ZBORNIK
PRISPEVKOV

GOLNIŠKI SIMPOZIJ 2025

9.—11. OKTOBER 2025
HOTEL ROSE BLED

Univerzitetna Klinika Golnik

GOLNIŠKI SIMPOZIJ 2025

ZBORNIK PRISPEVKOV

9.–11. oktober 2025

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
Matjaž Fležar

Recenzenti
Maja Jošt
Matija Rijavec
Mateja Marc Malovrh

Kraj in leto izdaje
Golnik, 2025

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-ID **251589123**
ISBN 978-961-6633-67-3 (PDF)

To delo je objavljeno pod licenco CC BY-NC 4.0.
© Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Tekst © avtorji, 2025

Organizacijski odbor:

Predsednica Urška Janžič

Podpredsednik Matjaž Fležar

Gregor Ziherl

Majda Pušavec

Lea Ulčnik

Tina Jerič

Mateja Marc Malovrh

Mirjana Pintar Marčeta

Anela Muratović

Viktorija Tomič

Programski odbor:

Predsednik Matjaž Fležar

Katja Adamič

Vladimir Dimitrić

Peter Kopač

Katja Mohorčič

Katarina Osolnik

Aleš Rozman

Petra Svetina

Irena Šarc

Kristina Ziherl

Mateja Marc Malovrh

VABLJENA PREDAVANJA

Hemoptize in hemoptoe
Aleš Rozman 9
Pnevmotoraks – lažna urgenca?
Mateja Marc Malovrh 14
Zapore centrale dihalne poti
Aleš Rozman 22
Elektrolitske motnje pri bolniku z rakom pljuč
Mojca Jensterle Sever 28
Simptomatski zasevki v centralni živčni sistem
Katja Adamič 38
Obravnava trombemboličnih dogodkov pri bolnikih z rakom
Gregor Tratar 46
Hujši neželeni učinki novejšega sistemskega zdravljenja raka pljuč
Katja Mohorčič 51
Urtikarija ali začetek anafilaksije? Klinična presoja pod pritiskom
Nina Frelih 60
Bolj ali manj akutna stanja v dermatologiji
Vid Bajuk 67
Akutno poslabšanje astme
Anja Ilovar Bezjak 74
Novosti pri akutnih poslabšanjih KOPB?
Irena Šarc 81
Akutna stanja pri bolnikih z debelostjo in motnjami dihanja v spanju
Kristina Ziherl 89
Nevarne prezentacije tuberkuloze
Petra Svetina 98
Pljučnice, ki jih povzročajo atipični povzročitelji
Biljana Knežević 103
Aspiracijska pljučnica
Tina Jerič 107
Zunajbolnišnična pljučnica s septičnim potekom in zdravljenje v enoti intenzivne terapije
Vladimir Dimitrić 110
Akutne eksacerbacije intersticijskih pljučnih bolezni: Klinični vidik
Katarina Osolnik 115
Akutne eksacerbacije intersticijskih pljučnih bolezni: Radiološki vidik
Igor Požek 121
Akutne eksacerbacije intersticijskih pljučnih bolezni: Prikaz primera
Maja Gašperšič, Katarina Osolnik 125
Pulmologija nekoč in danes
Matjaž Fležar 127
Alergologija včeraj, danes in jutri (ter kje je mesto Klinike Golnik)
Mitja Košnik 130

Novosti v zdravljenju pljučnega raka
Urška Janžič 140

RAZISKOVALNO DELO

Sarkopenična debelost pri bolnikih z OSA in OHS
Andraž Jug, Kristina Ziherl, Jurij Koželj, Tatjana Kosten, Borut Benko, Irena Šarc 152
Klinične značilnosti in primerjava malignih subsolidnih nodulov pri NSCLC kliničnega stadija T1
Gal Rojc, Aleš Rozman 153
Ustreznost prostocelične DNA iz supernatanta plevralnega izliva pri bolnikih z adenokarcinomom pljuč za ugotavljanje onkogenih mutacij
Tiva Nemanič, Mateja Marc Malovrh, Izidor Kern, Aleš Rozman 156
Korelacija kliničnega in patološkega N stadija pri operabilnem nedrobnoceličnem pljučnem raku
Neža Vinšek, Mateja Marc Malovrh 157
Diagnostični izplen in zapleti CT-vodene biopsije pljuč
Iza Drakslar, Jaka Ločniškar, Mateja Marc Malovrh, Igor Požek 159
Natančnost diagnostike pljučnega raka z EBUS TBNA in PET/CT
Anže Pelko, Urška Janžič, Katja Adamič 161
Dynamics of specific IgE and clinical response to dupilumab in severe asthma
Luka Kunej, Sabina Škrgat, Peter Kopač, Peter Korošec, Urška Bidovec-Stojković, Saša Rink, Matevž Harlander 162
Preiskava pljučne funkcije pri bolnikih s traheostomo
Tatjana Guzelj Cenčič, Matjaž Fležar, Anita Habjan, Špela Požun, Špela Švegelj 164
Pleural effusion of tuberculosis origin
Jane Bušev, Goce Buzalkov, Loreta Maneva 166
Rational approach to the management of iatrogenic pneumothorax
Jane Bušev, Daniela Buklioska Ilievska, Bozhidar Poposki, Elena Manasievska, Goce Buzalkov, Loreta Maneva 168
Sistemski vnetni odziv po plevrodezi
Eva Bitežnik, Aleš Rozman 170
Izboljšanje adherence in kliničnih izidov astme s fiksno trojno terapijo
Saša Rink, Dušan Božič, Branislav Červenjak, Renato Eržen, Alojz Horvat, Sonja Kambič Kafol, Albert Klobučar, Zoran Krstić, Saša Letonja, Anton Lopert, Arjana Maček Cafuta, Jasmina Panjan Avramovič, Nikša Šegota, Tjaša Šubic, Gaudencio Lucas Triep, Nataša Todorović, Katarina Vukelić, Marko Bombek, Renata Verboten Kopriva, Lucija Gabrščeк Parežnik, Željko Perdija, Snežana Ulčar Kostić, Jaro Lajovic, Sabina Škrgat 172
Primerjava rezultatov analize krvi bolnikov na okužbo z Mycobacterium tuberculosis pridobljenih z metodo QFT-Plus iz ponovljenih odvzemov
Luka Predojević 174
Vzorci in izidi zdravljenja bolnikov z EGFR pozitivnim nedrobnoceličnim rakom pljuč, zdravljenih z osimertinibom v prvi liniji
Ana Geltar, Urška Janžič 176

Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka pljuč s predoperativno in perioperativno kemoimunoterapijo: Prve izkušnje Klinike Golnik
Ana Geltar, Katja Mohorčič, Urška Janžič 178
Hujši neželeni učinki imunoterapije z ipilimumabom in nivolumabom pri bolnikih s torakalnimi tumorji: Izkušnje Klinike Golnik
Katarina Miklavčič, Katja Mohorčič 180
Zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma z zaviralci imunskih kontrolnih točk na Kliniki Golnik
Katarina Miklavčič, Katja Mohorčič 182
Kardiotoksičnost pri bolnikih z rakom pljuč na rutinskem zdravljenju z novimi sistemskimi zdravili
Matija Barba, Urban Učanjšek, Robert Marčun, Boštjan Rituper, Loredana Mrak 184
Sistematični pregled vpliva zdravil, ki vplivajo na želodčno kislino, na učinkovitost sistemskega zdravljenja raka
Mojca Nastran, Klavdija Amon, Lea Knez, Nanča Čebron Lipovec 185
Amivantamab – nova možnost zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom in obvladovanje neželenih učinkov
Anela Muratović, Urška Janžič 187
Zdravljenje z zdravili za obstruktivne pljučne bolezni pri bolnikih z novo odkritim nedrobnoceličnim rakom pljuč
Eva Podgoršek, Tina Morgan, Lea Knez 189
Vzorci predpisovanja zaviralcev protonske črpalke pri bolnikih s pljučnim rakom, zdravljenih z imunoterapijo
Nuša Japelj, Janja Jazbar, Tjaša Možek, Lea Knez 191
Odnos bolnikov s solidnimi tumorji do odpredpisovanja zaviralcev protonske črpalke in ostalih zdravil, ki niso namenjena zdravljenju raka
Nuša Japelj, Andreja Eberl, Lea Knez, Lara Tepeš, Nejc Horvat 193
Vzroci predpisovanja metformina in paracetamola ter povezave z izidi zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom
Nuša Marinčič, Lea Knez, Nuša Japelj 195
Vzorci predpisovanja antibiotikov in njihov vpliv na izide zdravljenja z imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom
Lucija Rus, Nuša Japelj, Urška Janžič, Lea Knez 197
Analiza izbranih neželenih učinkov zaviralcev anaplastične limfomske kinaze, poročanih v farmakovigilančni bazi EudraVigilance
Nanča Čebron Lipovec, Tjaša Jugovič, Lea Knez 199
Biomarkerji pri anafilaksiji
Urška Bidovec-Stojković, Tinkara Pirc Marolt, Romana Vantur Setnikar, Renato Eržen, Mitja Košnik, Peter Korošec 201
Identifikacija IgE-epitopom podobnih peptidov arašidnega alergena Ara h 1
Ana Potočnik, Ana Zupančič, Zala Celan, Mojca Lunder, Peter Korošec 203

Obravnava anafilaksije in drugih urgentnih alergoloških stanj v urgentni ambulanti Klinike Golnik
Nika Kotnik, Peter Kopač 205
PEN−FAST je uporabno orodje za varno odznačevanje alergije na penicilin tudi pri pacientih, ki jih obravnava ne-alergolog
Nika Kotnik, Nina Frelih, Peter Kopač, Mitja Košnik, Mihaela Zidarn 207
Comparison of ImmunoCAP ISAC and ALEX^2 ALLERGY XPLORER
Ines Hasanović, Kaja Zevnik, Urška Bidovec-Stojković, Peter Korošec 209
Zdravstveno vzgojne šole pri bolnikih na sistemskem zdravljenju
Slavica Mohorič, Petra Zupan, Andrej Ivančič, Tjaša Zibelnik, Anela Muratović, Urška Janžič 210
Individualized Education within a Multidisciplinary Approach as a Key Element in Improving Asthma Control and Inhaler Technique
Maja Zrnić, Lidija Oštir, Tea Močnik 212
Tveganje za anafilaksijo v čebelarstvu: Pomen razvoja preventivnega zdravstveno vzgojnega programa
Tea Močnik, Mirko Prosen, Mihaela Zidarn, Sabina Ličen 213
Doprinos koordinatorjev higiene rok k boljši doslednosti: Primer dobre prakse
Sanja Grm Zupan, Nataša Grahovec, Mojca Novak 215
Kajenje med študenti medicine Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani
Marija Petek Šter, Aleksander Stepanović 217
Difuzna pljučna meningoteliomatoza – Prikaz primera
Andreja Hladnik, Andrej Hladnik, Katja Adamič 218
Možganski absces ob okužbi s tularemijo: Prikaz primera
Andreja Hladnik, Andrej Hladnik, Barbara Bitežnik 220
Pljučnica brez odziva na večtirno antibiotično zdravljenje
Tina Vrenko, Barbara Bitežnik 222
Neobičajni vzroki plevralnega izliva po radiofrekvenčni ablaciji atrijske fibrilacije: Prikaz primera
Eliah Toroitich, Rok Lombar, Mateja Marc Malovrh 223
Lymphangioleiomyomatosis (LAM) – A Diagnostic Challenge: Case Report from University Clinical Center Tuzla
Azra Jusufović, Jasmina Bošnjić, Lejla Hasanović, Amira Jagodić Ejubović, Alisa Imamović, Nada Remetić 225
Diagnostic Challenges in Recurrent Pleural Effusion and Pulmonary Cavities in a Patient with Rheumatoid Arthritis: Case report from University Clinical Center Tuzla
Azra Jusufović, Lejla Hasanović, Jasmina Bošnjić, Amira Jagodić Ejubović, Alisa Imamović, Nada Remetić 227
Pareza hemidiafragme zaradi herpes zoster amiotrofije: Prikaz primera
Tanja Černe, Anja Ilovar Bezjak, Snežana Žikić, Vesna Nikolić, Irena Šarc 229
Prizadetost pljuč pri kronični limfatični levkemiji: Prikaz primera
Tanja Černe, Kristina Ziherl, Vesna Nikolić, Irena Šarc 232

SPONZORJI

HEMOPTIZE IN HEMOPTOE

Aleš Rozman
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Hemoptize (izkašljevanje krvi iz spodnjih dihal) so klinični simptom z raznoliko etiologijo in variabilnim potekom, ki sega od blagih, samoomejenih epizod do življenje ogrožajočih krvavitev. V razvitih državah so najpogostejši vzroki bronhitis, bronhiektazije in rak pljuč, medtem ko v državah v razvoju še vedno prevladuje tuberkuloza. V zadnjem desetletju so nove epidemiološke raziskave ter izboljšane slikovne in intervencijske metode prispevale k boljšemu razumevanju in obvladovanju bolezni. Neogrožajoče hemoptize običajno ne zahtevajo invazivne diagnostike, zlasti če je CT prsnega koša negativen, medtem ko ogrožajoče hemoptize predstavljajo urgentno stanje. Za slednje je ključna hitra diagnostika s kombinacijo bronhoskopije in CT angiografije ter takojšnje terapevtske intervencije. Bronhialna arterijska embolizacija ostaja prva izbira zdravljenja, ki dosega visoko uspešnost, a ne zanemarljivo stopnjo ponovnih krvavitev. Kirurški posegi so rezervirani za izbrane bolnike, medtem ko antifibrinolitična zdravila pridobivajo pomen kot dodatna možnost. Kljub napredku smrtnost pri masivnih hemoptizah ostaja visoka, kar zahteva multidisciplinaren pristop in stalno izboljševanje terapevtskih strategij.

Ključne besede: hemoptize, masivne hemoptize, bronhoskopija, bronhialna arterijska embolizacija, prognoza

UVOD

Hemoptiza je izkašljevanje krvi iz spodnjih dihalnih poti z raznolikimi vzroki in različno stopnjo ogroženosti bolnika. Razpon sega od blagih, samoomejenih epizod do masivnih, življenje ogrožajočih krvavitev. V zadnjem desetletju so nove epidemiološke raziskave, izboljšane slikovne metode in napredne intervencijske tehnike bistveno vplivale na razumevanje in obvladovanje hemoptiz [1−3].

ETIOLOGIJA HEMOPTIZ

Najpogostejši vzroki hemoptiz se razlikujejo med razvitimi in manj razvitimi okolji. V razvitih državah prevladujejo bronhitis, bronhiektazije in pljučni tumorji (primarni ali metastatski), medtem ko v državah v razvoju pomembno vlogo še vedno ohranjajo tuberkuloza in parazitarne okužbe [4].

Novejše raziskave so pokazale, da imajo hemoptize razmeroma neugodno dolgoročno prognozo; v multicentrični kohorti so bile povezane z večjo umrljivostjo in tveganjem ponovitev [5]. Posebno pozornost zahtevajo tudi redki vzroki, kot so Dieulafoyjeve žilne lezije v bronhih, ki so bile v retrospektivnih analizah prepoznane kot potencialno premalo diagnosticirane.

NEOGROŽAJOČE HEMOPTIZE

Večina epizod hemoptiz sodi med neogrožajoče (volumen <150 mL v 24 urah, brez hemodinamskih ali respiratornih posledic) [6]. Pri teh bolnikih je ključno razlikovanje med benignimi in resnejšimi vzroki. Minimalna hemoptiza ob akutnem bronhitisu ali poslabšanju bronhiektazij praviloma ne zahteva invazivne diagnostike.

CT prsnega koša ima višjo diagnostično vrednost kot bronhoskopija za odkrivanje bronhiektazij, malignomov ali arteriovenskih malformacij. Pri bolnikih z normalno rentgensko sliko in brez dejavnikov tveganja za malignom se pogosto opredeli kriptogena hemoptiza, ki običajno nima slabše prognoze.

V več kohortah je bilo potrjeno, da bronhoskopija pri bolnikih brez sumljivih sprememb na CT redko doda dodatne diagnostične informacije.

OGROŽAJOČE (MASIVNE) HEMOPTIZE, HEMOPTOE

Pojem »masivna« hemoptiza ali hemoptoe se vse bolj nadomešča s terminom življenje ogrožajoča hemoptiza, ki je opredeljena s kliničnimi posledicami: pomembna obstrukcija

dihalnih poti, motena izmenjava plinov ali hemodinamska nestabilnost. Prag >150 mL v 24 urah ali >100 mL v eni uri se pogosto uporablja kot orientacija [6].

Najpogostejši vzroki ogrožajoče hemoptize so bronhiektazije (pogosto povezane s cistično fibrozo), tuberkuloza, bronhogeni karcinom in glivične okužbe (aspergilom). V zadnjih letih se vse pogosteje opisujejo tudi zapleti po invazivnih posegih (npr. krio- ali transbronhialne biopsije) ter iatrogene žilne poškodbe [4].

DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Sočasna uporaba bronhoskopije in CT omogoča visoko občutljivost za lokalizacijo in etiologijo (skupaj > 90 %) [3, 7, 8].

Bronhoskopija se izvaja urgentno ob aktivni krvavitvi; omogoča identifikacijo mesta in v določenih primerih tudi takojšnje ukrepanje (hlajena fiziološka raztopina, adrenalin in aplikacija traneksaminske kisline, balonska tamponada, kavterizacija).

CT angiografija je nepogrešljiva za prikaz bronhialne in pljučne cirkulacije ter za načrtovanje embolizacije.

TERAPEVTSKE MOŽNOSTI

Bronhoskopski ukrepi: lokalna aplikacija traneksaminske kisline se je v randomizirani študiji in več manjših serijah izkazala kot učinkovita pri zmanjšanju obsega hemoptiz in skrajšanju hospitalizacije [9, 10].

Bronhialna arterijska embolizacija (BAE) je prva izbira pri večini bolnikov. Nedavne metaanalize potrjujejo > 85 % primarno uspešnost, a tudi možnost ponovnih krvavitev v 10–20 %. Novejši podatki kažejo, da uporaba manjših delcev ali NBCA lepila doseže dobro hemostazo, vendar zahteva izkušenega operaterja. Tveganje za zaplete, kot je spinalna ishemija, ostaja < 1 % [1, 2].

Kirurško zdravljenje (lobektomija, pnevmonektomija) je danes rezervirano za bolnike z enostransko prizadetostjo in neuspešno embolizacijo ali pri specifičnih vzrokih (npr. ruptura žilne fistule). Čeprav je urgentna kirurgija še vedno povezana z visoko obolevnostjo, novejše serije kažejo na izboljšane rezultate ob skrbni izbiri bolnikov [10].

Zdravila: Inhalacije traneksaminske kisline in drugih antifibrinolitičnih zdravil se vse pogosteje uporabljajo kot dopolnilno zdravljenje, a njihova vloga pri masivnih hemoptizah ostaja premalo opredeljena (morda neučinkovita).

PROGNOZA

Kljub napredku ostaja smrtnost pri masivnih hemoptizah visoka (7–30 %). Slabšo prognozo napovedujejo: prisotnost raka, potreba po enostranskem ventiliranju pljuč, hipotenzija in prisotnost kavernoznih ali nekrotičnih sprememb na CT [4, 5, 10].

ZAKLJUČEK

Hemoptiza ostaja klinični izziv z zelo raznoliko etiologijo. Medtem ko večina epizod spada med neogrožajoče in benigno poteka, ogrožajoče hemoptize predstavljajo urgentno stanje z visoko smrtnostjo. Novejše raziskave podpirajo kombinacijo napredne diagnostike (CT pred bronhoskopijo, če je le možno), uporabo antifibrinolitičnih zdravil in predvsem bronhialno arterijsko embolizacijo kot glavno terapevtsko možnost. Pri izbranih bolnikih ima pomembno vlogo tudi kirurgija.

LITERATURA

1. Fan S, Cheng X, Wang X, et al. Bronchial artery embolization versus conservative treatment for hemoptysis: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2024; 24: 428.
2. Sheehan F, Graham A, Tait NP, et al. Bronchial artery embolization using small particles is safe and effective: a single center 12-year experience. Eur Radiol 2024; 34: 7786.
3. Nishihara T, Ishikawa H, Tsuyuguchi K, et al. Reevaluating the Role of Bronchoscopy Prior to Bronchial Artery Embolization in Nonintubated Patients With Hemoptysis Due to Bronchiectasis and Chronic Pulmonary Infection. CHEST Pulmonary 2025; 3: 100128.
4. Mondoni M, Carlucci P, Job S, et al. Observational, multicentre study on the epidemiology of haemoptysis. Eur Respir J. 2018; 51: 1701813.
5. Fartoukh M, Khoshnood B, Parrot A, et al. Early prediction of in-hospital mortality of patients with hemoptysis: an approach to defining severe hemoptysis. Respiration. 2012; 83: 106−14.
6. Ibrahim WH. Massive haemoptysis: the definition should be revised. Eur Respir J. 2008; 32: 1131−2.
7. Mondoni M, Carlucci P, Cipolla G, et al. Bronchoscopy to assess patients with hemoptysis: which is the optimal timing? BMC Pulm Med. 2019; 19: 36.

8. Davoodi M, Kordi M, Gharibvand MM, et al. Hemoptysis: comparison of diagnostic accuracy of multi detector CT scan and bronchoscopy. Glob J Health Sci. 2015; 7: 373−7.
9. Zamani A. Bronchoscopic intratumoral injection of tranexamic acid: a new technique for control of biopsy-induced bleeding. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011; 22: 440−2.
10. Davidson K, Shojaee S. Managing Massive Hemoptysis. Chest. 2020; 157: 77−88.

PNEVMOTORAKS − LAŽNA URGENCA?

Mateja Marc Malovrh
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

UVOD

Pnevmotorakse delimo na spontane in prožene (travmatske ali iatrogene). Spontani pnevmotoraksi so primarni ali sekundarni, odvisno od prisotnosti osnovne pljučne patologije. Etiološki sprožilci vključujejo okužbe, telesni napor in hud kašelj, vendar je vzrok najpogosteje nejasen.

Klinična slika običajno vključuje plevritično bolečino in dispnejo. Diagnostika temelji na rentgenskem slikanju prsnega koša; računalniška tomografija se uporablja pri kompleksnih in sekundarnih primerih, transtorakalni ultrazvok za vodenje pri posegih v kompleksnih situacijah. Različni terapevtski ukrepi so priporočeni glede na klinično stabilnost in simptomatiko. Hemodinamsko nestabilni bolniki s tenzijskim pnevmotoraksom zahtevajo urgentno igelno dekompresijo in čimprejšnjo torakalno drenažo. Pri asimptomatskih iatrogenih pnevmotoraksih in primarnih spontanih pnevmotoraksih zadošča konzervativna obravnava z nadzorom pred odpustom in ambulantnim spremljanjem. Simptomatski primarni spontani pnevmotoraks se zdravi z igelno aspiracijo, Heimlichovo valvulo ali torakalno drenažo s tanjšimi dreni; pri simptomatskem sekundarnem spontanem pnevmotoraksu je standard primarna torakalna drenaža. Drenažni posegi lahko povzročijo bolečino, okužbe ali krvavitve. Priporočljivi so tanjši dreni in digitalni sistemi. Dodajanje kisika, ki lahko pospeši resorpcijo zraka, zaradi omejenih dokazov ni več rutinsko priporočeno.

Ob trdovratnem uhajanju zraka (več kot tri do pet dni) je indicirana kirurška intervencija. Alternativni pristopi vključujejo plevrodezo prek drena, vstavitev endobronhialnih valvul ali dolgotrajno drenažo. Kirurški poseg je indiciran tudi pri prvem tenzijskem ali bilateralnem pnevmotoraksu, recidivu ali pri osebah s tveganimi poklici.

Bolnikom v prvem mesecu odsvetujemo večje telesne napore. Po popolni resoluciji je let dovoljen po sedmih dneh, potapljanje je dovoljeno le po uspešni plevrodezi. Prenehanje kajenja štirikrat zmanjša tveganje za ponovitev pnevmotoraksa.

ETIOLOGIJA

Pnevmotorakse glede na nastanek delimo na spontane in prožene, slednji so posledica poškodbe (travmatski) ali iatrogeni (medicinsko povzročena poškodba ob biopsijah pljuč ali ablacijah, vstavitvi srčnega spodbujevalnika, centralnih venskih katetrov, barotravma). Spontani pnevmotoraksi (SP) so lahko primarni (PSP) ali sekundarni (SSP) glede na morebitno prisotnost pljučne bolezni (emfizem, rak, cistična fibroza, okužba). Možni povodi so okužbe, dvig bremena, hud kašelj, najpogosteje do SP pride brez jasnega vzroka. Približno 10 % PSP je družinsko vezanih, v diagnostiki so možna genetska testiranja za *Birt-Hogg Dube* − BHD, limfangioleiomiomatozo − LAM, Marfanov sindrom. Posebna podtipa sta še katamenialni in pnevmotoraks *ex vacuo*, ki se pojavi po evakuaciji tekočine iz plevralnega prostora pri ujetih pljučih.

