTOP, KI PRAVOČASNO ODKRIJE MALIGNOME IN PREPREČI PREKOMERNO DIAGNOSTIKO

Hana Žitnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Pljučni nodul je pogosta najdba pri slikovnih preiskavah. Za opredelitev nodula na CT preiskavi opisujemo velikost, njegove vidne značilnosti in evolucijo nodula ob sledenju. Poleg slikovnih značilnosti pri opredelitvi verjetnosti za karcinom upoštevamo klinične dejavnike preiskovancev. Nekoliko se razlikuje obravnava nodulov, ki so naključno odkriti pri slikovnih preiskavah opravljenih z drugim namenom in obravnava nodulov, ki so odkriti v okviru presejalnih programov za odkrivanje majhnih pljučnih tumorjev. Za pomoč pri odločitvi o obravnavi nodula si pomagamo z mednarodnimi smernicami.

Ključne besede: CT, smernice, morfologija, evolucija

UVOD

Pljučni nodul je pogosta najdba pri slikovnih preiskavah prsnega koša in tudi pri preiskavah, ki prsni koš le delno zajamejo. Velika večina najdb je benignih, zaradi majhne možnosti, da gre za malignom (okoli 1,5 %) (1), pa je potrebno odkriti nodul skrbno opredeliti.

Pljučni nodul je po definiciji naključno odkrit, če je najden pri slikovnih preiskavah, ki so bile opravljene z drugim namenom. Po študijah je prevalenca takih nodulov 2–24 % (1). Lahko pa gre za najdbo pri presejalnih preiskavah opravljenih z namenom odkrivanja zgodnjih oblik pljučnega raka. V tem primeru je bila ugotovljena prevalenca nekoliko višja, 17–53 % (1). Večji noduli so lahko vidni pri RTG preiskavi prsnega koša, za opredelitev pa je vedno potrebna CT preiskava. Na CT preiskavo so vezane tudi vse spodaj omenjene smernice in značilnosti, ki jih pri nodulih opisujemo. Z mednarodno uveljavljenimi smernicami, ki so bile razvite z namenom preprečevanja prekomerne diagnostike in pravočasnega odkrivanja malignomov, si pomagamo pri odločitvi o obravnavi nodula.

Smernice, ki jih je za sledenje naključno odkritih nodulov podalo Fleischnerjevo združenje (objavljene 2017) (2), veljajo za bolnike starejše od 35 let, brez dejavnikov tveganja in brez drugega malignega obolenja. Novejše mednarodne smernice se osredotočajo predvsem na obravnavo nodulov odkritih pri presejalnih programih (1, 3–5). Velik delež bolnikov, ki jih obravnavamo v vsakdanjem delu, ima prisotne dejavnike tveganja (npr. kajenje, KOPB, maligna bolezen v preteklosti), kar pomeni, da stroga uporaba enih ali drugih smernic ni povsem ustrezna, zato odločitev o obravnavi pogosto prilagodimo posamezniku.

Prepoznavna kliničnih in radioloških dejavnikov, ki so povezani z malignomi, pomaga pri oceni tveganja za malignost pri nodulu. Med kliničnimi dejavniki so najpomembnejši starost, kajenje, prisotnost simptomov (npr. hemoptiza), pozitivna družinska anamneza, izpostavljenost in prisotnost druge maligne bolezni (predvsem v roku pet let pred zaznavo nodula) (2).

Ne glede na to, katere smernice uporabimo, je radiološka ocena v mnogih pogledih podobna. Za odločitev o obravnavi se upošteva predvsem velikost (premer ali prostornina), gostota in povečevanje nodula na kontrolnih preiskavah. Poleg tega so zelo pomembne tudi druge vidne (oz. morfološke) značilnosti nodulov, saj nekatere govorijo v prid benigni ali maligni etiologiji nodula. V pomoč pri odločitvi so tudi dodatne najdbe pri

H. ŽITNIK – NAKLJUČNO ODKRITI PLJUČNI NODULI

CT preiskavah kot npr. prisotnost emfizema, povečane bezgavke v prsnem košu, že prisotni zasevki v kosteh.

Glavni radiološki napovedni dejavniki za malignom so velikost nodula (premer ali prostornina), nazobčani robovi, uvlečena plevra, lega v zgornjem režnju in čas podvojitve prostornine nodula (angl. *Volume Doubling Time*, VDT) krajši od 400 dni (1, 2).

Za oceno verjetnosti malignosti si lahko pomagamo tudi z napovednimi modeli, najbolj poznan je Brockov model, ki ga uporabljajo smernice britanskega torakalnega združenja (1).

OPREDELITEV NODULA PRI PRVI CT PREISKAVI

Opredelitev velikosti

Velikost pljučnega nodula je najpomembnejši kriterij pri odločitvi o obravnavi, saj se s povečevanjem velikosti nodula povečuje verjetnost za malignom (3). Točna meritev velikosti je pri majhnih nodulih težavna, variabilnost meritev premera je med radiologi velika (do 2 mm) (6). Že nekaj časa je na voljo programska oprema različnih ponudnikov, ki omogoča avtomatske in semi-avtomatske meritve nodulov, vendar so tudi take meritve podvržene napakam (npr. pri uporabi različnih CT naprav in protokolov slikanja, pri uporabi različnih programov za sledenje istega nodula) (7). Avtomatske meritve omogočajo tudi oceno prostornine, ki je nujna za pridobitev podatka o času podvojitve prostornine pri sledenju (8).

Nov "besednjak" Fleishnerjevega združenja opredeljuje pljučni nodul kot okroglo zgostitev v pljučnem parenhimu velikosti med 6 in 30 mm. Manjše zgostitve so poimenovane mikronoduli, večje zgostitve imenujemo mase. Spodnja meja velikosti opredelitve zgostitve kot nodul je nova, v prejšnjih smernicah tega združenja je bila spodnja meja velikosti tri mm (9). Nova meja je bila postavljena z namenom opisovanja le tistih nodulov, ki zahtevajo obravnavo in naj bi vodila v zmanjšanje sledenja naključno odkritih "mikronodulov", kar bi zmanjšalo breme števila bolnikov in stroškov ter izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju. Kot že omenjeno je večina naključno odkritih zelo drobnih nodulov namreč benignih (1, 10).

Pri nekaterih smernicah za presejalne programe je meja nekoliko nižja zaradi upoštevanja prisotnosti dejavnikov tveganja. Najnovejše smernice LungRADS spodnjo mejo za opis nodula postavijo na 4 mm (3). Smernice združenja ESTI pa priporočajo uporabo meritve

H. ŽITNIK – NAKLJUČNO ODKRITI PLJUČNI NODULI

prostornine nodula, minimalna prostornina je 100 mm^3 , kar pri kroglastem nodulu ustreza pribl. 6 mm, torej podobno kot v priporočilu Fleischnerjevega združenja (5, 11).

Opredelitev morfoloških lastnosti

Morfološke lastnosti nodula na CT slikah ocenjujemo na tankih rekonstrukcijskih rezih (1–1,5 mm). Pri vseh debelejših rezih prihaja do pojava t. i. povprečenja, ki zabriše robove in notranjo strukturo nodula. Nodul si prikažemo v vseh treh rekonstrukcijskih ravninah (aksialni, koronalni in sagitalni ravnini), v pljučnem in mediastinalnem rekonstrukcijskem oknu. V pljučnem oknu bolje vidimo robove nodula (npr. nazobčanost), cistična področja in odnos do drugih pljučnih struktur (npr. povezavo z bronhi). V mediastinalnem oknu ocenjujemo notranjo strukturo nodula, ocenimo tudi prisotnost maščobe ali kalcifikacij. Pogosto nam pri oceni morfologije delajo težave tudi artefakti zaradi slabo zadržanega vdiha med preiskavo, ki prav tako zabrišejo strukture.

V večini se za morfološko opredelitev uporablja že dolgo časa uveljavljena klasifikacija nodulov na tri kategorije: solidni, delno solidni (noduli gostote mlečnega stekla s solidnimi predeli) in noduli z gostoto mlečnega stekla. Fleischnerjevo združenje v zadnjih priporočilih predlaga alternativno klasifikacijo nodulov, kjer jih razločujejo v dve kategoriji: enostavni in kompleksni (9). Enostavni noduli imajo enotno morfologijo, kompleksni pa so sestavljeni iz več komponent (npr. mlečno steklo, kalcifikacije, cistični predeli). Nov pristop naj bi radiologu omogočil bolj podroben opis kompleksnih nodulov (npr. v večini soliden nodul s cističnimi predeli in perifernim robom gostote mlečnega stekla). Tovrstno opisovanje se sicer že uporablja, vendar naj bi ga poskusili čim bolj standardizirati.

Notranjo strukturo nodula pregledujemo na mehko tkivnih in kostnih rekonstrukcijah. Prisotnost vključkov z atenuacijskimi vrednostmi maščobe govori v prid benigni spremembi. Značilna je za pljučne hamartome, vendar le 50 % hamartomov vsebuje vidno maščobo (12). Izjemoma maščobne vključke vidimo v zasevkih liposarkoma ali ledvičnega karcinoma. Kalcifikacije v nodulu so prav tako v večini povezane z benignimi stanji. Lahko so prisotne tudi v pljučnem karcinomu, vendar so zelo redke pri karcinomih, ki jih odkrijemo v velikosti nodula (2 %, 12). Mehurčkaste lucence znotraj nodula, ki jih vidimo v pljučnem rekonstrukcijskem oknu, so zelo sumljive za malignom, pri delno solidnih nodulih so pogostejše povezane z invazivnimi adenokarcinomi (12).

H. ŽITNIK – NAKLJUČNO ODKRITI PLJUČNI NODULI

Poleg notranje strukture opišemo rob nodula in odnos z okolnimi strukturami. Nazobčani robovi so veliko pogostejši pri malignih nodulih (12), vidni so lahko tudi že pri zelo majhnih. Lobulacije so pogoste pri karcinoidih, hamartomih, tudi pri granulomatoznih boleznih (12).

Priporočila LungRADS za upoštevanje sumljivih morfoloških značilnosti dodajajo posebno podkategorijo, s katero nodul klasificirajo kot bolj verjetno malignen kot bi bil sicer glede na velikost (3). Smernice združenja ESTI vpeljujejo koncept "agresivnosti" nodula, ki upošteva sumljive morfološke značilnosti in rast pri sledenju, kar pomeni bolj aktivno sledenje ali zgodnejšo odločitev za diagnostiko (5).

Posebna dobro opredeljena kategorija nodulov so perifisuralni noduli oz. intrapulmonalne bezgavke. V večini gre za dobro omejene nekalcificirane solidne nodule velikosti do 12 mm, ki so prisotni v srednjih in spodnjih pljučnih poljih, v razdalji do 15 mm od plevre (12, 13). Taki noduli imajo poligonalno obliko, gladke in pogosto konkavne robove, ob nodulu so vidne t. i. septalne linije. Pri spremljanju je možno opaziti tudi rast s časom podvojitve prostornine v območju malignih nodulov (manj kot 400 dni), kar je lahko zavajajoče. Perifisuralni noduli so pogosta vsakodnevna najdba, v študijah poročajo prevalenco do 28 % pri CT preiskavah (14).

V zadnjem desetletju so bile opravljene tudi številne študije s poskusi opredelitve nodulov s pomočjo t. i. radiomike, ki uporablja analizo kvalitativnih lastnosti, ki v večini niso vidne s prostim očesom. Kljub nekaterim ugodnim začetnim rezultatom, npr. možnost opredelitve prisotnosti EGFR mutacij v nodulih z gostoto mlečnega stekla (15), pa iz več razlogov ta metoda še ni uveljavljena.

Kljub temu, da se področje hitro razvija, prav tako trenutno še ni uveljavljena analiza CT slik in najdb (vključno z noduli) s pomočjo umetne inteligence (razen programov za iskanje nodulov oz. t. i. CAD in že omenjenih orodij za segmentacijo).

Po začetni oceni vseh opisanih lastnosti nodula in kliničnih dejavnikov sledi odločitev za spremljanje, dodatno opredelitev (npr. s PET-CT) ali invazivno diagnostiko.

PET-CT pomaga pri ločevanju malignih in benignih nodulov, vendar ima prav tako nekatere diagnostične omejitve, npr. pri nodulih manjših 8 mm, delno solidnih nodulih, karcinoidih in pri ločevanju vnetja od maligne bolezni (12).

Podrobnosti priporočil za obravnavo nodulov, ki jih podajajo različne mednarodne smernice, presegajo namen tega prispevka.

Spremljanje nodula

Ideja evolucije nodula se nanaša na spremljanje vseh zgoraj opisanih značilnosti pri kontrolnih slikovnih preiskavah (9). Opazimo lahko povečanje ali zmanjšanje nodula in morebitno spremembo morfoloških značilnosti.

O rasti nodula govorimo, ko se premer poveča za najmanj 2 mm oz. prostornina za najmanj 25 %. Če je čas podvojitve prostornine nodula manjši od 400 dni, je nodul sumljiv za malignom. Čas podvojitve prostornine, ki je večji od 600 dni, je značilen za benigne nodule (1). V vmesnem območju se odločamo glede na dodatne značilnosti, možne pa so tudi izjeme pri obeh mejah. Čas podvojitve prostornine manj od 400 dni imajo tudi vnetni ali perifisuralni noduli. Počasno rast (čas podvojitve prostornine več kot 600 dni) vidimo pri nodulih atenuacije mlečnega in karcinoidih (1, 16).

V nekaterih primerih zmanjšanje nodula ne odraža benignosti. Primer je zmanjšanje velikosti in zgostitev strukture nodula gostote mlečnega stekla, ki predstavlja prehod iz neinvazivnega lepidičnega vzorca rasti v bolj invazivno obliko. Podobno velja za t. i. pericistične tumorje, kjer se centralni cistični del nodula z napredovanjem invazivnega dela lahko zmanjšuje (16).

ZAKLJUČEK

Naključno odkrit nodul je pogosta vsakodnevna najdba pri slikovnih preiskavah, ki zajamejo pljuča, in tudi izkušenemu radiologu pogosto predstavlja izziv. Edukacija radiologov v smeri izboljšanja prepoznavne pomembnih slikovnih lastnosti je ključna, prav tako je pomembna dobra komunikacija najdb napotnemu zdravniku. Pri odločitvi za ukrepanje ali sledenje so v pomoč mednarodna priporočila. Pogosto je najdbe potrebno obravnavati individualno, tudi s pomočjo multidisciplinarnih konzilijev.

LITERATURA

1. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. Thorax 2015; Aug;70 Suppl 2:ii1-54.
2. MacMahon H, Naidich DP, Goo J et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society. Radiology 2017; 284: 1, 228–43.
3. Christensen J, Prosper AE, Wu CC et al. ACR lung-RADS v2022: assessment categories and management recommendations. Chest 2024; 165: 738–53.

H. ŽITNIK – NAKLJUČNO ODKRITI PLJUČNI NODULI

4. Bai C, Choi CM, Chu CM et al. Evaluation of pulmonary nodules: clinical practice consensus guidelines for Asia. *Chest* 2016; 150: 877–93.
5. Prokop M, Schaefer-Prokop C, Jacobs C et al. Aggressiveness-guided nodule management for lung cancer screening in Europe-justification for follow-up intervals and definition of growth. *Eur Radiol* 2025; 36: 112–34.
6. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M et al. Are Two-dimensional CT Measurements of Small Noncalcified Pulmonary Nodules Reliable? *Radiology* 2004; 231 (2): 453–8.
7. Petrou M, Quint LE, Nan B et al. Pulmonary Nodule Volumetric Measurement Variability as a Function of CT Slice Thickness and Nodule Morphology. *American Journal of Roentgenology* 2007; 188: 2, 306–12.
8. Devaraj A, van Ginneken B, Nair A et al. Use of Volumetry for Lung Nodule Management: Theory and Practice. *Radiology* 2017; 284: 3.
9. Bankier A, MacMahon H, Colby T. et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2024 310: 2.
10. Zhong D, Sidorenkov G, Jacobs C et al. Lung Nodule Management in Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Lessons from the NELSON Trial. *Radiology* 2024 313:1
11. Snoeckx A, Silva M, Prosch H. et al. Lung cancer screening with low-dose CT: definition of positive, indeterminate, and negative screen results. A nodule management recommendation from the European Society of Thoracic Imaging. *European Radiology* 2026; 36: 135–47.
12. Snoeckx A, Reyntiens P, Desbuquoit D et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule: size matters, but do not ignore the power of morphology. *Insights Imaging* 2018; 9: 73–86.
13. Schreuder A, Jacobs C, Scholten ET et al. Typical CT Features of Intrapulmonary Lymph Nodes: A Review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2: 4.
14. De Hoop B, van Ginneken B, Gietema H et al. Pulmonary Perifissural Nodules on CT Scans: Rapid Growth Is Not a Predictor of Malignancy. *Radiology* 2012; 265 (2): 611–6.
15. Jiang X, Sun Q, Wang C et al. CT-based radiomics and deep learning to predict EGFR mutation status in lung adenocarcinoma. *Front. Oncol.* 2025; 15:1597548.
16. McIntosh LJ. A new framework for pulmonary nodules: how terminology impacts management. *Eur Radiol* 2026; 36: 4354–65.

INVAZIVNA DIAGNOSTIKA PRI KRHKEM BOLNIKU – KDAJ JE MANJ VEČ?

Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Pljučni rak pogosto prizadene starejše bolnike, pri katerih so zaradi komorbidnosti, zmanjšane funkcionalne rezerve in krhkosti možnosti onkološkega zdravljenja omejene. Zato mora biti odločitev za invazivno diagnostiko vedno utemeljena z verjetno terapevtsko koristjo. Diagnostični postopek vključuje funkcionalno in slikovno oceno ter invazivne metode, kot so bronhoskopija, CT-vodena biopsija in punkcija dostopnih zasevkov. Čeprav so te preiskave diagnostično uspešne, lahko povzročijo hipoksijo, krvavitev, pnevmotoraks, zaplete v primeru sedacije, okužbe in podaljšanje hospitalizacije, kar je pri krhkih bolnikih posebej pomembno.

Histološka potrditev je smiselna, kadar vpliva na odločitev o nadaljnjem zdravljenju, v nasprotnem primeru je lahko za bolnika celo škodljiva. Pri bolnikih z zelo slabim funkcionalnim stanjem, napredovalo multimorbidnostjo, demenco, hudimi psihiatričnimi motnjami, kaheksijo ali kratko pričakovano življenjsko dobo pa pogosto ne spremeni nadaljnjega ukrepanja. V takih primerih je lahko ustreznejša multidisciplinarno sprejeta klinično–radiološka diagnoza, zgodnja paliativna oskrba in simptomatsko zdravljenje.

Kronološka starost sama ni razlog za opustitev diagnostike. Odločilnejši so zmogljivost po WHO/ECOG, komorbidnosti, prehransko stanje, kognitivne in socialne okoliščine ter geriatrična ocena, na primer s presejalnim testom G8. Načelo »manj je več« pomeni sorazmerno, ciljno in bolniku prilagojeno diagnostiko. Ključno vprašanje pred biopsijo je, ali bo njen rezultat spremenil zdravljenje, izboljšal kakovost življenja ali podaljšal preživetje ob sprejemljivem tveganju za zaplete. Odločitev naj upošteva tudi bolnikove cilje.

Ključne besede: pljučni rak, invazivna diagnostika, zapleti, komorbidnost, krhkost

UVOD

Pljučni rak, ki je ena najpogostejših in prognostično najmanj ugodnih malignih bolezni, je praviloma bolezen starejših ljudi. Srednja starost obolelih je nad 65 let. S starostjo narašča verjetnost komorbidnosti, bolniki so zaradi starosti in pridruženih bolezni pogosto krhki, imajo omejene možnosti onkološkega zdravljenja in pogosto slabše preživetje. Zelo pomembno je, da pred invazivno diagnostiko preverimo sposobnost bolnika za zdravljenje in preverimo tveganje za morebitne zaplete diagnostike, ki ne smejo preseči morebitnih koristi zdravljenja.

INVAZIVNA DIAGNOSTIKA PRI RAKU PLJUČ

Diagnostika raka pljuč temelji na funkcionalni, slikovni in invazivni diagnostiki. Pomembno je, da je funkcionalna diagnostika, ki vključuje natančno anamnezo, teste pljučne funkcije, včasih pa tudi obremenitveno testiranje in kardiološko diagnostiko, izvedena že na samem začetku diagnostičnega postopka. S slikovnimi preiskavami opredelimo obseg bolezni, ki določa možne pristope k radikalnemu ali paliativnem onkološkem zdravljenju. Zadnje v nizu diagnostične poti so invazivne preiskave, s katerimi pridobimo vzorce za opredelitev tipa malignoma. Med invazivnimi preiskavami najpogosteje izvajamo bronhoskopijo, transtorakalno CT-vodeno biopsijo, v primeru metastatske bolezni pa praviloma uporabimo najmanj invazivno metodo, pogosto UZ-vodeno punkcijo/biopsijo zasevkov (periferne bezgavke, podkožne lezije, plevralni izliv itd.). V zadnjem obdobju se je kot uporabna izkazala tudi tekočinska biopsija (določanje molekularnih sprememb na prostih nuklearnih kislinah v periferni krvi).

Zapleti invazivne diagnostike

Z bronhoskopijo najpogosteje pridobimo vzorce z biopsijo (bronhialna biopsija – BB, transbronhialna biopsija – TBB), UZ-vodeno punkcijo mediastinalnih bezgavk ali centralnih tumorjev. V splošni populaciji je tako preiskava, kot tudi vzorčenje varno, zapleti so redki in obvladljivi. Vseeno lahko krhkega bolnika ob pojavu zapletov (hipoksija, bronhospazem, krvavitev, motnje srčnega ritma, zapleti sedacije, poslabšanje osnovne bolezni, okužba) po nepotrebnem resneje ogrozimo, poslabšamo njegovo splošno stanje ali podaljšamo hospitalizacijo. Pri bolnikih, diagnosticiranih na Kliniki Golnik, smo ugotovili pojav krvavitve po bronhoskopskih biopsijah pri 12 % bolnikov (1).

CT-vodena biopsija pljuč je zelo uspešna diagnostična metoda pri perifernih tumorjih (> 90 %), hkrati pa povezana s precej zapleti. Glede na podatke iz literature je to najpogostejše pnevmotoraks (20–30%), krvavitve (radiološke 15–25 %, klinično zaznavne do 5 %), okužbe (< 0,1 %). Pri 7 % bolnikov je pnevmotoraks treba zdraviti z drenažo (2). Po naših podatkih je prišlo do zapleta s pnevmotoraksom po CT-vodeni biopsiji pri kar 36 %, drenaža je bila potrebna pri 4,3 %. Pri 6,7 % bolnikov je prišlo do nekoliko večje krvavitve, pogostejše pri starejših (3).

Razmeroma varne invazivne metode diagnostike, povezane z malo zapleti, so torakocenteza ali punkcija perifernih bezgavk oz. zasevkov.

ONKOLOŠKO ZDRAVLJENJE GLEDE NA FUNKCIONALNO STANJE

Namen diagnostičnih postopkov je, da po postavitvi diagnoze bolniku ponudimo njemu najbolj primerno zdravljenje. V redni klinični praksi se srečujemo z bolniki, ki imajo glede na klinični potek in slikovno diagnostiko visoko verjetnost pljučnega raka, vendar zaradi starosti, multimorbidnosti, slabe funkcionalne zmogljivosti ali krhkosti niso kandidati za specifično onkološko zdravljenje.

Pri krhkih pacientih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR) stadija I in II operacija ni indicirana, je pa možno zdravljenje s stereotaktičnim obsevanjem (angl. *Stereotactic Body Radiotherapy* – SBRT). SBRT pri omejenih NDPR je uspešno zdravljenje glede na izključno podporno zdravljenje, zapletov je malo (4).

Standardno zdravljenje bolnikov z neoperabilnim lokalno napredovalim NDRP stadija III je radikalna kemo-radioterapija z ali brez dodatka imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT), ki pa pri krhkih bolnikih večinoma ni uporabljana. Poleg simptomatskega zdravljenja prihaja v poštev zgolj zdravljenje z obsevanjem, ki pa v odsotnosti sistemskega zdravljenja ne prispeva k pomembnejšemu izboljšanja preživetja (5).

Pri stadiju IV je onkološko zdravljenje krhkih bolnikov omejeno na določena tarčna zdravila, pri katerih morebitna korist zdravljenja presega tveganje v primeru neželenih učinkov. Kemo- in imunoterapija sta namreč povezani s številnimi neželenimi učinki, ki so pri tej populaciji povezani z večjo umrljivostjo.

Paliativna obsevanja so učinkovit način zdravljenja bolnikov z razširjenimi ali lokoregionalno napredovalimi oblikami pljučnega raka, ko je bolezen neozdravljiva,

sistemsko zdravljenje izčrpano ter sta obvladovanje (ali preprečevanje) simptomov bolezni in kakovost življenja bolnikov najpomembnejši cilj zdravljenja. Najpogostejše so paliativno obsevani kostni in možganski zasevki ter primarni pljučni tumor. Pri večini bolnikov se sicer ne pričakuje, da bi paliativna radioterapija podaljšala preživetje, pač pa le omilila moteče simptome. Tipizacija tumorja pred paliativnim obsevanjem praviloma ni potrebna.

PRISTOP K DIAGNOSTIKI

Pri bolniku z omejeno boleznijo (stadij I in II), ki je sposoben radikalnega zdravljenja (kirurško, obsevanje), se praviloma odločimo za histološko in molekularno potrditev tumorja. Enako velja za bolnike z razsejano maligno boleznijo, ki so sposobni za sistemsko zdravljenje. Histološka potrditev je pomembna za razlikovanje med nedrobnoceličnim in drobnoceličnim rakom, imunohistokemične preiskave, PD-L1 in molekularno testiranje. V teh okoliščinah lahko biopsija neposredno vpliva na preživetje in kakovost življenja.

Povsem drugačna je situacija pri bolniku z zelo slabo funkcionalno zmogljivostjo, napredovalo demenco, terminalno srčno ali pljučno boleznijo, kaheksijo, ponavljajočimi aspiracijami, odvisnostjo pri vseh osnovnih dnevnih aktivnostih ali kratko pričakovano življenjsko dobo zaradi drugih bolezni. Če bolnik ni kandidat za kirurško zdravljenje, radikalno radioterapijo, kemoterapijo, imunoterapijo ali tarčno zdravljenje, histološka potrditev pogosto ne spremeni terapijskega načrta. V takšnih primerih lahko diagnozo v praktičnem smislu opredelimo kot verjeten pljučni rak na podlagi multidisciplinarnega klinično–radiološkega konsenza, čemur sledi simptomatsko zdravljenje, zgodnja paliativna oskrba in podpora svojcem.

Starost

Starost vpliva predvsem posredno: prek komorbidnosti, polifarmacije, funkcionalnega upada, sarkopenije, slabše rezerve kostnega mozga, ledvic, jeter, srca in pljuč. Pri pljučnem raku so posebej pogoste komorbidnosti, povezane s kajenjem, kot so KOPB, pljučna hipertenzija, ishemična bolezen srca, možganskožilna bolezen in periferna arterijska bolezen. Novejši pregledi o starejših bolnikih s pljučnim rakom poudarjajo, da multimorbidnost in večje število zdravil vplivata tako na izbiro zdravljenja kot na tveganje

zapletov, vključno s pnevmonitisom, okužbami, interakcijami zdravil in funkcionalnim upadom. Kronološka starost zato ni kontraindikacija za diagnostiko, je pa signal, da moramo pred invazivnim postopkom bolj natančno oceniti korist, tveganje in bolnikove cilje.

Rezultati retrospektivne in prospektivne analize starostnikov (> 80 let) na naši kliniki ter podatki iz literature kažejo, da imajo lahko tudi starostniki dobrobiti od kirurškega zdravljenja, so pa v primerjavi z mlajšimi pomembno redkeje zdravljeni s po smernicah glede na stadij priporočenim zdravljenjem (6). Prav tako imajo starostniki z dobro funkcionalno rezervo dobrobit od zdravljenja z imunoterapijo z ZINT, kar kažejo tako podatki v literaturi kot tudi analize našega lastnega dela (12).

Pri polimorbidnih, starejših, krhkih bolnikih je pred uvedbo systemskega zdravljenja priporočena celovita ocena, ki vključuje oceno stanja zmogljivosti, spremljajočih bolezni in stanj, socialnoekonomskih razmer, kognitivno in emocionalno oceno, oceno prehranjenosti, farmakološko oceno (število zdravil, možne interakcije) in oceno geriatričnih sindromov (demenca, delirij, depresija, padci, spontani zlomi kosti) (7, 8).

Zelo pomemben parameter pri odločanju je PS (angl. *Performance Status*) po WHO, kar smo prikazali tudi v pilotski prospektivni študiji starostnikov s pljučnim rakom (9). Diagnostiko praviloma izvajamo pri $PS \leq 2$ po WHO. Pri bolnikih s slabšim PS smo zaradi omejenih možnosti zdravljenja manj agresivni v invazivni diagnostiki.

Starost sama po sebi ne sme biti razlog za opustitev diagnostike ali zdravljenja. Potrebno je ločiti kronološko starost od biološke starosti, funkcionalne rezerve in bolnikovih ciljev zdravljenja.

Pregledi in priporočila za obravnavo starejših bolnikov s pljučnim rakom izpostavljajo, da je geriatrična ocena pomembnejša od same starosti, saj lahko odkrije ranljivosti, ki jih običajna onkološka ocena ali ECOG status (PS WHO) ne zajameta v celoti (10, 11). Vendar enako pomembno velja tudi obratno: kadar celostna ocena pokaže izrazito krhkost, napredovalo funkcionalno odvisnost in odsotnost realnih možnosti za zdravljenje ne glede na starost, je lahko manj invazivna ali celo neinvazivna pot boljša, varnejša in bolj etična izbira.

Krhkost

Krhkost (angl. *frailty*) je večdimenzionalno, dinamično geriatrično stanje zmanjšane fiziološke rezerve in odpornosti organizma, ki nastane zaradi kumulativnega upada delovanja več organskih in regulatornih sistemov. Posledica je povečana ranljivost za stresorje, pri kateri lahko že razmeroma blag dogodek — na primer okužba, manjša poškodba, sprememba zdravil ali kratkotrajna hospitalizacija — povzroči nesorazmerno velik in dolgotrajen upad funkcionalnega stanja, delirij, padce, odvisnost od tuje pomoči, institucionalizacijo ali smrt.

Krhkost lahko ocenjujemo na več načinov. Klasični fenotipski model po Fried vključuje izgubo telesne teže, izčrpanost, nizko telesno aktivnost, počasno hojo in zmanjšano mišično moč. Drugi pristop je indeks krhkosti, ki temelji na kopičenju zdravstvenih primanjkljajev.

V onkologiji je za hitro presejanje krhkosti oziroma geriatrične ranljivosti najuporabnejši točkovnik G8 (*Geriatric 8*), ki je razvit in validiran posebej za starejše bolnike z rakom. Zajema prehransko stanje, izgubo telesne mase, mobilnost, nevropsihiatrične težave, indeks telesne mase (ITM), polifarmacijo, samooceno zdravja in starost, izpolnitev traja približno pet minut. G8 ima dobro občutljivost za prepoznavanje bolnikov, pri katerih bo celovita geriatrična ocena verjetno pokazala pomembne primanjkljaje.

Kdaj je manj več?

“Manj je več” ne pomeni terapevtskega nihilizma ali zanemarjanja bolnika. Pomeni premišljeno, sorazmerno in ciljno usmerjeno diagnostiko.

Prvi korak je jasna opredelitev kliničnega vprašanja. Ali iščemo potencialno ozdravljivo bolezen? Ali potrebujemo tkivo za zdravljenje, ki ga bolnik želi in zmore? Ali bo histološki izvid spremenil ukrepanje? Ali obstaja manj invazivna pot do odgovora? Ali so simptomi takšni, da je treba posredovati ne glede na histološki izvid, na primer z obsevanjem zaradi hemoptiz, bolečine, obstrukcije ali sindroma zgornje vene kave?

Drugi korak je ocena bolnika. Minimalna uporabna ocena naj vključuje ECOG ali Karnofsky status. Pri starejših in polimorbidnih bolnikih uporabo presejalnega testa G8, ki vključuje mobilnost, prehransko stanje in hujšanje, nevropsihiatrične težave in bolnikovo samooceno. Ta odkrije ranljivosti, ki jih rutinska onkološka obravnava pogosto spregleda (10). Tretji korak je multidisciplinarna presoja, še posebej v mejnih primerih, ko

je v odločanje potrebno vključiti specialiste različnih strok (pulmolog, radiolog, onkolog, po potrebi radioterapevt, torakalni kirurg, geriater ali paliativni tim). Krhkim bolnikom lahko tako lažje in podkrepljeno priporočimo le ciljno minimalno diagnostiko ali simptomatsko podporno zdravljenje zaradi odsotnosti specifičnih terapevtskih možnosti in nesorazmernega tveganja.

Sledi pogovor z bolnikom in svojci. Bolniki pogosto razumejo diagnostiko kot avtomatičen korak, ki pripelje do terapevtskih posledic. Zato je treba jasno povedati, kaj biopsija lahko prinese in česa ne more. Pri krhkem bolniku je pošteno vprašanje: "Če biopsija potrdi raka, kaj bomo potem naredili drugače?" Če je odgovor "nič bistvenega", je invazivno dokazovanje lahko nepotrebno. Če pa obstaja realna možnost manj toksičnega zdravljenja, na primer tarčnega zdravljenja pri sumu na adenokarcinom pri nekadilcu, ali paliativnega obsevanja, ki zahteva histološko potrditev, je diagnostika lahko upravičena tudi pri starejšem bolniku.

ZAKLJUČEK

Invazivna diagnostika ob sumu na pljučnega raka je temelj sodobne onkološke obravnave, vendar pri krhkem bolniku njena izvedba ni vedno samoumevna. Ključno je presoditi, ali bo rezultat diagnostike pomembno vplival na nadaljnje zdravljenje in ali lahko s tem prispeva k boljšemu izidu za bolnika. Starost sama po sebi ne sme biti razlog za opustitev diagnostike, vendar mora biti sprožilec za boljšo funkcionalno, geriatrično in ciljno usmerjeno presojo.

Pri izrazito krhkem bolniku je invazivna diagnostika lahko škodljiva, ker pomeni zaplete, hospitalizacijo, funkcionalni upad in izgubo preostale kakovosti življenja brez realne terapevtske dobiti.

LITERATURA

1. Marc Malovrh M, Bitežnik B, Adamič K, Rozman A. Evaluation of treatment adjustments and the impact of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on complications in patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Respiration*. 2025; 104 (12): 950–5.
2. Huo YR, Chan MV, Habib AR, Lui I, Ridley L. Pneumothorax rates in CT-guided lung biopsies: a comprehensive systematic review and meta-analysis of risk factors. *Br J Radiol*. 2020; 93 (1108): 20190866.

3. Ločniškar J, Drakslar I, Požek I, Marc Malovrh M. Diagnostična uspešnost, natančnost in zapleti CT-vodene perkutane transtorakalne biopsije: retrospektivna enocentrična raziskava [izvleček]. Golniški simpozij 2025; 9.–11. oktober 2025; Bled, Slovenija.
4. Raz DJ, Zell JA, Ou SHI, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*. 2007; 132 (1): 193–9.
5. Cassidy RJ, Zhang X, Switchenko JM, et al. Health care disparities among octogenarians and nonagenarians with stage III lung cancer. *Cancer*. 2018; 124 (4): 775–84.
6. Nemanič T, Marc Malovrh M. Factors influencing survival and treatment selection in elderly patients with lung cancer. Abstract accepted for presentation at the ERS International Congress 2026; 5–9 September 2026; Barcelona, Spain.
7. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (14): 1824–31.
8. Vrankar M, ured. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Posodobljena 2. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2022. ISBN 978-961-7029-50-5.
9. Marc Malovrh M, Nemanič T. Prospective study of elderly patients with lung cancer - diagnostic and treatment decisions. Abstract accepted for presentation at the ERS International Congress 2026; 5–9 September 2026; Barcelona, Spain.
10. Dale W, Klepin HD, Williams GR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving systemic cancer therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2023; 41 (26): 4293–312.
11. Clegg A, Young J, Iliffe S, Olde Rikkert MGM, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 752–62.
12. Marković F, Hochmair M, Müser N, Fabikan H, Rodriguez VM, Janzic U, Stjepanović M, Kontić M. The Efficacy of First-Line Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Metastatic NSCLC Aged ≥ 70 Years with High PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) Expression: A Multicenter Real-World Study. *Cancers (Basel)*. 2025; 17 (13): 2190.

MANJ JE VEČ: MANJ ZDRAVIL JE VEČ UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA

Lea Knez

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Bolniki s pljučnim rakom pogosto prejema več zdravil sočasno. Zdravila za spremljajoče bolezni, akutna zdravstvena stanja in samozdravljenje pomembno vplivajo na učinkovitost in varnost sistemskega zdravljenja raka. Prispevek obravnava interakcije tarčnih zdravil in zaviralcev imunskih nadzornih točk, ki jih uporabljamo v sistemskega zdravljenju pljučnega raka. Mehanizmi interakcij med tema skupinama se bistveno razlikujejo. Pri peroralnih tarčnih zdravilih so v ospredju farmakokinetične interakcije: spremembe kislosti želodca lahko zmanjšajo absorpcijo, zaviralci ali induktorji presnovnih encimov in prenašalnih beljakovin pa lahko izrazito povečajo ali zmanjšajo sistemsko izpostavljenost zdravilu. Tarčna zdravila lahko hkrati spremenijo izpostavljenost pomembnim zdravilom v sočasni terapiji, med drugim tudi neposrednim peroralnim antikoagulantom. Zaviralci imunskih nadzornih točk kot protitelesa praviloma ne vstopajo v farmakokinetične interakcije, pomembne pa so farmakodinamične interakcije z zdravili, ki neposredno ali posredno modulirajo imunski sistem. Med slednjimi izpostavljamo antibiotike in zaviralce protonske črpalke, ki spreminjajo sestavo črevesne mikrobiote. Osrednji ukrep za zmanjšanje tveganja za interakcije je farmakoterapijski pregled pred uvedbo sistemskega zdravljenja raka in ob vsaki spremembi zdravil. Manj nepotrebnih zdravil lahko pomeni manj interakcij ter večjo verjetnost ohranjene učinkovitosti in varnosti zdravljenja pljučnega raka.

Ključne besede: pljučni rak, tarčna zdravila, zaviralci imunskih nadzornih točk, interakcije, odpredpisovanje, farmakoterapijski pregled

UVOD

Sistemsko zdravljenje pljučnega raka je vse bolj učinkovito, vendar pogosto poteka pri bolnikih z več spremljajočimi boleznimi in številnimi zdravili za zdravljenje sočasnih bolezni, simptomov in stanj. Interakcije z drugimi zdravili, izdelki v samozdravljenju in tudi hrana lahko zmanjšajo učinkovitost protirakavega zdravljenja ali povečajo tveganje za zaplete ob zdravljenju. Zdravila lahko vstopajo v farmakokinetične ali farmakodinamične interakcije. Pri farmakokinetičnih interakcijah eno zdravilo spremeni absorpcijo, presnovo, prenos ali izločanje drugega; zdravila lahko nastopajo tako v vlogi »žrtve« kot v vlogi »storilca« interakcije. Pri farmakodinamičnih interakcijah sočasna uporaba spremeni učinek ali tveganje za neželene učinke brez spremembe koncentracije zdravila. Primer so zdravila, ki hkrati podaljšujejo interval QT, ali redna uporaba odvajal pri zdravljenju z zdravili, usmerjenimi proti receptorju za epidermalni rastni dejavnik, pri katerih je driska pogosta. Zato je ključno že pred uvedbo sistemskega zdravljenja in ob vsakem predpisu novega zdravila preveriti možne interakcije, prepoznati klinično pomembne in predlagati ukrepe za njihovo preprečevanje ali zmanjšanje posledic (1).

Pri pljučnem raku se uporabljajo različne skupine sistemskih zdravil, ki imajo različno tveganje za interakcije. V tarčnem zdravljenju pljučnega raka uporabljamo male sintezne molekule in monoklonska protitelesa. Male sintezne molekule so pogosto substrati, zaviralci ali induktorji presnovnih encimov in prenašalnih beljakovin ter vstopajo v številne farmakokinetične interakcije. Nasprotno pa se monoklonska protitelesa, med katera poleg nekaterih tarčnih zdravil sodijo tudi zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT), razgrajujejo s proteolizo in praviloma ne vstopajo v farmakokinetične interakcije. Pri njih so pomembnejše farmakodinamične interakcije, pri tarčnih zdravilih predvsem z zdravili s sorodnimi neželenimi učinki, pri ZINT predvsem z zdravili, ki neposredno ali posredno vplivajo na imunski sistem (5).

INTERAKCIJE TARČNIH ZDRAVIL SKUPINE MALIH SINTEZNIH MOLEKUL

Zdravila v tarčnem zdravljenju raka lahko vstopajo v farmakodinamične in farmakokinetične interakcije, tu se osredotočamo na farmakokinetične interakcije.

Interakcije z zdravili, ki vplivajo na kislost želodca

Številna peroralna tarčna zdravila so boljše topna pri nizkem pH, kot so gefitinib, erlotinib, seliperkatinib, sotorasib in druga. Ob sočasnem jemanju antacidov, antagonistov histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralecev protonske črpalke (ZPČ) se lahko njihova sistemska izpostavljenost celo prepolovi; sočasna uporaba zdravil za zaviranje izločanja želodčne kisline je bila pri nekaterih peroralnih protirakavih zdravilih povezana tudi s krajšim preživetjem (2). Prvi ukrep je zato preverjanje, ali je zdravljenje za zmanjševanje kislosti sploh potrebno. Interakciji se v primeru ZPČ ne moremo izogniti, lahko se ji pa izognemo ob časovnem zaporedju jemanja tarčnega zdravil, najmanj eno uro pred jemanjem antacida ali antagonista H₂-receptorjev.

Interakcije z zdravili, ki so zaviralci ali induktorji encimov citokroma P450 in prenašalnih beljakovin

Močni zaviralci presnovnih encimov ali prenašalnih beljakovin, med njimi klaritromicin in številni azolni antimikotiki, lahko izrazito povečajo izpostavljenost tarčnemu zdravilu. Obratno lahko močni induktorji, kot je rifampicin, izpostavljenost zmanjšajo in s tem ogrozijo učinkovitost zdravljenja. Posebno pozornost zahteva tudi metamizol. V raziskavi pri zdravih prostovoljcih se je sistemska izpostavljenost midazolamu kot indeksnemu substratu CYP3A pomembno zmanjšala že po treh dneh sočasnega zdravljenja z metamizolom, največje zmanjšanje pa je bilo primerljivo z zmanjšanjem ob zdravljenju z močnim induktorjem rifampicinom (3). Po ukinitvi metamizola pričakujemo, da se aktivnost CYP3A povrne na normalo v dveh tednih. Ponovno, prvi ukrep ob klinično pomembni interakciji je izbor zdravila, ki ne vstopa v interakcije, sicer pa prilagoditev zdravljenja.

Interakcije tarčnih zdravil s substrati encimov citokroma P450 in prenašalnih beljakovin

Nekatera tarčna zdravila, kot so lorlatinib, sotorasib in druga, zavirajo ali inducirajo encime in prenašalne beljakovine ter s tem spreminjajo izpostavljenost drugim zdravilom. Klinično pomemben primer so neposredni peroralni antikoagulanti (NOAK), ki so substrati P-glikoproteina, nekateri pa tudi prenašalne beljakovine BCRP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*) in CYP3A4. Ob sočasni uporabi je zato treba oceniti obseg interakcije

na sistemsko izpostavljenost NOAK in razmisliti o časovnem razmiku, prilagoditvi odmerka ali zamenjavi zdravil (4).

INTERAKCIJE ZAVIRALCEV IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Pri ZINT ne pričakujemo farmakokinetičnih, temveč pomembne farmakodinamične interakcije. Delovanje ZINT temelji na modulaciji imunskega sistema, zato vstopajo v interakcije z zdravili, ki imunski sistem neposredno zavirajo ali ga posredno spreminjajo prek črevesne mikrobiote (5).

Interakcije z antibiotiki

Med pogosto uporabljenimi zdravili so antibiotiki tisti, ki najizraziteje spreminjajo sestavo črevesne mikrobiote, in izpostavljenost antibiotikom pred uvedbo ZINT je povezana s slabšimi izidi zdravljenja. Metaanaliza, ki je vključila več kot 45.000 bolnikov s solidnimi raki, je pokazala, da je tveganje za smrt 1,7-krat večje pri bolnikih, ki so pred uvedbo ZINT prejeli antibiotik. Ti podatki še dodatno spodbujajo smotrno uporabo antibiotikov: ob verjetni ali dokazani bakterijski okužbi, z najožjim ustreznim spektrom in za najkrajše še učinkovito obdobje.

Interakcije z zaviralci protonske črpalke

ZPČ zvišajo pH v želodcu in, predvsem ob dolgotrajni uporabi, spremenijo sestavo črevesne mikrobiote. Metaanaliza z več kot 20.000 bolniki s solidnimi raki je pokazala 1,37-krat večje tveganje za smrt pri uporabnikih ZPČ (8). Ker se ta zdravila pogosto uporabljajo dlje in v večjih odmerkih, kot je potrebno, je preverjanje indikacije posebej pomembno, kar naslavlja tudi z uvajanjem storitve odpredpisovanja ZPČ, tudi na Kliniki Golnik (9).

Interakcije z izdelki v samozdravljenju

Bolniki s pljučnim rakom pogosto uporabljajo izdelke v samozdravljenju. Probiotiki lahko tudi negativno spremenijo črevesno mikrobioto. Izdelki z imunostimulativnim delovanjem lahko povečajo tveganje za neželene učinke. Izdelki z imunosupresivnim delovanjem, kot so tudi nekateri kanabinoidi, pa lahko nasprotujejo delovanju ZINT in so bili v raziskavah povezani s krajšim preživetjem bolnikov, zdravljenih z ZINT. Dodatno, pri teh izdelkih

nimamo podatkov o njihovi kakovostni sestavi, zato je potrditev varnosti sočasnega zdravljenja praktično nemogoča. Ker je zdravljenje z njimi nenujno, se jim je bolje izogniti (5).

MANJ JE VEČ: FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED IN ODPREDPISOVANJE

Prvi ukrep za zmanjšanje tveganja za interakcije z zdravili v sistemskem zdravljenju pljučnega raka je omejitev predpisa zdravil na tista, ki so pri bolniku glede na njegovo zdravstveno stanje in želje smotrna, drugi ukrep pa je izbor zdravil, ki ne vstopajo v interakcije. K zmanjševanju tveganja tako pomembno prispeva farmakoterapijski pregled pred uvedbo sistema zdravljenja raka in ob spremembah zdravljenja. Tudi usmerjene storitve, kot je odpredpisovanje ZPČ, so smotrne in aktualne predvsem, če želimo izvesti na večjem številu ljudi, že ob sumu na diagnozo raka. Odpredpisovanje je opredeljeno kot načrtovana odstranitev zdravil brez zadostne pričakovane koristi ali z nesorazmernim tveganjem. Pri zmanjšanju tveganja za interakcije in preprečevanje njihovih negativnih vplivov na učinkovitost in varnost zdravil v sistemskem zdravljenju pljučnega raka je ključno dobro sodelovanje kliničnega farmacevta, zdravnika in tudi bolnika. Ne smemo pozabiti tudi o pomenu ozaveščanja širše strokovne in laične javnosti.

ZAKLJUČEK

Interakcije zdravil v sistemskem zdravljenju pljučnega raka lahko zmanjšajo učinkovitost in varnost zdravljenja raka in spremljajočih bolezni. Osrednji ukrep za zmanjšanje tveganja za interakcije je zmanjšanje števila uporabljenih zdravil in izbira zdravil, ki ne vstopajo v interakcije. Izvedba tega zahteva dobro sodelovanje med zdravstvenimi delavci in tudi bolnikom. Redno in sistematično izvajanje farmakoterapijskih pregledov in odpredpisovanja zdravil zmanjšuje število nepotrebnih zdravil in s tem tveganje za zmanjšano učinkovitost in varnost zdravljenja pljučnega raka.

LITERATURA

1. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline: Drug Interactions Studies M12. 2022.

2. 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).
3. 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.
4. Pelicon V. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije: Klinično pomembne interakcije neposrednih peroralnih antikoagulantov. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2023.
5. Elkrief A, Routy B, Derosa L, Bolte L, Wargo JA, McQuade JL, et al. Gut Microbiota in Immuno-Oncology: A Practical Guide for Medical Oncologists With a Focus on Antibiotics Stewardship. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2025; 45 (3).
6. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (22): 1927–34.
7. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Ann Oncol*. 2020; 31 (4): 525–31.
8. Lopes S, Pabst L, Dory A, Klotz M, Gourieux B, Michel B, et al. Do proton pump inhibitors alter the response to immune checkpoint inhibitors in cancer patients? A meta-analysis. *Front Immunol*. 2023; 14.
9. Ravbar N, Kos MK, Jošt M, Lipovec N, Knez L. Deprescribing proton pump inhibitors: A study in hospitalized patients in Slovenia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2023; 61 (7): 306–14.

SPREJEMANJE TERAPEVTSKIH ODLOČITEV OB NEJASNI PROGNOZI IN TVEGANJU NEUTEMELJENEGA ZDRAVLJENJA

Mateja Lopuh

Mobilna paliativna enota, Center za interdisciplinarno zdravljenje bolečine in paliativno oskrbo, Splošna bolnišnica Jesenice

'Temeljna zagata medicine – tisto, zaradi česar je biti pacient tako pretresljivo, biti zdravnik tako težko, in biti del družbe, ki nosi stroške zdravljenja, tako mučno – je negotovost. Izhodiščno stanje medicine je negotovost. Modrost tako pacientov kot zdravnikov je določena s tem, kako se z njo soočajo. Odločitve, ki jih sprejemajo oboji, niso rezultat odprave negotovosti, ampak način življenja z njo.' (Atul Gawande)

IZVLEČEK

Članek obravnava terapevtsko odločanje v pogojih nejasne prognoze in s tem povezano tveganje neutemeljenega zdravljenja. Osredotoča se na naravo klinične negotovosti, omejitve prognostičnih ocen ter na razmerje med pričakovano koristjo, tveganjem in bremenom zdravljenja. Posebna pozornost je namenjena razlikovanju med medicinsko možno, medicinsko indicirano in za pacienta smiselno terapevtsko intervencijo. Obravnavana sta tudi pomen komunikacije prognostične negotovosti in vloga pacientovih ciljev ter vrednot pri skupnem odločanju. Članek izpostavlja dilemo med nevarnostjo pretiranega zdravljenja in nevarnostjo prezgodnje opustitve potencialno koristnega zdravljenja ter predstavlja sorazmernost zdravljenja kot pomembno izhodišče kliničnega odločanja.

Ključne besede: negotova prognoza, komunikacija, medicinsko neutemeljeno zdravljenje, breme zdravljenja

UVOD

V izjemnem delu ameriškega kirurga dr. Atula Gawande se odraža vsakodnevna stiska vseh zdravstvenih delavcev, ki sprejemajo odločitve glede nadaljnega zdravljenja, se pogovarjajo z bolniki o njihovi bolezni, prognozi, možnih izidih zdravljenja, zapletih in skušajo spoznati in razumeti bolnika do te mere, da lahko združijo njegove želje in pričakovanja z dejanskimi možnostmi medicine. Gawandejevo temeljno sporočilo je, da modrost v medicini ni odsotnost negotovosti, ampak sposobnost dobrega odločanja kljub negotovosti. To pomeni združevanje znanstvenih dokazov, kliničnih izkušenj, kritičnega razmišljanja in ponižnosti. Zdravnik mora biti dovolj samozavesten, da sprejme odločitev, hkrati pa dovolj skromen, da prizna možnost, da se moti in da bo moral svojo odločitev spremeniti. Dober zdravnik ni tisti, ki nikoli ne dvomi, temveč tisti, ki zna dvom uporabiti kot orodje za boljšo presojo (1).

Raziskave dosledno kažejo, da so zdravnikove subjektivne ocene prognoze, zlasti ob koncu življenja, pogosto nezanesljive in so nagnjene k pretiranemu optimizmu (2). Redko so v sprejemanje odločitev vključeni tudi bolniki v smislu njihovih pričakovanj. Tudi bolniki so pogosto nerealni v svojem videnju bolezni. Če se zdravnik uči živeti z negotovostjo, se mora tudi bolnik naučiti živeti z dejstvom, da medicina nima vedno jasnih odgovorov ali popolnih rešitev (2). Eno najbolj zahtevnih področij je situacija, ko se strokovna presoja zdravnika ne ujema s bolnikovimi pričakovanji; situacija, v kateri obstaja neka možnost zdravljenja, ki si jo bolnik želi, zdravnik pa ve, da mu ne bo koristila (npr. nadaljevanje onkološkega zdravljenja kljub jasnemu napredovanju bolezni)

Večina bolezenskih stanj je kljub napredku medicine neozdravljivih, sodobni dosežki zdravljenja pa lahko močno vplivajo na dolžino življenja, ne pa nujno na njegovo kakovost. Kakovost življenja, ki si jo bolnik predstavlja zase, ni nujno sorazmerna z bremenom, ki ga tako življenje prinese za njegove bližnje in družbo. Paliativno odločanje, ki se mu pogosto pripisuje nehvaležna in strokovno neutemeljena vloga opuščanja zdravljenja, odvzemanja upanja in zmanjševanja možnosti bolniku, je v resnici okvir odločanja, v katerem so združena medicinska dejstva, bolnikova pričakovanja in obremenitve njegovega okolja. V tem okviru odločanja je sposobnost odkritega, jasnega pogovora ključna. Krawczyk in Gallagher ugotavljata, da so tisti bolniki in svojci, ki so bili neposredno seznanjeni z negotovostjo prognoze, poročali v višji stopnji zadovoljstva in dolgoročni koristi zavedanja resnosti stanja (3).

V prispevku naslavljam dve med seboj prepleteni vprašanji:

1. Kako negotovost prognoze vpliva na klinično odločanje ?
2. Kako ta negotovost ustvarja tveganje za neutemeljeno in nesorazmerno zdravljenje – torej zdravljenje, katerega pričakovana korist ne opravičuje njegovih zapletov?

NEGOTOVOST KOT STRUKTURNA LASTNOST KLINIČNEGA DELA

Klinično delo je neločljivo povezano z negotovostjo in deloma tudi z nepredvidljivostjo. Medicina ni področje, v katerem bi bilo mogoče na podlagi razpoložljivih podatkov vedno določiti en sam pravilen odgovor. Njena posebnost je prav v tem, da mora odločitev nastati v prostoru med znanim in neznanim (4). Han in sod. razlikujejo več bremen, ki jih negotovost prinaša zdravniku: kognitivno (težave pri interpretaciji nasprotujočih si podatkov), čustveno (tesnoba ob odločanju brez gotovosti), vedenjsko (nagnjenost k prekomernemu testiranju in zdravljenju), socialno (strah pred kritiko kolegov in svojcev), moralno (dvom o pravilnosti lastne odločitve) in eksistencialno (soočanje z mejami lastnega znanja in nadzora). Avtorji poudarjajo, da katerikoli tip negotovosti sistematično vodi v prekomerno testiranje, nesorazmerno naročanje preiskav in prekomerno zdravljenje, ne kot izjemna, temveč kot pričakovan vzorec odzivanja na negotovost (5).

Pri tem je pomembno razlikovati med neznanjem in negotovostjo. Neznanje pomeni odsotnost ustreznega znanja ali informacij, medtem ko negotovost pomeni, da razpoložljivo znanje obstaja, vendar ne omogoča gotovega sklepa o prihodnjem dogodku ali izidu. Zdravnik lahko na primer pozna rezultate kliničnih raziskav, verjetnost odziva na določeno zdravljenje in prognostične dejavnike, vendar iz teh podatkov ne more z gotovostjo napovedati, kako bo na zdravljenje odgovoril konkreten bolnik. Klinična odločitev je zato praviloma odločitev na podlagi verjetnosti, ne na podlagi gotovosti (5).

Poleg tega se bolnikovo stanje skozi čas spreminja, s čimer se spreminjajo tudi informacije, na katerih temelji odločitev. Klinično odločanje je zato dinamičen proces, v katerem se začetne hipoteze, prognostične ocene in terapevtski načrti lahko spreminjajo. To je posebej izrazito pri bolnikih z napredovalo ali življenjsko ogrožajočo boleznijo, pri katerih se vprašanje »Kaj lahko še naredimo?« prepleta z vprašanjem »Kaj je za tega bolnika še smiselno?«.

V tem smislu lahko negotovost razumemo kot eno temeljnih značilnosti medicine. Njeno obvladovanje ne pomeni, da jo je mogoče v celoti odpraviti, temveč da jo je treba

prepoznati, ustrezno komunicirati in vključiti v proces odločanja. Klinična kompetentnost se zato ne kaže le v sposobnosti postavljanja diagnoz in izbire zdravljenja, temveč tudi v sposobnosti sprejemanja odgovornih odločitev takrat, ko gotovost ni mogoča. Prav v tem prostoru med znanjem in neznanjem se odpirajo ključna vprašanja sorazmernosti zdravljenja, bolnikove avtonomije, odgovornosti zdravnika in tveganja neutemeljenega zdravljenja. (6).

NEUTEMELJENO ZDRAVLJENJE: MED MOŽNOSTJO ZDRAVLJENJA IN NJEGOVO SMISELNOSTJO

Eden od najzahtevnejših problemov kliničnega odločanja nastane takrat, ko je zdravljenje tehnično mogoče, vendar je njegova pričakovana korist majhna, negotova ali nesorazmerna z bremenom in tveganji, ki jih prinaša. V takšnih okoliščinah se postavlja vprašanje, ali je zdravljenje, ki ga je mogoče izvesti, tudi zdravljenje, ki ga je konkretnemu bolniku strokovno in etično utemeljeno ponuditi. Razlika med medicinsko možnostjo in medicinsko upravičenostjo je zato bistvena.

Pojem medicinske futilnosti oziroma neutemeljenega zdravljenja ima dolgo tradicijo, vendar ostaja konceptualno sporen. V literaturi se pogosto uporablja izraz zdravljenje brez pričakovane koristi (angl. *Non-Beneficial Treatment*). Različne opredelitve ga povezujejo z zdravljenjem, ki ne more doseči zastavljenega fiziološkega cilja, z izjemno majhno verjetnostjo uspeha ali z zdravljenjem, pri katerem doseženi učinek za bolnika ne predstavlja pomembne koristi (7).

Pri tem je pomembno razlikovati med medicinsko neučinkovitim, medicinsko nesorazmernim in za bolnika nekoristnim zdravljenjem. Intervencija je lahko neučinkovita, kadar ne more doseči svojega neposrednega fiziološkega cilja. Lahko je nesorazmerna, kadar je pričakovano breme zdravljenja bistveno večje od pričakovane koristi. Lahko pa doseže svoj neposredni cilj in je kljub temu za bolnika nekoristna, če doseženi učinek ne prispeva k ciljem, ki jih bolnik šteje za pomembne. Takšna razlikovanja preprečujejo, da bi vsak neuspeh zdravljenja ali vsak neugoden izid avtomatično označili kot neutemeljeno zdravljenje (8).

Posebej problematično je odločanje, kadar je možnost koristi majhna, vendar ni zanemarljiva. V takšnem primeru nizka verjetnost uspeha sama po sebi še ne upravičuje zavrnitve zdravljenja. Upoštevati je treba tudi velikost možne koristi. Majhna verjetnost

velike koristi je lahko za bolnika pomembnejša kot velika verjetnost majhne koristi. Če ima zdravljenje na primer zelo majhno možnost, da doseže za bolnika izjemno pomemben cilj, je lahko odločitev za poskus zdravljenja etično drugačna kot pri zdravljenju, ki ima podobno verjetnost, vendar lahko prinese le majhno in za bolnika nepomembno izboljšanje (9).

Prav tako ni mogoče razumeti neutemeljenosti zdravljenja brez upoštevanja njegovega bremena. Tveganje pomembnih zapletov, bolečina, hospitalizacije, izguba funkcionalnosti, odvisnost od medicinskih postopkov in zmanjšanje kakovosti življenja lahko predstavljajo pomembne stroške zdravljenja. Pri bolniku z omejeno življenjsko prognozo lahko zdravljenje, ki ima majhno možnost kratkotrajnega podaljšanja življenja, hkrati pomeni izgubo pomembnega dela časa, ki bi ga bolnik lahko preživel doma ali z bližnjimi. Presoja koristi zato ne sme biti omejena na biološki izid, temveč mora vključevati tudi bolnikovo razumevanje kakovosti življenja (11).

Poseben problem predstavlja bolnik, ki zahteva zdravljenje, za katerega zdravnik meni, da ni medicinsko ustrezno. Spoštovanje bolnikove avtonomije ne pomeni, da ima bolnik pravico zahtevati katerokoli medicinsko intervencijo. Avtonomija pomeni pravico do sodelovanja pri odločanju in do izbire med strokovno sprejemljivimi možnostmi. Zdravnik pa ni dolžan ponuditi intervencije, za katero po svoji strokovni presoji ne more razumno pričakovati doseganja želenega kliničnega cilja (10).