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE IN KLINIČNA SLIKA

Najpogostejša preiskava v diagnostiki in sledenju pnevmotoraksa je rentgensko slikanje. Računalniška tomografija (CT) je uporabna pri kompleksnih pnevmotoraksih, predvsem sekundarnih za ugotavljanje pljučne bolezni (emfizemske bule, LAM, BHD). Magnetna resonanca (MRI) dobro prikaže endometrialne depozite ob sumu na katamenialni pnevmotoraks. [1]. V diagnostiki in pri vstavljanju drenov si lahko pomagamo s transtorakalnim ultrazvokom, ki je pomemben predvsem v kompleksnih primerih (predhodne zarastline).
Običajni simptomi so plevritična bolečina in dispneja. Simptomi, ki se pojavijo ob pnevmotoraksu, so pogosto lahko tudi posledica poslabšanja pridružene pljučne ali srčne bolezni.

UKREPI

Po novejših priporočilih so ukrepi ob pnevmotoraksu odvisni predvsem od simptomatike in ne več od rentgenskega izvida [2, 3].

Nestabilni, zelo simptomatski bolniki

Urgentni ukrepi so potrebni pri nestabilnih, zelo simptomatskih bolnikih, le−ti potrebujejo za odvajanje zraka iz plevralnega prostora čimprejšnjo vstavitev torakalnega drena. Pri tenzijskem pnevmotoraksu je kot prvi ukrep pred drenažo svetovana dekompresija z iglo (ATLS, ETS), priporočila glede velikosti/dolžine igel in lokacije se razlikujejo: 14−16 G proti pet do osem cm ter drugi interkostalni prostor (ICP) v medioklavikularni liniji (MCL) proti četrti ali peti ICP v sprednji ali srednji aksilarni liniji (AAL, MAL). Glede na ugotovitve metaanalize, ki je

preverjala uspeh in zaplete vstavitve igel različne dolžine na različnih mestih, je najbolj optimalna dolžina igle sedem cm, svetovana lokacija pa drugi ICP obojestransko ali peti ICP v srednji aksilarni liniji desno. Vstavitev igle v peti ICP levo v AAL ali MAL pomembno poveča tveganje za poškodbo srca [4]. Poleg tenzijskega pnevmotoraksa je tveganje za nastop hujšega kliničnega poslabšanja večje ob prisotnih dejavnikih: starost nad 50 let in kajenje več kot dvajset škatla/let, pljučne bolezni, hipoksija, bilateralni pnevmotoraks, hemopnevmotoraks [2].

Asimptomatski bolniki s PSP

Asimptomatski bolniki s PSP imajo ne glede na velikost pnevmotoraksa po osmih tednih enako dober izhod pri konzervativnem ali interventnem zdravljenju [5], tako da BTS smernice priporočajo konzervativno obravnavo. Avstralska raziskava je prikazala statistično značilno krajši čas hospitalizacije, manj zapletov in podoben delež ponovitve pri bolnikih s PSP in konzervativnim v primerjavi z invazivnim pristopom [6].

Pri PSP je priporočen monitoring od dve do štiri ure pred odpustom, pri manjših, asimptomatskih SSP pa monitoring 24 ur pred odpustom. Za tem je priporočeno sledenje vsakih nekaj dni. Pomembna so tudi jasna navodila za pregled ob poslabšanju [1, 2].

Simptomatski bolniki s PSP

Pri klinično stabilnih, simptomatskih bolnikih s PSP izbiramo med igelno aspiracijo (v do 50 % potrebne ponovne aspiracije), vstavitvijo sistema s Heimlichovo valvulo (možna tudi ambulantna obravnava, vendar le pri zanesljivih pacientih, saj je pri tem pristopu beleženih več neželenih dogodkov [7], ali torakalno drenažo.

Bolniki s SSP

Pri simptomatskih SSP se priporoča primarno vstavitev drena, pri asimptomatskih z manjšim pnevmotoraksom se odločamo individualno.

Zdravljenje s kisikom

Normalno se na sobnem zraku dnevno resorbira od 1,25 do 2,2 % zraka iz plevralnega prostora [8, 9]. Zdravljenje s kisikom, ki predvideva hitrejšo resorpcijo zraka iz plevralnega prostora zaradi vzpostavitve večjega gradienta dušika (nižji parcialni tlak dušika v alveolih in pljučnem žilju), je podprto le z nekaj manjšimi kliničnimi študijami, ki so prikazale tri- do štirikrat hitrejšo resorbcijo pri dodajanju 16 L/min kisika [10, 11], dvakrat hitrejšo resolucijo so ugotavljali tudi v študiji, ki je uporabila dva do štiri L/min kisika [12]. Glede na šibke dokaze

in nejasen vpliv toksičnosti zdravljenja s kisikom pri kroničnih pljučnih bolnikih zdravljenje s kisikom v zadnjih smernicah ni več omenjeno.

STRANSKI UČINKI IN VODENJE DRENAŽE

Stranski učinki drenaže so bolečina, okužbe, krvavitev. Za večino PSP so priporočeni tanjši dreni (12−14 FR), ki so enako učinkoviti in povzročajo manj zapletov in nelagodja [13, 14], večji kot 20 FR so priporočeni pri hujšem puščanju ob emfizemu ali mehanskem predihavanju. Običajno zadošča pasivna (podvodna) drenaža, ki omogoča hitrejše celjenje pljuč, v primeru nerazpenjanja pljuč se priporoča sukcija (od −5 do −20 cm H_2O). Priporočeni so digitalni sistemi, ki beležijo količino puščanja in omogočajo boljšo pacientovo gibljivost (rehabilitacijo) [15, 16]. Zatisknje drena pred odstranitvijo se je v manjših študijah izkazalo kot učinkovito pri preprečevanju ponovnih drenaž [17], potrebne pa so večje študije.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje je indicirano pri podaljšanem puščanju zraka, pri prvem tenzijskem ali bilateralnem pnevmotoraksu, pri ponovitvi pnevmotoraksa na isti ali drugi strani, ali v primeru tveganih poklicev (piloti, potapljači, vojaki).

PODALJŠANO PUŠČANJE ZRAKA

Pri podaljšanem puščanju zraka tri do pet dni po vstavitvi drena je potreben razmislek o kirurški obravnavi. Če je bolnik sposoben, je smiselna VATS ali odprta torakotomija za resekcijo bul in plevrodeza (mehanska, delna plevrektomija ali kemična plevrodeza s talkom). VATS pristop je bil povezan z manj zapleti in krajšo hospitalizacijo ter nekoliko večjim tveganjem za ponovitev pnevmotoraksa (31 proti 15/1000 primerov) [8]. Pri SSP je ponovitev pri 9−12,3 % bolnikov [18]. Alternativni pristopi pri bolnikih, ki niso sposobni kirurškega zdravljenja, so plevrodeza prek drena (talk: ponovitev v 5−24 %, avtologna kri 50−100 ml), vstavitev endobronhialne valvule ali dolgotrajna drenaža na domu.

IATROGENI PNEVMOTORAKS

Iatrogeni pnevmotoraks je posledica poškodbe pljuč zaradi zdravniških posegov. Torakocenteza je od vpeljave UZ vodenih posegov redek vzrok pnevmotoraksa (< 1 %), v manj kot tretjini primerov je potrebna intervencija [1]. Dejavniki tveganja za pnevmotoraks so neizkušenost izvajalca (pomen predhodnega učenja na simulatorjih), nizka telesna teža (trikrat

večje tveganje pri ITM < 18 kg/m^2), večkratni vbodi z iglo, odstranitev > 1,5 L tekočine [19, 20].

Pnevmotoraks se pojavi po bronhoskopskem vzorčenju (transbronhialnih biopsijah) v < 1 %, izjemoma je potrebna intervencija [21]. Pogosteje se pojavi po transtorakalnih CT vodenih biopsijah (do 15 %, pri 7 % so potrebne intervencije za odstranitev zraka iz plevralnega prostora) [22].

Manjši pnevmotoraks po vstavitvi trajnih drenažnih plevralnih katetrov (TDPK) je pričakovan, saj med vstavljanjem katetra negativni tlak ob vdihu bolnika pogosto povzroči vlek zraka iz zunanjega okolja v plevralni prostor. Potrebno je previdno praznjenje preko TDPK ob ujetih pljučih, saj lahko s forsiranim praznjenjem ustvarimo močno negativen plevralni tlak, ki povzroči pulmoplevralno fistulo s podaljšanim puščanjem zraka, ki zahteva podaljšano torakalno drenažo.

Redki vzroki iatrogenega pnevmotoraksa so še vstavitev centralnega venskega katetra (0,1−3 % pri veni subklaviji), mehanska ventilacija (< 5 %, pogosteje pri ARDS ali emfizemu) in nekateri operativni posegi na prsnem košu in vratu.

Pri večini iatrogenih pnevmotoraksov zadošča konzervativna obravnava, redkeje je potrebna intervencija (set s Heimlichovo valvulo, drenaža s tanjšimi dreni pri pridruženem emfizemu).

KATAMENIALNI PNEVMOTORAKS

Vzrok je torakalna endometrioza, pojavlja se periodično znotraj 72 ur od pričetka menstruacije. Zdravljenje je kirurško ali hormonsko.

PNEVMOTORAKS *EX-VACUO*

Pojavi se kot posledica praznjenja tekočine iz plevralnega prostora pri ujetih pljučih. Nizek negativni tlak v plevralnem prostoru poveča gradient tlakov in povzroči delno prehajanje zraka iz pljuč v plevralni prostor. Proces je omejen in v veliki večini primerov ne zahteva dodatnih intervencij [23].

NASVETI PO PNEVMOTORAKSU

Bolnikom v prvem mesecu po pnevmotoraksu odsvetujemo večje telesne napore, dvigovanje bremen. PSP se ponovi v 32 %, SSP v 13−39 %. Bolnikom je treba svetovati glede opustitve kajenja, saj se tveganje za ponovitev pnevmotoraksa v primeru opustitve kajenja zmanjša za štirikrat. Sedem dni po popolni resoluciji pnevmotoraksa se lahko leti. Potapljanje je kontraindicirano, če ni bila izvedena uspešna kirurška plevrodeza.

ZAKLJUČEK

Večina PSP ne predstavlja pravega urgentnega stanja, glede na študije se v večini primerov konzervativno zdravljenje obnese enako dobro kot bolj agresivne intervencije. Življenje ogrožajoče stanje predstavlja tenzijski pnevmotoraks, pri čemer je pomembno takojšnje ukrepanje z vstavitvijo dekompresijske igle ter definitivna oskrba s torakalnim drenom. SSP je pogosto urgentno stanje, ki zaradi pridružene pljučne bolezni in zmanjšane dihalne rezerve, pogosto zahteva hitro in kontinuirano odstranjevanje zraka iz plevralnega prostora s torakalnim drenom do zacelitve pljuč. Ob dolgotrajnem puščanju zraka je potrebna vključitev torakalnega kirurga, najuspešnejši poseg vključuje bulektomijo in plevrodezo.

LITERATURA

1. Iqbal B, Hallifax R, Rahman NM.Pneumothorax: An update on clinical spectrum, diagnosis and management. Clin Med (Lond). 2025 May; 25 (3): 100327.
2. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, et al . British thoracic society guideline for pleural disease. Thorax . 2023; 78: 1143–56.
3. Walker S, Hallifax R, Ricciardi S, et al . Joint ERS/EACTS/ESTS clinical practice guidelines on adults with spontaneous pneumothorax. Eur Respir J . 2024; 63 (5).
4. Ahmad SJS, Degiannis JR, Head M, Ahmed AR et al. Meta-analysis of the optimal needle length and decompression site for tension pneumothorax and consensus recommendations on current ATLS and ETC guidelines. World J Emerg Surg. 2025 May 19; 20 (1): 39.
5. Brown SGA, Ball EL, Perrin K, et al. Conservative versus Interventional Treatment for Spontaneous Pneumothorax. N Engl J Med 2020; 382: 405−15.
6. Chew R, Gerhardy B, Simpson G. Conservative versus invasive treatment of primary spontaneous pneumothorax: a retrospective cohort study. Acute Med Surg 2014; 1: 195−9.
7. Hallifax RJ, McKeown E, Sivakumar P, et al . Ambulatory management of pri-mary spontaneous pneumothorax: an open-label, randomised controlled trial. Lancet . 2020; 396 (10243): 39–49.
8. Kircher LT Jr, Swartzel RL. Spontaneous pneumothorax and its treatment. J Am Med Assoc 1954; 155: 24−9.

9. Kelly AM, Loy J, Tsang AY, et al. Estimating the rate of re-expansion of spontaneous pneumothorax by a formula derived from computed tomography volumetry studies. Emerg Med J 2006; 23: 780−2.
10. Northfield TC. Oxygen therapy for spontaneous pneumothorax. Br Med J 1971; 4: 86−8.
11. Chadha TS, Cohn MA. Noninvasive treatment of pneumothorax with oxygen inhalation. Respiration 1983; 44: 147−52.
12. Park CB, Moon MH, Jeon HW, et al. Does oxygen therapy increase the resolution rate of primary spontaneous pneumothorax? J Thorac Dis 2017; 9: 5239−43.
13. Tsai WK, Chen W, Lee JC, et al. Pigtail catheters vs large-bore chest tubes for management of secondary spontaneous pneumothoraces in adults. Am J Emerg Med 2006; 24: 795−800.
14. Vedam H, Barnes DJ. Comparison of large- and small-bore intercostal catheters in the management of spontaneous pneumothorax. Intern Med J 2003; 33: 495−9.
15. Wang H, Hu W, Ma L, et al. Digital chest drainage system versus traditional chest drainage system after pulmonary resection: a systematic review and meta-analysis. J Cardiothorac Surg 2019; 14: 13.
16. Ruigrok D, Kunst PWA, Blacha MMJ, et al. Digital versus analogue chest drainage system in patients with primary spontaneous pneumothorax: a randomized controlled trial. BMC Pulm Med 2020; 20: 136.
17. Becker JC, Zakaluzny SA, Keller BA, Galante JM, Utter GH. Clamping trials prior to thoracostomy tube removal and the need for subsequent invasive pleural drainage. Am J Surg. 2020; 220 (2): 476–81.
18. Tanaka F, Itoh M, Esaki H, et al. Secondary spontaneous pneumothorax. Ann Thorac Surg 1993; 55: 372−6.
19. Isaka M, Asai K, Urabe N. Surgery for secondary spontaneous pneumothorax: risk factors for recurrence and morbidity. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013; 17: 247−52.
20. Daniels CE, Ryu JH. Improving the safety of thoracentesis. Curr Opin Pulm Med 2011; 17: 232–36.
21. Ault MJ, Rosen BT, Scher J, et al. Thoracentesis outcomes: a 12-year experience. Thorax 2015; 70: 127–32.
22. Ost DE, Ernst A, Lei X et al. Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral lung lesions. Results of the Acquire Registry. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: 68–77.

23. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S et al. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. Ann Intern Med. 2011; 155 (3): 137–44.
24. Ponrartana S, Laberge JM, Kerlan RK, et al. Management of patients with “ex vacuo” pneumothorax after thoracentesis. Acad Radiol 2005; 12: 980–6.

ZAPORE CENTRALNE DIHALNE POTI

Aleš Rozman
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Mehanske zapore spodnjih dihalnih poti so resno klinično stanje, ki lahko povzročijo akutno dihalno odpoved ali kronične respiratorne zaplete. Najpogostejša vzroka sta aspiracija tujkov ter maligne in benigne stenoze sapnika in glavnih bronhov. Pri aspiraciji tujkov so simptomi lahko dramatični z akutno asfiksijo, vendar se pri odraslih pogosto kažejo zgolj kot kronični kašelj, hemoptize ali ponavljajoče se pljučnice. Diagnostika temelji na visoki stopnji kliničnega suma, slikovnih preiskavah in bronhoskopiji, ki omogoča tudi sočasno odstranitev tujka. Maligne stenoze so najpogosteje povezane z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, medtem ko benigne stenoze izvirajo predvsem iz postintubacijskih ali posttraheostomskih striktur ter idiopatske subglotične stenoze. Interventna bronhoskopija je ključna metoda za vzpostavitev prehodnosti dihalnih poti, z možnostjo mehanskega "*coringa*", laserske ali elektroablacije, krioterapije in stentiranja. Pri benignih strikturah so pogosto potrebni ponavljajoči se posegi, v kompleksnih primerih pa kirurška resekcija. Multidisciplinarni pristop in pravočasna usmeritev v centre z izkušnjami iz interventne pulmologije ostajata ključna za izboljšanje izida bolnikov.

Ključne besede: zapora dihalne poti, tujek, maligna stenoza, benigna stenoza, bronhoskopija

UVOD

Mehanske zapore spodnjih centralnih dihalnih poti (od glasilk do segmentalnih bronhov) predstavljajo nujno stanje, ki lahko vodi v hudo dihalno stisko in smrt. Najpogostejši etiološki skupini sta aspiracija tujkov ter maligne in benigne stenoze sapnika in glavnih bronhov. Natančna in hitra diagnostika ter pravočasna intervencija sta ključni za preprečitev ireverzibilnih zapletov.

TUJKI V SPODNJIH DIHALNIH POTEH

Epidemiologija in klinična slika

Aspiracija tujkov je najpogostejša pri otrocih, a se pojavlja tudi pri odraslih, zlasti pri starostnikih, nevrološko prizadetih bolnikih in pri tistih z oslabljenim refleksom požiranja. Klasična triada kašelj, piskanje in enostransko oslabljeno dihanje je značilna, a prisotna le pri okoli 50–60 % bolnikov. Pri odraslih je potek pogosto subtilen – kronični kašelj, ponavljajoče pljučnice, hemoptize ali astmi podobni simptomi.

Diagnostika

Rentgenska slika: uporabna le pri radiopačnih tujkih, pogosto normalna pri aspiraciji hrane ali plastike. Lahko vidimo posredne znake (atelektaza, pljučnica, hiperinflacija …).

CT prsnega koša: občutljivejši, natančneje pokaže posredne znake.

Bronhoskopija: zlati standard za diagnostiko in zdravljenje.

Ukrepanje

Akutna asfiksija: Heimlichov prijem, intubacija, krikotirotomija. Vedno preveri (ročno, Magillova prijemalka), če tujek ni obtičal nad ali med glasilkami.

Definitivno zdravljenje:

Pri otrocih in pri večjih centralnih tujkih: rigidna bronhoskopija (več kot 95 % uspešnost, omogoča ventilacijo, hkratno ekstrakcijo in hemostazo).

Pri odraslih in distalnih tujkih: fleksibilna bronhoskopija (uspešnost 60–90 %), z različnimi kleščicami, košaricami, Fogartyjevim katetrom, kriosondami.

Pri kompleksnih ali vnetno inkapsuliranih tujkih: kombinirani pristopi (rigidni bronhoskop in fleksibilna optika, krioekstrakcija, ablacija granulacijskega tkiva).

Redko je potrebna torakotomija ali resekcija npr. ob nepremostljivi inkapsulaciji ali eroziji prek stene bronha).

MALIGNE STENOZE

Etiologija

Približno 20–30 % bolnikov s pljučnim rakom razvije centralno zaporo dihalnih poti. Najpogostejši vzrok je nedrobnocelični pljučni rak (skvamozni karcinom, adenokarcinom). Redkejši so karcinoidi, adenoidno-cistični karcinom, zasevki (raka dojke, ščitnice, ledvice) ter zunanji pritiski mediastinalnih tumorjev ali zasevkov.

Diagnostika

Klinično: dispneja, hemoptize, stridor, ponavljajoče pljučnice.

CT z rekonstrukcijo ("virtualna bronhoskopija").

Bronhoskopija z biopsijo: nujna za potrditev diagnoze, hkrati pa omogoča urgentno zdravljenje.

Zdravljenje

Akutno, življenjsko ogrožajoče stanje: rigidna bronhoskopija z mehanskim "*coringom*" ali dilatacijo, ablativne metode (laser, argon-plazma, elektrokoagulacija).

Vzdrževalno/paliativno zdravljenje: kombinacija ablativnih tehnik, stentiranje (silikonski ali samorazpenjajoči hibridni stenti), zunanje obsevanje ali brahiterapija, fotodinamična terapija, krioterapija.

Kirurška resekcija: pri omejenih stenozah (npr. adenoidno-cistični karcinom, kratki segmenti).

Multimodalni pristop je pogosto potreben; uspešnost bronhoskopskih tehnik v doseganju prehodnosti je do 90 %.

BENIGNE STENOZE

Etiologija

Najpogostejše so postintubacijske in posttraheostomske strikture, granulacije, brazgotinjenje po okužbi ali poškodbi, idiopatska subglotična stenoza ter redkejše vnetne bolezni (npr. granulomatoza s poliangiitisom, sarkoidoza, relapsni polihondritis).

Diagnostika

Spirometrija s pretočno-volumskimi krivuljami.

CT in bronhoskopija za lokalizacijo in opredelitev kompleksnosti (dolžina, prisotnost malacije, multifokalnost).

Zdravljenje

Endoskopske tehnike: balonska dilatacija, laserska ali elektrokavterska incizija, krioterapija, začasno stentiranje.

Farmakološki dodatki: intralezijski kortikosteroidi ali mitomicin-C pri ponavljajočih se strikturah.

Kirurška resekcija (trahealna, krikotrahealna resekcija): pri kompleksnih, dolgotrajnih ali hitro recidivirajočih stenozah; uspešnost > 90 %, a ob večjem tveganju za zaplete.

Pri idiopatski subglotični stenozi so pogosto potrebni ponavljajoči se posegi; pri refraktarnem poteku je indicirana resekcija ali trajna proteza (Montgomeryjev T-tubus/stent).

Tabela 1: Povzetek diagnostičnih in terapevtskih pristopov glede na etiologijo zapore.

Etiologija zapore	**Diagnostika**	**Terapija prve izbire**	**Dodatne/alternativne metode**
Tujek	RTG, CT, bronhoskopija (zlati standard)	Rigidna bronhoskopija (večji centralni tujki); fleksibilna bronhoskopija (odrasli, distalni tujki)	Kombinacija rigidne in fleksibilne bronhoskopije, krioekstrakcija, redko torakotomija/resekcija
Maligna stenoza	RTG, CT (tudi rekonstrukcija), bronhoskopija z biopsijo	Rigidna bronhoskopija z mehansko dilatacijo/coringom, ablativne metode (laser, APC, elektrokoagulacija)	Stentiranje, krioterapija, fotodinamična terapija, brahiterapija, zunanje obsevanje, v izbranih primerih kirurška resekcija
Benigna stenoza	Spirometrija (pretok-volumen), CT, bronhoskopija	Endoskopske tehnike: balonska dilatacija, laserska/elektroincizija, krioterapija	Intralezijski kortikosteroidi/mitomicin-C, začasno stentiranje, pri kompleksnih primerih kirurška resekcija (trahealna/krikotrahealna)

ZAKLJUČEK

Mehanske zapore spodnjih dihalnih poti so heterogena, a potencialno življenjsko ogrožajoča patologija. Tujki zahtevajo hitro prepoznavo in endoskopsko odstranitev. Maligne stenoze so najpogosteje paliativno obravnavane z multimodalnimi bronhoskopskimi tehnikami in/ali onkološkim zdravljenjem. Benigne stenoze pogosto zahtevajo ponavljajoče endoskopske posege, v izbranih primerih kirurško resekcijo.

Multidisciplinarni pristop in zgodnja usmeritev v centre z izkušnjami v interventni pulmologiji bistveno izboljšata prognozo bolnikov. Aktualen izziv ostaja dostopnost interventne pulmologije v perifernih bolnišnicah, kjer pogosto primanjkuje ustrezne opreme in izkušenega kadra. V prihodnje bo ključna distribucija znanja in veščin znotraj mreže referenčnih centrov, širša uporaba standardiziranih algoritmov za diagnostiko in zdravljenje ter razvoj novih tehnologij (npr. robotika, nove ablacijske tehnike), ki bi lahko še dodatno povečale varnost in učinkovitost posegov. Pomembna bo tudi standardizacija protokolov spremljanja po posegih, saj ponovitve niso redke, zlasti pri benignih strikturah.

LITERATURA

1. Debeljak A, Sorli J, Music E, et al. Bronchoscopic removal of foreign bodies in adults: experience with 62 patients from 1974-1998. Eur Respir J. 1999; 14: 792−5.
2. Parvar SY, Sarasyabi MS, Moslehi MA, et al. The characteristics of foreign bodies aspirated by children across different continents: A comparative review. Pediatr Pulmonol. 2023; 58: 408.
3. Couper K, Abu Hassan A, Ohri V, et al. Removal of foreign body airway obstruction: A systematic review of interventions. Resuscitation. 2020; 156: 174.
4. Roy P, Fournier C, Barnestein R, et al. Outcomes of Therapeutic Bronchoscopy in Malignant Airway Obstruction Causing Acute Respiratory Failure. Ann Am Thorac Soc. 2024; 21: 833.
5. Mahmood K, Frazer-Green L, Gonzalez AV, et al. Management of Central Airway Obstruction: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. Chest. 2025; 167: 283.
6. Di Felice C, Machuzak MS, Shepherd RW. Use of Mitomycin-C in Laryngotracheal Stenosis: A Focused Clinical Review. J Bronchology Interv Pulmonol. 2023; 30: 223.

7. Rozman A, Grabczak EM, George V, et al. Interventional bronchoscopy in lung cancer treatment. Breathe (Sheff). 2024; 20: 230201.