Pri tem je treba upoštevati tudi nevarnost terapevtske vztrajnosti. Ko je zdravljenje že uvedeno, je psihološko in organizacijsko težje sprejeti odločitev o njegovi prekinitvi. Neutemeljeno zdravljenje tako ni vedno posledica napačne medicinske presoje, temveč je lahko tudi posledica psiholoških, komunikacijskih in institucionalnih dejavnikov (10).

KOMUNIKACIJA NEGOTOVOSTI KOT DEL TERAPEVTSKEGA ODLOČANJA

Komunikacija je sestavni del kliničnega odločanja, zlasti kadar je prognoza nejasna in so možnosti zdravljenja povezane z majhno ali negotovo verjetnostjo koristi. V takšnih okoliščinah zdravnik bolniku ne posreduje le informacij o bolezni in možnostih zdravljenja, temveč mora skupaj z njim oblikovati razumevanje tega, kar je znano, česar ni mogoče zanesljivo napovedati, in kakšne so posledice posameznih odločitev. Komunikacija negotovosti je zato pomemben del strokovne in etične odgovornosti zdravnika.

Poseben problem predstavlja komunikacija z bolnikom, ki ima močno željo po določenem zdravljenju. Bolnik lahko razpoložljivost zdravljenja razume kot dokaz njegove učinkovitosti. Dejstvo, da zdravnik zdravljenje lahko izvede, lahko zato ustvari pričakovanje, da bo zdravljenje tudi koristno. V takšnem primeru je pomembno jasno ločiti med možnostjo zdravljenja in verjetnostjo njegove koristi. Zdravnik mora bolniku pojasniti, kaj lahko zdravljenje realno doseže, kakšna je možnost tega izida in kakšno breme lahko zdravljenje predstavlja (11).

Pri tem ima pomembno mesto tudi preverjanje bolnikovega razumevanja. Bolnik lahko enako informacijo razume drugače kot zdravnik. Posebej v stresu, ob strahu pred smrtjo ali ob močni želji po ozdravitvi lahko posameznik iz kompleksnega pogovora izpostavi predvsem informacije, ki potrjujejo njegovo upanje.

Komunikacija prognostične negotovosti je tesno povezana tudi z upanjem. Iskren pogovor o neugodni prognozi ne pomeni nujno odvzema upanja. Nasprotno, ustrezna komunikacija lahko pomaga preoblikovati upanje iz pričakovanja določenega medicinskega izida v upanje, ki je bolj skladno z realnimi možnostmi. Bolnik lahko na primer opusti pričakovanje ozdravitve, vendar ohrani upanje na učinkovit nadzor simptomov, kakovosten čas z družino ali možnost, da ostane v domačem okolju. Komunikacija zato ni samo prenos informacij, temveč lahko vpliva tudi na način, kako bolnik razume svojo prihodnost

Zelo pomembno je, da se zavedamo, da je potrebno pogovore z bolniki opraviti večkrat v času poteka bolezni, sploh pa ob vsaki spremembi bolezenskega stanja (12).

ZAKLJUČEK

Klinična negotovost je stalnica medicinskega odločanja in končni cilj kliničnega odločanja zato ni, da bi jo odpravili. Cilj je odgovorno ravnanje z negotovostjo. To pomeni, da zdravnik ne obljublja gotovosti, ki je ne more zagotoviti, vendar tudi ne dopušča, da bi negotovost paralizirala odločanje. Klinična modrost se kaže v sposobnosti sprejeti odločitev, ki je strokovno utemeljena, sorazmerna, transparentno komunicirana in usmerjena k ciljem konkretnega bolnika.

V tem smislu kakovost klinične odločitve ni mogoče presojati samo po njenem končnem izidu. Dobro odločanje v medicini ni nujno tisto, ki vedno pripelje do želenega izida,

temveč tisto, ki je bilo ob razpoložljivih informacijah, stopnji negotovosti in bolnikovih vrednotah razumno, sorazmerno in odgovorno sprejeto.

LITERATURA

1. Gawande A. (2002). *Complications: A surgeon's notes on an imperfect science*. Metropolitan Books.
2. White N, Reid C, Harris A, Harries P & Stone, P. A systematic review of predictions of survival in palliative care: How accurate are clinicians and who are the experts? *PLoS ONE*, 2016; 11 (8), e0161407.
3. Krawczyk M, Gallagher R. Communicating prognostic uncertainty in potential end-of-life contexts: experiences of family members. *BMC Palliat Care*. 2016 Jul 12; 15: 59.
4. Hofmann B, Han PKJ. Bearing the Burdens of Medical Uncertainty. *J Eval Clin Pract*. 2025 Dec; 31 (8): e70323.
5. Han PKJ, Klein WMP & Arora NK. Varieties of uncertainty in health care: A conceptual taxonomy. *Medical Decision Making*, 2011; 31 (6), 828–38.
6. Bhise V, Rajan SS, Sittig DF, Morgan RO & Chaudhary B. Defining and measuring diagnostic uncertainty in medicine: A systematic review., *Journal of General Internal Medicine* 2018; 33, 175–81.
7. Biehl M & De Heer P. Uncertainty in decision-making in medicine: A scoping review and thematic analysis of conceptual models. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2019; 19, 1–14.
8. Mohindra RK. Medical futility:a conceptual model. *J Med Ethics*. 2007 Feb; 33 (2): 71-5.
9. Schneiderman LJ, Jecker NS & Jonsen AR (1990). Medical futility: Its meaning and ethical implications. *Annals of Internal Medicine*, 112 (12), 949–54.
10. Kon AA, Davidson JE, Morrison W, Danis M, White DB. American College of Critical Care Medicine; American Thoracic Society. Shared Decision Making in ICUs: An American College of Critical Care Medicine and American Thoracic Society Policy Statement. *Crit Care Med*. 2016 Jan; 44 (1): 188–201.
11. Etkind SN, Weetman K, Hyams K, Acharya T, Shokrane F, MacArtney JI. Improving communication of prognostic uncertainty in advanced illness: a realist review. *BMJ Open*. 2026 Jul 1; 16 (7): e115385.
12. Hancock K, Clayton JM, Parker SM, Walder S, Butow PN, Carrick S et al. (2007). Truth-telling in discussing prognosis in advanced life-limiting illnesses: A systematic review. *Palliative Medicine*, 21 (6), 507–17.

KOMU (NE) DATI IMUNOTERAPIJE Z ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK? ODLOČANJE PRI BOLNIKI Z VISOKIM TVEGANJEM ZA ZAPLETE

Urška Janžič

Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) je osrednji del sodobnega zdravljenja pljučnega raka in številnih drugih malignomov. Kljub visoki učinkovitosti pri ustrezno izbranih bolnikih ostaja povezana z izrazitim tveganjem za imunske pogojene neželene učinke (angl. *Immune-Related Adverse Events*, irAE), ki lahko pomembno vplivajo na potek zdravljenja in v najtežjih primerih ogrozijo življenje. Uporaba ZINT je pri določenih kliničnih stanjih kontraindicirana ali zahteva posebno previdnost. Mednje sodijo bolniki z avtoimunskimi boleznimi, prejemniki imunosupresivnega zdravljenja, bolniki po presaditvah organov, posamezniki z aktivnimi okužbami, bolniki s slabim splošnim stanjem ter tisti z anamnezo hudih irAE. Odločanje v teh okoliščinah zahteva natančno oceno razmerja med koristjo in tveganjem ter dosledno individualizacijo terapevtskega pristopa.

Ključne besede: zaviralci imunskih nadzornih točk, imunski nadzorni mehanizmi, avtoimune bolezni, presaditev organov, neželeni učinki

UVOD

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) je bistveno spremenila izide zdravljenja številnih solidnih tumorjev (1). Zdravila, ki ciljajo PD-1, PD-L1 in CTLA-4, omogočajo ponovno aktivacijo protitumorskega imunskega odziva, vendar povečajo tveganje za imunske posredovane neželene učinke (irAE), ki se lahko pojavijo v kateremkoli organskem sistemu (2). Večina irAE je obvladljivih, pri manjšem deležu bolnikov pa lahko vodijo v hude ali celo usodne zaplete (3).

Pri bolnikih z visokim tveganjem za zaplete je odločanje o uvedbi imunoterapije kompleksno in zahteva poglobljeno razumevanje imunologije, kliničnih okoliščin ter individualnih dejavnikov tveganja. V Tabeli 1 so na kratko povzeta priporočila za klinično odločanje pri posebnih skupinah bolnikov.

BOLNIKI Z AVTOIMUNSKIMI BOLEZNIMI

a) Aktivna avtoimunska bolezen

Bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo imajo večje tveganje za poslabšanje osnovne bolezni ob zdravljenju z ZINT. Največ podatkov je za revmatoidni artritis, luskavico, vnetne črevesne bolezni in sistemske vezivnotkivne bolezni (4). Poslabšanje bolezni se pojavi pri 30–50 % bolnikov, pri sistemskih vaskulitisih in miopatijah pa je tveganje še višje. V kolikor je mogoče, naj bodo bolniki ob zdravljenju z ZINT na čimbolj specifičnem in ozko usmerjenem imunosupresivnem zdravljenju.

b) Avtoimunska bolezen v remisiji

Pri stabilni bolezni v remisiji je tveganje nižje, vendar še vedno prisotno (5). Odločanje temelji na aktivnosti bolezni, vrsti imunosupresivnega zdravljenja ali odsotnosti le-tega in nujnosti uvedbe ZINT glede na onkološko prognozo.

BOLNIKI NA IMUNOSUPRESIVNEM ZDRAVLJENJU

a) Sistemske glukokortikoidi

Redni odmerki glukokortikoidov v ekvivalentu ≥ 10 mg prednizolona dnevno načeloma zmanjšujejo učinkovitost ZINT in povečajo tveganje za okužbe (6). Če je mogoče, je priporočljivo postopno znižanje odmerka pred uvedbo ZINT. Pri bolnikih, ki

U. JANŽIČ – KOMU (NE) DATI IMUNOTERAPIJE Z ZINT?

glukokortikoide prejemajo zaradi življenjsko ogrožajočih stanj, je ZINT praviloma kontraindiciran.

b) Biološka in tarčna imunosupresivna zdravila

Zdravila, kot so rituksimab, zaviralci TNF- α ali zaviralci JAK, lahko pomembno vplivajo na potek zdravljenja z ZINT, saj inhibirajo ključne celične procese, ki jih ZINT aktivirajo (7). Pri bolnikih po nedavni aplikaciji rituksimaba je odziv na ZINT slabši, pri bolnikih na zaviralcih TNF- α pa je tveganje za hude irAE večje.

PRESADITEV ORGANOV IN KRVNIH MATIČNIH CELIC

a) Solidni organi

Imunoterapija pri bolnikih po presaditvi solidnih organov nosi izjemno visoko tveganje za akutno zavrnitev presadka. Sistematični pregled kaže, da je stopnja zavrnitve 30–50 %, smrtnost pa visoka, zlasti pri srčnih in pljučnih presadkih (8). Pomembno je tudi poudariti, da so bolniki po presaditvi solidnih organov velikokrat na večirnem imunosupresivnem zdravljenju in je tudi učinkovitost ZINT zelo okrnjena.

b) Hematopoetske matične celice

Pri bolnikih po alogenski presaditvi je tveganje za GVHD (angl. *Graft Versus Host Disease*) izrazito povečano. ZINT lahko sproži novo GVHD ali poslabša obstoječo (9). Uporaba je mogoča le v izjemno redkih primerih.

AKTIVNE OKUŽBE

Virusne, bakterijske in glivične okužbe predstavljajo heterogeno skupino stanj, pri katerih je odločanje o uvedbi ZINT odvisno od aktivnosti okužbe, stopnje imunske okvare ter tveganja za reaktivacijo.

a) HIV (angl. *Human Immunodeficiency Virus*)

Pri bolnikih na stabilnem protiretrovirusnem zdravljenju (PRT) je HIV praviloma dobro kontroliran, zato ni kontraindikacija za zdravljenje z ZINT. Bolniki na učinkoviti PRT imajo primerljivo stopnjo odziva na imunoterapijo kot HIV-negativni bolniki (10), stopnja irAE pa

U. JANŽIČ – KOMU (NE) DATI IMUNOTERAPIJE Z ZINT?

je enaka ali nižja (11). Imunoterapija ne povzroča poslabšanja HIV viremije, CD4+ vrednosti ostajajo stabilne.

b) Hepatitis B (HBV)

Pri kronični okužbi s HBV je tveganje za reaktivacijo pod imunoterapijo majhno, ob ustrezni zaščiti pa nizko. Priporočena je protivirusna zaščita ter redno spremljanje HBV DNK.

c) Hepatitis C (HCV)

HCV ne predstavlja večje ovire za zdravljenje z imunoterapijo. ZINT ne povečajo viremije in ne poslabšajo poteka bolezni. Možno je sočasno zdravljenje z direktno delujočimi protivirusnimi zdravili.

d) CMV, EBV in druge latentne okužbe

Latentne okužbe niso kontraindikacija za imunoterapijo. Tveganje za reaktivacijo je nizko, drugače kot smo sicer vajeni pri bolnikih, ki so zdravljeni s citostatiki ali drugim imunosupresivnim zdravljenjem.

e) Bakterijske in glivične okužbe

Aktivne okužbe so sicer kontraindikacija za uvedbo ZINT, se pa navadno ne poslabšujejo. Pri teh bolnikih je sicer treba najprej doseči klinično stabilizacijo.

SLABO SPLOŠNO STANJE ZMOGLJIVOSTI (ECOG PS $\geq$ 2)

Bolniki s slabim splošnim stanjem zmogljivosti imajo nižjo verjetnost koristi in večje tveganje za zaplete. Študija IPSOS (12) je sicer pokazala, da imajo bolniki z ECOG PS 2–3, ki prejemajo atezolizumab, statistično značilno daljše preživetje kot tisti na (mono)kemoterapiji, vendar je korist omejena na podskupine z manj komorbidnostmi in nižjim bremenom bolezni in stopnjo vnetja.

ANAMNEZA HUDIH IMUNSKO POGOJENIH NEŽELENIH UČINKOV

Bolniki, ki so v preteklosti že razvili hude irAE (npr. miokarditis, nevrolški zapleti, hud hepatitis ipd.), imajo visoko tveganje za ponovitev – približno 50 % za ponovitev irAE in

U. JANŽIČ – KOMU (NE) DATI IMUNOTERAPIJE Z ZINT?

približno 25 %, da bo ta neželen učinek hude stopnje. Ponovna uvedba ZINT je mogoča le v izjemnih primerih po individualni presoji in multidisciplinarnem pristopu (13). Pri miokarditisu je ponovna uvedba praviloma kontraindicirana (14).

STAREJŠI BOLNIKI

Starejši bolniki imajo pogosto več komorbidnosti in zmanjšano fiziološko rezervo, vendar podatki iz kliničnih študij in realnega okolja kažejo, da so ZINT pri njih dobro prenosljivi. Stopnja in resnost imunsko posredovanih neželenih učinkov sta primerljivi z mlajšimi bolniki, starost pa ni povezana z večjo toksičnostjo. Ključna je ocena biološke starosti, funkcionalnega statusa in prisotnosti krhkosti. Pri bolnikih brez izrazite krhkosti je imunoterapija varna in učinkovita, zato je v tej skupini pogosto primernejša izbira kot kemoterapija. (15, 16)

Tabela 1: Priporočila za klinično odločanje.

Klinična situacija	Priporočilo
Stabilna avtoimunska bolezen	Previdna uvedba, tesno spremljanje
Aktivna avtoimunska bolezen	Odsvetovano, razen izjem s specifično ozko usmerjenim imunosupresivnim zdravljenjem
Presaditev solidnega organa	Praviloma kontraindicirano
Aktivna okužba	Odložitev zdravljenja
ECOG $\geq$ 2	Individualizirano, upoštevati breme bolezni in biološko rezervo
Predhodni irAE hudega gradusa, v katerega je vpleten esencialni organ	Ponovna uvedba le izjemoma
Starejši bolniki	Brez kontraindikacij ob ustrezni biološki rezervi

ZAKLJUČEK

Imunoterapija z ZINT ostaja eno najmočnejših terapevtskih orodij sodobne onkologije pri natančno izbranih bolnikih, vendar njena uporaba pri populacijah z visokim tveganjem zahteva izjemno preudarno klinično presojlo. Ključni izziv ni zgolj prepoznati, *kdo lahko* varno prejema zdravljenje, temveč predvsem *kdo ga ne sme*, saj se ravnovesje med koristjo in tveganjem pri teh bolnikih hitro premakne v neželeno smer. Odločanje mora

temeljiti na multidisciplinarnem pristopu – od onkološkega in internističnega presojanja, ocene imunološkega tveganja, funkcionalnega statusa in komorbidnosti, do zgodnjega prepoznavanja kliničnih simptomov in znakov, ki napovedujejo zaplete. Pri tem je bistven individualen pristop, saj se tveganje med zdravljenjem lahko spreminja in zahteva sprotno prilagajanje strategije. Končni cilj je omogočiti varen dostop do zdravljenja tistim, ki imajo največjo korist, ob hkratnem zmanjšanju tveganja za tiste, pri katerih bi lahko zdravljenje povzročilo dodatne zaplete. Tak pristop ne zagotavlja le dosledne klinične obravnave, temveč utrjuje tudi načela odgovornega in premišljenega odločanja v sodobni onkologiji.

LITERATURA

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378: 158–68.
2. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16: 563–80.
3. Rotz SJ, Leino D, Szabo S, et al. Severe immune-related adverse events requiring ICU admission: a single-center experience. *Crit Care Med*. 2018; 46:1–7.
4. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Use of immune checkpoint inhibitors in patients with preexisting autoimmune disease. *Ann Intern Med*. 2018; 168: 121–30.
5. Kennedy LC, Bhatia S, Thompson JA. Preexisting autoimmune disease: implications for immune checkpoint inhibitor therapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17: 750–7.
6. Esfahani K, Miller WH. Reversal of autoimmune toxicity and loss of tumor response by corticosteroids. *Cancer*. 2017; 123: 1–7.
7. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy. *Support Care Cancer*. 2017; 25: 1–10.
8. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Transplantation*. 2019; 103: e191–200.
9. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 49.
10. Uldrick TS, Gonçalves PH, Abdul-Hay M, et al. Assessment of the safety of pembrolizumab in patients with HIV and advanced cancer. *JAMA Oncol*. 2019; 5: 1332–9.
11. Cook MR, Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-stage cancer: A systematic review. *JAMA Oncol*. 2019; 5: 1049–54.
12. Barlesi F, Garon EB, Kim DW, et al. Atezolizumab versus single-agent chemotherapy in first-line treatment of advanced NSCLC with poor performance status (IPSOS). *J Thorac Oncol*. 2023; 18: 1–12.
13. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2020; 6: 865–71.

U. JANŽIČ – KOMU (NE) DATI IMUNOTERAPIJE Z ZINT?

14. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1749–55.
15. Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, et al. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol*. 2023; 14: 101–10.
16. Marković F, Hochmair M, Janžič U, et al. The efficacy of first-line pembrolizumab monotherapy in patients with metastatic NSCLC aged ≥ 70 years with high PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) expression: a multicenter real-world study. *Cancers (Basel)*. 2025; 17: 2190.

DEESKALACIJA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA PLJUČ

Loredana Mrak

Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Sistemsko zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč se je v zadnjih letih pomembno spremenilo. Tarčna zdravila in zaviralci imunskih nadzornih točk so izboljšali preživetje bolnikov, vendar se zaradi dolgotrajnega zdravljenja pojavljajo vprašanja o optimalnem odmerku, pogostosti odmerjanja in trajanju zdravljenja. Deeskalacija pomeni načrtno zmanjšanje intenzivnosti zdravljenja ob prizadevanju, da bi ohranili njegovo učinkovitost. Pri tarčnih zdravilih večji odmerek ne pomeni nujno večje učinkovitosti, saj je lahko izpostavljenost, potrebna za popolno zaviranje tarče, nižja od izpostavljenosti, povezane s toksičnostjo. Podatki o zmanjšanju odmerkov nekaterih zdravil so spodbudni, medtem ko za načrtovano prekinitev zdravljenja dokazov praktično ni. Prav tako so učinkoviti odmerki zaviralcev imunskih nadzornih točk najverjetneje veliko nižji od trenutno registriranih, prav tako pa je ob zdravljenju s temi zdravili pomembno tudi vprašanje optimalnega trajanja zdravljenja. Podatki ne kažejo jasne koristi zdravljenja po dveh letih pri bolnikih z metastatsko boleznijo, vendar optimalno trajanje zdravljenja še ni določeno. Deeskalacija lahko zmanjša toksičnost, breme zdravljenja, stroške in obremenitev zdravstvenega sistema. Za zdaj večine takšnih pristopov ni mogoče priporočiti kot standardno klinično prakso.

Ključne besede: odmerjanje zdravil, trajanje zdravljenja, personalizirano zdravljenje, tarčno zdravljenje, zaviralci imunskih nadzornih točk

1. UVOD

Zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP) je z uvedbo tarčnih zdravil in zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZINT) močno izboljšalo izhode zdravljenja. Pri bolnikih z določenimi molekularnimi spremembami so tarčna zdravila postala standard zdravljenja že v praktično vseh stadijih bolezni. ZINT pa so pomembno izboljšali izide pri bolnikih z NDRP tudi pri bolnikih, ki niso kandidati za tarčno zdravljenje.

Uspeh sistemskega zdravljenja je hkrati prinesel nove izzive. Število bolnikov, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje, narašča, s tem pa tudi kumulativna izpostavljenost neželenim učinkom, obremenitev bolnika in zdravstvenega sistema ter nenazadnje stroškov zdravljenja. Pri peroralnih tarčnih zdravilih je zdravljenje pogosto dolgotrajno, pri ZINT pa je trajanje zdravljenja v različnih kliničnih situacijah pogosto določeno arbitrarno, ne pa na podlagi jasnih dokazov.

Deeskalacija zdravljenja pomeni načrtno zmanjšanje intenzivnosti zdravljenja, pri čemer želimo ohraniti njegov klinični učinek. Lahko vključuje zmanjšanje odmerka, podaljšanje intervala med odmerkoma ali skrajšanje celokupnega trajanja zdravljenja oziroma začasno ali trajno prekinitev zdravljenja.

2. DEESKALACIJA TARČNEGA ZDRAVLJENJA

Pri kliničnih raziskavah o učinkovitosti kemoterapije je bil tradicionalno pomemben koncept največjega tolerančnega odmerka, saj je večja izpostavljenost citotoksičnemu zdravilu pogosto pomenila tudi večjo učinkovitost. Pri tarčnih zdravilih takšna povezava ni nujno resnična in višanje odmerka ne pomeni nujno večjega učinka, lahko pa pomeni večjo toksičnost. Ker se tarčna zdravila pogosto jemlje dolgotrajno, lahko že nizka stopnja vztrajne toksičnosti pomembno vpliva na kakovost življenja.

Kljub navedenemu je bilo za številna tarčna zdravila priporočeno odmerjanje na podlagi največjega tolerančnega odmerka, pri čemer razmerje med izpostavljenostjo in učinkovitostjo ni bilo vedno podrobno raziskano. Na izpostavljenost tarčnemu zdravilu vplivajo tudi telesna sestava, prehranski status, sočasna zdravila, genetske značilnosti in individualne razlike v presnovi.

Pri deeskalaciji tarčnega zdravljenja govorimo predvsem o dveh možnostih: znižanju odmerka ali skrajšanju trajanja zdravljenja. Ena od možnosti za individualizacijo tarčnega

zdravljenja je tudi terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila v krvi, s katero bi lahko odmere prilagodili posamezniku. (1)

2. 1. Znižanje odmerka tarčnega zdravila

Podatki za nekatera tarčna zdravila kažejo, da zmanjšanje odmerka zaradi toksičnosti ne pomeni slabše učinkovitosti. Pri zdravljenju metastatskega EGFR (receptor za epidermalni rastni dejavnik; angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*) pozitivnega NDRP z afatinibom so retrospektivne analize pokazale primerljivo učinkovitost tudi pri nižjih odmerkih. V analizah raziskav LUX-Lung 3 in LUX-Lung 6 zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov ni pomembno vplivalo na preživetje brez napredovanja bolezni (1, 3). Podobno je analiza raziskave CROWN pokazala, da zmanjšanje odmerka lorlatiniba v prvih 16 tednih zdravljenja metastatskega ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitivnega NDRP zaradi neželenih učinkov ni pomembno vplivalo na preživetje brez napredovanja bolezni ali čas do napredovanja bolezni v osrednjem živčevju (1, 4). Ti podatki podpirajo individualno prilagajanje odmerka pri bolnikih z neželenimi učinki, ne dokazujejo pa, da je varno odmere rutinsko zmanjšati pri vseh bolnikih.

Za zdravljenje NDRP z mutacijo KRAS (Kirstenov homolog virusnega onkogenega podganjega sarkoma; angl. *Kirsten Rat Sarcoma Virus*) G12C je v drugi liniji odobreno zdravilo sotorasib v odmerku 960 mg dnevno. V raziskavi, ki je primerjala odmere 960 mg z odmerkom 240 mg enkrat dnevno, je bil objektivni odgovor numerično sicer višji pri odmerku 960 mg, preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje pa sta bila podobna. Ker raziskava ni bila zasnovana kot klasična raziskava neinferiornosti, rezultatov ne moremo razumeti kot dokaz enakovrednosti nižjega odmerka. (1, 5)

Podobno se proučujejo alternativni režimi jemanja osimertiniba pri metastatskem EGFR pozitivnem NDRP, vključno z jemanjem zdravila vsak drugi dan zaradi njegove dolge razpolovne dobe. Majhne retrospektivne raziskave so pokazale obetavne rezultate, vendar so za uvedbo takšnega pristopa pri bolnikih brez toksičnosti potrebni močnejši dokazi. (1)

2. 2. Trajanje tarčnega zdravljenja

Medtem ko je prekinitev nekaterih tarčnih zdravljenj uspešno uveljavljena, npr. pri kronični mieloični levkemiji, je dokazov o varnosti prekinitve pri solidnih tumorjih bistveno manj.

Pri metastatskem NDRP zdravljenje s tarčnimi zdravili običajno poteka neprekinjeno do progresa bolezni ali neobvladljive toksičnosti. Trenutno se največje dileme glede trajanja zdravljenja pojavljajo pri omejenem in lokoregionalno napredovalem EGFR pozitivnem NDRP ter omejenem ALK pozitivnem NDRP, kjer so intervali zdravljenja določeni arbitrarno in se med seboj razlikujejo (od dveh let pa do progresa bolezni – odvisno od protokola registracijske študije).

Še večje vprašanje je, ali lahko tarčno zdravljenje prekinemo pri oligometastatski bolezni, če ga dopolnimo z radikalnim lokalnim zdravljenjem. V prospektivni nerandomizirani raziskavi so pri 60 bolnikih z NDRP, ki so po tarčnem in lokalnem radikalnem zdravljenju dosegli popoln radiološki odgovor, zdravljenje prekinili ter jih spremljali z radiološkimi preiskavami, krožečo tumorsko DNK in tumorskim markerjem. Ob progresu bolezni ali ob ponovnem pojavu laboratorijskih znakov bolezni so tarčno zdravljenje ponovno uvedli. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 18,4 meseca, srednje trajanje prekinitev zdravljenja pa 9,1 meseca. V času spremljanja v klinični študiji pri 23 % bolnikov niso beležili progresa bolezni, tudi ob ponovnem zdravljenju pa je bil objektivni delež odgovorov zelo visok, kar 96 %. (1, 6) Pred uporabo takega pristopa v vsakodnevni praksi so potrebne nadaljnje randomizirane raziskave.

V prihodnosti bi lahko trajanje zdravljenja prilagajali prisotnosti ostanka bolezni, opredeljeni na osnovi krožeče tumorske DNK. V manjši raziskavi pri bolnikih z zgodnjim EGFR pozitivnim NDRP so pri bolnikih z nezaznavno krožečo tumorsko DNK po operaciji in med adjuvantnim zdravljenjem z osimertinibom zdravljenje prekinili. Kljub obetavnim rezultatom je bila raziskava le eksploratorna. (1, 7)

3. DEESKALACIJA ZAVIRALCEV IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Tudi ZINT ne delujejo neposredno citotoksično na rakavo celico, temveč sprostijo zaviralne mehanizme imunskega sistema in omogočijo aktivacijo imunskega odziva. Pri večini ZINT krivulje med izpostavljenostjo zdravilu in protitumorsko učinkovitostjo kažejo plato, kar pomeni, da dodatno povečanje odmerka ZINT ne prinese dodatne učinkovitosti. Pomembna je tudi dolga razpolovna doba teh zdravil. Farmakodinamične raziskave so pokazale, da lahko po enkratnem odmerku ZINT zasedenost tarče na limfocitih ostane visoka več tednov oziroma mesecev. To predstavlja biološko podlago za raziskovanje nižjih odmerkov in daljših intervalov med odmerki. (2)

3. 1. Znižanje odmerka ZINT

Farmakodinamične raziskave kažejo, da je lahko za učinkovito zasedenost tarče potreben bistveno nižji odmerek ZINT, kot se danes uporablja v klinični praksi. Za nivolumab naj bi zadostoval odmerek 0,3 mg/kg telesne teže, za pembrolizumab pa 1 mg/kg telesne teže na tri tedne, kar je 2–10-krat manjši odmerek, kot se sicer uporablja v redni klinični praksi. V nadaljnjih raziskavah so bili preučevani in nato registrirani višji odmerki: nivolumab 3 mg/kg na dva tedna in pembrolizumab 2 mg/kg na tri tedne. Kasneje se je uveljavilo fiksno odmerjanje, npr. nivolumab 240 mg na dva tedna in pembrolizumab 200 mg na tri tedne za vse bolnike. Ker je povprečna telesna teža odraslih približno 75–80 kg, pri bolnikih z rakom pljuč pogosto tudi nižja, fiksno odmerjanje pri delu bolnikov pomeni še višjo izpostavljenost na kg telesne teže. To odpira vprašanje, ali bi bilo mogoče pri izbranih bolnikih uporabiti nižje odmerke brez zmanjšanja učinkovitosti.

Pri NDRP so retrospektivne raziskave z nižjimi odmerki pembrolizumaba in nivolumaba pokazale primerljive izide kot pri standardnih odmerkih. V teku so tudi prospektivne raziskave, npr. DEDICATION-1, ki primerja nižje odmerke pembrolizumaba s standardnim odmerjanjem pri bolnikih z napredovalim NDRP. Raziskava je zasnovana kot raziskava neinferiornosti in vključuje tudi raziskovanje biomarkerjev, ki bi lahko omogočili nadaljnjo individualizacijo zdravljenja. (2)

3. 2. Podaljšanje intervala med odmerkoma ZINT

Druga možnost deeskalacije je podaljšanje intervala med odmerkoma brez zmanjšanja odmerka. Nekateri režimi so že registrirani z daljšimi intervali, na primer pembrolizumab 400 mg na šest tednov namesto 200 mg na tri tedne ter nivolumab 480 mg na štiri tedne namesto 240 mg na dva tedna. Pri teh režimih ne gre več za eksperimentalno deeskalacijo, temveč za odobrene načine zdravljenja.

Raziskujejo se tudi nižji odmerki na daljše intervale ter intervali, daljši od šestih tednov. Raziskava PULSE primerja pembrolizumab 200 mg na tri tedne z enakim odmerkom na šest tednov pri bolnikih brez napredovanja po uvodnem zdravljenju s kemoimunoterapijo. Raziskava REFINE-lung pa proučuje odmerjanje pembrolizumaba 400 mg na 9, 12, 15 in 18 tednov pri bolnikih brez napredovanja po šestih mesecih standardnega zdravljenja. (2)

3. 3. Trajanje zdravljenja z ZINT

Optimalno trajanje zdravljenja z ZINT pri NDRP ostaja neznano. V različnih kliničnih situacijah se zdravljenje uporablja eno leto, dve leti ali do napredovanja bolezni oziroma nesprejemljive toksičnosti.

Edini podatek glede dolžine zdravljenja metastatskih bolnikov z NDRP izhaja iz raziskave CheckMate 153. Bolniki, ki so nadaljevali zdravljenje z nivolumabom, so imeli v eksploratorni analizi daljše preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje kot bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje načrtno prekinjeno po enem letu. (2, 8)

Na drugi strani pa podatki randomiziranih raziskav faze III pri metastatskem NDRP ne kažejo jasne povezave med zdravljenjem, daljšim od dveh let, in boljšim preživetjem (2). Retrospektivna analiza velike francoske kohorte in analiza podatkovne zbirke Flatiron Health prav tako nista pokazali izboljšanja celokupnega preživetja pri nadaljevanju pembrolizumaba po dveh letih (2, 9, 10). Dve leti sta zato trenutno pomembna referenčna točka, vendar ju ne smemo razumeti kot biološko dokazano optimalno trajanje zdravljenja. V registracijskih raziskavah je namreč večina bolnikov, ki je dosegla dolgotrajne zazdravitve dosegla popoln ali delen odgovor na zdravljenje že v prvih šestih mesecih zdravljenja, kar odpira vprašanje, ali bi bilo pri izbranih bolnikih mogoče zdravljenje varno skrajšati. (2)

Še manj raziskano je področje drobnoceličnega raka pljuč, pri katerem se ZINT v prvi liniji zdravljenja po zaključeni kombinaciji kemoimunoterapije praviloma nadaljuje do napredovanja bolezni oziroma do pojava nesprejemljive toksičnosti. V redkih primerih, ko bolnik dobro odgovori na zdravljenje, to pomeni, da bi ZINT prejemal neomejeno dolgo. Primer iz literature odpira hipotezo, da bi bilo mogoče pri nekaterih bolnikih zdravljenje po določenem časovnem intervalu varno prekiniti, zlasti v primeru negativnega izvida krožeče tumorske DNK. (11)

4. DEESKALACIJA IN FINANČNA TER ČASOVNA TOKSIČNOST ZDRAVLJENJA

Deeskalacija ni pomembna samo zaradi zmanjšanja neželenih učinkov. Dolgotrajno zdravljenje predstavlja tudi pomembno finančno breme za zdravstveni sistem. Tarčna zdravila in ZINT sodijo med pomembne dejavnike rasti stroškov zdravljenja raka. Zmanjšanje odmerka ali števila aplikacij bi lahko zmanjšalo neposredne stroške zdravlil, pri intravenoznih in subkutanih zdravilih pa tudi število obiskov bolnišnice, potrebo po

prostoru, zdravstvenem osebju in porabi materiala. Na ta način bi se zmanjšala obremenitev zdravstvenega sistema in nenazadnje tudi obremenitev bolnika samega, s tem pa bi se izboljšala kakovost življenja posameznika. (1, 2)

5. ZAKLJUČKI

Tarčna zdravila in ZINT so pomembno izboljšali preživetje bolnikov z NDRP, vendar optimalna intenzivnost in trajanje zdravljenja pri številnih novejših zdravilih nista najbolje določena. Biološke značilnosti teh zdravil omogočajo razmislek o zmanjšanju odmerka, podaljšanju intervalov med odmerki in krajšanju trajanja zdravljenja.

Pri tarčnih zdravilih podatki za nekatera zdravila kažejo, da zmanjšanje odmerka zaradi toksičnosti ne vodi v slabšo učinkovitost. Načrtovana deeskalacija pri bolnikih brez toksičnosti in predvsem prekinitev zdravljenja ostajata raziskovalni strategiji. Pri ZINT podatki podpirajo možnost uporabe nižjih odmerkov in daljših intervalov, vendar za rutinsko zmanjševanje odmerkov še nimamo dovolj kakovostnih dokazov. Prav tako optimalno trajanje imunoterapije ostaja neznano, čeprav podatki ne kažejo jasne koristi nadaljevanja zdravljenja po dveh letih pri metastatski bolezni.

Prihodnost deeskalacije bo verjetno temeljila na personaliziranem pristopu, ki bo združeval klinični potek bolezni, radiološki odgovor, molekularne biomarkerje, predvsem krožečo tumorsko DNK, ter bolnikove preference.

LITERATURA

1. Bortolot M, Remon J, Bironzo P, Cortiula F, Menis J, Chan SW, et al. De-escalation strategies with targeted therapies in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2025; 139: 102995. doi:10.1016/j.ctrv.2025.102995.
2. Remon J, Bortolot M, Bironzo P, Cortiula F, Menis J, Brandao M, et al. De-Escalation Strategies With Immune Checkpoint Blockers in Non–Small Cell Lung Cancer: Do We Already Have Enough Evidence? *J Clin Oncol.* 2025; 43: 1148–56. doi:10.1200/JCO-24-02347.
3. Yang JC-H, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol.* 2016; 27: 2103–110. doi:10.1093/annonc/mdw322.
4. Solomon BJ, 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. *J Clin Oncol.* 2024; 42: 3400–9. doi:10.1200/JCO.24.00581.

5. Hochmair MJ, et al. Sotorasib (960 mg or 240 mg) once daily in patients with previously treated KRAS G12C-mutated advanced NSCLC. *Eur J Cancer*. 2024; 208: 114204. doi:10.1016/j.ejca.2024.114204.
6. Dong S, et al. Circulating Tumor DNA-Guided De-Escalation Targeted Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2024; 10: 932. doi:10.1001/jamaoncol.2024.1779.
7. Dong S, et al. Monitoring of Circulating Tumor DNA and Indication of De-Escalation Adjuvant Targeted Therapy for *EGFR*-Mutated NSCLC After Complete Resection. *JTO Clin Res Rep*. 2024 Nov 2; 6 (1): 100758. doi: 10.1016/j.jtocrr.2024.100758.
8. Waterhouse DM, et al. Continuous versus 1-year fixed-duration nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 153. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20; 38 (33): 3863–73. doi: 10.1200/jco.20.00131.
9. Sun L, et al. Association Between Duration of Immunotherapy and Overall Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2023 Aug 1; 9 (8): 1075–82. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.1891.
10. Rousseau A, et al. Impact of pembrolizumab treatment duration on overall survival and prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Jun 29; 43: 100970. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100970.
11. Zhang Q, et al. Precision de-escalation of immunotherapy in extensive-stage small cell lung cancer: a case report on ctDNA-guided management in a long-term survivor. *Transl Cancer Res*. 2026 Jul 31; 15 (7): 569. doi: 10.21037/tcr-2026-0594.

IMUNOTERAPIJA Z INHALACIJSKIMI ALERGENI V PREPREČEVANJU IN ZDRAVLJENJU ASTME

Mihaela Zidarn

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Objem zdravja, Medicinski center Ljubljana

IZVLEČEK

Senzibilizacija z inhalacijskimi alergeni je pomemben dejavnik pri razvoju in poslabšanju alergijske astme. Prispevek obravnava vlogo alergenske imunoterapije kot edine vzročne oblike zdravljenja, ki dolgoročno vpliva na naravni potek te kronične bolezni. Predstavljeni so klinični pomen prepoznavanja senzibilizacije, diagnostični postopki, vključno z anamnezo, provokacijskimi testi in določanjem specifičnih imunoglobulinov E, ter pomen razlikovanja med klinično pomembno in nepomembno senzibilizacijo. Prispevek opisuje izsledke kliničnih študij o pomenu alergenske imunoterapije v primarni preventivi, kjer raziskave pri otrocih z alergijskim rinitisom potrjujejo pomembno zmanjšanje tveganja za razvoj astme in novih senzibilizacij. V okviru sekundarne preventive oziroma zdravljenja že razvite bolezni prispevek izpostavlja vključitev sublingvalne imunoterapije v mednarodne smernice Globalne iniciative za astmo leta 2017 ter njeno klinično dokazano učinkovitost pri zmanjševanju poslabšanj astme in potrebe po inhalacijskih glukokortikoidih. Na koncu so obravnavani izzivi zdravljenja bolnikov s hudo neurejeno astmo, kjer se kot možnost v prihodnosti kaže kombiniranje imunoterapije s sodobnimi biološkimi zdravili. Klinična priporočila poudarjajo pomen čim zgodnejše uvedbe imunoterapije pri primernih kandidatih za doseganje dolgoročne kontrole nad boleznijo.

Ključne besede: sublingvalna terapija, specifični imunoglobulin E, provokacijski testi, alergijski rinitis, biološka zdravila

UVOD

Senzibilizacija z inhalacijskimi alergenimi predstavlja ključni dejavnik tveganja za razvoj in poslabšanje astme ter je v splošni populaciji bistveno manj pogosta kot pri bolnikih z astmo (1). Ta tesna povezava je še posebej izrazita v pediatrični populaciji, saj ima velika večina otrok z astmo prav alergijsko obliko bolezni. Čeprav se astma iz otroštva v obdobju najstništva pogosto spontano umiri, se pri mnogih bolnikih ponovno pojavi v odrasli dobi. Poleg tega se lahko alergijska astma na novo razvije v odrasli dobi, vključno s poklicno alergijsko astmo, ki nastane kot posledica izpostavljenosti specifičnim alergenom na delovnem mestu.

Pri obravnavi bolnikov s sumom na alergijsko astmo je ključno prepoznati, ali gre za pravo alergijsko astmo, pri kateri je senzibilizacija z inhalacijskim alergenom pomemben vzročni dejavnik, ki neposredno poslabšuje potek bolezni. Vse ugotovljene senzibilizacije namreč niso klinično pomembne, zato je njihova natančna opredelitev ključnega pomena za načrtovanje nadaljnjega zdravljenja. V primerih prave alergijske astme je vedno utemeljeno razmisliti o uvedbi alergenske imunoterapije (AIT), ki predstavlja edino vzročno obliko zdravljenja s potencialom spreminjanja naravnega poteka bolezni.

KLINIČNI POMEN SENZIBILIZACIJE IN DIAGNOSTIKA

O pravi alergijski astmi govorimo takrat, ko senzibilizacija z inhalacijskim alergenom neposredno sproža ali poslabšuje astmatične simptome. Klinično pomembnost senzibilizacije v vsakodnevni praksi prepoznavamo predvsem s pomočjo natančne anamneze. Če je senzibilizacija klinično pomembna, izpostavljenost dotičnemu inhalacijskemu alergenemu praviloma sproži tudi simptome alergijskega rinokonjunktivitisa, ki jih je včasih lažje prepoznati in povezati z izpostavljenostjo kot simptome spodnjih dihal. Kadar ob simptomih poslabšanja astme niso prisotni spremljajoči simptomi rinokonjunktivitisa, je treba diferencialno-diagnostično skrbno iskati druge možne vzroke za poslabšanje bolezni.

Diagnostika klinične pomembnosti senzibilizacije

Za objektivni dokaz klinične pomembnosti senzibilizacije so v stroki uveljavljeni provokacijski testi z alergenimi. Vendar pa se provokacijski testi z vdihovanjem alergena v

spodnje dihalne poti, imenovani bronhialni provokacijski testi, v rutinski klinični praksi ne uporabljajo. To je posledica dveh poglavitnih razlogov: zamudnosti samega postopka in odsotnosti standardiziranih pripravkov za njihovo izvedbo. Ključni pomislek pa je tudi varnostni, saj bi takšni testi lahko sprožili hudo, življenjsko ogrožajoče poslabšanje astme. Zaradi tega se bronhialni provokacijski testi izvajajo skoraj izključno v raziskovalne namene.

Nasprotno pa veljajo nosni ali konjunktivalni provokacijski testi z alergeni za varen, zanesljiv in zadosten dokaz klinične pomembnosti senzibilizacije. Ti testi omogočajo lokalno izzivanje alergijskega odziva na sluznici nosu ali veznice, kar potrjuje specifično preobčutljivost brez tveganja za spodnja dihalna.

Molekularna diagnostika s specifičnimi imunoglobulini E

Za večino inhalacijskih alergenov je na voljo sodobna laboratorijska določitev specifičnih imunoglobulinov E (sIgE) za rekombinantne alergene (molekularne komponente). Ta diagnostična metoda lahko uspešno razkrije klinično nepomembne navzkrižne senzibilizacije ter zdravniku pomaga pri natančnejši izbiri alergenov za imunoterapijo. Vendar pa je treba opozoriti, da pozitiven test s poglavitnim rekombinantnim alergenom sam po sebi še ni dokončen dokaz, da gre za klinično pomembno senzibilizacijo, ki zahteva zdravljenje. Rezultate sIgE je treba vedno interpretirati v kontekstu bolnikove celotne klinične slike in anamneze.

PRIMARNA PREVENTIVA

Primarna preventiva alergijske astme se nanaša na preprečevanje samega nastanka bolezni pri bolnikih, ki so že senzibilizirani in imajo alergijski rinitis, a še niso razvili astme. Nekaj pomembnih kliničnih študij je raziskovalo možnost primarne preventive z AIT pri otrocih z visokim tveganjem. Dolgoročne raziskave pri otrocih, kot sta uveljavljeni študiji PAT (angl. *Preventive Allergy Treatment*) (2, 3) in GAP (angl. *Grass Allergy Immunotherapy Tablet Asthma Prevention*) (4), so nedvoumno pokazale, da pravočasna alergenska imunoterapija pri otrocih z alergijskim rinitisom pomembno zmanjša verjetnost razvoja astme in prepreči nastanek novih senzibilizacij (5). Ta preventivni učinek se ohrani tudi več let po zaključku zdravljenja, kar dokazuje dolgoročno modifikacijo imunskega odziva. Na žalost je trenutno v strokovni literaturi bistveno manj dokazov za preventivni učinek AIT

pri odrasli populaciji, kjer je imunski odziv že bolj stabiliziran in manj dovzeten za preventivne posege.

SEKUNDARNA PREVENTIVA IN ZDRAVLJENJE ASTME

Sekundarna preventiva se v tem kontekstu prekriva z zdravljenjem že razvite alergijske astme z namenom dolgoročne stabilizacije bolezni in preprečevanja poslabšanj. Čeprav je AIT v klinični uporabi že več kot sto let, so se dolgo uporabljali pripravki alergenov, ki niso bili standardizirani. Posledično so bile tudi raziskave iz preteklosti metodološko omejene. Pravih sodobnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih raziskav z zadostnim številom bolnikov z alergijsko astmo je v literaturi razmeroma malo. Eden izmed razlogov za to je tudi etične narave: po tem, ko je AIT postala uveljavljeno in klinično dokazano uspešno zdravljenje za alergijski rinitis, ni bilo več etično in enostavno bolnike z astmo več let zdraviti s placebom v raziskovalne namene.

Vključitev v mednarodne smernice

Zaradi teh zgodovinskih in metodoloških omejitev AIT vse do leta 2017 ni bila omenjena v osrednjih mednarodnih smernicah za zdravljenje astme Globalne iniciative za astmo (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) (6). Leta 2017 pa je raven znanstvenih dokazov prvič postala zadovoljiva, da so smernice GINA uvrstile AIT s pršico kot dopolnilno zdravljenje alergijske astme.

Sublingvalna imunoterapija s pršico

Smernice GINA posebej izpostavljajo sublingvalno imunoterapijo (SLIT) v obliki tablet s pršico hišnega prahu. Klinične raziskave, med katerimi izstopajo randomizirane študije pri odraslih z alergijsko astmo zaradi pršice, so dokazale, da ta oblika zdravljenja pomembno zmanjša verjetnost poslabšanja astme (7). Ta učinek je opazen celo ob postopnem zmanjševanju odmerka preventivnega zdravljenja z inhalacijskimi glukokortikoidi (IGK), kar dokazuje močan protivnetni in imunomodulatorni učinek zdravljenja (8). Poleg kontroliranih kliničnih študij tudi sodobne raziskave iz realnega življenja potrjujejo dolgoročno učinkovitost AIT v vsakodnevni klinični praksi, pri čemer imajo bolniki, zdravljeni z AIT, poleg boljšega nadzora nad astmo tudi statistično značilno manj okužb dihal.

Nedavna raziskava, ki jo je opravil Graham s sodelavci, pri otrocih sicer ni potrdila statističnega vpliva na zmanjšanje števila poslabšanj astme, pri otrocih zdravljenih s SLIT pršice. Vključevanje v študijo je sicer potekalo v času epidemije COVID-19, ko je bilo število virusnih okužb dihal zaradi karantenskih ukrepov nižje kot sicer. Virusne okužbe dihal so najbolj pogost sprožilec poslabšanja astme. Možno je, da je to vplivalo na izid raziskave.

AIT je smiselno uvesti čim bolj zgodaj v poteku bolezni, ko je stopnja kroničnih nepopravljivih sprememb na dihalih (remodeliranje dihalnih poti) še minimalna. Idealni kandidati za uvedbo so bolniki z alergijskim rinitisom, ki imajo ob izpostavljenosti alergenom tudi jasne simptome spodnjih dihal, njihova pljučna funkcija pa je stabilna.

HUDA ALERGIJSKA ASTMA IN PRIHODNI IZZIVI

Glavna kontraindikacija za izvajanje AIT je trenutno neurejena astma, ki poteka s pogostimi in hudimi poslabšanji bolezni. Sprožitev sistemske alergijske reakcije pri bolniku s slabo pljučno funkcijo in neurejenimi simptomi lahko vodi v usodne zaplete. Vendar pa v klinični praksi obstaja terapevtski paradoks: prav bolniki z neurejeno in hudo alergijsko astmo bi od dolgoročnih imunomodulatornih učinkov imunoterapije verjetno največ pridobili. Zato je pomembno vprašanje, ali lahko tem bolnikom varno omogočimo zdravljenje.

Pričakovati je, da bodo raziskave v bližnji prihodnosti natančneje opredelile in potrdile možnost varnega zdravljenja z AIT ob hkratni predhodni ali sočasni stabilizaciji astme z modernimi biološkimi zdravili (9). Kombinirano zdravljenje bi lahko odprlo nove možnosti za bolnike s hudo astmo, saj bi biološko zdravilo hitro umirilo eozinofilno vnetje, imunoterapija pa bi nato dolgoročno preusmerila imunski odziv proti toleranci na alergen.

ZAKLJUČKI

Alergenska imunoterapija predstavlja edinstveno vzročno zdravljenje, ki lahko spremeni naravni potek alergijskih bolezni dihal. V primarni preventivi pri otrocih z alergijskim rinitisom uspešno preprečuje razvoj astme in novih senzibilizacij, v sekundarni preventivi pa dolgoročno izboljšuje nadzor nad astmo, zmanjšuje število poslabšanj in potrebo po inhalacijskem protivnetnem zdravljenju. Ključ do uspeha je pravočasna prepoznavna klinično pomembne senzibilizacije s pomočjo anamneze in sodobne diagnostike ter čim

zgodnejša uvedba standardiziranih pripravkov, predvsem sublingvalne imunoterapije, pri primernih in stabilnih bolnikih. V prihodnosti bo sočasna uporaba bioloških zdravil morda omogočila varno uporabo te metode tudi pri bolnikih s hudo neurejeno astmo.

LITERATURA

1. Craig TJ. Aeroallergen sensitization in asthma: prevalence and correlation with severity. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31 (3): 191–7. doi:10.2500/aap.2010.31.3310.
2. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109 (2): 251–8. doi:10.1067/mai.2002.121317.
3. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy.* 2006; 61 (7): 855–9. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01068.x.
4. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (2): 529–38.e13. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.014.
5. Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, et al. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Allergy.* 2022; 77 (8): 2335–48. doi:10.1111/all.15295.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: <https://ginasthma.org/>.
7. 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. doi:10.1001/jama.2016.3964.
8. Hoshino M, Akitsu K, Kubota K. Effect of sublingual immunotherapy on airway inflammation and airway wall thickness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (8): 2804–11. doi:10.1016/j.jaip.2019.06.003.
9. Roberts G, Just J, Nolte H, Olm H, Emeryk A, Vidal C. SQ House Dust Mite Sublingual Immunotherapy Tablet in Children With Allergic Asthma: A Randomised Phase III Trial. *Allergy.* 2025 Dec; 80 (12): 3401–11. doi: 10.1111/all.70073.
10. Hoshino M, Ohtawa J. Efficacy of a house dust mite sublingual immunotherapy tablet as add-on dupilumab in asthma with rhinitis. *Allergol Int.* 2022; 71 (4): 474–81. doi:10.1016/j.alit.2022.05.010.

VEČ NI VEDNO BOLJE: PASTI SODOBNEGA ZDRAVLJENJA ASTME

Anja Ilovar Bezjak

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Zdravljenje astme se je v zadnjem desetletju bistveno spremenilo. Protivnetno zdravljenje je postalo temelj obravnave, razvoj bioloških zdravil pa je pomembno razširil možnosti zdravljenja težke astme. Ob večjem številu terapevtskih možnosti pa postaja vse pomembnejše vprašanje, ali je intenzivnejše zdravljenje vedno tudi boljše. Koncept kvartarne preventive opozarja na potrebo po prepoznavanju bolnikov, pri katerih lahko zdravstvene intervencije povzročijo več škode kot koristi, ter na preprečevanje nepotrebnega zdravljenja in diagnostike. Pri astmi to vključuje predvsem izogibanje prekomerni uporabi kratkodelujočih bronhodilatatorjev (angl. *Short-Acting Beta-Agonist*, SABA), dolgotrajnemu zdravljenju z visokimi odmerki inhalacijskih glukokortikoidov (IGK) in ponavljajoči se oziroma vzdrževalni uporabi sistemskih glukokortikoidov (OGK). Ključen del racionalne obravnave je tudi pravočasna deeskalacija zdravljenja pri bolnikih z dobro urejeno boleznijo ter uporaba bioloških zdravil z namenom zmanjšanja potrebe po OGK. Pomembno vlogo imajo poleg tega edukacija bolnika, vodena samooskrba in premišljena uporaba diagnostičnih preiskav. Cilj sodobnega zdravljenja astme zato ni največje možno zdravljenje, temveč najmanj intenzivno zdravljenje, ki zagotavlja ustrezen nadzor bolezni in zmanjšuje tveganje za poslabšanja ter iatrogeno škodo.

Ključne besede: kvartarna preventiva; prekomerno zdravljenje; edukacija; deeskalacija zdravljenja

UVOD

Zdravljenje astme je v zadnjem desetletju doživelo pomemben preobrat. Od paradigme, ki je v ospredje postavljala olajšanje simptomov s SABA, smo prešli k protivnetni obravnavi kot temelju zdravljenja pri vseh bolnikih. Hkrati je razmah bioloških zdravil odprl nove možnosti za bolnike s težko astmo. V tem okolju obilja terapevtskih možnosti pa se je uveljavilo zmotno prepričanje, da več zdravila pomeni boljši nadzor bolezni. Sodobni podatki kažejo nasprotno: prekomerno zdravljenje astme – bodisi s prekomerno rabo SABA, previsokimi odmerki IGK, nepremišljeno rabo OGK ali z zamujenim zniževanjem zdravljenja prinaša merljivo škodo. Kwartarna preventiva je koncept, ki ga je leta 1986 prvič predstavil belgijski zdravnik Marc Jamouille. Opredeljena je kot prepoznavanje bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za čezmerno zdravljenje, ter preprečevanje nepotrebnih ali potencialno škodljivih zdravstvenih intervencij.(1, 2) Medtem ko je bila kvartarna preventiva sprva razvita v okviru družinske medicine, njeni principi postajajo vse bolj relevantni tudi v specialistični obravnavi kroničnih bolezni, vključno z astmo. Namen tega prispevka je predstaviti glavne pasti sodobnega zdravljenja astme in poudariti načelo iskanja najnižjega učinkovitega odmerka zdravil.

PREKOMERNO DIAGNOSTICIRANJE ASTME

Prekomerno diagnosticiranje astme je dobro dokumentiran pojav. Populacijske študije kažejo, da 30–35 % odraslih in otrok z zdravniško postavljeno diagnozo astme nima trenutno aktivne astme.(3) V eni od ključnih študij so Aaron in sodelavci (2017) pri 613 naključno izbranih odraslih z zdravniško diagnozo astme ugotovili, da je bilo mogoče pri 33 % bolnikov varno ukiniti vsa zdravila za astmo v 12 mesecih brez poslabšanja. Pri 12 udeležencih (2 %) so odkrili resna srčnožilna ali dihalna obolenja, ki so bila napačno diagnosticirana kot astma. (4)

K prekomernemu diagnosticiranju astme prispevajo predvsem odsotnost objektivne potrditve diagnoze ob njeni postavitvi, neprepoznana remisija bolezni in diagnostična negotovost. Simptomi, kot so kašelj, težko dihanje in piskanje so nespecifični in se prekrivajo z drugimi stanji (KOPB, disfunkcija glasilk, debelost, srčno popuščanje itd.). Smernice GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) 2026 poudarjajo, da je pri 12–50 % bolnikov, za katere se domneva, da imajo težko astmo, astma napačna diagnoza.(5) Potrditev diagnoze z objektivnim testiranjem je zato ključni korak kvartarne preventive –

preprečuje nepotrebno zdravljenje in zagotavlja, da se alternativne diagnoze ne spregledajo.

PREKOMERNO ZDRAVLJENJE ASTME

Prekomerna raba kratkodelujočih agonistov β_2

Prekomerna raba SABA ostaja eden najbolj razširjenih in hkrati najbolj podcenjenih vzorcev pretiranega zdravljenja. Gre za obliko napačno usmerjenega, prekomernega jemanja zdravila brez protivnetnega učinka. Program SABINA je v švedski nacionalni kohorti 365.324 bolnikov pokazal, da je 30 % bolnikov jemalo tri ali več vsebnikov SABA na leto, kar je bilo povezano s postopnim porastom tveganja za poslabšanja in umrljivost. (6) Ključno sporočilo sodobnih smernic je, da je naraščajoča poraba SABA navadno znak neurejene bolezni in premalo protivnetnega zdravljenja. (5)

Prekomerna raba inhalacijskih glukokortikoidov

IGK so temelj zdravljenja astme in dokazano zmanjšujejo obolevnost in umrljivost, vendar pa razmerje med odmerkom in odzivom ni linearno. Nizki odmerki IGK pri bolnikih zagotavljajo 80–90 % največje klinične koristi, zato jih je smiselno obravnavati kot standardni odmerek za večino bolnikov. Le manjši delež bolnikov, pri katerih astma ni urejena kljub tem odmerkom, ima korist od stopnjevanja na višje odmerke in le zelo majhen delež potrebuje visoke odmerke. (5, 7) IGK imajo pri nizkih do srednjih odmerkih ugoden varnostni profil. (7) Dolgotrajna uporaba visokih odmerkov IGK pa ni brez tveganja. Velika švedska kohortna študija 529.203 bolnikov z astmo je pokazala, da so visoki odmerki IGK (≥ 800 μg budezonidnega ekvivalenta/dan) povezani s povečanim tveganjem za srčnožilne bolezni, sladkorno bolezen tipa 2, osteoporozo in pljučnico. (8) Velika britanska študija je pokazala še bolj zaskrbljujoče rezultate: srednji do visoki odmerki IGK (≥ 201 μg flutikazonskega ekvivalenta/dan) so bili povezani s povečanim tveganjem za večje srčnožilne dogodke, aritmije, pljučno embolijo in pljučnico. Število bolnikov, ki jih je treba zdraviti za en škodljiv dogodek (angl. *Numbers Needed to Harm*, NNH) pri 12-mesečni uporabi srednjih odmerkov IGK, je bilo 473 za večje srčnožilne dogodke in 230 za pljučnico. (9) Avtorji so na podlagi obsežnih podatkov iz Združenega kraljestva ugotovili, da nizki odmerki zdravil ne povečujejo tveganja za navedene zdravstvene zaplete. Pri bolnikih z visokimi odmerki IGK moramo biti pozorni tudi na znake in simptome

A. ILOVAR BEZJAK – PASTI SODOBNEGA ZDRAVLJENJA ASTME

insuficiencie nadledvičnice, saj visoki odmerki IGK predstavljajo neodvisen dejavnik tveganja za njen nastanek. (10)

Ti podatki podpirajo načelo kvartarne preventive: uporaba najnižjega učinkovitega odmerka IGK je ključna za zmanjšanje iatrogene škode. Smernice GINA 2026 priporočajo poskus visokih odmerkov IGK/LABA vsaj kratkoročno (3–6 mesecev), preden se astma opredeli kot težka in se razmisli o dodatku biološkega zdravila. Če se bolnik na biološko zdravljenje dobro odzove, se svetuje po 3–6 mesecih poskus zmanjšanja odmerka IGK/LABA na najnižji še učinkovit odmerek.(5)

Breme sistemskih glukokortikoidov: ključno področje kvartarne preventive

OGK ostajajo najpogostejše predpisano zdravilo za poslabšanja astme in pri delu bolnikov za vzdrževalno zdravljenje težke astme, vendar je njihova uporaba povezana z obsežno toksičnostjo. Metaanaliza delovne skupine EAACI (2026) je potrdila, da kumulativni odmerki med 500 mg in 1 g ekvivalenta prednizolona značilno povečajo tveganje za večino neželenih učinkov, pri čemer tveganje narašča z vsakim dodatnim odmerkom. Raziskava opozarja, da lahko tudi večkratno kratkotrajno zdravljenje povzroči dolgoročno zdravstveno škodo. Zaradi teh ugotovitev svetujejo strožji nadzor nad predpisovanjem OGK, spremljanje celotne življenjske izpostavljenosti bolnika tem zdravilom ter dajanje prednosti terapevtskim pristopom, ki zmanjšujejo potrebo po OGK (kot so optimizacija lokalnega zdravljenja in biološka zdravila), da bi preprečili, da bi bolnik dosegel kritični kumulativni odmerek 500 mg ekvivalenta prednizolona. (11)

Sodobna literatura razširja koncept kortikosteroidnega upravljanja tudi na visoke odmerke IGK in poudarja, da je v medicinski skupnosti premalo zavedanja o škodljivih učinkih ponavljajočih se kratkih zdravljenj z OGK in dolgotrajne uporabe visokih odmerkov IGK.(12) Med obetavnimi pristopi k racionalizaciji uporabe OGK ob poslabšanjih je individualizacija zdravljenja na podlagi števila eozinofilcev v krvi. Randomizirana študija (Yii in sod., 2026) je pokazala, da je pri hospitaliziranih bolnikih z astmatičnim poslabšanjem mogoče varno skrajšati trajanje OGK na tri dni pri bolnikih z neeozinofilnim poslabšanjem (eozinofili < 300/μL) brez povečanja tveganja za neuspeh zdravljenja.(13) Ta pristop je primer precizijskega predpisovanja, ki je v skladu z načeli kvartarne preventive.

DEESKALACIJA ZDRAVLJENJA

Deeskalacija oz. postopno zmanjševanje zdravljenja je uveljavljen del obravnave astme, ki ga priporočajo sodobne smernice. Cilj je vzdrževanje bolnikov na najnižjem učinkovitem odmerku zdravil, ki še zagotavlja ustrezno urejenost simptomov in zmanjšuje tveganje za poslabšanja, hkrati pa minimizira neželene učinke. (14) Smernice priporočajo razmislek o zmanjšanju odmerka IGK, ko je bolezen dobro nadzorovana vsaj tri mesece zapored in je pljučna funkcija stabilna. Zmanjševanje zdravljenja se odsvetuje med nosečnostjo, med ali kmalu po nedavni respiratorni okužbi in pred načrtovanim potovanjem ter pri bolnikih, ki jih ni mogoče redno spremljati. (5) Pred zmanjšanjem zdravljenja je potrebno oceniti in dokumentirati urejenost simptomov, pljučno funkcijo in dejavnike tveganja ter pripraviti jasna navodila in pisni načrt ukrepanja ob poslabšanju. Bolnik mora imeti na voljo dovolj zdravila, da lahko po potrebi ponovno preide na prejšnji, višji odmerek. Celotni čas ga moramo vključevati v proces odločanja in vnaprej načrtovati kontrolni pregled. (5)

Zmanjševanje odmerka IGK za 25–50 % na tri mesece je izvedljivo in varno za večino bolnikov. Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo IGK/LABA, je bilo zmanjšanje odmerka IGK ob ohranitvi LABA varnejše kot ukinitve LABA, saj je bila slednja povezana s slabšo pljučno funkcijo in več hospitalizacijami. (15) Pri bolnikih, zdravljenih z nizkim odmerkom IGK in po potrebi SABA, lahko prehod na zdravljenje z IGK-formoterolom po potrebi zagotovi primerljiv ali boljši nadzor nad hudimi poslabšanji ob podobnem nadzoru simptomov in pljučne funkcije ter ob manjši skupni izpostavljenosti IGK. Popolna ukinitve IGK pomembno poveča tveganje za poslabšanja in se zato ne priporoča. (5)

BIOLOŠKA ZDRAVILA KOT STRATEGIJA KVARTARNE PREVENTIVE

Biološka zdravila za zdravljenje težke astme predstavljajo pomembno možnost kvartarne preventive, saj omogočajo zmanjšanje potrebe po OGK. Klinične študije so pokazale pomembne OGK-varčevalne učinke za več bioloških zdravil.

Benralizumab je v študiji ZONDA zmanjšal odmerek OGK za mediano 75 % v primerjavi s 25 % pri placebo, 52–56 % bolnikov je uspelo popolnoma ukiniti OGK. Dupilumab zmanjša odmerek OGK za 70 % v primerjavi z 42 % pri placebo, pri študiji z mepolizumabom pa je bila mediana zmanjšanja OGK za 50 % v primerjavi s placebom. (16) Novejše študije z zdravilom tezepelumab so prav tako pokazale tezepelumab kot OGK-varčevalno zdravilo, v študiji WAYFINDER je popolno ukinitve OGK brez izgube

A. ILOVAR BEZJAK – PASTI SODOBNEGA ZDRAVLJENJA ASTME

nadzora astme doseglo 50 % bolnikov v 52. tednu. (17) Ob zdravljenju z biološkimi zdravili pa lahko pogosto tudi varno zmanjšamo odmerke IGK, kar so pokazali v študiji SHAMAL pri bolnikih s hudo eozinofilno astmo na benralizumabu. Kar 92 % bolnikov v skupini, ki je zmanjševala zdravljenje, je uspešno znižalo odmerke IGK formoterola, pri čemer je 61 % prešlo zgolj na zdravljenje po potrebi, ob ohranjenem nadzoru astme in brez povečanja števila poslabšanj. (18)

Končni cilj bioloških zdravil v kontekstu kvartarne preventive je preprečiti tako kratkoročno kot dolgoročno uporabo OGK pri bolnikih s težko astmo. Z zmanjšanjem števila poslabšanj ter z omogočanjem ukinitve vzdrževalnih OGK biološka zdravila neposredno zmanjšujejo kumulativno izpostavljenost steroidom in s tem tveganje za neželene učinke. (11) Hkrati pa biološka zdravila sama po sebi niso brez tveganja za prekomerno medikamentozno zdravljenje. Kvartarna preventiva zahteva tudi kritično presojo pri uvedbi bioloških zdravil. Ali je diagnoza astme zanesljivo potrjena? Ali so bili izčrpani vsi nefarmakološki ukrepi in optimizacija inhalacijskega zdravljenja? Ali je bolnik adherenten? Smernice priporočajo sistematično preverjanje teh dejavnikov pred eskalacijo na biološko zdravilo. (5)

EDUKACIJA BOLNIKA – NAJMOČNEJŠE ORODJE KVARTARNE PREVENTIVE ASTME

Pri astmi je edukacija bolnika osrednje orodje koncepta kvartarne preventive, saj z opolnomočenjem bolnika zmanjšamo nepotrebno rabo zdravstvenih storitev in izpostavljenost zdravilom, ne da bi povečali stroške. Pred stopnjevanjem farmakološkega zdravljenja je potrebno optimizirati nefarmakološke ukrepe, ki lahko izboljšajo kontrolo astme brez dodatnega tveganja za iatrogeno škodo. Vodena samooskrba, ki vključuje samonadzor simptomov, meritve največjega pretoka zraka med izdihom (angl. *Peak Expiratory Flow*, PEF), pisni akcijski načrt in redne preglede, zmanjša z astmo povezane hospitalizacije, obiske urgence in nenačrtovane obiske zdravnika ter odsotnost z dela oz. šole za eno do dve tretjini. (19, 20) Ocenjeno je, da program samooskrbe pri 20 bolnikih prepreči eno hospitalizacijo, pri osmih bolnikih pa en obisk urgence. (5)

Napačna inhalacijska tehnika je izjemno pogosta in povezana z večjim tveganjem poslabšanj; ponavljajoče se učenje tehnike izboljša nadzor astme pri odraslih. (21) Edukacija bolnika usposobi za prepoznavanje sprožilcev, samonadzor in ustrezno ukrepanje ob poslabšanju, kar zmanjšuje tveganje tako za nezadostno kot tudi za

čezmerno zdravljenje. Pri težko obvladljivi astmi je pred stopnjevanjem zdravljenja treba potrditi pravilno tehniko, obravnavati adherenco in zagotoviti akcijski načrt, s čimer preprečimo nepotrebno eskalacijo pri bolnikih, katerih neurejenost izvira iz odpravljenih dejavnikov.

PREPREČEVANJE NEPOTREBNIH PREISKAV

Preprečevanje nepotrebni preiskav je eden od stebrov kvartarne preventive. Cilj je izvajati le preiskave, ki spremenijo klinično odločitev, in se izogniti tistim, ki bolniku prinašajo breme, tveganje ali stroške brez koristi. Malo je dokazov za rutinsko rentgensko slikanje prsnega koša pri urejeni astmi. RTG ali HRCT prsnega koša je smiselno le za izključitev druge patologije ali pri rizičnih bolnikih. HRCT daje več informacij, a za ceno večje izpostavljenosti sevanju in višjih stroškov, zato ga ne uporabljamo rutinsko. (22) GINA poudarja, da naj bodo dodatne preiskave pri hudi astmi vodene po klinični presoji, ne izvedene paketno. Prav tako izvajamo alergološko in laboratorijsko testiranje ciljano. Alergološko testiranje je smiselno za klinično relevantne alergene, ki usmerjajo izogibanje in izbiro bioloških zdravil, ne kot presejalni panel. (5) Plinsko analizo arterijske krvi pri stabilni astmi potrebujemo le redko. (3, 22) Ob pomembni eozinofiliji je smiselno usmerjeno iskati neastmatske vzroke (npr. parazite), zlasti pred uvedbo OGK ali biološkega zdravila, vendar je to ciljana, ne rutinska preiskava.

ZAKLJUČEK

Sodobno zdravljenje astme ne sme temeljiti na načelu »več je bolje«, temveč na iskanju ravnovesja med nadzorom bolezni in tveganjem zdravljenja. Kvartarna preventiva nas usmerja k objektivni potrditvi diagnoze, odpravljanju popravljivih vzrokov neurejenosti bolezni ter uporabi najnižjega učinkovitega odmerka zdravil. Pravočasna deeskalacija zdravljenja, zmanjševanje izpostavljenosti OGK ter premišljena uporaba bioloških zdravil lahko pomembno zmanjšajo iatrogeno breme. V dobi precizijske medicine in bioloških zdravil kvartarna preventiva ni le etični imperativ, temveč tudi klinična nujnost. Preprečevanje iatrogene škode je enako pomembno kot zdravljenje bolezni same – in pri astmi, kjer je prekomerno zdravljenje pogosto in posledice kumulativne izpostavljenosti glukokortikoidom dobro dokumentirane, je kvartarna preventiva ključni steber kakovostne obravnave.

LITERATURA

1. Jamouille M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Health Policy Manag.* 2015; 4 (2): 61–4.
2. Norman AH, Tesser CD. Quaternary prevention: a balanced approach to demedicalisation. *Br J Gen Pract.* 2019; 69 (678): 28–9.
3. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198 (8): 1012–20.
4. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemièrre C, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA.* 2017; 317 (3): 269–79.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2026 update. Fontana (WI): Global Initiative for Asthma; 2026. Available from: <https://ginasthma.org>
6. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J.* 2020; 55 (4): 1901872.
7. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360 (10): 1002–14.
8. Von Bülow A, Hansen S, Sandin P, et al. Use of high-dose inhaled corticosteroids and risk of corticosteroid-related adverse events in asthma: findings from the NORDSTAR cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13 (7): 1609–19. e5.
9. Bloom CI, Yang F, Hubbard R, Majeed A, Wedzicha JA. Association of dose of inhaled corticosteroids and frequency of adverse events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 210 (1): 64–74.
10. Lapi F, Kezouh A, Suissa S, Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur Respir J.* 2013; 42 (1): 79–86.
11. Scheire S, Lourijsen E, Blauwblomme M, et al. Meta-analysis on the harm of systemic glucocorticosteroids in inflammatory upper airway disease and asthma: an EAACI task force. *Allergy.* 2026.
12. Gallub V, Rogers L, Kim B. Corticosteroid stewardship in asthma: from individual prescribers to system-level change. *Curr Opin Pulm Med.* 2026; 32 (3): 203–9.
13. Yii A, Tay TR, Lee KCH, et al. Blood eosinophil-guided systemic corticosteroid duration in adults hospitalised for asthma exacerbation: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Thorax.* 2026; 81 (3): 238–45.
14. Veterans Health Administration. The primary care management of asthma. Washington (DC): Department of Veterans Affairs; 2025. Available from: VA/DoD Clinical Practice Guidelines.
15. Rogers L, Sugar EA, Blake K, Castro M, DiMango E, Hanania NA, et al. Step-down therapy for asthma well controlled on inhaled corticosteroid and long-acting beta-agonist: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (5): 1371–80.
16. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med.* 2022; 386 (2): 157–71.
17. Jackson D, Lugogo N, Gurnell M, Heaney L, Korn S, Brusselle G, et al. Oral corticosteroid reduction and discontinuation in adults with corticosteroid-dependent, severe, uncontrolled asthma treated with tezepelumab (WAYFINDER): a multicentre, single-arm, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2025 Nov 1.
18. Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet.* 2024.

A. ILOVAR BEZJAK – PASTI SODOBNEGA ZDRAVLJENJA ASTME

19. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD001117.
20. Hodkinson A, Bower P, Grigoroglou C, Zghebi S, Pinnock H, Kontopantelis E, et al. Self-management interventions to reduce healthcare use and improve quality of life among patients with asthma: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2521.
21. Roche N, Aggarwal B, Boucot I, Mittal L, Martín A, Chrystyn H. The impact of inhaler technique on clinical outcomes in adolescents and adults with asthma: a systematic review. *Respir Med*. 2022; 202: 106949.
22. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and management of asthma in adults. *JAMA*. 2017; 318 (3): 279–90.

ZGODNJE PREPOZNAVANJE BOLNIKOV – KAKO PREPREČITI NEPOVRATNO OKVARO DIHALNIH POTI PRI ASTMI

Sabina Škrgat

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Sodobna obravnava astme presega zgolj nadzor simptomov in preprečevanje poslabšanj. Vedno več dokazov kaže, da je perzistentno vnetje dihalnih poti, zlasti pri astmi tipa 2 (T2), povezano s pospešenim upadom pljučne funkcije, preoblikovanjem dihalne poti in večjim tveganjem za trajno obstrukcijo. Preprosti biološki označevalci, kot sta eozinofilija v krvi in povišana koncentracija dušikovega oksida v izdihanem zraku (FeNO), omogočajo prepoznavanje bolnikov z večjim tveganjem za poslabšanja ter neugoden dolgoročni potek bolezni. Tak pristop lahko zmanjša breme poslabšanj in sistemskih glukokortikoidov, prepreči napredovanje okvare dihalne poti ter poveča verjetnost doseganja remisije bolezni. Ključno vlogo pri tem imajo zgodnja identifikacija rizičnih bolnikov, pravočasna napotitev v specialistično obravnavo ter multidisciplinarni pristop pri zdravljenju bolnikov z astmo.

Ključne besede: astma, biološki označevalci, okvara dihalne poti, T2-vnetje

UVOD

Astma je heterogena kronična vnetna bolezen dihalnih poti, katere klinični potek se med posamezniki pomembno razlikuje. Čeprav lahko pri večini bolnikov dosežemo dobro urejenost bolezni z inhalacijskim protivnetnim zdravljenjem, ostaja pri delu bolnikov prisotno vztrajajoče vnetje dihalnih poti, ki je povezano s ponavljajočimi se poslabšanji, hitrejšim upadom pljučne funkcije in razvojem nepovratne okvare pljučne funkcije. Sodobno razumevanje astme zato presega zgolj oceno trenutnih simptomov in preštevanje števila poslabšanj v preteklem letu. Vključuje tudi prepoznavanje biološke aktivnosti bolezni ter vključuje oceno dolgoročnega tveganja za neugodne izide na eni ter možnosti doseganja remisije bolezni na drugi strani bolezni (1–3).

V zadnjem desetletju se je pokazalo, da imajo lahko bolniki z navidezno primerljivo klinično sliko zelo različno stopnjo vnetne aktivnosti. Pri tem ima pomembno vlogo vnetje tipa 2 (T2), ki je prisotno pri veliki večini bolnikov z astmo. T2-vnetje je posledica aktivacije kompleksne mreže imunoloških mehanizmov, v katerih sodelujejo interlevkini IL-4, IL-5 in IL-13, limfoidne celice naravne odpornosti tipa 2 (angl. *Type 2 Innate Lymphoid Cells*, ILC2), mastociti in eozinofilci. Posledica teh procesov so eozinofilno vnetje dihalnih poti, bronhialna hiperreaktivost ter povečano izločanje sluzi, mukusne impakcije in postopne strukturne spremembe dihalne poti. Govorimo o okvari dihalne poti (4, 5).

Za pulmologa je pomembno zavedanje, da aktivnost vnetja ni vedno sorazmerna s stopnjo simptomov. Bolnik ima lahko relativno malo težav, ali pa jih subjektivno šibko zaznava in se tako zdravniku tudi predstavi. V ozadju pa vztraja pomembna vnetna aktivnost, ki dolgoročno prispeva k okvari dihalne poti. Zaradi tega postaja vse pomembnejša uporaba bioloških označevalcev, ki omogočajo vpogled v biološko aktivnost bolezni. Med najbolj uporabnima v vsakodnevni klinični praksi ostajata število eozinofilcev v periferni krvi in FeNO.

POMEN ENOSTAVNIH BIOLOŠKIH OZNAČEVALCEV ASTME IN NJIHOVA UPORABA V KLINIČNI PRAKSI

V klinični praksi ne določamo specifičnih molekularnih poti. Uporabljamo nekatere preproste klinične in laboratorijske biološke označevalce (Tabela 1). Ključno je določiti, ali gre za astmo z izraženim T2-vnetjem, ali ne (angl. *T2-High Asthma* vs. *T2-Low Asthma*). T2-astma je po nekaterih nedavnih ocenah (2, 3) prisotna pri več kot 80 % bolnikov, ključni

S. ŠKRGAT – KAKO PREPREČITI NEPOVRATNO OKVARO DIHALNIH POTI

pri vzdrževanju tega vnetja pa so interleukini IL-5, IL-4 in IL-13 ter ILC2. Pri ne-T2-astmi pomembne eozinofilije ne najdemo, prisotni so drugačni imunološki mehanizmi (4, 5).

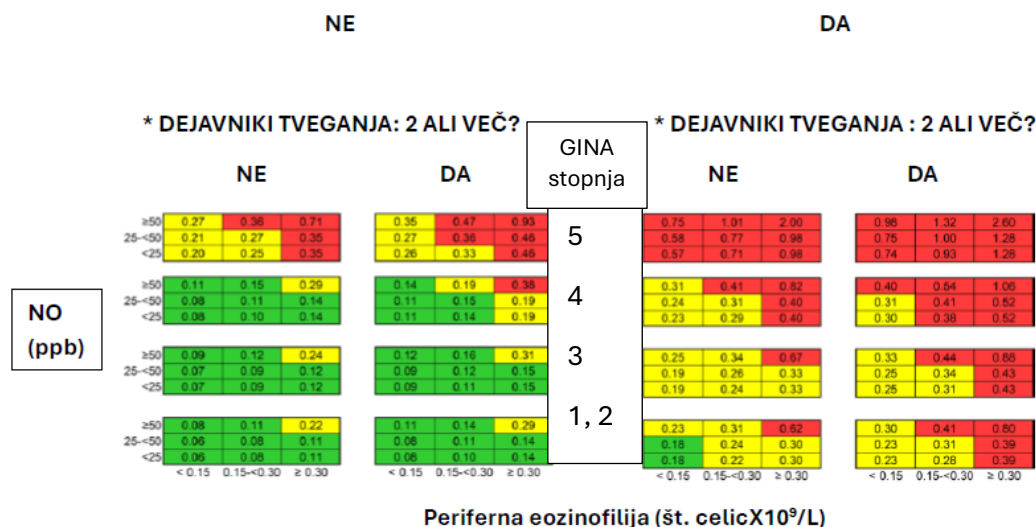
Tabela 1: Znaki T2-vnetja in klinične značilnosti astme (povzeto 1, 2). NO – dušikov oksid.

T2-astma	Ne-T2-astma
Eozinofilija v periferni krvi (> 150 celic/ μ L)	Nizka stopnja eozinofilije v periferni krvi (< 150 celic/ μ L)
Povišana koncentracija celokupnih IgE protiteles	Nevtrofilija v izmečku (> 40 %)
Povišana koncentracija NO v izdihanem zraku (> 20 ppb)	Debelost
Eozinofilija v induciranem izkašljaju (> 3 %)	Slab odziv na glukokortikoide
Prizadetost zgornje dihalne poti (alergijski rinitis, kronični rinosinuzitis (z ali brez nosnih polipov)	
Druge T2-komorbidnosti: eozinofilni ezofagitis, atopijski dermatitis	
Dober odziv na zdravljenje z glukokortikoidi	

Bolniki, pri katerih so hkrati prisotne povišane vrednosti FeNO in eozinofilija, predstavljajo skupino s povečanim tveganjem za nadaljnji neugoden potek ter poslabšanja bolezni. Prav ocena tveganja za poslabšanja in upad pljučne funkcije postaja eden najpomembnejših elementov sodobne obravnave astme. Pomen zgodnjega prepoznavanja teh bolnikov potrjujejo tudi populacijske raziskave. Podatki danske kohorte Copenhagen General Population Study so pokazali, da je prisotnost T2-vnetja, opredeljena s povišanimi vrednostmi eozinofilcev in FeNO, povezana s hitrejšim upadom pljučne funkcije. Prav tako novejša raziskava kažejo, da je pri bolnikih s povišanim številom eozinofilcev v krvi (≥ 300 celic/ μ L) tveganje za poslabšanja bolezni in slabo urejenost astme večje, kot pri bolnikih z nižjim številom eozinofilcev (< 300 celic/ μ L). Izgleda, da imajo največje tveganje za poslabšanje bolniki, ki so »*hot-hot*«: torej imajo povišan NO in hkrati visoko stopnjo eozinofilije ter so dodatno obremenjeni s spodaj navedenimi dejavniki tveganja za poslabšanje bolezni (Slika 1) (6, 7).

S. ŠKRGAT – KAKO PREPREČITI NEPOVRATNO OKVARO DIHALNIH POTI

POSLABŠANJE ASTME V ZADNJEM LETU?



Slika 1: Prototip lestvice (povzeto in prirejeno po 6) ocene tveganja za poslabšanje astme.

*Dejavniki tveganja (GINA,(1)):

- Simptomi astme prisotni, ACT (angl. *Asthma Control Test*) pod 20.
- FEV1 pod 80 %.
- Neoptimalna aderenza zdravljenja.
- Pretirana uporaba kratkodelujočih beta agonistov (> 1 vdihovalnik salbutamola/mesec).
- Intubacija/zdravljenje na intenzivnem oddelku.
- Komorbidnosti: kronični rinosinuzitis, debelost, psihiatrična bolezen.
- Vplivi okolja (kajenje, alergeni, onesnaženje).

Nedavna, obsežna metaanaliza je pokazala , da dva biološka označevalca T2-vnetja dihal – eozinofilija v krvi in FeNO – nudita dragoceno, sinergistično in dodatno prognostično informacijo glede tveganja za poslabšanja astme. Natančneje, desetkratno povečanje izhodiščne vrednosti krvnih eozinofilcev in FeNO je bilo povezano z 1,4-krat večjim tveganjem za hudo poslabšanje astme (8).

Poleg nadzora vnetja je nujna tudi sistematična obravnava komorbidnosti. Kronični rinosinuzitis, nosni polipi, debelost, gastroezofagealna refluksna bolezen, anksioznost in depresija pomembno vplivajo na nadzor astme ter povečujejo tveganje za poslabšanja. Zaradi visoke prevalence multimorbidnosti postaja multidisciplinarna obravnava sestavni del zdravljenja predvsem bolnikov s težjimi oblikami bolezni. Koncept obvladljivih

lastnosti (angl. *Treatable Traits*) omogoča bolj individualiziran pristop in izboljšanje kliničnih izidov bolezni (3, 9, 10, 11).

REMISIJA ASTME

V zadnjih letih se je kot nov terapevtski cilj uveljavil koncept remisije astme (13–15). Remisija ne pomeni ozdravitve bolezni, temveč stanje brez poslabšanj, z dobro urejenimi simptomi, stabilno pljučno funkcijo in brez potrebe po vzdrževalnem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi. Verjetnost doseganja remisije je največja pri bolnikih z zgodaj prepoznano boleznijo, krajšim trajanjem astme, manjšim obsegom preoblikovanja dihalnih poti in učinkovito obravnavanimi komorbidnostmi. Nasprotno so pozno prepoznana bolezen, pogosta poslabšanja, visoko breme sistemskih glukokortikoidov in multimorbidnost povezani z manjšimi možnostmi za doseganje dolgoročne stabilnosti bolezni. Opredelitev pojma remisija in natančnih kriterijev je prav ta hip predmet živahne mednarodne znanstvene razprave. Nedavno objavljen konsenz EUFOREA (15) poudarja, da je remisija terapevtski cilj ne glede na začetno težo bolezni in ne sme biti omejena le na najtežje oblike astme. Obenem se je pojavil premik z širšim pogledom v smer koncepta bolezni enotne dihalne poti, pri čemer se remisija ocenjuje znotraj posameznih specialističnih področij. Smiselno je, da je postavljen koncept remisije klinično uporaben. Predlagano je najmanj 12-mesečno obdobje opazovanja.

Klinična remisija astme glede na poročilo EUFOREA obsega štiri ključna področja:

- trajen nadzor simptomov (v kliničnih raziskavah npr. $ACT \geq 20$ ali $ACQ < 0,75$);
- trajna odsotnost poslabšanj bolezni;
- stabilna pljučna funkcija, optimizirana glede na najboljše dosežene bolnikove vrednosti;
- brez uporabe sistemskih glukokortikoidov v predhodnih 12 mesecih.

Remisija torej predstavlja ambiciozen, vendar dosegljiv cilj, ki lahko pomembno prispeva k izboljšanju dolgoročnih izidov zdravljenja bolnikov z boleznimi dihalnih poti.

ZAKLJUČEK

Sodobna obravnava astme pomeni premik od zdravljenja poslabšanj k proaktivnemu prepoznavanju biološko aktivne bolezni ter bolnikov s tveganjem za neugoden izid

S. ŠKRGAT – KAKO PREPREČITI NEPOVRATNO OKVARO DIHALNIH POTI

bolezni. Sistematična ocena aktivnosti bioloških označevalcev, pljučne funkcije, dejavnikov tveganja za poslabšanja, bremena sistemskih glukokortikoidov in komorbidnosti omogoča identifikacijo bolnikov, pri katerih obstaja največje tveganje za upad pljučne funkcije, poškodbo dihalne poti in neugodne izide bolezni. Prav pravočasna prepoznavna teh bolnikov in zgodnja uvedba učinkovitega ter zadostnega protivnetnega zdravljenja predstavljata priložnost za preprečevanje nepovratne okvare dihalne poti ter povečanje verjetnosti doseganja remisije astme.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2026 update [Internet]. 2026 [citirano 5. sep. 2026]. Dostopno na: GINA 2026 Strategy Report.
2. Škrgat S, Petek D, Košnik M, Hudoklin I, Zidarn M, Triller N, et al. Predlog za obravnavo bolnika z astmo na primarni in pulmološki specialistični ravni v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2022; 91 (9–10): D47–D66. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3325>.
3. Difficult to treat and severe asthma in adolescent and adult patients. V4.0 August 2023. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>
4. Busse WW, Kraft M, Rabe KF, Deniz Y, Rowe PJ, Ruddy M, Castro M. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. Eur Respir J. 2021 Aug 5; 58 (2): 2003393. doi: 10.1183/13993003.03393-2020.
5. Rijavec M, Korošec P. Endotypes and Immune Cells in Severe Asthma. In: Škrgat S, ur. Severe asthma forum- Severe Asthma - Basic and Clinical Views: Monografija. Založba Univerze na Primorskem University of Primorska Press; 2022.
6. Çolak Y, Afzal S, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Lange P. Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population. Thorax. 2024 Mar 15; 79 (4): 349–58. doi: 10.1136/thorax-2023-220972.
7. Couillard S, Laugerud A, Jabeen M, Ramakrishnan S, Melhorn J, Hinks T et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. Thorax. 2022 Feb; 77 (2): 199–202. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217325.
8. Meulmeester FL, Mailhot-Larouche S, Celis-Preciado C, Lemaire-Paquette S, Ramakrishnan S, Wechsler ME et al. Inflammatory and clinical risk factors for asthma attacks (ORACLE2): a patient-level meta-analysis of control groups of 22 randomised trials. Lancet Respir Med. 2025 Jun; 13 (6): 505–16. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00037-2.
9. Canonica GW, Porsbjerg C, Price DB, Wechsler ME, Heaney LG, Hanania NA, Gall R, Pandit-Abid N, Jacob-Nara JA, Sacks HJ. Burden of Oral Corticosteroid Use in Severe Asthma: Challenges and Opportunities. Allergy. 2025 Aug; 80 (8): 2113–27. doi: 10.1111/all.16569.
10. Mascialino B, Bansal AT, Bel E, Djukanovic R, Heffler E, PiotrKuna P, et al. Economic impact of steroid-induced comorbidities in severe asthma: a SHARP CRC simulation. ERJ Open Res 2025; 11: 00106-2025. DOI:10.1183/23120541.00106-2025].

S. ŠKRGAT – KAKO PREPREČITI NEPOVRATNO OKVARO DIHALNIH POTI

11. Scelo G, Torres-Duque CA, Maspero J, et al. Analysis of comorbidities and multimorbidity in adult patients in the International Severe Asthma Registry. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024; 132 (1): 42–53.
12. Matisa D, Bansal AT, Rink S, Freeman A, Frankemolle B, Singh M. Managing multimorbidity in severe asthma: comparison of resources and perspectives between severe asthma specialists and general respiratory physicians across Europe. *ERJ Open Res* 2026; in press. doi.org/10.1183/23120541.00157-2026.
13. Katial RK, Wechsler ME, Akuthota P, Jackson DJ, Pavord I, Rogers L, Jackson DJ, Smolen J, Lega Hoyte FC. Consensus summary on the definition of asthma remission. *J Allergy Clin Immunol.* 2025 Sep; 156 (3S): S20–4. doi: 10.1016/j.jaci.2025.05.033.
14. Fouka E, Bansal AT, Håkansson KEJ, Jaun F, Louis R, Hanon S, et al. Severe asthma and remission prospects in Europe (SHARP): insights from a multicentre observational study based on the European Severe Asthma Registry. *Lancet Respir Med.* 2026 Aug; 14 (8): 659–72. doi: 10.1016/S2213-2600(26)00141-4.
15. Virchow JC, Bertels X, Backer V, et al. “Remission in Global Airway Diseases: EUFOREA Consensus Paper” *Allergy* (2026): 1–11. doi.org/10.1111/all.70415.

DIFUZNE PLJUČNE OSIFIKACIJE – RADIOLOŠKE, PATOLOŠKE IN KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN POMEN PRI INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNIH

Igor Požek, Mile Kovačević, Katarina Osolnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Difuzne pljučne osifikacije (DiPO) so redke spremembe, za katere je značilen nastanek ektopičnega zrelega kostnega tkiva v pljučnem parenhimu. Histološko in radiološko ločimo nodularno (NPO) in dendriformno pljučno osifikacijo (DPO). NPO je klasično povezana s kronično pljučno vensko kongestijo, medtem ko se DPO najpogosteje pojavlja ob kroničnih pljučnih boleznih, predvsem fibrozirajočih intersticijskih pljučnih boleznih (ILD, angl. *Interstitial Lung Disease*), lahko pa je tudi idiopatska. Na visokoločljivostnem CT (HRCT) se DPO značilno kaže kot tanke nepravilne linearne in razvejane zgostitve, ki sledijo pljučnemu intersticiju ter imajo pogosto periferno in bazalno razporeditev.

Novejše radiološko–patološke raziskave kažejo, da osifikacije niso vedno izrazito hiperdenzne in da lahko linearne oziroma razvejane spremembe predstavljajo kombinacijo osifikacije, fibroze in cikatricialne organizirajoče pljučnice (CiOP). Idiopatska DPO je bila ugotovljena pri 9,2 % bolnikov z intersticijskimi pljučnimi abnormalnostmi (ILA, angl. *Interstitial Lung Abnormality*), zato je predlagana kot eden od njihovih patoloških fenotipov. Pomembna je tudi povezava DPO s fibrozirajočimi ILD, zlasti z vzorcem UIP (angl. *Usual Interstitial Pneumonia*; običajna intersticijska pljučnica), ter s kronično aspiracijsko poškodbo.

Ključne besede: difuzna pljučna osifikacija, dendriformna pljučna osifikacija, HRCT, intersticijska pljučna bolezen, UIP, ILA, cikatricialna organizirajoča pljučnica

DEFINICIJA IN PATOGENEZA

Pljučna osifikacija pomeni nastanek metaplastičnega kostnega tkiva v pljučnem parenhimu in jo je treba razlikovati od pljučnih kalcinacij. Pri kalcinaciji gre za odlaganje kalcijevih soli zaradi lokalne poškodbe tkiva ali sistemske presnovne motnje, medtem ko pri osifikaciji nastane organizirano kostno tkivo z osteoblasti in kolagenskim matriksom. Pri dendriformni obliki so pogosto prisotni tudi elementi kostnega mozga (1, 2).

Patogeneza ni povsem pojasnjena. Najverjetneje gre za metaplastični odgovor na kronično poškodbo pljučnega parenhima. Kronično vnetje, organizacija alveolarnega eksudata, fibroza in angiogeneza naj bi spodbujali preobrazbo fibroblastov v osteoblaste. Pri procesu verjetno sodelujejo TGF- β , BMP (angl. *Bone Morphogenetic Proteins*) in drugi mediatorji (1).

Novejše raziskave poudarjajo povezavo s **cikatricialno organizirajočo pljučnico (CiOP)**. Pri CiOP intraalveolarne polipoidne čepke sestavlja gosto kolagenizirano brazgotinsko tkivo, znotraj katerega se lahko razvije kostna metaplazija. Posodobljena klasifikacija intersticijskih pljučnic ERS/ATS iz leta 2025 pri CiOP izrecno omenja dendriformno osifikacijo (5).

Terasaki in sod. so CiOP v bližini osificiranih sprememb ugotovili pri 61,1 % bolnikov z idiopatsko in 71,4 % bolnikov s sekundarno DiPO. Pri sekundarni obliki so bile OP, CiOP in osifikacija pogosto prisotne na istih mestih, kar podpira možen prehod:

organizirajoča pljučnica → cikatricialno brazgotinjenje → kostna metaplazija → osifikacija (4).

NODULARNA IN DENDRIFORMNA PLJUČNA OSIFIKACIJA

NPO nastaja predvsem v alveolarnih prostorih in navadno ne vsebuje kostnega mozga. Klasično je povezana s kronično pljučno vensko kongestijo, predvsem pri mitralni stenozi in kroničnem srčnem popuščanju. Na CT se kaže kot številni majhni, relativno dobro omejeni noduli visoke atenuacije, pogosto v spodnjih pljučnih poljih (2).

DPO nastaja predvsem v alveolarnih septah in intersticiju. Histološko jo sestavljajo razvejane kostne trabekule, pogosto z elementi kostnega mozga. Na HRCT se kaže kot nepravilne linearne in razvejane strukture, ki sledijo intersticijski arhitekturi pljuč (Tabela 1) (1, 2).

Tabela 1: Razlike med NPO in DPO. NPO – nodularna pljučna osifikacija; DPO – dendriformna pljučna osifikacija; ILD – intersticijske pljučne bolezni; UIP – običajna intersticijska pljučnica; IPF – idiopatska pljučna fibroza.

Značilnost	NPO	DPO
Morfologija	Majhni, okrogli noduli	Linearne, razvejane »drevesaste« strukture
Histološka lokacija	Predvsem alveolarni prostori	Alveolarna septa in intersticij
Kostni mozeg	Navadno odsoten	Pogosto prisoten
Tipična povezava	Kronična venska kongestija, srčno popuščanje, mitralna stenoza	Fibrozirajoče ILD, KOPB/emfizem, kronična aspiracija ali idiopatsko
HRCT	Diskretni hiperdenzni noduli	Razvejane zgostitve, pogosto periferno in bazalno
Povezava s fibrozo	Manj značilna	Pogosta, zlasti pri UIP/IPF

KLINIČNE ZNAČILNOSTI IDIOPATSKE DPO

Idiopatska DPO je pogostejša pri moških. V japonski nacionalni raziskavi je bilo 82 % bolnikov moškega spola, povprečna starost ob diagnozi pa približno 38 let. Večina je bila nekadilcev in približno 80 % bolnikov je bilo ob diagnozi asimptomatskih (1, 6).

Kljub pogosto naključni diagnozi funkcionalne spremembe niso redke. Pri 36 % bolnikov je bil FVC pod 80 % pričakovane vrednosti, pri 63 % pa DLCO pod 80 %. Pri več kot polovici bolnikov je bilo med spremljanjem ugotovljeno postopno poslabšanje pljučne funkcije (1).

Potek je večinoma počasen. Radiološko napredovanje sprememb je lahko izrazito, medtem ko klinično pomembna dihalna odpoved ostaja redka. Redek zaplet je spontani ali ponavljajoči se pnevmotoraks, domnevno zaradi subplevralnih kostnih spikul, ki prizadenejo visceralno plevro (6, 13).

RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI DPO

HRCT je metoda izbora za prepoznavanje DPO in lahko pri značilni sliki omogoči diagnozo brez invazivne histološke potrditve (1).

Najpogostejše HRCT-značilnosti so:

- tanke nepravilne linearne spremembe;
- razvejane oziroma dendriformne strukture;
- drobna nodularna žarišča visoke atenuacije;
- potek vzdolž pljučnega intersticija;
- periferna oziroma subplevralna razporeditev;
- pogosta prevlada v spodnjih pljučnih poljih.

Pomembno je, da **vse histološko dokazane osifikacije niso izrazito hiperdenzne**. Ueno in sod. so pri 16 histološko potrjenih primerih ugotovili razvejane strukture pri 93 %, linearne pri 31 % in okrogle pri 31 % bolnikov. Pri dveh bolnikih osifikacije na predoperativnem CT v kostnem oknu niso bile jasno visoke atenuacije (3).

Razlog so lahko majhnost sprememb, delni volumski učinek in razmeroma majhna mineralizacija. Odsotnost izrazite kostne gostote zato DPO ne izključuje. Pri subtilnih spremembah so koristne tanke rekonstrukcije, MIP in pregled v kostnem oknu.

DPO IN FIBROZIRAJOČE INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI

Pljučna osifikacija je tesno povezana s fibrozirajočimi ILD, predvsem z idiopatsko pljučno fibrozo in vzorcem UIP. Osifikacije se pri fibrozirajoči ILD večinoma pojavljajo v področjih retikulacije in fibroze ter so praviloma odsotne v normalnem parenhimu oziroma področjih izoliranega mlečnega stekla (2).

DPO je pri UIP/IPF pogostejša kot pri drugih fibrozirajočih ILD. Kim in sod. so jo opisali pri 5 od 75 bolnikov s histološko potrjenim UIP, poznejše raziskave pa so potrdile povezavo z večjo izraženostjo fibroze (7, 8). Pljučna osifikacija je zato lahko dodaten radiološki znak, ki podpira UIP-vzorec.

Osifikacije se pojavljajo tudi pri drugih fibrozirajočih ILD, med drugim pri ILD v sklopu **sistemske skleroze**. Pri sistemski sklerozi prevladuje vzorec NSIP (angl. *Nonspecific Interstitial Pneumonia*, nespecifična intersticijska pljučnica), pri katerem je bila opisana predvsem nodularna pljučna osifikacija (2). Prisotnost osifikacije zato ni specifična za IPF in jo je treba interpretirati skupaj z vzorcem fibroze in kliničnim kontekstom.

DPO PRI KRONIČNI ASPIRACIJI

Pomemben vzrok sekundarne DPO je **kronična aspiracija**, zlasti ponavljajoča se aspiracija kisle želodčne vsebine. Povezana je predvsem z gastroezofagealno refluksno boleznijo, hiatalno kilo in motnjami požiranja (2).

Ponavljajoča se aspiracija povzroča kronično poškodbo parenhima, vnetje in brazgotinjenje, čemur lahko sledi kostna metaplazija. Na HRCT so značilne razvejane osifikacije v področjih kronične poškodbe, pogosto s predilekcijo za **posteriozne in lateralne bazalne segmente spodnjih režnjev**, redkeje posteriozne dele zgornjih režnjev (2).

Pri bazalno in posteriorno razporejeni DPO brez značilnega UIP-vzorca je zato smiselno pomisliti na kronično aspiracijo ter iskati morebitno hiatalno kilo ali druge dejavnike tveganja za refluks in aspiracijo.

IDIOPATSKA DPO KOT FENOTIP ILA

ILA (angl. *Interstitial Lung Abnormalities*) so naključno odkrite intersticijske spremembe, ki lahko predstavljajo zgodnjo ali subklinično stopnjo ILD.

Ueno in sod. so med 8111 CT-preiskavami ugotovili ILA pri 283 bolnikih oziroma 3,5 %. DPO je bila prisotna pri 26 preiskovancih, kar predstavlja 0,3 % celotne populacije in **9,2 % bolnikov z ILA** (3).

Avtorji zato idiopatsko DPO opredeljujejo kot enega od patoloških fenotipov ILA. Linearne in razvejane spremembe so histološko ustrezale ne le kostni metaplaziji, ampak tudi CiOP in fibrozi. Zgodnja DPO lahko zato na HRCT posnema subtilno intersticijsko retikulacijo.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

DPO je treba razlikovati predvsem od drugih vzrokov visoke atenuacije v pljučnem parenhimu.

Distrofične kalcinacije nastajajo v predhodno poškodovanem tkivu, npr. pri tuberkulozi, sarkoidozi in drugih granulomatoznih boleznih. Praviloma nimajo značilnega razvejanega intersticijskega vzorca.

Metastatske pljučne kalcinacije so povezane z motnjami metabolizma kalcija in fosfata, predvsem pri kronični ledvični odpovedi in hiperparatiroidizmu. Na CT so pogosto

vidne kot centrilobularni noduli ali področja mlečnega stekla, pogosto s prevlado v zgornjih delih pljuč (2).

Pljučna alveolarna mikrolitiaza se kaže z množico drobnih kalcificiranih mikronodulov in lahko spremljajočim »*Black Pleura Sign*«.

V diferencialni diagnozi so tudi kalcinirani granulomi, amiloidoza ter kalcinirane oziroma osificirane zasevki. Za DPO je najznačilnejša **razvejana morfolologija, ki sledi intersticijski arhitekturi pljuč**.

DIAGNOSTIKA, SPREMLJANJE IN ZDRAVLJENJE

Pri značilni HRCT-sliki in ustreznem kliničnem kontekstu je diagnozo pogosto mogoče postaviti radiološko. Histološka potrditev je smiselna predvsem pri neznačilnih spremembah oziroma kadar je treba izključiti drugoILD. Navadna transbronhialna biopsija zaradi majhnega vzorca intersticija pogosto ni zadostna; večji vzorec lahko pridobimo s transbronhialno kriobiopsijo ali kirurško pljučno biopsijo (1).

Specifičnega zdravljenja DPO trenutno ni. Pri sekundarni obliki je pomembno zdravljenje osnovne bolezni oziroma odstranitev vzroka kronične poškodbe. Pri idiopatski DPO je priporočljivo klinično, funkcionalno in radiološko spremljanje, zlasti FVC, DLCO in primerjava HRCT s predhodnimi preiskavami [1].

ZAKLJUČEK

Difuzna pljučna osifikacija je redka, vendar zaradi vse pogostejše uporabe visokoločljivostnega CT vedno pogostejše prepoznana sprememba. Za radiologa je pomembno razlikovanje med nodularno in dendriformno obliko ter prepoznavanje značilnih perifernih in pogosto bazalno razporejenih razvejanih struktur.

DPO je tesno povezana s fibrozirajočimiILD, zlasti z UIP/IPF, lahko pa se pojavi tudi pri kronični aspiraciji ali kot idiopatska bolezen. Idiopatska DPO je lahko eden od fenotipovILA. Novejše radiološko-patološke raziskave dodatno poudarjajo povezavo med CiOP, fibrozo in osifikacijo ter kažejo, da osificirane lezije na HRCT niso vedno izrazito hiperdenzne.

LITERATURA

1. Casal A, Ferreiro L, Toubes ME, Valdés L. Pulmonary ossification: a review. *J Thorac Dis.* 2025; 17 (5): 3450–5.
2. Toussie D, Azour L, Garrana S, et al. Pulmonary Calcification and Ossification: Pathogenesis, CT Appearance, and Specific Disorders. *RadioGraphics.* 2025; 45 (6): e240110.
3. Ueno M, Egashira R, Hashisako M, et al. Idiopathic dendriform pulmonary ossification as the phenotype of interstitial lung abnormalities: CT-pathologic correlation and prevalence. *Jpn J Radiol.* 2024; 42: 993–1002.
4. Terasaki Y, Nishioka Y, Kajimoto Y, et al. Diffuse pulmonary ossification and its association with cicatricial organising pneumonia in idiopathic and secondary forms. *Sci Rep.* 2025; 15: 12442.
5. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciucchi S, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J.* 2025; 66: 2500158.
6. Nishioka Y, Toyoda Y, Egashira R, et al. Nationwide retrospective observational study of idiopathic dendriform pulmonary ossification: clinical features with a progressive phenotype. *BMJ Open Respir Res.* 2022; 9: e001337.
7. Egashira R, Jacob J, Kokosi MA, et al. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations. *Radiology.* 2017; 284: 255–63.
8. Kim TS, Han J, Chung MP, et al. Disseminated dendriform pulmonary ossification associated with usual interstitial pneumonia: incidence and thin-section CT-pathologic correlation. *Eur Radiol.* 2005; 15: 1581–5.
9. Lara JF, Catroppo JF, Kim DU, da Costa D. Dendriform pulmonary ossification, a form of diffuse pulmonary ossification: a report of a 26-year autopsy experience. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 348–53.
10. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1654–69.
11. Kanne JP, Godwin JD, Takasugi JE, et al. Diffuse pulmonary ossification. *J Thorac Imaging.* 2004; 19: 98–102.
12. Peros-Golubicić T, Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: an unusual interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2008; 14: 488–92.
13. Matsuo H, Handa T, Tsuchiya M, et al. Progressive restrictive ventilatory impairment in idiopathic diffuse pulmonary ossification. *Intern Med.* 2018; 57: 1631–6.

UMAKNITEV NEUGODNIM VPLIVOM DOMAČEGA IN DELOVNEGA OKOLJA KOT PREVENTIVA POJAVA IN POSLABŠANJA INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNI

Maja Gašperšič

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Intersticijske pljučne bolezni so heterogena skupina bolezni, pri katerih lahko inhalacijske izpostavljenosti delujejo kot vzrok, sprožilec ali dejavnik napredovanja. Zato je sistematična ocena domačega, poklicnega in prostočasnega okolja pomemben del obravnave. Koristi odstranitve izpostavljenosti so najbolj dokazane pri preobčutljivostnem pnevmonitisu. Pri nefibrotični obliki lahko zgodnja odstranitev antigena prepreči ponovitve in razvoj fibroze, medtem ko pri fibrozni obliki že nastale spremembe ostanejo nepovratne, bolezen pa lahko kljub ukrepanju napreduje.

Poklicna izpostavljenost prahu, plinom, dimom in hlapom lahko povzroči bolezni, kot so silikoza, azbestoza in kronična berilijeva bolezen. Izpostavljenost kovinskemu, lesnemu in kremenčevemu prahu ter kmetijskim aerosolom je povezana tudi z večjim tveganjem za idiopatsko pljučno fibrozo. Pomemben dejavnik je tudi tobačni dim, zato je opustitev kajenja temeljni ukrep pri boleznih, povezanih s kajenjem. Preventiva temelji na strukturirani anamnezi, odstranitvi ali zmanjšanju izpostavljenosti ter spremljanju uspešnosti uvedenih ukrepov.

Ključne besede: preobčutljivostni pnevmonitis, inhalacijska izpostavljenost, poklicna medicina, kajenje, pljučna fibroza

PREPOZNAVANJE IZPOSTAVLJENOSTI

Anamneza mora zajeti sedanja in pretekla bivališča, vse zaposlitve in konkretna opravila, prostočasne dejavnosti ter časovno povezavo izpostavljenosti s simptomi. Doma se preverijo stik s pticami in perjem, vlažilniki, prezračevalne naprave, masažni bazeni, kompost, obdelava lesa, kamna ali kovin ter vlaga, poškodbe zaradi vode in rast mikroorganizmov. Poklicna anamneza vključuje organske aerosole, kremenčev, azbestni, kovinski in lesni prah, varilne dime, berilij in izocianate (1, 2). Pomembna je tudi kadilska anamneza: aktivno ali nekdanje kajenje, obremenitev v zavojček–letih, čas od opustitve, pasivna izpostavljenost ter uporaba elektronskih cigaret, konoplje in drugih inhaliranih substanc.

POMEN ODSTRANITVE IZPOSTAVLJENOSTI

Pri nefibrotičnem preobčutljivostnem pnevmonitisu je popolna odstranitev antigena temelj zdravljenja, saj omogoča umiritev bolezni ter zmanjšuje tveganje ponovitev in razvoja fibroze. Pri fibrozni obliki je nadaljnjo izpostavljenost treba prekiniti, vendar že nastala fibroza ostane nepovratna, bolezen pa lahko napreduje tudi po odstranitvi začetnega sprožilca. Odstranitev antigena zato ni zadostno zdravljenje in ne sme odložiti presoje progresivnega fenotipa (3, 4).

Pri poklicno povzročenih intersticijskih pljučnih boleznih je čim zgodnejša prekinitev škodljive izpostavljenosti ključna za preprečevanje nadaljnje inhalacijske poškodbe; učinek ukrepa je odvisen od trajanja izpostavljenosti in obsega že nastale strukturne okvare.

Tobačni dim ima osrednjo etiološko vlogo pri respiratornem bronhiolitisu z intersticijsko pljučno boleznijo, alveolarni makrofagni pljučnici in pljučni Langerhansovi celični histiocitozi. Opustitev kajenja lahko pri teh boleznih vodi v izboljšanje ali stabilizacijo. Kajenje je tudi dejavnik tveganja za idiopatsko pljučno fibrozo in verjetno vzročno prispeva k njenemu nastanku. Opustitev je priporočena tudi po postavitvi diagnoze, čeprav njen neposredni vpliv na napredovanje bolezni ni pojasnjen (6, 7).

PREVENTIVNI UKREPI IN SPREMLJANJE

Splošno navodilo »izogibajte se« ni dovolj. Doma je treba odstraniti vir vlage in sanirati kontaminirane materiale. Na delovnem mestu imajo prednost odstranitev nevarnosti, zamenjava procesa ter tehnični in organizacijski ukrepi. Osebna varovalna oprema za zaščito dihal je zadnja raven zaščite in ne nadomesti kolektivnih ukrepov. Pri izpostavljenosti nevarnim delcem, zlasti kremenčevemu, azbestnemu in lesnemu prahu, je praviloma potrebna tesno prilegajoča se filtrirna polmaska FFP3 ali polmaska s filtrom P3; pri plinih in hlapih je treba izbrati ustrezen filter tipa A, B, E ali K oziroma kombinirani filter, saj filtri za delce pred njimi ne varujejo. Masko z oznako NR (angl. *non reusable*, ni za ponovno uporabo) je treba zamenjati najpozneje po eni delovni izmeni, prej pa, če je mokra, umazana, poškodovana, ne tesni ali se poveča upor pri dihanju; filtre za večkratno uporabo in filtre za pline oziroma hlape je treba menjati skladno z navodili proizvajalca ter vnaprej določenim časovnim načrtom glede na vrsto in koncentracijo onesnaževala (9, 10). Ukrepe je smiselno načrtovati z medicino dela in delodajalcem (8). Pri kadicah sta bistvena popolna opustitev kajenja in preprečevanje pasivne izpostavljenosti tobačnemu dimu. Pri že razviti bolezni splošna preventiva vključuje tudi preprečevanje okužb dihal ter priporočena cepljenja. Uspeh se preverja s ponovno anamnezo, simptomi, pljučno funkcijo in po potrebi slikovnimi preiskavami. Odsotnost izboljšanja ne pomeni nujno neuspešne odstranitve izpostavljenosti, zlasti kadar je fibroza že prisotna.

LITERATURA

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202: e36–69.
2. Johansson KA, Barnes H, Bellanger AP, et al. Exposure assessment tools for hypersensitivity pneumonitis: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17: 1501–9.
3. Nishida T, Kawate E, Ishiguro T, et al. Antigen avoidance and outcome of nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res*. 2022; 8: 00474–2021.
4. Petnak T, Moua T, Baqir M, Ryu JH. Antigen identification and avoidance on outcomes in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2022; 60: 2101336.
5. Park Y, Ahn C, Kim TH. Occupational and environmental risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2021; 11: 4318.
6. Hagmeyer L, Randerath W. Smoking-related interstitial lung disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112: 43–50.

7. Zhu J, Zhou D, Yu M, Li Y. Appraising the causal role of smoking in idiopathic pulmonary fibrosis: a Mendelian randomization study. *Thorax*. 2024; 79: 179–81.
8. National Institute for Occupational Safety and Health. Hierarchy of controls [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2024 [cited 2026 Aug 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/hierarchy-of-controls/>
9. Health and Safety Executive. Respiratory protective equipment at work: a practical guide. 4th ed. HSG53. London: HSE; 2013.
10. Occupational Safety and Health Administration. Respiratory protection. Standard 29 CFR 1910.134. Washington: US Department of Labor; [cited 2026 Aug 29]. Available from: <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.134>

PROTIFIBROTIČNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI Z RAKOM PLJUČ IN INTERSTICIJSKO PLJUČNO BOLEZNIJO

Katarina Osolnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Sočasna intersticijska pljučna bolezen pomembno vpliva na obravnavo bolnikov z rakom pljuč, saj je povezana z zmanjšano pljučno rezervo, večjim tveganjem za akutno eksacerbacijo in večjo verjetnostjo pljučnih zapletov onkološkega zdravljenja. Posebej pomembna je idiopatska pljučna fibroza, pri kateri lahko kirurški poseg, sistemsko zdravljenje ali obsevanje sprožijo življenjsko ogrožajoče akutno poslabšanje. Protifibrotični zdravili nintedanib in pirfenidon dokazano upočasnjujeta napredovanje idiopatske pljučne fibroze, nintedanib pa tudi progresivnih fibrozirajočih intersticijskih pljučnih bolezni. Njuna morebitna preventivna vloga pri bolnikih z rakom pljuč je zato predmet intenzivnega raziskovanja. Največ podatkov je trenutno na voljo za perioperativno zdravljenje bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo, ki so operirani zaradi pljučnega raka. Novejša metaanaliza opazovalnih raziskav je pokazala manj akutnih eksacerbacij in nižjo 90-dnevno umrljivost pri bolnikih, ki so prejeli protifibrotično zdravljenje, vendar kakovost dokazov ostaja omejena. Protifibrotičnega zdravljenja zato ni mogoče priporočiti kot rutinske profilakse pri vseh bolnikih z rakom pljuč in intersticijsko pljučno boleznijo. Njegova temeljna vloga ostaja zdravljenje aktivne fibrozirajoče bolezni. Pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo pred operacijo pljučnega raka pa podatki upravičujejo individualno presojo perioperativnega zdravljenja v okviru multidisciplinarne obravnave.

Ključne besede: nintedanib; pirfenidon; akutna eksacerbacija; progresivna fibroza; pljučna funkcija

UVOD

Rak pljuč in intersticijska pljučna bolezen (ILD, angl. *Interstitial Lung Disease*) se pogosto pojavljata sočasno. Pri bolnikih z ILD je tveganje za nastanek raka pljuč povečano, prisotnost fibroznih sprememb pa pomembno otežuje njegovo zdravljenje. Skupna patofiziološka osnova vključuje predvsem kajenje, kronično poškodbo pljučnega epitela in procese, povezane s fibrozo in karcinogenezo (1, 2).

ILD zmanjšuje pljučno funkcionalno rezervo in poveča tveganje za zaplete zdravljenja. Akutna eksacerbacija (AE) predstavlja posebej resen zaplet, ki se lahko pojavi spontano ali po kirurškem posegu, sistemskem zdravljenju, obsevanju in drugih terapevtskih posegih (3, 4). Pri bolniku z rakom pljuč je ob novem poslabšanju treba razlikovati med AE, okužbo, pljučno embolijo, napredovanjem maligne bolezni, radiacijskim pnevmonitisom in z zdravljenjem povzročeno pljučno poškodbo – pnevmonitis.

V takšnem okolju je pomembna čim boljša stabilizacija osnovne fibrozirajoče pljučne bolezni. Protifibrotično zdravljenje ima zato poleg dolgoročnega vpliva na napredovanje bolezni potencialno tudi preventivni pomen pred obremenitvami, ki jih prinaša zdravljenje raka.

DOKAZI ZA PROTIFIBROTIČNO ZDRAVLJENJE

Nintedanib in pirfenidon sta uveljavljeni zdravili za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze (IPF). V raziskavah INPULSIS je nintedanib pomembno zmanjšal letni upad forsirane vitalne kapacitete. V raziskavi INPULSIS-1 je bil upad 114,7 ml na leto v primerjavi z 239,9 ml pri placebo, v raziskavi INPULSIS-2 pa 113,6 ml v primerjavi z 207,3 ml (5). Vpliv na pojav AE je bil med posameznima raziskavama manj konsistenten, zato zmanjšanja upada pljučne funkcije ni mogoče enačiti z dokazano preprečitvijo AE.

Pirfenidon je v raziskavi ASCEND prav tako pomembno zmanjšal napredovanje bolezni. Delež bolnikov z absolutnim upadom forsirane vitalne kapacitete za najmanj 10-odstotnih točk ali smrtjo je bil v skupini s pirfenidonom relativno zmanjšan za 47,9 % (6).

Pomembna je tudi raziskava INBUILD, v kateri je nintedanib pri različnih progresivnih fibrozirajočih ILD zmanjšal letni upad forsirane vitalne kapacitete z 187,8 na 80,8 ml (7). To podpira uporabo nintedaniba tudi pri bolnikih, pri katerih ne gre za IPF, vendar izpolnjujejo merila za progresivno fibrozirajočo bolezen.

K. OSOLNIK – PROTIFIBROTIČNO ZDRAVLJENJE

Klinično je treba razlikovati med upočasnjevanjem kroničnega napredovanja in preprečevanjem AE. Za prvo obstajajo kakovostni dokazi, za drugo pa so dokazi pri bolnikih z rakom pljuč še nezadostni.

TVEGANJE AKUTNE EKSACERBACIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

AE je eden najtežjih zapletov pri bolnikih z rakom pljuč in ILD. Tveganje je odvisno od značilnosti osnovne bolezni in načina zdravljenja. Pri kirurškem zdravljenju so med pomembnimi dejavniki tveganja: vzorec običajne intersticijske pljučnice na računalniški tomografiji, večji obseg operacije in daljše trajanje posega (3).

Pri kemoterapiji so bili kot pomembni dejavniki tveganja opredeljeni: vzorec običajne intersticijske pljučnice, slabša pljučna funkcija in nekateri serumski biološki označevalci (8). Retrospektivna kohortna raziskava je pokazala, da je bila AE povezana tudi z vrsto zdravljenja; tveganje je bilo posebno izrazito pri sočasni kemoradioterapiji (9).

Prisotnost ILD poveča tudi tveganje pljučne toksičnosti pri obsevanju in sistemskem zdravljenju. Pri imunoterapiji ostaja varnost pri bolnikih z ILD manj jasno opredeljena, zato je potrebna previdna individualna presoja (4).

PERIOPERATIVNO PROTIFIBROTIČNO ZDRAVLJENJE

Največ neposrednih podatkov o preventivni uporabi protifibrotičnih zdravil pri raku pljuč je trenutno na voljo za bolnike z IPF pred kirurško resekcijo.

V multicentrični retrospektivni raziskavi 55 bolnikov z IPF in rakom pljuč je bila AE po operaciji pomembno manj pogosta pri bolnikih, ki so prejeli protifibrotično zdravljenje: 3,4 % v primerjavi s 23,1 %. V multivariatni analizi je bilo protifibrotično zdravljenje povezano z manjšim tveganjem akutne eksacerbacije (OR 0,089). Razlika v 30- in 90-dnevni umrljivosti ni bila statistično značilna (10).

Novejša sistematična analiza in metaanaliza iz leta 2025 je vključila štiri opazovalne raziskave s skupno 261 bolniki. Perioperativno protifibrotično zdravljenje je bilo povezano z zmanjšanjem tveganja AE IPF (RR 0,31; 95-% IZ 0,13–0,7) in 90-dnevne umrljivosti (RR 0,19; 95-% IZ 0,07–0,52). Hospitalizacija je bila krajša, manj je bilo tudi dolgotrajnega puščenja zraka (11).

Rezultati so klinično pomembni, vendar jih je treba interpretirati previdno. Vse vključene raziskave so bile opazovalne, skupno število bolnikov je bilo majhno, raziskave pa so bile

K. OSOLNIK – PROTIFIBROTIČNO ZDRAVLJENJE

izvedene predvsem na Japonskem in v Italiji. Zato še ni mogoče določiti enotnega režima zdravljenja niti priporočiti protifibrotičnega zdravljenja kot standardne perioperativne profilakse pri vseh bolnikih.

Dodatne podatke prinaša manjša raziskava 12 bolnikov z IPF in pljučnim rakom, pri katerih je bil nintedanib uveden pred operacijo. AE niso zabeležili, 30-dnevna umrljivost pa je bila 0 %, vendar zaradi majhnega vzorca rezultatov ni mogoče posploševati (12).