ELEKTROLITSKE MOTNJE PRI BOLNIKU Z RAKOM PLJUČ

Mojca Jensterle Sever[1, 2], Rok Herman[1, 2]

[1]Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

[2]Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Elektrolitske motnje so pogosto del klinične slike bolnika z rakom pljuč in lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnika, izid zdravljenja ter prognozo bolezni. Etiologija je pogosto večfaktorska, saj vključuje neposredne učinke tumorja, paraneoplastične endokrine sindrome in neželene učinke onkološkega zdravljenja. Med paraneoplastičnimi vzroki velja poudariti sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH), humoralno hiperkalcemijo malignosti (HHM) in ektopično produkcijo adrenokortikotropnega hormona (ACTH), ki lahko vodijo do sprememb v serumski koncentraciji natrija, kalcija, kalija, fosfata in magnezija. Elektrolitske motnje se lahko pojavijo tudi zaradi adrenalne insuficence, ki ima pri bolniku z rakom pljuč prav tako lahko raznoliko etiologijo. Natančno prepoznavanje in razumevanje patofizioloških mehanizmov je ključno za pravočasno diagnostiko, ustrezno ukrepanje ter izboljšanje izida zdravljenja.

1. HIPONATRIEMIJA PRI BOLNIKU Z RAKOM PLJUČ

1.1. Etiologija hiponatriemije pri bolniku z rakom pljuč

Hiponatriemija je najpogostejša elektrolitska motnja pri bolnikih s pljučnim rakom [1, 2]. Patofiziološki mehanizmi vključujejo: paraneoplastični sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH), sekundarno hiponatriemijo zaradi zdravljenja in hiponatriemijo v okviru sistemskih zapletov, kot so okužbe, hipoksija ali obsežne metastatske lezije, ki vplivajo na centralne mehanizme uravnavanja vodno-elektrolitskega ravnotežja [1].

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona

SIADH se razvije, ko maligne celice, najpogosteje nevroendokrinega izvora, ektopično sintetizirajo in izločajo arginin-vazopresin (AVP) ali njegov predhodnik pre-pro-AVP. Pri bolnikih z drobnoceličnim rakom pljuč (SCLC; angl. *small cell lung cancer*) se SIADH pojavlja v približno 10–15 % primerov [2]. Izvor AVP so nevroendokrine celice bronhialnega epitela, ki ob maligni transformaciji sprožijo ponovno aktivacijo genskih programov, značilnih za hipotalamusne nevrosekretorne celice. AVP aktivira V2 receptorje v epitelnih celicah zbiralcev ledvičnih tubulov, kar prek povečanega deleža akvaporina-2 v membrani vodi v reabsorpcijo proste vode in znižanje plazemske osmolalnosti. Takšno izločanje AVP ni podvrženo fiziološki regulaciji osmoreceptorjev ali baroreceptorjev, zato ostaja visoko kljub nizki plazemski osmolalnosti. Dodaten mehanizem hiponatriemije pri bolnikih z rakom pljuč je povezan s stimulacijo centralnega izločanja AVP zaradi hipoksije in vnetnih mediatorjev, ki se pogosto pojavljajo ob zapletih pljučnih tumorjev, denimo pri pljučnici ali plevralnem izlivu [1].

Z zdravili povzročena hiponatriemija

Mehanizmi z zdravili povzročene hiponatremije vključujejo stimulacijo ali potenciranje izločanja AVP, neposredno aktivacijo njegovih receptorjev, spremembo nastavitvene točke osmoregulacije (t. i. reset osmostata) ter natriurezo, ki posnema biokemični vzorec SIADH [1]. Med najpomembnejšimi povzročitelji so citotoksični agensi, kot so vinka alkaloidi (vinkristin), alkilirajoči agensi (ciklofosfamid, melfalan, ifosfamid) ter protimetaboliti (metotreksat, pentostatin). AVP aktivnost lahko povečajo tudi tramadol in nesteroidna protivnetna zdravila. Med antidepresivi so tvegani selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), triciklični antidepresivi ter venlafaksin, pri antikonvulzivih pa karbamazepin. Diuretiki (tiazidi, indapamid, amilorid, diuretiki zanke) ter cisplatin, ki povzroča natriurezo in tubularno okvaro, prav tako povečajo tveganje za hiponatriemijo. Podobno lahko tudi trimetoprim, sam ali v kombinaciji s sulfametoksazolom, vodi v razvoj hiponatriemije [1, 3]. Klinično razlikovanje

med z zdravili povzročeno hiponatriemijo in paraneoplastičnim SIADH je ključno, saj določa terapevtski pristop in prognozo.

1.2. Klinična slika

Klinična slika je odvisna predvsem od hitrosti nastanka hiponatriemije. Pri počasnem nastanku so simptomi pogosto blagi in nespecifični, kot so utrujenost, glavobol in motnje ravnotežja, medtem ko hitro nastala huda hiponatriemija povzroči resne nevrološke manifestacije, vključno z zmedenostjo, epileptičnimi napadi in komo. Pri malignomskem SIADH so simptomi pogosto kronični ali subakutni, saj pride do postopne adaptacije možganskega tkiva na znižane koncentracije natrija [2].

1.3. Diagnostični algoritem

Diagnoza SIADH temelji na kombinaciji laboratorijskih in kliničnih kriterijev: hiponatriemiji (< 135 mmol/L) in zmanjšani plazemski osmolalnosti (< 275 mOsm/kg), neustrezno visoki urinski osmolalnosti (> 100 mOsm/kg), povišani koncentraciji natrija v urinu (> 30 mmol/L), normovolemiji in odsotnosti edemov [3]. Ključno je izključiti druge vzroke hiponatriemije, kot so insuficienca hipofizno-nadledvične ali ščitnične osi oziromi učinki zdravil [1].

1.4. Zdravljenje

Onkološko zdravljenje, vključno s kemoterapijo, radioterapijo ali kirurško resekcijo tumorja, pogosto vodi v normalizacijo koncentracije AVP in odpravo SIADH. Pri akutni simptomatski hiponatriemiji je indicirana previdna korekcija s hipertonično 3 % raztopino NaCl, pri čemer je treba omejiti dvig koncentracije natrija na največ 8 do 10 mmol/L v 24 urah, da se prepreči osmotski demielinizacijski sindrom [3]. Pri kronični ali oligosimptomatski hiponatriemiji je osnovni ukrep omejitev vnosa tekočine na 800 do 1000 mL/dan. V rezistentnih primerih so indicirani antagonisti V2 receptorjev, kot je tolvaptan [1].

2. HIPERKALCEMIJA PRI BOLNIKU Z RAKOM PLJUČ

2.1. Etiologija hiperkalcemije pri bolniku z rakom pljuč

Humuralna hiperklacemija

Pri pljučnem raku se maligna hiperkalcemija (MH) najpogosteje pojavlja pri ploščatoceličnem karcinomu, redkeje pri adenokarcinomu in le izjemoma pri drobnoceličnem karcinomu. Najpogostejši mehanizem je humoralna hiperkalcemija malignosti (HHM), ki nastane zaradi ektopične produkcije paratiroidnemu hormonu podobnega peptida (PTHrP) [4]. Tumorske

celice izločajo PTHrP, ki se veže na PTH1 receptorje v kosteh in ledvicah, ter posnema učinke endogenega paratiroidnega hormona. To vodi v povečano osteoklastno resorpcijo kosti, povečano tubularno reabsorpcijo kalcija v ledvicah in povečano izločanje fosfata. Za razliko od endogenega paratiroidnega hormona pa PTHrP ne stimulira sinteze 1,25-$(OH)_2$ vitamina D, zato intestinalna absorpcija kalcija ostane nespremenjena [5].

Osteolitična hiperkacemija

Drug pomemben mehanizem je lokalna osteolitična hiperkalcemija, ki se pojavlja predvsem pri adenokarcinomu in v napredovalih metastatskih stadijih. Tumorske celice v kostnem tkivu izločajo citokine, kot so IL−1 in TNF−α, ki spodbujajo diferenciacijo ter aktivnost osteoklastov, kar vodi v pospešeno resorpcijo kosti in sproščanje kalcija v krvni obtok [4].

Od kalcitriola odvisna hiperkalcemija

Redkeje pljučni tumorji izločajo encim 1α-hidroksilazo, ki pretvarja 25-(OH)-vitamin D v aktivno obliko kalcitriol. To poveča črevesno absorpcijo kalcija in posledično povzroči hiperkalcemijo [4].

2.2. Klinična slika

Klinična slika je odvisna od hitrosti porasta in absolutne vrednosti serumskega kalcija. Blaga hiperkalcemija se kaže z utrujenostjo, mišično šibkostjo, zaprtjem, poliurijo in polidipsijo. Zmerna hiperkalcemija povzroča anoreksijo, slabost, bruhanje in dehidracijo, medtem ko huda hiperkalcemija vodi v zmedenost, komo in motnje srčnega ritma [5].

2.3. Diagnostični algoritem

Diagnostika vključuje hiperkalcemijo z znižano koncentracijo endogenega paratiroidnega horomona. Pri HHM je PTHrP povišan, vendar se v rutinski klinični praksi praviloma ne določa. Koncentracija kalcitriola je običajno normalna ali znižana, razen pri redki obliki kalcitriol-odvisne hiperkalcemije. Ob sumu na osteolitične zasevke so indicirane slikovne preiskave, kot so rentgen, CT in/ali scintigrafija skeleta [4].

2.4. Zdravljenje

Zdravljenje se začne urgentno s parenteralno hidracijo (od 200 do 300 mL/h, prilagojeno glede na posameznikovo stanje) z namenom povečanja glomerulne filtracije in kalciurije. Po rehidraciji se lahko doda diuretik zanke (furosemid) ob skrbnem spremljanju elektrolitov.

Kalcitonin deluje hitro, a kratkotrajno, zato se lahko uporablja kot dopolnilo antiresorptivni terapiji, vendar se pri nas v praksi uporablja redko. Temelj zdravljenja predstavljajo antiresorptivna zdravila, predvsem zoledronska kislina, katere učinek nastopi v dveh od štirih dneh in lahko traja več tednov. Denosumab je alternativa pri bolnikih z ledvično insuficienco ali refraktornostjo na bisfosfonate, vse pogosteje pa se uporablja tudi kot antiresorptiv prvega izbora. Pri kalcitriol-posredovani maligni hiperkalcemiji so učinkoviti glukokortikoidi (prednizolon od 40 do 60 mg/dan). V hudih, refraktornih primerih je indicirana hemodializa z nizkokalcijevim dializatom. Ključno ostaja zdravljenje osnovnega tumorja [1, 4].

3. HIPOKALIEMIJA PRI BOLNIKU Z RAKOM PLJUČ

Eden izmed najpomembnejših vzrokov hipokaliemije pri bolniku z rakom pljuč je ektopični Cushingov sindrom (ECS), saj zahteva specifičen in usmerjen terapevtski pristop.

3.1. Etiologija ECS pri bolniku z rakom pljuč

SCLC predstavlja daleč najpogostejši maligni izvor ektopične sekrecije adrenokortikotropnega hormona (ACTH) in je odgovoren za približno od 50 do 60 % vseh primerov ektopičnega Cushingovega sindroma (ECS), medtem ko bronhialni karcinoidi predstavljajo od 20 do 25 % primerov [6, 7]. Pri SCLC je patofiziološki mehanizem povezan z aberantno, konstitutivno aktivacijo gena za proopiomelanokortin (POMC) ter genov za prohormonske konvertaze (PC1/3), kar omogoča tumorskim celicam sintezo pre-POMC mRNA in pretvorbo v biološko aktiven ACTH. V določenih primerih je pretvorba nepopolna, kar vodi do izločanja ACTH-sorodnih peptidov z delno biološko aktivnostjo. Za ektopične ACTH-producirajoče tumorske celice je značilna popolna odpoved odziva na negativno povratno regulacijo glukokortikoidov, kar je posledica zmanjšane ekspresije glukokortikoidnih receptorjev in spremenjene signalne transdukcije [6].

3.2. Klinična slika ECS

Klinična slika pri SCLC se zaradi hitrega nastanka in izrazitega katabolizma praviloma razlikuje od klasičnega Cushingovega sindroma. Tipični kušingoidni znaki so redki; prevladujejo huda hipokaliemija, metabolna alkaloza, rezistentna hipertenzija, hiperglikemija, miopatija in imunosupresija. Nasprotno pa ECS zaradi bronhialnega karcinoida poteka počasneje, z blažjim hiperkorticizmom in večjo verjetnostjo razvoja značilnega kušingoidnega habitusa [6, 7].

3.3. Diagnostični algoritem ECS

Laboratorijsko je pri ECS značilna izrazito povišana plazemska koncentracija ACTH (> 44 pmol/L) ter prostega kortizola v 24-urnem urinu (pogosto > 4 do 5-kratnik zgornje referenčne meje). Značilna je odsotnost diurnalne variabilnosti serumskega kortizola in odsotnost supresije po nizkem in visokem odmerku deksametazona (1 mg in 8 mg). V primerih aberantnega izločanja ACTH so lahko izmerjene koncentracije ACTH »navidezno« nižje. Pogosto so prisotne tudi povišane vrednosti kortizola v nočni slini (> 10 nmol/L) ter zelo visoke koncentracije serumskega kortizola (> 1000 nmol/L) v jutranjih vzorcih [6]. Slikovna diagnostika vključuje CT ali MRI prsnega koša, po potrebi dopolnjena z 68Ga-DOTATATE PET−CT, ki omogoča odkrivanje majhnih nevroendokrinih tumorjev z visoko ekspresijo somatostatinskih receptorjev [8].

3.4. Zdravljenje ECS

Zdravljenje SCLC lahko privede do zmanjšanja izločanja ACTH. Hiperkorticizem nadzorujemo z zaviralci steroidogeneze (ketokonazol, metirapon, osilodrostat, mitotan, intravenski etomidat pri kritično bolnih), ob tem pa je potrebno nadomeščanje kalija in uvedba antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev. V posameznih primerih se lahko kot skrajni ukrep izvede bilateralna adrenalektomija. Prognoza ECS v sklopu SCLC je praviloma slaba, medtem ko je ECS zaradi bronhialnega karcinoida povezan z boljšo prognozo [6, 8].

4. HIPONATRIEMIJA Z ALI BREZ HIPERKALIEMIJE PRI BOLNIKU Z RAKOM PLJUČ

Takšna kombinacija elektrolitskih motenj je lahko posledica adrenalne insuficience (AI). V kolikor gre za sekundarno insuficienco hipofizno-nadledvične osi je v ospredju euvolemična hiponatremija, v primeru primarne insuficience pa je lahko pridružena hipovolemija s hiperkaliemijo [9]. Pri bolniku z rakom pljuč AI nastane zaradi metastatskega zasevanja, paraneoplastičnih procesov ali iatrogenih učinkov zdravljenja. Najpogostejši vzrok je bilateralna metastatska prizadetost nadledvične skorje [10]. SCLC in nedrobnocelični rak pljuč imata visoko nagnjenost k hematogenemu zasevanju; zasevki so prisotni pri približno 35 % bolnikov (27 % pri epitelnih tumorjih), pogosto obojestransko, vendar le redko povzročijo klinično očitno AI [10, 11]. Klinično pomembna AI se razvije šele po uničenju več kot 90 % kortikalnega tkiva in vodi v primarno AI s povišanim ACTH, hiperpigmentacijo, hiponatriemijo, hiperkaliemijo in hipotenzijo [9]. CT in MRI omogočata razlikovanje med metastatskimi lezijami in benignimi adenomi; pri solitarnih lezijah je lahko indicirana kirurška

adrenalektomija [10]. Funkcionalna ocena hipofizno-nadledvične osi je ključna predvsem pri bolnikih z obojestranskimi metastazami. Redkejši vzroki AI vključujejo paraneoplastični hipofizitis ali infiltracijo hipofize, ki povzročata sekundarno AI z nizkimi koncentracijami ACTH in kortizola. Ta zapleta se lahko pojavita tudi kot posledica zdravljenja z imunoterapijo (npr. nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab) in se razvijeta celo po prekinitvi zdravljenja [12]. Iatrogena AI je pogosta pri dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi, ki se uporabljajo pri možganskih zasevkih, KOPB ali v sklopu kemoterapije. Tarčna zdravila (EGFR, ALK, ROS1 TKI) redko povzročijo sekundarno ali subklinično primarno AI [13]. Akutna AI se lahko razvije zaradi hemoragije ali infarkta nadledvičnic pri napredovalem raku pljuč, najpogosteje kot posledica koagulopatije, zdravljenja z antikoagulanti ali sepse. Klinično se kaže z nenadno bolečino, hipotenzijo in hemodinamsko nestabilnostjo [14].

ZAKLJUČEK

Elektrolitske motnje pri bolnikih z rakom pljuč zahtevajo natančno klinično presojo in strukturiran diagnostični pristop, usmerjen v prepoznavanje osnovnega vzroka ob hkratni simptomatski obravnavi. Optimalno zdravljenje temelji na zdravljenju primarne neoplazme, uravnavanju elektrolitskega neravnovesja in preprečevanju akutnih ter kroničnih zapletov, ki lahko ogrozijo bolnikovo življenje. Multidisciplinarno sodelovanje med družinskimi zdravniki, pulmologi, onkologi in endokrinologi je ključno za celostno obravnavo, saj omogoča izboljšanje preživetja in kakovosti življenja teh bolnikov. V Tabeli 1 so povzeti najpogostejši elektrolitski zapleti pri pljučnem raku, z navedbo glavnih endokrinih oziroma paraneoplastičnih vzrokov, osnovnih patofizioloških mehanizmov in tipičnih kliničnih posledic.

Tabela 1: Elektrolitske motnje z endokrinimi/paraneoplastičnimi vzroki pri pljučnem raku.

Elektrolitska motnja	**Glavni endokrini / paraneoplastični vzrok**	**Patofiziološki mehanizem**	**Klinične posledice**
Hiponatriemija	SIADH (najpogosteje drobnocelični karcinom)	Ektopična sekrecija AVP → povečana reabsorpcija vode v zbiralcih ledvic → redčenje plazme	Slabost, zmedenost, epileptični napadi, koma

Hiponatriemija	Adrenalna insuficienca zaradi zasevkov, kasnejše krvavitve v nadledvičnici	Pomanjkanje aldosterona in kortizola → povečana izguba Na^+ z urinom + hipovolemija	Hipotenzija, ortostatska intoleranca, šok
Hiperkalcemija	HHM (PTHrP-posredovana; skvamoznocelični karcinom)	PTHrP → aktivacija osteoklastov, ↑ reabsorpcija Ca^{2+} v ledvicah, ↑ fosfaturija	Slabost, zaprtje, poliurija, aritmije, koma
Hiperkalcemija	Lokalna osteolitična hiperkalcemija (zasevki)	Tumorska infiltracija→ izločanje IL−1, TNF−α → osteoklastna aktivacija	Kot pri HHM, pogosto z bolečinami v kosteh
Hipokaliemija	Sindrom ektopičnega izločanja ACTH (drobnocelični karcinom)	ACTH → ↑ kortizol in aldosteron → ↑ kaliurija	Mišična oslabelost, aritmije, presnovna alkaloza
Hiperkaliemija	Adrenalna insuficienca (zasevki, krvavitve)	↓ aldosteron → ↓ izločanje K^+ v ledvicah	Mišična oslabelost, motnje prevajanja, aritmije
Hipofosfatemija	HHM (PTHrP) ali redko tumorsko inducirana osteomalacija (FGF23)	↑ fosfaturija → ↓ fosfat v serumu	Mišična oslabelost, rabdomioliza, osteomalacija
Hipomagneziemija	Kemoterapija (npr. cisplatin) ali dolgotrajna hiperkalcemija	Povečana ledvična izguba Mg^{2+} ali GI izgube	Tremor, tetanija, aritmije

LITERATURA

1. Warren AM, Grossmann M, Christ-Crain M, Russell N. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management. Endocr Rev. 15. september 2023; 44 (5): 819–61.

2. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis | New England Journal of Medicine [Internet]. [citirano 17. avgust 2025].
Dostopno na: https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp066837
3. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, idr. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med. oktober 2013; 126 (10 Suppl 1): S1−42.
4. El-Hajj Fuleihan G, Clines GA, Hu MI, Marcocci C, Murad MH, Piggott T, idr. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 15. februar 2023; 108 (3): 507–28.
5. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. oktober 2012; 7 (10): 1722–9.
6. Nieman LK. Molecular Derangements and the Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. Endocr Rev. 26. september 2022; 43 (5): 852–77.
7. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, idr. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. februar 2006; 91 (2): 371–7.
8. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. Eur J Endocrinol. april 2020; 182 (4): R29–58.
9. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, idr. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. februar 2016; 101 (2): 364–89.
10. Wagnerova H, Lazurova I, Felsoci M. Adrenal metastases. Bratisl Lek Listy. 2013; 114 (4): 237–40.
11. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. Clin Endocrinol (Oxf). januar 2002; 56 (1): 95–101.
12. Tang Q, Han Y, Song M, Peng J, Zhang M, Ren X, idr. The association of hypophysitis with immune checkpoint inhibitors use: Gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. Medicine (Baltimore). 29. marec 2024; 103 (13): e37587.
13. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. Cancer. 15. marec 2018; 124 (6): 1111–21.

14. Marti JL, Millet J, Sosa JA, Roman SA, Carling T, Udelsman R. Spontaneous adrenal hemorrhage with associated masses: etiology and management in 6 cases and a review of 133 reported cases. World J Surg. januar 2012; 36 (1): 75–82.

SIMPTOMATSKI ZASEVKI V CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM

Katja Adamič
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Zasevki v centralni živčni sistem (CŽS) so pogost zaplet pri številnih vrstah raka, zlasti pri bolnikih z rakom pljuč.

Pri bolnikih, pri katerih imajo zasevki v CŽS velik masni učinek ali tveganje za vkleščenje oziroma izbočenje (herniacijo) možganov, je priporočljiv začetni kirurški pristop ob sočasni simptomatski terapiji za zmanjševanja vazogenega edema. Sledi sistemsko zdravljenje, prilagojeno molekularnim značilnostim tumorja.

Pri bolnikih brez pomembnega masnega učinka ali tveganja za herniacijo je začetni pristop odvisen od napovednih označevalcev (prediktivnih markerjev) pljučnega raka in dostopnosti tarčnega zdravljenja.

Pri bolnikih brez tarčne mutacije in brez indikacije za kirurško zdravljenje je priporočljiva radioterapija, čeprav je sistemsko zdravljenje tudi ustrezna začetna strategija, zlasti pri asimptomatskih zasevkih v možganih.

Pri bolnikih s slabim kliničnim stanjem je ustrezna tudi podporna simptomatska oskrba.

Zdravljenje zasevkov v CŽS pri napredovalem nedrobnoceličnem raku pljuč se premika v smeri individualiziranih, multimodalnih pristopov**.** Napredek na področju tarčnega zdravljenja in imunoterapije omogoča daljše preživetje ter boljšo kakovost življenja.

Ključne besede: možganski zasevki, pljučni rak, vazogeni edem

UVOD

Možganski zasevki so najpogostejši intrakranialni tumorji pri odraslih in predstavljajo več kot polovico vseh novotvorb v lobanjski votlini.

Pljučni rak predstavlja eno najpogostejših malignih bolezni, ki zasevajo v centralni živčni sistem (CŽS). Zasevki v CŽS se pojavljajo pri do 40 % primerov metastatskega nedrobnoceličnega raka pljuč (NSCLC - angl. *non-small cell lung cancer*), še posebej pogosto pri bolnikih s tarčnimi mutacijami (EGFR, ALK, HER2, RET, KRAS). S širšo uporabo magnetne resonance ob diagnozi raka pljuč je odkrivanje asimptomatskih zasevkov v porastu, kar vpliva na diagnostiko in terapevtsko načrtovanje.

Dolga desetletja sta bila kirurško zdravljenje in obsevanje glavna terapevtska pristopa, danes pa zdravljenje vse pogosteje vključuje tudi sistemsko zdravljenje, usmerjene na specifične tarče in imunske poti. [1, 2]

PROGNOZA

Preživetje bolnikov z možganskimi zasevki se je v zadnjih desetletjih pomembno izboljšalo. Če je bilo v obdobju primarne uporabe WBRT (angl. *Whole brain radiation therapy*) mediana preživetja pogosto krajša od šestih mesecev, danes podatki kažejo mediano preživetja od 8 do 16 mesecev, v nekaterih primerih tudi bistveno daljše. [3, 4]

Za oceno prognoze bolnikovega preživetja in pri odločitvah za zdravljenje se uporablja stopenjska prognostična ocenjevalna lestvica Lung-molGPA (angl. *Lung molecular graded prognostic assessment*). Lung-molGPA je prognostični napovedni sistem, ki se uporablja pri bolnikih z možganskimi zasevki in NSCLC glede na molekularne označevalce.

Ocena temelji na več dejavnikih, ki vplivajo na preživetje, in s tem tudi pri odločitvah za zdravljenje: starost bolnika; Karnofsky Performance Status (KPS) – ocena funkcionalne sposobnosti; prisotnost ali odsotnost zasevkov izven CŽS, število možganskih zasevkov; status mutacij EGFR, ALK, PD−L1.

Za vsakega bolnika se izračuna Lung-molGPA rezultat (od 0 do 4):

− 0–1 točka → slaba prognoza, krajše preživetje;

− 2 točki → srednja prognoza;

− 3–4 točke → boljša prognoza, daljše preživetje.

Bolniki z adenokarcinomom pljuč in EGFR ali ALK mutacijo lahko v najvišji Lung-molGPA skupini dosežejo mediano preživetje tudi več kot tri leta. Lung-molGPA omogoča individualizirano napoved preživetja glede na tip raka in biološke značilnosti. Pomaga pri

odločanju o intenzivnosti zdravljenja (npr. ali je smiselno agresivno multimodalno zdravljenje ali bolj paliativni pristop). [4]

Tabela 1: Lung-molGPA (angl. *Lung molecular graded prognostic assessment*). KPS – *Karnofsky Performance status*.

Faktor	Kriterij	Točke
KPS	< 70	0
	70–80	0,5
	90–100	1
Starost	> 60 let	0
	50–60 let	0,5
	< 50 let	1
Zasevki izven CŽS	Prisotni	0
	Odsotni	1
Število zasevkov v CŽS	> 3	0
	2–3	0,5
	1	1
Molekularni označevalci	Prisotna EGFR mutacija ali ALK preureditev	1

OBVLADOVANJE KLINIČNIH SIMPTOMOV

Vazogeni edem, ki pogosto spremlja možganske tumorje, pomembno prispeva k smrtnosti bolnikov. Nastane zaradi porušene krvnomožganske pregrade, kar omogoči iztekanje beljakovinsko bogate tekočine v zunajcelični prostor, predvsem v belo substanco, kjer se edem širi lažje kot v sivo substanco. Klinično se kaže z glavoboli, epileptičnimi napadi, nevrološkimi izpadi ter obsežnejše z znaki povišanega intrakranialnega tlaka in nevarnostjo herniacije. Glavni dejavniki za povečano permeabilnost žil so receptor za vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF; angl. *Vascular endothelial growth factor receptor*), glutamat in levkotrieni, poleg tega tudi odsotnost tesnih stikov med endotelijskimi celicami novonastalih žil. VEGF, ki ga izločajo tako tumorske kot stromalne celice, je ključen pri nastanku edema, saj spodbuja nastanek vrzeli v endoteliju. Temelj zdravljenja simptomatskega vazogenega edema predstavljajo glukokortikoidi, zlasti deksametazon, ki zavira VEGF ter zmanjšuje produkcijo vnetnih citokinov. Delujejo hitro, nastop učinka je v nekaj urah (maksimalno v 24–72 urah), najpogosteje v odmerkih od dva do štiri mg dnevno pri blagih simptomih in do 16 mg dnevno pri hudih oblikah. V nujnih primerih se daje intravensko z začetnim bolusom. Pri bolnikih z

vazogenim edemom brez simptomov uporaba glukokortikoidov običajno ni potrebna. Odmerek je treba individualno prilagajati ter čim prej postopno zmanjševati, da se omeji tveganje za zaplete. Pri refraktarnem edemu se lahko uporabi kirurška redukcija tumorske mase, ventrikularni *shunt* ali anti-VEGF zdravljenje (npr. bevacizumab), ki dokazano omogoča zmanjšanje odmerka glukokortikoidov. [5, 6]

Osmotski diuretiki zmanjšujejo prostornino možganov tako, da vlečejo prosto vodo iz tkiva v krvni obtok, kjer se nato izloči prek ledvic, s čimer pride do dehidracije možganskega parenhima. Najpogosteje uporabljen preparat je manitol. Pripravljen je kot 10- in 20-odstotna raztopina in se aplicira kot bolus v odmerku 1 g/kg. Po potrebi se lahko ponavljajoči odmerki aplicirajo v odmerku 0,25 do 0,5 g/kg, običajno vsakih šest do osem ur, običajno ne več kot tri dni. Uporabo kateregakoli osmotskega sredstva je treba skrbno oceniti pri bolnikih s slabšim ledvičnim delovanjem. Učinek običajno nastopi v nekaj minutah, doseže vrh približno po eni uri in traja od 4 do 24 ur. V literaturi so opisani primeri povratnega povišanja intrakranialnega tlaka; verjetno se to zgodi, ko manitol po ponavljajoči uporabi prehaja v možgane skozi poškodovano krvnomožgansko pregrado ter spremeni osmotski gradient. Pri zdravljenju z manitolom je potrebno spremljati serumski natrij, serumsko osmolalnost in ledvično funkcijo. [7]

Ključni ukrepi za simptomatsko zdravljenje vključujejo:

− Glukokortikoide za nadzor edema okoli tumorja in zvišanega intrakranialnega tlaka.
− Osmotske diuretike (manitol) pri sumu na herniacijo možganov.
− Antiepileptike pri bolnikih s krči (najpogosteje levetiracetam).
− Tromboprofilakso, kjer je tveganje za vensko trombembolijo povišano. [8]

LOKALNI PRISTOPI V ZDRAVLJENJU

Stereotaktična radiokirurgija (SRS)

SRS je postala standard zdravljenja pri bolnikih z omejenim številom zasevkov (običajno od enega do štirih), saj zagotavlja visoko stopnjo lokalne kontrole z manj kognitivnimi posledicami kot WBRT. Raziskave kažejo, da samo število zasevkov ni absolutna omejitev, temveč sta ključna dejavnika skupna prostornina in lokacija. [9, 10]

Kirurgija

Kirurška resekcija ima ključno vlogo pri bolnikih z omejenim številom dostopnih zasevkov, zlasti ob prisotnosti simptomov, kot so zvišan intrakranialni tlak, obstrukcija likvorskih poti ali

izrazit možganski edem. Poleg tega omogoča pridobitev tkiva za molekularno diagnostiko, ki je ključna za izbiro tarčnega zdravljenja. [1, 11, 12]

Postoperativno obsevanje

Po kirurški odstranitvi je tveganje za lokalni recidiv od 50 do 60 % v enem letu, zato se priporoča dopolnilna SRS v kirurško ležišče, ki zmanjša tveganje ponovitve in hkrati povzroča manj kognitivnega upada kot WBRT. [13]

WBRT

Ostaja metoda zdravljenja pri bolnikih z visokim tumorskim bremenom ali številnimi lezijami. Neželeni učinki vključujejo kognitivni upad, alopecijo, utrujenost in tveganje za pozne zaplete (levkoencefalopatija, endokrine motnje). Za zmanjšanje tveganja se uporabljata hipokampalno varovanje ter sočasna uporaba memantina. Memantin deluje kot nevroprotektivno zdravilo, ki zavira škodljivo ekscitotoksičnost preko NMDA (N-metil-D-aspartat) receptorjev in s tem zmanjšuje kognitivne stranske učinke WBRT. [14]

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Napredek sistemske onkologije je prinesel možnost učinkovitega zdravljenja tudi intrakranialne bolezni. EGFR in ALK zaviralci dosegajo visoke intracerebralne odzivne stopnje. Imunoterapija (zaviralci PD−1/PD−L1, CTLA−4) se uporablja pri NSCLC, melanomu in ledvičnem raku. [11, 12]

INTEGRACIJA SISTEMSKIH IN LOKALNIH PRISTOPOV

Največji izziv predstavlja kombinacija sistemskega in lokalnega zdravljenja. Pri bolnikih z molekularnimi tarčami lahko sistemsko zdravljenje predstavlja primarno izbiro, SRS pa se uporabi za simptomatske ali večje lezije. Pri bolnikih brez tarčnih sprememb oziroma ob napredovanju kljub sistemskemu zdravljenju so v ospredju lokalne metode (SRS, kirurgija, WBRT).

KLINIČNA PRIPOROČILA:

− Dober klinični status bolnika (KPS ≥ 70) in omejena prostornina zasevkov: prednost imata SRS ali kirurgija.

− Prisotne tarčne mutacije ali na imunoterapijo občutljiv tumor: primarno sistemsko zdravljenje, dopolnjeno s SRS.

− Večje število zasevkov, a omejena prostornina: možna uporaba SRS tudi za pet ali več zasevkov.
− Obsežna bolezen ali slabo splošno stanje: WBRT ali paliativni pristop. [1, 11, 12]

SPREMLJANJE PO ZDRAVLJENJU

Bolniki naj bodo redno spremljani z MRI vsake dva do tri mesece v prvem letu, saj se pri do 50 % pojavijo nove lezije v šestih do dvanajstih mesecih. Ob recidivu so možnosti ponovni SRS, kirurška resekcija ali WBRT, odvisno od bolnikovega stanja.

DROBNOCELIČNI RAK PLJUČ

Bolniki z drobnoceličnim rakom pljuč (SCLC – angl. *small cell lung cancer*) s simptomatskimi možganskimi zasevki so običajno najprej zdravljeni z WBRT, ki mu sledi indukcijsko sistemsko zdravljenje. Čeprav je SRS pogosto izbrana pri tumorjih drugih histoloških tipov z majhnim in omejenim številom možganskih zasevkov, je pri SCLC običajno prednostno uporabljeno WBRT pri kakršnikoli stopnji intrakranialne bolezni, saj ima SCLC izrazito nagnjenost k ponovitvam v možganih. [15]

SKLEP

Zdravljenje možganskih zasevkov pri pljučnem raku se je v zadnjih letih bistveno spremenilo. Kirurgija in obsevanje ostajata temelja, a sistemsko zdravljenje – zlasti tarčno zdravljenje in imunoterapija – omogoča novo raven nadzora tako intrakranialne kot sistemske bolezni.
Individualizirana, multidisciplinarna obravnava, ki upošteva molekularne značilnosti tumorja, funkcionalni status in želje bolnika, danes predstavlja sodoben standard oskrbe.

LITERATURA

1. Weller M, Remon J, Rieken S, et al. Central nervous system metastases in advanced non-small cell lung cancer: A review of the therapeutic landscape. Cancer Treat Rev. 2024; 130: 102807.
2. Hendriks LEL, Subramaniam DS, Dingemans AC. Editorial: Central Nervous System Metastases in Lung Cancer Patients: From Prevention to Diagnosis and Treatment. Front Oncol. 2018 Nov 6; 8: 511.

3. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, Nesbit E, Kruser TJ, Chan J, Braunstein S, Lee J, Kirkpatrick JP, Breen W, Brown PD, Shi D, Shih HA, Soliman H, Sahgal A, Shanley R, Sperduto WA, Lou E, Everett A, Boggs DH, Masucci L, Roberge D, Remick J, Plichta K, Buatti JM, Jain S, Gaspar LE, Wu CC, Wang TJC, Bryant J, Chuong M, An Y, Chiang V, Nakano T, Aoyama H, Mehta MP. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. J Clin Oncol. 2020 Nov 10; 38 (32): 3773−84.
4. Toriduka D, Matsuo Y, Hanazawa H, Kishi N, Uto M, Mizowaki T. Validation of the Lung-Mol Graded Prognostic Assessment (GPA) System for the Prognosis of Patients Receiving Radiotherapy for Brain Metastasis From Non-small Cell Lung Cancer. Cureus. 2024 Apr 2; 16 (4): e57485.
5. Peritumoral edema. In: The Gliomas, WB Saunders, Philadelphia 1999. p. 107.
6. Senger DR, Van de Water L, Brown LF, et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. Cancer Metastasis Rev 1993; 12: 303.
7. Fandino W. Understanding the physiological changes induced by mannitol: From the theory to the clinical practice in neuroanaesthesia. J Neuroanaesthesiol Crit Care. 2017; 4 (3): 138−46.
8. Zoghbi M, Moussa MJ, Dagher J, Haroun E, Qdaisat A, Singer ED, Karam YE, Yeung S-CJ, Chaftari P. Brain Metastasis in the Emergency Department: Epidemiology, Presentation, Investigations, and Management. *Cancers*. 2024; 16 (14): 2583.
9. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases. JAMA. 2016; 316: 401–9.
10. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. SRS alone for multiple brain metastases: prospective observational study. Lancet Oncol. 2014; 15 (4): 387−95.
11. Wang Z, Chen S, Zheng H, Sun X, Zhang J, Chen Z. Treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2024; 14: 1411432.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). CNS Cancers Guidelines. 2023.
13. Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, Anzellini D, Bianciardi F, Tolu B, Morace R, Romano A, Osti M, Gentile P, Paolini S. Comparative effectiveness of multi-fraction stereotactic radiosurgery for surgically resected or intact large brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer. 2019 Jun; 132: 119−25.

14. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuro-Oncol. (2013) 15: 1429–37.
15. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, Smith DE, Gao D, Serizawa T, et al. Evaluation of first-line radiosurgery vs whole-brain radiotherapy for small cell lung cancer brain metastases: The FIRE-SCLC cohort study. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (7): 1028−37.

OBRAVNAVA TROMBEMBOLIČNIH DOGODKOV PRI BOLNIKIH Z RAKOM

Gregor Tratar

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Venski trombembolizmi (VTE) so pogost in klinično pomemben zaplet pri bolnikih z rakom. Pri zdravljenju se soočamo s številnimi izzivi, saj so bolniki z rakom ogroženi tako zaradi ponovitve VTE kot zaradi krvavitev ob antikoagulacijskem zdravljenju. Zaradi dokazane učinkovitosti in varnosti v primerjavi z nizkomolekularnim heparinom v zadnjem času lahko za zdravljenje VTE pri veliki večini bolnikov z rakom uporabljamo neposredne oralne antikoagulante (NOAK). Pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve (npr. pri aktivnih intraluminalnih tumorjih prebavil) ali v primeru pomembnih interakcij NOAK z onkološkimi zdravili pa imajo še vedno prednost nizkomolekularni heparini. Zdravljenje praviloma traja vsaj tri do šest mesecev, pri aktivnem raku ga podaljšamo, dokler koristi presegajo tveganja. Posebne klinične situacije − trombocitopenija, naključno odkrite tromboze ter s katetri povezane tromboze − vplivajo na odmerke zdravil in trajanje zdravljenja.

Ključne besede: rak, venski trombembolizmi, antikoagulacijsko zdravljenje

UVOD

Povezava med rakom in vensko trombembolijo (VTE) je dobro znana. Rak poveča tveganje za nastanek VTE, hkrati pa pri številnih bolnikih z na videz nesproženo VTE kasneje odkrijemo maligno bolezen. Medtem ko so starejše raziskave kazale, da se pri skoraj vsakem petem bolniku z nesproženo VTE razvije rak, novejše študije navajajo nekoliko nižje deleže – med 4 in 10 % [1−4]. Bolniki z rakom imajo do sedemkrat večje tveganje za nastanek VTE kot splošna populacija, vendar pa je to povezano z vrsto in napredovalostjo raka [5]. Zdravljenje je zahtevno, saj je treba ves čas tehtati med tveganjem za ponovitev tromboze in nevarnostjo krvavitve ob antikoagulacijskem zdravljenju.

IZBIRA ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVILA

Do nedavnega smo za antikoagulacijsko zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom praviloma uporabljali nizkomolekularne heparine (NMH), zlasti dalteparin. V zadnjih letih se je izkazalo, da lahko tudi pri bolnikih z rakom in VTE uporabljamo neposredne oralne antikoagulante (NOAK). Rivaroksaban (15 mg/12 ur tri tedne, nato 20 mg dnevno), edoksaban (60 mg dnevno ali 30 mg dnevno* po vsaj petih dneh zdravljenja s parenteralnim antikoagulantom) in apiksaban (10 mg/12 ur en teden, nato 5 mg/12 ur) so bili v raziskavah vsaj enako učinkoviti kot dalteparin pri preprečevanju ponovitve VTE. Rivaroksaban in dabigatran sta bila povezana s povečanim tveganjem za gastrointestinalne krvavitve pri bolnikih z gastrointestinalnimi tumorji, medtem ko apiksaban ni bil povezan s povečanim tveganjem za krvavitve [4, 6, 7]. Na podlagi omenjenih raziskav večina zadnjih smernic priporoča NOAK kot prvo izbiro za zdravljenje z rakom povezane VTE, razen pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve (npr. tumorji prebavil) ali pri tistih, ki prejemajo zdravila, ki vplivajo na presnovo NOAK. NMH ostajajo prva izbira pri nekaterih stanjih, kot je npr. trombocitopenija in oslabljeno ledvično delovanje, ko lahko odmerek NMH prilagodimo, ter pri bolnikih z intraluminalnimi gastrointestinalnimi tumorji [8−11].

TRAJANJE ZDRAVLJENJA VTE PRI BOLNIKIH Z RAKOM

Podatkov o optimalnem trajanju zdravljenja VTE pri bolnikih z rakom je malo. Gre za zelo heterogeno skupino bolnikov, pri katerih je tveganje za ponovitev odvisno od vrste in stadija raka ter dejavnikov, kot so hospitalizacije, kirurški posegi in kemoterapija.

*30 mg dnevno pri očistku kreatinina 15−50 mL/min, telesni teži 60 kg ali manj, sočasni uporabi močnih zaviralcev glikorpoteina P.

Večina smernic priporoča zdravljenje vsaj tri do šest mesecev, ob sprejemljivem tveganju za krvavitve pa tudi daljše – vse dokler je rakava bolezen aktivna [8, 10, 11].
Nedavno so bili objavljeni rezultati raziskave API-CAT, ki je primerjala polni terapevtski odmerek apiksabana (5 mg dvakrat dnevno) z zmanjšanim odmerkom (2,5 mg dvakrat dnevno) po prvih šestih mesecih zdravljenja VTE pri bolnikih z rakom. Ugotovili so, da je zmanjšani odmerek enako učinkovit pri preprečevanju ponovitev VTE, hkrati pa je bil povezan z manj krvavitvami [12]. Na podlagi teh rezultatov so se že izoblikovala priporočila za izbor vrste in intenzitete antikoagulacijskega zdravljenja za podaljšano sekundarno preventivo VTE pri bolnikih z rakom [13].

POSEBNOSTI ZDRAVLJENJA

Trombocitopenija

Pomembna trombocitopenija se pojavi pri približno 30 % bolnikov s solidnimi tumorji in približno 50 % bolnikov s hematološkimi rakavimi obolenji [14]. Že brez antikoagulacijskega zdravljenja se tveganje za krvavitev prične povečevati pri številu trombocitov pod 20 x 10^9/L, tveganje za spontano večjo krvavitev pa se poveča pri številu trombocitov pod 10 x 10^9/L [15]. Trenutne smernice priporočajo zdravljenje s polnim odmerkom antikoagulacijskih zdravil pri bolnikih s številom trombocitov nad 50 x 10^9/L. Pri bolnikih s hudo trombocitopenijo in akutno VTE (manj kot en mesec) smernice predlagajo bodisi zdravljenje s polnim odmerkom NMH in transfuzije trombocitov za vzdrževanje njihovega števila med 40–50 x 10^9/L pri bolnikih z velikim tveganjem za napredovanje tromboze, bodisi 50 % zmanjšanje odmerka NMH pri bolnikih z nizkim tveganjem za napredovanje tromboze. Pri subakutni VTE (več kot en mesec) smernice predlagajo 50 % zmanjšanje odmerka NMH ali uporabo profilaktičnega odmerka. Pri bolnikih s številom trombocitov pod 25 x 10^9/L je treba razmisliti o začasni prekinitvi antikoagulacijskega zdravljenja [16].

S katetri povezana tromboza

Bolniki z rakom imajo pogosto vstavljene centralne žilne dostope v vene zgornjih okončin, ki olajšajo zdravljenje, a hkrati povečajo tveganje za tromboze zgornjih okončin. Incidenca je odvisna od vrste in lege katetra. Tveganje je največje pri periferno vstavljenih centralnih katetrih (PICC) in najmanjše pri vsadnih portih (VAP) [17]. Izbira antikoagulacijskega zdravila je enaka kot pri drugih VTE. Zaradi majhnega tveganja za spontane ponovitve VTE pri takih trombozah zadošča trimesečno antikoagulacijsko zdravljenje, oziroma dokler je kateter na

mestu, dolgotrajno zdravljenje pa ni potrebno. Zaradi tromboze katetra ni potrebno odstranjevati, če deluje in ga bolnik potrebuje [8, 9].

ZAKLJUČEK

Zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom ostaja kompleksno in zahteva individualen pristop. Pri večini bolnikov lahko za zdravljenje uporabimo NOAK (apiksaban, rivaroksaban ali edoksaban), v nekaterih kliničnih situacijah (npr. trombocitopenija, oslabljeno ledvično delovanje) pa še vedno praviloma posežemo po NMH. Pomembno je tehtanje med tveganjem za ponovitev VTE in tveganjem za krvavitve ob antikoagulacijskem zdravljenju.

LITERATURA

1. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363 (26): 2499–510.

2. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012; 366 (14): 1287–97.

3. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369 (9): 799–808.

4. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369 (15): 1406–15.

5. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood. 2013; 122 (10): 1712–23.

6. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018; 36 (20): 2017–23.

7. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Munoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020; 382 (17): 1599–607.

9. NCCN Guidelines Version 2. 2025
[Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf].

9. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol. 2019; 20 (10): e566–e81.

10. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021; 5 (4): 927–74.

11. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, Mandala M, Maraveyas A, Pabinger I, Sinn M, Syrigos K, Young A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023 May; 34 (5): 452−67.

12. Mahe I, Agnelli G, Ay C, Bamias A, Becattini C, Carrier M, et al. Extended Anticoagulant Treatment with Full- or Reduced-Dose Apixaban in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Rationale and Design of the API-CAT Study. Thromb Haemost. 2022; 122 (4): 646–56.

13. Langer F, Hart C, Klima KM, Marten S, Muhlberg KS, Pfrepper C, et al. Implications of the API-CAT Trial for Extended Secondary Prophylaxis of Cancer-associated Venous Thromboembolism: Guidance from an Expert Panel. Hamostaseologie. 2025.

14. Soff G, Leader A, Al-Samkari H, Falanga A, Maraveyas A, Sanfilippo K, et al. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. J Thromb Haemost. 2024; 22 (1): 53–60.

15. Zhang X, Chuai Y, Nie W, Wang A, Dai G. Thrombopoietin receptor agonists for prevention and treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumours. The Cochrane database of systematic reviews. 2017; 11 (11):Cd012035.

16. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018; 16 (6): 1246–9.

17. Lopez-Rubio M, Lago-Rodriguez MO, Ordieres-Ortega L, Oblitas CM, Moragon-Ledesma S, Alonso-Beato R, et al. A Comprehensive Review of Catheter-Related Thrombosis. J Clin Med. 2024; 13 (24).

HUJŠI NEŽELENI UČINKI NOVEJŠEGA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA PLJUČ

Katja Mohorčič

Enota za internistično onkologijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Sodobne tehnološke metode omogočajo razvoj vedno novih, inovativnih onkoloških zdravil. V sistemsko zdravljenje raka pljuč v vsakodnevno uporabo prihajajo konjugati med protitelesi in zdravili, bispecifična protitelesa in nova tarčna zdravila. Ta zdravila pomembno izboljšujejo izide zdravljenja pri izbranih podskupinah bolnikov. Ob tem se pojavljajo specifični in pogosto hujši neželeni učinki, ki se zelo razlikujejo od neželenih učinkov do zdaj znanih zdravil ter zato zahtevajo poglobljeno poznavanje mehanizmov, pravočasno prepoznavanje in multidisciplinarno obravnavo. V prispevku bomo opisali najpogostejše hujše neželene učinke nekaterih novejših zdravil in ukrepanje ob njihovem pojavu. Opisali bomo intersticijsko pljučno bolezen in vpliv na srčno funkcijo ob zdravljenju s trastuzumab derukstekanom (konjugat protitelesa in zdravila), infuzijske reakcije, kožno toksičnost in venske trombembolizme ob zdravljenju z bispecifičnim protitelesom amivantamabom ter sindrom sproščanja citokinov in nevrotoksičnost ob zdravljenju z bispecifičnim T-celičnim povezovalcem tarlatamabom.

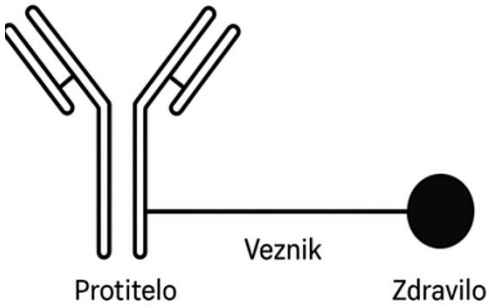
Ključne besede: neželeni učinki, rak pljuč, konjugat protitelesa in zdravila, bispecifično protitelo

UVOD

V zadnjem desetletju je onkologijo zaznamoval vzpon imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), ki izkorišča imunski sistem za uničevanje tumorskih celic. Pri številnih solidnih tumorjih so ZIKT nadomestili kemoterapijo, kar je prineslo nove, z imunoterapijo povzročene neželene učinke zdravljenja in potrebo po novih znanjih. Z razvojem tehnologije se tudi v onkologiji pojavljajo vedno nova zdravila. V zdravljenju levkemij in limfomov so se že pred časom uveljavila zdravila konjugati protiteles in zdravil (angl. *antibody-drug conjugate*, ADC)**,** bispecifična protitelesa ter CAR T-celična terapija (angl. *Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy*) s specifičnimi neželenimi učinki zdravljenja. Nekateri ADC in bispecifična protitelesa so že odobreni tudi za zdravljenje raka pljuč, zato bomo v nadaljevanju opisali nekaj najpomembnejših neželenih učinkov teh zdravil in ukrepov ob njihovem pojavu.

KONJUGATI PROTITELES IN ZDRAVIL

Gre za ciljno usmerjena zdravila s kompleksno zgradbo. Monoklonsko protitelo je preko veznika (angl. *linker*) povezano s citotoksično učinkovino (angl. *payload*), ki je citotoksično zdravilo oz. kemoterapevtik (Slika 1). Protitelo prepozna specifične tarče na površini rakavih celic in se nanje veže. Po vezavi se kompleks vnese v celico, kjer se povezovalni element razgradi in sprosti kemoterapevtik, ki nato uniči celico.