Tabela 1: Ključni dokazi za protifibrotično zdravljenje pri bolnikih z intersticijsko pljučno boleznijo in rakom pljuč. IPF – idiopatska pljučna fibroza;

Raziskava	Populacija	Glavna ugotovitev	Klinična razlaga
IMPULSIS (5)	IPF	Počasnejši upad pljučne funkcije z nintedanibom	Dokaz zdravljenja progresije
ASCEND (6)	IPF	Manj napredovanja bolezni s pirfenidonom	Dokaz zdravljenja progresije
INBUILD (7)	Progresivne fibrozirajoče bolezni	Manjši upad forsirane vitalne kapacitete z nintedanibom	Uporabno tudi zunaj IPF
Bongiolatti in sod. (10)	IPF + operacija raka pljuč	Manj akutnih eksacerbacij	Obetaven perioperativni učinek
Srivali in sod. (11)	IPF + operacija raka pljuč	Manj akutnih eksacerbacij in 90-dnevne umrljivosti	Pomemben, vendar opazovalni dokaz
Sumiya in sod. (12)	IPF + operacija	Brez akutne eksacerbacije pri 12 bolnikih	Spodbuden, vendar majhen vzorec

KLINIČNI PRISTOP

Pri bolniku z rakom pljuč in ILD je pred začetkom zdravljenja potrebna ocena obsega in aktivnosti pljučne bolezni. Vključevati mora: klinično oceno simptomov, računalniško tomografijo visoke ločljivosti in funkcionalne preiskave pljuč, predvsem forsirano vitalno kapaciteto in difuzijsko kapaciteto.

Pomembno je ugotoviti, ali gre za IPF oziroma drugo progresivno fibrozirajočo bolezen. Če je prisotna jasna indikacija za protifibrotično zdravljenje, je treba zdravljenje obravnavati

K. OSOLNIK – PROTIFIBROTIČNO ZDRAVLJENJE

neodvisno od diagnoze raka. Pri bolniku pred operacijo pa je treba dodatno oceniti individualno tveganje za AE.

PRIPOROČEN IN V SLOVENIJI UPORABLJEN KLINIČNI PRISTOP:

Rak pljuč + intersticijske spremembe → opredelitev tipa in obsega bolezni → ocena simptomov, pljučne funkcije in radiološke progresije → presoja indikacije za protifibrotično zdravljenje → ocena tveganja načrtovanega onkološkega zdravljenja → multidisciplinarna odločitev → redno spremljanje.

Odločitev o zdravljenju mora biti sprejeta na multidisciplinarnem konziliju, ki vključuje pulmologa, onkologa, torakalnega kirurga in radiologa. Tak pristop je posebej pomemben pri bolnikih z IPF, ki so kandidati za kirurško zdravljenje (4).

RAZPRAVA

Sedanji dokazi jasno podpirajo protifibrotično zdravljenje pri IPF in pri ustrezno opredeljeni progresivni fibrozirajoči ILD. Pri bolnikih z rakom pljuč je pomembno upoštevati ugotovitve, da stabilizacija osnovne intersticijske bolezni zmanjša verjetnost AE med onkološkim zdravljenjem.

Najbolj spodbudni podatki se nanašajo na perioperativno obdobje. Metaanaliza iz leta 2025 kaže pomembno zmanjšanje AE in 90-dnevne umrljivosti (11). Vendar zaradi opazovalne narave raziskav še ni mogoče trditi, da je učinek vzročno povezan s protifibrotičnim zdravljenjem. Potrebne so prospektivne randomizirane raziskave.

Za zdaj ni dovolj dokazov, da bi protifibrotična zdravila rutinsko uporabljali izključno za preprečevanje pljučne toksičnosti kemoterapije, obsevanja ali imunoterapije. Prav tako sama prisotnost manjših intersticijskih sprememb na računalniški tomografiji ni zadostna indikacija za zdravljenje.

Pomembno je tudi, da protifibrotično zdravljenje ne sme nadomestiti ustrezne izbire onkološkega zdravljenja. Pri bolniku z visokim tveganjem je treba najprej oceniti razmerje med koristjo zdravljenja raka in tveganjem AE ILD.

ZAKLJUČEK

ILD pomembno poveča kompleksnost zdravljenja raka pljuč in tveganje za respiratorne zaplete. Protifibrotična zdravila učinkovito upočasnjujejo napredovanje IPF in nekaterih drugih progresivnih fibrozirajočih bolezni.

Njihova preventivna vloga pri bolnikih z rakom pljuč je najbolj obetavna v perioperativnem obdobju pri bolnikih z IPF. Novejši opazovalni podatki kažejo pomembno zmanjšanje AE in zgodnje umrljivosti, vendar dokazi še ne zadoščajo za rutinsko uporabo pri vseh bolnikih.

Do pridobitve kakovostnejših prospektivnih podatkov je najprimernejši individualiziran pristop. Protifibrotično zdravljenje je treba prednostno uporabljati za zdravljenje osnovne fibrozirajoče bolezni, pri bolnikih z visokim perioperativnim tveganjem pa njegovo uvedbo ali nadaljevanje obravnavati v okviru multidisciplinarne presoje.

LITERATURA

1. Kewalramani N, Machahua V, Cadranel J, et al. Lung cancer in patients with fibrosing interstitial lung diseases: an overview of current knowledge and challenges. *Eur Respir Rev.* 2022; 31 (166): 220045. doi:10.1183/16000617.0045-2022.
2. Hubbard RB, Forde M, Hubbard R. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2019; 16 (8): 1041–51. doi:10.1513/AnnalsATS.201807-481OC.
3. Hao X, Hao J, Chen C, et al. Risk factors for acute exacerbation of interstitial lung disease following lung cancer resection: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022; 34 (5): 744–52. doi:10.1093/icvts/ivab350.
4. Atkins CP, Khor YH, Van Der Hoek J, et al. Management of lung cancer in the patient with interstitial lung disease. *Oncologist.* 2022; 27 (11): e938–48. doi:10.1093/oncolo/oyac167.
5. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370 (22): 2071–082. doi:10.1056/NEJMoa1402584.
6. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370 (22): 2083–92. doi:10.1056/NEJMoa1402582.
7. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019; 381 (18): 1718–27. doi:10.1056/NEJMoa1908681.
8. Wang Z, Bai J, Liu Y, et al. Risk factors for acute exacerbation of interstitial lung disease during chemotherapy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023; 13: 1250688. doi:10.3389/fonc.2023.1250688.
9. Clinical characteristics and prognostic impact of acute exacerbations in patients with interstitial lung disease and lung cancer: a single-center, retrospective cohort study. *Thorac Cancer.* 2023. PMID:37772425.

K. OSOLNIK – PROTIFIBROTIČNO ZDRAVLJENJE

10. Bongiolatti S, Salvicchi A, Rosi E, et al. Perioperative anti-fibrotic treatment prevents acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after lung cancer surgery. *Life (Basel)*. 2024; 14 (11): 1506. doi:10.3390/life14111506.
11. Srivali N, De Giacomi F, Moua T, Ryu JH. Perioperative antifibrotic therapy for patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2025; 74: 266–75. doi:10.1016/j.hrtlng.2025.08.002.
12. Sumiya R, Banno T, Ueno H, Hirayama S, Suzuki K. Perioperative nintedanib for lung resection in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol Clin Oncol*. 2025; 22 (6): 59. doi:10.3892/mco.2025.2854.

RACIONALNI PRISTOP K VODENJU KOPB: MED SMERNICAMI IN KLINIČNO STVARNOSTJO

Irena Šarc

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Obravnava kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) se je v zadnjem desetletju pomembno spremenila: smernice so se od stopnjevanja zdravljenja glede na pljučno funkcijo usmerile k odločanju na podlagi pogostosti poslabšanj in bioloških označevalcev, nabor zdravil pa se je razširil na trojno inhalacijsko zdravljenja in prva biološka zdravila. Eden od izzivov je, da so randomizirane raziskave trojnega zdravljenja zaradi strogih izključitvenih kriterijev vključile le manjši del bolnikov iz vsakdanje prakse, kar zniža splošno veljavnost njihovih rezultatov. Obenem obstaja več drugih razkorakov med smernicami in klinično prakso. Prvi je prekomerno zdravljenje: v nekaterih raziskavah je inhalacijske glukokortikoide brez jasne indikacije prejelo do 45 % bolnikov, ukinjanje pa je redko. Drugi je nezadostno izvajanje predvsem nefarmakoloških ukrepov z veliko koristjo in nizkimi stroški: opustitve kajenja, pljučne rehabilitacije po poslabšanju, cepljenja, preverjanja inhalacijske tehnike in podpore rednemu jemanju zdravil. Objavljene tuje ekonomske analize kažejo, da so med stroškovno najučinkovitejšimi prav nefarmakološki ukrepi. Racionalno vodenje bolezni zato ni le dosledno sledenje algoritmu smernic, temveč najprej zanesljiva potrditev diagnoze, razvrščanje ukrepov glede na pričakovano korist ter izvajanje le-teh v čim večji meri.

Ključne besede: inhalacijski glukokortikoidi, stroškovna učinkovitost, pljučna rehabilitacija, poslabšanje, inhalacijska tehnika

UVOD

Razkorak med smernicami in vsakdanjo prakso pri KOPB ne pomeni, da so smernice neustrezne ali da zdravniki delajo nedosledno. Smernice povzemajo, kaj je bilo učinkovito v izbranih populacijah in nadzorovanih pogojih predvsem randomiziranih raziskav. V vsakdanji klinični praksi pa pogosto obravnavamo krhkega, polimorbidnega bolnika, ki inhalacijsko zdravljenje uporablja nepravilno ali nezadostno, nikoli ni bil napoten na pljučno rehabilitacijo ali na podporo opuščanju kajenja ter ima 180 eozinofilcev/ μ L v periferni krvi. Zanj neposrednih dokazov, ki bi natančno usmerjali zdravljenje nimamo. Med 26 raziskavami trojnega zdravljenja je bil namreč median delež bolnikov iz vsakdanje prakse, ki bi izpolnjevali merila za vključitev, le 11 % (1). Obstaja pa še drugi, redkeje obravnavani razkorak: največ pozornosti v klinični praksi ne namenjamo vedno ukrepom z največjo koristjo za bolnika.

BREME BOLEZNI

Leta 2019 je imelo v starostni skupini od 30 do 79 let po merilu GOLD KOPB 391 milijonov ljudi, po merilu spodnje meje normale pa približno 100 milijonov manj (2). Že izbira diagnostičnega merila torej premakne breme bolezni za četrtno. Na individualni ravni obremenitev za bolnika in stroški naraščajo predvsem s pozno diagnozo, pogostostjo poslabšanj, ponovnimi sprejemi v bolnišnico in slabo adherenco (2), torej pretežno z elementi organizacije oskrbe ter manj bolezni same, kar pomeni, da nanje lahko vplivamo.

DIAGNOSTIKA MED IDEALOM IN PRAKSO

KOPB je pogosto nediagnosticirana ali napačno postavljena diagnoza: diagnozo ima le 20–30 % odraslih s fiksno obstrukcijo, pri 30–60 % bolnikov z diagnozo KOPB pa obstrukcija ni potrjena (3). Oboje ima negativne posledice: bolniki z neprepoznano boleznijo ne prejmejo obravnave, bolniki brez potrjene obstrukcije pa lahko dolga leta prejemajo zdravila brez koristi in z vsemi njihovimi tveganji.

Odprto ostaja vprašanje, kako racionalno izboljšati delež diagnosticirane bolezni. Nedavna randomizirana raziskava aktivnega iskanja nediagnosticirane astme ali KOPB je pokazala, da korist ne izhaja iz diagnoze same, temveč iz strukturirane pulmološke obravnave, ki postavitvi diagnoze sledi: zdravstvene obravnave zaradi bolezni dihal so se približno prepolovile, izboljšala pa sta se kakovost življenja in pljučna funkcija v skupini s

pulmološko obravnavo po diagnozi (4). Aktivno iskanje brez zagotovljene obravnave zato verjetno ne prinese koristi.

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE: KAJ NAM DOKAZI ZARES POVEDO

Priporočila GOLD 2026 so prag za uvrstitev v skupino E znižala iz prej dveh na eno zmerno poslabšanje; isti prag velja pri razmisleku o stopnjevanju zdravljenja (5). Skupina E se je s tem občutno razširila. To pa ne pomeni avtomatsko širitve indikacije za inhalacijski glukokortikoid (IGK). Začetna izbira ostaja dvojna bronhodilatacija; dodatek IGK je smiseln pri vrednosti vsaj 100 eozinofilcev/ μ L. Izrazitejšo korist pa pričakujemo pri vrednosti vsaj 300 eozinofilcev/ μ L, idealno potrjeno ob več meritvah v stabilnem stanju, kar izboljša natančnost ocene koristi IGK (5). Trojo zdravljenje zmanjša stopnjo zmernih ali hudih poslabšanj za 15–25 % glede na obe dvojni zdravljenji. Pri hudih poslabšanjih, ki zahtevajo hospitalizacijo, je trojno zdravljenje zmanjšalo stopnjo za 34 % glede na dvojno bronhodilatacijo. Metaanalize potrjujejo te učinke pri simptomatskih bolnikih z zmerno do zelo hudo KOPB in anamnezo poslabšanj (5).

Deeskalacija IGK je pri bolnikih brez poslabšanj in z nizkim številom eozinofilcev praviloma varna; pri vrednosti > 300 eozinofilcev/ μ L pa se tveganje za poslabšanja bolezni ob ukinitvi poveča (6). Velja tudi, da tveganje dolgotrajnega zdravljenja z IGK narašča z odmerkom in trajanjem: v veliki opazovalni kohorti je bilo za en dodatni sestavljeni neželeni izid (pljučnica, sladkorna bolezen, katarakta, osteoporoza, netravmatski zlom) treba dolgotrajno zdraviti pet bolnikov (7). Biološka zdravila so prva resnično nova možnost zdravljenja pri bolnikih z eozinofilnim vnetjem, ki se poslabšujejo kljub trojnemu zdravljenju, a ostajajo omejena na ta fenotip (5).

NEFARMAKOLOŠKI UKREPI: NAJVEČJA KORIST, NAJMANJ POZORNOSTI

Opustitev kajenja ostaja edini ukrep z dokazanim učinkom na naravni potek bolezni: v 14,5-letnem spremljanju raziskave Lung Health Study je bila umrljivost v skupini z intervencijo za opustitev kajenja značilno nižja, z razmerjem tveganj 0,85 (8).

Pljučna rehabilitacija po poslabšanju ima izrazit učinek: več kot razpolovi se tveganje za ponovni sprejem, izboljšanje kakovosti življenja in telesne zmogljivosti pa v raziskavah presegata minimalno klinično pomembno razliko (9). Cepljenje proti gripi in pnevmokoku

ostaja priporočeno vsem, GOLD 2026 pa dodaja še cepivo proti respiratornemu sincicijskemu virusu (5).

Neinvazivna ventilacija (NIV) na domu je pri bolnikih z vztrajanjem hiperkapnije po poslabšanju KOPB pomembno podaljšala mediani čas do ponovnega sprejema ali smrti (10). Pri tej skupini bolnikov je korist največja, čeprav so za učinkovitost pomembni tudi heterogenost koristi, pomen ustrezne izbire bolnikov ter adherenca pri uporabi NIV.

AKUTNO POSLABŠANJE KOPB

Poslabšanja KOPB so ključni dogodki v naravnem poteku bolezni, ki znatno povečujejo obolevnost in smrtnost bolnikov, pospešujejo napredovanje bolezni in slabšajo kakovost življenja (5). Petdnevno zdravljenje s sistemskim glukokortikoidom med poslabšanjem je bilo neinferiorno štirinajstdnevni glede uspeha zdravljenja in ponovnih poslabšanj v 180 dneh, ob več kot razpolovljeni kumulativni izpostavljenosti steroidu (11). Raziskave opisujejo višje kumulativne odmerke sistemskih glukokortikoidov med poslabšanjem v realni klinični praksi. Predpisovanje antibiotikov, vodeno z merjenjem CRP, je na primarni ravni zmanjšalo delež zdravljenih s 77 % na 57 %, brez poslabšanja kliničnega izida (12). Presoja glede izbire in dolžine zdravljenja pa je v bolnišničnem okolju pogosta drugačna, saj je tveganje bolnikov za zaplete mnogo večje.

Poslabšanje KOPB ni izoliran pljučni dogodek, saj je tveganje za resen srčnožilni dogodek ali smrt v začetnem obdobju po že zmernem, še bolj pa po hudem poslabšanju, izrazito povečano in nato postopno upada (13). Zato je obdobje po poslabšanju smiselno izkoristiti tudi za oceno srčnožilnega tveganja; aktivni ukrepi za znižanje bodočega tveganja za poslabšanja pa vpliva tudi na znižano srčno-žilno tveganje.

ZDRAVSTVENA EKONOMIKA KOPB

Analize stroškovne učinkovitosti omogočajo primerjavo koristi različnih zdravstvenih ukrepov tudi na podlagi kakovostno prilagojenih let življenja (QALY, angl. *Quality-Adjusted Life Year*), pri čemer en QALY pomeni eno leto življenja v popolnem zdravju (Tabela 1). Inkrementno razmerje stroškovne učinkovitosti (ICER, angl. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) izraža razmerje med razliko v stroških in razliko v učinkih novega ukrepa v primerjavi z obstoječo obravnavo, najpogosteje kot strošek na pridobljeni QALY. Za navedene ukrepe v zvezi s KOPB ustreznih slovenskih analiz ni na voljo, tuje raziskave

I. ŠARC – RACIONALNI PRISTOP K VODENJU KOPB

pa kažejo, da so lahko med stroškovno najučinkovitejšimi prav ukrepi, ki jim v klinični praksi namenjamo razmeroma malo pozornosti. V navedenih modelih so bili ukrepi za opuščanje kajenja (14) in pljučna rehabilitacija po hospitalizaciji (15) dominantni, kar pomeni, da so bili učinkovitejši in hkrati cenejši od primerjalne obravnave. Trojno inhalacijsko zdravljenje je bilo stroškovno učinkovito, vendar ni prinašala neto prihranka (16). Analiza NIV na domu je pokazala visoko verjetnost stroškovne učinkovitosti pri bolnikih po hospitalizaciji, medtem ko je bila ta pri klinično stabilnih hiperkapničnih bolnikih bistveno manjša oziroma negotova (17). To podpira sistematično oceno hiperkapnije po hospitalizaciji in uvedbo NIV na domu pri ustrezno izbranih bolnikih, pri katerih hiperkapnija po poslabšanju vztraja.

Tabela 1: Objavljene ocene stroškovne učinkovitosti izbranih ukrepov pri kronični obstruktivni pljučni bolezni. QALY – kakovostno prilagojeno leto življenja; ICER – inkrementalno razmerje stroškov in učinkovitosti; IGK – inhalacijski glukokortikoidi; NIV – neinvazivna ventilacija; £ – britanski funt; USD – ameriški dolar. Dominanten ukrep je hkrati cenejši in učinkovitejši od primerjalne obravnave.

Ukrep	Inkrementalni strošek / ICER	Perspektiva in horizont	Vir
Opustitev kajenja	dominantna; -2.686 £/QALY	Anglija, družbena perspektiva, doživljenjsko	14
Pljučna rehabilitacija po hospitalizaciji	dominantna; -5.721 USD/bolnika in +0,53 QALY	Združene države, družbena perspektiva, doživljenjsko	15
Trojna terapija proti dvojni z IGK	4.104 £/QALY	Združeno kraljestvo, NHS, doživljenjsko	16
Trojna terapija proti dvojni bronhodilataciji	6.418 £/QALY	Združeno kraljestvo, NHS, doživljenjsko	16
NIV po hospitalizaciji	11.318 £/QALY	Združeno kraljestvo, NHS, 10 let	17
NIV pri klinično stabilnih bolnikih	27.380 £/QALY	Združeno kraljestvo, NHS, 10 let	17

Pri razlagi ekonomskih analiz moramo seveda upoštevati perspektivo analize (zdravstveni sistem ali družba), časovni horizont, lokalno okolje, izbrani primerjalni ukrep in vir financiranja raziskave (18), ter upoštevati, da so ocene vezane na zdravstveni sistem in cene storitev, v katerih so bile izračunane, in jih ni mogoče neposredno prenesti iz tujine v slovensko okolje.

RAZKORAK MED SMERNICAMI IN KLINIČNO PRAKSO

Raziskave poročajo o razkoraku med priporočenim farmakološkim zdravljenjem in vsakdanjo prakso. V raziskavah primarne ravni je delež bolnikov, ki IGK prejema brez jasne indikacije, visok 25–45 %; ukinjanje je kljub razpoložljivim dokazom redko (19).

Pomembna ni le izbira ustreznega inhalacijskega zdravljenja, temveč tudi pravilna uporaba. Kritične napake pri uporabi inhalacijskih zdravil so pogoste: pri pršilih 12–55 %, pri vdihovalnikih 12–60 %. Povezane so s pogostejšimi hospitalizacijami ter obiski urgentnih enot; najpomembnejši dejavniki so višja starost, nižja izobrazba in odsotnost navodil (20). Dobra adherenca je bila v naknadni analizi ene randomizirane raziskave povezana z znižano umrljivostjo in tveganjem za hospitalizacije (21). Preverjanje inhalacijske tehnike in adherence je torej smiselno izvesti sistematično pred vsakim stopnjevanjem zdravljenja.

Čeprav smernice pljučno rehabilitacijo, pomoč pri opuščanju kajenja in cepljenje opredeljujejo kot temeljne ukrepe pri KOPB, ostaja njihovo izvajanje v klinični praksi nezadostno. Največja in najbolj dosledno dokumentirana vrzel je pri pljučni rehabilitaciji, na katero je napotena le približno petina primernih bolnikov v razvitem svetu, v slovenskem okolju pa še bistveno manj, saj redno izvaja bolnišnično rehabilitacijo le ena ustanova, mreže ambulantne rehabilitacije pa zaenkrat nimamo vzpostavljene, izvaja se le v dveh centrih. Izvajanje pomoči pri opuščanju kajenja in cepljenja je med okolji različna: kratko svetovanje in cepljenje proti gripi sta pogosto razmeroma dobro uveljavljena, medtem ko sta strukturirana podpora pri opuščanju kajenja in pnevmokokno cepljenje manj dosledno izvajana. Glavne ovire so omejena dostopnost programov, pomanjkanje časa in kadrov, nejasne odgovornosti ter slabo opredeljene klinične poti, zato zgolj priporočila v smernicah ne zadoščajo brez sistemskih rešitev za njihovo izvajanje (22).

RACIONALNI PRISTOP: PRAKTIČNI POVZETEK

- Pri bolniku z diagnozo KOPB brez spirometrično potrjene obstrukcije je prvi ukrep ponovna diagnostika, ne stopnjevanje zdravljenja.
- Opuščanje kajenja je še vedno najučinkovitejši ukrep, ki vpliva na naravni potek bolezni.
- Anamneza poslabšanj je informativnejša od FEV1; na novo razširjena skupina E sama po sebi ni indikacija za IGK, ki ga uvajamo glede na število eozinofilcev.
- Deeskalacija IGK je varna pri nizkih vrednostih eozinofilcev in tvegana pri vrednosti > 300 eozinofilcev/ μ L.
- Preverjanje inhalacijske tehnike in adherence sodi pred vsako stopnjevanje zdravljenja.
- Pljučna rehabilitacija po poslabšanju, cepljenje in NIV na domu ob prehodu iz hospitalizacije pri hiperkapničnih bolnikih sta med najmočnejšimi posameznimi ukrepi.
- Pozornost na to, da je po poslabšanju obdobje povečanega srčnožilnega tveganja.

ZAKLJUČEK

Med smernicami in klinično prakso pri KOPB so glavni razkoraki pri prekomerni uporabi IGK in nezadostnem izvajanju nefarmakoloških ukrepov. Verjetni vzroki so, da farmakološko zdravljenje lahko hitro in preprosto stopnujemo, medtem ko nefarmakološki ukrepi zahtevajo več časa, boljšo organizacijo, ustrezne kadrovske zmogljivosti ter usklajeno delo multidisciplinarnega tima. Racionalno vodenje KOPB se začne s preverjanjem diagnoze, nadaljuje z razlikovanjem med ukrepi z veliko, stroškovno ugodno in široko klinično koristjo ter ukrepi z manj široko koristjo, višjimi stroški in učinkom, omejenim na posamezne fenotipe. Ker večina bolnikov iz vsakodnevne klinične prakse ni vključena v randomizirane raziskave oziroma ne ustrezajo njihovim vključitvenim merilom, potrebujemo več raziskav iz resničnega kliničnega okolja, da bi lahko ocenili učinkovitost ukrepov v širši populaciji bolnikov s KOPB. Pri odločanju o obravnavi posameznega bolnika zato dobra klinična presoja ostaja nujno dopolnilo priporočilom, ki temeljijo na dokazih randomiziranih raziskav. Naloga stroke in odločevalcev v zdravstvu je med drugim tudi izboljšati dostopnost klinično najučinkovitejših ukrepov ter vzpostaviti ustrezne modele oskrbe, ki bodo omogočili njihovo doslednejše izvajanje v klinični praksi.

LITERATURA

1. Whittaker HR, Torkpour A, Quint J. Eligibility of patients with chronic obstructive pulmonary disease for inclusion in randomised control trials investigating triple therapy: a study using routinely collected data. *Respir Res.* 2024; 25: 43.
2. Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022; 10: 447–58.
3. Diab N, Gershon AS, Sin DD, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198: 1130–9.
4. Aaron SD, Vandemheen KL, Whitmore GA, et al. Early diagnosis and treatment of COPD and asthma – a randomized, controlled trial. *N Engl J Med.* 2024; 390: 2061–73.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2026 report. GOLD; 2025 [citirano 26. 8. 2026]. Dosegljivo na: <https://goldcopd.org>
6. Pirera E, Di Raimondo D, Tuttolomondo A. Triple therapy de-escalation and withdrawal of inhaled corticosteroids to dual bronchodilator therapy in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2024; 13: 6199.
7. Pace WD, Callen E, Gaona-Villarreal, et al. Adverse outcomes associated with inhaled corticosteroid use in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Fam Med.* 2025; 23: 127–35.
8. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 233–9.
9. Jenkins A, Burtin C, Camp P, et al. Do pulmonary rehabilitation programmes improve outcomes in patients with COPD posthospital discharge for exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2024; 79: 438–47. doi.org/10.1136/thorax-2023-220333.
10. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317: 2177–86.
11. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309: 2223–31.
12. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. *N Engl J Med.* 2019; 381: 111–20.
13. Swart KMA, Baak BN, Lemmens L, et al. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. *Respir Res.* 2023; 24: 293.
14. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Simulation-based estimates of effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2011; 6: e24870.
15. Mosher CL, Nanna MG, Jawitz OK, et al. Cost-effectiveness of pulmonary rehabilitation among US adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Netw Open.* 2022; 5: e2218189.
16. Martin A, Shah D, Ndirangu K, et al. Is single-inhaler triple therapy for COPD cost-effective in the UK? The IMPACT trial. *ERJ Open Res.* 2022; 8: 00333–2021.

17. Hall J, Turner A, Dretzke J, et al. Cost-effectiveness of domiciliary non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2022; 77: 976–86.
18. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, et al. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ*. 2006; 332: 699–703.
19. White P, Thornton H, Pinnock H, et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One*. 2013; 8: e75221.
20. Jang JG, Chung JH, Shin KC, et al. Comparative Study of Inhaler Device Handling Technique and Risk Factors for Critical Inhaler Errors in Korean COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16: 1051–9.
21. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009; 64: 939–43.
22. Huang E, Tsao LY, Lee I, et al. The Cascade of Care in the Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electronic Journal*. doi.org/10.2139/ssrn.3857667.

POMEN REHABILITACIJE ZA BOLNIKE S KRONIČNO OBSTRUKTIVNO PLJUČNO BOLEZNIJO

Nadja Triller

Dispanzer za pljučne bolezni in alergologijo, ZD Murska Sobota

Pljučna rehabilitacija je multidisciplinarna obravnava bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in vključuje vodeno telesno vadbo, učenje tehnik dihanja, spremembo življenjskega sloga, izobraževanje bolnikov ter psihosocialno podporo. Program rehabilitacije naj bi trajal od 6 do 12 tednov, dva do trikrat tedensko.

Za KOPB je značilen postopen upad pljučne funkcije. Pojavi se zadihanost in utrujenost, sprva ob večjih telesnih naporih, ob napredovanju bolezni pa že ob običajni vsakodnevni telesni dejavnosti. Zmanjšuje se telesna zmogljivost bolnikov. Zaradi vse večje socialne izoliranosti se pojavi anksioznost ali depresija, bolnikova kakovost življenja se slabša.

Obravnava bolnikov s KOPB temelji na izboru učinkovitega zdravljenja. Poleg najprimernejšega inhalacijskega zdravljenja bolniku svetujemo, da spremeni življenjski slog (opustitev kajenja, skrb za uravnoteženo prehrano itd.). Svetujemo mu preventivno cepljenje (proti sezonski gripi, pnevmokokni okužbi itd.), ob pojavu anksioznosti ali depresije priporočamo psihološko podporo. Ob napredovanju bolezni bodo morda potrebovali trajno zdravljenje s kisikom na domu.

Pljučna rehabilitacija dokazano upočasni napredovanje bolezni, zmanjša zasoplost ter izboljša telesno zmogljivost in kakovost življenja ter zmanjša pogostnost akutnih poslabšanj bolezni. Dokazano je koristna pri bolnikih s KOPB, ki so vključeni v rehabilitacijo po hospitalizaciji zaradi akutnega poslabšanja, saj zmanjša verjetnost ponovnih hospitalizacij. Vključeni naj bi bili tudi bolniki s stabilno KOPB, ki so kljub optimalnemu farmakološkemu zdravljenju še vedno nezadostno aktivni in imajo še vedno simptome bolezni ter pogosta poslabšanja bolezni. Korist pljučne rehabilitacije je torej

nesporna, žal pa je zaradi pomanjkanja rehabilitacijskih centrov dostopna le manjšini bolnikov. Bolnikov s KOPB je veliko, institucij za izvajanje tovrstne rehabilitacije pa je malo. Center, kjer se izvaja pljučna rehabilitacija, naj bi imel na razpolago multidisciplinarni tim, ki vključuje zdravnika, diplomirane medicinske sestre, dietetika, fizioterapevta, kineziologa, psihologa.

V Sloveniji so bolnikom KOPB na voljo trije centri za rehabilitacijo, na Kliniki Golnik, v Bolnišnici Topolšica in Bolnišnici Sežana. Kapacitete omenjenih bolnišnic so premajhne za množico bolnikov, ki jih pesti ta bolezen. Glede na priporočila naj bi bili institucionalne (hospitalne) rehabilitacije deležni najtežji bolniki, tisti z manj simptomi pa naj bi bili vključeni v ambulantno rehabilitacijo, ki naj bo bolniku dostopna, zato naj bi bili ti centri razporejeni regijsko. Objavljene tuje študije nesporno dokazujejo, da so tudi izvenbolnišnični programi rehabilitacije enako uspešni, če vključujejo multidisciplinarni tim strokovnjakov in imajo bolniki zadosti pogosto in intenzivno telesno vadbo, ki traja dovolj dolgo.

Trenutno se ambulantna rehabilitacija v Sloveniji izvaja v Zdravstvenem domu Murska Sobota in Zdravstvenem domu Ormož. V obeh zdravstvenih ustanovah sta na razpolago multidisciplinarna tima (pulmolog, diplomirane medicinske sestre, fizioterapevti, kineziologi, dietetiki, psihologi), ki sodelujeta v programu ambulantne rehabilitacije. Rehabilitacijski program v obeh ustanovah traja 12 tednov, dvakrat tedensko. Rezultati tako organizirane rehabilitacije so spodbudni in bodo v kratkem objavljeni.

LITERATURA

1. Škrgat S, Triller N, Košnik M, Poplas Susič T, Petek D, Vodopivec Jamšek, V, Hudoklin I, Ogrič Lapajne A, Letonja S, Šorli J, Rozman Sinur I, Koterle M, Edelbaher N, Regvat J, Birtič D, Slaček S, Zidarn M, Triller K, Turel M, Osolnik K, Marčun R, Fležar M. Priporočila za obravnavo bolnika s kronično obstruktivno pljučno boleznijo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. Zdravniški vestnik 2017; 86, 65–75.
2. Holland AE, Dal Corso S, Spruit MA, eds. Pulmonary Rehabilitation (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2021.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2026.

REVERZIBILNI VZROKI IN SPREMENLJIVI DEJAVNIKI MOTENJ DIHANJA V SPANJU: OD OTROŠTVA DO STAROSTNIKA

Vesna Nikolić

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Motnje dihanja v spanju se pojavljajo v vseh življenjskih obdobjih, vendar se njihovi vzroki, patofiziološki mehanizmi in klinična izraženost s starostjo spreminjajo. Čeprav obstruktivno (OSA) in centralno apnejo (CSA) v spanju pogosto obravnavamo kot kronični bolezni, obstajajo številni reverzibilni oziroma spremenljivi dejavniki, katerih prepoznavanje omogoča etiološko usmerjeno zdravljenje. V otroštvu je najpomembnejši reverzibilni vzrok adenotonzilarna hipertrofija, pomembno vlogo pa imajo tudi debelost in nosna obstrukcija. V odrasli dobi osrednjo vlogo prevzame debelost; zmanjšanje telesne mase, vključno s sodobnim farmakološkim zdravljenjem, pa lahko pomembno zmanjša resnost obstruktivne apneje. Pomembni so tudi alkohol, zdravila, položaj telesa in telesna neaktivnost. Nosečnost predstavlja prehodno obdobje povečanega tveganja, menopavza pa hormonsko in presnovno prelomnico. Med potencialno reverzibilnimi endokrinimi vzroki izstopata hipotiroza in akromegalija. Pri starejših bolnikih se pogosto prepletajo učinki zdravil, hipervolemija, prerazporeditev tekočine in pridružene bolezni. Pri srčnem popuščanju je pomembna tudi CSA, na katero lahko ugodno vplivata optimalno zdravljenje osnovne bolezni in zmanjšanje kongestije. Prepoznavanje in ustrezna obravnava reverzibilnih dejavnikov omogočata bolj personaliziran in vzročno usmerjen pristop k zdravljenju.

Ključne besede: adenotonzilarna hipertrofija, debelost, življenjski slog, nosečnost, srčno popuščanje

UVOD

Obstruktivna apneja v spanju (OSA) je pogosta motnja, za katero so značilne ponavljajoče se epizode delnega ali popolnega kolapsa zgornjih dihalnih poti med spanjem, ki povzročajo zmanjšanje oziroma prekinitev ventilacije (1).

Centralna apneja v spanju (CSA) se od OSA razlikuje po tem, da zmanjšanje oziroma prekinitev pretoka zraka spremlja odsotnost ali zmanjšanje dihalnega napora. CSA predstavlja heterogeno skupino motenj in se lahko pojavlja v različnih kliničnih okoliščinah, med drugim pri srčnem popuščanju ter ob uporabi opioidov (14).

Na nastanek in resnost motenj dihanja v spanju vplivajo številni dejavniki, med katerimi imajo poseben klinični pomen tisti, na katere lahko terapevtsko vplivamo. Prepoznavanje reverzibilnih oziroma spremenljivih dejavnikov omogoča bolj etiološko usmerjeno in individualizirano obravnavo bolnika.

Med pomembne spremenljive dejavnike sodijo telesna masa (5, 6), uporaba alkohola in opioidov (2), položaj telesa med spanjem (10), endokrine bolezni (9) ter druga pridružena bolezenska stanja. Njihov pomen in možnosti terapevtskega ukrepanja se skozi različna življenjska obdobja spreminjajo.

Namen prispevka je predstaviti najpomembnejše reverzibilne in spremenljive dejavnike motenj dihanja v spanju od otroštva do starostnika ter možnosti njihovega etiološko usmerjenega zdravljenja.

OTROŠKO OBDOBJE

Po podatkih epidemioloških raziskav je prevalenca OSA pri otrocih ocenjena na 1–5 %. Za bolezen so značilni smrčanje, oteženo in neredno dihanje med spanjem, nemiren spanec ter nočno mokrenje. Otroci so lahko čez dan utrujeni in pretirano zaspani, prisotne so lahko tudi motnje pozornosti, hiperaktivnost ter učne in vedenjske težave (3).

Pri otrocih, starejših od dveh let, je OSA najpogosteje povezana s hipertrofijo žrelnice in nebnic ter debelostjo, ki predstavljata potencialno reverzibilna dejavnika. Pri mlajših otrocih je lahko povezana z laringomalacijo, mikrognatijo, kraniofacialnimi razvojnimi nepravilnostmi, makroglosijo ter mišično hipotonijo (3).

Adenotonzilektomija je pri otroku z OSA in adenotonzilarno hipertrofijo praviloma zdravljenje prvega izbora. Kirurško zdravljenje ni vedno kurativno, perzistentna OSA pa je

V. NIKOLIĆ – REVERZIBILNI VZROKI MOTENJ DIHANJA V SPANJU

pogostejša pri otrocih z debelostjo, težjo izhodiščno OSA, kraniofacialnimi nepravilnostmi ter genetskimi ali nevromuskularnimi boleznimi (3, 4).

Pri blagi OSA, vztrajajoči apneji po adenotonzilektomiji ter kadar je kirurško zdravljenje odloženo ali ni mogoče, lahko uporabimo farmakološko zdravljenje z nosnimi glukokortikoidi. Zdravljenje s kontinuiranim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP) uporabljamo, kadar kirurško zdravljenje ni mogoče oziroma bolezen po operaciji vztraja. V izbranih primerih pridejo v poštev tudi ortodontski in drugi kirurški pristopi (3, 4).

Debelost predstavlja pomemben spremenljiv dejavnik že v otroštvu in je povezana z večjim tveganjem za rezidualno OSA po adenotonzilektomiji (4).

Alergijski rinitis in nosna obstrukcija sta potencialno reverzibilna dejavnika, saj povečujeta upor v zgornjih dihalnih poteh in lahko prispevata k njihovem zoženju med spanjem. Ustrezno zdravljenje je zato smiselno del celostne obravnave otroka z OSA (3, 4).

ODRASLO OBDOBJE: DEBELOST KOT SPREMENLJIV DEJAVNIK OSA

Debelost je eden najpomembnejših spremenljivih dejavnikov v patogenezi OSA (6). Kopičenje maščobnega tkiva v jeziku in okolici žrela zmanjšuje lumen zgornjih dihalnih poti ter povečuje njihovo kolapsibilnost. Abdominalna in visceralna debelost zmanjšujeta pljučne volumne ter s tem stabilizacijski vpliv pljuč na zgornje dihalne poti (6).

Georgoulis in sod. so pokazali povezavo med obsegom zmanjšanja telesne mase in izboljšanjem OSA. Že zmanjšanje telesne mase za manj kot 5 % je bilo povezano z zmanjšanjem števila respiratornih dogodkov, medtem ko je zmanjšanje telesne mase za ≥ 5 % zmanjšalo prevalenco hude OSA. Največji učinek so ugotovili pri zmanjšanju telesne mase za ≥ 10 %, pri katerem se je AHI zmanjšal za približno 50 % (5).

Po drugi strani lahko OSA zaradi fragmentiranega spanja in intermitentne hipoksemije prispeva k presnovnim spremembam in poveča tveganje za nadaljnje pridobivanje telesne mase, kar ustvarja začaran krog med OSA in debelostjo (8).

Farmakološko zdravljenje debelosti

Inkretinsko zdravljenje je pomembno razširilo možnosti etiološko usmerjene obravnave OSA pri bolnikih z debelostjo (6–8).

Liraglutid je agonist receptorja za glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1), ki se uporablja pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 in debelosti. V klinični raziskavi SCALE Sleep

V. NIKOLIĆ – REVERZIBILNI VZROKI MOTENJ DIHANJA V SPANJU

Apnea je bilo zdravljenje z liraglutidom povezano s pomembnim zmanjšanjem AHI pri bolnikih z debelostjo in OSA (8).

Tirzepatid je dvojni agonist receptorjev za glukozno odvisni inzulinotropni polipeptid (GIP) in glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1). Z aktivacijo obeh inkretinskih poti zmanjšuje apetit in energijski vnos ter vodi v pomembno zmanjšanje telesne mase. Zmanjšanje telesne mase zmanjša količino maščobnega tkiva v predelu žrela ter s tem prispeva k manjši kolapsibilnosti zgornjih dihalnih poti (6, 7).

V dveh randomiziranih, dvojno slepih raziskavah faze 3 SURMOUNT-OSA je zdravljenje s tirzepatidom pri odraslih z debelostjo ter zmerno do hudo OSA po 52 tednih pomembno zmanjšalo resnost bolezni. V primerjavi s placebom se je AHI zmanjšal za 20 dogodkov na uro pri bolnikih, ki niso uporabljali PAP, ter za 23,8 dogodka na uro pri bolnikih, ki so PAP že uporabljali (7). Poleg zmanjšanja AHI je zdravljenje pomembno zmanjšalo telesno maso in hipoksično breme ter ugodno vplivalo na sistolični krvni tlak in vnetne kazalce (7).

Patel in Ryan poudarjata vse večji pomen farmakološkega zdravljenja debelosti pri obravnavi OSA. Zmanjšanje telesne mase lahko pomembno zmanjša resnost OSA, saj vpliva na enega ključnih dejavnikov njenega nastanka (6, 7). Kljub temu pri vseh bolnikih ne privede do popolne remisije bolezni, zato zdravljenje debelosti ne nadomešča specifičnega zdravljenja OSA, temveč ga dopolnjuje (6).

Že pred uvedbo farmakološkega zdravljenja svetujemo spremembe življenjskega sloga, predvsem zmanjšanje energijskega vnosa in redno telesno dejavnost, ki predstavljajo temelj zdravljenja debelosti (8).

Poleg sprememb življenjskega sloga in farmakološkega zdravljenja predstavlja pri ustrezno izbranih bolnikih z debelostjo pomembno možnost zdravljenja tudi bariatrična kirurgija (8).

ENDOKRINI REVERZIBILNI VZROKI

Med pomembnimi potencialno reverzibilnimi endokrinimi vzroki OSA sta manifestna hipotiroza in akromegalija (9).

Pri hipotirozi lahko k nastanku oziroma poslabšanju OSA prispevajo povečanje telesne mase, makroglosija ter miksedemske spremembe mehkih tkiv (9). Nadomeščanje

V. NIKOLIĆ – REVERZIBILNI VZROKI MOTENJ DIHANJA V SPANJU

ščitničnih hormonov predstavlja vzročno zdravljenje, vendar vzpostavitev evtiroze ne zagotavlja popolne razrešitve OSA (9).

Pri akromegaliji k razvoju OSA prispevajo makroglosija, zadebelitev mehkih tkiv žrela, edem in kraniofacialne spremembe. Zdravljenje osnovne bolezni lahko OSA izboljša, vendar lahko motnje dihanja v spanju kljub uspešnemu zdravljenju akromegalije vztrajajo, zato je smiselno nadaljnje spremljanje in ponovna objektivna ocena OSA (9).

ZDRAVILA, PSIHOAKTIVNE SNOVI IN ŽIVLJENJSKI SLOG

Alkohol in opiodi sodijo med pomembne spremenljive dejavnike, ki lahko povzročijo ali poslabšajo motnje dihanja v spanju. Uporaba opiodov je povezana predvsem z večjo pojavnostjo centralnih apnej v spanju, medtem ko je uživanje alkohola povezano z večjo resnostjo motenj dihanja v spanju (2).

Prepoznavanje teh dejavnikov je pomemben del celostne obravnave bolnika z motnjami dihanja v spanju (2). Omejevanje uživanja alkohola, zlasti v večernih urah, je zato smiselna nefarmakološki ukrep. Redna telesna dejavnost je pomemben del obravnave bolnikov z OSA in debelostjo ter lahko ugodno vpliva na resnost OSA tudi ob manjšem zmanjšanju telesne mase (6, 8).

POZICIJSKA OSA

Pri pozicijski OSA je pogostost respiratornih dogodkov pomembno odvisna od položaja telesa med spanjem, pri čemer je AHI v hrbtnem položaju vsaj dvakrat višji kot v nehrbtenem položaju. Pri bolnikih z blago do zmerno pozicijsko OSA lahko pozicijska terapija z zmanjšanjem časa spanja na hrbtu zmanjša AHI in predstavlja eno od možnosti zdravljenja (10).

NOSEČNOST IN MENOPAVZA

Nosečnost

Nosečnost predstavlja specifično obdobje povečanega tveganja za razvoj oziroma poslabšanje OSA. Med najpomembnejša dejavnika tveganja sodita povišan indeks telesne mase pred zanositvijo in višja starost matere. OSA je v nosečnosti pogostejša tudi pri ženskah, ki smrčijo, imajo večji obseg vratu, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, astmo ali sindrom policističnih jajčnikov (11).

V. NIKOLIĆ – REVERZIBILNI VZROKI MOTENJ DIHANJA V SPANJU

Glavni patofiziološki mehanizmi, ki prispevajo k razvoju oziroma poslabšanju OSA med nosečnostjo, so anatomske in hormonske spremembe. Med pomembnejše anatomske dejavnike sodijo povečanje telesne mase, povečanje prostornine maternice z dvigom trebušne prepone ter spremembe zgornjih dihalnih poti, vključno z edemom žrelne sluznice. Skupaj z zmanjšanjem funkcionalne rezidualne kapacitete in podajnosti prsnega koša lahko te spremembe povečajo nagnjenost h kolapsu zgornjih dihalnih poti in s tem tveganje za nastanek ali poslabšanje OSA (11).

Pomembno vlogo imajo tudi hormonske spremembe, predvsem naraščanje koncentracij estrogenov in progesterona. Njune ravni so najvišje v tretjem trimesečju, ko je tudi pojavnost motenj dihanja med spanjem večja (11).

Pri klinično pomembni OSA ostaja zdravljenje s PAP osnovni specifični terapevtski pristop. Po porodu del anatomske, hormonske in fiziološke spremembe izzveni, zato se lahko resnost OSA zmanjša. Pri ženskah z debelostjo ali predhodno prisotno OSA lahko bolezen vztraja, zato je pri izbranih bolnicah smiselna ponovna objektivna ocena (11).

Menopavza

Po menopavzi se prevalenca in resnost OSA pri ženskah povečata (12). K temu prispevajo staranje, spremembe hormonskega okolja ter spremembe telesne sestave in porazdelitve maščobnega tkiva (12).

Menopavza sama ni reverzibilen vzrok OSA, temveč predstavlja življenjsko prelomnico, v kateri postanejo izrazitejši drugi spremenljivi dejavniki tveganja. Hormonsko nadomestno zdravljenje ni uveljavljeno kot specifično zdravljenje OSA, zato mora biti obravnava usmerjena predvsem v prepoznavanje bolezni in korekcijo spremenljivih dejavnikov tveganja (12).

PRERAZPOREDITEV TEKOČINE IN HIPERVOLEMIIJA

Nočni rostralni premik tekočine predstavlja pomemben in pogosto spregledan potencialno reverzibilen mehanizem OSA (13).

Tekočina, ki se čez dan zaradi gravitacije kopiči v spodnjih okončinah, se ponoči v ležečem položaju prerazporedi proti trupu in vratu. Kopičenje tekočine v mehkih tkivih vratu poveča tlak okoli zgornjih dihalnih poti, zoži njihov lumen in poveča njihovo kolapsibilnost (13).

Ta mehanizem je posebej pomemben pri bolnikih s srčnim popuščanjem, kronično ledvično boleznijo in drugimi stanji z zastajanjem tekočine. Zmanjšanje volumnske preobremenitve in ukrepi, ki omejujejo nočni rostralni premik tekočine, lahko pri nekaterih bolnikih zmanjšajo resnost OSA (13).

SRČNO POPUŠČANJE IN CSA

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem so motnje dihanja v spanju pogoste, pri čemer je poleg OSA pomembna CSA, pogosto v obliki Cheyne-Stokesovega dihanja (14).

K nastanku CSA prispevajo povečana občutljivost kemoreceptorjev, hiperventilacija zaradi pljučne kongestije in podaljšan cirkulacijski čas (14).

Optimalno zdravljenje srčnega popuščanja in korekcija hipervolemije predstavljata temeljna etiološka ukrepa ter lahko zmanjšata izraženost centralne apneje v spanju (14).

STAROSTNIK

Pri starostniku so reverzibilni dejavniki motenj dihanja v spanju pogosto številni in se medsebojno prekrivajo (15).

Med pomembnejšimi so učinki zdravil, hipotiroza, telesna neaktivnost, srčno in ledvično popuščanje, hipervolemija ter nočni rostralni premik tekočine (9, 13, 15).

Klinična slika OSA je lahko pri starostniku manj tipična kot pri mlajših bolnikih, saj so lahko poleg dnevne zaspanosti prisotne nespečnost, kognitivne težave in spremembe razpoloženja (15). Starost sama ne sme predstavljati razloga za opustitev diagnostike ali zdravljenja OSA.

Pri krhkem starostniku je smiseln stopenjski pristop, ki vključuje pregled zdravil, zdravljenje reverzibilnih endokrinih vzrokov ter optimizacijo volumnskega stanja in pridruženih bolezni (9, 13, 15).

PAP ostaja poglobitni terapevtski pristop pri klinično pomembni OSA tudi pri starejših bolnikih, vendar mora biti zdravljenje prilagojeno funkcionalnemu in kognitivnemu stanju posameznika (15).

ZAKLJUČEK

Reverzibilni in spremenljivi dejavniki motenj dihanja v spanju se skozi življenjska obdobja spreminjajo.

V otroštvu je v ospredju adenotonzilarna hipertrofija, pomembni spremenljivi dejavniki pa so tudi debelost in nosna obstrukcija (3, 4). V odrasli dobi je debelost eden ključnih spremenljivih dejavnikov OSA, sodobno farmakološko zdravljenje debelosti pa pomembno širi možnosti etiološko usmerjene obravnave (6–8).

Zdravila, alkohol, položaj telesa, endokrine bolezni in hipervolemija predstavljajo dodatne potencialno spremenljive dejavnike, na katere lahko pri izbranih bolnikih terapevtsko vplivamo (2, 9, 10, 13). Pri starostniku je še posebej pomembna celostna ocena vpliva zdravil, hipervolemije, endokrinih bolezni in multimorbidnosti (9, 13, 15).

Pri CSA mora biti zdravljenje usmerjeno predvsem v etiologijo in klinični fenotip bolnika, ne zgolj v zmanjševanje števila respiratornih dogodkov (14).

Sodobna medicina spanja se zato premika od zdravljenja posameznega polisomnografskega izvida k etiološko in fenotipsko usmerjeni obravnavi (6, 14).

Ključno vprašanje ni samo, kako zdraviti motnjo dihanja v spanju, temveč tudi, kateri njen vzrok oziroma dejavnik tveganja lahko odpravimo ali spremenimo.

LITERATURA

1. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive sleep apnea in adults. *N Engl J Med*. 2019; 380 (15): 1442–9. doi:10.1056/NEJMcp1816152.
2. Mauries S, Rolland B, Fria-Masson J, et al. Sleep apnea and substance use: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2026; 85: 102228. doi:10.1016/j.smrv.2025.102228.
3. Krivec U. Spalna apneja pri otroku. In: Zbornik prispevkov: 5. simpozij o spalni apneji z mednarodno udeležbo. p. 32–6.
4. Ehsan Z, Ishman SL, Soghier I, et al. Management of persistent, post-adenotonsillectomy obstructive sleep apnea in children: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024; 209 (3): 248–61. doi:10.1164/rccm.202310-1857ST.
5. Georgoulis M, Yiannakouris N, Kechribari I, et al. Dose-response relationship between weight loss and improvements in obstructive sleep apnea severity after a diet/lifestyle intervention: secondary analyses of the “MIMOSA” randomized clinical trial. *J Clin Sleep Med*. 2022; 18 (5): 1251–61. doi:10.5664/jcsm.9834.
6. Patel SR, Ryan S. Should weight loss be the first-line treatment for obstructive sleep apnoea? A pro-con debate. *Eur Respir Rev*. 2026; 35 (180): 250255. doi:10.1183/16000617.0255-2025.
7. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med*. 2024; 391 (13): 1193–205. doi:10.1056/NEJMoa2404881.
8. Zihelr K. Umestitev zdravljenja debelosti v zdravljenju OSA. In: Zbornik prispevkov: 4. simpozij o spalni apneji z mednarodno udeležbo. p. 16–9.

9. Akset M, Poppe KG, Kleynen P, Bold I, Bruyneel M. Endocrine disorders in obstructive sleep apnoea syndrome: a bidirectional relationship. Clin Endocrinol (Oxf). 2023; 98 (1): 3–13. doi:10.1111/cen.14685.
10. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, et al. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. Eur Respir Rev. 2021; 30 (162): 210200. doi:10.1183/16000617.0200-2021.
11. Zihlerl K. Nosečnost in obstruktivna spalna apneja. In: Zbornik prispevkov: 5. simpozij o spalni apneji z mednarodno udeležbo. p. 21–5.
12. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. Chest. 2001; 120 (1): 151–5. doi:10.1378/chest.120.1.151.
13. Perger E, Jutant EM, Redolfi S. Targeting volume overload and overnight rostral fluid shift: a new perspective to treat sleep apnea. Sleep Med Rev. 2018; 42: 160–70. doi:10.1016/j.smrv.2018.07.008.
14. Badr MS, Khayat RN, Allam JS, et al. Treatment of central sleep apnea in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2025; 21 (12): 2181–91. doi:10.5664/jcsm.11858.
15. Joskin A, Bruyneel M. Challenges in obstructive sleep apnea management in elderly patients. J Clin Med. 2024; 13 (24): 7718. doi:10.3390/jcm13247718.

TARČNO PRESEJANJE SKRITIH OBLIK SPALNE APNEJE: OD VPRAŠALNIKOV DO RIZIČNIH SKUPIN

Katja Pavšič

Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Klinični inštitut za klinično nevrofiziologijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je pogosta, vendar pogosto neprepoznana motnja dihanja v spanju, povezana s pomembnim tveganjem za srčnožilne, nevrološke in presnovne zaplete. Presejanje splošne asimptomatske populacije trenutno ni priporočeno, večji izplen pa omogoča tarčno presejanje simptomatskih oseb in skupin z visokim tveganjem. Za presejanje na OSA se uporabljajo različni presejalni vprašalniki, kot so STOP-Bang, NoSAS in Berlinski vprašalnik. Najpogosteje uporabljamo vprašalnik STOP-Bang zaradi visoke občutljivosti, enostavne uporabe in obstoječe validacije v slovenskem jeziku. Dodatno se za oceno prekomerne dnevne zaspanosti in tveganja za povzročitev prometne nesreče uporablja Epworthska lestvica zaspanosti, ki sicer ni primerna kot samostojno presejalno orodje. Rizične skupine za OSA predstavljajo bolniki s srčnožilnimi boleznimi in nevrološkimi boleznimi, osebe z debelostjo in poklicni vozniki. Posebno skupino predstavljajo tudi ženske, pri katerih je občutljivost vprašalnikov slabša. Pri določenih rizičnih skupinah je diagnostična vrednost vprašalnikov slaba, zato je pomembna individualna obravnava. Klinični sum na OSA je potrebno potrditi s poligrafijo (PG) ali polisomnografijo (PSG). PG zadošča pri bolnikih z visoko predtestno verjetnostjo OSA brez pridruženih pomembnih komorbidnosti, pri kompleksnejših primerih pa je potrebna PSG.

Ključne besede: obstruktivna spalna apneja, presejalni vprašalniki, dnevna zaspanost, poligrafija, polisomnografija

UVOD

Motnje dihanja v spanju, med katerimi prevladuje obstruktivna spalna apneja (OSA), prizadenejo približno 30 % moških in 20 % žensk srednjih let, prevalenca pa izrazito narašča s starostjo in telesno maso (1, 2). Za OSA so značilne ponavljajoče se zapore zgornjih dihalnih poti med spanjem, ki povzročajo intermitentno hipoksemijo, fragmentacijo spanja, aktivacijo simpatičnega živčevja, presnovne motnje ter povečano tveganje za srčnožilne in nevrološke bolezni, prometne nesreče, slabšo kakovost življenja in večjo umrljivost. Pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi je prevalenca OSA 40–80 %, vendar ostaja neprepoznana pri kar 80 % (2).

Zgodnje odkrivanje in zdravljenje OSA lahko pomembno zmanjša posledice bolezni, zato ostaja ključno vprašanje, katere skupine prebivalstva je smiselno sistematično presejati in katera presejalna orodja uporabiti. Raziskave kažejo, da presejanje splošne asimptomatske populacije ni učinkovito, večji izplen pa ima ciljno presejanje simptomatskih oseb in rizičnih skupin, kot so bolniki s srčnožilnimi ali nevrološkimi boleznimi, osebe z debelostjo in poklicni vozniki (1).

Polisomnografija (PSG) ostaja zlati standard diagnostike OSA, pri bolnikih z visoko verjetnostjo bolezni brez pomembnih pridruženih obolenj pa zadostuje že poligrafija (PG) na domu. Zaradi zahtevnosti teh preiskav imajo presejalni vprašalniki pomembno vlogo pri prepoznavanju posameznikov, ki potrebujejo nadaljnjo diagnostiko (1). V nadaljevanju predstavljamo najpogostejše uporabljene vprašalnike in njihovo uporabnost pri tarčnem presejanju posameznih rizičnih skupin.

PRESEJALNI VPRAŠALNIKI

STOP-Bang

Vprašalnik STOP-Bang je bil razvit za predoperativno presejanje OSA, danes pa je najpogostejše uporabljeno presejalno orodje za OSA v različnih kliničnih okoljih (3). Vključuje osem vprašanj, ki zajemajo: smrčanje, utrujenost, opažene apneje, hipertenzijo, indeks telesne mase (ITM), starost, obseg vratu in moški spol. Rezultat 3–4 točke pomeni zmerno, ≥ 5 točk pa visoko tveganje za OSA. Vprašalnik je validiran tudi v slovenskem jeziku ter izkazuje visoko občutljivost, vendar nižjo specifičnost (Tabela 1) (1, 4, 5). Pozitiven rezultat bolezni še ne potrjuje, omogoča pa prepoznavanje bolnikov, ki

potrebujejo objektivno diagnostiko, zato je STOP-Bang orodje prve izbire za presejanje OSA.

NoSAS

Vprašalnik NoSAS (angl. *Neck, Obesity, Snoring, Age, Sex*) je preprost in temelji predvsem na objektivnih dejavnikih tveganja: obsegu vratu, ITM, smrčanju, starosti in moškem spolu. Rezultat ≥ 8 točk pomeni visoko tveganje za OSA. Metaanalize kažejo dobro občutljivost predvsem za hudo OSA (Tabela 1), zato je uporaben za hitro opredelitev bolnikov z večjim tveganjem (6).

Berlinski vprašalnik

Berlinski vprašalnik vsebuje deset vprašanj, razdeljenih v tri področja: smrčanje, dnevna zaspanost/utrujenost ter prisotnost arterijske hipertenzije ali debelosti. Bolnik je opredeljen kot visoko rizičen, kadar izpolnjuje kriterije v vsaj dveh od treh kategorij (3). Vprašalnik v slovenskem jeziku še ni validiran. Diagnostična uspešnost je precej visoka (Tabela 1), vendar STOP-Bang praviloma dosega večjo občutljivost in je primernejši za presejanje (1, 3, 4).

Epworthska lestvica zaspanosti

Epworthska lestvica zaspanosti (ESS) ocenjuje subjektivno dnevno zaspanost in ni bila razvita za odkrivanje OSA. Validirana je v slovenskem jeziku. Bolnik oceni verjetnost, da bi zaspal v osmih vsakodnevnih situacijah; rezultat nad deset točk kaže na prekomerno dnevno zaspanost (3). Ker številni bolniki z OSA niso pretirano zaspani, po drugi strani pa se zaspanost pojavlja tudi pri drugih boleznih, ima ESS nizko občutljivost za odkrivanje OSA (Tabela 1) (3, 4). Zato ni primerna kot samostojno presejalno orodje, temveč predvsem za oceno dnevne zaspanosti in tveganja za prometne nesreče. V praksi jo uporabljamo kot dopolnilo drugim vprašalnikom, npr. STOP- Bang.

K. PAVŠIČ – TARČNO PRESEJANJE SKRITIH OBLIK SPALNE APNEJE

Tabela 1: Primerjava najpogostejše uporabljenih presejalnih vprašalnikov za odkrivanje obstruktivne spalne apneje (OSA).