Slika 1: Sestava konjugata protitelesa in zdravila (avtor K. Mohorčič).

Prvi ADC na področju onkologije je bil odobren za rutinsko klinično uporabo leta 2000. Na področju raka dojk so ta zdravila v rutinski uporabi od leta 2013, na področje raka pljuč pa prihajajo šele v zadnjem času. Edini ADC, ki je odobren v Evropi za HER2 pozitivnega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP), je fam-trastuzumab derukstekan (T-DxD, Enhertu®). Zdravilo je odobreno na podlagi študije faze II DESTINY-Lung02, ki je preučevala njegovo

učinkovitost pri bolnikih z napredovalim NDRP po progresu na kemoterapiji na bazi platine +/− imunoterapiji, ne glede na prisotno molekularno tarčo.

V Tabeli 1 so naštete potencialne tarče in nanje vezani ADC-ji, ki so že odobreni ali v razvoju za zdravljenje NDRP. Sodobne tehnološke možnosti so usmerjene v razvoj novih veznikov, vključitev drugih, še učinkovitejših, citotoksičnih učinkovin in v prepoznavanje novih tumorskih tarč.

Tabela 1: Nekatere tarče in nanje vezani konjugati protiteles in zdravil, ki so odobrene ali v razvoju za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč; mikrotubulni zaviralci: emtanzin, monometil auristatin, topoizomerazni zaviralci: derukstekan, belotekan. NDRP − nedrobnocelični rak pljuč, FDA − angl. *food and drug administration,* EMA − angl. *European medicine agency*, T-DM1 − trastuzumab emtanzin, T-DxD − trastuzumab deruxtecan, DXd − derukstekan, T1 inh − inhibitor topoizomeraze 1, DM1 − emtanzin, MMAE − monometil auristatin E.

Tarča	Izraženost v NDRP	Raziskava	Primeri konjugatov protiteles in zdravil	Citotoksična učinkovina	Odobritev FDA/EMA
HER2 Receptor 2 za človeški epidermalni rastni faktor	7,7−23 %	DESTINY Lung02	T-DM1 T- DXD	DM1 DXd	T-DXd odobren za HER2-mutirani NDRP
TROP2 Antigen trofoblasta na površini celic	≥ 89 %	EVOKE-01 TROPION-Lung 1	Sacituzumab govitekan Datopotamab derukstekan	T1 inhibitor DXd	NE
CEACAM5 Molekula celične adhezije, povezana s karcinoembrionalnim antigenom 5	20–25 %	CARMEN-LC03	Tusamituzumab ravtanzin	DM4 (ravtanzin)	NE
HER3 Receptor 3 za človeški epidermalni rastni faktor	42 %	HERTHENA-Lung1	Paritumab deruxtecan	DXd	NE
c-MET Mezenhimsko epitelijski prehod	44 %	LUMINOSITY	Telisotuzumab vedotin	MMAE	NE

Najpogostejši neželeni učinki ADC so večinoma podobni kot pri ostalih citotoksičnih zdravilih: stomatitis, slabost, bruhanje, izpuščaj, nevtropenija in ostale citopenije, nevropatija. Tudi ukrepanje je standardno. Ob zdravljenju z nekaterimi ADC se lahko pojavijo tudi prizadetost pljučnega intersticija, srca, jetrna odpoved, vpliv na oči (keratopatija, zamegljen vid), levkoencefalopatija, sindrom tumorske lize, hiperglikemija, krvavitve in infuzijske reakcije. Podrobneje bomo opisali intersticijsko prizadetost pljuč in kardiovaskularno toksičnost, ki se lahko pojavita ob zdravljenju s T-Dxd.

Intersticijska prizadetost pljuč (pnevmonitis)

Pnevmonitis je najpogostejši razlog za smrt, povzročeno z ADC. Ob zdravljenju s T-Dxd se pojavi v 13,5 %, od tega je pri 2 % bolnikov hujše stopnje. Simptomi so nespecifični: kašelj, težka sapa ob naporu, utrujenost, bolečine v prsih, vročina, lahko se pojavita hipoksemija in respiratorna odpoved. Ob sumu na pnevmonitis je indicirana preiskava visokoločljivostnim CT, saj rentgenogram pljuč ni dovolj zanesljiv. V poštev prihajajo tudi bronhoskopija z BAL in biopsija pljuč, potrebna je izključitev okužbe. Ob pnevmonitisu prekinemo z ADC in zdravimo s glukokortikoidi (začetni odmerek 1−2 mg/kg TT prednizona), pri hujših stopnjah dodamo tudi kisik. Hud pnevmonitis zdravimo v enoti intenzivne terapije, svetujejo tudi pulz metilprednisolona 500−1000 mg/dan tri dni. V primeru, da ni izboljšanja, lahko poizkusimo z infliksimabom, tocilizumabom, mikofenolat mofetilom in intravenskimi imunoglobulini.

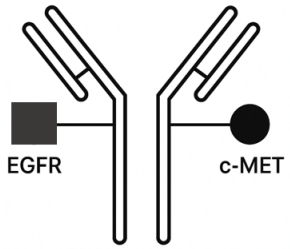
Kardiovaskularna toksičnost

Znižan iztisni delež levega ventrikla (LVEF) se pojavi pri približno 2 % bolnikov, zdravljenih s T-Dxd. Pri 7,7 % se podaljša interval QT , ki lahko vodi v motnje srčnega ritma. Toksičnost hujše stopnje se pojavi redko, pri < 1 % bolnikov. Pri bolniku moramo biti pozorni na znake kongestivne srčne odpovedi ter aritmije. Pred pričetkom zdravljenja pri bolniku običajno ocenimo srčnožilno tveganje (anamneza, EKG, ehokardiografija). Med zdravljenjem redno spremljamo simptome in znake ter v primeru težav opravimo osnovne diagnostične postopke (NT-proBNP, EKG, UZ srca). V primeru dokazanega zapleta začasno prekinemo ADC ter po posvetu s kardiologom uvedemo kardiološko terapijo . Pozorno spremljanje je potrebno tudi po koncu zdravljenja zaradi možnosti kasnih neželenih učinkov.

BISPECIFIČNA PROTITELESA

AMIVANTAMAB

Amivantamab (Rybrevant®) je bispecifično monoklonsko protitelo, ki se hkrati veže na receptorje EGFR in MET (Slika 2) ter s tem blokira signalne poti za rast tumorja ter sproži imunsko odvisno celično citotoksičnost.



Slika 2: Shema bispecifičnega protitelesa amivantamaba z dvema vezavnima mestoma; EGFR − receptor za epidermalni rastni faktor, c-MET − receptor za hepatocitni rastni faktor (avtor K. Mohorčič).

Konec leta 2021 je bil prvič odobren za zdravljenje raka pljuč. Danes je odobren za zdravljenje bolnikov z metastatskim NDRP s prisotnimi aktivirajočimi EGFR mutacijami (delecija v eksonu 19, substitucija L858R v eksonu 21 ali insercija v eksonu 20) v različnih kombinacijah s kemoterapijo ali peroralnim tirozinkinaznim inhibitorjem (TKI) lazertinibom. Pri bolnikih s pogostimi EGFR mutacijami so študije pokazale podaljšanje celokupnega preživetja. Zdravljenje poteka v obliki infuzij. V prihodnosti čakamo na odobritev subkutanega amivantamaba, ki ima ugodnejši profil neželenih učinkov in krajši čas aplikacije zdravila.
Možnih je veliko neželenih učinkov, ki so značilni tako za zaviralce EGFR (izpuščaji, paronihija, driska, mukozitis, pnevmonitis, suhe oči) kot za zaviralce MET (periferni edemi, venski trombembolizmi, fotosenzitivnost) ali za oboje (slabost, bruhanje, bolečine v mišicah). Podrobneje bomo opisali infuzijske reakcije, kožno toksičnost in pojav venskih trombembolizmov.

Infuzijska reakcija

Infuzijska reakcija je eden najpogostejših in najbolj značilnih neželenih učinkov tega zdravila, še posebej ob prvem odmerku. Pojavi se pri več kot 60 % bolnikov**.** Večina reakcij nastopi med ali v nekaj urah po prvi infuziji**,** redkeje se pojavi pri kasnejših odmerkih. Vzrok ni popolnoma

jasen. Simptomi in znaki so lahko blagi ali zelo hudi in precej variirajo: vročina, mrzlica, občutek mraza, tiščanje v prsih, težka sapa, kašelj, piskanje v pljučih, izpuščaj, srbenje, rdečica obraza, utrujenost, glavobol, hipotenzija ali hipertenzija. Lahko se pojavijo tudi hud bronhospazem, hipoksemija, angioedem ali anafilaksija. Za preprečevanje infuzijskih reakcij uporabljamo premedikacijo (glukokortikoide že dva dni pred prvo infuzijo, antihistaminik, antipiretik), prvi odmerek zdravila delimo v dva zaporedna dneva, infuzijo apliciramo zelo počasi in jo ob pojavu reakcije tudi ustavimo, nato apliciramo podporno terapijo in v nadaljevanju hitrost infuzije še dodatno upočasnimo. Zdravljenje z amivantamabom zahteva več in bolj usposobljen kader.

Kožna toksičnost

Pojavi se pri 75−80 % bolnikov in je podobna tisti, ki jo povzročajo drugi zaviralci EGFR, saj amivantamab blokira receptor EGFR na kožnih celicah. Pojavi se lahko cel spekter neželenih učinkov, od blagih do zelo hudih. Med kožno toksičnost štejemo suho kožo, ragade na prstih in izpuščaje (rdečica kože, makulopapulozni izpuščaji, pustule). Rezultati raziskave Cocoon so pokazali pomen dobre preventive v preprečevanju kožnih reakcij, zato bolnike pred pričetkom zdravljenja z amivantamabom opremimo tako z znanjem (šola s strani medicinskih sester), kot tudi z izdelki za nego. Obenem bolniki tri mesece preventivno jemljejo tudi peroralni doksiciklin, kasneje pa svetujemo nanos topikalnega klindamicina na predel skalpa. Če se kljub preventivnim ukrepom pojavi kožna toksičnost hujše stopnje, zdravljenje z amivantamabom začasno ustavimo, povečamo odmerek antibiotika ter razširimo spekter topikalnih mazil (glukokortikoidi, antibiotiki), občasno pa potrebujejo bolniki tudi peroralne glukokortikoide. Ob izboljšanju stanja lahko nadaljujemo z zdravljenjem, občasno z nižjim odmerkom zdravila.

Venski trombembolizmi (VTE)

Zaradi zelo pogostih VTE ob kombinaciji zdravljenja z amivantamabom in lazertinibom (36 % pri intravenski aplikaciji amivantamaba) se pri tej kombinaciji priporoča štiri mesečno preventivno zdravljenje z NOAK (npr. apiksaban 2,5 mg dvakrat dnevno). Pri drugih bolnikih se priporoča skrbno spremljanje in zgodnja diagnostika ob sumu na VTE.

BISPECIFIČNI T-CELIČNI POVEZOVALCI (Bi−TE)

Bispecifični T−celični povezovalci (angl. *bispecific T-cell engager*; Bi−TE) so bispecifična protitelesa, ki med seboj povežejo T-limfocit na eni in rakavo celico na drugi strani. S tem vzpostavijo citolitično sinapso, ki omogoča uničenje rakave celice neodvisno od predstavitve

antigena prek molekule glavnega kompleksa histokompatibilnosti I (MHC I), kar lahko predstavlja prednost pri solidnih tumorjih, ki se z zmanjšanjem izražanja MHC I na površini izmikajo učinkovitemu nadzoru imunskega sistema. Druga prednost je sposobnost vključevanja celotnega repertoarja T-celic proti katerikoli celici, ki izraža ustrezno tarčo, in sposobnost povzročiti T-celično posredovano ubijanje pri zelo nizkih koncentracijah.

V rutinski uporabi se uporabljajo za zdravljenje nekaterih vrst levkemij in limfomov, pri solidnih rakih pa še ne. Tarlatamab je eno izmed zdravil iz te skupine, ki bo v kratkem na voljo tudi v Sloveniji za zdravljenje drobnoceličnega raka pljuč (trenutno še ni odobreno s strani evropske agencije za zdravila EMA). V ZDA je registrirano v drugi liniji zdravljenja napredovalega drobnoceličnega raka pljuč (DRP) na podlagi študije faze II DeLLphi-301. Tarlatamab je bispecifični T-celični povezovalec, ki se veže na molekulo CD3 na citotoksičnih T-limfocitih in na DLL3 (angl. *delta-like ligand 3*) na rakavih celicah DRP. DLL3 je protein, vključen v signalno pot NOTCH, ki je pri DRP spremenjena. Pri zdravih celicah se DLL3 nahaja znotrajcelično, medtem ko se pri DRP v približno 85–94 % primerih nepravilno izraža na površini rakavih celic in predstavlja tarčo za ciljano zdravljenje.

Neželeni učinki zdravljenja z bispecifičnimi T-celičnimi povezovalci so lahko resni in življenje ogrožajoči. V visokem odstotku se pojavljajo imunski neželeni učinki, kot so sindrom sproščanja citokinov (CRS, angl. *cytokin release syndrome*) in nevrotoksičnost (ICANS, angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), ki sta bila doslej bolj poznana pri CAR-T terapijah.

Sindrom sproščanja citokinov

CRS se pojavi pri približno polovici bolnikov, najpogosteje po prvem (43 %) ali drugem (29 %) odmerku zdravila, običajno v blagi do zmerni obliki, s srednjim časom do nastopa simptomov 13,5 ur po aplikaciji tarlatamaba. CRS nastane kot posledica aktivacije T-celic s posledičnim sproščanjem citokinov. Pride do aktivacije makrofagov in endotelijskih celic, s čimer se sproži verižna reakcija z nadaljnjim sproščanjem citokinov. Pozitivna povratna zanka izzove nadaljnje sproščanje citokinov, kot so IL−1, IL−6, IL−8, IL−10 in MCP (angl. *monocyte chemoattractant protein-1*), s čimer se doseže vrh citokinskega viharja, kar povzroči buren imunski odgovor. Znaki in simptomi so: zvišana telesna temperatura, mrzlica, hipotenzija, tahikardija, hipoksemija in glavobol. Blagi primeri se obvladujejo simptomatsko z npr. paracetamolom za zbijanje vročine, občasno je potrebna tudi uporaba intravenske hidracije in aplikacija glukokortikoida. Pri zmernih in hujših primerih je potrebno že navedenim ukrepom pridružiti še zdravljenje s kisikom, vazopresorji in tocilizumabom.

Nevrotoksičnost

Patofiziologija ICANS še ni dobro poznana. Povečano nastajanje vnetnih citokinov lahko povzroči aktivacijo endotelijskih celic, povečano prepustnost krvnomožganske pregrade in zvišane ravni citokinov v likvorju. ICANS se pojavi pri okoli 10 % bolnikov, zdravljenih s tarlatamabom v odmerku 10 mg, večinoma v blagi do zmerni obliki, redkeje v težji obliki. Simptomi vključujejo zmedenost, motnje pozornosti, afazijo, tremor in mišično oslabelost. Pojavi se povprečno 30 dni po začetku zdravljenja. Gre za diagnozo izključevanja drugih vzrokov, saj so simptomi lahko podobni hudim okužbam ali sepsi, možganski kapi, elektrolitskim motnjam (hiponatriemija), neželenim učinkom ob uporabi analgetikov ali napredovanju bolezni v osrednjem živčevju. V terapiji se pri blažjih primerih uporablja podporna terapija in kortikosteroidi, pri hujših pa je lahko potrebna dihalna podpora in zdravljenje epileptičnega statusa.

Zaradi teh tveganj je pri prvih dveh odmerkih zdravljenja s tarlatamabom priporočeno 24-urno bolnišnično opazovanje, pričetek zdravljenja z znižanim začetnim odmerkom ter premedikacija z glukokortikoidi in intravensko hidracijo. To pomeni tudi dodatno obremenitev kadra izven rednega delovnega časa, ko se CRS glede na patofiziološki mehanizem tudi najpogosteje pojavi. Zaenkrat ni zanesljivih markerjev, ki bi napovedali, kdo bo razvil CRS ali ICANS, bolj pa naj bi bili ogroženi bolniki z visokim tumorskim bremenom, številnimi predhodnimi zdravljenji in pomembnimi pridruženimi boleznimi.

ZAKLJUČEK

Z razvojem vedno novih zdravil z inovativnimi načini delovanja prihajajo tudi novi neželeni učinki. Če želimo dočakati učinek zdravila in s tem podaljšanje preživetja ali ozdravitev bolnikov z rakom, moramo znati prepoznati in ustrezno obvladati nove neželene učinke zdravljenja na vseh nivojih zdravstvenega sistema (primarni, sekundarni, terciarni), in da so nanje pozorni vsi člani tima, ki bolnika obravnava.

LITERATURA

1. Riudavets M, Planchard D. The Era of Antibody Drug Conjugates in Lung Cancer: Trick or Threat? Cancer Res Treat. 2025 Apr; 57 (2): 293−311. doi: 10.4143/crt.2024.714. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39608345; PMCID: PMC12016829.

2. Markides DM, Hita AG, Merlin J et al. Antibody-Drug Conjugates: The Toxicities and Adverse Effects That Emergency Physicians Must Know. Ann Emerg Med. 2025 Mar; 85 (3): 214−29. doi: 10.1016/j.annemergmed.2024.10.015. Epub 2024 Dec 4. PMID: 39641680.
3. Jain MD, Abramson JS, Ansell SM. Easy as ABC: Managing Toxicities of Antibody-Drug Conjugates, Bispecific Antibodies, and CAR T-Cell Therapies. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2025 Jun; 45 (3): e473916. doi: 10.1200/EDBK-25-473916. Epub 2025 Apr 28. PMID: 40294348.
4. Brazel D, Smith J, Ou SI, Nagasaka M. The User's Guide to Amivantamab. Target Oncol. 2025 Mar; 20 (2): 235−45. doi: 10.1007/s11523-025-01128-6. Epub 2025 Feb 4. PMID: 39903428; PMCID: PMC11933153.
5. Sands JM, Champiat S, Hummel HD et al. Practical management of adverse events in patients receiving tarlatamab, a delta-like ligand 3-targeted bispecific T-cell engager immunotherapy, for previously treated small cell lung cancer. Cancer. 2025 Feb 1; 131 (3): e35738. doi: 10.1002/cncr.35738. PMID: 39876075; PMCID: PMC11775405.

URTIKARIJA ALI ZAČETEK ANAFILAKSIJE? KLINIČNA PRESOJA POD PRITISKOM

Nina Frelih

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Akutna urtikarija se lahko pojavi kot samostojen simptom ali kot del sistemske alergijske reakcije. Pri zgodnji klinični oceni je ključnega pomena ločiti izolirano urtikarijo od začetne faze anafilaksije, saj pravočasno prepoznavanje sistemskih znakov (respiratornih, gastrointestinalnih in kardiovaskularnih) omogoča zgodnje zdravljenje in zmanjšuje tveganje za resne zaplete. Prva linija zdravljenja anafilaksije je intramuskularna aplikacija adrenalina, medtem ko so za akutno urtikarijo primerni peroralni nesedativni H1-antihistaminiki, pri zmerni do hudi simptomatiki se lahko dodajo kratkotrajni sistemski glukokortikoidi kot adjuvantno zdravljenje. Triptaza predstavlja pomemben biomarker aktivacije mastocitov, ki podpira diagnozo anafilaksije, vendar normalne vrednosti ne izključujejo prisotnosti sistemske reakcije.

Ključne besede: urgentna stanja, diagnoza, klinična slika, triptaza, ukrepi

UVOD

Akutna urtikarija je pogost pojav v urgentni medicini. V večini primerov gre za samoomejujočo in neogrožajočo kožno reakcijo. Prevalenca akutne urtikarije kadar koli v življenju znaša približno 20 % [1, 2]. Redkeje je urtikarija prva manifestacija anafilaksije. Pogostost anafilaksije po svetu se giblje od 0,05 % do 2 % v ZDA, v Evropi približno 3 % in se razlikuje od epidemioloških in klasifikacijskih dejavnikov. Pri bolnikih z izpuščajem, pogosto v kombinaciji z angioedemom, je nujna zgodnja klinična presoja, ali gre za izolirano urtikarijo ali prvi klinični znak anafilaktične reakcije. Ob tem je ključno, da ocenimo tudi prisotnost ostalih morebitnih znakov sistemske prizadetosti. Najtežje oblike anafilaksije se lahko razvijejo brez izrazitih kožnih manifestacij [3, 4].

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Urtikarija in anafilaksija sta najpogosteje posledica aktivacije mastocitov, ki ob stimulaciji degranulirajo in sproščajo različne biološko aktivne mediatorje, kot so histamin, proteaze, citokini in prostaglandini. Mastociti na svoji površini izražajo številne receptorje, ki omogočajo odziv na različne dražljaje. Aktivacija teh receptorjev sproži degranulacijo, kar se klinično manifestira kot urtikarija, angioedem, bronhospazem, hipotenzija ali gastrointestinalni simptomi [5].

Pomembno je poudariti, da aktivacija mastocitov ni izključno posredovana preko IgE protiteles, temveč lahko nastane tudi preko ne-IgE posredovane poti, kot so aktivacija prek komplementa, IgG protiteles, neposredna stimulacija receptorjev ali fizikalni dražljaji, kar pojasnjuje raznolikost mehanizmov za nastanek urtikarije [1].

KLINIČNE ZNAČILNOSTI URTIKARIJE

Urtikarija (koprivnica) se klinično manifestira kot prehodni, pruritični eksantem, dvignjen nad raven kože, ki se pojavi in spontano izzveni v nekaj urah, oziroma se dinamično širi po koži. Pogosto je prisoten tudi angioedem, ki se lokalizira predvsem na obrazu (ustnicah, jeziku, ustni votlini in vekah) in običajno izzveni v 24 do 72 urah. Bolniki lahko izpuščaj na koži subjektivno doživljajo kot otekanje, saj kožne lezije dajejo vtis podkožne infiltracije [1].

Akutna urtikarija običajno ne traja dlje kot šest tednov. Če se izpuščaji pojavijo brez sočasne prizadetosti respiratornega, kardiovaskularnega ali gastrointestinalnega sistema, gre običajno za lokalizirano, neogrožajočo kožno reakcijo. V takih primerih je primarno zdravljenje simptomatsko, osredotočeno na peroralne, nesedativne H1-antihistaminike, ki učinkovito blažijo srbenje, zmanjšujejo eritem in pospešujejo regresijo lezij. Kratkotrajno adjuvantno

zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi je lahko indicirano pri bolnikih z izrazitejšimi ali dlje časa vztrajajočimi simptomi [2, 6].

Klinične značilnosti urtikarije in angioedema so opisane v tabeli 1 [7].

Tabela 1: Klinične značilnosti urtikarije in angioedema.

Tipične značilnosti:
1. Ostra, dobra omejena, plitva centralna oteklina različne velikosti in oblike, skoraj vedno obdana z refleksnim eritemom.
2. Srbenje ali včasih pekoč občutek.
3. Prehodna narava, koža se običajno vrne v normalno stanje v 30 minutah do 24 urah.
Angioedem se klinično kaže:
1. Nenadna, izrazita eritematozna ali kožna globoka oteklina v spodnjem dermisu, podkožju ali sluznicah.
2. Mravljinčenje, pekoč občutek, napetost in včasih bolečina namesto srbenja.
3. Počasnejša resolucija kot pri urtikariji (lahko traja do 72 ur).

Čeprav se akutni urtikariji klasično pripisuje alergijska etiologija, so idiopatski primeri prisotni v več kot 50 %, medtem ko alergijski vzroki predstavljajo le majhen delež primerov [6].

Med najpogostejše sprožilce akutne urtikarije pri odraslih sodijo alergeni, kot so zdravila (npr. antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki − NSAR), pik kožekrilcev in hrana (npr. oreščki, morski sadeži, jajca). Med nealergenimi dejavniki so zlasti okužbe (bakterijske, virusne in parazitske) ter določena zdravila (NSAR, rentgenska kontrastna sredstva). Med odraslimi so med okužbami najpogostejši sprožilec akutne urtikarije virusne okužbe dihal, po podatkih raziskav v približno 40 % primerov [1, 8]. Okužbe lahko sprožijo degranulacijo mastocitov neposredno ali posredno preko aktivacije imunskega sistema, sproščanja citokinov in drugih vnetnih mediatorjev, MRGPRX2 receptorjev in drugih mehanizmov, kar vodi do sistemske vnetne reakcije in kožnih manifestacij [12]. Razumevanje patofizioloških mehanizmov je zlasti pomembno za zgodnjo identifikacijo bolnikov z večjim tveganjem za prehod iz izolirane urtikarije v anafilaktično reakcijo.