Vprašalnik	Kaj ocenjuje	Mejna vrednost	Občutljivost/ specifičnost	Prednosti	Slabosti
STOP-Bang	Simptomi + objektivni dejavniki tveganja	≥ 3 zmerno tveganje, 5 ≥ visoko tveganje	Blaga OSA 87–92 %/39–44 %. Zmerna OSA 93–97 %/19–34 %. Huda OSA 94–98 %/15–25 %	Zelo občutljiv, primeren za presejanje, validiran v slovenščini	Veliko lažno pozitivnih rezultatov
NoSAS	Predvsem objektivni dejavniki tveganja	≥ 8	Blaga OSA 71 %/66 %. Zmerna OSA 73 %/62 %. Huda OSA 82 %/50 %.	Kratek, enostaven, objektivni	Nekoliko manj občutljiv, ni validiran v slovenščini
Berlinski vprašalnik	Smrčanje, zaspanost, hipertenzija / debelost	pozitivni ≥ 2 kategoriji	Blaga OSA 76–80 %/48–59 %. Zmerna OSA 77–84 % / 30–44 %. Huda OSA 84–89 %/33–38 %	Manj lažno pozitivnih rezultatov kot pri STOP-Bang	Daljši, ni validiran v slovenščini
ESS	Dnevna zaspanost	> 10 blaga zaspanost, > 15 huda zaspanost	Vsaj blaga OSA 48–58 %/60–73 %	Ocena tveganja zaspanosti za volanom, validiran v slovenščini	Ni primeren kot samostojni presejalni test za OSA

OBJEKTIVNA DIAGNOSTIČNA POTRDITEV OSA

Ko na podlagi klinične slike in presejalnih vprašalnikov postavimo sum na OSA, ga moramo objektivno potrditi s PG ali PSG. PG meri predvsem kardiorespiratorne parametre, PSG pa vključuje tudi elektroencefalografijo in omogoča določanje faz spanja. PG po navadi stopnjo OSA podceni, zato je primerna kot prva diagnostična metoda pri bolnikih z visokim predtestnim tveganjem za OSA brez pomembnih srčnih, nevroloških ali drugih kompleksnih komorbidnosti. PSG uporabimo a) če PG OSA ne potrdi kljub visokemu kliničnemu sumu; b) pri pomembnih ali kompleksnih pridruženih obolenjih, pri katerih lahko pričakujemo centralne motnje dihanja, hipoventilacijo ali pomembno moteno oziroma pomanjkljivo spanje (npr. hudo srčno popuščanje, nevrološke,

živčnomišične bolezni, pomembne pljučne bolezni, nespečnost); ali c) kadar je sum na OSA manjši oziroma obstaja sum na druge pridružene motnje spanja (1, 2, 7–9).

TARČNO PRESEJANJE OSA PRI RIZIČNIH SKUPINAH

Bolniki s srčnožilnimi boleznimi

OSA je pomemben spremenljiv dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni (2, 7). Presejanje na OSA se priporoča predvsem pri bolnikih z rezistentno ali slabo urejeno arterijsko hipertenzijo, pljučno hipertenzijo ter vztrajajočo atrijsko fibrilacijo kljub kardioverziji ali ablaciji. Posebej ogroženi so bolniki z atrijsko fibrilacijo, pri katerih prevalenca OSA presega 60 %. Standardni vprašalniki imajo v tej populaciji omejeno diagnostično vrednost, zato številni avtorji priporočajo rutinsko presejanje z objektivno diagnostično metodo (PG pri enostavnih bolnikih oz. PSG pri klinično pomembnem srčnem popuščanju oz. kompleksnih pridruženih obolenjih) (7).

Nevrološki bolniki

OSA pomembno vpliva tudi na potek številnih nevroloških bolezni. Pri bolnikih z možgansko kapjo je prevalenca OSA 50–60 % in povečuje tveganje za slabši funkcionalni izid ter ponovno kap (8). Standardni vprašalniki pri teh bolnikih pogosto odpovedo, zato vse več avtorjev zagovarja rutinsko objektivno testiranje.

Pri živčnomišičnih boleznih se poleg OSA pogosto pojavlja tudi nočna hipoventilacija. Standardni vprašalniki so tudi tu nezanesljivi, zato je potrebna ocena simptomov, pljučne funkcije in objektivna diagnostika, po možnosti z meritvijo nočnega pCO_2 (9).

Pri bolnikih z epilepsijo je OSA pogostejša kot v splošni populaciji in lahko poslabša nadzor epileptičnih napadov. Zdravljenje OSA je povezano z boljšo urejenostjo epilepsije, zato je pri bolnikih z na zdravila odporno obliko epilepsije upravičen nizek prag za objektivno diagnostiko (10).

Pri nevroloških bolnikih je zaradi pogostejših kompleksnih motenj dihanja in pridruženih motenj spanja pogostejše večinoma indicirana PSG, pri klinično nezapletenih bolnikih po možganski kapi z visokim sumom na OSA pa lahko kot začetna diagnostična metoda zadošča PG.

Debelost in presnovni sindrom

Debelost ostaja najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj OSA. Tveganje dodatno povečujejo drugi znaki metabolnega sindroma. Pri teh bolnikih je smiselna uporaba vprašalnika STOP-Bang, dopolnjena z ESS za oceno dnevne zaspanosti (1, 3). Posebno pozornost zahtevajo bolniki z ESS ≥ 15 , saj imajo izrazito povečano tveganje za prometne nesreče.

Poklicni vozniki

Poklicni vozniki predstavljajo pomembno skupino za presejanje OSA, saj je prevalenca bolezni pri njih višja kot v splošni populaciji (do 80 %) (11), prekomerna dnevna zaspanost pa povečuje tveganje za prometne nesreče. V naših ambulantah medicine dela, prometa in športa se uporablja vprašalnik EUROSAS, ki ga je leta 2013 razvil Evropski odbor za voziška dovoljenja (12). Obsega enajst vprašanj o demografskih značilnostih, ITM, simptomih OSA, zaspanosti med vožnjo, arterijski hipertenziji in lestvico ESS. Rezultat ≥ 10 točk ocenjuje povečano tveganje. Validacijske študije so pokazale omejeno uporabnost zaradi nizke občutljivosti (67 %), specifičnosti (33 %) in negativne napovedne vrednosti (5 %) (12). K temu prispeva velik delež subjektivnih vprašanj, saj vozniki zaradi strahu pred omejitvijo voziškega dovoljenja pogosto prikrivajo simptome. Vse bolj se zato pri poklicnih voznikih uveljavlja pristop, ki temelji na prepoznavi objektivnih dejavnikov tveganja ob nizkem pragu za objektivno testiranje: pri visokem sumu na OSA brez pomembnih pridruženih obolenj je primerna PG, pri kompleksnih pridruženih obolenjih ali sumu na druge motnje spanja pa PSG. STOP-Bang se je v nekaterih raziskavah zaradi večje objektivnosti tako izkazal kot primernejše presejalno orodje (13). Lestvica ESS ostaja kljub temu pomembna za oceno dnevne zaspanosti, saj je pri vrednosti ESS ≥ 15 skladno z zakonodajo vožnja kontraindicirana do uvedbe učinkovitega zdravljenja.

Ženske

OSA je pri ženskah pogosto premalo prepoznana, saj se klinična slika razlikuje od klasičnega moškega fenotipa. Namesto izrazitega smrčanja in opaženih apnej prevladujejo nespečnost, utrujenost, jutranji glavoboli, motnje razpoloženja in nespecifične dnevne težave. Poleg tega je OSA pri ženskah pogostejše omejena na REM

K. PAVŠIČ – TARČNO PRESEJANJE SKRITIH OBLIK SPALNE APNEJE

-spanje, zato jo lahko PG podceni. Standardni vprašalniki imajo pri ženskah nižjo občutljivost, zato nekateri avtorji priporočajo uporabo nižjih mejnih vrednosti (npr. STOP-Bang ≥ 2 ali NoSAS ≥ 6) (14).

Posebno skupino predstavljajo nosečnice, pri katerih fiziološke spremembe povečajo tveganje za OSA, sama OSA pa poveča tveganje za zaplete v nosečnosti in ob porodu. Ker standardni vprašalniki niso dovolj natančni, je priporočljiva skrbna klinična ocena in nizek prag za objektivno diagnostiko pri nosečnicah z debelostjo, smrčanjem ali pridruženimi srčnožilnimi dejavniki tveganja (15).

ZAKLJUČEK

Tarčno presejanje OSA zahteva individualiziran pristop. Presejalni vprašalniki so uporabni predvsem za začetno oceno tveganja, pri čemer zaradi visoke občutljivosti in enostavnosti v klinični praksi najpogosteje uporabljamo vprašalnik STOP-Bang. Diagnostična vrednost vprašalnikov je omejena pri bolnikih z neznčilno klinično sliko ali kompleksnimi pridruženimi boleznimi, kot so bolniki s srčnožilnimi in nevrološkimi boleznimi, ženske in nosečnice ter poklicni vozniki. Pri teh skupinah je potreben visok klinični sum in nizek prag za napotitev na objektivno diagnostiko OSA. Pri izbiri objektivne diagnostične metode je ključno upoštevanje kliničnega konteksta: PG je primerna pri visokem sumu na nezapleteno OSA, PSG pa pri kompleksnih bolnikih, sumu na druge motnje spanja ter ob neskladju med kliničnim sumom in izvidom PG.

LITERATURA

1. Feltner C, Wallace IF, Aymes S, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2022; 328 (19): 1951–71.
2. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021; 144 (3): e56–67.
3. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. Sleep Med Rev. 2017; 36: 57–70.
4. Li X, Zha L, Zhou L, Xu Y, et al. Diagnostic utility of obstructive sleep apnea screening questionnaires: a comprehensive meta-analysis. Sleep Breath. 2024; 29 (1): 14.

5. Pangerc A, Petek Šter M, Dolenc Grošelj L. Translation and validation of the STOP-Bang questionnaire into Slovene. *Eur J Med Res*. 2021; 26 (1): 32.
6. Mukminin MA, Chuang LP, Chen PY, et al. Diagnostic accuracy of the neck circumference, obesity, snoring, age, and sex score in screening obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2026; 86: 102254.
7. Sousa S, Drummond M, Bugalho A. Prevalence and Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2025; 14 (16): 5708.
8. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur J Neurol*. 2020; 27 (7): 1117–36.
9. Saulnier L, Prigent H, Hartley S, et al. Sleep disordered breathing assessment in patient with slowly progressive neuromuscular disease. *Sleep Med*. 2024; 114: 229–36.
10. Sethi NK. The Relationship Between Epilepsy, Obstructive Sleep Apnea, and Treatment Outcome. *Sleep Med Clin*. 2022; 17 (4): 639–45.
11. Gurubhagavatula I, Sullivan S, Meoli A, et al. Management of Obstructive Sleep Apnea in Commercial Motor Vehicle Operators: Recommendations of the AASM Sleep and Transportation Safety Awareness Task Force. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13 (5): 745–58.
12. Celik Y, Arbatli S, Balcan B, et al. Validation of the European Obstructive Sleep Apnea Screening (EUROSAS) in Professional Male Drivers. *J Clin Med*. 2024; 13 (19): 5976.
13. Chen L, Pivetta B, Nagappa M, et al. Validation of the STOP-Bang questionnaire for screening of obstructive sleep apnea in the general population and commercial drivers: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2021; 25 (4): 1741–51.
14. Bauters FA, Loof S, Hertegonne KB, et al. Sex-specific sleep apnea screening questionnaires: closing the performance gap in women. *Sleep Med*. 2020; 67: 91–8.
15. Amra B, Mansouri M, Soltaninejad F, et al. Screening Tools for Obstructive Sleep Apnea in Pregnant Women: An Extended and Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2024; 15: 31.

V SREDIŠČU NI AHI, AMPAK ČLOVEK: KDAJ DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE NISTA V KORIST BOLNIKA?

Kristina Zihelr

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Prepoznavanje motenj dihanja v spanju se v zadnjih desetletjih močno povečuje. Naraščanje števila diagnoz pa ne pomeni nujno boljše oskrbe, saj številni posamezniki od obravnave nimajo koristi. Ključni izziv sodobne medicine spanja je preprečevanje prekomernega diagnosticiranja in posledičnega prekomernega zdravljenja, kar obravnava koncept kvartarne preventive. Osrednje diagnostično merilo, apneja-hipopneja indeks, je metodološko pomanjkljivo in arbitrarno opredeljeno. Meri le število dihalnih dogodkov na uro spanja, ne odraža pa njihovega trajanja, globine nočne hipoksemije, razdrobljenosti spanja niti bolnikovih dejanskih težav. Sodobni pristopi zato poudarjajo večkomponentno ocenjevanje, ki vključuje simptome in pridružene bolezni. Prispevek opisuje okoliščine, v katerih diagnostika ni v korist bolnika: presejanje oseb brez težav, naključne najdbe potrošniških naprav, preiskave, katerih izvid ne bo spremenil obravnave, in preiskave ob nestabilnem zdravstvenem stanju. Diagnoza prinaša tudi breme oznake bolezni. Pri bolnikih s koronarno ali možganskožilno boleznijo brez dnevne zaspanosti uporaba CPAP aparata ne zmanjšuje srčnožilnih dogodkov, medtem ko prinaša neželene učinke in vsakodnevno obremenitev. Kvartarna preventiva spodbuja klinično razmišljanje, utemeljeno na načelu *primum non nocere*: pred vsakim ukrepom je treba skupaj z bolnikom pretehtati, kaj bo z obravnavo pridobil in kaj izgubil.

Ključne besede: kvartarna preventiva, prekomerno diagnosticiranje, medikalizacija, deljeno odločanje, kakovost življenja

UVOD

Prepoznavanje motenj dihanja v spanju je v zadnjih dveh desetletjih doživelo izjemen razmah. Med populacijo srednjih let ima 49,7 % moških in 23,4 % žensk apneja-hipopneja indeks (AHI) 15 na uro ali več (1). Presejanje z vprašalniki in prenosnimi napravami je močno povečalo število napotitev in diagnoz. Če bi vse te osebe obravnavali kot bolnike, bi presegli zmogljivosti še tako bogatega zdravstvenega sistema, večina med njimi pa od obravnave ne bi imela koristi. Naraščanje števila diagnoz zato samo po sebi ni merilo kakovosti dela. Vprašanje, ki si ga v ambulantni pogosto ne postavimo, se ne glasi, ali ima bolnik apnejo v spanju, temveč ali bo ta človek zaradi naše obravnave bolje živel, imel manj zdravstvenih zapletov in ali bomo z zdravljenjem vplivali na njegovo dolgoživost.

KVARTARNA PREVENTIVA

Kvartarna preventiva je bila prvotno opredeljena kot dejavnost, s katero prepoznamo posameznike, izpostavljene tveganju prekomerne medikalizacije, jih zaščitimo pred novimi medicinskimi posegi ter jim predlagamo etično sprejemljive postopke. Koncept temelji na štirikvadrantnem relacijskem modelu, ki izhaja iz razlikovanja med subjektivnim doživljanjem slabega počutja (angl. *illness*) in objektivno prisotnostjo bolezni (angl. *disease*) (2). Martins in sodelavci so opozorili, da zdravnik pogosto ne more vedeti, ali je bolezen res prisotna, zato so predlagali preprostejšo opredelitev: kvartarna preventiva pomeni ukrepanje, s katerim posameznika zaščitimo pred medicinskimi posegi, pri katerih je škoda verjetnejša od koristi (3). Gre za sistematizacijo načela *primum non nocere* v sodobni medicini. Za somnologijo je takšna opredelitev izjemno pomembna: motnje dihanja v spanju so zelo pogoste, razmeroma enostavno merljive in tehnično opredeljive, kar je kombinacija dejavnikov, ki hitro vodi v prekomerno diagnosticiranje in posledično prekomerno zdravljenje.

KAJ AHI POVE IN ČESA NE

AHI je bil sprva definiran za potrebe raziskav in ni bil namenjen kot edino merilo bolezni pri posameznem bolniku (4). Mejne vrednosti za opredelitev resnosti obstruktivne apneje v spanju (OSA) – 5, 15 in 30 dogodkov na uro – so bile določene arbitrarno in ne na podlagi praga, pri katerem bi se dokazano pojavila klinična škoda (4, 5).

Na izmerjeno vrednost vpliva veliko tehničnih dejavnikov. Spremembe definicij Ameriške akademije za spalno medicino (AASM) so skozi desetletja precej vplivale na diagnosticiranje OSA; uporaba triodstotnega namesto štiriodstotnega merila za desaturacijo lahko vrednost pri istem posamezniku tudi podvoji (4). Pri respiratorni poligrafiji na domu indeks respiratornih dogodkov (REI) pogosto podceni AHI, saj naprava ne snema možganske aktivnosti in namesto časa spanja uporablja celoten čas snemanja, hkrati pa ne zabeleži hipopnej, vezanih na mikroprebujanja. AHI lahko niha tudi med nočmi ter je odvisen od lege telesa in deleža REM spanja (4).

Še pomembneje pa je, da AHI meri zgolj število dogodkov na uro. Ne pove ničesar o njihovem trajanju, o globini desaturacij, o razdrobljenosti spanja niti o bolnikovih težavah (4, 5). Dva posameznika z enakim AHI, na primer 40 dogodkov na uro, imata lahko povsem različni klinični sliki: prvi ima izrazito dnevno zaspanost in zaspi med vožnjo, drugi nima simptomov in je bil napoten le zaradi smrčanja, ki moti partnerja (4). Baveno klasifikacija zato resnost OSA opredeljuje na dveh oseh, na podlagi simptomov in pridruženih bolezni, in se je pri usmerjanju odločitev o zdravljenju izkazala za uporabnejšo od AHI (6).

KDAJ DIAGNOSTIKA NI V KORIST BOLNIKA

Presejanje oseb brez težav

Ameriška delovna skupina za preventivno medicino (USPSTF) je leta 2022 ponovno ugotovila, da dokazi ne zadoščajo za oceno razmerja med koristmi in tveganji presejanja odraslih brez simptomov. To ni priporočilo proti zdravljenju ljudi s težavami, temveč opozorilo, da aktivno iskanje bolezni pri asimptomatskih posameznikih nima dokazanih koristi (7).

Naključne najdbe potrošniških naprav

Pametne ure in prstani vse pogostejše javljajo sum na apnejo med spanjem, zato se v ambulate obrača vse več zaskrbljenih posameznikov, ki so sicer povsem brez težav. Nekritična napotitev na respiratorno poligrafijo lahko zgolj na podlagi izmerjenega AHI zdravi osebi nadene oznako bolnika.

Diagnostična preiskava, ki ne bo spremenila obravnave

Pri zelo starih ali krhkih bolnikih, pri osebah z napredovalo in neozdravljivo osnovno boleznijo ali pri tistih, ki zdravljenja že vnaprej kategorično ne želijo, izvid preiskave ne bo vplival na nadaljnje ukrepanje. Diagnostika v takšnih primerih bolniku ne prinaša nikakršne koristi, temveč zgolj podaljšuje čakalne dobe, povečuje stroške ter bolniku in bližnjim povzroča nepotreben stres in logistične obremenitve.

Diagnostična preiskava ob nestabilnem osnovnem stanju

Vzorec dihanja med spanjem je lahko prehodno spremenjen ob akutnih zdravstvenih stanjih ali jemanju določenih zdravil. To na primer vključuje dekompenzirano srčno popuščanje, obdobja jemanja opioidov ali benzodiazepinov ter akutne okužbe dihal s prehodno dihalno odpovedjo. Izvedba diagnostične preiskave v takem, nestabilnem obdobju lahko vodi v napačno diagnozo spalne apneje in lažno povišanje AHI. Lani objavljena priporočila AASM pri hospitaliziranih bolnikih s sumom na OSA priporočajo izvedbo diagnostike po odpustu ali po stabilizaciji akutne bolezni (8).

Breme oznake bolezni

Diagnoza pomembno vpliva na bolnikovo življenje zunaj zdravstvenega sistema. Direktiva Evropske unije 2014/85/EU omejuje vožnjo pri bolnikih z zmerno ali hudo apnejo in dnevno zaspanostjo, dokler zdravljenje ni učinkovito, kar je posebej občutljivo pri poklicnih voznikih, strojevodjih in pilotih (9). Vpliva lahko tudi na pogoje zavarovanj, spremeni bolnikovo samopodobo in partnerski odnos, pri nekaterih pa sproži tesnobo ob uspavanju ali nespečnost, ki je pred obiskom zdravnika niso imeli.

KDAJ ZDRAVLJENJE NI V KORIST BOLNIKA

Preden predpišemo doživljenjsko in obremenjujoče zdravljenje, moramo razumeti, kateri dejavniki dejansko določajo srčnožilno ogroženost. Dolgo je veljalo, da je osrednji napovedovalec AHI, vendar podatki velikih kohort tega ne potrjujejo. V klinični kohorti 5358 bolnikov z OSA brez predhodne srčnožilne bolezni sta bila po mediani spremljanja 78 mesecev neodvisna napovedovalca resnih srčnožilnih dogodkov le hipoksično breme in delež časa spanja z nasičenostjo krvi s kisikom pod 90 %, AHI in indeks desaturacij pa

ne (10). Hipoksično breme je sicer nov parameter ocene OSA, ki se šele uveljavlja v klinično prakso in terja dodatno validacijo.

V isti raziskavi simptomatski podtipi, vključno z izrazito zaspanim, s temi dogodki niso bili povezani, v populacijski kohorti Sleep Heart Health Study pa je bil prav zaspani podtip tisti s povečanim tveganjem za srčnožilna obolenja (11). Stroka torej ni enotna niti glede vprašanja, koga apneja v spanju sploh ogroža, kar je močan argument za previdnost pri bolnikih brez težav.

Najbolj nazoren primer tveganja za prekomerno zdravljenje je uvajanje zdravljenja s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (angl. *Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) z izključnim namenom preprečevanja srčnožilnih dogodkov pri bolnikih brez dnevne zaspanosti. Raziskava SAVE je pri 2717 bolnikih z zmerno do hudo OSA in pridruženo koronarno ali možganskožilno boleznijo pokazala, da CPAP po povprečno 3,7 leta spremljanja ni zmanjšal tveganja za ponovne srčnožilne dogodke, čeprav je dihalne dogodke tehnično odpravil; povprečna uporaba je bila 3,3 ure na noč. Zmanjšal pa je smrčanje in zaspanost ter izboljšal razpoloženje in kakovost življenja (12). Raziskava ISAACC je pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu prišla do primerljivega zaključka (13). Izsledki ne pomenijo, da CPAP ni koristen, temveč da je bil cilj zdravljenja pri asimptomatskih bolnikih napačno zastavljen: bolniki z izrazito zaspanostjo so bili izključeni, uporaba CPAP aparata pa prenizka, da bi lahko pričakovali učinek.

Bolniku moramo pošteno predstaviti tudi nasprotne podatke. Metaanaliza z več kot 1,1 milijona posameznikov je pri zdravljenih ugotovila nižjo splošno (razmerje ogroženosti 0,63) in srčnožilno umrljivost (0,45), korist pa je naraščala s številom ur nočne uporabe (14). Raziskavo je financiral proizvajalec PAP naprav, gradient glede na adherenco pa je v opazovalnih podatkih znana pristranskost, saj se redni uporabniki od nerednih razlikujejo tudi drugače; na to so kritiki opozorili (15). Celovita informacija obsega oboje.

Zdravljenje ima tudi svojo ceno v obremenitvi bolnikovega vsakdana. CPAP lahko povzroči nelagodje ob nošenju maske, suhost sluznic, kožne izpuščaje, aerofagijo, klavstrofobijo, nespečnost in motenje partnerjevega spanca, zahteva pa čiščenje, vzdrževanje in redne kontrole. Spalne opornice lahko spremenijo ugriz, kirurški posegi pa nosijo tveganja, ki jih je pri asimptomatskem človeku težko upravičiti.

ORODJA KVARTARNE PREVENTIVE V VSAKDANJI PRAKSI

Kvartarna preventiva ni izoliran postopek, temveč način kliničnega razmišljanja, ki ga vgradimo v vsakdanjo obravnavo. Pred napotitvijo na preiskavo in pred uvedbo zdravljenja si zastavimo vprašanja, zbrana v Tabeli 1.

Tabela 1: Vprašanja za presojo smiselnosti diagnostike in zdravljenja motenj dihanja v spanju.

Vprašanje	Namen vprašanja
Zakaj je bolnik prišel in kaj ga v resnici moti?	Loči simptomatsko bolezen od naključne najdbe ali skrbi bližnjih.
Kaj bo izvid preiskave spremenil v obravnavi?	Če odgovor ni jasen, preiskava bolniku ne prinese koristi.
Je osnovno stanje stabilno?	Prepreči trajno oznako bolezni ob prehodnem ali ozdravljivem vzroku.
Kateri cilj zdravljenja je pomemben bolniku?	Usmeri obravnavo k izidom, ki jih bolnik sam zazna.
Kakšni sta pričakovana korist in obremenitev zdravljenja?	Omogoča deljeno odločanje in oblikovanje realnih pričakovanj.
Kdaj bomo uspešnost ovrednotili in kdaj zdravljenje opustili?	Prepreči nadaljevanje zdravljenja, ki bolniku ne koristi.
Kakšne so posledice diagnoze zunaj zdravstva?	Upošteva vpliv na voziško dovoljenje, poklic in zavarovanje.

Ključno je opredeliti bolniku pomembne cilje zdravljenja: manj dnevne zaspanosti, boljše zbranost pri delu, manj nočnega uriniranja ali mirnejše spanje partnerja. Te cilje zapišemo v izvid in jih ob kontrolah ovrednotimo. Če bolnik naprave ne uporablja in od nje nima koristi, je opustitev zdravljenja strokovno pravilna odločitev in ne neuspeh obravnave.

Deljeno odločanje zahteva, da bolniku pošteno predstavimo tudi vrzeli v našem znanju. Namesto trditve, da spalna apneja povzroča srčni infarkt, mu razložimo, da bo zdravljenje zelo verjetno zmanjšalo zaspanost in izboljšalo kakovost življenja, glede preprečevanja srčnožilnih dogodkov pa dokazi niso enotni. Celovito informiran bolnik se lažje odloči in bolje sodeluje.

ZAKLJUČKI

Motnje dihanja v spanju so pri delu bolnikov še vedno premalo prepoznane, hkrati pa je tveganje za prekomerno diagnosticiranje in medikalizacijo na tem področju visoko. Obe trditvi sta resnični in se ne izključujeta. AHI je uporabno, a nepopolno in enodimenzionalno merilo, ki samo po sebi ne definira bolnikovega stanja in ne more biti edina utemeljitev za uvedbo doživljenjskega zdravljenja. Kwartarna preventiva nas spodbuja, da pred vsako preiskavo in pred predpisom zdravljenja odgovorimo na enostavno vprašanje: kaj bo ta konkretni človek s tem pridobil in kaj bo izgubil. Kadar odgovor ni v korist bolnika, je opustitev ukrepanja strokovno pravilna in etična odločitev. Nepotrebna diagnostika in zdravljenje ne obremeni le posameznika. Vsaka preiskava pri človeku brez težav pomeni, da nekdo s težavami čaka dlje, kar se odraža v večji obolevnosti ter posrednem in neposrednem ekonomskem bremenu.

LITERATURA

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 310–8.
2. Jamoulle M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Health Policy Manag*. 2015; 4: 61–4.
3. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, et al. Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur J Gen Pract*. 2018; 24: 106–11.
4. Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, et al. On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: a historical review and critical appraisal. *J Sleep Res*. 2020; 29: e13066.
5. Malhotra A, Ayappa I, Ayas N, et al. Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*. 2021; 44: zsab030.
6. Randerath WJ, Herkenrath S, Treml M, et al. Evaluation of a multicomponent grading system for obstructive sleep apnoea: the Baveno classification. *ERJ Open Res*. 2021; 7: 00928–2020.
7. US Preventive Services Task Force. Screening for obstructive sleep apnea in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022; 328: 1945–50.
8. Mehra R, Auckley DH, Johnson KG, et al. Evaluation and management of obstructive sleep apnea in adults hospitalized for medical care: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2025; 21: 2193–203.
9. Bonsignore MR, Randerath W, Riha R, et al. New rules on driver licensing for patients with obstructive sleep apnea: European Union Directive 2014/85/EU. *J Sleep Res*. 2016; 25: 3–4.
10. Trzepizur W, Blanchard M, Ganem T, et al. Sleep apnea-specific hypoxic burden, symptom subtypes, and risk of cardiovascular events and all-cause mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205: 108–17.

11. Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, et al. Symptom subtypes of obstructive sleep apnea predict incidence of cardiovascular outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: 493–506.
12. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016; 375: 919–31.
13. Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 359–67.
14. Benjafield AV, Pepin JL, Cistulli PA, et al. Positive airway pressure therapy and all-cause and cardiovascular mortality in people with obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and confounder-adjusted, non-randomised controlled studies. *Lancet Respir Med*. 2025; 13: 403–13.
15. Phillips CL, Marshall NS, Patel SR, et al. Is there good evidence of mortality benefits from positive airway pressure? *Lancet Respir Med*. 2025; 13: e49.

RACIONALNA RABA ANTIBIOTIKOV PRI AKUTNIH OKUŽBAH SPODNJIH DIHAL: POGLED PULMOLOGA

Katarina Osolnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Racionalna raba antibiotikov pri akutnih okužbah spodnjih dihal zahteva pravočasno prepoznavanje bolnikov, pri katerih pričakovani klinični ali radiološki odgovor na zdravljenje ni dosežen. Prispevek obravnava pulmološki pristop k neregredirajoči pljučnici in poudarja pomen zgodnje diferencialne diagnostike infekcijskih in neinfekcijskih vzrokov pljučnih infiltratov. Neuspeh zdravljenja se lahko kaže kot napredujoča pljučnica s kliničnim poslabšanjem, vztrajanje simptomov brez dosežene klinične stabilnosti ali odsotnost pričakovanega radiološkega regresa. Pri takih bolnikih je potrebna ponovna presoja dejavnikov gostitelja, možnih odpornih ali neobičajnih povzročiteljev ter zapletov, hkrati pa je treba aktivno iskati neinfekcijske vzroke, kot so malignomi, alveolarna hemoragija, organizirajoča pljučnica, intersticijske pljučne bolezni, srčno popuščanje, vaskulitisi in pljučna embolija. Pomembno vlogo imajo računalniška tomografija pljuč, bronhoskopija in ustrezno mikrobiološko vzorčenje. Po 48–72 urah antibiotičnega zdravljenja je potrebna ponovna klinična presoja, pri čemer je treba upoštevati, da radiološki infiltrati pogosto zaostajajo za kliničnim izboljšanjem. Antibiotičnega zdravljenja ni smiselno širiti ali menjati zgolj zaradi vztrajanja radioloških sprememb, kadar klinični potek in dodatne preiskave ne podpirajo infekcijske etiologije. Pravočasna pulmološka diagnostika tako pomembno prispeva k zmanjšanju nepotrebne izpostavljenosti antibiotikom in k varnejši obravnavi bolnikov.

Ključne besede: pljučnica; diferencialna diagnoza; dodatni diagnostični ukrepi

UVOD

S stališča pulmologa se načela racionalne rabe antibiotikov ne razlikujejo bistveno od infektoloških. Obravnava bolnikov z okužbami pljuč pa vključuje področja, pri katerih je ob upoštevanju infektoloških priporočil potrebno tudi pravočasno pulmološko diagnostično ukrepanje. Časovna dimenzija teh ukrepov je pomembna, saj lahko prepreči neustrezno dolgo zdravljenje in zaporedno uporabo različnih antibiotikov, ki pogosto ne prineseta pričakovanega uspeha (1–3).

Pri zunajbolnišnični pljučnici je treba odločitev o antibiotičnem zdravljenju povezati z verjetnostjo bakterijske etiologije, težo bolezni, dejavniki tveganja za odporne povzročitelje in kliničnim odzivom na zdravljenje. Sodobna priporočila poudarjajo pomen čim bolj ciljanega antibiotičnega zdravljenja in izogibanja nepotrebnemu podaljševanju zdravljenja (1, 2).

NEREGREDIRAJOČA PLJUČNICA

Neuspeh zdravljenja pljučnice, pridobljene v domačem okolju, se praviloma kaže v treh kliničnih vzorcih: kot napredujoča pljučnica s kliničnim poslabšanjem, ki lahko vodi v šok ali dihalno odpoved; kot vztrajanje simptomov brez dosežene klinične stabilnosti; ali kot neregredirajoča pljučnica brez pričakovanega radiološkega regresa infiltrata (3, 4).

Vzroke neregredirajoče pljučnice lahko razdelimo na infekcijske, neinfekcijske in nepojasnjene. Pri oceni neuspeha zdravljenja je pomembno razlikovati med dejanskim kliničnim neuspehom zdravljenja in počasnejšim radiološkim izginjanjem infiltratov. Radiološke spremembe lahko namreč vztrajajo tudi po kliničnem izboljšanju bolnika (3, 5).

Bolnike, zdravljene doma, je ob ugotovljenem kliničnem neuspehu zdravljenja smiselno napotiti v bolnišnično obravnavo. Potrebno je preveriti možne vzroke neuspeha, odvzeti ustrezne kužnine ter glede na klinično sliko opraviti dodatne preiskave, predvsem računalniško tomografijo (CT) pljuč in po potrebi bronhoskopijo (3).

Na podlagi ugotovitev se antibiotik po potrebi zamenja, zoži ali ukine. Prav ta del obravnave predstavlja pomembno možnost za racionalizacijo antibiotičnega zdravljenja.

Vzroki neuspeha zdravljenja

Pristop je večstopenjski. Med dejavniki gostitelja je treba upoštevati starost, spremljajoče bolezni, težo pljučnice ob sprejemu ter intenzivnost lokalnega in sistemskega vnetnega odziva. Med dejavniki povzročitelja je treba pomisliti na odpornost mikroorganizmov proti antibiotikom ter na neobičajne povzročitelje, pri čemer je izbira mikrobioloških preiskav odvisna od klinične slike in dejavnikov tveganja (1, 3).

Upoštevati je treba tudi zaplete pljučnice, predvsem plevralni izliv ali empiem, pljučni absces ter metastatske okužbe pri bolnikih z bakteriemijo. Zgodnje prepoznavanje kliničnega vzorca neuspeha zdravljenja je ključno za hitro in celostno preverjanje vzrokov (3, 4).

Intenzivno iskanje povzročitelja, po potrebi tudi z invazivnimi postopki, hkrati omogoča zanesljivejše razlikovanje med infekcijskimi in neinfekcijskimi vzroki. Če klinično stanje zahteva empirično razširitev antibiotičnega spektra, ga je po prejemu mikrobioloških izvidov treba ponovno ovrednotiti in, kadar je mogoče, zožiti (1–3).

PLJUČNICA, KI TO NI

Pri vztrajajočih pljučnih infiltratih je nujno preveriti neinfekcijske vzroke. Med pomembnejše sodijo malignomi, alveolarna hemoragija, organizirajoča pljučnica, akutne intersticijske pljučnice, preobčutljivostni pnevmonitis, eozinofilna pljučnica, srčno popuščanje, sistemski vaskulitisi in pljučna embolija (6, 7).

Klinična in radiološka slika številnih neinfekcijskih bolezni lahko posnema pljučnico. Zato odsotnost pričakovanega kliničnega izboljšanja zahteva ponovno diagnostično presojo in ne avtomatične menjave ali širjenja antibiotičnega zdravljenja (3, 6).

Ponovna presoja antibiotičnega zdravljenja

Antibiotiki so namenjeni zdravljenju bakterijskih okužb, kadar je okužba dokazana ali kadar obstaja utemeljen klinični sum nanjo. V prvih 48–72 urah zdravljenja je pomembna ponovna klinična presoja bolnikovega stanja: ali se stanje izboljšuje, ali je indikacija za antibiotik še vedno utemeljena, ali so na voljo mikrobiološki izvidi in kako dolgo je zdravljenje še potrebno (1–3).

Antibiotik se prilagodi mikrobiološkimi izvidi in kliničnemu odzivu. Kadar infekcijska etiologija ni potrjena in klinični potek ne kaže nanjo, zgolj menjava antibiotika ni ustrezen

odgovor na neuspeh zdravljenja. Pri tem je treba upoštevati tudi dejstvo, da radiološki infiltrati pogosto zaostajajo za kliničnim izboljšanjem (3, 5).

Odločitev o spremembi antibiotičnega zdravljenja zato ne sme temeljiti samo na vztrajanju radioloških sprememb. Kadar klinično stanje napreduje ali se ne izboljšuje, so potrebni dodatna radiološka diagnostika, ustrezno mikrobiološko vzorčenje in glede na klinično sliko tudi invazivne diagnostične metode (3).

Pri kadicah in drugih bolnikih s povečanim tveganjem za malignom je po preboleli pljučnici pomembno razmisliti o kontrolnem rentgenskem slikanju prsnih organov, zlasti kadar simptomi ali radiološke spremembe vztrajajo. Britanske smernice priporočajo kontrolno slikanje približno šest tednov po zdravljenju pri bolnikih z vztrajajočimi simptomi ali znaki oziroma pri bolnikih z večjim tveganjem za osnovno maligno bolezen, med drugim pri kadicah in starejših od 50 let (8).

Če regres sprememb ni popoln ali se pljučnica ponavlja, je potrebna dodatna diagnostika, ki lahko vključuje CT in bronhoskopijo.

INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI V DIFERENCIALNI DIAGNOZI

Pomembno diferencialno diagnozo bilateralnih intersticijskih infiltratov predstavljajo intersticijske pljučne bolezni, saj je njihova klinična slika lahko podobna okužbi. Gre za veliko in heterogeno skupino več kot 200 bolezenskih entitet znanega ali neznanega vzroka, z ali brez sistemskih manifestacij, z akutnim ali kroničnim začetkom ter zelo različnim potekom, prognozo in možnostmi zdravljenja (9).

Diagnostika intersticijskih pljučnih bolezni se je v zadnjih letih pomembno izboljšala z napredkom radiološke diagnostike, predvsem z visokoločljivostno računalniško tomografijo (HRCT), ter z bronhoskopskimi in histopatološkimi metodami. Pri izbranih bolnikih ima pomembno mesto tudi transbronhialna pljučna kriobiopsija, ki jo je treba izvajati v ustrezno izkušenih centrih in pri skrbno izbranih bolnikih (9, 10).

Klinični znaki

Pri imunokompetentnem bolniku, pri katerem sta infekcijska in maligna narava sprememb z veliko verjetnostjo izključeni, na intersticijsko pljučno prizadetost opozarjajo predvsem dispneja ob naporu, kašelj, bilateralne zgostitve na rentgenogramu prsnih organov ter inspiratorno pokanje pri avskultaciji pljuč (9).

Bolniki z intersticijskimi pljučnimi boleznimi pogosto navajajo suh kašelj. Kašelj lahko nakazuje tudi sočasno prizadetost dihalnih poti, na primer pri respiratornem bronhiolitisu z intersticijsko pljučno boleznijo, sarkoidozi ali preobčutljivostnem pnevmonitisu (9).

Hemoptize lahko spremljajo sindrom difuzne alveolarne hemoragije v sklopu pljučnega kapilaritisa ali sistemskega vaskulitisa, vendar njihova odsotnost ne izključuje mikroskopske krvavitve. Plevritična bolečina in plevralni izlivi se lahko pojavijo pri sistemskem eritematoznem lupusu. Piskanje je lahko prisotno pri boleznih, ki prizadenejo tudi dihalne poti, na primer pri alergijski bronhopulmonalni aspergilozi, eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom in granulomatozi s poliangiitisom (9).

ZAKLJUČKI

Za hitro postavitev pravilne diagnoze intersticijskih pljučnih infiltratov neinfekcijske etiologije je potrebna natančna anamneza s poudarkom na predhodnih boleznih, zlasti sistemskih boleznih veziva in malignih boleznih, poklicnih izpostavljenostih, družinski in socialni anamnezi, prostočasnih dejavnostih, kajenju in drugih inhalacijskih izpostavljenostih. Natančno je treba pregledati tudi vsa zdravila, vključno z zdravili brez recepta, rastlinskimi pripravki, alternativnimi zdravili in citostatiki (9).

Posebno pozornost zahteva ocena hitrosti napredovanja kašlja, dispneje, vročine in hemoptiz. Pri akutnem nastanku in hitrem napredovanju simptomov je pravočasna diferencialna diagnostika lahko življenjsko pomembna.

Racionalna raba antibiotikov zato ni omejena na pravilno izbiro zdravila in trajanje zdravljenja, temveč vključuje tudi pravočasno prepoznavanje bolnikov, pri katerih pljučni infiltrati niso posledica bakterijske okužbe. Zgodnja vključitev ustreznih pulmoloških diagnostičnih postopkov lahko prepreči nepotrebno podaljševanje ali stopnjevanje antibiotičnega zdravljenja (1–3).

LITERATURA

1. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200 (7). doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.

2. Jones BE, Ramirez JA, Oren E, Soni NJ, Sullivan LR, Restrepo MI, et al. Diagnosis and Management of Community-acquired Pneumonia: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026; 212 (1): 24–44. doi:10.1164/rccm.202507-1692ST.
3. Pova P, Coelho L, Carratala J, Cawcutt K, Cosgrove SE, Ferrer R, et al. How to approach a patient hospitalized for pneumonia who is not responding to treatment? *Intensive Care Med*. 2025; 51 (5): 893–903. doi:10.1007/s00134-025-07903-3.
4. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, age, and gender. *Chest*. 2004; 126 (4): 1186–92.
5. Bruns AHW, Oosterheert JJ, Prokop M, Lammers JWJ, Hak E, Hoepelman AIM. Patterns of resolution of chest radiograph abnormalities in adults hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (8): 983–91.
6. Wielandner A, Agarwal P, Toelly A, Bardach C. Noninfectious differential diagnoses of pneumonia. *Radiologe*. 2017; 57 (1): 35–42.
7. Miyashita N. Imaging of community-acquired pneumonia: roles of imaging examinations, imaging diagnosis of specific pathogens and discrimination from noninfectious diseases. *Respir Investig*. 2015; 53 (1): 17–27.
8. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64 Suppl 3.
9. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205 (9).
10. Korevaar DA, Colella S, Fally M, Camuset J, Colby TV, Hagmeyer L, et al. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2022; 60 (5): 2200425.

RACIONALNA RABA ANTIBIOTIKOV PRI AKUTNIH OKUŽBAH SPODNJIH DIHAL: POGLED INFEKTOLOGA

Barbara Bitežnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Akutne okužbe spodnjih dihal (akutni bronhitis, poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni zaradi okužbe in pljučnica) so pogost razlog za obisk zdravnika in neustrezen predpis antibiotikov. Prevladujoča virusna etiologija teh okužb zahteva skrbno presojo pred predpisom izkustvenega antibiotika. Pri akutnem bronhitisu antibiotiki praviloma niso indicirani, pri akutnem poslabšanju kronične obstruktivne pljučne bolezni jih predpišemo le pri ustreznih kriterijih po Anthonisenu (tip I ali tip II z gnojnim izmečkom) ali pri potrebi po mehanski ventilaciji, pri zunajbolnišnični pljučnici pa predstavljajo temelj zdravljenja. Pri slednji izbiri antibiotika določajo predvsem resnost bolezni, pridružena obolenja, epidemiološke okoliščine, predhodni mikrobiološki izvidi in tveganje za okužbo z odpornimi bakterijami. Pri blagi obliki bolezni večinoma predpišemo antibiotike z ozkim protimikrobnim spektrom delovanja (npr. amoksicilin), za hujše oblike bolezni pa je priporočen betalaktamski antibiotik širokega spektra z makrolidom ali brez njega (odvisno od teže bolezni) ali monoterapija z respiratornim kinolonom. Mikrobiološke preiskave pri blažji obliki praviloma niso potrebne, pri zmerno hudi in hudi pljučnici pa omogočajo etiološko opredelitev ter prilagoditev izkustvenega antibiotičnega zdravljenja. Pomembni elementi racionalne rabe antibiotikov so tudi izbira peroralnega zdravljenja, kadar je to mogoče, zgodnji prehod s parenteralnega na peroralno zdravljenje, zoženje protimikrobnega spektra glede na mikrobiološke izvide ter najkrajše učinkovito trajanje zdravljenja. Pri odločanju o trajanju zdravljenja je poleg resnosti bolezni pomembno predvsem doseganje klinično stabilnega stanja. Racionalna raba antibiotikov tako pomeni pravočasno in učinkovito zdravljenje bakterijske okužbe ob hkratnem zmanjševanju nepotrebne izpostavljenosti antibiotikom.

B. BITEŽNIK – RACIONALNA RABA ANTIBIOTIKOV

Ključne besede: akutni bronhitis, poslabšanje kronične obstruktivne bolezni zaradi okužbe, zunajbolnišnična pljučnica, odpornost bakterij proti antibiotikom

UVOD

Akutne okužbe spodnjih dihal sodijo med najpogostejše infekcijske bolezni in so pomemben razlog za predpisovanje antibiotikov, čeprav ti niso vedno potrebni (1).

Pri bolniku z akutnimi simptomi okužbe spodnjih dihal je treba najprej opredeliti klinični sindrom in predvsem presoditi, ali gre za pljučnico (2). Akutni bronhitis, akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni (AE KOPB) in zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) se lahko kažejo s podobnimi simptomi, vendar se indikacije za antibiotično zdravljenje pomembno razlikujejo (3).

Racionalna raba antibiotikov se zato začne s pravilno diagnozo in oceno, ali gre za okužbo, pri kateri bo zdravljenje koristilo. Izbira zdravila, njegovega spektra in poti uporabe mora upoštevati resnost bolezni, verjetne povzročitelje in značilnosti bolnika. Začetno odločitev je treba ob kliničnem poteku in razpoložljivih mikrobioloških izvidih ponovno presoditi ter zdravljenje po potrebi prilagoditi ali ukiniti (4).

AKUTNI BRONHITIS

Akutni bronhitis je vnetje stene bronhov. Glavni in vodilni znak je kašelj, ki običajno traja 10–20 dni, dlje pri kadilcih. Pri približno polovici bolnikov je prisoten tudi gnojen izmeček. Praviloma je samoomejujoča okužba, ki jo večinoma povzročajo virusi. Med najpogostejšimi bakterijskimi povzročitelji so *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* in *Bordetella pertussis* (5).

Pri bolniku z akutnim bronhitisom, ki ni sistemsko prizadet, nima kliničnih znakov pljučnice in nima povečanega tveganja za zaplete, antibiotikov rutinsko ne predpisujemo, ampak zdravimo simptomatsko. Antibiotično zdravljenje namreč ne izboljša celotnega kliničnega poteka akutnega bronhitisa in trajanje kašlja skrajša le za približno polovico dneva (5). Tudi gnojen izmeček ni dokaz bakterijske okužbe in zato ne predstavlja samostojne indikacije za antibiotično zdravljenje (6). Pri sumu na bakterijsko okužbo so ustrezni izkustveni antibiotiki azitromicin, klaritromicin in doksiciklin za tri do pet dni (3).

AKUTNO POSLABŠANJE KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI

Okužbe so pomemben sprožilni dejavnik AE KOPB, vendar vsa poslabšanja niso bakterijske etiologije. Temelj za odločanje o antibiotičnem zdravljenju so kanadska merila po Anthonisenu, po katerih bolnike s poslabšanjem KOPB razdelimo v tri skupine

B. BITEŽNIK – RACIONALNA RABA ANTIBIOTIKOV

– tip I (prisotni so vsi trije simptomi oz. znaki: poslabšanje dispneje, povečanje količine izmečka in več gnojnega izmečka), tip II (katerakoli dva simptoma oz. znaka od prej naštetih) in tip III (prisoten je eden izmed prej naštetih simptomov oz. znakov in še vsaj eden od: okužba zgornjih dihal v predhodnjih petih dneh, več piskanja, več kašlja, vročina ali hipotermija brez drugega vzroka, za 20 % povečana frekvenca dihanja, tahikardija). Z antibiotiki zdravimo bolnike, ki imajo vse tri simptome oz. znake oz. vsaj dva, a je nujno eden izmed teh dveh gnojni izmeček (tip I in tip II, pri katerem je eden izmed simptomov nujno gnojni izmeček) ter tiste, s potrebo po mehanskem predihavanju (7).

Pri bolnikih z blago in zmerno obliko KOPB je antibiotik izbire amoksicilin, alternativno makrolid. Pri bolnikih s hudo ali zelo hudo obliko KOPB uvedemo amoksicilin s klavulansko kislino, kot možnost zamenjave pa enega od cefalosporinov druge ali tretje generacije ali respiratornih kinolonov. Ob prisotnih dejavnikih tveganja za okužbo s *P. aeruginosa* je antibiotik izbire ciprofloksacin peroralno, alternativno damo intravenozno protipsevdomonasne betalaktamske antibiotike, aminoglikozide ali ciprofloksacin (7).

ZUNAJBOLNIŠNIČNA PLJUČNICA

ZBP je vnetje pljučnega parenhima, ki nastane pri osebi z ohranjenim imunskim odzivom v okoljih zunaj bolnišnice ali v prvih 48 urah bivanja v bolnišnici (8).

Med bakterijskimi povzročitelji je najpogostejši *Streptococcus pneumoniae*, sledijo *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp., *Chlamydia pneumoniae* in *Moraxella catarrhalis*. Z uporabo molekularnih in antigenskih metod vse pogosteje dokažemo tudi virusne povzročitelje (9), med najpomembnejšimi sezonskimi virusnimi povzročitelji hude pljučnice je virus gripe, sledita SARS-CoV-2 in RSV. Možna je sočasna bakterijska in virusna okužba ali pa okužba z dvema ali več povzročiteljev hkrati (8).

Pri ZBP je pravočasno izkustveno antibiotično zdravljenje pomemben del obravnave. Pred predpisom antibiotika praviloma opravimo oceno intenzivnosti bolezni – v ambulantni si pomagamo s sistemom CRB-65 (angl. *Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, Age over 65*), ob sprejemu v bolnišnico pa s sistemom PSI/PORT (angl. *Pneumonia Severity Index/Pneumonia Outcome Research Team*). Točkovniki so pomoč pri odločanju in ne nadomestijo klinične presoje. Poleg njih upoštevamo oksigenacijo, hemodinamsko stanje, pridružena obolenja, zmožnost peroralnega uživanja zdravil in socialne okoliščine.

B. BITEŽNIK – RACIONALNA RABA ANTIBIOTIKOV

Bolnike glede na klinične, laboratorijske in radiološke značilnosti razvrščamo v skupine z blažjo, zmerno hudo in hudo ZBP (8).

Če ambulantno zdravimo pljučnico brez komorbidnosti, je primerno zdravljenje z enim oralnim antibiotikom, ki je primarno usmerjen proti pnevmokokom – penicilin V in amoksisicilin, alternativno lahko uporabimo klaritromicin, azitromicin ali doksiciklin. Če ima bolnik pridružene bolezni, ambulantno zdravimo z amoksisicilinom s klavulansko kislino, alternativno s cefuroksim aksetilom, moksifloksacinom ali levofloksacinom. Zdravimo tri do pet dni (8, 9).

V bolnišnici lažjo pljučnico zdravimo s penicilinom G, amoksisicilinom ali amoksisicilinom s klavulansko kislino. V primeru preobčutljivosti bolnika, drugih razlogov slabega prenašanja ali neuspešnega zdravljenja z antibiotikom prve izbire, uporabimo cefuroksim, moksifloksacin ali levofloksacin. Zdravimo tri do pet dni. Zmerno hudo pljučnico zdravimo prav tako s penicilinom G ali amoksisicilinom s klavulansko kislino, dodamo pa lahko še klaritromicin ali azitromicin. Kot drugo izbiro lahko predpišemo cefuroksim, ertapenem, moksifloksacin ali levofloksacin. Zmerno hudo pljučnico zdravimo tri do sedem dni, z intravenoznega zdravljenja pa čimprej preidemo na peroralno zdravljenje. Hudo pljučnico zdravimo primarno z amoksisicilinom s klavulansko kislino, ampicilinom s sulbaktamom, ceftriaksonom ali cefotaksimom, dodamo pa lahko še klaritromicin ali azitromicin. Alternativno lahko zdravimo z levofloksacinom ali moksifloksacinom. Zdravimo pet do sedem dni, pri obsežnejših pljučnicah, ki jih povzročajo *S. aureus*, *P. aeruginosa* ali enterobakterije tudi dlje (8, 9).

Ob sumu (strukturna bolezen pljuč, npr. bronhiektazije, pogosta poslabšanja KOPB ali predhodno antibiotično zdravljenje) ali dokazu okužbe s *P. aeruginosa* so antibiotiki izbire ceftazidim, cefepim, piperacilin s tazobaktamom, meropenem, imipenem ter ciprofloksacin in levofloksacin v večjem odmerku (8).

Makrolide uporabljamo pri preobčutljivosti na betalaktamske antibiotike ali če so povzročitelji mikoplazme, klamidije in legionele (8).

Če po 72 urah zdravljenja ni izboljšanja (stabilizacija vitalnih funkcij, znižanje telesne temperature, zmanjšanje potrebe po dodatku kisika), to ocenimo kot neuspeh. Med možnimi vzroki so: neustrezna diagnoza in zdravljenje, odpornost povzročitelja na izbran antibiotik, zapleti pljučnice (empiem, parapnevmonični izliv in pljučni absces) ter metastatske okužbe (9, 10).

B. BITEŽNIK – RACIONALNA RABA ANTIBIOTIKOV

Prvotni predpis antibiotika ni dokončna odločitev, vedno moramo upoštevati načela smotrne rabe antibiotikov. Izkušveno zdravljenje temelji na najverjetnejšem povzročitelju in kliničnem stanju ob začetku obravnave, pozneje pa pridobimo dodatne klinične, laboratorijske in mikrobiološke podatke. Glede na izvide deeskaliramo zdravljenje ali zamenjamo antibiotik (4).

Tabela 1: Ključna vprašanja pri racionalni rabi antibiotikov. Prirejeno po Leekha in sod (4).

Faza obravnave	Ključno vprašanje
Indikacija	Ali gre za bakterijsko okužbo, pri kateri bo antibiotično zdravljenje koristilo?
Izkustvena izbira	Kateri antibiotik z najožjim ustreznim protimikrobnim spektrom pokrije verjetne povzročitelje?
Pot uporabe	Ali je potrebno parenteralno zdravljenje ali lahko bolnik prejema antibiotik peroralno?
Ponovna presoja	Ali klinični potek in mikrobiološki izvidi omogočajo prilagoditev ali ukinitve antibiotika?
Trajanje	Ali je bolnik dosegel klinično stabilno stanje in lahko zdravljenje zaključimo?

Preprečevanje okužb je del racionalne rabe antibiotikov: vsaka preprečena okužba lahko zmanjša potrebo po protimikrobnem zdravljenju in s tem prispeva k obvladovanju odpornosti (11).

Pljučnica se lahko ponovi tudi po že preboleli ZBP, zato je ob nadaljnji obravnavi smiselno oceniti dejavnike tveganja in možnosti preprečevanja. Med ukrepe sodijo opustitev kajenja, cepljenje proti pnevmokokom, gripi, covidu-19 in respiratornem sincicijskem virusu, pri bolnikih s tveganjem za aspiracijo pa obravnava motenj požiranja in ustna nega (9).

ZAKLJUČEK

Racionalna raba antibiotikov pri akutnih okužbah spodnjih dihal temelji na pravilni klinični diagnozi in presoji verjetnosti bakterijske okužbe. Pri akutnem bronhitisu antibiotično zdravljenje praviloma ni potrebno. Pri AE KOPB antibiotik predpišemo

B. BITEŽNIK – RACIONALNA RABA ANTIBIOTIKOV

bolnikom, ki spadajo po Anthonisenu v skupino I ali II z obvezno prisotnim gnojnim izmečkom ter bolnikom, ki imajo potrebo po mehanskem predihavanju. Pri ZBP je pravočasno izkustveno antibiotično zdravljenje temelj obravnave, vendar morajo biti izbira antibiotika, protimikrobni spekter, pot uporabe in trajanje prilagojeni resnosti bolezni in značilnostim posameznega bolnika (1, 3, 7, 8).

Pri blažji ZBP brez pridruženih obolenj ima prednost ozkospektralno zdravljenje z amoksicilinom, rutinske mikrobiološke preiskave pa praviloma niso potrebne. Pri zmerno hudi in hudi ZBP razširimo mikrobiološke preiskave in po potrebi tudi začetni protimikrobni spekter. Po pridobitvi mikrobioloških izvidov je treba izkustveno zdravljenje ponovno presoditi in ga, kadar je mogoče, udtrezno usmeriti (8).

Pomemben premik v sodobnem zdravljenju ZBP je krajše trajanje antibiotičnega zdravljenja, ki ni več določeno le z diagnozo, temveč tudi z doseganjem klinično stabilnega stanja. Enako pomembna sta zgodnja presoja možnosti prehoda s parenteralnega na peroralno zdravljenje in pravočasna ukinitve antibiotika (8).

Racionalna raba antibiotikov tako ne pomeni zdraviti manj, temveč zdraviti smotno: antibiotik predpisati bolniku, ki ga potrebuje, izbrati najožji učinkoviti protimikrobni spekter ter uporabiti ustrezen odmerek, pot uporabe in najkrajše učinkovito trajanje zdravljenja (4).

LITERATURA

1. Logar M, Lejko Zupanc T. Okužbe dihal. V: Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. 249–50.
2. Marchello CS, Ebell MH, Dale AP, Harvill ET, Shen Y, Whalen CC. Signs and symptoms that rule out community-acquired pneumonia in outpatient adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Board Fam Med. 2019; 32 (2): 234–47. doi:10.3122/jabfm.2019.02.180219.
3. Logar M, Kmet-Lunaček N. Akutni bronhitis. V: Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. 264–5.
4. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc. 2011; 86 (2): 156–67. doi:10.4065/mcp.2010.0639.
5. Wark P. Bronchitis (acute). BMJ Clin Evid. 2011; 2011: 1508.
6. Butler CC, Kelly MJ, Hood K, et al. Antibiotic prescribing for discoloured sputum in acute cough/lower respiratory tract infection. Eur Respir J. 2011; 38 (1): 119–25.
7. Logar M. Akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa, bronhiektazije. V: Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. 266–7.

B. BITEŽNIK – RACIONALNA RABA ANTIBIOTIKOV

8. Lejko Zupanc T, Pokorn M. Pljučnica. V: Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. 272–80.
9. Pečavar B, Vovko T, Ambrožič J, Seme K, Keše D, Germ J. Algoritem obravnave odrasle osebe z doma pridobljeno pljučnico v urgentni ambulanti. V: Logar M, Matos T, urednici. Skupaj za prihodnost: Infektološki simpozij 2025 in Likarjev simpozij. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2025. str. 118–24.
10. Pova P, Coelho L, Carratala J, Cawcutt K, Cosgrove SE, Ferrer R, et al. How to approach a patient hospitalized for pneumonia who is not responding to treatment? Intensive Care Med. 2025; 51 (5): 893–903. doi:10.1007/s00134-025-07903-3.
11. World Health Organization Regional Office for Europe. Improving infection prevention and control to prevent the spread of antimicrobial resistance [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; [citirano 22. sep. 2026].

ALI LAHKO PREPREČIMO KLINIČNO POMEMBNE OKUŽBE Z MIKOBAKTERIJAMI?

Petra Svetina

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Med klinično pomembne okužbe z mikobakterijami štejemo tuberkulozo, ki je povzročena z mikobakterijami iz skupine *M. tuberculosis complex*, in netuberkulozne mikobakterijske bolezni, ki jih povzročajo netuberkulozne mikobakterije ali t. i. okoljske mikobakterije. Ker je prenos okužb različen pri mikobakterijah tuberkuloze in netuberkuloznih mikobakterijah, njihovo preprečevanje ni enako. Mikobakterije tuberkuloze se prenašajo aerogeno, med tem ko prenos netuberkuloznih mikobakterij ni vedno povsem pojasnjen, saj netuberkulozne mikobakterije večinoma izvirajo iz vode, zemlje, prahu in biofilmov. Namen prispevka je predstaviti, katere okužbe in katere stopnje razvoja bolezni je mogoče preprečiti ter kje ostajajo pomembne vrzeli v dokazih. Tuberkulozo je mogoče učinkovito omejevati s pravočasnim odkrivanjem in ustreznim zdravljenjem tuberkuloznih bolnikov, pregledovanjem oseb, ki so bile v stiku s kužnimi tuberkuloznimi pljučnimi bolniki, preventivnim zdravljenjem oseb z dokazano latentno okužbo in pri osebah s povečanim tveganjem za bolezen, cepljenjem otrok v epidemiološko upravičenih okoliščinah ter doslednim upoštevanjem hierarhično urejenih administrativnih, okoljskih ukrepov in ukrepov osebne zaščite. Pri preprečevanju netuberkuloznih mikobakterijskih okužb ima največji učinek kombinacija zmanjšanja izpostavljenosti, zgodnjega prepoznavanja ogroženih oseb in preprečevanja napredovanja okužbe v bolezen, saj za preprečevanje netuberkuloznih mikobakterijskih okužb ni dokazanega učinkovitega preventivnega zdravljenja. Smiselni so obvladovanje vodnih sistemov v zdravstvenih ustanovah, uporaba sterilne vode pri invazivnih postopkih, dosledna obdelava medicinskih pripomočkov in zmanjševanje aerosoliziranih okoljskih izpostavitve pri posebej dovzetnih bolnikih. Ukrepi v domačem okolju morajo biti individualizirani, ker lahko pretirano omejevanje poslabša kakovost življenja, korist pa ni zanesljivo dokazana.

P. SVETINA – ALI LAHKO PREPREČIMO OKUŽBE Z MIKOBAKTERIJAMI?

Ključne besede: tuberkuloza, netuberkulozna mikobakterijska okužba, prenos okužbe, ukrepi preprečevanja

UVOD

Rod *Mycobacterium* delimo v tri skupine, med katerimi so *Mycobacterium tuberculosis complex* (MT), ki so povzročitelji tuberkuloze, *Mycobacterium leprae* (povzročitelji gobavosti) in netuberkulozne mikobakterije (NTM) oziroma okoljske mikobakterije (več kot 150 vrst). NTM najdemo predvsem v vodi, zemlji, prahu in biofilmih. Za razliko od MT se večinoma ne prenašajo neposredno med ljudmi. Klinično pomembno okužbo oziroma bolezen NTM najpogosteje povzročijo pri osebah, ki imajo strukturne spremembe pljuč ali pri osebah z oslabljeno imunostjo. Bakteriološki dokaz bacilov MT pomeni bolezen, med tem ko bakteriološko dokaz NTM ni vedno klinično pomemben, saj je odvisen od vrste NTM, vrste kužnine, mesta odvzema, ponovljivosti bakteriološke potrditve, klinične slike in gostiteljeve dovzetnosti. Preprečevanje mikobakterijskih okužb vključuje ukrepe, s katerimi preprečujemo izpostavljenost oziroma preprečimo okužbo, preprečimo napredovanje okužbe v bolezen in preprečimo zaplete bolezni z zgodnjo potrditvijo bolezni in učinkovitim zdravljenjem. Tuberkuloza (TB) je še vedno najpogostejša nalezljiva bolezen in po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je z bacili MT okužena približno četrtnina svetovnega prebivalstva, vendar se bolezen razvija le pri manjšem delu okuženih oseb; tveganje je največje pri imunsko oslabljenih (1, 4). Pojavnost netuberkuloznih mikobakterijskih okužb je v porastu, lahko zaradi boljše diagnostike mikobakterij ali zaradi večjega deleža oseb, ki so imunsko oslABLJENE, zaradi same bolezni ali načina zdravljenja (11).

Odgovor na naslovno vprašanje »Ali lahko preprečimo mikobakterijske okužbe?« je zato pritrdilen, vendar pogojno. Za preprečevanje prenosa okužb z bacili MT izvajamo številne preverjene ukrepe, s katerim želimo doseči cilje SZO za eliminacijo bolezni. Pri preprečevanju okužb z NTM smo lahko uspešni z ukrepi, s katerimi zmanjšamo izpostavljenost in preprečimo pojav klinično pomembnih mikobakterioz, medtem ko je bistveno manj dokazov, da posamezni ukrepi preprečijo kronično pljučno bolezen.

TUBERKULOZA

TB povzročajo bacili MT, ki se prenašajo z aerosolom, ki vsebujejo *M. tuberculosis*. Kužni aerosol nastaja pri kašlju, kihanju, govorjenju ali petju oseb s pljučno ali laringealno TB. Nastaja tudi pri indukciji izmečka in pri invazivnih posegih v predelih, kjer se nahajajo v

P. SVETINA – ALI LAHKO PREPREČIMO OKUŽBE Z MIKOBAKTERIJAMI?

telesu bacili MT in nenazadnje tudi pri ravnanju z izmečkom in drugimi izločki na bolniških oddelkih in v laboratorijih za diagnostiko TB.

Preprečevanje okužb z bacili MT:

Najpomembnejši ukrepi za preprečevanje širjenja okužb z bacili MT:

- zgodnja prepoznava simptomov in znakov bolezni;
- hitra diagnostika bolezni;
- osamitev kužnih bolnikov in izvajanje ukrepov za preprečevanja prenosa okužbe;
- učinkovito zdravljenje;
- testiranje latentne okužbe z *M. tuberculosis* (TBI) pri osebah, ki so bile v stiku s TB bolniki;
- testiranje TBI pri osebah iz občutljivih skupin glede na veljavna priporočila (bolniki pred zdravljenjem z določenimi zdravili, osebe okužene z virusom HIV, osebe pred transplantacijo);
- preventivno zdravljenje oseb z TBI.

Ukrepi za preprečevanje prenosa okužbe z bacili MT: administrativni ukrepi, tehnični ukrepi (prezračevanje, ultravijolične svetilke, HEPA filtri, sobe z negativnim tlakom) in ukrepi osebne zaščite (osebni respiratorji) (2, 4).

Pregled kontaktov je namenjen za zgodnje odkrivanje dodatnih primerov bolezni in oseb z okužbo. Prednost pri pregledu imajo tesni kontakti, otroci in osebe z imunsko oslabeleostjo. V okviru pregleda je potrebna ocena simptomov TB, izključitev aktivne bolezni in testiranje na TBI. V primeru dokazane TBI je potrebna odločitev o preventivnem zdravljenju. (1, 3).

Preprečevanje napredovanja TBI v bolezen:

- Preventivno zdravljenje TBI.
- Cepljenje z bacilom Cepljenje z bacilom Calmette-Guérin pri otrocih, katerih starši so se preselili iz območja z visoko incidenco TB ali bodo otroci v prvih letih življenja živeli ali pogosto obiskovali področja z visoko incidenco TB. Cepljenje ne prepreči obolenja, ampak dobro varuje predvsem pred tuberkuloznim meningitisom in diseminirano tuberkulozo. (5).

P. SVETINA – ALI LAHKO PREPREČIMO OKUŽBE Z MIKOBAKTERIJAMI?

– Zmanjševanje dejavnikov, ki povečujejo napredovanje TBI v TB (podhranjenost, kajenje, škodljiva raba alkohola, okužba z virusom HIV, slabo urejene kronične bolezni, npr. sladkorna bolezen) (1, 2, 4).

KLINIČNO POMEMBNE NETUBERKULOZNE MIKOBAKTERIJSKE BOLEZNI

NTM so razširjene v naravnih in umetnih vodnih okoljih, zemlji in prahu. Odpornost proti razkužilom ter sposobnost tvorbe biofilma omogočata njihovo vztrajanje v hišnih vodovodih, prhah, grelnikih, bazenih in medicinski opremi.

Večina pljučnih bolezni nastane po okoljski izpostavljenosti pri osebah s predhodno strukturno prizadetostjo pljuč (bronhiektazije, cistična fibroza, KOPB, po preboleli TB) ali pri osebah z izrazito imunsko oslabelostjo. Običajen prenos med ljudmi ni značilen, čeprav je bil pri cistični fibrozi opisan možen prenos nekaterih sevov vrste *Mycobacterium abscessus* (6, 7).

Omejitve pri preprečevanju okužb z NTM v primerjavi z bacili MT:

- ni presejalnega programa za asimptomatske osebe glede NTM;
- ni preventivnega zdravljenja okužb z NTM;
- ni cepljenja ;
- prisotnost NTM v kužninah ni enaka bolezni (6).

Preprečevanje okužb z NTM:

- Ukrepi v zdravstvenih ustanovah (uporaba sterilne vode pri invazivnih posegih, program obvladovanja vodnih sistemov, pravilno rokovanje z medicinskimi pripomočki, ukrepi za preprečitev biofilma) (8-10).
- Ukrepi v domačem okolju (ukrepi za zmanjšanje izpostavljenosti aerosolu iz vode in zemlje, previdnost pri uporabi bazenih, uporaba mask suho zemljo zdravljenje osnovnega pljučnega obolenja, opustiti kajenje, skrbno spremljanje simptomov in hitro ukrepanje v primeru pojava le-teh).

ZAKLJUČEK

Klinično pomembne okužbe z mikobakterijami je mogoče deloma preprečiti. Pri TB je osrednja naloga preprečiti prenos bacilov MT med bolnikom in ostalimi ter preprečiti napredovanje okužbe v bolezen. Zato so ključni ukrepi: zgodnje odkrivanje bolezni in zdravljenje, preiskovanje kontaktov, ciljno preventivno zdravljenje, cepljenje v skladu z epidemiološkimi priporočili ter izvajanje ukrepov za preprečevanje prenosa okužbe z bacili MT.

Pri preprečevanju okužbe z mikobakterijami je treba upoštevati, da ukrepi pri TB temeljijo na smernicah, kliničnih raziskavah in na desetletjih programskih izkušenj, med tem ko imamo pri NTM premalo randomiziranih raziskav, zato priporočila ne smejo voditi v socialno omejevanje. Primarna preventiva je usmerjena v varne invazivne postopke, medicinske pripomočke in ustrezno upravljanje vodnih sistemov v zdravstvenih ustanovah. Pri zelo dovzetnih bolnikih se lahko svetuje zmanjšati izpostavljenost mikobakterijam v okolju, ob upoštevanju, da je to le možnost ob omejenih dokazih. Popolne preprečitve ni mogoče zagotoviti; mogoče pa je bistveno zmanjšati tveganje za okužbo. (8–10).

Pri preprečevanju okužb z mikobakterijami je pomembna dostopna diagnostika, povezovanje mikrobioloških in kliničnih podatkov, spremljanje odpornosti, uspešno zdravljenje in dober nadzor nad ukrepi. Zelo pomembno pa je tudi izobraževanje zdravstvenih delavcev, predvsem pri razlikovanju med kolonizacijo, okužbo in boleznijo ter osveščenost, da se ne uvede antimikrobno zdravljenje brez potrjene bolezni.

LITERATURA

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. World Health Organization. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control: 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019.
3. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.
5. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper - February 2018. Wkly Epidemiol Rec. 2018; 93: 73–96.

6. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2000535.
7. Mercaldo RA, Falkinham JO 3rd, Winthrop KL, et al. Environmental risk of nontuberculous mycobacterial infection. *Curr Opin Pulm Med.* 2023; 29: 174–81.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Public health strategies for preventing nontuberculous mycobacteria outbreaks [Internet]. Atlanta: CDC; 2024 [cited 2026 Aug 28].
9. Baker AW, Lewis SS, Alexander BD, et al. Two-phase hospital-associated outbreak of *Mycobacterium abscessus*: investigation and mitigation. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 902–11.
10. Vugia DJ, Jang Y, Zizek C, et al. Association of healthcare and aesthetic procedures with infections caused by nontuberculous mycobacteria, 2012–2020. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28: 546–53.
11. Gardini G, Gregori N, Matteelli A, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections and environmental exposure: a systematic review. *Respir Med.* 2022; 194: 106773.

PREGLED LETA: ALERGOLOGIJA 2025–2026 – OD NOVIH ZDRAVIL DO SPREMEMBE KLINIČNE PRAKSE

Peter Kopač

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

V zadnjih letih na področju astme in alergologije nismo bili priča le prihodu novih zdravil, temveč predvsem spremembi terapevtskih ciljev. V ospredju niso več zgolj nadzor simptomov, preprečevanje poslabšanj in izogibanje potencialnim alergenom, ampak vse bolj individualizirano zdravljenje, zmanjševanje bremena zdravljenja in aktivno spreminjanje naravnega poteka bolezni. Pri težki astmi se tako razpravlja o klinični remisiji in zmanjševanju kortikosteroidnega zdravljenja, pri anafilaksiji o čim zgodnejši uporabi adrenalina in farmakološkem zmanjševanju tveganja ob nenamerni izpostavitvi alergenom, pri alergiji za zdravila pa o sistematičnem odstranjevanju napačnih diagnostičnih oznak. Iz številnih raziskav v obdobju 2025–2026 zato predstavljamo samo nekaj tistih, ki spreminjajo vsakodnevne klinične odločitve.

Ključne besede: biološka zdravila, klinična remisija, anafilaksija, alergija za zdravila, provokacijsko testiranje

ASTMA: OD NADZORA BOLEZNI K REMISIJI IN ZMANJŠEVANJU BREMENA ZDRAVLJENJA

Biološka zdravila so v zadnjem desetletju temeljito spremenila prognozo bolnikov s težko astmo. Sprva je bil glavni cilj njihovega zdravljenja zmanjšanje pogostosti hudih poslabšanj. Danes je vprašanje bistveno ambicioznejše: kaj lahko pri bolniku, ki na biološko zdravljenje dobro odgovori, varno zmanjšamo ali celo ukinemo?

Pomemben odgovor je ponudila raziskava SHAMAL. Pri skrbno izbranih bolnikih s težko eozinofilno astmo, ki so dosegli dober in stabilen odziv na benralizumab, je bilo mogoče nadzorovano zmanjšati vzdrževalni odmerek inhalacijskega glukokortikoida (IGK) v kombinaciji s formoterolom. Kar 92 % bolnikov je uspešno zmanjšalo odmerek IGK-formoterola; 15 % na srednji odmerek, 17 % na nizki odmerek, 61 % pa je prešlo na uporabo kombinacije samo po potrebi. Pri 96 % bolnikov se je zmanjšani odmerek ohranil do 48. tedna, večina med postopnim zmanjševanjem zdravljenja ni imelo nobenega poslabšanja. Pri delu bolnikov je bilo mogoče preiti celo na uporabo kombinacije samo po potrebi, ne da bi pri tem prišlo do očitne izgube nadzora nad boleznijo. Sporočilo raziskave ni, da lahko IGK po uvedbi biološkega zdravila rutinsko ukinemo. Kaže pa, da bolniku, ki je več let potreboval maksimalno inhalacijsko zdravljenje, tega zdravljenja ob uspešnem biološkem zdravljenju ni nujno treba nespremenjeno nadaljevati doživiljenjsko. Še pomembnejše je zmanjševanje sistemskih glukokortikoidov (OGK). Pri bolniku, ki prejema vzdrževalni metilprednizolon, mora biti aktivno zmanjševanje in po možnosti popolna ukinitvev sistema zdravljenja eden glavnih ciljev uvedbe učinkovitega biološkega zdravila. Pri tezepelumabu je raziskava SUNRISE pokazala skoraj trikrat večjo verjetnost za večje zmanjšanje vzdrževalnega odmerka OGK kot pri placebo (OR 2,93). V raziskavi WAYFINDER je po 52 tednih 89,9 % bolnikov doseglo odmerek OKS ≤ 5 mg/dan, 50,3 % pa jih je OGK popolnoma ukinilo brez izgube nadzora astme. Dolgotrajno zdravljenje s OGK je povezano s številnimi zapleti, zato uspeha biološkega zdravljenja ne bi smeli ocenjevati le z izboljšanjem simptomov ali rezultata vprašalnika za nadzor astme. Pomembno je tudi, koliko smo uspeli zmanjšati kumulativno izpostavljenost OGK.

Ob zmanjševanju dolgotrajnega sistema zdravljenja z glukokortikoidi pa se pojavi nov klinični problem – insuficienca hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi. V raziskavi Coyle in sod. je imelo ob začetku ukinjanja vzdrževalnih OGK adrenalno insuficienco kar 83 % bolnikov s težko astmo. Med bolniki z začetno insuficienco je pri 68 % prišlo do obnove

HPA-osi, vendar je bil mediani čas do zadnje ocene pri tistih, ki so okrevali, 21 mesecev. Še pomembneje, po medianem spremljanju 58,5 meseca – torej skoraj pet let – je imelo perzistentno adrenalno insuficienco še vedno 27 % vseh bolnikov, pri dveh tretjinah teh pa je šlo za popolno adrenalno insuficienco. Obnova nadledvične funkcije lahko traja dolgo, pri nekaterih bolnikih pa motnja vztraja tudi po ukinitvi zdravljenja. Zmanjševanje OGK mora biti zato strukturirano in spremljano tudi z ustrezno biokemično oceno nadledvične funkcije.

Drugo področje, ki bi lahko v prihodnje pomembno spremenilo prakso, je zdravljenje akutnega poslabšanja astme in KOPB. Raziskava ABRA je preverjala povsem drugačen koncept od običajnega pristopa. Namesto da bi vsako poslabšanje zdravili predvsem glede na klinično težo, so zdravljenje usmerili glede na vnetni fenotip. Pri bolnikih z eozinofilnim poslabšanjem astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni je enkratni odmerek benralizumaba izboljšal 90-dnevne klinične izide v primerjavi s standardnim zdravljenjem s prednizolonom. Gre za raziskavo faze 2, zato benralizumab še ne predstavlja rutinske alternative OGK med akutnim poslabšanjem. Kljub temu raziskava odpira zelo pomembno vprašanje: ali bomo v prihodnosti tudi akutna poslabšanja zdravili fenotipsko, podobno kot danes zdravimo stabilno težko astmo.

Pomembne novosti prihajajo tudi na področju načina aplikacije biološkega zdravljenja. Raziskavi SWIFT-1 in SWIFT-2 sta ocenjevali depemokimab, ultradolgodelujoče monoklonsko protitelo proti interleukinu 5 (IL-5), ki se aplicira le dvakrat letno. Zdravljenje je pomembno zmanjšalo število poslabšanj pri bolnikih s težko eozinofilno astmo. Njegova največja potencialna prednost morda ni dramatično večja učinkovitost od obstoječih bioloških zdravil, temveč zmanjšanje obremenitve zdravljenja. Pri kronični bolezni, pri kateri zdravljenje traja več let, postajajo pogostost aplikacij, aderenza in logistična obremenitev bolnika vse pomembnejši elementi izbire zdravljenja.

Vse te raziskave kažejo na širšo spremembo koncepta zdravljenja težke astme. Vprašanje ni več samo, ali biološko zdravilo zmanjša število poslabšanj, ampak ali lahko bolnik doseže stanje brez poslabšanj in brez OGK, ob dobrem nadzoru simptomov in ohranjeni pljučni funkciji. Klinična remisija tako postopoma postaja nov terapevtski cilj. Ob tem ostaja pomembno razlikovati med remisijo med zdravljenjem in dejansko spremembo naravnega poteka bolezni. Za zdaj še nimamo dovolj dokazov, da bi pri večini bolnikov lahko govorili o trajni remisiji po ukinitvi biološkega zdravljenja.

ANAFILAKSIJA: ADRENALIN ČIM PREJ IN ZAŠČITA, PREDEN DO REAKCIJE SPLOH PRIDE

Na področju anafilaksije ostaja osnovno sporočilo nespremenjeno: intramuskularni adrenalin je prvo in najpomembnejše zdravilo. Novejši podatki pa vedno bolj poudarjajo, da ni pomembno le, ali ga bolnik prejme, temveč tudi kako zgodaj. V večjih opazovalnih kohortah je bila aplikacija adrenalina pred prihodom v bolnišnico povezana z ugodnejšim potekom bolezni, manj zapleti in pri nekaterih populacijah tudi z manjšo potrebo po zdravljenju v enoti intenzivne terapije. Za vsakodnevno prakso je zato bistveno sporočilo, da adrenalina ne smemo »prihraniti« za urgentno ambulantno. Ob izpolnjenih kliničnih kriterijih mora biti uporabljen čim prej.

Sočasno se spreminja tudi odnos do drugih zdravil, ki so bila tradicionalno uporabljena pri anafilaksiji. Glukokortikoidi nimajo dokazanega učinka pri preprečevanju dvofazne reakcije in ne smejo odložiti aplikacije adrenalina. Njihova morebitna vloga je sekundarna, na primer pri bolniku s pomembnim pridruženim bronhospazmom. Težišče zdravljenja se zato še jasneje premika k zgodnjemu adrenalinu, ustrezni hemodinamski podpori in oceni tveganja za težji oziroma dvofazni potek.

Zanimiv razvoj predstavljajo brezigelne oblike adrenalina. Intranazalni adrenalin lahko zmanjša nekatere pomembne ovire za pravočasno zdravljenje, kot so strah pred iglo, nepravilna tehnika uporabe ali odlašanje z aplikacijo. Farmakokinetični in farmakodinamični podatki so obetavni, vendar so klinične izkušnje med spontano anafilaksijo še bistveno manj obsežne kot pri intramuskularnih avtoinjektorjih. Zato intranazalne oblike predstavljajo pomemben razvoj, ki ga bo treba spremljati z realnimi kliničnimi podatki.

Še večjo konceptualno spremembo prinaša zdravljenje bolnikov z alergijo za hrano. Raziskava OUtMATCH je pokazala, da lahko omalizumab pri bolnikih z več prehranskimi alergijami pomembno zviša količino alergena, ki jo bolnik prenese brez pomembne sistemske reakcije. Klinični cilj pri tem ni omogočiti normalnega uživanja hrane, na katero je bolnik alergičen, in zdravljenje ne pomeni vzpostavitve tolerance. Njegov pomen je predvsem v zmanjševanju tveganja ob nenamerni izpostavitvi, na primer pri sledovih alergena, navzkrižni kontaminaciji ali nepravilno označenem živilu.

Gre za pomemben premik od izključno reaktivnega zdravljenja anafilaksije k preventivnemu zmanjševanju tveganja. Bolnik mora še vedno poznati alergen, se mu

izogibati in imeti dostopen adrenalin, vendar se lahko meja med popolnim izogibanjem in farmakološko zaščito v prihodnje bistveno spremeni.

ALERGIJA ZA ZDRAVILA: OD DOŽIVLJENJSKE OZNAKE K AKTIVNEMU ODZNAČEVANJU

Oznaka »alergija za penicilin« pogosto ostane v zdravstveni dokumentaciji desetletja, čeprav velika večina tako označenih bolnikov dejanske alergije nima. Posledica je pogostejša uporaba antibiotikov širokega spektra in manj optimalno protimikrobno zdravljenje.

Raziskava PALACE je pokazala, da je pri bolnikih z nizkim tveganjem (PEN-FAST < 3) mogoče varno izvesti neposredno peroralno provokacijo brez predhodnih kožnih testov. Imunsko posredovana reakcija se je pojavila le pri 0,5 % bolnikov, enako pogosto kot pri klasičnem pristopu s kožnim testiranjem. Sodobni pristop se zato premika od doživljenjskega izogibanja k aktivnemu odznačevanju tudi v strukturiranih bolnišničnih programih.

Pomembno pa je, da se proces ne konča z negativnim testom: po šestih mesecih je 6,6 % bolnikov še vedno menilo, da so alergični za penicilin, 9,7 % pa se mu je še vedno izogibalo. Zato morajo provokaciji slediti jasna razlaga rezultata, odstranitev oznake iz zdravstvene dokumentacije in navodilo za prihodnjo uporabo betalaktamskih antibiotikov. Enak princip se vse bolj uveljavlja tudi pri cefalosporinih, kjer odločitev temelji na fenotipu reakcije in strukturni sorodnosti zdravila, ne na avtomatičnem izogibanju celotni skupini.

ZAKLJUČEK

Najpomembnejše novosti zadnjih let v astmi in alergologiji niso zgolj nova zdravila ali novi diagnostični testi, ampak sprememba kliničnega razmišljanja. Pri težki astmi uspeha ne merimo več samo z zmanjšanjem poslabšanj, temveč tudi z možnostjo ukinitve OGK, zmanjšanja drugega zdravljenja in doseganja klinične remisije. Akutno poslabšanje se začena obravnavati glede na njegov vnetni fenotip, dolgi intervali med aplikacijami bioloških zdravil pa zmanjšujejo breme kroničnega zdravljenja. Pri anafilaksiji ostaja ključno čim zgodnejše zdravljenje z adrenalinom, medtem ko se pomen rutinske uporabe drugih zdravil zmanjšuje. Sočasno se prvič pojavljajo učinkovite farmakološke možnosti, ki lahko pri izbranih bolnikih zmanjšajo tveganje za reakcijo še pred nenamerno

izpostavitvijo alergenu. Pri alergiji za zdravila pa se paradigma premika od pasivnega doživljenjskega izogibanja k aktivnemu preverjanju diagnoze in odstranjevanju napačnih oznak. Skupni imenovalec vseh teh sprememb je vse natančnejše prilagajanje zdravljenja posameznemu bolniku: manj nespecifičnih posegov, manj nepotrebnega zdravljenja in izogibanja ter več odločitev, ki temeljijo na fenotipu bolezni in dejanskem individualnem tveganju.

LITERATURA

1. LaForce C, Albers F, Danilewicz A, Jeynes-Ellis A, Kraft M, Panettieri RA, idr. As-Needed Albuterol-Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 10. julij 2025; 393 (2): 113–24. doi:10.1056/NEJMoa2504544.
2. Ramakrishnan S, Russell REK, Mahmood HR, Krassowska K, Melhorn J, Mwasuku C, idr. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir Med*. januar 2025; 13 (1): 59–68. doi:10.1016/S2213-2600(24)00299-6.
3. Chupp G, Nagase H, Skowasch D, Devouassoux G, Côté A, Jackson DJ, idr. Switching to twice-yearly depemokimab from mepolizumab/benralizumab in severe asthma: A multicenter, randomized, double-blind, Phase 3A Clinical Trial (NIMBLE). *Am J Respir Crit Care Med*. 11. februar 2026; aamag031. doi:10.1093/ajrccm/aamag031.
4. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, Bernstein D, Korn S, Pfeffer PE, idr. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 19. december 2024; 391 (24): 2337–49. doi:10.1056/NEJMoa2406673.
5. Jackson DJ, Lugogo NL, Gurnell M, Heaney LG, Korn S, Brusselle G, idr. Oral corticosteroid reduction and discontinuation in adults with corticosteroid-dependent, severe, uncontrolled asthma treated with tezepelumab (WAYFINDER): a multicentre, single-arm, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. februar 2026; 14 (2): 129–40. doi:10.1016/S2213-2600(25)00359-5.
6. Coyle LM, Schnier C, McDowell PJ, Redmond C, Butler CA, Heaney LG. Persistent Long-Term Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis Suppression After Maintenance Oral Corticosteroid Withdrawal in Severe Asthma: Biochemical Assessment Is Essential. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1. maj 2026; 14 (5): 1113–20. e1. doi:10.1016/j.jaip.2026.02.013.
7. Dribin TE, Muraro A, Camargo CA, Turner PJ, Wang J, Roberts G, idr. Anaphylaxis definition, overview, and clinical support tool: 2024 consensus report—a GA2LEN project. *J Allergy Clin Immunol*. avgust 2025; 156 (2): 406–17. e6. doi:10.1016/j.jaci.2025.01.021.
8. Dribin TE, Sobolewski B, Campbell RL, Turner PJ, Garvey LH, Soar J, idr. Anaphylaxis Clinical Care Pathway: Incorporating Intranasal Epinephrine (Adrenaline). *J Allergy Clin Immunol Pract*. julij 2026; S2213219826005830. doi:10.1016/j.jaip.2026.07.004.
9. Fleischer DM, Li HH, Talreja N, Lockey RF, Kaliner MA, Wainford RD, idr. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of neffy, Epinephrine Nasal Spray, in Pediatric Allergy Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. junij 2025; 13 (6): 1335–41. e1. doi:10.1016/j.jaip.2025.03.019.

10. Zuberbier T, Muraro A, Nurmatov U, Arasi S, Stevanovic K, Anagnostou A, idr. GA2 LEN ANACARE consensus statement: Potential of omalizumab in food allergy management. Clin Transl Allergy. november 2024; 14 (11): e70002. doi:10.1002/ctt2.70002.
11. Capper K, McGettigan B, Willis C, Stevenson B. Omalizumab Enables Bee Venom Desensitization in Patients With Anaphylactic Reactions to Venom Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract. februar 2026; 14 (2): 475–81. e1. doi:10.1016/j.jaip.2025.09.038.
12. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, Shreffler WG, Kim EH, Jones SM, idr. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. N Engl J Med. 7. marec 2024; 390 (10): 889–99. doi:10.1056/NEJMoa2312382.
13. Stone CA, Prigmore HL, McCoy AB, Stollings JL, Dear ML, Hiser W, idr. The Pragmatic Removal of Penicillin Allergy Electronic Health Record Labels (PROPEL) Trial: A Randomized Clinical Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. oktober 2025; 13 (10): 2747–55. doi:10.1016/j.jaip.2025.07.006.
14. Mitri EA, Vogrin S, Paynter C, Fletcher LR, Peter J, Powell N, idr. Direct Oral Challenge for Penicillin Allergy: A Hospital Implementation Evaluation Via the International Network of Antibiotic Allergy Nations (iNAAN) Study.
15. Copaescu AM, Vogrin S, Douglas A, Turner NA, Phillips EJ, Holmes NE, idr. Risk of Self-Reported Penicillin Allergy Despite Removal of Penicillin Allergy Label: Secondary Analysis of the PALACE Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 15. avgust 2024; 7 (8): e2429621. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.29621.

NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ V LETU 2026

Katja Mohorčič

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

IZVLEČEK

Sistemske zdravljenje raka pljuč tudi v letu 2026 prinaša pomembne novosti, ki bodo verjetno v kratkem spremenile zdravljenje v vsakodnevni klinični praksi. Pregled povzema pomembnejše novosti, predstavljene na najpomembnejših onkoloških kongresih do avgusta 2026. Pri zgodnjem nedrobnoceličnem raku pljuč se molekularno vodeno zdravljenje širi na nove podskupine tarčnih molekularnih alteracij. Pri metastatski bolezni se nadaljuje razvoj učinkovitejših tarčnih zdravil za pogoste in redke molekularne alteracije. Pri bolnikih brez tarčnih alteracij pomembno smer predstavljajo bispecifična protitelesa, ki hkrati vplivajo na imunske in druge tumorske poti, ter konjugati protitelo–zdravilo, ki se iz poznejših linij zdravljenja premikajo v prvo linijo in v kombinacije z imunoterapijo. Tudi pri drobnoceličnem raku pljuč se po dolgem obdobju brez pomembnega razvoja pojavljajo biološko usmerjena zdravljenja, predvsem proti DLL3, regulatorju signalne poti Notch, in imunoregulatornemu proteinu B7-H3. Spremembe zdravljenja povečujejo pomen kakovostnega diagnostičnega vzorca, pravočasnega molekularnega testiranja in multidisciplinarnega odločanja.

Ključne besede: molekularna diagnostika, tarčno zdravljenje, imunoterapija, bispecifična protitelesa, konjugati protitelo–zdravilo

UVOD

V zadnjem desetletju se je sistemsko zdravljenje raka pljuč spremenilo bolj kot v več desetletjih pred tem. Pri metastatskem nedrobnoceličnem raku pljuč (NDRP) so molekularna diagnostika, tarčna zdravila in zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) že del vsakodnevne obravnave. Podobna logika zdravljenja se vse bolj seli tudi v zgodnje stadije bolezni. Za prihodnost zdravljenja sta ključni predvsem dve smeri: prenos molekularno vodenega zdravljenja v zgodnejše stadije bolezni ter razvoj novih biološko usmerjenih pristopov, kot so bispecifična protitelesa in konjugati protitelo–zdravilo. Ti pristopi postopoma širijo možnosti zdravljenja tudi pri bolnikih brez klasičnih tarčnih molekularnih alteracij in pri drobnoceličnem raku pljuč. Za odločitev o optimalnem zdravljenju moramo zato že ob diagnozi poznati tudi ključne molekularne značilnosti tumorja. Pregled v tem prispevku zajema podatke, ki so bili predstavljeni na pomembnejših onkoloških kongresih do avgusta 2026. Največ novosti je povzetih po predstavitev na kongresih ELCC (*European Lung Cancer Conference*) in ASCO (*American Society of Clinical Oncology*). Svetovni kongres za rak pljuč (WCLC) bo potekal septembra, ESMO (*European Society For Medical Oncology*) pa oktobra, zato popolnega pregleda leta 2026 v času priprave prispevka še ni mogoče narediti. Namen prispevka ni naštetih vseh novih raziskav, temveč izpostaviti tiste, ki bi lahko pomembneje vplivale na klinično prakso.

NEDROBNOCELIČNI RAK PLJUČ

Zgodnji NDRP

Pri zgodnjem NDRP se je najprej uveljavilo adjuvantno zdravljenje z osimertinibom pri bolnikih z aktivirajočimi mutacijami EGFR in z alektinibom pri bolnikih s preureditvijo ALK (1, 2). Letošnji ASCO je temu dodal še tretjo pomembno molekularno skupino: v randomizirani raziskavi faze 3 LIBRETTO-432 so pri bolnikih z NDRP stadija IB–IIIA s fuzijo RET po dokončanem lokalnem zdravljenju primerjali adjuvantni selperkatinib s placebom. V primarni populaciji bolnikov stadija II–IIIA je selperkatinib pomembno zmanjšal tveganje za dogodek ali smrt; dveletno preživetje brez dogodka je znašalo 91,5 % proti 61,1 % (HR 0,17) (3). Podatki o celokupnem preživetju so še nezreli.

Čeprav gre za redko molekularno alteracijo, je pomen raziskave širši. Po EGFR in ALK imamo sedaj tudi za RET dokaz, da lahko poznavanje molekularne alteracije spremeni

zdravljenje bolnika z zgodnjim rakom pljuč. Rezultati podpirajo načelo, da se lahko učinkovito tarčno zdravljenje pri biološko opredeljeni podskupini prenese tudi v zgodnje stadije, vendar podatkov za RET ne moremo neposredno ekstrapolirati na druge molekularne alteracije. Za vsako tarčo bodo potrebni neposredni prospektivni podatki; zaradi redkosti nekaterih alteracij pa ni nujno izvedljiva enako velika randomizirana raziskava faze 3, zato bodo lahko pomembni tudi rezultati manjših mednarodnih raziskav in raziskav s prilagojeno zasnovo. To dodatno podpira celovito molekularno testiranje že ob diagnozi NDRP ter poudarja pomen kakovostnega in zadostnega vzorca za molekularno diagnostiko.

Metastatski NDRP z molekularnimi alteracijami

Pri metastatskem NDRP z molekularnimi alteracijami se razvoj nadaljuje predvsem v smeri učinkovitejšega zdravljenja v prvi liniji, boljšega nadzora bolezni v osrednjem živčevju in premagovanja pridobljene rezistence. Pri EGFR-mutiranim NDRP se v klinično prakso umeščajo kombinacije z amivantamabom pri različnih indikacijah. Pri atipičnih aktivirajočih mutacijah EGFR, najpogosteje G719X, L861Q in S768I, so bili predstavljeni posodobljeni rezultati kohorte C raziskave CHRYSALIS-2 z amivantamabom in lazertinibom. Pri predhodno nezdravljenih bolnikih je bilo srednje celokupno preživetje 41 mesecev, kar je zelo spodbuden rezultat v skupini, pri kateri je učinkovitost zaviralcev EGFR praviloma slabša kot pri klasičnih mutacijah (4). Pomembna novost je tudi podkožna aplikacija amivantamaba, ki v primerjavi z intravensko pomembno zmanjša pogostost infuzijskih reakcij in močno skrajša čas aplikacije, kar predstavlja prednost tako za bolnike kot za zdravstveno osebje (5–7). Pri bolnikih z EGFR-mutiranim NDRP s tipičnimi aktivirajočimi mutacijami EGFR je raziskava faze 3 TOP prvič prospektivno ocenjevala izbiro zdravljenja glede na sočasno mutacijo TP53, ki je povezana s slabšo prognozo. Dodatek kemoterapije osimertinibu je pri teh bolnikih podaljšal srednje preživetje brez napredovanja bolezni s 15,6 na 34 mesecev (HR 0,44), ob še nezrelih podatkih pa je bil viden tudi trend k izboljšanju celokupnega preživetja (HR 0,57) (8). Vse več podatkov kaže, da so tudi sočasne molekularne alteracije pomembne pri izbiri bolnikov za intenzivnejše zdravljenje. Pri ALK-pozitivnem NDRP so bili predstavljeni rezultati sedemletnega spremljanja raziskave CROWN; po sedmih letih je bilo brez napredovanja bolezni še 55 % bolnikov, zdravljenih z lorlatinibom, ob izrazitem

dolgotrajnem nadzoru bolezni v osrednjem živčevju (9). Pomemben napredek beležimo tudi pri redkejših molekularnih alteracijah, zlasti HER2. Po uveljavitvi trastuzumab derukstekana so bili objavljeni rezultati raziskave Beamion LUNG-1 z zongertinibom, selektivnim peroralnim zaviralcem HER2. Pri predhodno nezdravljenih bolnikih je bil delež objektivnih odgovorov 76 %, mediano preživetje brez napredovanja bolezni 14,4 meseca, zdravilo pa je pokazalo tudi pomembno intrakranialno učinkovitost (10). Tudi pri redkih alteracijah je zato njihovo prepoznavanje ključno, saj lahko pomembno spremeni izbiro zdravljenja in prognozo bolnikov.

Metastatski NDRP brez molekularnih alteracij

Pri metastatskem NDRP brez tarčnih molekularnih alteracij so trenutno temelj prve linije zaviralci imunskih nadzornih točk sami ali v kombinaciji s kemoterapijo. Eden zanimivejših letošnjih rezultatov je raziskava HARMONi-6 pri predhodno nezdravljenem napredovalem skvamoznem NDRP. Ivonescimab je bispecifično protitelo, ki hkrati zavira PD-1 in VEGF. V kombinaciji s kemoterapijo je v primerjavi s tislelizumabom in kemoterapijo izboljšal celokupno preživetje, ki je znašalo 27,9 proti 23,7 meseca (HR 0,66) (11).

Rezultat je zanimiv predvsem zato, ker gre za primerjavo z aktivnim zaviralcem PD-1 in ne le s kemoterapijo, pa tudi zaradi uporabe zaviranja VEGF pri skvamoznoceličnem NDRP, kjer je bila uporaba tovrstnih zdravil doslej kontraindicirana. Tislelizumab je tako kot pembrolizumab monoklonsko protitelo proti PD-1, vendar je bil razvit z zmanjšano vezavo na receptorje Fc-gama na makrofagih in ima največ kliničnih podatkov ter regulatornih izkušenj iz Kitajske. Ker je pembrolizumab s kemoterapijo mednarodno uveljavljen standard prve linije, bi primerjava z njim omogočila neposrednejšo presojo dodane vrednosti ivonescimaba v globalni klinični praksi; odsotnost pembrolizumaba v kontrolni skupini sama po sebi ne pomeni, da je bila kontrola neustrezna, omejuje pa prenosljivost rezultatov. Pri interpretaciji je potrebna previdnost tudi zato, ker je bila raziskava izvedena na Kitajskem, zdravljenje z ivonescimabom pa prinaša neželene učinke, povezane z zaviranjem VEGF. Globalne raziskave bodo zato pomembne za dokončno opredelitev njegove vloge.

Konjugati protitelo–zdravilo

Konjugati protitelo–zdravilo (angl. *Antibody–Drug Conjugates*, ADC) so sestavljeni iz monoklonskega protitelesa, ki prepozna tarčo na tumorski celici, veznika in citotoksičnega tovara. Po vezavi na tarčo se kompleks praviloma internalizira, nato pa se citotoksični tovor sprosti v tumorski celici; pri nekaterih ADC lahko učinkuje tudi na sosednje tumorske celice. Njihova učinkovitost je zato pogosto največja, kadar je tarča na tumorskih celicah dovolj močno in homogeno izražena, čeprav na odziv vplivajo tudi lastnosti protitelesa, veznika in tovara. ADC se pri raku pljuč hitro premikajo v zgodnejše linije zdravljenja in kombinacije z imunoterapijo. Med najbolj spremljanimi tarčami je TROP2. Predstavljeni so bili rezultati raziskave faze 3 OptiTROP-Lung05, v kateri je kombinacija TROP2-usmerjenega ADC sacituzumaba tirumotekana in ZINT pembrolizumaba pri predhodno nezdravljenih bolnikih s PD-L1-pozitivnim NDRP pomembno izboljšala preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi s pembrolizumabom samim (mediana še ni bila dosežena proti 5,7 meseca; HR 0,35), delež objektivnih odgovorov pa je bil 70 % proti 42 % (12). Letos so bili predstavljeni tudi končni rezultati raziskave OptiTROP-Lung03 pri predhodno zdravljenih bolnikih z EGFR-mutiranim NDRP. Sacituzumab tirumotekan je v primerjavi z docetakselom izboljšal preživetje brez napredovanja bolezni (6,9 proti 2,8 meseca; HR 0,30) in celokupno preživetje (20 proti 13,5 meseca; HR 0,63), kljub pogostemu prehodu bolnikov iz kontrolne skupine na ADC po progresu (13). Ob vse širši uporabi ADC je pomembno tudi poznavanje njihovega specifičnega profila neželenih učinkov, ki je odvisen od tarče, veznika in citotoksičnega tovara. Pri sacituzumabu tirumotekanu so pomembni predvsem hematološka toksičnost in stomatitis, medtem ko je pri nekaterih drugih ADC posebej pomembna intersticijska pljučna bolezen oziroma pnevmonitis.

DROBNOCELIČNI RAK PLJUČ (DRP)

Razvoj sistemskega zdravljenja DRP je bil dolgo precej počasnejši kot pri NDRP. Od leta 2018 je standard prve linije zdravljenja razsejanega DRP kombinacija platine in etopozida z ZINT pri bolnikih brez kontraindikacij, v zadnjem obdobju pa se tudi tu pojavljajo biološko usmerjeni pristopi. Najpomembnejša nova tarča je DLL3 (angl. *Delta-like Ligand 3*), regulator signalne poti Notch, ki je na površini celic DRP pogosto močno izražen, v večini normalnih tkiv pa le malo. Tarlatamab je bispecifični T-celični povezovalc, ki se veže na

DLL3 na tumorski celici in CD3 na T-limfocitu ter tako omogoči usmerjen imunski odziv proti tumorski celici. V raziskavi faze 3 DeLLphi-304 je pri bolnikih po predhodnem zdravljenju s platino v primerjavi s kemoterapijo podaljšal srednje celokupno preživetje z 8,3 na 13,6 meseca (HR 0,60). Neželeni učinki zdravljenja so bili sicer manj pogosti (54 % proti 80 %), vendar zelo specifični in resni ter so večkrat zahtevali hospitalizacijo v enoti intenzivne terapije. Pojavita se lahko sindrom sproščanja citokinov (angl. *Cytokine Release Syndrome*, CRS) in sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (t. i. ICANS) (14). Letos so bili dodatno predstavljeni podatki o učinkovitosti tarlatamaba pri bolnikih z možganskimi zasevki. V primerjavi s kemoterapijo je zmanjšal tveganje za napredovanje bolezni v osrednjem živčevju ali smrt za 60 % (HR 0,40), srednje celokupno preživetje bolnikov z možganskimi zasevki pa je znašalo 13,9 proti 6,8 meseca (15). Tarlatamab tako predstavlja pomembno novo možnost druge linije zdravljenja DRP. Za zdaj pri DRP nimamo validiranega napovednega biološkega označevalca za učinkovitost ZINT. Izraženost PD-L1 je pogosto nizka in zdravljenja v prvi liniji ne izbira, zato rutinsko določanje PD-L1 ni potrebno. Prav tako pred zdravljenjem s tarlatamabom rutinsko določanje DLL3 ni zahtevano, saj so bile raziskave izvedene brez izbire bolnikov glede na stopnjo njegove izraženosti. Široko molekularno profiliranje pri DRP trenutno še ni del rutinske izbire standardnega zdravljenja, je pa pomembno v raziskavah in ob kliničnem sumu na mešano histologijo ali netipičen potek bolezni. Zdravilo je bilo za slovenske bolnike v omejenem obsegu dostopno v okviru programa sočutne uporabe zdravil, njegovo dostopnost za rutinsko zdravljenje pa v kratkem pričakujemo tudi v Sloveniji. Poleg zdravil, usmerjenih proti DLL3, se pri DRP razvijajo tudi ADC, med drugim zdravila proti B7-H3. B7-H3 je transmembranski imunoregulatorni protein iz družine B7, ki je pogosto izražen na celicah DRP in drugih tumorjev, njegova vloga v uravnavanju protitumorskega imunskega odziva pa še ni povsem pojasnjena. Rezultati dveh randomiziranih raziskav faze 3 z ADC proti B7-H3 v primerjavi s topotekanom so napovedani v predsedniškem programu letošnjega WCLC (16).

KAJ ŠE PRIČAKUJEMO V LETU 2026?

Jesen 2026 glede onkoloških novosti veliko obeta. Septembra bo na WCLC 2026 v Seulu predstavljenih še več raziskav, ki bi lahko pomembno vplivale na klinično prakso. Pri DRP bomo dobili odgovor, ali lahko ob rednem spremljanju z magnetno resonanco možganov

pri nekaterih bolnikih opustimo profilaktično obsevanje glave, ter rezultate dveh raziskav novih konjugatov protitelo–zdravilo proti B7-H3 v primerjavi s topotekanom pri ponovljeni bolezni. Pri NDRP pričakujemo predvsem nove podatke o dolgoročnem učinku adjuvantnega osimertiniba pri EGFR-mutirani bolezni, novih možnostih prve linije zdravljenja pri insercijah v eksonu 20 gena EGFR in ROS1-pozitivnem NDRP ter o kombinaciji imunoterapije z ADC pri bolnikih z visoko izraženostjo PD-L1. Ker rezultati ob pripravi prispevka še niso bili predstavljeni, bo njihov dejanski vpliv na klinično prakso mogoče oceniti šele po kongresu (16). Oktobra sledi še ESMO 2026, zato bo dokončna ocena najpomembnejših premikov leta mogoča šele po obeh kongresih.

ZAKLJUČEK

Novosti leta 2026 nadaljujejo smer zadnjih let. Molekularno vodeno zdravljenje se seli v zgodnje stadije bolezni, pri metastatskem NDRP se razvijajo nove kombinacije imunoterapije in bispecifična protitelesa, ADC pa se premikajo iz poznih v zgodnejše linije zdravljenja. Tudi pri DRP se z DLL3 in novimi ADC odpirajo možnosti zdravljenja, ki so bolj vezane na biologijo tumorja.

Za vsakodnevno klinično delo je pomembno, da se z razvojem zdravljenja spreminja tudi diagnostika. Pri vse več bolnikih moramo molekularne značilnosti tumorja poznati že zgodaj, zato sta kakovost vzorca in pravočasno molekularno testiranje neposredno povezana z izbiro zdravljenja. Ob vedno večjem številu možnosti postaja še pomembnejše tudi multidisciplinarno odločanje ter nenazadnje tudi znanje o obvladovanju novih neželenih učinkov zdravljenja.

LITERATURA

1. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2023; 389: 137–47.
2. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung-cancer. *N Engl J Med.* 2024; 390: 1265–76.
3. Goldman JW, et al. Event-free survival with adjuvant selpercatinib in stage IB–IIIA RET fusion-positive NSCLC: primary results of the phase 3 LIBRETTO-432 trial. *J Clin Oncol.* 2026; 44 (suppl 17): LBA3.
4. Tomasini P, Wang Y, Li Y, et al. Amivantamab plus lazertinib in atypical EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: results from CHRYSALIS-2. *J Clin Oncol.* 2026; 44 (1): 54–65.

5. Cho BC, Lu S, Felip E, et al. Amivantamab plus lazertinib in previously untreated EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2024; 391: 1486–98.
6. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med*. 2023; 389: 2039–51.
7. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, et al. Subcutaneous amivantamab vs intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results, including overall survival (OS), from the global, phase 3, randomized controlled PALOMA-3 trial. *J Clin Oncol*. 2024; 42.
8. Yang Y, Zhou Q, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with EGFR and concurrent TP53 mutations: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2026. doi: 10.1001/jama.2026.10599.
9. Mok TSK, Solomon BJ, Felip E, et al. Lorlatinib vs crizotinib as first-line treatment for advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 7-year update from the phase 3 CROWN study. *J Clin Oncol*. 2026; 44 (suppl 16): 8502.
10. Heymach JV, Yamamoto N, Girard N, et al. First-line zongertinib in advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2026; 394: 1675–84.
11. Zhou C, et al. Ivonescimab plus chemotherapy versus tislelizumab plus chemotherapy in previously untreated advanced squamous NSCLC: overall survival results of HARMONi-6. *J Clin Oncol*. 2026; 44 (suppl 17): LBA4.
12. Zhou C, Xiong A, Yao W, et al. Sacituzumab tirumotecan plus pembrolizumab versus pembrolizumab in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer (OptiTROP-Lung05): interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2026; 407: 2607–19.
13. OptiTROP-Lung03 investigators. Sacituzumab tirumotecan versus docetaxel in previously treated EGFR-mutated advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2026; 21 (suppl).
14. Mountzios G, Sun L, Cho BC, et al. Tarlatamab in small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy. *N Engl J Med*. 2025; 393: 349–61.
15. Mountzios G, Cho BC, Lammers P, et al. Intracranial efficacy of tarlatamab versus chemotherapy as second-line treatment for small cell lung cancer: DeLLphi-304 phase 3 post hoc analysis. *J Clin Oncol*. 2026; 44 (16 Suppl): 8006.
16. International Association for the Study of Lung Cancer. World Conference on Lung Cancer 2026: Presidential Symposia programme. Seoul; 2026.

ONESNAŽEN ZRAK – DEJAVNIK TVEGANJA ZA PLJUČNE IN DRUGE INTERNISTIČNE BOLEZNI

Miran Brvar

Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Onesnažen zrak povečuje tveganje za številne bolezni in prezgodnjo smrt ter je povezan s kognitivnimi, reproduktivnimi in razvojnimi motnjami. V Sloveniji je onesnaženost s prašnimi delci PM posebej izrazita v kotlinah in dolinah, zlasti pozimi, ko vremenske razmere otežujejo razredčevanje onesnaževal. Tudi Ljubljana ostaja med evropskimi mesti s slabšo kakovostjo zraka.

Z naraščanjem dolgotrajne izpostavljenosti delcem PM_{2,5} (angl. *Particulate Matter*) se povečuje umrljivost, pri čemer večino prezgodnjih smrti, pripisljivih onesnaženemu zraku, povzročajo srčnožilne bolezni, predvsem ishemična bolezen srca. Kratkotrajna izpostavljenost lahko sproži akutna poslabšanja astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB), dolgotrajna pa povečuje tveganje za razvoj astme, KOPB in pljučnega raka. Onesnažen zrak lahko škodljivo vpliva tudi na razvoj možganov pri otrocih, pri odraslih pa je povezan z večjim tveganjem za demenco.

Znanstveni dokazi podpirajo strožje mejne vrednosti onesnaževal in nadaljnje zmanjševanje izpostavljenosti, saj za delce PM_{2,5} ni ugotovljenega varnega praga brez škodljivih učinkov na zdravje. Zdravniki moramo pri obravnavi bolnikov pogosteje upoštevati onesnaženost okolja kot dejavnik nastanka in poslabšanja bolezni ter dejavno sodelovati v prizadevanjih za čistejše in bolj zdravo okolje.

Ključne besede: onesnažen zrak, umrljivost, bolezni, kotline, temperaturni obrat, Slovenija

UVOD

V zadnjih desetletjih smo zbrali ogromno dokazov, da onesnaženje okolja s kemikalijami povzroča kognitivne, reproduktivne in razvojne motnje ter prezgodnje smrti ljudi (1). V Sloveniji imamo o tem nekaj lastnih podatkov in objav, in sicer predvsem o vplivu onesnaženega zraka. V objavljenih prispevkih izstopa industrijsko onesnaženo Zasavje. V Trbovljah in Zagorju ob Savi je v prvem desetletju 21. stoletja koncentracija delcev PM_{10} v onesnaženem zraku sovpadala s pogostostjo obiskov zdravnika zaradi bolezni dihal pri otrocih (2). Otroci v onesnaženih Trbovljah, Zagorju ob Savi in Hrastniku so imeli trikrat pogostejše kronične pljučne bolezni in dvakrat pogostejše akutne respiratorne simptome kot otroci v manj onesnaženih predelih Slovenije (3). Otroci v Zagorju ob Savi so leta 2005 imeli 3,5-pogostejše kronični bronhitis, 1,3-krat pogostejše astmo in 1,6-krat pogostejše alergijo (4). Zaradi propada industrije in aktivnosti okoljevarstvene organizacije Eko krog se je stanje v Zasavju izboljšalo. Zavedati pa se moramo, da so bili v letu 2020 vsi slovenski otroci izpostavljeni koncentracijam PM_{10} od 21 do 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ v zraku, kar presega priporočeno mejno vrednost Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) (15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Najvišja letna vrednost delcev $PM_{2,5}$ (29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) je bila v letu 2020 izmerjena v Ljubljani, kar je pričakovano glede na gost promet in lego v kotlini (5). V Kopru so pri otrocih ugotovili tudi sovpadanje povišanih koncentracij ozona v onesnaženem zraku s poslabšanji astme (6). V raziskavi, ki je zajela prebivalce 210 občin med leti 2010 in 2014, so ugotovili, da v Sloveniji umrljivost zaradi vseh naravnih vzrokov sovпада s koncentracijo delcev PM_{10} v zraku in da se poveča za približno 1 % ob porastu koncentracije delcev PM_{10} v zraku za 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (7). Sovpadanje med koncentracijo delcev PM_{10} v zraku in umrljivostjo so našli za umrljivost zaradi rakavih, srčnožilnih in pljučnih bolezni (7). V zadnjem času postaja očitno, da so v onesnaženem zraku pomembni tudi ultrafini delci oziroma nanodelci. V dveletni raziskavi v Ljubljani so tako ugotovili časovno ujemanje med umrljivostjo zaradi pljučnih bolezni in koncentracijo ultrafinih delcev v zunanjem zraku (8). V evropski raziskavi, ki je vključevala bolnike v Ljubljani, so za Ljubljano potrdili sovpadanje povišanih koncentracij ultrafinih delcev v zraku s pogostostjo hospitalizacij zaradi pljučnih bolezni in sovpadanje povišanih koncentracij delcev $PM_{2,5}$ s hospitalizacijami zaradi srčnožilnih in pljučnih bolezni (9). V Ljubljani in štirih drugih slovenskih mestih je bilo v obdobju 2015–2021 kratkotrajno povečanje koncentracije delcev $PM_{2,5}$ povezano z večjim tveganjem za sprejem v bolnišnico zaradi miokardnega infarkta z zamikom treh in

sedmih dni ter pri 30-dnevnem drsečem povprečju izpostavljenosti (10). Z onesnaženostjo zraka sovpada tudi pogostost rakavih obolenj. Tako je obolevnost zaradi pljučnega raka v Zasavju sovpadala z oddaljenostjo od glavnih industrijskih onesnaževalcev zraka (cementarna, termoelektrarna) (11). V okolici Anhovega pa obolevnost zaradi malignega mezotelioma sovpada z izpostavljenostjo azbestu (12).

ONESNAŽEN ZRAK

Vdihnen zrak je glavni izvor izpostave okoljskim onesnaževalom. Glavni tarčni organ vdihnenih strupenih in rakotvornih snovi so pljuča, hkrati pa se lahko vdihnjene strupe snovi porazdelijo po celem telesu in povzročijo sistemsko zastrupitev. V onesnaženem zraku so zelo nevarni majhni prašni delci PM, ki so lahko tekoče ali trdne snovi ter imajo različno kemijsko sestavo. Sestavljeni so predvsem iz ogljika, na katerega se lahko vežejo različne težke kovine (npr. živo srebro, svinec, arzen, kadmij itn.) in organske spojine (npr. policiklični aromatski ogljikovodiki, dioksin, furani), ki v telesu delujejo sinergistično in v zelo majhnih odmerkih. Toksičnost delcev je odvisna od njihove kemijske sestave, npr. deleža prehodnih kovin, kot so baker, železo, nikelj, mangan in cink, ter žvepla, in njihovega oksidativnega potenciala, ne pa samo od njihove koncentracije oziroma skupne mase v kubičnem metru zraka. To je tudi razlog, zakaj se lahko rezultati raziskav razlikujejo glede na mesto oziroma lokacijo izvedbe, saj je kemijska sestava delcev PM odvisna predvsem od lokalnega vira onesnaženja.

Onesnažen zrak vsebuje poleg delcev PM vsebuje tudi dušikove okside, žveplov dioksid, ozon, ogljikov monoksid, policiklične aromatske ogljikovodike, dioksine in furane, težke kovine ter radioaktivne izotope.

BOLEZNI IN UMRJIVOST ZARADI ONESNAŽENEGA ZRAKA

Onesnažen zrak je najpomembnejši globalni okoljski dejavnik tveganja za obolevnost in umrljivost in povzroči več smrti kot vsi ostali okoljski dejavniki in običajne okužbe skupaj (13, 14). Najmočnejša povezava umrljivosti zaradi onesnaženega zraka je s koncentracijo delcev PM_{2,5} v zraku in večina smrti zaradi izpostavljenosti delcem PM_{2,5} je posledica ateroskleroze in ishemične bolezni srca (do 75 %) (13).

Po ocenah Evropske agencije za okolje (EEA) je v 27 državah Evropske unije leta 2023 zaradi **dolgotrajne izpostavljenosti** delcem PM_{2,5} v koncentracijah nad priporočeno letno

vrednostjo SZO, ki znaša $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, prezgodaj umrlo 182.000 ljudi. Ob upoštevanju celotnega razpona koncentracij $\text{PM}_{2,5}$, tudi pod priporočeno vrednostjo SZO, se ocena poveča na 346.000 prezgodnjih smrti, vendar je povezana z večjo negotovostjo. Izpostavljenosti koncentracijam NO_2 in ozona nad priporočenimi vrednostmi SZO je bilo istega leta v EU pripisanih približno 34.000 oziroma 63.000 prezgodnjih smrti. Ocen za posamezna onesnaževala ne smemo seštevati, saj se njihovi učinki deloma prekrivajo (15).

Po ocenah EEA je bilo v Sloveniji leta 2023 dolgotrajni izpostavljenosti delcem $\text{PM}_{2,5}$ v koncentracijah nad priporočeno letno vrednostjo SZO, ki znaša $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, pripisanih približno 1.030 prezgodnjih smrti in več kot 11.000 izgubljenih let življenja. Izpostavljenosti dušikovemu dioksidu in ozonu nad priporočenimi vrednostmi SZO je bilo istega leta pripisanih približno 94 oziroma 298 prezgodnjih smrti. Te ocene kažejo, da bi zmanjšanje onesnaženosti zraka do priporočenih vrednosti SZO tudi v Sloveniji lahko preprečilo veliko število prezgodnjih smrti (15).

Zdravje ogroža tudi **kratkotrajna, nekajdnevna izpostavljenost** onesnaženemu zraku. V raziskavi, ki je zajela 31 evropskih držav in podatke za obdobje 2003–2019, so skupnim kratkotrajnim učinkom delcev $\text{PM}_{2,5}$ in grobih delcev $\text{PM}_{2,5-10}$, dušikovega dioksida ter ozona pripisali približno 146.500 prezgodnjih smrti letno (16). Te ugotovitve so posebej pomembne za Slovenijo, kjer se pozimi ob temperaturnih obratih onesnaževala hitro kopičijo v slabo prevetrenih dolinah in kotlinah, visoke koncentracije pa lahko nato vztrajajo več dni. Z onesnaženim zrakom se tako soočajo prebivalci Ljubljane, Maribora, Celja, Kranja, Murske Sobote, Novega mesta, Zagorja ob Savi, Trbovelj in Hrastnika. Gradnja sežigalnic odpadkov ali komunalnega blata v tako obremenjenih okoljih bi bila zato z vidika varovanja javnega zdravja huda napaka.

Onesnažen zrak je povezan s številnimi boleznimi, med njimi s srčnožilnimi (npr. miokardnim infarktom), pljučnimi (npr. astmo), nevrološkimi (npr. demenco), presnovnimi (npr. sladkorno boleznijo), alergijskimi (npr. rinitisom), ledvičnimi, vnetnimi in avtoimunskimi boleznimi, pa tudi z okužbami spodnjih dihal in rakavimi obolenji, kot je rak pljuč (14).

PLJUČNE BOLEZNI ZARADI DIHANJA ONESNAŽENEGA ZRAKA

Pri odraslih nekadilcih kratkotrajno dihanje onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$, NO_2 in ozonom povzroči znižanje FEV1 in FVC (17). Dolgotrajno dihanje onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ in življenje ob večjih cestah pa je pri zdravih odraslih nekadilcih povezano s postopnim upadom pljučne funkcije (FEV1 in FVC), kar je primerljivo z upadom pljučne funkcije pri bivših kadilcih (17).

V veliki evropski raziskavi ELAPSE objavljeni leta 2021 so pokazali, da je dolgotrajna izpostavljenost onesnaženemu zraku, celo s koncentracijami $PM_{2,5}$ in NO_2 pod mejnimi koncentracijami, ki so določene v EU, povezana s pogostejšim nastankom KOPB (18). Poleg tega so v raziskavi ugotovili, da ni varnega praga za izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$ (18). V metaanalizi evropskih, azijskih in ameriških raziskav vpliva onesnaženega zraka na KOPB objavljeni leta 2021 so potrdili, da dihanje onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ in NO_2 povzroči porast incidence KOPB, hkrati pa so z raziskavo nakazali, da lahko na incidenco KOPB vplivamo z izboljšanjem kakovosti zraka (19). Tudi nedavna prospektivna raziskava v Združenem kraljestvu je pokazala povezavo med dolgotrajno izpostavljenostjo delcem $PM_{2,5}$ in dušikovim oksidom ter slabšo pljučno funkcijo in večjim tveganjem za razvoj KOPB, pri čemer so izsledki nakazali posredniško vlogo vnetnih procesov in sprememb v presnovi lipidov (20).

Bolnikom s KOPB se pljučna funkcija poslabšuje hitreje ob ponavljajočih akutnih poslabšanjih in dihanje onesnaženega zraka povzroča pogostejša poslabšanja KOPB, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje (21). Z metaanalizo 18 raziskav so tako potrdili skoraj 3 % porast hospitalizacij zaradi akutnega poslabšanja KOPB ob porastu koncentracije delcev PM za $10 \mu g/m^3$ v zraku (21).

Zaključimo lahko, da kratkotrajno dihanje onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ povzroči akutno poslabšanje KOPB, medtem ko dolgotrajno dihanje onesnaženega zraka lahko privede do KOPB.

Astma

Onesnažen zrak v pljučih povzroči vnetje, občutljivost za okužbe in sproži oženje majhnih dihalnih poti (22). V zgodnem otroštvu onesnažen zrak moti razvoj pljuč in imunskega sistema (22). Pri otrocih dihanje onesnaženega zraka, predvsem ob velikih cestah, povzroči nastanek astme in sproži akutna poslabšanja astme (22).