URTIKARIJA KOT MANIFESTACIJA ANAFILAKSIJE

Anafilaksija je življenjsko ogrožajoča sistemska alergijska reakcija s hitrim nastankom, ki se običajno razvije v nekaj minutah po izpostavitvi sprožilcu, lahko pa tudi počasneje, odvisno od narave sprožilca in načina izpostavitve (npr. hrana). Čeprav so kožne manifestacije, kot so srbež, urtikarija, angioedem ali eritem, pogoste, približno 10 do 20 % anafilaktičnih epizod poteka brez očitnih kožnih sprememb, kar lahko oteži zgodnjo prepoznavo reakcije [9]. Pri

anafilaksiji so poleg kože in sluznic prizadeti respiratorni, kardiovaskularni in gastrointestinalni organski sistemi, pri čemer se pojavijo simptomi, kot so hripavost, dispneja, bronhospazem, stridor, hipotenzija, sinkopa, bruhanje in driska. Anafilaksija je zelo verjetna, kadar je izpolnjen kateri koli od kriterijev, opisanih v tabeli 2, ki vključujejo hiter začetek simptomov in običajno prizadetost več organskih sistemov [10]. Zgodnja prepoznava je ključna, saj takojšnje ukrepanje z intramuskularnim adrenalinom bistveno zmanjšuje tveganje za hude zaplete ali smrt.

Tabela 2: Klinična merila za diagnozo anafilaksije.

1.	**Hiter začetek (v minutah do urah) s prizadetostjo kože, sluznic ali obeh in še vsaj eden izmed naslednjih znakov:**
a.	prizadetost respiratornega sistema (dispneja, bronhospazem, stridor, znižan PEF od izhodiščne meritve, hipoksemija);
b.	prizadetost kardiovaskularnega sistema (hipotenzija, kolaps, nezavest).
2.	**Dva ali več od naslednjih znakov, ki nastanejo hitro po izpostavi alergenu (v minutah do nekaj urah):**
a.	prizadetost kože ali sluznic (generalizirana koprivnica, srbenje, eritem, otekanje ust, jezika, uvule);
b.	prizadetost respiratornega sistema (dispneja, bronhospazem, stridor, znižan PEF od izhodiščne meritve, hipoksemija);
c.	prizadetost kardiovaskularnega sistema (hipotenzija, kolaps, nezavest);
d.	perzistentni gastrointestinalni simptomi (krči v trebuhu, bruhanje, driska).
3.	**Hipotenzija po izpostavitvi znanemu alergenu v minutah do urah: glede na starostno specifičen sistolni krvni tlak oziroma padec tlaka za več kot 30 % izhodiščne vrednosti.** * Hipotenzija pri otrocih je definirana kot sistolni krvni tlak nižji od: 70 mm Hg za dojenčke od enega meseca do enega leta, 70 mm Hg + (dvakrat starost v letih) za otroke od enega do deset let, 90 mm Hg za mladostnike od enajst do sedemnajst let.

OBVLADOVANJE ANAFILAKSIJE

Pri bolnikih z anafilaksijo obstajajo številni dejavniki, ki lahko poslabšajo klinično sliko in povečajo tveganje za hude zaplete. Med najpomembnejšimi so kronične bolezni dihal, predvsem astma, ki lahko poslabšajo respiratorno prizadetost in povečajo tveganje za hipoksemijo. Kardiovaskularne bolezni (arterijska hipertenzija, srčno popuščanje ali pretekli miokardni infarkt) lahko zmanjšajo kompenzacijsko sposobnost organizma pri hitro nastajajoči hipotenziji. Kronične okužbe, sistemske vnetne ali imunološke bolezni lahko dodatno vplivajo na odziv mastocitov in povzročijo hitrejše ali intenzivnejše sproščanje mediatorjev, kar vodi do hitrejšega napredovanja simptomov.

Intramuskularna uporaba adrenalina je prva linija zdravljenja pri vseh bolnikih z znaki sistemske prizadetosti. Priporočen odmerek pri odraslih je 0,5 mg, ki se aplicira v lateralni del stegna, saj to mesto omogoča hitrejšo absorpcijo in s tem hitrejši terapevtski učinek. Absolutnih kontraindikacij za uporabo adrenalina med anafilaksijo ni, saj koristi pretehtajo potencialna tveganja. Pri bolnikih s srčnimi boleznimi je sicer potrebna večja previdnost, vendar uporaba adrenalina ostaja indicirana in življenjskega pomena. Poleg intramuskularnega adrenalina je indicirano tudi podporno zdravljenje z intravenskimi bolusi velikih količin tekočin, pogosto pa tudi dodatek kisika in/ali bronhodilatatorjev. Ob sumu na možnost bifazne preobčutljivostne reakcije lahko uporabimo sistemske glukokortikoide kot dodatno zdravljenje, vendar nikakor ne nadomestijo adrenalina [9−11].

VLOGA TRIPTAZE PRI DIAGNOSTIKI ANAFILAKSIJE

Triptaza je serinska proteaza, ki jo pretežno sintetizirajo in skladiščijo mastociti v zrncih, ter se sprosti ob aktivaciji in degranulaciji mastocitov. Je pomemben marker aktivacije mastocitov in ima ključno diagnostično vlogo pri diagnostiki anafilaksije. Med anafilaktično reakcijo se vrednost triptaze v serumu začne zviševati približno trideset minut po začetku simptomov, vrh doseže med 60 in 90 minutami, nato po približno 120 minutah začne upadati in se običajno normalizira v 24 do 48 urah. Za pravilno interpretacijo rezultatov je priporočljivo odvzeti dva vzorca krvi: prvega eno do šest ur po začetku simptomov, drugega po 24 urah, da se določi bazalna vrednost triptaze [13, 14]. Normalne vrednosti triptaze v času težav namreč ne izključujejo anafilaksije, pomemben je signifikanten porast triptaze od bazalne vrednosti [15].

ZAKLJUČEK IN PRAKTIČNA KLINIČNA PERSPEKTIVA

Ocena bolnikov z akutno urtikarijo zahteva sistematičen klinični pristop, pri katerem so ključni parametri: hitrost nastanka, širjenje in topografija izpuščaja ter prisotnost angioedema. Izpuščaj, ki se pojavi nenadoma in se hitro širi, je visoko sumljiv za zgodnjo anafilaktično reakcijo, medtem ko lokaliziran, postopno nastajajoč izpuščaj pogosteje predstavlja izolirano urtikarijo brez sistemske prizadetosti. Prisotnost angioedema na obrazu, ustnicah, jeziku ali dihalnih poteh je pomemben indikator možne sistemske vpletenosti in poveča resnost stanja.

Zgodnji znaki sistemske prizadetosti, kot so dispneja, stridor, bronhospazem, znižana meritev PEF ali hipoksemija, ter gastrointestinalni simptomi (bruhanje, diareja, abdominalni krči) se lahko pojavijo še preden se razvijejo očitni kožni znaki, kot so izpuščaji ali angioedem, in predstavljajo zgodnje opozorilo na hitro napredovanje anafilaktične reakcije. Sistemski znaki,

kot so hipotenzija, omotica ali sinkopa, služijo kot alarm za takojšnje urgentne ukrepe, torej intramuskularno aplikacijo adrenalina in ostalo podporno zdravljenje.

Poudariti je treba tudi ključen pomen stalnega spremljanja in reevaluacije kliničnega stanja bolnika, saj se lahko predvsem pri anafilaksiji hitro spreminja, zlasti v prvih minutah po nastopu simptomov. Zanesljiva in sistematična klinična presoja omogoča varno in učinkovito obravnavo bolnikov v urgentnem okolju.

LITERATURA

1. Ensina LF, Min TK, Félix MMR, de Alcântara CT, Costa C. Acute Urticaria and Anaphylaxis: Differences and Similarities in Clinical Management. Front Allergy. 2022 Apr 15; 3: 840999. doi:10.3389/falgy.2022.840999. PMID:35958944; PMCID:PMC9361476.
2. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. Nat Rev Dis Primers. 2022; 8 (1): 61.
3. Yu JE, Lin RY. The epidemiology of anaphylaxis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 54 (3): 366−74.
4. Korošec P, Sturm GJ, Lyons JJ, Marolt TP, Svetina M, Košnik M, et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary α-tryptasemia in patients who need Hymenoptera venom immunotherapy. Allergy. 2024; 79 (9): 2458−69.
5. Mihele DM, Nistor PA, Bruma G, Mitran CI, Mitran MI, Condrat CE, et al. Mast cell activation syndrome update—a dermatological perspective. J Pers Med. 2023; 13 (7): 1116.
6. Treudler R, Zarnowski J, Wagner N. Acute urticaria—what to do?. Allergo J Int. 2023; 32 (8): 303−8.
7. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022; 77 (3): 734−66.
8. Melikoglu M, Pala E, Bayraktar M. Etiological causes in patients with acute urticaria and angioedema: A cross-sectional study. Allergol Immunopathol. 2022; 50:15−23.
9. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020; 13 (10): 100472.
10. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update). Allergy. 2022; 77 (2): 357−77.
11. Brown JC, Simons E, Rudders SA. Epinephrine in the Management of Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020; 8 (4): 1186−95.
12. Tsai M, Grimbaldeston M, Galli SJ. Mast Cells and Immunoregulation/Immunomodulation. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Landes Bioscience; 2013.

13. Bonadonna P, Scaffidi L, Boni E. Tryptase values in anaphylaxis and insect allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019; 19 (5): 462−7.
14. Khalaf R, Prosty C, Davalan W, Abrams E, Kaouache M, Ben-Shoshan M. Diagnostic Utility of Biomarkers in Anaphylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025.
15. Passia E, Jandus P. Using baseline and peak serum tryptase levels to diagnose anaphylaxis: a review. Clin Rev Allergy Immunol. 2020; 58 (3): 366−76.

BOLJ ALI MANJ AKUTNA STANJA V DERMATOLOGIJI

Vid Bajuk
Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Namen tega prispevka je olajšati kolegom drugih specialnosti, da lažje pristopijo k obravnavi akutno obolelega dermatološkega bolnika in jim omogočiti lažjo prepoznavo urgentnih stanj s poudarkom na praktičnem pristopu in izpostavitvi dobrih praks ter pregledu možnih pogostejših zapletov, ne gre pa v prispevku za zares sistematičen pregled posameznih dermatoloških bolezni in stanj. Slednje je bolje opredeljeno v predlagani literaturi, od koder lahko dostopate tudi do kvalitetnih fotografij in reprezentativnih primerov spodaj opisanih kliničnih stanj. Glede na odlično poznavanje kolegov alergologov in pulmologov v tem poglavju ne bomo obravnavali akutne urtikarije, angioedema in anafilaksije, bomo pa namesto tega dodatno predstavili nekaj dermatoz, s katerimi se utegne pri svojem delu pogosteje srečati pulmolog oziroma alergolog.

Ključne besede: eritrodermija, izpuščaj, herpetični ekcem, sarkoidoza, okužba kože

PRAKTIČEN PRISTOP K NEKATERIM DERMATOLOŠKIM URGENTNIM STANJEM

Eritrodermija je ena najresnejših dermatoloških kliničnih slik, ki sama po sebi ne predstavlja diagnoze, temveč opis kliničnega stanja, ki opisuje vnetje več kot 90 % kože. Omenjeno ima za posledico moteno termoregulacijo zaradi izrazite periferne vazodilatacije, kar tudi posledično povzroča preobremenitev srca in lahko privede do (dekompenzacije oziroma nastanka) srčnega popuščanja na račun manjšega perifernega upora. Možni so še drugi zapleti, na primer zaradi porušenega pregradnega delovanja kože, nastanek erozij lahko privede do nastanka elektrolitskih motenj, povečana pa je tudi verjetnost za vstop mikroorganizmov v globje plasti kože, zaradi česar lahko nastanejo sekundarne okužbe. Gre za organizem izčrpavajoče stanje, ki je etiološko lahko posledica več dermatoz – na primer atopijskega dermatitisa, luskavice, T-celičnega limfoma kože (Sézary sindrom), generalizirane pustulozne luskavice, toksične epidermalne nekrolize (TEN), akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP), *pytiriasis rubra pilaris* in številnih drugih.

Pri eritrodermiji je na račun same prizadetosti kože možno beležiti tudi povišane vnetne parametre. Ključno v diagnostičnem pristopu je skrbna anamneza in klinični pregled, ki naj vključuje tudi pregled sluznic in nohtov, še posebej je smiselno biti pozoren na prisotnost morebitnih zdravih predelov kože, pustul, vezikul in erozij. Potrebno je tudi čimprejšnje zdravljenje. Načeloma pri eritrodermiji ne moremo narediti večje napake, če takoj pričnemo lokalno kortikosteroidno zdravljenje s srednje potentnim do potentnim lokalnim kortikosteroidom. Pogosto je prisotna (reaktivna) limfadenopatija. V primeru febrilnosti in povišanih vnetnih parametrov oziroma če to narekujejo druge klinične najdbe, je smiselno aktivno izključevati okužbe – odvzem hemokultur, urinokulture in RTG slikanje prsnega koša. Glede na klinično sliko in laboratorijske izvide je prav tako ob pričetku obravnave smiselno presoditi o potrebi po izkustvenem antibiotičnem zdravljenju, vsaj dokler ni okužba z veliko mero verjetnosti izključena. Specifična dermatološka diagnostika v teh primerih vključuje biopsijo kože za histopatološko preiskavo. V primeru eritrodermije je smiselno, da bolnika čim prej pregleda dermatolog, saj je po navadi v takih primerih potrebno uvesti tudi specifično sistemsko dermatološko zdravljenje, ki v nekaterih primerih potrebuje tudi več mesecev pred začetkom učinkovanja.

Izpuščaji so akutne, samoomejujoče obsežne kožne eflorescence. Morfologija eflorescenc sama po sebi ne definira izpuščaja (lahko gre za vezikule, kot pri noricah, pityiriaziformno luščeče plake, kot pri *pityriasis rosea* ali makulo-papule kot pri velikem deležu parainfekcijskih in

medikamentozno sproženih izpuščajev). Ker gre za samoomejujoče stanje, velikokrat zdravljenje ni potrebno (kot na primer pri noricah v otroštvu, razen v specifičnih primerih) oziroma je zdravljenje simptomatsko, usmerjeno v željo po zmanjšanju srbeža (na primer predpis lokalnega kortikosteroida pri *pityriasis rosea*, vprašljivo pa je ali ta ukrep kakorkoli pospeši regresijo kožnega izpuščaja). Bistveni problem predstavlja dejstvo, da na začetku v poteku makulopapuloznih izpuščajev ne moremo z gotovostjo ločiti med njimi in toksično epidermalno nekrolizo oziroma Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS). Prodromi so v vseh primerih lahko prisotni. Res je, da v primeru SJS/TEN pogosto beležimo prizadetost sluznic (a odsotnost prizadetosti sluznic diagnoze ne izključuje), ki pogosteje časovno prednjači pred pojavom kožne prizadetosti in jih pri bolniku ne smemo pozabiti pregledati. Bolniku je treba podati navodila, da se v primeru pojava lezij na sluznicah, prizadetosti oči, mehurjev ali erozij na koži ali sluznicah ponovno vrne za urgenten pregled. Smiselno je poznati okvirna časovna okna do nastopa medikamentoznih reakcij (vedno obstajajo izjeme). Ob ponovni izpostavitvi se časovno okno do nastopa reakcije po navadi skrajša. Anafilaksija načeloma nastopi znotraj nekaj ur po izpostavitvi zdravilu (do 24 ur). AGEP po navadi nastopi znotraj dveh dni po izpostavitvi zdravilu. Pomembno diferencialno diagnozo in diagnostičen izziv zaradi možnosti sistemskih simptomov v obeh primerih predstavlja generalizirana pustulozna luskavica (ki jo prav tako lahko sprožijo in poslabšujejo nekatera zdravila). Diagnozi se lahko do neke mere razlikuje na podlagi histopatološke preiskave biopta kože. Makulopapulozni eksantem potrebuje za nastanek med pet in štirinajst dni, ob ponovni izpostavitvi pa je čas po navadi precej krajši. Fiksni medikamentozni eksantem ob prvi izpostavitvi zdravilu lahko potrebuje več kot teden dni do nastanka, kasneje pa je čas precej krajši (nekaj ur do dni). Ker je vseeno lahko potrebnih nekaj dni, da se eflorescence pojavijo, bolniki velikokrat ne povežejo simptomov in vzročnega zdravila, ki ga nemalokrat jemljejo le občasno − na primer nesteroidni antirevmatiki. SJS/TEN praviloma nastopita v intervalu enega do štirih tednov po izpostavitvi zdravilu. Z zdravili povzročena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS; angl. *drug reaction with eosinophlia and systemic symptoms*) po navadi nastopi med dvema tednoma in tremi meseci po izpostavitvi zdravilu. Daljša časovna okna, nepopolna medicinska dokumentacija, morebitna nezmožnost komunikacije oziroma bolnikovo nepoznavanje zdravljenja, ki ga je prejemal, kot tudi polifarmakoterapija pogosto otežujejo identifikacijo povzročitelja medikamentozne reakcije.

<u>*Ezcema herpeticum*</u> predstavlja manifestacijo herpes simplex virusne okužbe na področjih predhodno vnete kože, najpogosteje zaradi atopijskega dermatitisa. Lezije so pogosto boleče in

sekundarno impetiginizirane. Tipično klinično sliko predstavljajo tako imenovane *»punched out«* papule, krite z erozijami in krustami, pogosto medenega izgleda zaradi sekundarne bakterijske impetiginizacije. Najlažje si omenjene papule predstavljamo, če si zamislimo, kako bi izgledalo, če bi z luknjačem delali luknjice v kožo iz smeri podkožja. *Ezcema herpeticum* se v klinični praksi ob nepoznavanju diagnoze lahko zamenja z impetigom, bistveno diferencialno diagnozo pa predstavlja *ezcema coxackium*, ki se pogosteje pojavlja pri otrocih in se kaže s praktično identično klinično sliko, le da jo povzročajo enterovirusi, pri katerih zdravljenja z izjemo morebitnih podpornih ukrepov zaenkrat ne poznamo.

Ezcema herpeticum je dermatološka urgenca, saj zapleti lahko vključujejo herpetični keratitis, encefalitis, kot tudi hepatitis, pljučnico in smrt. Diagnostična obravnava vključuje bris erozij za molekularno genetsko preiskavo za herpes viruse 1, 2 in VZV, pogosto se odločimo iz istega brisa opraviti še molekularno genetsko preiskavo za enteroviruse. Ker so lezije pogosto sekundarno impetiginizirane, je smiselno presoditi o odvzemu brisa erozij za kultivacijo na patogene bakterije.

Uspešnejše zdravljenje težjih oblik atopijskega dermatitisa z biološkim zdravilom in zaviralci JAK v zadnjih letih sicer do neke mere povečujejo verjetnost za reaktivacijo herpetičnih okužb, a po drugi strani je zaradi izboljšanega kliničnega stanja kože opažati manj primerov herpetičnega ekcema. Bolnike z *ezcema herpeticum* je praviloma potrebno zdraviti v bolnišnici, vsaj prve dni po pojavu je smiselno parenteralno virustatično zdravljenje z aciklovirjem, v hujših primerih v odmerku 10 mg na kg telesne teže na osem ur. Po izboljšanju je možno preiti na peroralno virustatično zdravljenje. Med virustatičnim zdravljenjem se v praksi pogosto izogibamo uporabe lokalnih kortikosteroidov in kalcinevrinskih zaviralcev**,** četudi nekatere raziskave dopuščajo možnost, da se po uvedenem virustatičnem zdravljenju lokalno imunosupresivno zdravljenje nadaljuje. Največkrat do zacelitve erozij indiciramo uporabo lokalnega indiferentnega zdravljenja in antibiotike, po zacelitvi pričnemo z lokalnim imunosupresivnim zdravljenjem. Smiselno je presoditi o sočasnem antibiotičnem zdravljenju zaradi sekundarne impetiginizacije lezij – izkustveno z antistafilokoknim penicilinom, po prejetju izvida brisa erozij na patogene bakterije pa usmerjeno glede na antibiogram.

NEKATERE PULMOLOŠKE BOLEZNI, KI SE LAHKO ODRAŽAJO S SIMPTOMI NA KOŽI

Mikobakterijske okužbe kože so v slovenskem prostoru v zadnjem obdobju bolj redke, še posebej kot manifestacija tuberkuloze, nekoliko pogosteje se srečamo z netuberkuloznimi mikobakterijskimi okužbami. Poleg tega, da na diagnozo pomisli patolog ob pregledu histopatološkega biopta kože, kjer vidi tuberkuloidne (epitelioidne) granulome in lahko naroči imunohistokemijska barvanja za mikobakterije, kot tudi genetsko preiskavo iz dela histopatološkega vzorca, je smiselno na mikobakterijsko okužbo kože pomisliti ob sporotrihoidnem vzorcu širjenja kožnih eflorescenc ali ob nenavadnih ulcero-tumoroznih lezijah kože. V teh primerih je smiselno odvzeti dodatni biopt kože za mikroskopski pregled, kultivacijo (in molekularno genetsko preiskavo) za mikobakterije v laboratoriju na Kliniki Golnik.

Sarkoidoza lahko predstavlja osamljen pojav na koži ali pa se (pogosteje) manifestira kot del klinične slike sistemske sarkoidoze, velikokrat na njo pomislimo in jo izključujemo v primeru zagona (oziroma ponavljajočih zagonov) panikulitisa − v sklopu diferencialne diagnostike *erythema nodosum*. Manifestira se lahko z značilnim *lupus pernio* ali kot Löfgrenov sindrom. Sarkoidoza se rada manifestira v predelu tetovaž. K postavitvi diagnoze pripomorejo laboratorijske preiskave (določitev ACE, nivoja hitotriozidaze, ravni kalcija v serumu in urinu), RTG slikanje prsnega koša (ter po potrebi kasneje nadgradnja s HRCT) ter biopsija kože za histopatološko preiskavo.

OKUŽBE KOŽE

Najpogostejše bakterijske okužbe kože zajemajo impetigo (tudi bulozni), folikulitis, furunkel in karbunkel, absces, erizipel in celulitis. Terapijo izbora pri večini okužb kože po navadi predstavlja penicilin (najpogosteje antistafilokokni penicilin, ker je pogost povzročitelj okužb *Staphylococcus aureus*), v primeru znane preobčutljivosti pa klindamicin. Zapleti vključujejo odpornost na antibiotike (kljub relativno redkim primerom v primerjavi z ZDA je tudi v našem prostoru prisotna MRSA), sepso, nastanek sekundarnega abscesa ob celulitisu, na kar nas opozori lokalizacija rdečine in bolečnosti na enem mestu predhodnega celulitisa med ustreznim antibiotičnim zdravljenjem, kot tudi slabši upad vnetnih kazalcev od pričakovanega. Gnojno kolekcijo se dokaže z ultrazvokom, smiselna je točna označitev mesta kolekcije s šivom, potrebna je kirurška drenaža (kot tudi v primeru furunkla in abscesa). Z nekrozantnim

fasciitisom se srečujemo redko, a je prepoznavanje ključno, saj gre za življenje ogrožajočo okužbo.
Opozoriti velja še na kožne manifestacije v sklopu okužbe s *Treponemo pallidum*, ki je v zadnjih letih v porastu, in se v sekundarnem stadiju lahko kaže s pojavom eritematoznih lis, lahko pa tudi papul, varioloformnih lezij ipd. Velikokrat vidimo lise po dlaneh in stopalih. Lahko pride do izpadanja las, kot bi lasišče »napadli« molji. Glede na zelo raznoliko klinično sliko pojmujemo sifilis za velikega posnemovalca. Prepoznavanje je ključno, saj je zdravljenje s penicilinom zelo varna in uspešna metoda zdravljenja in prepreči napredovanje v pozen sifilis z možnimi zapleti, kot so sifilitične gume, nevro- in vaskularni sifilis. Tudi simptomi borelijske okužbe z manifestacijami na koži so ključni v prepoznavanju okužbe in vključujejo (multiple) *erythema migrans*, borelijski limfocitom in v poznem stadiju *acrodermatitis chronica atrophicans*.

Virusne okužbe, s katerimi se najpogosteje srečujemo v odrasli populaciji, so poleg bradavic in redkeje moluskov še herpetične okužbe. Najpogostejša sta labialni in genitalni herpes, ne smemo pozabiti na herpetični gingivostomatitis. Pogosteje kot z noricami (na katere velja tudi pomisliti, če ni anamneze prebolelosti) se v odrasli dobi srečujemo s herpes zostrom. Tipično za herpetične okužbe je pojav vezikul in erozij na koži ali sluznicah. Zdravljenje vključuje ustrezno virustatično zdravljenje, najpogosteje z valaciklovirjem (alternativo predstavlja aciklovir, ki se ga poslužujemo predvsem v parenteralnem zdravljenju).

Glivične okužbe zajemajo okužbo z *Malassezia spp*. (*pityriasis versicolor*), ki je načeloma indolentna, po navadi pa večji problem predstavljajo okužbe z dermatofiti, ki še posebej če ostanejo neprepoznane in so zdravljene z lokalnimi kortikosteroidi, imajo lahko agresivnejši potek, v smislu »globje« prizadetosti kožnih struktur, še posebej če gre za poraščene predele, predele kože, ki se jih brije ali je povzročitelj tako imenovani »zoofilni« ali »geofilni« dermatofit. Zdravilo izbora je terbinafin. Kandidamicetične okužbe se najpogosteje pojavljajo v intertriginoznih predelih, kjer verjetno predstavljajo le del komponente propagacije in samovzdrževanja vnetja, poleg iritativne komponente zaradi drgnjenja, ustrezne vlažnosti in višje temperature, prizadenejo pa lahko tudi sluznice, kar je po navadi večji terapevtski in diagnostičen problem. Zdravila izbora so azolni antimikotiki.