V letošnjem sistematičnem pregledu 24 raziskav z več kot 3,5 milijona otrok so pokazali, da je bila dolgotrajna izpostavljenost $PM_{2,5}$ ali NO_2 v več kohortah povezana s 15–30 % večjo pojavnostjo astme na vsakih $10 \mu g/m^3$ višjo koncentracijo, kratkotrajna povečanja onesnaženosti zraka pa s pogostejšimi poslabšanji astme in hospitalizacijami (23). Z metaanalizo 22 raziskav narejeno leta 2017 pa so pokazali povezanost onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$, NO_2 , CO in ozonom ter akutnimi poslabšanji astme pri otrocih in odraslih, ki so potrebovali urgentno zdravljenje v bolnišnici (24).

Pri odraslih nastanek astme ob dihanju onesnaženega zraka še ni popolnoma pojasnjen. Nedavna metaanaliza 25 raziskav je pokazala, da je bila vsakih $5 \mu g/m^3$ višja koncentracija $PM_{2,5}$ povezana s 7 % večjim tveganjem za razvoj astme pri odraslih, vsakih $10 \mu g/m^3$ višja koncentracija NO_2 pa z 11 % večjim tveganjem, vendar je bila heterogenost med raziskavami velika (25). Ne glede na to pa izpostavljenost onesnaženemu zunanjemu zraku (O_3 , NO_2 , SO_2 in PM) pri odraslih povzroči simptome značilne za astmo, poslabšanja astme in hospitalizacije zaradi astme ter upad pljučne funkcije, kar je vse povezano s stopnjo onesnaženja oziroma koncentracijami onesnaževal v zraku ter trajanjem dihanja onesnaženega zraka (26).

Alergijski rinitis

Onesnažen zrak je dejavnik tveganja za alergijski rinitis pri otrocih (27). Prevalenca alergijskega rinitisa pri otrocih se povečuje in sovpada s povečano koncentracijo NO_2 , SO_2 , $PM_{2,5}$ in PM_{10} v onesnaženem zraku (27). V veliki francoski raziskavi so potrdili tudi povezavo med alergijskim in nealergijskim rinitisom in onesnaženim zrakom z delci $PM_{2,5}$, črnim ogljikom in NO_2 pri odraslih (28).

Pri nastanku rinitisa zaradi onesnaženega zraka so pomembni trije prepletajoči mehanizmi: vnetje, oksidativni stres in alergije (28). Vnetje zaradi onesnaženega zraka z delci PM, črnim ogljikom in NO_2 poveča prepustnost nosnega epitelijskega tkiva, kar olajša vstop alergenov do imunskega sistema. Poleg tega lahko onesnaževala iz zraka, zlasti delci nafte, delujejo adjuvantno in sinergistično z alergeni, kar sproži alergični odgovor in vnetje (28).

Pljučni rak

Onesnažen zrak je Mednarodna agencija za raziskovanje raka razvrstila med kancerogene snovi (29). Z metaanalizo raziskav objavljeno leta 2021, ki je upoštevala le raziskave z vključenimi ostalimi dejavniki tveganja in so bile objavljene po letu 2014, so potrdili povezanost delcev $PM_{2,5}$ in PM_{10} v zraku s pljučnim rakom (30). Relativno tveganje za nastanek pljučnega raka se zviša za 16 % ob porastu koncentracije delcev $PM_{2,5}$ v zraku za $10 \mu g/m^3$ in za 23 % ob enakem porastu koncentracije delcev PM_{10} (30).

SRČNOŽILNE BOLEZNI ZARADI DIHANJA ONESNAŽENEGA ZRAKA

Dihanje onesnaženega zraka sproži škodljive mehanizme, kot so oksidativni stres in sistemsko vnetje, kar lahko privede do pogostejših miokardnih infarktov, arterijske hipertenzije in srčnega popuščanja. Akutni in kronični srčnožilni dogodki ter bolezni ob vdihovanju onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ so posledica disfunkcije žil, porasta krvnega tlaka, presnovnih motenj (npr. odpornost na inzulin), povečane trombogenosti in koagulabilnosti krvi, in aritmogenosti. Poleg tega delci $PM_{2,5}$ pospešujejo aterogenezo in vulnerabilnost aterosklerotičnih plakov (14).

V metaanalizi raziskav izpostavljenosti onesnaženemu zraku z delci $PM_{2,5}$ in miokardnemu infarktu, ki je bila objavljena leta 2021, so potrdili povezanost dolgotrajnega dihanja onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ s pogostejšimi miokardnimi infarkti in tudi višjo umrljivostjo po miokardnem infarktu (31). Znano je, da je poleg dolgotrajnega dihanja onesnaženega zraka škodljivo tudi kratkotrajno dihanje onesnaženega zraka. Kratkotrajno vdihovanje onesnaženega zraka s povišano koncentracijo trdih delcev $PM_{2,5}$ poveča tveganje za miokardni infarkt, srčno popuščanje in nenadno srčno smrt (10, 14).

Dihanje onesnaženega zraka lahko povzroči tudi arterijsko hipertenzijo in motnje srčnega ritma, na primer paroksizme atrijske fibrilacije.

BOLEZNI ŽIVČEVJA ZARADI DIHANJA ONESNAŽENEGA ZRAKA

Onesnažen zrak lahko povzroči motnje v razvoju možganov pri otrocih in različne nevrološke bolezni odraslih, kot so možganske kapi, demence, Parkinsonova bolezen itn. V evropski raziskavi so potrdili sovpadanje možganske kapi in dolgotrajnega dihanja onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$, NO_2 in črnim ogljikom (32). Pokazali pa so tudi

povečanje tveganje za možgansko kap ob kratkotrajnem porastu koncentracije delcev $PM_{2,5}$ (33).

Onesnažen zrak sproži in pospeši tudi razvoj nevrodegenerativnih procesov preko mehanizmov, kot sta oksidativni stres in vnetje. V metaanalizi 32 raziskave objavljeni leta 2025 so pokazali, da je bilo povečanje dolgotrajne izpostavljenosti $PM_{2,5}$ za $5 \mu g/m^3$, NO_2 za $10 \mu g/m^3$ oziroma črnemu ogljiku za $1 \mu g/m^3$ povezano z 8 %, 3 % oziroma 13 % večjim tveganjem za razvoj demence (34). Letos objavljena metaanaliza 26 raziskav pa je pokazala, da je bilo povečanje dolgotrajne izpostavljenosti delcem $PM_{2,5}$ za $5 \mu g/m^3$ oziroma delcem PM_{10} za $15 \mu g/m^3$ povezano z 10 % oziroma 18 % večjim tveganjem za razvoj Parkinsonove bolezni, pri čemer so se velikosti učinkov med okolji precej razlikovale (35).

RAKAVA BOLENJA ZARADI DIHANJA ONESNAŽENEGA ZRAKA

Onesnažen zrak je poln rakotvornih snovi in je glede na veliko število izpostavljenih ljudi najpomembnejši okoljski dejavnik tveganja za nastanek raka in umrljivost zaradi rakavih obolenj (39). Nedavna metaanaliza 57 raziskav je pokazala, da je bila vsakih $10 \mu g/m^3$ višja koncentracija $PM_{2,5}$ povezana s 7 % večjim skupnim tveganjem za raka, pri posameznih vrstah pa z 11 % večjim tveganjem za raka pljuč, 6 % za raka dojke, 17 % za raka jeter in 14 % za raka požiralnika (36). Za ostala rakava obolenja so rezultati še nasprotujoči in pomen onesnaženega zraka ni mogoče nedvoumno potrditi. Potrjena pa je povezanost izpustov sežigalnic odpadkov z rakavimi boleznimi lokalnega prebivalstva, kot so ne-Hodgkinov limfom, sarkom, rak črevesa in pljučni rak (37).

ZAKLJUČEK

Onesnaženo okolje prispeva k nastanku številnih bolezni, zmanjšuje kakovost življenja ter družbo obremenjuje z visokimi stroški. Zdravniki moramo zato dejavno sodelovati v prizadevanjih za čistejše in bolj zdravo okolje ter opozarjati na zdravstvene posledice onesnaževanja. Varovanje okolja je tudi del preprečevanja bolezni, saj številni dokazi kažejo, da zmanjšanje onesnaženosti izboljšuje zdravje in podaljšuje življenje.

LITERATURA

1. Naidu R, Biswas B, Willett IR, et al. Chemical pollution: A growing peril and potential catastrophic risk to humanity. *Environ Int* 2021; 156: 106616.
2. Kuček A, Erzen I, Farkas J, et al. Impact of air pollution with PM10 on primary health care consultations for respiratory diseases in children in Zasavje, Slovenia: a time-trend study. *Zdrav Var* 2014; 53: 55–68.
3. Kuček A, Farkas J, Erzen I, et al. A Prevalence Study on Outdoor Air Pollution and Respiratory Diseases in Children in Zasavje, Slovenia, as a Lever to Trigger Evidence-based Environmental Health Activities. *Arh Hig Rada Toksikol* 2013; 64: 9–22.
4. Erzen I, Vertacnik G, Podkrajsek D, et al. Proučevanje vpliva okolja na pojav določenih bolezni in povečano stopnjo umrljivosti prebivalcev na območju občine Zagorje ob Savi. Zaključno poročilo. Celje: Regional Institute of Public Health Celje; 2006.
5. Perčič S, Otorepec P, Bitenc K. Izpostavljenost prebivalcev in otrok onesnaženemu zraku zaradi delcev PM₁₀. ARSO. 2021. Dosegljivo 24.10.2021 na URL: <http://kazalci.arso.gov.si/sl/content/clone-izpostavljenost-prebivalcev-otrok-onesnazenemu-zraku-zaradi-delcev-pm10?tid=7>
6. Rems Novak MM, Kuček A, Krek M, et al. Effects of ozone on consultations for asthma in children in Koper municipality : a time trend study. *Sanitarno inženirstvo* 2014; 8: 4–15.
7. Kuček A, Percic S, Erzen I, et al. Association between PM10 and mortality at municipalities' level in Slovenia: ecological spatial study (LIFE MED HISS LIFE12 ENV/IT/000834). V: Old and new risks : challenges for environmental epidemiology. 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology, 1.–4 September 2016, Rim.
8. Kranjec N, Galičič A, Eržen I, et al. The impact of ultrafine particles on daily counts of deaths from respiratory diseases in the municipality of Ljubljana: a temporal variability study. *Sanitarno inženirstvo* 2016; 10: 35–47.
9. Lanzinger S, Schneider A, Breitner S, et al., UFIREG study group. Ultrafine and Fine Particles and Hospital Admissions in Central Europe. Results from the UFIREG Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1233–41.
10. Furlan T, Dosenovic Bonca P, Fras Z, et al. Environmental pollution and myocardial hospitalisations in five Slovenian communities. *European Journal of Preventive Cardiology*, 33, Issue Supplement_2, 2026.
11. Zadnik V, Primc Žakelj M, Žagar T. Razširjenost rakavih bolezni v Sloveniji in Zasavju: zaključno poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2008.
12. Vudrag M, Rihtar T, Vegnuti M. Mesothelioma Risk Associated with Asbestos Production in Slovenia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2010; 61: 45–52.
13. Bevan GH, Al-Kindi SG, Brook RD, et al. Ambient air pollution and atherosclerosis: insights into dose, time, and mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41: 628–37.
14. Newman JD, Bhatt DL, Rajagopalan S, et al. Cardiopulmonary impact of particulate air pollution in high-risk populations: JACC State of the Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2878–94.
15. EEA. Harm to human health from air pollution in Europe: burden of disease status, 2025. Dostopno 13. 9. 2026 na naslovu: <https://www.eea.europa.eu/en/analysis/publications/harm-to-human-health-from-air-pollution-burden-of-disease-status-2025>

16. Chen ZY, Achebak H, Petetin H. et al. Mortality from short-term exposure to particulate matter, nitrogen dioxide and ozone across Europe. *Nat Health* 2026; 1: 876–7.
17. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham heart study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 656–64.
18. Liu S, Jørgensen JT, Ljungman P, et al. Long-term exposure to low-level air pollution and incidence of chronic obstructive pulmonary disease: The ELAPSE project. *Environ Int* 2021; 146: 106267.
19. Park J, Kim HJ, Lee CH, et al. Impact of long-term exposure to ambient air pollution on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2021; 194: 110703.
20. Wang T, Liang M, Ye X, et al. Ambient air pollution exposure, mediating biomarkers and risk of COPD: a cohort study and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2025; 34: 250055.
21. Hogeia SP, Tudorache E, Fildan AP, et al. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Respir J* 2020;14: 183–97.
22. Pfeffer PE, Mudway IS, Grigg J. Air Pollution and Asthma: Mechanisms of Harm and Considerations for Clinical Interventions. *Chest* 2021; 159: 1346–55.
23. Kymanidou M, Smaraidos I, Kampouras A. Association Between Air Pollution and Childhood Asthma: A Systematic Review of Recent Evidence. *Adv Respir Med.* 2026; 94: 31.
24. Bettiol A, Gelain E, Milanesio E, et al. The first 1000 days of life: traffic-related air pollution and development of wheezing and asthma in childhood. A systematic review of birth cohort studies. *Environ Health* 2021; 20: 46.
25. Lee S, Tian D, He R, et al. Ambient air pollution exposure and adult asthma incidence: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health.* 2024; 8: e1065–78.
26. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, et al. Impact of Air pollution on asthma outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 6212.
27. Zou QY, Shen Y, Ke X, et al. Exposure to air pollution and risk of prevalence of childhood allergic rhinitis: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 112: 82–90.
28. Savouré M, Lequy É, Bousquet J, et al. Long-term exposures to PM_{2.5}, black carbon and NO₂ and prevalence of current rhinitis in French adults: The Constances Cohort. *Environ Int* 2021; 157: 106839.
29. Pourvakhshoori N, Khankeh HR, Stueck M, et al. The association between air pollution and cancers: controversial evidence of a systematic review. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020; 27: 38491–500.
30. Ciabattini M, Rizzello E, Lucaroni F, et al. Systematic review and meta-analysis of recent high-quality studies on exposure to particulate matter and risk of lung cancer. *Environ Res* 2021; 196: 110440.
31. Zhu W, Cai J, Hu Y, et al. Long-term exposure to fine particulate matter relates with incident myocardial infarction (MI) risks and post-MI mortality: A meta-analysis. *Chemosphere* 2021; 267: 128903.
32. Wolf K, Hoffmann B, Andersen ZJ, et al. Long-term exposure to low-level ambient air pollution and incidence of stroke and coronary heart disease: a pooled analysis of six European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health* 2021; 5: e620–32.
33. Fu P, Guo X, Cheung FMH, et al. The association between PM_{2.5} exposure and neurological disorders: a systematic review and metaanalysis. *Sci Total Environ* 2019; 655: 1240–8.

34. Best Rogowski CB, Bredell C, Shi Y, et al. Long-term air pollution exposure and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health*. 2025; 9: 101266.
35. Tien-Smith AZ, Absar S, Rogowski CB, et al. Association of long-term outdoor air pollution exposure with incidence of Parkinson's disease, multiple sclerosis and motor neuron diseases: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2026; 214: 110377.
36. Feng Y, Li J, Wang Y, et al. Fine particulate matter exposure and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Rev Environ Health*. 2025; 40: 792–819.
37. Tait PW, Brew J, Che A, et al. The health impacts of waste incineration: a systematic review. *Aust NZ J Public Health* 2020; 44: 40–8.

DIAGNOSTIČNA VREDNOST KRIOBIOPSIJE MEDIASTINALNIH BEZGAVK PO NEUSPEŠNI EBUS–TBNA

Anže Pelko¹, Mateja Marc Malovrh^{1,2}, Aleš Rozman¹

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Z endobronhialnim ultrazvokom vodena transbronhialna igelna aspiracija (EBUS–TBNA) je metoda prvega izbora za vzorčenje mediastinalnih bezgavk, vendar citološki izvid ne zadošča vedno za postavitve diagnoze, predvsem ko je potrebna ohranjena arhitektura tkiva za postavitve diagnoze. Transbronhialna kriobiopsija bezgavk (TBLC) omogoča pridobitev večjih vzorcev z ohranjeno tkivno arhitekturo za histološki pregled.

Metode: Retrospektivno smo analizirali podatke zaporednih bolnikov z mediastinalno limfadenopatijo in predhodno nediagnostično EBUS–TBNA. Opravljen je bil ponovni EBUS z vzorčenjem z 19G EBUS–TBNA in TBLC z uporabo 1,1-mm kriosonde. Diagnostični izplen (DY) smo razvrstili kot nediagnostičen (DY0), rezultat, ki zahteva nadaljnjo diagnostično obravnavo (DY1), ali dokončno diagnozo (DY2). Ocenjevali smo strogi diagnostični izplen (DY2), liberalni diagnostični izplen (DY1 + DY2), tehnično izvedljivost, zaplete v 30 dneh po posegu in potrebo po potrditvenih kirurških posegih.

Rezultati: V raziskavo je bilo vključenih 82 bolnikov. TBLC je bila tehnično izvedljiva pri 81 od 82 bolnikov. Samostojna TBNA je omogočila dokončno diagnozo (DY2) v 34,1 %, samostojna TBLC pa v 76,8 %. Kombinacija obeh metod je dosegla diagnostični izplen (DY2) 82,3 %, pri čemer je 8,5 % primerov ostalo nediagnostičnih. Po liberalni definiciji (DY1 + DY2) smo diagnostično informacijo pridobili v 91,5 % primerov. TBLC je prispevala večino diagnostičnih izboljšav pri nediagnostičnih ali neopredeljenih rezultatih TBNA, zlasti pri boleznih, pri katerih je za diagnozo potrebna histološka ocena. V 30 dneh po posegu ni bilo večjih zapletov, potrditvena mediastinoskopija je bila potrebna pri sedmih bolnikih (8,5 %).

Zaključek: Po nediagnostični EBUS–TBNA je kombiniran pristop pri ponovnem EBUS z uporabo TBNA in TBLC varen, tehnično zelo dobro izvedljiv in diagnostično učinkovit, zmanjšuje potrebo po kirurških diagnostičnih posegih.

IZVEDLJIVOST ODPREDPISOVANJA ZAVIRALCEV PROTONSKE ČRPALKE V ČASU DIAGNOSTIKE PLJUČNEGA RAKA: PROSPEKTIVNA INTERVENCIJSKA RAZISKAVA

Nuša Japelj^{1,2}, Zala Češarek³, Nejc Horvat¹, Mitja Kos¹, Mojca Nastran³, Lea Knez^{1,3}

¹Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

²Lekarna BARSOS-H, Ljubljana

³Lekarna, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) je pomembno spremenila zdravljenje pljučnega raka. Uporaba zaviralcev protonske črpalke (ZPČ), zlasti v obdobju uvedbe ZIKT, je povezana s krajšim celokupnim preživetjem. Diagnostična obravnava bolnikov s sumom na pljučnega raka zato predstavlja pomembno priložnost za zmanjšanje nepotrebne izpostavljenosti ZPČ pred uvedbo ZIKT. V raziskavi smo ocenili izvedljivost intervencije odpredpisovanja ZPČ pri hospitaliziranih bolnikih.

Metode: Izvedli smo prospektivno raziskavo izvedljivosti odpredpisovanja ZPČ. Vključili smo zaporedne hospitalizirane odrasle bolnike zaradi suma na pljučnega raka ali zaradi ponovne diagnostične obravnave ob že potrjenem pljučnem raku in ki so uporabljali ZPČ. Intervencija je temeljila na protokolu za odpredpisovanje ZPČ pri bolnikih s solidnimi raki. Klinični farmacevt je od bolnika pridobil najboljšo možno zgodovino zdravljenja z zdravili, na podlagi protokola je opredelil bolnike, primerne za odpredpisovanje ZPČ, in predlog uskladi z zdravnikom. Zdravnik je dogovor povzel v odpustnem pismu, klinični farmacevt je bolniku ustno in pisno obrazložil in predstavil individualiziran načrt odpredpisovanja ZPČ, opisal pričakovan pojav povratnih ali ponovnih simptomov zgornjih prebavil ter farmakološke in nefarmakološke ukrepe za njihovo obvladovanje. Podatke o izidu intervencije smo pridobili s telefonskima klicema 30 in 90 dni po odpustu.

Rezultati: Med majem 2025 in januarjem 2026 smo v raziskavo vključili 101 bolnika (mediana starosti 72 let; 59 moških). Višje odmerke ZPČ je uporabljalo 68 bolnikov, 57 bolnikov je ZPČ uporabljalo vsaj dvanajst mesecev. Klinični farmacevt je prepoznal 66 bolnikov kot primerne za odpredpis ZPČ, zdravnik se je z odpredpisom ZPČ strinjal pri 62. Najpogosteje so predlagali takojšnjo ukinitve ZPČ (26), zmanjšanje odmerka (19) in

postopno ukinitvev (16 bolnikov). Med bolniki z razpoložljivimi podatki je 30 dni po odpustu 43 od 55 bolnikov sledilo predlaganemu načinu zdravljenja (78 %), po 90 dneh pa 31 od 45 bolnikov (69 %). O simptomih zgornjih prebavil je v obdobju od odpredpisovanja ZPČ do 30 dni poročalo 20 od 55 bolnikov (36 %), v obdobju od 30 do 90 dni po odpredpisovanju ZPČ pa 16 od 45 bolnikov (36 %). Med 101 vključenim bolnikom je bilo enajst bolnikov, pri katerih smo izvedli odpredpisovanje ZPČ in pri katerih je bilo v sistemskem zdravljenju raka predlagano zdravljenje z ZIKT.

Zaključki: Odpredpisovanje ZPČ med diagnostično obravnavo pljučnega raka je bilo izvedljivo, pomemben delež bolnikov pa je tudi po odpustu sledil predlaganemu načinu zdravljenja. Približno vsak deseti vključen bolnik je bil deležen odpredpisovanja ZPČ in pozneje prepoznan kot primeren za zdravljenje z ZIKT.

PRVE IZKUŠNJE ZDRAVLJENJA Z AMIVANTAMABOM V SLOVENIJI

Loredana Mrak¹, Katja Mohorčič¹, Marina Čakš², Ana Demšar², Luka Čavka², Urška Janžič^{1,3}

¹Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Amivantamab predstavlja pomembno terapevtsko možnost za bolnike z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) s pogostimi mutacijami gena EGFR ali insercijami v eksonu 20 gena EGFR. Njegova uporaba je pogosto povezana s klinično pomembnimi neželenimi učinki, vključno z infuzijskimi reakcijami (IR), dermatološko toksičnostjo in tromboemboličnimi dogodki, ki lahko vplivajo na potek zdravljenja in kakovost življenja. Predstavljamo prve podatke iz klinične prakse o zdravljenju z amivantamabom v Sloveniji.

Metode: Retrospektivno smo analizirali bolnike, zdravljene z intravenskim amivantamabom v monoterapiji ali v kombinaciji v dveh terciarnih univerzitetnih centrih v Sloveniji, pri katerih je bilo zdravljenje uvedeno med aprilom 2023 in januarjem 2026. Podatke o značilnostih bolnikov, učinkovitosti in prenašanju zdravljenja smo pridobili iz elektronskih zdravstvenih zapisov.

Rezultati: Z amivantamabom je bilo zdravljenih 21 bolnikov: trije oziroma štirje v prvi oziroma drugi liniji zaradi NDRP z insercijami v eksonu 20 gena EGFR ter eden oziroma trinajst v prvi oziroma drugi liniji zaradi NDRP s pogostimi mutacijami gena EGFR. Med 16 bolniki, ki so prejeli profilaktični doksiciklin, se je pri trinajstih pojavila kožna toksičnost, pri šestih paronihija; omenjena neželena učinka stopnje 3 sta se pojavila pri štirih oziroma enem bolniku. Petnajst bolnikov je pred prvim odmerkom prejelo dvodnevno premedikacijo z deksametazonom, pri desetih so se pojavile IR. Med šestimi bolniki brez intenzivirane premedikacije so se IR pojavile pri treh; IR stopnje 3 se je pojavila pri enem bolniku v vsaki skupini. Tromboembolični dogodki so se pojavili pri petih bolnikih, od katerih nobeden ni prejemal profilaktičnega antikoagulacijskega zdravljenja. Zdravljenje je bilo zaradi neželenih učinkov prekinjeno pri sedmih bolnikih (33 %), pri vseh je bilo potrebno zmanjšati odmerek amivantamaba, pri treh (14 %) pa je bila zaradi hude

toksičnosti potrebna trajna ukinitve zdravljenja. Nobena smrt ni bila pripisana neželenim učinkom. Razpon preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) in razpon celokupnega preživetja (OS) pri bolnikih z insercijami v eksonu 20 gena EGFR sta znašala med 1,8–18,6 oziroma 4,7–21,2 meseca, pri bolnikih s pogostimi mutacijami gena EGFR, zdravljenih v drugi liniji, pa med 4,1 meseca do še nedosežene vrednosti za PFS ter 13,2 meseca do še nedosežene vrednosti za OS.

Zaključek: V kohorti bolnikov iz redne klinične prakse je amivantamab pokazal pomembno klinično učinkovitost pri različnih indikacijah za zdravljenje NDRP, vendar je bilo zdravljenje povezano s toksičnostjo in pogostimi prilagoditvami odmerjanja. To poudarja potrebo po skrbnem spremljanju bolnikov in optimizirani podporni obravnavi.

EOZINOFILNI PLEVRALNI IZLIVI: ZNAČILNOSTI, ETIOLOGIJA IN DIAGNOSTIČNI POMEN

Eva Bitežnik¹, Mateja Marc Malovrh^{1,2}

¹Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Izhodišče: Eozinofilni plevralni izliv je definiran kot plevralna tekočina, v kateri število eozinofilcev predstavlja ≥ 10 % vseh celic z jedrom. Čeprav je bil v preteklosti pogosto povezan z benignimi vzroki, novejša raziskave tega ne potrjujejo. Povzroča ga vrsta stanj, med drugim okužbe, malignomi, avtoimune bolezni, določena zdravila, poškodbe prsnega koša (vključno iatrogene), pljučna embolija, pnevmotoraks, lahko pa je neznanega vzroka. Namen raziskave je bil opredeliti etiologijo in klinične značilnosti eozinofilnih plevralnih izlivov, s posebnim poudarkom na izlivih, povezanih z maligno boleznijo, in diagnostičnem pomenu torakoskopije.

Metode: Retrospektivno smo analizirali podatke 76 bolnikov z eozinofilnim plevralnim izlivom, ki so bili obravnavani na Kliniki Golnik v letih 2023 in 2024. Končne diagnoze smo razvrstili v etiološke skupine ter primerjali demografske, klinične in laboratorijske značilnosti. Neposredno maligne in paramaligne izlive smo analizirali ločeno ter skupaj kot izlive, povezane z maligno boleznijo. Posebej smo analizirali tudi bolnike, pri katerih je bila opravljena torakoskopija. Zaradi majhnih in neenakomerno velikih skupin smo uporabili neparametrične teste in Fisherjev eksaktni test.

Rezultati: Mediana starosti bolnikov je bila 69 let, 71,1 % je bilo moških. Mediana deleža eozinofilcev v plevralni tekočini je znašala 23 %. Najpogostejša etiološka skupina so bili izlive, povezani z maligno boleznijo (25/76; 32,9 %), sledili so infekcijski (21,1 %) ter poškodbeni oziroma iatrogeni izlive (14,5 %). Pri trinajstih bolnikih je bila ugotovljena neposredna maligna prizadetost plevre, pri dvanajstih pa paramaligni izliv. Delež plevralnih eozinofilcev se med izlive, povezanimi z maligno boleznijo, in ostalimi izlive ni pomembno razlikoval (mediana 27 % vs. 22 %; $p = 0,565$), in je bil pri dveh bolnikih s karcinozo ≥ 50 %. Pri izlivih, povezanih z maligno boleznijo, je bil izliv pogostejše večji od polovice hemitoraksa (29,2 % vs. 4 %; OR 9,88; $p = 0,004$). Vročina in plevritična bolečina

sta bili pogostejši pri nemalignih izlivih (maligni vs. nemaligni 6,6 % vs. 20,1 %; OR 0,28 in 18 % vs. 40 %; OR 0,33). Torakoskopija je bila opravljena pri dvanajstih bolnikih (15,8 %) in je omogočila etiološko specifično diagnozo pri sedmih (58,3 %). Pri vseh torakoskopiranih bolnikih je bila citologija plevralne tekočine negativna, kljub temu je torakoskopija pri štirih dokazala maligno bolezen.

Zaključki: Izlivi, povezani z maligno boleznijo, so bili najpogostejša etiološka skupina eozinofilnih plevralnih izlivov. Delež eozinofilcev ni razlikoval med malignimi in nemalignimi vzroki, zato eozinofilija ne sme zmanjšati suma na malignost. Pri ponavljajočih se ali etiološko nepojasnjenih izlivih z negativno citologijo ima torakoskopija pomembno dodatno diagnostično vrednost.

TAKOJŠNJE REAKCIJE NA MONOKLONSKA PROTITELESA: REZULTATI ALERGOLOŠKEGA TESTIRANJA – IZKUŠNJE ENEGA CENTRA

Elena Pelivanova¹, Ana Koren², Luka Dejanović², Mark Kačar², Nina Frelj², Maja Jošt², Peter Kopač²

¹Univerzitetni klinični center Maribor

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Monoklonska protitelesa lahko povzročijo takojšnje preobčutljivostne, citokinske in nespecifične infuzijske reakcije, katerih klinične slike se pogosto prekrivajo. Namen raziskave je bil opisati klinične značilnosti teh reakcij ter oceniti diagnostični prispevek kožnega testiranja, testa aktivacije bazofilcev (BAT) in provokacijskega testiranja pri odločitvi o nadaljnjem zdravljenju.

Metode: V retrospektivni analizi na Kliniki Golnik smo pregledali podatke bolnikov, napotenih zaradi domnevne preobčutljivostne reakcije na monoklonsko protitelo med 1. 1. 2025 in 19. 5. 2026. Težo reakcije smo ocenili po Brownovi klasifikaciji. Diagnostika je glede na klinično presojo vključevala kožno testiranje, BAT, specifične IgE in provokacijski test; pri cetuksimabu smo dodatno določali senzibilizacijo na α -gal. Preobčutljivost smo opredelili kot potrjeno ob pozitivnem vsaj enem testu.

Rezultati: Od 38 napotenih bolnikov je bilo pet (13 %) izključenih zaradi zapoznele reakcije; analiza je zajela 33 bolnikov (povprečna starost 61 let; 24 žensk, 9 moških). Najpogostejše osumljeno zdravilo je bil rituksimab (55 %), sledili so cetuksimab (24 %), tocilizumab (9 %), pertuzumab (6 %), alemtuzumab in trastuzumab (po 3 %).

Po Brownovi klasifikaciji je imelo 42 % bolnikov blago, 24 % zmerno in 30 % hudo reakcijo. Vsaj en pozitiven test je bil dokumentiran pri 67 % bolnikov. Kožni test je bil pozitiven pri 42 % testiranih, BAT pri 24 %; skupaj sta kožni test in/ali BAT potrdila preobčutljivost pri 42 % bolnikov.

Pri reakcijah na cetuksimab je bil specifični IgE proti α -gal pozitiven pri treh bolnikih, BAT z α -gal pri šestih od sedmih testiranih; pri štirih bolnikih z negativnima kožnim testom in BAT je bila α -gal diagnostika edini pozitiven izvid.

Provokacijski test je bil opravljen pri petih bolnikih in je bil pri vseh pozitiven; pri štirih od petih bolnikov je bila preobčutljivost potrjena šele po predhodno negativnem testiranju. Pozitivnost kožnega testa in/ali BAT je numerično naraščala s težo reakcije (36 % pri Brown 1, 38 % pri Brown 2, 60 % pri Brown 3), a trend ni bil statistično značilen ($p = 0,25$).

Zaključek: Tretjina bolnikov je imela hudo reakcijo. Kožno testiranje in BAT sta se le delno prekrivala in imata komplementarno diagnostično vlogo. Pri cetuksimabu je testiranje na α -gal pri delu bolnikov prispevalo edini pozitiven izvid. Ker je bil provokacijski test pri vseh testiranih pozitiven kljub predhodno negativnim testom, negativen kožni test in BAT preobčutljivosti ne izključujeta. Rezultati podpirajo stopenjski, celostni diagnostični pristop.

UČINKOVITOST STANDARDIZIRANEGA PROTOKOLA ČIŠČENJA ZA PREPREČEVANJE KONTAMINACIJE Z MALIGNIMI CELICAMI EBUS–TBNA

Tadej Belehar, Martina Košnik, Maruša Žebaljec, Marija Petrinec Primožič, Aleš Rozman, Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: EBUS je ključna, minimalno invazivna metoda za diagnostiko in opredelitev stadija pljučnega raka. Omogoča hkratno pridobivanje tkivnih vzorcev in oceno razširjenosti bolezni. Za natančno opredelitev stadija je pomembno sistematično vzorčenje bezgavk po priporočenem zaporedju, kar zmanjšuje tveganje za prenos tumorskih celic med punkcijami. Nova, 9. izdaja klasifikacije TNM, dodatno razlikuje med enomestno in večmestno prizadetostjo mediastinalnih bezgavk, vendar je predoperativna opredelitev teh podskupin pogosto nezanesljiva. Eden od možnih vzrokov je kontaminacija aspiracijske igle med zaporednim vzorčenjem.

Metode: Prospektivna raziskava je bila zasnovana z namenom ocene učinkovitosti standardiziranega čiščenja aspiracijske igle po vzorčenju bezgavčnih lezij pri bolnikih s pljučnim rakom in izboljšati natančnost opredelitve stadija brez menjave igle. Po vzorčenju zadnje lezije je bila igla očiščena po standardiziranem protokolu. V raziskavo je bilo vključenih 35 bolnikov. Učinkovitost čiščenja smo ocenili s citološko analizo izpiralnih vzorcev in statistično obdelavo podatkov. Glavni cilj je bil ugotoviti, ali čiščenje prepreči prenos malignih celic med zaporednimi punkcijami in zmanjša tveganje za navzkrižno kontaminacijo.

Rezultati: V končno analizo je bilo vključenih 35 bolnikov, pri katerih je bilo vzorčenih 35 struktur; 62,9 % vzorcev je bilo malignih. Povprečni čas standardiziranega čiščenja igle je znašal približno 200 sekund, največ časa pa je zahtevalo čiščenje prehoda med iglo in njenim ovojem zaradi nabiranja krvi in tkivnih ostankov. Med posegom niso bili zabeleženi zapleti. Protokol je uspešno odstranil maligne celice v 72,7 % primerov, pri 13,6 % je bila ugotovljena suspektna kontaminacija, pri 13,6 % pa je bil izpiralni vzorec po čiščenju še vedno pozitiven. Vizualna ocena čistosti igle ni odražala dejanske citološke čistosti, saj so bili tudi v citološko negativnih izpiralnih vzorcih pogosto prisotni nemaligni celični

ostanki. Rezultati potrjujejo, da je protokol učinkovit in varen, vendar tveganja za navzkrižno kontaminacijo ne odpravi v celoti.

Zaključek: Standardiziran večstopenjski protokol čiščenja aspiracijske igle pri EBUS – TBNA je izvedljiv, varen in učinkovito zmanjšuje prenos malignih celic med zaporednimi punkcijami. Čeprav nekoliko podaljša trajanje preiskave, predstavlja enostavno in praktično izboljšavo obstoječega postopka. Zmanjšanje tveganja za kontaminacijo izboljša zanesljivost opredelitve stadija mediastinalnih bezgavk in lahko prispeva k ustrežnejši izbiri zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. Popolne odprave tveganja brez menjave aspiracijske igle ni mogoče zagotoviti.

FIZIOLOŠKI UČINKI KISIKA PRI BOLNIKI S KOPB Z DESATURACIJO MED NAPOROM

Ana Vidic¹, Irena Šarc^{1,2}

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

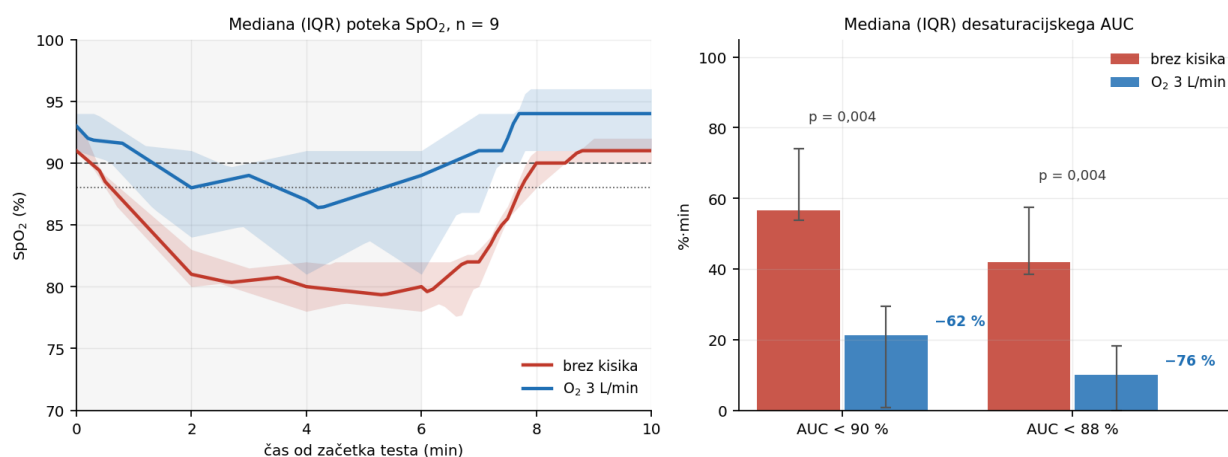
²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Nekateri bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) med naporom pomembno desaturirajo. Merila za predpis trajnega zdravljenja s kisikom na domu ne upoštevajo desaturacije med naporom. Oksigenacijo med šestminutnim testom hoje (6MTH) običajno opišemo z najnižjo saturacijo (SpO_2), ki pa ne zajame trajanja desaturacije, ne okrevanja po testu. Predstavljeni so rezultati pilotnega dela raziskave o vplivu pretoka kisika na parametre 6MTH.

Metode: Bolniki s KOPB so izpolnjevali merilo padca SpO_2 pod 85 % med 6MTH brez dodatka kisika. Vsi so opravili dva 6MTH: brez dodatka kisika in s kontinuiranim pretokom kisika 3 L/min. SpO_2 smo beležili ob 0., 2., 4. in 6. minuti ter nato vsako minuto do normalizacije. Z naporom sproženo hipoksično breme smo opredelili kot ploščino med pragom in krivuljo SpO_2 od začetka testa do normalizacije (desaturacijski AUC, %·min), za praga SpO_2 90 % in 88 %; primerjava z Wilcoxonovim testom.

Rezultati: Vključenih je bilo devet bolnikov s KOPB v stabilni fazi (66,7 % žensk), starih $65,9 \pm 8,2$ let, s FEV1 $46,7 \pm 31,3$ % in DLCO $38,3 \pm 16,7$ % ($n = 7$). Izhodiščna SpO_2 je bila $91,9 \pm 1,7$ %, pri vseh ≥ 90 %. Prehojena razdalja se je povečala pri osmih od devetih bolnikov, iz $222,6 \pm 67,5$ m na $285,8 \pm 71,2$ m (mediana spremembe 46 m; $p = 0,012$); pri sedmih je povečanje preseglo najmanjšo klinično pomembno razliko 30 m. Minimalna SpO_2 se je zvišala iz $77,7 \pm 4,2$ % na $85,3 \pm 5$ %, pri štirih bolnikih ob dodatku kisika ni padla pod 88 %. Hipoksično breme se je zmanjšalo pri vseh bolnikih: mediana AUC < 90 % s 56,6 (IQR 53,8–74,1) na 21,2 (0,7–29,3) %·min in AUC < 88 % z 41,9 na 10,0 %·min, tj. za 62 % oziroma 76 % (oboje $p = 0,004$), Slika 1. Povezava med zmanjšanjem hipoksičnega bremena in podaljšanjem razdalje ni dosegla statistične značilnosti ($p = 0,48$; $p = 0,19$). Čas okrevanja do $\text{SpO}_2 \geq 90$ % se je skrajšal iz 2 na 0,5 min. Dispneja po Borgovi lestvici (0–10) se je zmanjšala iz 6,6 na 4,7, utrujenost nog iz 3,1 na 1,7.

Zaključki: Dodatek kisika 3 L/min je podaljšal prehojeno razdaljo, zmanjšal dispnejo, zvišal minimalno SpO₂ ter zmanjšal hipoksično breme. Desaturacije v celoti ni odpravil: pri 56 % bolnikov je SpO₂ kljub kisiku padla pod 88 %. Povezava med zmanjšanjem bremena in podaljšanjem razdalje ni dosegla statistične značilnosti.



Slika 1: Levo: mediana (IQR) SpO₂ pri obeh testih; sivo polje = trajanje testa, črtkano 90 %, pikčasto 88 %. Desno: mediana (IQR) desaturacijskega AUC z relativnim zmanjšanjem.

REINFEKCIJA ALI REAKTIVACIJA TUBERKULOZE: RETROSPEKTIVNA ANALIZA IZOLATOV Z UPORABO METODE SEKVENCIRANJA CELOTNEGA GENOMA OD 2007 DO 2025

Sara Truden, Luka Predojević, Eva Sodja

Laboratorij za mikobakterije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Tuberkulozo (TB) povzroča bakterija *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Kljub ustreznemu zdravljenju lahko pride do ponovnega zagona bolezni (relaps). Z metodo sekvenciranja celotnega genoma (WGS) lahko opredelimo ali je relaps posledica endogene reaktivacije ali eksogene reinfekcije. Z WGS pridobimo podatek o številu polimorfizmov posameznega nukleotida (SNP) v izolatu DNK *M. tuberculosis* in na podlagi dobljenih podatkov primerjamo izolate med seboj.

Metode: V študijo smo zajeli 76 izolatov *M. tuberculosis*, izoliranih pri 36 bolnikih, ki so imeli dve epizodi bakteriološko potrjene TB v obdobju od 2007 do 2025. Metodo WGS smo uporabili na izolatih DNK *M. tuberculosis*. Dobljene podatke WGS smo analizirali s programsko opremo MTBseq (različica 1.1.0.). Mejo razlikovanja med reinfekcijo in reaktivacijo smo določili na šest SNP razlike. Poleg analize izolatov DNK smo v študijo zajeli tudi epidemiološke podatke pridobljene iz Registra za tuberkulozo Republike Slovenije (Klinika Golnik).

Rezultati: Pri 27 od skupno 36 bolnikov (75 %) smo ugotovili reaktivacijo obstoječe bolezni. Povprečni čas med prvo in drugo epizodo TB je znašal 3,25 let. Povprečna razdalja merjena v SNP je bila 1,3 nukleotida. Najpogostejša dejavnika tveganja povezana z reaktivacijo sta bila zloraba alkohola in prisotnost pridruženih bolezni. Noben primer reaktivacije ni bil posledica razvoja odpornosti proti protituberkuloznim zdravilom. Pri šestih od 36 bolnikov (16,7 %) je bila TB posledica ponovne okužbe z drugim izolatom. Ti izolati so se med seboj razlikovali za več kot 500 SNP. Pri petih bolnikih je prišlo do reinfekcije z izolati *M. tuberculosis*, ki pripadajo filogenetski liniji 4. Pri enem bolniku je prišlo do ponovne okužbe z izolatom, ki pripada liniji 1. Slednja je pogosta v Aziji in jo pri nas redko izoliramo. Pri dveh od 36 bolnikov (5,5 %) sta bila izolata med seboj oddaljena 16 oziroma 17 SNP in ju na podlagi znanih anamnestičnih podatkov ne moremo opredeliti

v nobeno od obeh skupin. En bolnik je imel štiri epizode TB v letih 1997, 2001, 2008 in 2012. Z analizo podatkov WGS smo ugotovili, da je v letih 1997, 2001 in 2012 prišlo do endogene reaktivacije in v letu 2008 do reinfekcije.

Zaključki: Rezultati raziskave nakazujejo, da je večina primerov ponovne TB posledica endogene reaktivacije obstoječe bolezni, najpogosteje povezane z zlorabo alkohola in pridruženimi boleznimi. Opažanje sovпада z nizko incidenco TB v državi. Ker odpornost proti antibiotikom ni bila vzrok ponovitve bolezni, morajo biti zdravniki pri preprečevanju ponovitev TB osredotočeni predvsem na obvladovanje osebnih dejavnikov tveganja in spremljanje bolnikov s pridruženimi sistemskimi boleznimi. Metoda WGS se je izkazala za ključno orodje pri ločevanju reaktivacije od reinfekcije.

TRANSBRONHIALNA KRIOBIOPSIJA PLJUČ, VKLJUČENA V MULTIDISCIPLINARNO TIMSKO OBRAVNAVO, IZBOLJŠA DIAGNOSTIČNO ZANESLJIVOST IN USMERJA OBRAVNAVO INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNI: RAZISKAVA REGISTRA IZ KLINIČNE PRAKSE

Maja Gašperšič, Katarina Osolnik, Aleš Rozman

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Izhodišča: Pri intersticijskih pljučnih boleznih (IPB) je histološka potrditev pogosto potrebna, kadar klinične in radiološke ugotovitve ne omogočajo zanesljive diagnoze. Kirurška biopsija pljuč je povezana s pomembno obolenostjo, medtem ko transbronhialna kriobiopsija pljuč (TBLC) predstavlja manj invazivno alternativo v okviru multidisciplinarne timske (MDT) obravnave.

Cilji: Oceniti diagnostično uspešnost, vpliv na nadaljnjo obravnavo in varnost TBLC v okviru MDT ter preučiti razlike med skupinami glede na diagnostične dileme ob začetni MDT obravnavi.

Metode: Retrospektivno smo analizirali zaporedne bolnike z IPB, pri katerih je bila med junijem 2016 in septembrom 2025 opravljena TBLC. Vključili smo bolnike, ki so bili obravnavani na MDT pred TBLC in po njej ($n = 201$). Stopnjo diagnostične zanesljivosti po drugi MDT-obravnavi (MDT2) smo razvrstili kot dokončno, zelo verjetno, možno ali neopredeljeno diagnozo. Analizirali smo diagnostično uspešnost, vpliv na nadaljnjo obravnavo in zaplete. Skupine glede na diagnostično dilemo ob prvi MDT-obravnavi (MDT1; IPF/fHP, IPF/SBV–IPB, IPF/neopredeljiva fibroza in druge) smo primerjali s testom χ^2 in razmerjem obetov (OR).

Rezultati: Po MDT2 je bila dokončna ali zelo verjetna diagnoza postavljena pri 145 od 201 bolnika (72,1 %), vsaj možna diagnoza pa pri 168 od 201 bolnika (83,6 %). Skupna diagnostična uspešnost se med skupinami MDT1 ni pomembno razlikovala ($p = 0,091$). Bolniki z začetno dilemo med idiopatsko pljučno fibrozo (IPF) in fibroznim preobčutljivostnim pnevmonitisom (fHP) so pogosteje dosegli dokončno ali zelo verjetno diagnozo kot drugi bolniki (79 % v primerjavi s 64,6 %; OR 2,07; $p = 0,033$). Načrt nadaljnje obravnave je bil oblikovan pri 96 % bolnikov. Najpogostejši zaplet je bila krvavitev (blaga

pri 54,6 %, zmerna pri 37,5 % in huda pri 7,9 %), pri čemer so bile vse krvavitve obvladane endoskopsko. Pnevmotoraks se je pojavil pri 10,9 % bolnikov, pri 3,4 % pa je bila potrebna torakalna drenaža. Akutnih poslabšanj IPB ali smrti v 30 dneh po posegu ni bilo.

Zaključek: TBLC v okviru MDT-obravnave zagotavlja visoko diagnostično uspešnost, usmerja nadaljnjo obravnavo in ima sprejemljiv varnostni profil. Rezultati podpirajo uporabo TBLC kot alternative kirurški biopsiji pljuč v specializiranih centrih za intersticijske pljučne bolezni.

CENTRALNA SPALNA APNEJA OB ZDRAVLJENJU S TIKAGRELORJEM – PRIKAZ PRIMERA

Lovrenc Cvijič¹, Kristina Ziherl^{1,2}

¹Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Z zdravili povzročena centralna spalna apneja (CSA) je, glede na ICSD-3-TR klasifikacijo, ena od osmih kategorij CSA. Poleg opioidov jo lahko povzroči tudi tikagrelor, reverzibilni zaviralec receptorja P2Y₁₂; nanjo opozarjajo posamični prikazi primerov. Daljinski nadzor (telemonitoring) CPAP terapije omogoča zaznavo spremembe vzorca dihanja v realnem času.

Opis primera: 77-letni bolnik, nekdanji kadilec z arterijsko hipertenzijo in od leta 2016 znano hudo obstruktivno spalno apnejo (OSA; apneja-hipopneja indeks (AHI) 44/h), zdravljeno s CPAP, je bil julija 2026 obravnavan zaradi NSTEMI. Zožitvi LCX in OM1 so dilatirali in vstavili opornici ter uvedli tikagrelor 90 mg/12 ur. Ehokardiografsko sta bili prisotni diastolna disfunkcija I. stopnje in ohranjena sistolna funkcija levega prekata. Bolnik je bil na CPAP (7–11 cmH₂O) odlično adherenten (povprečna uporaba 6 ur 8 min), OSA pa dobro urejena (AHI 5,2/uro). Po odpustu je opazil porast AHI na CPAP aparatu. Telemonitorična kontrola je pokazala visok AHI na račun centralnih dogodkov s Cheyne–Stokesovim dihanjem. Ker bi lahko šlo za blago srčno popuščanje po NSTEMI, nastavitve CPAP nismo spreminjali in smo kontrolo ponovili čez mesec dni: povprečni AHI je bil 35,2/uro, pretežno na račun CSA, kliničnih znakov srčne dekompenzacije pa ni bilo. Tikagrelor smo zamenjali s klopidogrelom, po čemer je AHI že v prvem tednu po menjavi upadel na 8/uro. Bolnik ni prejemal opioidov, nastavitve CPAP pa so bile od leta 2016 nespremenjene.

Diskusija: Časovna povezanost pojava in izzvenetja CSA z uvedbo oziroma ukinitvijo tikagrelorja govori za verjeten neželeni učinek zdravila. Primer je skladen z opisom Paboeufa in sod., ki so s telemonitoringom prav tako zaznali prehod iz OSA v CSA s Cheyne–Stokesovim dihanjem po uvedbi tikagrelorja pri bolniku z ohranjeno sistolno funkcijo. Predlagani mehanizem je zvišanje zunajceličnega adenoza zaradi zavore

prenašalca ENT1, kar poveča kemosenzitivnost na hiperkapnijo in s tem znančno ojačenje dihalnega nadzora; možna mehanizma sta tudi antagonizem mikroglijskih receptorjev P2Y₁₂ in draženje pljučnih vagalnih C-vlaken. Nespremenjene nastavitve CPAP in dolgoletna urejenost OSA govorijo proti s CPAP povzročeni CSA. Glavna omejitev je opredelitev centralnih dogodkov z algoritmom aparata in ne s poligrafijo. Kljub temu je telemonitoring omogočil zgodnjo prepoznavo in ukrepanje brez dodatne diagnostične obremenitve bolnika in brez čakanja na poli(somno)grafijo. Ob pojavu CSA po uvedbi tikagrelorja je smiselna zamenjava antitrombotika, s čimer se izognemo nepotrebni eskalaciji na adaptivno servo ventilacijo.

ZMANJŠANJE ČASOVNE OBREMENITVE BOLNIKOV PO PREHODU IZ BOLNIŠNIČNE V AMBULANTNO APLIKACIJO ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA PRI METASTATSKEM RAKU PLJUČ

Anela Muratović ¹, Urška Janžič ^{1,2}

¹Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Več desetletij je bilo prejemanje onkološkega zdravljenja neločljivo povezano s hospitalizacijo, kar je predstavljalo znatno breme za bolnike, njihove svojce in onkološki kader. Razvoj sodobnih terapevtskih pristopov ter uvedba naprednih komunikacijskih poti omogočata občutno skrajšanje časa, ki ga bolniki preživijo v zdravstveni ustanovi, s čimer se pomembno zmanjša njihova celotna časovna obremenitev.

Metode: V retrospektivni analizi smo zajeli vse novo diagnosticirane bolnike z metastatskim rakom pljuč, ki so v Enoti internistične onkologije Klinike Golnik pričeli sistemsko onkološko zdravljenje v letih 2019 in 2023. Za vsakega bolnika smo izračunali povprečni čas, ki ga je preživel v bolnišnici zaradi aplikacije zdravil, izvedbe diagnostičnih preiskav ali hospitalizacije ob zapletih. Časovni podatki so bili preračunani glede na trajanje zdravljenja in celokupno preživetje za oceno časovne obremenitve onkološke obravnave.

Rezultati: V analizo smo vključili 113 bolnikov zdravljenih v letu 2019 ter 103 bolnike zdravljenih v letu 2023. Srednja starost ob diagnozi je znašala 66 oziroma 68 let, delež moških 47 % in 50 %, vsi bolniki so bili zdravljeni zaradi metastatske bolezni. V letu 2019 je 60 bolnikov prejelo kemoterapijo kot zdravljenje prve linije, noben kombinacije kemoterapije in imunoterapije, 25 bolnikov imunoterapijo ter 28 tarčno zdravljenje; v letu 2023 so ustrezne številke znašale 13, 45, 18 in 27 bolnikov. Srednji čas zdravljenja je bil 106 dni v letu 2019 in 189 dni v letu 2023. Povprečni čas, ki so ga bolniki preživeli v bolnišnici ali dnevni bolnišnici zaradi aplikacije zdravil, je znašal 29 oziroma 22 dni; zaradi diagnostičnih postopkov šest dni v obeh letih; zaradi obravnave zapletov pa sedem dni v letu 2019 in dva dni v letu 2023. Srednje celokupno preživetje bolnikov, ki so začeli zdravljenje prve linije v letu 2019, je znašalo 283 dni, v letu 2023 pa 491 dni. Posledično

so bolniki v letu 2019 približno 39 % časa prve linije zdravljenja preživel v bolnišničnem okolju, medtem ko se je ta delež v letu 2023 zmanjšal na 16 %. Relativno glede na celokupno preživetje je časovna obremenitev predstavljala 15 % v letu 2019 in 6 % v letu 2023.

Zaključek: Prehod na ambulantno aplikacijo systemskega onkološkega zdravljenja je pomembno skrajšal čas, ki ga bolniki z rakom pljuč preživijo v bolnišničnem okolju. Kljub daljšemu trajanju zdravljenja in boljšemu preživetju v letu 2023 je bila skupna časovna obremenitev bistveno nižja kot v letu 2019. Optimizacija organizacijskih procesov in prehod na manj obremenjujoče zdravljenje se tako izkazuje kot učinkovit pristop, ki izboljša izkušnjo zdravljenja, hkrati pa ohranja ugodne klinične izide.

IZKUŠNJE ZDRAVLJENJA Z ZAVIRALCI ALK PRI BOLNIKI Z ALK-POZITIVNIM NEDROBNOCELIČNEM RAKOM PLJUČ NA KLINIKI GOLNIK

Katarina Miklavčič¹, Urška Janžič^{1,2}

¹Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Zaviralci anaplastične limfomske kinaze (ALK) so preoblikovali obravnavo bolnikov z razsejanim ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) in pomembno podaljšali njihovo celokupno preživetje. Kljub izjemni sistemski in intrakranialni učinkovitosti novejših generacij TKI ostajajo razlike v njihovih varnostnih profilih klinično pomembne. V analizi predstavljamo izkušnje z zdravljenjem bolnikov, ki so na Kliniki Golnik prejeli zaviralce ALK druge in tretje generacije.

Metode: Iz prospektivno zbranih podatkov v Registru raka pljuč smo izvedli analizo bolnikov z napredovalim ALK-pozitivnim NDRP, zdravljenih na Kliniki Golnik, ki so v prvi liniji zdravljenja prejeli alektinib (A), brigatinib (B) ali lorlatinib (L). Analizirali smo demografske in klinične značilnosti, učinkovitost zdravljenja, spekter ter stopnje neželenih učinkov (NU) po merilih CTCAE (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ter ukrepe ob pojavu NU.

Rezultati: Med letoma 2018 in 2025 je prvo linijo zdravljenja prejelo 48 bolnikov (26 A, 7 B in 15 L), s srednjo starostjo 61, 74 in 56 let; delež žensk je znašal 58 %, 57 % in 53 %. Ob srednjem času spremljanja 43,9, 33,4 in 14,7 meseca so bili deleži objektivnih odgovorov 77 %, 86 % in 93 %, deleži nadzora bolezni pa 92 %, 86 % in 93 %. Srednje celokupno preživetje je bilo doseženo le pri alektinibu (41,2 meseca). Pri A so bili najpogostejši NU zaprtje (62 %), hepatotoksičnost (46 %) in kožna toksičnost (38 %), pojavili so se v srednjem času 35, 17 in 62 dni. Znižanje odmerka je bilo potrebno pri 11 %, menjava zdravljenja pri 7 % in prekinitev zdravljenja pri 3 % bolnikov. Pri B so bili najpogostejši NU kožna toksičnost (57 %), driska (43 %) in miopatija (29 %), ki so se pojavili v srednjem času 67, 137 in 228 dni. Znižanje odmerka je bilo potrebno pri 11 %, menjava zdravljenja pri 11 % in začasna prekinitev zdravljenja pri 6 % bolnikov. Pri L so prevladovali iztirjen lipidogram (93 %), periferna nevropatija (67 %) in pridobivanje telesne teže (47 %), ki so se

pojavi v srednjem času 25, 82 in 25 dni. Znižanje odmerka je bilo potrebno pri 20 %, menjava zdravljenja pri 4 % in prekinitve zdravljenja pri 1 % bolnikov.

Zaključki: Učinkovitost novejših zaviralcev ALK v prvi liniji je visoka, z odličnim nadzorom bolezni in najizrazitejšimi objektivnimi odgovori pri lorlatinibu. Varnostni profili se med zdravili razlikujejo, večina toksičnosti je nizkega gradusa in obvladljiva z znižanjem odmerka ali kratkotrajno prekinitvijo zdravljenja. Ob omejenih terapevtskih možnostih sta zgodnje prepoznavanje toksičnosti in pravočasna prilagoditev odmerka ključna za ohranitev učinkovitosti zdravljenja ter izboljšanje preživetja bolnikov.

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z LORLATINIBOM: IZKUŠNJE KLINIKE GOLNIK

Katarina Miklavčič¹, Katja Mohorčič^{1,2}

¹Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Lorlatinib je tirozin-kinazni zaviralec anaplastične limfomske kinaze (ALK TKI) tretje generacije, namenjen zdravljenju napredovalega ALK-pozitivnega nedrobnoceličnega raka pljuč (ALK+ NDRP). Kljub dokazani odlični sistemski in intrakranialni učinkovitosti je povezan s specifičnim profilom neželenih učinkov (NU), ki se razlikuje od profila toksičnosti ALK TKI prejšnjih generacij. Namen raziskave je bil oceniti pojavnost, stopnjo in obvladovanje NU pri bolnikih z ALK+ NDRP, zdravljenih z lorlatinibom na Kliniki Golnik.

Metode: Izvedli smo retrospektivno analizo bolnikov s primarno metastatskim ALK+ NDRP, zdravljenih z lorlatinibom v prvi liniji med junijem 2023 in avgustom 2026. Zbrali smo demografske in klinične podatke ter podatke o NU in ukrepih za njihovo obvladovanje. Stopnjo NU smo ocenili po merilih *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, različica 5.0 (CTCAE v5.0).

Rezultati: V analizo je bilo vključenih 17 bolnikov s srednjo starostjo 58 let (razpon 33–80); devet (52,9 %) je bilo moških. Ob zaključku analize je lorlatinib še prejemale 13 bolnikov. Vsaj en NU katere koli stopnje se je pojavil pri 15 (88%) bolnikih, NU stopnje 3 ali 4 pa pri šestih (35,3 %).

Najpogostejši NU je bila hiperlipidemija, prisotna pri 16 bolnikih (94,1 %), pri treh (17,6 %) stopnje 3 ali 4. Srednji čas do pojava je bil 23,5 dneva. Uvedba ali prilagoditev zdravljenja s statinom oziroma fibratom je bila potrebna pri enajstih bolnikih (64,7 %).

Povečanje telesne mase za 4–17 kg se je pojavilo pri dvanajstih bolnikih (70,6 %), s srednjim časom do pojava 25,5 dneva. Periferni edemi, vsi nižje stopnje, so se pojavili pri desetih (58,8 %), s srednjim časom do pojava 34 dni. Periferna nevropatija je bila zabeležena pri desetih bolnikih (58,8 %), pri dveh (11,8 %) stopnje 3; srednji čas do pojava je bil 82 dni.

Toksičnost za osrednji živčni sistem se je pojavila pri petih bolnikih (29,4 %), s srednjim časom do pojava 70 dni, dvakrat v hujšem gradusu s kognitivnimi motnjami oziroma motnjo zavesti/epileptičnim napadom ter trikrat v nižjem gradusu z živimi sanjami, motnjami koncentracije ali pozabljivostjo. Drugi pogostejši NU so vključevali gastrointestinalne težave, hepatotoksičnost ter mišične bolečine in krče.