Najpogostejše infestacije zajemajo *scabies*, trombidiazo, pedikuloze in v zadnjih letih predvsem v poletnem času prisoten *pyemotes ventricosus dermatitis*.

LITERATURA

1. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
2. DermNet [Internet]. Auckland: DermNet New Zealand Trust; c1999–2025 [cited 2025 Aug 9]. Available from: https://dermnetnz.org
3. Medscape – Dermatology [Internet]. New York: WebMD LLC; c1994–2025 [cited 2025 Aug 9]. Available from: https://www.medscape.com/dermatology
4. Miljković J. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; 2016 [cited 2025 Aug 9].
   Available from: https://www.zsd.si/fileadmin/user_upload/drugo/J._Miljkovic_-_Kozne_in_spolne_bolezni_2016_C.pdf

AKUTNO POSLABŠANJE ASTME

Anja Ilovar Bezjak
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Akutno poslabšanje astme je nenadno poslabšanje simptomov, kot so težko dihanje, piskanje, kašelj in tiščanje v prsih, ki lahko ogrozijo življenje. Pogosto ga sprožijo virusne okužbe, alergeni, onesnažen zrak ali neustrezno zdravljenje. Ključni dejavniki tveganja vključujejo neurejene simptome, pretirano uporabo kratko delujočih beta2-agonistov (SABA), nezadostno uporabo inhalatornih glukokortikoidov (IGK), pridružene bolezni, psihosocialne težave, nizko pljučno funkcijo in povišane T2 markerje vnetja, kot so eozinofilci v krvi in delež dušikovega oksida v izdihanem zraku (FeNO). Zdravljenje temelji na oceni resnosti s pomočjo kliničnih znakov in objektivnih meritev, uporabi SABA, sistemskih glukokortikoidov in po potrebi kisika, pri hujših primerih pa tudi ipratropijevega bromida in intravenskega magnezija. Pred odpustom po poslabšanju je nujna optimizacija vzdrževalnega zdravljenja, pisni individualni načrt zdravljenja in ukrepanja, pravilna uporaba inhalatorja ter dogovor glede kontrole. Posebna pozornost velja bolnikom z visokim tveganjem za poslabšanja ter nosečnicam, pri katerih ima ustrezno obvladovanje bolezni neposreden vpliv tudi na perinatalne izide. IGK, zlasti budezonid, so varni in priporočeni. Redne kontrole, izobraževanje in adherentnost k zdravljenju zmanjšujejo tveganje za poslabšanja.

Ključne besede: astma, poslabšanje, dejavniki tveganja, načrt ukrepanja

UVOD

O akutnem poslabšanju astme govorimo ob nenadnem poslabšanju simptomov astme, ki se kaže s težkim dihanjem, piskanjem, kašljem in občutkom tiščanja v prsih. Predstavlja potencialno življenje ogrožajoče stanje, ki zahteva hitro prepoznavanje in ustrezno obravnavo za preprečevanje resnih zapletov, vključno s hospitalizacijo in respiratorno odpovedjo.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POSLABŠANJE ASTME

Poslabšanja so pogosto sprožena z virusnimi okužbami, alergeni ali slabo urejenim zdravljenjem, lahko tudi z onesnaženjem zraka. Prepoznavanje in obvladovanje dejavnikov, ki sprožijo akutno poslabšanje, je ključnega pomena za preprečevanje ponavljajočih se epizod in dolgoročno ohranjanje nadzora nad boleznijo [1]. V Tabeli 1 so našteti znani dejavniki tveganja za poslabšanje astme. Nedavno je bila objavljena tudi metaanaliza ORACLE2 (Oxford Asthma Attack Risk Scale 2), ki predstavlja najnovejšo analizo prognostičnih dejavnikov za astmatične napade, vključno z vrednostjo krvnih eozinofilcev, FeNO, anamnezo napadov, stopnjo bolezni, forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi (FEV1 %) in ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Študija je potrdila vlogo biomarkerjev pri individualiziranem ocenjevanju tveganja za astmatične napade, tako visoka vrednost eozinofilcev v krvi kot FeNO sta se izkazala kot močen napovedni dejavnik poslabšanj, sploh v kombinaciji [2]. Ti bolniki potrebujejo pogostejše kontrole, več izobraževanja in hiter dostop do zdravnika. Čeprav se akutna poslabšanja običajno pojavijo pri bolnikih z že diagnosticirano astmo, so lahko tudi prva manifestacija, zaradi katere bolnik poišče zdravniško pomoč [3].

Tabela 3: Dejavniki tveganja za poslabšanje astme (povzeto po [4]).
SABA − kratkodelujoči β2-agonist, IGK − inhalacijski glukokortikoid, GERB − gastroezofagealna refluksna bolezen, FEV1 − forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi, FeNO − delež dušikovega oksida v izdihanem zraku.

Neurejeni simptomi astme	Prisotnost neurejenih simptomov predstavlja pomemben dejavnik tveganja za poslabšanja astme.
Dejavniki, ki povečajo tveganje za poslabšanja, tudi če ima bolnik malo simptomov astme:	
Pretirana uporaba SABA	Pogosta uporaba SABA (≥ 3 vložki z 200 odmerki na leto je povezana s povečanim tveganjem za poslabšanja in smrtnostjo, zlasti če poraba doseže ≥ 1 vložek na mesec).

Nezadostna uporaba IGK	Nepredpisan IGK, slaba adherenca ali nepravilna inhalatorna tehnika.
Pridružene bolezni	Debelost, kronični rinosinuzitis, GERB, potrjena alergija za hrano, nosečnost.
Izpostavljenosti	Kajenje, uporaba elektronskih cigaret, izpostavljenost alergenom, onesnažen zrak.
Psihosocialni dejavniki	Hude psihološke ali socialno-ekonomske težave.
Pljučna funkcija	Nizka vrednost FEV1 (zlasti < 60 % pričakovane), izrazita odzivnost na bronhodilatator.
T2 markerji vnetja	Povišano število eozinofilcev v periferni krvi, visoka vrednost FeNO.
Anamneza poslabšanj	Predhodna intubacija ali zdravljenje v enoti intenzivne terapije zaradi astme; ≥ 1 hudo poslabšanje v zadnjem letu.

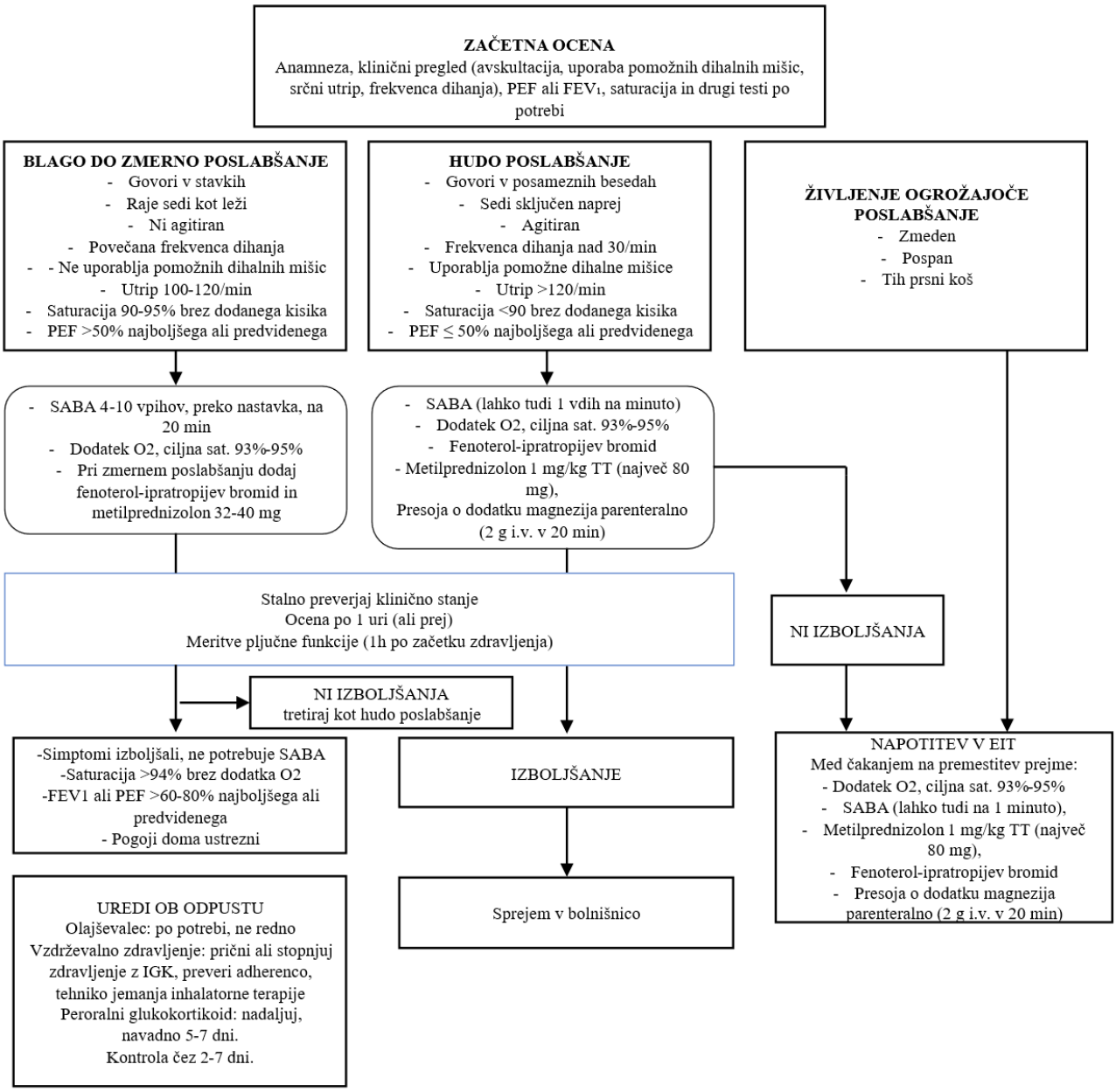
ZDRAVLJENJE AKUTNEGA POSLABŠANJA ASTME

Zdravnik mora vedno najprej oceniti stopnjo poslabšanja, pri čemer si pomaga s kliničnimi znaki in objektivnimi meritvami, vključno z meritvijo bolnikovega največjega pretoka zraka med izdihom (PEF) ali FEV1. Manjši del bolnikov slabo zaznava omejitev pretoka zraka, zato lahko pride do pomembnega upada pljučne funkcije brez izrazite spremembe simptomov. To je še posebej značilno za bolnike z anamnezo življenje ogrožajoče astme, pogosteje se pojavlja pri moških. Pri teh bolnikih je smiselno razmisliti o rednem spremljanju PEF [4]. Upoštevati moramo, ali so pri bolniku prisotni dejavniki, ki so povezani s povečanim tveganjem smrti zaradi astme, našteti v Tabeli 2. Ocena resnosti usmerja nadaljnje zdravljenje in odločanje o hospitalizaciji.

Tabela 4: Dejavniki tveganja za smrt zaradi astme (povzeto po [4]). IGK − inhalacijski glukokortikoid, SABA − kratkodelujoči β2-agonist.

- Anamneza življenje ogrožajoče astme, ki je zahtevala intubacijo in mehansko ventilacijo.
- Hospitalizacija ali obisk urgentne službe zaradi astme v zadnjem letu.
- Trenutna uporaba ali nedavna prekinitev zdravljenja s peroralnimi glukokortikoidi (kot pokazatelj resnosti dogodka).
- Neuporaba IGK.
- Pretirana uporaba kratkodelujočih β2-agonistov (SABA), zlasti povprečna uporaba več kot enega vložka salbutamola (ali ekvivalenta) na mesec, ali uporaba nebuliziranega SABA.
- Slaba adherenca k zdravilom, ki vsebujejo IGK, in/ali slaba adherenca (ali odsotnost) pisnega načrta za ukrepanje pri astmi.
- Psihiatrična bolezen ali psihosocialne težave.
- Preobčutljivost za hrano.
- Določene pridružene bolezni, vključno s pljučnico, sladkorno boleznijo in aritmijami.

Prva linija zdravljenja so inhalacijski kratkodelujoči beta2-agonist, sistemski glukokortikoid in po potrebi dodatek kisika. Ob stopnjevanju zdravljenja dodamo inhalacije z ipratropijevim bromidom in intravenski magnezijev sulfat, kar je povzeto na Sliki 1. Sistemski glukokortikoidi (peroralni ali intravenski) naj se uvedejo čim prej, saj zmanjšujejo tveganje za hospitalizacijo in ponovitev poslabšanja [5].



Slika 1: Algoritem ukrepanja ob akutnem poslabšanju astme (povzeto po [4, 6]). PEF − največji pretok zraka med izdihom, FEV1 − forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi, SABA − kratkodelujoči β2-agonist, TT − telesna teža, IGK − inhalacijski glukokortikoid, EIT − enota intenzivne terapije.

NAVODILA PRED ODPUSTOM

Pred odpustom bolnika je treba zagotoviti nadaljnji načrt zdravljenja, bolnika usposobiti za pravilno uporabo inhalatorja ter mu zagotoviti zalogo zdravil. Pri vseh bolnikih je treba uvesti ali nadaljevati zdravljenje, ki vključuje IGK, ter omejiti uporabo olajševalca na zdravljenje po potrebi.

Pri bolnikih, ki so pred poslabšanjem uporabljali SABA kot olajševalec, je smiselno razmisliti o prehodu na MART (angl. *maintenance and reliever therapy*) z IGK-formoterolom, saj ta zmanjša tveganje za prihodnja poslabšanja. Pri bolnikih z anamnezo več kot enega hudega poslabšanja MART zmanjša tveganje za novo hudo poslabšanje v naslednjih dvanajstih mesecih za 32 % v primerjavi z enakim odmerkom IGK ali kombinacijo IGK/LABA z dodatnim SABA po potrebi, ter za 23 % v primerjavi z višjim odmerkom IGK/LABA z dodatnim SABA po potrebi. Bolniki, ki so pred poslabšanjem uporabljali protivnetno zdravilo kot olajševalec (npr. IGK-formoterol), naj ga po odpustu nadaljujejo oziroma ponovno uvedejo, namesto da bi prejeli SABA. Če so uporabljali le zdravljenje po potrebi z IGK-formoterolom, ga je treba nadgraditi na režim MART, torej dodati vzdrževalni IGK-formoterol. Pri bolnikih, ki uporabljajo IGK-formoterol kot olajševalec, predpisovanje SABA ni potrebno [4]. Po vsakem poslabšanju astme je treba zagotoviti zgodnjo kontrolo, ne glede na to, kje je bilo poslabšanje obravnavano.

PISNI NAČRT UKREPANJA PRI ASTMI

Vsem bolnikom je treba zagotoviti pisni (tiskani, digitalni ali slikovni) načrt ukrepanja pri astmi, prilagojen njihovi starosti, trenutnemu režimu zdravljenja, uporabljenemu olajševalcu, stopnji nadzora astme ter zdravstveni pismenosti, da bodo prepoznali in ustrezno ukrepali ob poslabšanju astme. V načrtu morajo biti jasno navedeni kriteriji in način spremembe olajševalca in/ali vzdrževalnega zdravljenja, uporaba sistemskih glukokortikoidov, če je potrebna, ter kdaj in kako poiskati zdravniško pomoč, če se simptomi ne izboljšajo. Bolnikom z anamnezo hitrega poslabšanja je treba svetovati, naj se ob začetku poslabšanja nemudoma zglasijo v urgentni ambulanti ali pri osebnem zdravniku. Načrt ukrepanja naj temelji na spremembah simptomov, lahko tudi na meritvah PEF [4].

POSLABŠANJE ASTME PRI NOSEČNICI

Poslabšanja astme v nosečnosti je treba obravnavati enako kot pri nenosečih, vendar z dodatnim poudarkom na varnosti ploda. Za vzdrževalno zdravljenje in preprečevanje nadaljnjih poslabšanj so IGK, zlasti budezonid, zdravilo izbora zaradi obsežnih podatkov o varnosti v

nosečnosti. Zdravljenje z drugimi IGK (npr. flutikazon, beklometazon) lahko nadaljujejo, če je bila ženska pred nosečnostjo dobro urejena z njimi [7]. Vse astmatične nosečnice in ženske, ki nameravajo zanositi, morajo biti poučene o varnosti zdravil in pomenu adherentnosti, saj je prekinitev zdravljenja povezana z večjim tveganjem za poslabšanja in slabše perinatalne izide. Predvsem jim je treba svetovati, naj ne prenehajo z jemanjem IGK, ker zmanjša tveganje za poslabšanje astme med nosečnostjo [4].

Dejavniki tveganja za poslabšanja astme med nosečnostjo vključujejo težko astmo, večkratno nosečnost, depresijo, anksioznost, trenutno kajenje, starost nad 35 let ter debelost. Obvladovanje teh dejavnikov tveganja lahko zmanjša ne le tveganje za poslabšanja, temveč tudi tveganje za neugodne perinatalne izide [8]. Med nosečnostjo so priporočene kontrole na štiri do šest tednov [4].

Pri akutnem poslabšanju astme pri nosečnici je ključna hitra ocena resnosti, vzdrževanje oksigenacije (ciljna saturacija nad 94 %) in takojšnje zdravljenje. Da bi se izognili fetalni hipoksiji, je pomembno akutna poslabšanja astme med nosečnostjo agresivno obravnavati s SABA in zgodnjo uvedbo sistemskih glukokortikoidov, pri hudem poslabšanju sta potrebna tudi spremljanje ploda in multidisciplinarna obravnava [7].

Po priporočilih GINA (angl. *Global Iniciative for Asthma*) naj nosečnice med porodom nadaljujejo z običajnim vzdrževalnim zdravljenjem ter po potrebi prejmejo olajševalec. Akutna poslabšanja med porodom so redka, lahko pa hiperventilacija sproži bronhokonstrikcijo, ki jo je treba obravnavati s SABA. Kadar v 48 urah pred porodom prejme porodnica visoke doze beta-agonistov, se lahko pri novorojenčkih, zlasti pri nedonošenčkih, pojavi hipoglikemija, zato svetujejo spremljanje glukoze v krvi prvih 24 ur [4, 9].

ZAKLJUČEK

Akutno poslabšanje astme je potencialno življenje ogrožajoče stanje, ki zahteva hitro prepoznavo, oceno resnosti in ustrezno zdravljenje. Ključni so redni pregledi, prilagoditev terapije, izobraževanje bolnikov in pisni načrti ukrepanja. Posebna pozornost je potrebna pri ranljivih skupinah, zlasti pri nosečnicah, kjer ustrezna kontrola bolezni izboljša tudi perinatalne izide.

LITERATURA

1. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, et al. Asthma outcomes: exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129 (3 Suppl): S34−48.
2. Meulmeester FL, Mailhot-Larouche S, Celis-Preciado C, 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; 13 (6): 505−16.
3. Fletcher M, van der Molen T, Lenney W, Boucot I, Aggarwal B, et al. Primary care management of asthma exacerbations or attacks: impact of the COVID-19 pandemic. Adv Ther. 2022; 39 (4): 1457−73.
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2025 [Internet]. Updated May 2025. Available from: https://ginasthma.org
5. Dabbs W, Bradley MH, Chamberlin SM. Acute asthma exacerbations: management strategies. Am Fam Physician. 2024; 109 (1): 43−50.
6. 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): D47−66.
7. Murphy VE, Jensen ME, Gibson PG. Asthma during pregnancy: exacerbations, management, and health outcomes for mother and infant. Semin Respir Crit Care Med. 2017; 38 (2): 160−73.
8. Robijn AL, Bokern MP, Jensen ME, et al. Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev. 2022; 31 (166): 220039.
9. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. Thorax. 2001; 56 (4): 325−8.

NOVOSTI PRI AKUTNIH POSLABŠANJIH KOPB

Irena Šarc
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Akutna poslabšanja kronične obstruktivne bolezni pljuč (AE KOPB) predstavljajo glavni vzrok hospitalizacij in povečane umrljivosti bolnikov s KOPB. Sodobni pristopi se vse bolj naslanjajo na objektivne klasifikacije in uporabo biomarkerjev. Rimska klasifikacija omogoča standardizirano opredelitev resnosti poslabšanj KOPB ter učinkovitejšo triažo. V akutni fazi uporaba prokalcitonina lahko racionalizira rabo antibiotikov, krvni eozinofilci pa omogočajo personalizirano kortikosteroidno zdravljenje, medtem ko biološka zdravila, kot je benralizumab, odpirajo nove terapevtske možnosti v akutnem zdravljenju poslabšanj KOPB. Pri respiratorni acidozi ostaja neinvazivna ventilacija standardno zdravljenje, visokopretočna kisikova terapija pa se uveljavlja kot dopolnilna ali pri izbranih bolnikih alternativna strategija. V stabilni fazi KOPB ensifentrin in dupilumab dokazano zmanjšujeta tveganje ponovnih poslabšanj, kar potrjuje premik k fenotipsko vodeni, individualizirani obravnavi KOPB.

Ključne besede: KOPB, poslabšanje KOPB, biomarkerji, fenotipsko vodena obravnava

UVOD

Akutna poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni ostajajo glavni razlog za poslabšanje kakovosti življenja, ponovne hospitalizacije, obolevnosti in umrljivost bolnikov s KOPB. V zadnjem obdobju se kaže jasen premik k bolj objektivni oceni resnosti, bolj natančni opredelitvi sprožilcev in k biomarkersko vodenim odločanjem v akutni fazi; sočasno dobivamo trdne dokaze za personalizirano zmanjševanje tveganja ponovnih poslabšanj v stabilni fazi bolezni. V nadaljevanju so strnjena najnovejša spoznanja ter njihove praktične posledice za zdravljenje poslabšanj KOPB.

NOVI SPROŽILCI AE KOPB

Med neinfekcijskimi sprožilci je najopaznejši vpliv okolja in podnebja. Nedavna pregleda literature poročata, da vročinski valovi in epizode onesnaženja zraka (zlasti drobni delci in dim gozdnih požarov) povečujejo obiske urgentnih ambulant in hospitalizacije zaradi respiratornih poslabšanj; zdravstveni sistemi se morajo zato prilagoditi in uvajati preventivne načrte, vključno z zaščito ranljivih skupin in izboljšano filtracijo zraka v bivalnih okoljih [1, 2]. Drugi bolje opredeljeni dejavnik tveganja je obdobje po preboleli okužbi s SARS-CoV-2 (v nadaljevanju Covid-19). Velika populacijska kohorta v opazovalni študiji je pokazala, da imajo osebe s KOPB po težjem poteku okužbe s Covid-19 povečano tveganje za AE KOPB, zlasti v prvih 30 dneh po preboleli okužbi [3]. Klinično to podpira okrepljeno spremljanje bolnikov in zgodnje posredovanje v prvem mesecu po odpustu.

RIMSKA KLASIFIKACIJA POSLABŠANJ KOPB

Pri klasifikaciji resnosti poslabšanj KOPB se je uveljavila rimska klasifikacija poslabšanj, ki je nadgradila prejšnje, bolj opisne definicije [4, 5]. Rimska shema temelji na osnovnih kliničnih in laboratorijskih merilih ter jasno loči zmerno od hude oblike poslabšanj, kar omogoča izboljšano triažo v urgentni ambulanti in na oddelku. Rimska klasifikacija prinaša v ocenjevanje akutnih poslabšanj KOPB jasen, objektiven okvir, ki temelji na merljivih merilih in ne več na zgolj opisnih kategorijah (glej Tabelo 1). Pri vsakem bolniku z znaki težje prizadetosti ali sumom na hiperkapnijo opravimo plinsko analizo arterijske krvi (PAAK), ki je odločilna za prepoznavo hude oblike poslabšanja. Takšna objektivizacija olajša triažo v urgentni ambulanti, standardizira odločanje na oddelku in bolje uskladi nadaljnje ukrepe − od intenzitete opazovanja, potrebe po ventilacijski podpori in zgodnji protivnetni/antibiotični strategiji do načrtovanja odpusta. Rimska klasifikacija je zato uporabna tako za takojšnje klinično odločanje kot za enotno komunikacijo v timu in primerljivo dokumentiranje izidov v znanstveni literaturi.

Tabela 1: Rimska merila in opredelitev resnosti poslabšanja KOPB.

Merilo	Prag
Dispneja (VAS)	≥ 5/10
Dihalna frekvenca	≥ 24/min
Srčna frekvenca	≥ 95/min
SpO_2	< 92 % ali padec > 3 %
CRP	≥ 10 mg/L

Število meril / klinični znak	Opredelitev AE KOPB
≤ 2 merili, brez dihalne odpovedi	Blago poslabšanje
≥ 3 merila	Zmerno poslabšanje
respiratorna acidoza (pH < 7,35 in/ali ↑$PaCO_2$) ali potreba po NIV/IMV	Hudo poslabšanje (ne glede na število meril)

NOVA ZDRAVLJENJA IN PRISTOPI V AKUTNI FAZI AE KOPB

V akutni obravnavi se vse bolj uveljavlja biomarkersko vodeno odločanje glede zdravljenja. Dolgo se je o potrebi po antibiotičnem zdravljenju odločalo na podlagi kliničnih znakov in simptomov, predvsem opirajoč se na povečanje gnojnega izkašljevanja. Več raziskav je poskušalo opredeliti uporabnost prokalcitonina (PCT) pri hospitaliziranih bolnikih z AE KOPB; nedavna raziskava je ugotovila zmanjšanje predpisovanja antibiotikov, ne da bi to poslabšalo klinične izide; PCT-algoritem je bil primerjan z običajno strategijo [6]. V praksi to pomeni manjšo izpostavljenost antibiotikom brez zmanjšanja varnosti ali uspeha zdravljenja.