Znižanje odmerka je bilo potrebno pri devetih bolnikih (52,9 %), dokončna ukinitve zaradi toksičnosti pa pri dveh (11,8 %). Smrtnih primerov zaradi NU ni bilo.

Zaključki: Lorlatinib je povezan s specifičnim in predvidljivim profilom toksičnosti. Zgodnje prepoznavanje NU, podporno zdravljenje in pravočasna prilagoditev odmerka omogočajo uspešno obvladovanje večine NU ter nadaljevanje učinkovitega zdravljenja.

ZDRAVSTVENO-VZGOJNE ŠOLE PRI BOLNIKI NA SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU

Tjaša Zibelnik¹, Andrej Ivančič¹, Petra Zupan¹, Matic Marinič¹, Urška Janžič^{1, 2}

¹Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Zdravstveno-vzgojna obravnava (ZVO) bolnika je pomemben del podpore med sistemskim onkološkim zdravljenjem. Načrtno in razumljivo podajanje informacij bolnikom omogoča boljše poznavanje bolezni in poteka zdravljenja. Spodbuja njihovo sodelovanje ter izboljšuje prepoznavanje in obvladovanje neželenih učinkov (NU). Ker izvajanje izobraževanja v kliničnem okolju pogosto ni poenoteno, smo v Enoti internistične onkologije razvili strukturiran model izobraževanja in preverjanja pridobljenega znanja, ki se izpopolnjuje že dve leti. Ta zajema informacije o bolezni, zdravljenju, prepoznavanje NU ter ustrezne ukrepe ob njihovem pojavu.

Metode: Izvedli smo kvantitativno analizo obrazcev, ki so bili izpolnjeni med intervjuji z bolniki ob njihovih prvih treh obiskih po uvedbi novega sistemskega zdravljenja v obdobju od julija 2025 do julija 2026. Razumevanje informacij, podanih ob začetku zdravljenja, smo ob kontrolnih pregledih ocenjevali s tristopenjsko lestvico: 1 – ustrezno znanje; 2 – nezadostno znanje; 3 – znanje ni bilo preverjeno. S ponavljajočim se ocenjevanjem smo spremljali spremembe v bolnikovem razumevanju in njegovi sposobnosti ustreznega ukrepanja.

Rezultati: Vključili smo 207 bolnikov s srednjo starostjo 68 let, od tega 116 moških in 91 žensk. Bolniki so prejeli sledeče onkološko zdravljenje: 17,4 % imunoterapijo, 32 % kemo-imunoterapijo, 22 % tarčno terapijo in 29 % kemoterapijo. Od tega se je 54 bolnikov zdravilo zaradi omejene bolezni, pri ostalih 153 bolnikih je bila bolezen napredovala. V primerjavi z lansko analizo (114 bolnikov) so bili deleži posameznih vrst zdravljenja primerljivi. Analiza je pokazala, da je bila ZVO uspešna pri vseh skupinah zdravljenja, saj se je po ponovni ZVO delež bolnikov z ustreznim znanjem povečal iz 85,2 % na 90,8 %. Najboljše rezultate so dosegli bolniki na kemoterapiji, visoko znanje pa so izkazali tudi bolniki na kemo-imunoterapiji in tarčni terapiji, kjer je bilo pri večini vsebin ustrezno

znanje prisotno pri 80–95 % bolnikov. Pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo, je bilo začetno znanje nekoliko nižje, saj je delež bolnikov z ustreznim znanjem znašal 73,2 %, po ponovni ZVO pa se je povečal na 80,8 %. Največ težav so imeli pri prepoznavanju in ukrepanju ob spremembah v delovanju jeter, ščitnice in drugih endokrinih žlez, težavah z dihanjem ter ob driski, medtem ko je bilo znanje o ustni negi, podpornem zdravljenju, telesni aktivnosti in utrujenosti najboljše. Po ponovni ZVO se je znanje izboljšalo na vseh obravnavanih področjih, vendar so imunske pogojeni NU ostali področje z največ nepravilnimi odgovori. Na splošno so letošnji rezultati skladni z lanskimi in potrjujejo, da ponavljajoča ZVO izboljša znanje bolnikov o pravilnem ukrepanju ob neželenih učinkih sistemskega zdravljenja.

Zaključek: Strukturirana in ponavljajoča ZVO izboljša znanje bolnikov o sistemske onkološkem zdravljenju in pravilnem ukrepanju ob NU. Največ izzivov ostaja pri prepoznavanju imunskih NU, vendar se tudi pri teh vsebinah znanje po ponovni ZVO izboljša, kar potrjuje pomen standardizirane ZVO kot pomembnega dela varne in kakovostne obravnave onkoloških bolnikov.

POJAVNOST IN UKREPANJE OB INFUZIJSKIH REAKCIJAH

Andrej Ivančič¹, Tjaša Zibelnik¹, Matic Marinič¹, Urška Janžič^{1,2}

¹Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Sistemsko onkološko zdravljenje je ključno pri zdravljenju pljučnega raka. Med aplikacijo zdravil se lahko pojavijo infuzijske reakcije, ki predstavljajo akutni neželeni odziv organizma. Pravočasna prepoznava in ustrezno ukrepanje zdravstvenega osebja sta ključna za varnost bolnika ter uspešno nadaljevanje zdravljenja. Namen raziskave je analiza pojavnosti in klinične slike infuzijskih reakcij pri bolnikih z rakom pljuč, zdravljenih s kemoterapijo, imunoterapijo ali tarčno terapijo ter ukrepanje ob reakcijah in vpliv na nadaljevanje zdravljenja.

Metode: Izvedena je bila prospektivna opazovalna klinična raziskava bolnikov z rakom pljuč na sistemskem onkološkem zdravljenju, apliciranem v dnevni bolnišnici Enoti internistične onkologije. Ob vsaki infuzijski reakciji so bili zbrani demografski podatki ter klinični znaki in simptomi, ki so se pojavili ob infuzijski reakciji. Stopnja reakcije je bila razvrščena v stopnje (1–4) glede na jakost in intenzivnost ukrepanja. Zabeleženi so bili tudi ukrepi ob reakciji ter morebitna prekinitve ali nadaljevanje sistemskega zdravljenja.

Rezultati: V obdobju od junija 2025 do junija 2026 je bilo v Enoti internistične onkologije apliciranih 1871 parenteralnih terapij, med temi smo beležili 24 infuzijskih reakcij (1,3 %) pri 19 bolnikih. Polovica bolnikov je bila moških, srednja starost 67 let, 47 % bolnikov je prejelo imunoterapijo. Največji delež reakcij je bil blage stopnje (79,2 %). Reakcije stopnje 2 so bile prisotne v štirih primerih (16,7 %), stopnja 3 pa le v enem primeru (4,1 %). Največ infuzijskih reakcij smo beležili ob zdravljenju z imunoterapijo, sledili sta kemoterapija in tarčna terapija z 45,8 %, 29,2 % in 25 %. V večini primerov (75 %) se je sistemsko zdravljenje po prekinitvi nadaljevalo. Bolniki so imeli sledeče simptome: respiratorni (28,3 %), kardiovaskularni (28,3 %), sistemski (20 %), kožni simptomi (15 %). Pri blagih reakcijah so bili uporabljeni antihistaminiki in paracetamol, pri zmernih reakcijah antihistaminiki in sistemski glukokortikoidi, pri hudih reakcijah pa je bilo potrebno intenzivnejše ukrepanje, ki je vključevalo glukokortikoide, antihistaminike in adrenalin.

Zaključek: Infuzijske reakcije niso pogost dogodek med aplikacijo sistemskega onkološkega zdravljenja, so večinoma blage, najpogosteje povezane z imunoterapijo. Klinični znaki so raznoliki, zdravljenje je večinoma mogoče nadaljevati po ustreznem ukrepanju, saj so bile reakcije večinoma dobro obvladljive. Reakcije hujših stopenj so praviloma redke, a zahtevajo intenzivnejše zdravljenje in navadno prekinitev zdravljenja. Posebej je treba poudariti pomen zgodnjega prepoznavanja, hitrega ukrepanja in natančnega spremljanja bolnikov med sistemskim zdravljenjem, da se izognemo poslabšanju bolnikovega stanja in mu omogočimo nadaljevanje zdravljenja s sistemskim zdravljenjem.

PRIMERJAVA PERIOPERATIVNEGA IN ADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA ZGODNJEGA NEDROBNOCELIČNEGA RAKA PLJUČ: IZKUŠNJE KLINIKE GOLNIK

Ana Geltar¹, Katja Mohorčič¹, Loredana Mrak¹, Urška Janžič^{1,2}

¹Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Zdravljenje resektabilnega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP) se je z uvedbo zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZINT) pomembno spremenilo. Neoadjuvantna oziroma perioperativna kemo-imunoterapija je postala nov standard zdravljenja pri izbranih bolnikih s tumorji brez molekularnih sprememb v genih EGFR in ALK. Tak pristop smo od junija 2023 začeli uporabljati tudi v Sloveniji. Namen analize je primerjati zgodnje izide perioperativnega zdravljenja z izidi bolnikov, zdravljenih z operacijo in adjuvantnim sistemskim zdravljenjem.

Metode: V analizo smo vključili bolnike z resektabilnim NDRP brez EGFR ali ALK molekularnih sprememb, zdravljene na Kliniki Golnik. Kontrolno skupino so predstavljali bolniki, operirani v letih 2022 in 2023, ki so pooperativno prejeli adjuvantno kemoterapijo z ali brez dodatka ZINT. Primerjali smo jih z bolniki, ki so bili od leta 2023 zdravljeni s perioperativno kemo-imunoterapijo. Primerjali smo demografske in klinične značilnosti, patološki odgovor ter število ponovitev bolezni in umrljivost.

Rezultati: Skupno je bilo vključenih 71 bolnikov, od tega 25 v adjuvantni in 46 v perioperativni skupini. Povprečna starost je bila primerljiva (65 oziroma 66 let), prav tako porazdelitev histoloških podtipov, kliničnih stadijev in izraženosti PD-L1. Mediano spremljanje je bilo daljše v adjuvantni skupini (36 proti 14,5 meseca). V adjuvantni skupini je večina bolnikov prejela kemoterapijo na osnovi cisplatina (80 %), v perioperativni pa na osnovi karboplatina (85 %). Vsi bolniki v perioperativni skupini so pred operacijo prejeli ZINT, polovica je z zdravljenjem glede na protokol nadaljevala tudi po operaciji. V adjuvantni skupini je ZINT prejelo le 28 % bolnikov. Operiranih je bilo 96 % bolnikov, ki so pričeli s perioperativnim zdravljenjem. Kompletni patološki odgovor (pCR) je doseglo 25 % bolnikov, dodatnih 11 % pa večji patološki odgovor (MPR). Ponovitev bolezni smo

ugotovili pri 52 % bolnikov v adjuvantni in pri 13 % v perioperativni skupini s srednjim časom do ponovitve bolezni 11,5 in 14,3 meseca. Umrlo je sedem od 25 bolnikov (28 %) v adjuvantni in štiri od 46 (9 %) v perioperativni skupini.

Zaključek: Rezultati analize kažejo na uspešnost in dobro izvedljivost perioperativnega zdravljenja. Kljub krajšemu spremljanju smo ugotovili približno štirikrat manj ponovitev in trikrat manj smrti kot v adjuvantni skupini. Spodbudni patološki odgovori in zgodnji izidi podpirajo uporabo perioperativne kemo-imunoterapije v klinični praksi. Zaradi majhnega števila bolnikov, nerandomizirane primerjave in različnega časa spremljanja je za zanesljivo oceno dolgoročnih izidov potrebno nadaljnje spremljanje.

PREHRANSKA OCENA AMBULANTNIH ONKOLOŠKIH BOLNIKOV PRED PRIČETKOM ZDRAVLJENJA V ENOTI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

Tatjana Kosten¹, Anela Muratović², Urška Janžič^{2,3}

¹Enota za dietetiko, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

³Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Zmanjšan apetit, omejen vnos hrane, izguba telesne mase in posledično upad telesne moči so pogosti opozorilni znaki, ki nakazujejo, da v telesu poteka izrazit presnovni stres ali vnetni proces. Takšne spremembe lahko vodijo v stanje, ki ga imenujemo kaheksija. Ključno je, da bolnike z zgodnjimi znaki tveganja pravočasno prepoznamo in jih čim prej vključimo v ustrezno prehransko obravnavo, saj lahko s tem pomembno izboljšamo njihovo splošno stanje in odziv na zdravljenje. Namen študije je bil preveriti prisotnost teh znakov pri ambulantnih bolnikih pred začetkom onkološkega zdravljenja. Pri tem smo uporabili dva vprašalnika, ki omogočata sistematično oceno prehranske ogroženosti.

Metode dela: Za oceno prehranskega stanja smo uporabili dva kratka presejalna vprašalnika, PRONTO in SARC-F. Pri vprašalniku PRONTO je rezultat pozitiven, kadar bolnik na vsaj eno vprašanje odgovori z »da«, kar nakazuje zgodnje tveganje za prehransko ogroženost. Vprašalnik SARC-F, ki je hitro in enostavno presejalno orodje za prepoznavanje tveganja za sarkopenijo pri starejših odraslih, smo uporabili z namenom preverbe ujemanja izidov z vprašalnikom PRONTO. Sum na sarkopenijo je postavljen, kadar skupna vsota točk pri vprašalniku SARC-F doseže ali preseže vrednost 4.

Rezultati: V raziskavo je bilo vključenih 66 bolnikov, srednja starost 69 ± 9 let, od tega 66,7 % moških, povprečje telesne mase je znašalo $77,2 \pm 17,9$ kg, ITM pa $27,3 \pm 8,5$ kg/m². Od testiranih je imelo 37,9 % bolnikov pozitiven rezultat z vprašalnikom PRONTO, 25,8 % bolnikov je izgubilo telesno maso, 19,7 % jih je navedlo, da imajo slabši apetit in zmanjšan vnos hrane, 19,7 % bolnikov je opazilo zmanjšano telesno moč. Vse tri simptome je zaznalo 10 % bolnikov, 6 % dva simptoma in 21,2 % en simptom. Osem bolnikov (12,2 %)

je imelo pozitiven SARC-F vprašalnik. Stopnja korelacije SARC-F s PRONTO vprašalnikom je bila nizka.

Zaključki: V raziskavi smo ugotovili, da ima približno tretjina bolnikov že ob ambulantni obravnavi prisoten vsaj en znak prehranske ogroženosti, medtem ko je bil rezultat vprašalnika SARC-F pozitiven pri le okoli desetini sodelujočih. Bolnike, pri katerih prepoznamo tveganje za prehransko poslabšanje, vključimo v strukturirano prehransko obravnavo, v okviru katere klinični dietetik opravi celovito prehransko oceno, pripravi individualiziran prehranski načrt ter določi način in pogostost nadaljnjega spremljanja. Zgodnje ukrepanje je ključno, saj lahko pravočasna prehranska intervencija prepreči ali vsaj upočasni nadaljnji upad mišične mase ter s tem pomembno prispeva k boljšim izidom onkološkega zdravljenja.

TEST AKTIVACIJE BAZOFILCEV ODKRIJE ALERGIJO NA ROKURONIJ V REFRAKTARNEM OBDOBJU PO ANAFILAKTIČNEM ŠOKU: PRIKAZ PRIMERA PAMA

Nika Kotnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Postanafilaktična anergija mastocitov (PAMA) je prehodno obdobje po hudi anafilaksiji, v katerem so mastociti manj odzivni, kar lahko vodi do lažno negativnih zgodnjih kožnih testov in začasne klinične tolerance do alergenov, ki je povzročil reakcijo.

Primer: 71-letna bolnica je bila napotena na Kliniko Golnik zaradi ponavljajoče se hude perioperativne anafilaksije. Med indukcijo anestezije za nujno operacijo zaradi obstruktivnega karcinoma debelega črevesa 17. 12. 2024 so bili uporabljeni fentanil, propofol, lidokain, rokuronij in cefazolin. Takoj po indukciji je pri bolnici prišlo do hude hipotenzije (60/30 mm Hg), hudega bronhospazma in kardiovaskularne odpovedi, ki je zahtevala oživljanje in adrenalin. Vrednost serumske triptaze je presegla 100 µg/L.

Naslednji dan, 18. 12. 2024, je bil opravljen nujen poseg zaradi ileusa z oblikovanjem stome, ki je potekal brez zapletov. Pri posegu so bili uporabljeni fentanil, rokuronij in midazolam. 9. 1. 2025 se je med načrtovano dokončno resekcijo tumorja (spet je bil uporabljen rokuronij) ponovno sprožila takojšnja huda anafilaksija z bronhospazmom in kardiovaskularno odpovedjo, kar je ponovno zahtevalo uporabo adrenalina, hidrokortizona in klemastina; najvišja vrednost triptaze je ponovno presegla 100 µg/L.

Rezultati: Pet dni po zadnjem anafilaktičnem napadu je bila v Alergološki enoti Klinike Golnik opravljena celovita alergološka obravnava. Kožni vbodni in intradermalni testi na propofol, fentanil, cefazolin, rokuronij in lidokain so bili negativni. Specifični IgE na klorheksidin, etilenoksid, lateks in α-gal so bili negativni. Izhodiščna vrednost triptaze v serumu je bila 6,9 µg/L, testiranje na mutacijo KIT D816V je bilo negativno.

Nasprotno je test aktivacije bazofilcev (BAT) pokazal močno pozitiven odziv na rokuronij (35,3 % aktiviranih bazofilcev pri koncentraciji 333 µg/mL). Teden dni kasneje so bili ponovni kožni testi pozitivni (kožni vbodni test z rokuronijem in intradermalni test z vekuronijem). Potrjeno je bilo, da je bil rokuronij edino sredstvo, ki je bilo uporabljeno pri

vseh treh posegih. Provokacijski test s fentanilom in propofolom je bil negativen. Bolnica je nato dobro prenašala epiduralno anestezijo z levobupivakainom ter splošno anestezijo s fentanilom, propofolom in sevofluranom.

Zaključek: Primer ponazarja, da je PAMA vzrok za prehodno klinično toleranco na alergen in lažno negativne rezultate zgodnjih kožnih testov po hudi perioperativni anafilaksiji. Pomembno je, da je zgodnji BAT pravilno identificiral krivca med refraktarnim obdobjem, kar kaže, da je BAT pomembno dopolnilno diagnostično orodje, kadar so kožni testi kmalu po anafilaksiji nezanesljivi.

NEGATIVNA NAPOVEDNA VREDNOST INTRADERMALNIH TESTOV S KASNIM ODČITKOM ZA AMINOPENICILINE

Eva Uršič Plaznik¹; Eva Jelovčan²; Peter Kopač^{1, 2}; Mitja Košnik^{1, 2}

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Intradermalne teste (IDT) s kasnim odčitkom pogosto uporabljamo pri diagnostiki kasnih preobčutljivostnih reakcij. Glede na podatke iz razpoložljive literature je občutljivost kožnih testov za betalaktamske antibiotike pri kasnih preobčutljivostnih reakcijah le 10–30 %.

Metode: Opravili smo retrospektivno analizo stotih bolnikov s sumom na kasno preobčutljivostno reakcijo na peniciline, pri katerih so bili IDT negativni v takojšnjem in kasnem odčitku, nato pa so imeli opravljeno še podaljšano oralno provokacijsko testiranje (OPT) z aminopenicilini.

Rezultati: Indikacije za predpis penicilinskega antibiotika ob izvorni reakciji so bile: akutna okužba (66 bolnikov), eradikacijsko zdravljenje okužbe s *H. pylori* (deset bolnikov) in profilaksa ob zobozdravstvenih ali drugih posegih (sedem bolnikov). Pri sedemnajstih bolnikih indikacija za predpis penicilinskega antibiotika ni bila znana. Večina bolnikov je navajala izvirne reakcije z blagim potekom, pri šestnajstih bolnikih pa so bili prisotni simptomi ali znaki, ki bi lahko kazali v smeri težje potekajoče reakcije, in sicer: dolgotrajen izpuščaj (deset), potreba po bolnišničnem zdravljenju (štirje), izpuščaj s pridruženo vročino (eden) ali prizadetost več organskih sistemov (eden). Pri šestnajstih bolnikih je bilo OPT zaključeno kot pozitivno. Negativna napovedna vrednost je tako znašala 84 %. Največji delež pozitivnih OPT je bil v skupini bolnikov, ki so antibiotik prejeli v okviru profilakse (57,1 %). Med bolniki, pri katerih so anamnestični podatki nakazovali na možnost težje potekajoče izvirne reakcije, je bilo OPT pozitivno le pri enem bolniku.

Zaključki: Kljub negativnim IDT s kasnim odčitkom je pri pomembnem deležu bolnikov med OPT prišlo do reakcije. Rezultati potrjujejo, da je za zanesljivejšo izključitev kasne preobčutljivosti za aminopeniciline potrebno opraviti OPT. Pri bolnikih z anamnezo težjih

izvornih reakcij je pri odločanju glede OPT potrebna previdnost tudi v primeru predhodno negativnih IDT s kasnim odčitkom.

MERITVE CVETNEGA PRAHU AMBROZIJE V REALNEM ČASU

Maja Remškar¹, Daniela Iguchi^{2, 1}, Marjetka Conradi³

¹Odsek za fiziko trdne snovi, Inštitut »Jožef Stefan«

²Rosario Institute of Physics CONICET – UNR, National University of Rosario, Argentina

³Inštitut za kovinske materiale in tehnologije, Ljubljana

Uvod: Cvetni prah pelinolistne ambrozije (*Ambrosia artemisiifolia*) povzroča hude respiratorne alergije in poslabša simptome astme, kar vodi do pogostejšega kašljanja in piskanja v prsih. Sezona ambrozije se začne v začetku avgusta, vrhunec doseže med sredino avgusta in sredino septembra. V Sloveniji Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) meri obremenjenost zraka s cvetnim prahom in o tem redno obvešča javnost. Ločijo tri stopnje obremenjenosti: visoka ($> 70 \text{ zrn/m}^3$), srednja ($16\text{--}70 \text{ zrn/m}^3$) in nizka obremenitev ($1\text{--}15 \text{ zrn/m}^3$). Spremljanje poteka v skladu s standardom SIST EN 16868:2019 (Zunanji zrak – Vzorčenje in analiza cvetnega prahu in spor gliv v zraku za mrežo za spremljanje alergij – Volumetrična metoda Hirst). Vzorčevalnik tipa Hirst zajema vzorce na višini 15–20 metrov nad tlemi, tako da zrak usmerja skozi odprtino na lepljivo površino vrtečega se bobna, kjer se cvetni prah zbira en teden. NLZOH obvešča javnost o koncentraciji cvetnega prahu v preteklem tednu. Predstavljamo prve rezultate merjenja koncentracije cvetnega prahu v realnem času z uporabo prenosne naprave AeroDrops.

Metode: Način detekcije temelji na spremembah kapacitivnosti, do katerih pride, ko zrno cvetnega prahu vstopi v električno polje senzorja. Selektivno zaznavanje cvetnega prahu v zunanjem zraku omogoča znatna razlika v dielektričnih lastnostih med cvetnim prahom ter drugimi trdnimi delci v aerosolu. Merjenja so potekala 4., 9. in 16. 9. 2026, v Ljubljani. Ambrozija je cvetela ob dolenjski železnici. Koncentracijo cvetnega prahu smo merili na terenu na sončen dan tik ob cvetoči rastlini, pet kilometrov stran sredi parka v treh različnih dneh ter v laboratorijski komori z volumnom $0,27 \text{ m}^3$. Vrsto peloda smo dokazali z elektronsko mikroskopijo (SEM).

Rezultati: Koncentracija peloda ambrozije na terenu je tekom meritve nihala od približno 25–300 zrn/liter, v odvisnosti od smeri in jakosti vetra. Na oddaljeni lokaciji je bila koncentracija peloda v zraku 25–200 zrn/liter takoj po meritvi na terenu, pet dni kasneje in po nevihti je bila pod 40 zrn/liter, dvanajst dni kasneje je bila v povprečju 25–50 zrn/liter,

občasno pa tudi nad 200 zrn/liter. Tresenje ene cvetoče vejice v laboratorijski komori je povzročilo koncentracije do 8000 zrn/liter.

Zaključki : V času meritve je bila sezona cvetenja ambrozije z malo drugega peloda v zraku. Vse izmerjene vrednosti cvetnega prahu z napravo AeroDrops za nekaj velikostnih redov presegajo stopnje obremenitve zraka s cvetnim prahom po klasifikaciji NLZOH. Naprava je prenosna, preprosta za uporabo in omogoča realne meritve koncentracije cvetnega prahu s takoj dostopnimi rezultati.

VPLIV USKLAJEVANJA ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI NA PRIMARNO SODELOVANJE INTERNISTIČNIH BOLNIKOV PO ODPUSTU IZ KLINIKE GOLNIK

Luka Breznik¹, Lea Knez^{2, 3}, Maja Jošt²

¹Koroška lekarna, o. e. Lekarna Ravne na Koroškem

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

³Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Uvod: Hospitalizacija pogosto privede do sprememb pri zdravljenju z zdravili, imenovanih neskladja. Nenamerna ali namerna, slabo dokumentirana neskladja lahko vodijo do napak pri zdravljenju z zdravili (NZZ). Storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili (UZZ) zmanjša število NZZ ob odpustu ter nenamernih neskladij pri zdravljenju z zdravili tudi po odpustu. Vpliv UZZ na izboljšanje primarnega sodelovanja bolnikov oziroma prevzema novo uvedenih zdravil po odpustu še ni znan.

Namen: Namen raziskave je bil ovrednotenje primarnega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili, uvedenimi ob odpustu s Klinike Golnik. Vrednotili smo, kakšen delež uvedenih zdravil bolniki po odpustu prevzamejo ter čas do prevzema. V modelu multivariantne analize smo ugotavljali povezave med primarnim sodelovanjem ter značilnostmi bolnikov (starost, spol, komorbidnost in dostopnost intervencije UZZ) in novo uvedenih zdravil (trajanje zdravljenja, ATC skupina in vrsta neskladja ob odpustu).

Materiali in metode: V podanalizo prospektivne, pragmatične, kontrolirane klinične raziskave storitve UZZ na Kliniki Golnik (2019–2020), smo vključili 352 bolnikov z novo uvedenimi zdravili ob odpustu. Bolniki v intervencijski skupini so bili s strani farmacevta deležni storitve UZZ ob sprejemu in odpustu s svetovanjem, v primerjalni skupini pa standardne klinične obravnave brez UZZ. Podatke o prevzemih novo uvedenih zdravil v prvem mesecu po odpustu smo pridobili iz dokumentacije in pogovorov z bolniki. Bolniki so bili primarno sodelujoči, če so zdravila prevzeli v prvih 48 urah po odpustu.

Rezultati in razprava: Dve tretjini bolnikov je bilo primarno sodelujočih, značilno več v intervencijski (79,1%) kot v primerjalni skupini (52,9 %; $p < 0,001$). Bolniki so največ zdravil (459/787; 58,3 %) prevzeli prvi dan po odpustu, značilno več v intervencijski (270/391;

69,1 %) kot v primerjalni skupini (189/396; 47,0 %). Delež neprevzetih zdravil po sedmih dneh je bil v intervencijski skupini nižji (39/391; 10 %) kot v primerjalni (96/396; 24 %).

Z multiplo logistično regresijo smo dokazali, da je intervencija za več kot trikrat povečala verjetnost za primarno sodelovanje, obratno sta višja starost bolnikov in večje število novo uvedenih zdravil na bolnika to verjetnost znižali.

Verjetnost za primarno sodelovanje je bila skoraj štirikrat večja pri zdravilih za kratkotrajno uporabo, 33-krat večja, kadar je bilo neskladje oziroma uvedba ob odpustu namerna, dokumentirana, ter 16-krat večja pri namernih, a nedokumentiranih neskladjih.

Zaključki: Podanaliza je pokazala, da je UZZ med hospitalizacijo izboljšalo primarno sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili po odpustu in skrajšalo čas do preskrbe z zdravili. Približno tretjina bolnikov novo uvedenih zdravil ni pravočasno prevzela, kar nakazuje potrebo raziskav razlogov za te odločitve bolnikov in nadgradnjo storitve z namenom boljšega opolnomočenja bolnikov.

PROTOKOL PROSPEKTIVNE RAZISKAVE ODPREDPISOVANJA ZAVIRALCEV PROTONSKE ČRPALKE PRI BOLNIKIH Z NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ: ČREVESNA MIKROBIOTA, VARNOST IN IZKUŠNJE BOLNIKOV

Eva Podgoršek¹, Mitja Kos¹, Urška Janžič^{2,3}, Lea Knez^{1,3}

¹Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Zaviralci protonske črpalke (ZPČ) so ena izmed najpogostejše predpisanih skupin zdravil, pri čemer se pogosto uporabljajo predolgo, v previsokem odmerku ali brez indikacije. Pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), je uporaba ZPČ v obdobju do 30 dni pred ali po uvedbi zdravljenja z ZIKT povezana s krajšim celokupnim preživetjem, najverjetneje prek vpliva na sestavo črevesne mikrobiote. Značilno krajše celokupno preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP), ki so ZPČ prejeli do 30 dni pred ali po uvedbi ZIKT, je pokazala tudi raziskava, izvedena na Kliniki Golnik (HR = 1,37, CI: 1,01–1,87). Raziskava izvedljivosti odpredpisovanja ZPČ na Kliniki Golnik je poleg tega pokazala, da je odpredpisovanje ZPČ pri bolnikih v procesu diagnostike pljučnega raka izvedljivo. Namen naše raziskave je opisati spremembe v sestavi črevesne mikrobiote, pojavnost izbranih gastrointestinalnih zapletov in klinične izide zdravljenja raka po odpredpisovanju ZPČ ter preučiti izkušnje bolnikov z odpredpisovanjem ZPČ.

Metode: Na Kliniki Golnik bomo izvedli prospektivno kohortno raziskavo odpredpisovanja ZPČ. V raziskavo bomo zaporedno vključili bolnike z NDRP, s predvidenim sistemskim zdravljenjem raka na Kliniki Golnik, ki redno prejema ZPČ ter bodo podpisali pristanek po poučitvi. Klinični farmacevt bo ocenil možnost odpredpisa ZPČ po uveljavljenem protokolu; v primeru strinjanja bo zdravnik zdravlilo ukinil, znižal odmerek ali svetoval jemanje po potrebi. Glede na odpredpis ZPČ bomo bolnika uvrstili v kohorto z odpredpisom oziroma kohorto z nadaljevanjem jemanja ZPČ. V vsako kohorto bo z enoletnim vključevanjem predvidoma vključenih približno 25 bolnikov. Vzorce blata bomo

odvzeli ob vključitvi, en in tri mesece kasneje ter jih predvidoma analizirali z metodo kvantitativne PCR ter določili kazalnik disbioze, ki je povezan s preživetjem, imenovan TOPOSCORE. Spremljali bomo tudi pojavnost izbranih gastrointestinalnih zapletov do tri mesece po odpredpisovanju ZPČ ter odziv na zdravljenje NDRP. Pri izbranih bolnikih bomo izvedli polstrukturirane intervjuje o izkušnji z odpredpisovanjem ZPČ.

Pričakovani rezultati: Med kohortama bomo primerjali spremembe v sestavi črevesne mikrobiote skozi čas, odgovor na zdravljenje raka ter pojavnost gastrointestinalnih zapletov. Poročali bomo sodelovanje z dogovorom o odpredpisu ZPČ ter preučili izkušnjo bolnikov z odpredpisovanjem ZPČ in identificirali glavne vzroke za uspešen in neuspešen odpredpis.

Zaključki: Rezultati raziskave bodo prispevali k boljšemu razumevanju kliničnih, varnostnih in izkustvenih vidikov odpredpisovanja ZPČ pri bolnikih z NDRP ter podprli nadaljnji razvoj, časovno umestitev in vpeljavo storitve odpredpisovanja ZPČ v redno klinično prakso z namenom izboljšanja izidov zdravljenja raka z ZIKT. Ugotovitve bodo prenosljive tudi na druge vrste raka, zdravljene z ZIKT.

VREDNOTENJE OBRAVNAVE BOLEČINE PRI HOSPITALIZIRANIH BOLNIKI NA KLINIKI GOLNIK

Maša Arzenšek^{1,2}, Lea Knez^{1,2}

¹Lekarna, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Uvod: Bolečina je pogost simptom pri hospitaliziranih bolnikih in pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov, sodelovanje pri zdravljenju in zadovoljstvo bolnikov z bolnišnično oskrbo. Glavni namen raziskave je bil opisati in ovrednotiti obravnavo bolečine pri internističnih bolnikih, hospitaliziranih na Kliniki Golnik, ter s tem prispevati k prepoznavanju možnosti za izboljšanje klinične prakse.

Metode: V retrospektivno opazovalno raziskavo smo vključili 153 bolnikov, ki so bili na Kliniki Golnik hospitalizirani vsaj tri dni v enomesečnem obdobju leta 2025. Podatke smo pridobili s pregledom bolnikove zdravstvene dokumentacije. Bolečina se je ocenjevala z vizualno analogni lestvico (VAL).

Rezultati: Kar 41,8 % bolnikov je vsaj enkrat ocenilo bolečino po VAL z več ali enako 4. Pri teh bolnikih je bila bolečina prisotna tretjino dni. Ocenjevanje bolečine je bilo ustrezno tri četrtine časa hospitalizacije, obrazec za obvladovanje bolečine je bil uporabljen le pri slabi polovici (45,3 %) bolnikov z bolečino, pri katerih je bila uporaba predvidena. Skoraj vsi bolniki z bolečino (95,3 %) so imeli predpisano analgetično zdravljenje po potrebi, manj kot polovica (40,6 %) pa je imela predpisano analgetično zdravljenje za redno uporabo. Ko je bolnik navajal bolečino, je bil v večini primerov (88,5 %) ponujen analgetik, ponovna ocena bolečine po prejemu analgetika v večini primerov (67,2 %) ni bila opravljena. Med vsemi bolniki je imelo 72,5 % predpisan vsaj en analgetik, najpogosteje paracetamol (82,9 %), metamizol (28,8 %) in druge NSAR (18,9 %). Šibke opioide je imelo predpisane 17,1 % bolnikov, močne opioide pa le 9 % bolnikov. Močni opioidi so bili uvedeni le pri štirih bolnikih, rotacija močnega opioida pa je bila opravljena pri dveh bolnikih.

Zaključek: Bolečina je bila pogosto prisotna pri hospitaliziranih bolnikih, čeprav je le redko predstavljala primarni razlog za hospitalizacijo. Večinoma je bila dobro spremljana

in zdravljena, saj je bilo ocenjevanje bolečine pogosto, bolnikom pa je bilo na voljo analgetično zdravljenje. Potreba po uporabi močnih opioidov je bila majhna, kar lahko nakazuje, da je bila bolečina pri večini bolnikov ustrezno obvladovana.

VPLIV SEMAGLUTIDA NA ABSORPCIJO ALEKTINIBA: PRIKAZ PRIMERA

Lucija Hergouth¹, Ela Mikulan², Lea Knez^{1,2}, Tina Morgan¹

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Uvod: Alektinib je tarčno zdravilo za zdravljenje ALK-pozitivnega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP). Zelo pogost neželen učinek zdravila je povečanje telesne mase. To lahko vodi v uvedbo ukrepov za zniževanje telesne mase, vključno z agonisti GLP-1, zlasti pri bolnikih s sočasno sladkorno boleznijo tipa 2. Agonisti GLP-1 zavirajo apetit in željo po mastni hrani, upočasnijo praznjenje želodca ter posledično zmanjšujejo energijski vnos. Alektinib je lipofilna učinkovina, katere obseg absorpcije je močno odvisen od vnosa hrane in maščob. Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na apetit ali hitrost praznjenja želodca, lahko potencialno spremenijo biološko uporabnost (BU) alektiniba.

Prikaz primera: Obravnavali smo 64-letno bolnico z razsejanim ALK-pozitivnim NDRP, ki je prišla na kontrolni pregled ob zdravljenju z alektinibom. Od leta 2019 je prejela največji priporočeni odmerek, 600 mg dvakrat dnevno. Na pregledu je bila ugotovljena klinična in radiološka delna remisija bolezni. Pred štirimi meseci ji je osebna zdravnica uvedla peroralni semaglutid v odmerku 3 mg, po enem mesecu je sledil dvig odmerka na 7 mg, ki ga je jemala tudi ob pregledu.

Pri pregledu interakcij med zdravili v rednem zdravljenju smo prepoznali potencialno klinično pomembno interakcijo med alektinibom in semaglutidom. Pri jemanju alektiniba z mastnim in visokokaloričnim obrokom je izpostavljenost alektinibu približno trikrat večja kot pri jemanju na tešče. Ob zdravljenju s semaglutidom pričakujemo zmanjšan vnos hrane in maščob, kar lahko vodi v manjšo absorpcijo zdravila in posledično znižano sistemsko izpostavljenost alektinibu. To lahko klinično pomembno vpliva na učinkovitost zdravila, saj raziskave kažejo, da je za stalno inhibicijo ALK treba dosegati minimalno koncentracijo (c_{trough}) zdravila nad pragom učinkovitosti. Klinična raziskava, ki je preučevala vpliv semaglutida na izpostavljenost alektiniba, je pokazala zmanjšanje AUC_{0-10h} za približno 30 % in pri 40 % bolnikov znižanje c_{trough} pod prag učinkovitosti. Kljub metodološkim omejitvam raziskave ta nakazuje, da zmanjšan vnos hrane lahko pomembno zmanjša obseg absorpcije alektiniba.

Poleg tega bi lahko GLP-1 agonisti ob nespremenjenem vnosu hrane potencialno tudi povečali obseg absorpcije alektiniba. Zaradi upočasnjene praznjenja želodca se čas zadrževanja alektiniba v želodcu podaljša. Alektinib je bolje topen v kislem, zato se lahko raztopi več učinkovine, kar potencialno vodi v večji obseg absorpcije. Poveča se tveganje za neželene učinke.

Zaključek: Zaradi nepredvidljivega vpliva na izpostavljenost alektinibu smo svetovali prekinitev zdravljenja s semaglutidom. Alektinib je za bolnico ključno zdravilo, ki zavira napredovanje NDRP, zato menimo, da se je potencialnim interakcijam smiselno izogniti. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z izrazito odvisnostjo absorpcije od hrane, je potrebna dodatna previdnost ob uvajanju agonistov GLP-1.

PRECIZNO ZAVIRANJE IL-5,
CILJNO ZDRAVLJENJE VNETHIJA TIPA 2^{1,2,*}

TEŽKA
ASTMA**

KRONIČNI
RINOSINUZITIS
Z NOSNIMI POLIPI
(CRSwNP)

EOZINOFILNA
GRANULOMATOZA
S POLIANGITISOM
(EGPA)

HIPEREOZINOFILNI
SINDROM
(HES)



*Zdravilo NUCALA (mepolizumab) je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo, hipereozinofilni sindrom (HES), eozinofilno granulomatozo s poliangitisom (EGPA) in kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi (CRSwNP).²

Odmerjanje zdravila mepolizumab: pri težki eozinofilni astmi je priporočen odmerek za odrasle in mladostnike nad 12 let 100 mg sc enkrat na 4 tedne, pri otrocih od 6 do 11 let 40 mg sc enkrat na 4 tedne. Za zdravljenje CRSwNP je priporočen odmerek za odrasle 100 mg sc enkrat na 4 tedne. Za zdravljenje EGPA pri odraslih in mladostnikih nad 12 let je priporočen odmerek 300 mg sc enkrat na 4 tedne, pri otrocih in mladostnikih, od 6 do 11 let in ≥ 40 kg, je priporočen odmerek 200 mg sc enkrat na 4 tedne, če tehtajo <40 kg je priporočen odmerek 100 mg sc enkrat na 4 tedne. Za zdravljenje HES pri odraslih je priporočen odmerek 300 mg sc enkrat na 4 tedne.²

**Za bolnike s težko, trdovratno eozinofilno astmo²

Okrajšave: CRSwNP, kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi; EGPA, eozinofilna granulomatoza s poliangitisom; HES, hipereozinofilni sindrom; IL-5, interleukin 5; sc, subkutano.

Reference:

- Marra, A M et al. "Eosinophil-associated diseases: the Allergist's and Clinical Immunologist's perspective." European annals of allergy and clinical immunology vol. 56,5 (2024): 195-209. doi:10.23822/EurAnnACL1764-1489.339
- Nucala SmPC 02/2026.



Nucala® je zaščitena blagovna znamka skupine družb GlaxoSmithKline. GSK zaščitene znamke so last ali licenca skupine družb GSK. ©2026 skupina družb GSK ali njihovi jemalci licenc. Slike in profil bolnikov so le v ilustrativni nameni.

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.

SI-NUC-2-2026_MFLOW, datum priprave informacije marec 2026



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Dodatne informacije so na voljo pri:
BERLIN-CHEMIE/A. MENARINI DISTRIBUTION LJUBLJANA D.O.O.
DOLENJSKA CESTA 242C, 1000 LJUBLJANA, telefon 01 300 21 60

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku. En 1 -ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg mepolizumaba. Pomožne snovi z znanim učinkom: 0,2 mg polisorbata 80.

Nucala 100 mg in 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi. Ena 1-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg oziroma 40 mg mepolizumaba, odvisno od jakosti. Pomožne snovi z znanim učinkom: 0,08 mg polisorbata 80 oziroma 0,2 mg polisorbata 80.

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. Bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlo rumena ali svetlo rjava raztopina, s pH med 6,0 in 6,6 ter osmolalnostjo med 415 in 615 mOsm/kg.

Terapevtske indikacije: Nucala je indicirana kot dodatno zdravilo za: **težko trdovratno eozinofilno astmo** pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več; **nenadzorovane kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB)**, za katero je značilno povišano število eozinofilcev v krvi, in se zdravi s kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida, dolgo-delujočega agonista beta-2 in dolgo-delujočega muskarinskega antagonist; **kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi (CRSwNP)**, obenem s intranazalnimi kortikosteroidi za zdravljenje odraslih bolnikov s hudim CRSwNP, pri katerih z zdravljenjem s sistemskimi kortikosteroidi in/ali kirurškim posegom ne dosežemo zadostnega nadzora bolezni; **eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (EGPA)** za bolnike, stare ≥ 6 let; **hipereozinofilni sindrom (HES)** za odrasle bolnike z nezadostno nadzorovanim hipereozinofilnim sindromom brez zaznavnega ne- hematološkega sekundarnega vzroka.

Odmerjanje in način uporabe: priporočljivo je, da Nucalo predpiše zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem težke trdovratne eozinofilne astme, KOPB, CRSwNP, EGPA ali HES. **Težka eozinofilna astma:** Otroci, stari od 6 do 11 let: priporočeni odmerek je 40 mg subkutano, enkrat na 4 tedne. Primerna je 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi. Varnost in učinkovitost mepolizumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Odrasli in mladostniki ≥ 12 let: priporočeni odmerek je 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Nucala je namenjena za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba ocenjevati vsaj enkrat letno glede na zdravnikovo oceno resnosti bolnikove bolezni in stopnje obvladovanja poslabšanj.

KOPB: Odrasli: priporočeni odmerek je 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Nucala je namenjena za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba ocenjevati vsaj enkrat letno glede na zdravnikovo oceno resnosti bolnikove bolezni in stopnje obvladovanja poslabšanj. Pri pediatrični populaciji (do 18. leta) ni ustrezne uporabe mepolizumaba za indikacijo KOPB. **CRSwNP:** Odrasli: priporočeni odmerek je 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Nucala je namenjena za dolgotrajno zdravljenje. Pri bolnikih, ki se niso odzvali po 24 tednih zdravljenja za CRSwNP, se lahko pretehta možnost alternativnih zdravljenj. Pri nekaterih bolnikih z začetnim delnim odzivom lahko pride do naknadnega izboljšanja z nadaljevanjem zdravljenja nad 24 tednov. Otroci ≤ 18 let: varnost in učinkovitost nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **EGPA:** Odrasli in mladostniki ≥ 12 let: priporočeni odmerek je 300 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Otroci in mladostniki, od 6 do 11 let in ≥ 40 kg: priporočeni odmerek je 200 mg subkutano enkrat na 4 tedne, če tehtajo < 40 kg pa je priporočeni odmerek 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Otroci do 6 let varnost in učinkovitost nista bili dokazani. Nucala je namenjena za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba ocenjevati vsaj enkrat letno glede na zdravnikovo oceno resnosti bolnikove bolezni in stopnje obvladovanja simptomov. Bolnike, pri katerih se razvijejo življenjsko-ogrožujoče manifestacije EGPA, je treba oceniti tudi glede potrebe za nadaljevanje zdravljenja, saj zdravilo Nucala pri tej populaciji ni bilo preučeno. **HES:** Odrasli: priporočeni odmerek je 300 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Nucala je namenjena za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba oceniti vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno resnosti bolnikove bolezni in doseženega nadzora nad simptomi. Bolnike, pri katerih se razvijejo življenjsko-ogrožujoče manifestacije HES, je treba oceniti tudi glede potrebe po nadaljevanju zdravljenja, saj zdravilo Nucala v tej populaciji ni bilo preučeno. Otroci < 18 let: varnost in učinkovitost še nista bili dokazani.

Starejšim bolnikom, ≥ 65 let, bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Način uporabe: Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku ali v napolnjeni injekcijski brizgi: se sme uporabljati samo za subkutano injiciranje. Bolnik si lahko injicira sam ali mu ga injicira negovalec, če zdravnik presodi, da je to primerno, ter če bolnik oziroma negovalec opravi usposabljanje o tehniki injiciranja. Pri otrocih, starih od 6 do 11 let, mora zdravilo injicirati zdravstveni delavec ali usposobljen negovalec. Priporočeni mesti za samo injiciranje sta trebuh ali stegno. Negovalec lahko zdravilo Nucala injicira tudi v nadlaket. Pri odmerkih, ki zahtevajo več kot eno injekcijo, je priporočljivo, da se posamezne injekcije injicira vsaj 5 cm narazen. Glejte navodilo za uporabo zdravila. Nucala 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi: se sme uporabljati samo za subkutano injiciranje. Zdravilo Nucala mora injicirati zdravstveni delavec ali skrbnik. Lahko ga injicira skrbnik, če zdravstveni delavec določi, da je to primerno, in je skrbnik poučen o tehniki injiciranja. Priporočeni mesti za injiciranje so nadlaket, trebuh ali stegno. Glejte navodilo za uporabo zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti. Mepolizumab se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme ali KOPB. Med zdravljenjem se lahko pojavijo z astmo ali s KOPB povezani simptomi ali poslabšanja. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če astma ali KOPB po uvedbi zdravljenja ostaja neurejena ali se poslabša. Če je treba po uvedbi zdravila Nucala odmerke kortikosteroidov zmanjšati, mora biti zmanjšanje postopno in mora potekati pod nadzorom zdravnika. Po dajanju mepolizumaba so se pojavile akutne in zapoznele sistemske reakcije, med njimi tudi preobčutljivostne reakcije. Bolnike, ki že imajo okužbo s helminti, je treba zdraviti pred uvedbo terapije. Če se bolnik okuži med zdravljenjem z mepolizumabom in se ne odzove na zdravljenje z antihelmintiki, pride v poštev začasno prenehanje zdravljenja. Bolniki s KOPB, ki imajo majhno število eozinofilcev v krvi: Podatki ne podpirajo uporabe zdravila Nucala pri bolnikih s KOPB, pri katerih je število eozinofilcev v krvi < 150 celic/mcl in pri katerih v preteklih 12 mesecih ni bilo dokazanega števila eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/mcl. EGPA, ki ogroža organe, ali življenjsko ogrožujoča EGPA in življenjsko-ogrožujoč HES: Nucala ni bila preučena pri bolnikih z manifestacijami EGPA, ki ogrožajo organe, ali z življenjsko ogrožujočimi manifestacijami EGPA in pri bolnikih z življenjsko ogrožujočimi manifestacijami HES. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Možnost za medsebojno delovanje zdravil z mepolizumabom je majhna. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Uporaba Nucala pri nosečnicah pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod. Podatkov o izločanju mepolizumaba v materino mleko pri človeku ni. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Nucala, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Podatkov o plodnosti pri človeku ni. Nucala nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** S placebom kontrolirane študije in iz spontanega poročanja v obdobju trženja: zelo pogosti: glavobol. Pogosti: okužba spodnjih dihal, okužba sečil, faringitis, herpes zoster, preobčutljivostne reakcije (sistemske alergijske), zamašenost nosu, bolečine v zgornjem delu trebuha, ekcem, bolečine v hrbtu, artralgija, z dajanjem zdravila povezane reakcije (sistemske nealergijske), lokalne reakcije na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura. Občasni: herpes zoster. Redki: anafilaksija. Posebna navodila za shranjevanje: Nucala raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ali peresniku: Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Če je treba, je mogoče napolnjeni injekcijski peresnik ali napolnjeno(e) injekcijsko(e) brizgo(e) vzeti iz hladilnika in v neodprtem pakiranju hraniti do 7 dni pri sobni temperaturi (do 30 °C), če je zaščiten pred svetlobo. Pakiranje, ki ostane izven hladilnika več kot 7 dni, je treba zavreči. Napolnjeni injekcijski peresnik ali napolnjeno(e) injekcijsko(e) brizgo(e) je treba uporabiti v 8 urah po odprtju pakiranja. Če zdravilo ni uporabljeno v 8 urah, je pakiranje treba zavreči. **Imetnik dovoljenja za promet:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24 YK11 Irska. Način in režim predpisovanja Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku in Nucala 40 mg in 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi: Rp/Spec- Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika (napolnjen injekcijski peresnik, napolnjena injekcijska brizga). Datum zadnje revizije besedila: 02/2026. **Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

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



Nintedanib STADA

Dihajte z mislijo na jutri

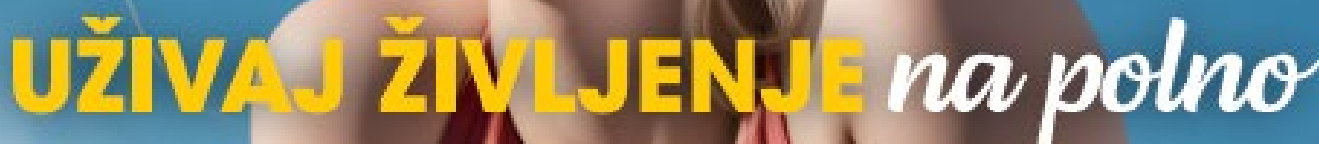


Dihajte z mislijo na jutri

Nintedanib STADA 100 mg mehke kapsule, Nintedanib STADA 150 mg mehke kapsule

[illegible]

Pred predpisovanjem preberite celoten opozorilni glasnik zdravila.



▼ Zdravilo Omluclo vsebuje omalizumab.

Izboljšanje kakovosti življenja bolnikov z nadzorom simptomov astme

▼ Za to zdravlje o se ipak dodatno zbrinjavanje vrijednosti. Tako bismo hitnije na volje nove informacije o njegovoj vrijednosti.

Zdravstvujte! Ja sem nepolnopravna, da poročam o katerem koli domaćem reševanju vinkov, čeprav

Ornelydo 75 mg nactopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi | Ornelydo 150 mg nactopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ornido je 75 mg natrijskega klorida v napolnjeni injekcijski brtzi. Vsaka napolnjena injekcijska brtva z 0,5 ml raztopine vsebuje 75 mg ornidazuma.
Ornido je 150 mg natrijskega klorida v napolnjeni injekcijski brtzi. Vsaka napolnjena injekcijska brtva z 1 ml raztopine vsebuje 150 mg ornidazuma.

*Unaltered in human placental membranes as well as in placental membranes from C57BL/6J and 129/Ola mice; only weakly binding to the Cx36-Cx36 human dimer.

[illegible]

Green-Pearls or Green-Sunlight method with methylol

Prosimo, da o domnevnihi nezakonitih učinkih, ki jih opazite pri izdelanju s podobnimi biološkimi izdelki, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani MZM (www.mzj.si/komuniciranje/izjave/izjave-za-farmakovigilanco/poročanje-o-nezakonitih-odlokih-zdravil). Za zagotavljanje kakovosti zdravil je pomembno, da pri uporabi zdravil o domnevnihi nezakonitih učinkih, opazite, navedete, številko in vrsto izdelka, ki ga uporabljate, in izjavo, kdaj ste ga uporabili.

Intenzitet davanja za promet z zdravljem Celltron Healthcare Hungary Rt.1062 Budapest, 106 dt. H-3, WestEnd Office Building 8 torony, Mađarska. Način rešitve predpisovanja/izdaje: H/P.
Datum zadnje revizije: besedila: 01. maj 2026 Datum priprave informacij: 01. maj 2026. Za dodatne informacije kontaktirajte pooblaščenega zastopnika intenziteta davanja za promet z zdravljem OPN Olig. Posredstvo.
Re: kontaktirajte: Tel. 1201 | E-pošta: info@celltron.hr | Tel. 01-51222 002



DVE OBLIKI zdravila Tecentriq (atezolizumab):¹



PODKOŽNA INJEKCIJA:

Tecentrig 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 PLJUČTROJNO NEGATIVNI
RAK DOJK

UROTELIJSKI KARCINOM



• **HEPATOCELULARNI KARCINOM**

Wit: 1. Povečanje glavne in dodatne izdatke: https://www.oma.europa.eu/documents/product-information/tacxtrig-mpa-product-information_sl.pdf

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentrio

[illegible]

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 136, 1000 Ljubljana

Samo za strakovo igrost



IZBERITE VEČ

RAZMISLITE O DODATKU ZDRAVILA **WINREVAIR**

plazemski, in pri sprejemanju v obdobju izbiranja, razvedri po pogostosti: **gibi pogosti** (30,31%), **hromotopozitni**, zvilni hematocitni, cirozični, glavoboli, apendicitis, čiščenje krvi, krvavitve črevesja, krvavitve iz posttravmatske frakture, infarkt angiotoksični, spuščen, bolečina v trebuhu: **pogosti** (30,31% do 31,18%); **slabost** utravnega tkiva, anemio-ventilacijska, malformacija v kolenu, ostrež, Hiperproteinemija krvi, pariteta na mesa izločanja, anemio-krvnični občutki: (31,18% do 32,30%), **pljučni spazmi** nastanejo pogostost in, pogostost ostrih in razpoložljivih postopkov v obdobju izbiranja; **peristaltični** izločanje, krvavitve izločanja skupina klinično pomembnih nadležnih dogodkov) med postoperativno v 85 let in v 85 let in bi bilo razloži v varnosti. V študiji STELLAR so se krvavitve pojavile pogostejše v postoperativni starostni skupini **prejemalci solatestopa** (v 52 %) v primerjavi s **postoperativni krvavitve** v postoperativni starostni skupini v starosti **85 let** (v 31,9 %), **večkrat** ni bilo po nobeni splošni krvavitvi opaznega razmeroma med starostno skupinami. V študiji ZEMTH so se krvavitve pojavile pogostejše in postoperativni starostni skupini **prejemalci solatestopa** (v 73,3 %) v primerjavi s **postoperativni krvavitve** v postoperativni starostni skupini v starosti **85 let** (v 63,7 %). V študiji HYPERCOM so se krvavitve pogostejše pojavile v postoperativni starostni skupini **prejemalci solatestopa** (58,9 %) v primerjavi s **postoperativni krvavitve** v starosti **85 let**. **Študija** postopki odgovornosti varnosti so na odzvo za 431 bolnikov, ki so sodelovali v klinični študiji 2. in 3. faze (PULSAR, SPECTRA in STELLAR). **Vedra** hiti bolnikov je nadležna v študiji SOTERIA, ki trajajo celotno študijo sprejemanja dolgoročne varnosti in učinkovitosti solatestopa. **Prospektivna** trajanje sprejemanja (med) je bilo 173 bolnikov, o največjo izpostavljenosti 295 bolnikov. **Manjkrat** profil je bil na splošno podobno izsledilo, ki so ga pridobili v študiji študiji STELLAR. V primeru **postoperativnega sprejemanja** pri bolnikih na PHH je zanjalo hiti hiti in krvnega tlaka hita hita hita sprejemanje hiti postoperativni za postoperativno obdobje, hiti je primarno. **Solaterostop** se na dolga med hematocitno. **Od** zbirateljskih delavcev se zbirajo, da **postopki** v **kolonih** kolonizirani nadležni učinki, učinki na Jena agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Zbiralo za hematologično, Nacionalni center za hematovigilanco, Slovenske ulice 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8.2800.580, Fax: +386 (0)8.2800.576, e-pošta: Hematovigilanca@jrcp.si, spletna stran: www.jrcp.si, **Nadležni postopki sprejemanja**: Tel:SP - Predpovedanje in izločanje zdravila je le na ročni zbirateljski specializaciji utravnega postopka medicinski ali od njega postoperativnega zdravila, **izločanje** izločanja za postoperativne zdravila: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2021 BN Haarlem, Netherlands. **Darilo** zdravila **izločanje**, bio-farm, 7. maj 2018, **Samo** na strokovno izločanje.

Black Sheep & Oshes, inovativna zbirka d.o.o.
Amerik za ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenija Telefon: 01/528 42 01, fax: 01/528 42 50/veba code: SI-SOT-80689, Pripravljeni: 01/2028
Vse pravice pridržane. Copyright © 2003 Black & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.



ZDRAVILO ALUNBRIG se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non small cell lung cancer), pozitivnim na anaplastično limfomsko kinazo (ALK), ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK.1

SKRAČJANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ALI UNBRIG

Ime zdravila: ALUNBRIG 30 mg filmsko obložene tablete; ALUNBRIG 90 mg filmsko obložene tablete; ALUNBRIG 180 mg filmsko obložene tablete

[illegible][illegible]



Vathin Single-Use Flexible Bronchoscope HD Bronchoscope Series

DISCOVER PRECISION IN INTERVENTIONAL PULMONOLOGY

... vodi do obvladovanja astme¹



Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Alvesco / ciklezonid

[illegible][illegible]

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
Datum priprave materiala: maj 2002

odrasli in mladozrenki	majhen odmerak ¹	srednji odmerak ²	velik odmerak ³
Chlorzolid	80-160 µg enkrat na dan	do 320 µg enkrat na dan	do 640 µg (120 µg dvakrat na dan)

- | | |
|--|--|
| ✓ Drobni delci zdravila Alvesco dosežejo velike in male dihalne poti ³ | ✓ Možnost prilagajanja odmerka zdravila Alvesco ob zagotovljeni varnosti za bolnika ^{1,2} |
| ✓ Potrdjena učinkovitost pri nadzoru vnetja in zmanjšanju simptomov astme ^{4,5} | ✓ Nizka pojavnost neželenih učinkov ⁶ |
| ✓ Visoka pljučna depozicija in distribucija ^{4,5} | ✓ Učinkovitost pri odmerjanju enkrat na dan ⁴ |
| ✓ Pretvorba v aktivni presnovek v pljučih ⁴ | |

REFERENCES 1. Alveco SmPC, 3/2026. 2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated 2023. Available from: www.ginasthma.org. 3. Newman S, et al. *Respir Med* 2006; 100:375–384. 4. Denardot H, et al. *Eur Respir J* 2006; 28:1042–1052. 5. Müller K, et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2016; 105:2504–2514. 6. Ertin E, et al. *Chest* 2008; 134:740–745. 7. Chiu K-C, et al. *Primary Care Respiratory Medicine* 2014; 24:Article number:14010. 8. Knox A. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23: no. 10, 2587–2594.



Allexco je registrirana blagovna znamka podijelja Covid. © Autorizirane servise 2020 Covid. Blagovna
značka podijelja Covid.



100

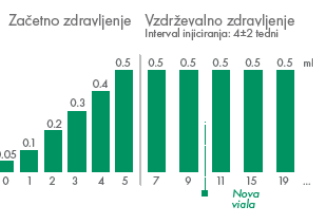
PURETHAL® 1 viala – 1 koncentracija

Subkutana Imunoterapija

Priporočeno odmerjanje

RUSH* v 3 korakih do
vzdrževalnega odmerka

Shema odmerjanja za pelode + pršice



* Za odrasle bolnike z rinitisom ali rinokonjunktivitisom, ki ga povzroča pelod, razen Parietarie.

Terapijo je potrebno izvajati 3 do 5 let.

- 1 viala s 3ml
- Eno pakiranje zadošča za 6 mesecev vzdrževalne terapije
- Odmerjanje s samo eno koncentracijo
- Hitro doseganje terapevtske doze



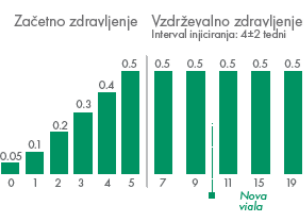
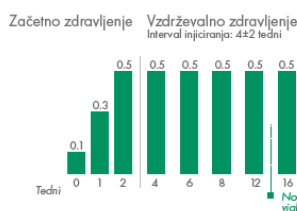
PURETHAL® 1 viala – 1 koncentracija

Subkutana Imunoterapija

Priporočeno odmerjanje

RUSH* v 3 korakih do
vzdrževalnega odmerka

Shema odmerjanja za pelode + pršice



* Za odrasle bolnike z rinitisom ali rinokonjunktivitisom, ki ga povzroča pelod, razen Parietarie.

Terapijo je potrebno izvajati 3 do 5 let.

- 1 viala s 3ml
- Eno pakiranje zadošča za 6 mesecev vzdrževalne terapije
- Odmerjanje s samo eno koncentracijo
- Hitro doseganje terapevtske doze