Drugi pomemben pristop je uporaba vrednosti krvnih eozinofilcev za vodenje zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi pri AE KOPB. Prelomna raziskava CORTICO-COP [7] je pokazala, da je strategija odločanja o predpisu sistemskih glukokortikoidov v hospitalnem okolju glede na prag eozinofilcev neinferiorna standardnemu pet dnevnemu zdravljenju s prednizolonom za ključne izide (neuspeh zdravljenja, smrtnost), hkrati pa bistveno zmanjša kumulativni odmerek glukokortikoidov. Eozinofilno vodeno zdravljenje poslabšanj KOPB pomeni pomemben premik k individualizaciji zdravljenja. Randomizirana kontrolirana raziskava STARR2, izvedena v osnovnem zdravstvu, je pokazala, da uporaba testa krvnih eozinofilcev na začetku obravnave omogoča varno prilagoditev zdravljenja: bolniki z ≥ 2 % eozinofilcev so prejeli prednizolon, tisti z nižjimi vrednostmi placebo, vsi pa antibiotik [8]. Tak

pristop je bistveno zmanjšal skupno izpostavljenost sistemskim glukokortikoidom, ne da bi se povečala pogostnost neuspeha zdravljenja ali resnih neželenih učinkov. Rezultati teh raziskav potrjujejo, da je pri bolnikih s KOPB v poslabšanju z nizkimi vrednostmi eozinofilcev možno opustiti glukokortikoide brez večjega tveganja.

Dodatne uvide ponujajo podatki iz raziskav astme. Raziskava MEX je pokazala, da poslabšanja niso homogena: približno polovica ostaja eozinofilnih in steroidno odzivnih, druga polovica pa je nevtrofilnih, pogosto infektivno pogojenih, kjer je učinek glukokortikoidov omejen oziroma vprašljiv. Določanje eozinofilcev v krvi, FeNO ter CRP omogoča razlikovanje med fenotipi in ciljno usmerjeno izbiro terapije [9]. Prenos tega koncepta v obravnavo poslabšanj KOPB je obetaven, vendar potrebuje nadaljnjo validacijo. V praksi se zato kot najbolj utemeljen korak kaže sistematično določanje eozinofilcev ob vsakem poslabšanju, saj to omogoča fenotipizacijo poslabšanja ter zmanjšanje nepotrebne izpostavljenosti glukokortikoidom, ob hkratnem ohranjanju varnosti zdravljenja.

K biološkim zdravljenjem v akutni fazi sodi benralizumab, anti−IL5 monoklonsko zdravilo, za eozinofilna poslabšanja. Raziskava ABRA (faza 2) je v mešani populaciji (astma/KOPB z eozinofilijo ≥ 300/µL) pokazala manj neuspeha zdravljenja pri 90 dneh od začetka zdravljenja ter izboljšanje simptomov po 28 dneh v primerjavi z zdravljenjem s prednizolonom pet dni; varnostni profil zdravljenja z benralizumabom je bil ugoden [10]. Čeprav raziskava ni zajemala čiste KOPB-podskupine, je to prvi robusten prikaz koncepta zdravljenja akutnega poslabšanja KOPB s fenotipsko usmerjenim biološkim zdravljenjem. Morebitna implementacija tovrstnega zdravljenja pri KOPB zahteva dodatne, v KOPB usmerjene randomizirane raziskave.

Na področju obravnave AE KOPB z respiracijsko acidozo ostaja odprto vprašanje izbire med neinvazivno ventilacijo (NIV) in visokopretočno terapijo s kisikom (HFOT, angl. *High-flow oxygen therapy*). Nedavne randomizirane raziskave so pokazale, da NIV ostaja učinkovitejša pri zmanjšanju odpovedi zdravljenja: v raziskavi Tan in sodelavci je bila stopnja odpovedi pri HFOT 25,7 %, pri NIV pa 14,3 %, z višjo potrebo po intubaciji v skupini HFOT (14,2 % proti 5,4 %) (glej Tabelo 2**)** [11, 12]. Kljub temu so bili izidi smrtnost, trajanje zdravljenja v enoti intenzivne terapije in dolžina hospitalizacije med obema strategijama primerljivi, bolniki pa so HFOT ocenili kot bolj udobno možnost. NIV ostaja zlati standard zdravljenja, kar posebej velja za hujšo respiracijsko acidozo s pH < 7,30, HFOT se kaže kot sprejemljiva alternativa v skrbno izbranih primerih, zlasti kadar bolniki NIV ne prenašajo in je hiperkapnija ali acidoza blažje stopnje. Raziskave kažejo, da je HFOT lahko dobra možnost za obdobje prekinitev med NIV zdravljenjem, ker je udobnejša ter učinkovitejša kot klasična terapija s kisikom [13, 14].

Obenem v obdobju okrevanja po hudih poslabšanjih KOPB nekatere pilotne raziskave nakazujejo, da je domača uporaba HFOT koristna, varna, izvedljiva in dobro sprejeta s strani bolnikov, vendar so potrebne večje raziskave, da bi potrdile njen vpliv na ponovitve poslabšanj in dolgoročne izide [15]. Poleg tega so podatki iz paliativnih okolij pokazali, da lahko HFOT izboljša udobje in zmanjša občutek dispneje pri bolnikih, pri katerih ni več predvidene intubacije, ob primerljivem kratkoročnem preživetju v primerjavi z NIV. Skupaj ti rezultati podpirajo individualiziran pristop, kjer NIV ostaja temeljna izbira pri hudi hiperkapnični odpovedi, HFOT pa predstavlja razumno alternativo pri bolnikih z zmerno hiperkapnijo, slabšo toleranco NIV ali kot vmesno zdravljenje.

Tabela 2: Raziskave NIV proti HFOT pri AE KOPB.

Študija (leto)	**Zasnova in populacija**	**N**	**Odpoved (%) NIV vs. HFOT**	**Intubacija (%) NIV vs. HFOT**	**Smrtnost**	**Udobje**	**Sklep / Opombe**
Tan et al. (2024)	Randomizirana, ne-inferiornost; AE KOPB z zmerno acidozo (pH 7,25–7,35)	225	14,3 vs. 25,7	5,4 vs 14,2	Primerljivo (28 dni)	HFOT bolje prenašan	HFOT ni bil ne-inferioren NIV; več intubacij pri HFOT
Pantazop-oulos et al. (2024)	Multicentrična randomizirana; blaga–zmerna hiperkapnija	105	14,8 vs. 19,6	Ni pomembnih razlik.	Primerljivo	HFOT z manj dispneje/ nelagodja	Rezultati podobni; HFOT kot alternativa NIV

NOVA ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE TVEGANJA PONOVNIH POSLABŠANJ

V stabilni fazi sta novi dve možnosti zdravljenja za zmanjšanje tveganja ponovnih AE KOPB pri ustrezno izbranih bolnikih. Ensifentrin, inhalacijski dvojni inhibitor PDE3/4, je v združenih analizah ENHANCE-1/-2 znižal stopnjo poslabšanj in podaljšal čas do prvega AE. V ZDA je FDA leta 2024 zdravilo odobrila za vzdrževalno zdravljenje KOPB [16, 17]. Pri fenotipu KOPB s povišanimi T2 markerji s kroničnim bronhitisom sta raziskavi BOREAS in NOTUS pokazali, da dupilumab, dodan optimalni inhalacijski terapiji, zmanjša letno stopnjo poslabšanj in izboljša pljučno funkcijo; NOTUS je potrdil zanesljiv učinek pri bolnikih z zvišanimi eozinofilci [18, 19].

Nasprotno pa tezepelumab (anti−TSLP) v fazi 2a COURSE ni dosegel statistično značilnega znižanja letne stopnje poslabšanj v celotni populaciji na trojni terapiji. Tudi tozorakimab (anti−IL−33) v fazi 2a FRONTIER-4 ni dosegel primarnega izida, a je pokazal bolj ugoden trend pri bolnikih z ≥ 2 preteklima AE (HR 0,61). Potrebne so potrditvene raziskave v jasno definiranih podskupinah [20, 21].

ZAKLJUČEK

V zadnjih letih se obravnava AE KOPB pospešeno premika k objektivizaciji (rimska klasifikacija) in biomarkersko vodenim odločitvam v akutni fazi. PCT-vodenje omogoča racionalno rabo antibiotikov brez škode, krvni eozinofilci so uporaben, s podatki podprt biomarker za odločanje o sistemskih glukokortikoidih, benralizumab odpira vrata akutnemu, fenotipsko usmerjenemu zdravljenju eozinofilnih poslabšanj. Pri ventilacijski podpori ostaja NIV temelj pri hiperkapničnih AE KOPB, HFOT ima mesto pri izbranih bolnikih ter potencialno v obdobju okrevanja (domača HFOT). V preventivi poslabšanj sta novi zdravili ensifentrin in dupilumab v ustrezno izbranih populacijah, medtem ko anti−TSLP in anti−IL−33 za zdaj ostajata obetavna, vendar še nepotrjena terapevtska možnost. Vse to podpira premik k personalizirani, na fenotipu in biomarkerjih utemeljeni obravnavi AE KOPB.

LITERATURA

1. Lewy JR, Rabin BA, Shah MI, et al. The impact of climate change on respiratory care: A scoping review. Journal of Climate Change and Health. 2024; 17: 100313.
2. Kuhn BT, Gupta R. Improving wildfire readiness among patients with COPD and asthma: Applying a population health approach to climate change. Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. 2024; 11 (4): 427–35.
3. Kim SH, Lee H, Kim MJ, et al. Risk of acute exacerbation of COPD after COVID-19 recovery: A nationwide population-based cohort study. Respiratory Research. 2025; 26: 116.
4. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An updated definition and severity classification of COPD exacerbations: The Rome proposal. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021; 204 (11): 1251–8.

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. 2025 ed. (objavljeno 2024 nov/dec). Dostop 1. 9. 2025.
6. Sheng W, Huang L, Gu X, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotic in hospitalized patients with AE KOPB: A randomized clinical trial. Clinical Microbiology and Infection. 2025; 31 (6): 785–92.
7. Sivapalan P, Lapperre T, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted with AE KOPB (CORTICO-COP). The Lancet Respiratory Medicine. 2019; 7 (8): 699–709.
8. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B, et al. STARR2: Blood eosinophil–guided prednisolone for COPD exacerbations in primary care. The Lancet Respiratory Medicine. 2024; 12 (1): 67−77.
9. McDowell PJ, Diver S, Yang F, et al. The MEX study: Inflammatory profile of exacerbations on mepolizumab. The Lancet Respiratory Medicine. 2021; 9 (10): 1174−84.
10. Ramakrishnan S, Russell REK, Mahmood HR, et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): A double-blind, double-dummy, active-controlled randomised trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2025; 13 (1): 59–68.
11. Tan D, Wang B, Cao P, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for AECOPD with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: A randomized controlled non-inferiority trial. Critical Care. 2024; 28 (1): 250.
12. Pantazopoulos I, Boutlas S, Mavrovounis G, et al. Nasal high flow or noninvasive ventilation? Navigating hypercapnic COPD exacerbation treatment: A randomized noninferiority clinical trial. Respiratory Medicine. 2024; 232: 107762.
13. Qin J, Li F, Zhang X. High-flow nasal therapy versus noninvasive ventilation for AECOPD with hypercapnic respiratory failure: A meta-analysis. Annals of Intensive Care. 2025; 15: 80.
14. Du Y, Zhang H, Ma Z, et al. High-Flow Nasal Oxygen versus Noninvasive Ventilation in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Canadian Respiratory Journal. 2023; 2023: 7707010.
15. D'Cruz RF, Rossel A, Kaltsakas G, et al. Home high-flow therapy during recovery from severe COPD exacerbation: A mixed-methods feasibility randomized controlled trial. BMJ Open Respiratory Research. 2025; 12 (1): e002698.

16. Sciurba FC, Christenson SA, Rheault T, et al. Effect of dual PDE-3/-4 inhibitor ensifentrine on exacerbation rate and risk in COPD: Pooled ENHANCE-1/-2 analysis. Chest. 2025; 167 (2): 425–35.
17. Wright AC, Lin G, Whittington M, et al. The effectiveness and value of ensifentrine for COPD: ICER summary. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. 2024; 30 (11): 1338–46.
18. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. BOREAS: Dupilumab for COPD with type 2 inflammation. New England Journal of Medicine. 2023; 389 (3): 205–14.
19. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. NOTUS: Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. New England Journal of Medicine. 2024; 390 (24): 2274–83.
20. Singh D, Criner GJ, Halpin D, et al. Efficacy and safety of tezepelumab versus placebo in COPD on triple therapy (COURSE): A phase 2a RCT. The Lancet Respiratory Medicine. 2025;13 (1): 47–58.
21. Singh D, Guller P, Reid F, et al. A phase 2a trial of the IL-33 monoclonal antibody tozorakimab in patients with COPD (FRONTIER-4). European Respiratory Journal. 2025; 66 (1): 2402231.

AKUTNA STANJA PRI BOLNIKIH Z DEBELOSTJO IN MOTNJAMI DIHANJA V SPANJU

Kristina Ziherl

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Prevalenca debelosti se globalno in v Sloveniji povečuje. Debelost je glavni dejavnik tveganja za obstruktivno apnejo v spanju (OSA) in eden od diagnostičnih kriterijev za sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti (OHS), ki sta najpogostejši motnji dihanja v spanju. Ponavljajoči se kolaps zgornjih dihalnih poti pri OSA povzroča intermitentno hipoksemijo, mikroprebujanja, velika nihanja intratorakalnega tlaka in simpatično aktivacijo, kar vodi v oksidativni stres, endotelijsko disfunkcijo, vnetje in protrombotično stanje. To so ključni patofiziolški mehanizmi za akutna stanja pri teh bolnikih. Povečana je dovzetnost za miokardno ishemijo ponoči ter aritmije, vključno z atrijsko fibrilacijo, ventrikularno tahikardijo in nenadno srčno smrt. CPAP lahko zmanjša tveganja za nadaljne srčnožilne dogodke. Pri debelosti nizki pljučni volumni, nizek FRC, neujemanje ventilacije s perfuzijo in povečano dihalno delo vodijo v hipoksemijo in nižji prag za hiperkapnično respiratorno odpoved; ob poslabšanju je NIMV terapija izbora. Bolniki z OSA/OHS imajo več respiratornih in kardiovaskularnih zapletov po operaciji, pogosteje potrebujejo intenzivno zdravljenje, zlasti če niso zdravljeni s PAP terapijo. OSA s prekomerno dnevno zaspanostjo približno 2,4-krat poveča tveganje za prometno nesrečo, CPAP terapija to tveganje pomembno zniža.

Ključne besede: motnje dihanja v spanju, srčno-žilni dogodki, respiratorna odpoved

UVOD

V zadnjem stoletju smo priča izrazitemu porastu prevalence debelosti v razvitem svetu, tako pri odraslih kot otrocih. V Sloveniji ima približno 56 % odraslih prekomerno telesno težo (ITM nad 25 kg/m^2), 22 % je debelih [1]. Debelost je vodilni dejavnik tveganja za razvoj obstruktivne spalne apneje (OSA) – najpogostejše motnje dihanja v spanju, sledita pa ji sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti (OHS) in sindromi centralne spalne apneje. Skupno prizadenejo motnje dihanja med spanjem do milijardo odraslih po svetu [2].

Pri OSA med spanjem prihaja do ponavljajočega se zoženja ali zapore zgornje dihalne poti, predvsem na ravni mehkega neba, jezika in epiglotisa. Debelost pomembno prispeva k razvoju OSA – maščobni depoziti v vratu ter v mišičju žrela in jezika mehansko zožijo lumen. To se kombinira s fiziološkim zmanjšanjem mišičnega tonusa med spanjem, kar povzroča delno ali popolno zaporo dihalne poti [3]. Bolniki z debelostjo in pridruženo OSA pogosto dihajo na nižjih pljučnih volumnih (blizu FRC ali celo RV), kar povečuje nihanje oksigenacije ter tveganje za hipoksemijo [4]. Višji AHI je povezan tudi z višjimi ravnmi pCO_2 [5].

OHS je po definiciji bolezen, ki prizadene izključno debele bolnike. Fenotipsko ga delimo v tri skupine:

− OHS s predominantno OSA,
− OHS z izolirano nočno hipoventilacijo in
− kombinacijo obeh [6].

Značilno je kopičenje CO_2, ki je prisotno tudi čez dan, kar povečuje akutna tveganja za zdravje. Akutna stanja, povezana z debelostjo in motnjami dihanja v spanju, lahko razdelimo v naslednje sklope:

− srčnožilni zapleti,
− akutni respiratorni zapleti,
− perioperativni zapleti,
− stanja zaradi prekomerne dnevne zaspanosti in
− zapleti povezani z zdravljenjem.

AKUTNA STANJA ZARADI SRČNOŽILNIH ZAPLETOV

Patofiziološki mehanizem srčnožilne obolevnosti pri OSA vključuje ponavljajoče se kolapse zgornje dihalne poti z intermitentno hipoksemijo in lahko tudi hiperkapnijo, mikroprebujanja, velika nihanja intratorakalnega tlaka in aktivacijo simpatičnega živčnega sistema. To sproži oksidativni stres, endotelijsko disfunkcijo, vnetje in hiperkoagulabilnost, kar vpliva na srčnožilni sistem, tako akutno in kronično [7, 8].

Od hipoksemije do miokardne ishemije in miokardnega infarkta

Ponavljajoča se intermitentna hipoksemija in reoksigenacija vodita v izrazit oksidativni stres, endotelijsko disfunkcijo, zmanjšano bioaktivnost dušikovega oksida, vnetno aktivacijo, kar pospešuje nastanek in napredovanje aterosklerotičnih plakov. OSA predstavlja tudi protrombotično stanje, saj imajo bolniki z OSA povečano aktivnost trombocitov, zmanjšano fibrinolitično aktivnost in tako večje tveganje za nastanek strdkov. Sočasno aktivacija simpatikusa ob mikroprebujanjih povzroča porast srčne frekvence in arterijskega tlaka, kar dodatno destabilizira miokardno električno aktivnost. Poleg tega močno negativni intratorakalni tlaki ob ponavljajoči se zapori dihalne poti poveča transmuralni tlak v miokardu levega prekata, s čimer se poveča *afterload* in poraba kisika, zlasti pri bolnikih z že obstoječo koronarno boleznijo [9]. Skupni učinek teh dejavnikov je večja dovzetnost za miokardno ishemijo in akutni miokardni infarkt (MI); značilno je opisan tudi zamik vrha MI v nočne ure (med polnočjo in šesto uro zjutraj) pri bolnikih z OSA, kar dodatno potrjuje vlogo nočne hipoksemije kot ključnega sprožilca [10, 11]. Nočna hipoksemija po prebolelem MI napoveduje slabšo prognozo; smiselno je rutinsko nočno oksimetrično spremljanje in/ali polisomnografija, kjer je to izvedljivo [12].

Aritmije pri OSA: epidemiologija, mehanizmi in akutni dogodki

Srčne aritmije naj bi se pojavljale pri 30–60 % bolnikov z OSA in vključujejo atrioventrikularne bloke, atrijsko fibrilacijo (AF), atrijske in ventrikularne ekstrasistole, neobstojne in obstojne ventrikularne tahikardije (VT), ter tudi nenadno srčno smrt (SCD). [13]

Mehanizmi vključujejo intermitentno hipoksemijo, povečano aktivnost simpatičnega živčnega sistema in mehanski stres na srce [14]. Ponavljajoča nihanja srčne frekvence, krvnega tlaka in intratorakalnega tlaka med spanjem ter povečana aktivnost simpatičnega živčevja tako med spanjem kot v budnem stanju sčasoma vodijo do remodeliranja srčne mišice, kar lahko povzroči hipertrofijo desnega in levega prekata ter posledično sistolično in diastolično disfunkcijo. Poleg tega lahko ponavljajoče se ishemične epizode pospešujejo razvoj ventrikularne fibroze. Mehanski učinki OSA – velika nihanja intratorakalnega tlaka, povzročajo raztezanje srca in lahko pojasnijo mehanoelektrični mehanizem, ki predisponira k aritmijam [13].

Atrijska fibrilacija

Metaanaliza šestnajstih opazovalnih študij je pokazala, da obstaja jasna povezava med OSA in AF, pri čemer se tveganje za AF povečuje sorazmerno z resnostjo OSA [14]. Bolniki z OSA imajo večjo verjetnost za ponovitev AF po ablaciji in slabši odziv na antiaritmično zdravljenje.

Uporaba zdravljenja s pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP) dokazano zmanjšuje pogostost AF, izboljša učinkovitost ablacije in zmanjša potrebo po farmakološkem zdravljenju. Zato je zgodnje prepoznavanje in zdravljenje OSA ključno pri obvladovanju AF, zlasti pri bolnikih z vztrajno ali ponavljajočo se obliko AF. [15]

Ventrikularne aritmije in nenadna srčna smrt

OSA je povezana tudi s povečano pogostnostjo ventrikularnih aritmij in nočnim vrhom nenadne srčne smrti (SCD). Akutne in kronične hemodinamske, avtonomne, električne in strukturne spremembe miokarda lahko vse prispevajo k razvoju srčnih aritmij pri bolnikih z OSA. CPAP odpravlja hipoksemijo, prebujanja in močna negativna nihanja intratorakalnega tlaka. Možni zaščitni učinki CPAP na ventrikularne aritmije vključujejo: boljšo dostavo kisika srčni mišici, manjšo simpatično aktivnost, znižanje preobremenitve prekatov in izboljšanje repolarizacije, manjšanje električno-mehanske disociacije. Večina raziskav nakazuje zaščitni učinek CPAP pred ventrikularnimi aritmijami, a dokončni dokazi še manjkajo – pogosto zaradi majhnega števila bolnikov z aritmijami ali prekratkega obdobja spremljanja [13].

Gami s sodelavci so že leta 2005 pokazali, da se SCD pojavi med polnočjo in šesto uro zjutraj pri 46 % bolnikov z OSA (v primerjavi z 21 % brez OSA), kar potrjuje nočno ranljivost bolnikov z OSA za SCD. Kasnejša kohortna študija (več kot 10.000 bolnikov) je potrdila, da OSA napoveduje višje tveganje za SCD, zlasti pri AHI nad 20 in nočni SpO_2 pod 93 % [15]. Vzroki smrti niso bili vedno ventrikularne aritmije – vključeni so bili tudi primeri miokardnega infarkta in pljučne embolije [13].

AKUTNA STANJA ZARADI RESPIRATORNIH ZAPLETOV

Debelost in OSA vplivata na mehaniko dihanja. Pri bolnikih z debelostjo so dihalni volumni znižani, pljuča in prsni koš manj podajna, kar vodi v:

- večjo kolapsibilnost zgornjih in spodnjih dihalnih poti,
- atelektaze v bazalnih predelih pljuč,
- neujemanje ventilacije s perfuzijo,
- nizka funkcionalna rezidualna kapaciteta (FRC), ki pomeni slabšo zalogo kisika.

Neujemanja ventilacije s perfuzijo pomeni večjo nagnjenost k razvoju hipoksemije, h kateri prispeva tudi nizek FRC. V kolikor ima debel bolnik pridruženo še OSA, pride zaradi dihanja na nižjih dihalnih volumnih do izrazitejšega nihanja saturacije s kisikom v krvi med spanjem in posledično hitrejšega nastopa hipoksemije. Debeli imajo pri mirnem dihanju večjo porabo kisika kot nedebeli in zato znižano ventilatorno rezervo, zaradi česar hitreje razvijejo

respiratorno odpoved ob blažjih stresih. Zaradi znižane ventilatorne rezerve pride ob okužbi ali poslabšanju srčnega popuščanja prej do nastanka akutne respiratorne odpovedi, ki je praviloma hiperkapnična [16].

V akutnem poslabašnju hiperkapnične resiratorne odpovedi je neivnazivna mehanska ventilacija (NIMV) terapija izbora. Z NIMV začnemo v poteku akutne hiperkapnične respiratorne odpovedi zgodaj, če kljub optimalnemu medikamentoznemu zdravljenju in kontroliranem zdravljenju s kisikom (vzdrževanje saturacije s kisikom med 88 in 92 %) respiracijska acidoza vztraja ali se poglablja, običajno že pri pH < 7.35 in pCO2 > 6.5 kPa. Z zgodnjo uporabo NIMV pri teh bolnikih lahko preprečimo slabšanje stanja ter potrebo po intubaciji in invazivnem predihavanju [16].

PERIOPERATIVNI ZAPLETI PRI OSA IN OHS

Bolniki z OSA in OHS predstavljajo pomemben perioperativni izziv zaradi več dejavnikov:

− težje oskrbe dihalnih poti (intubacija, neinvazivna ventilacija),

− pridruženih komorbidnosti ter

− povečane občutljivosti na sedative in opioide.

Spremenjena anatomija zgornjih dihal, zmanjšan mišični tonus in debelost povečujejo tveganje za zaporo dihalne poti ter otežujejo tako neinvazivno ventilacijo kot intubacijo. Uporaba sedativov in opioidov lahko še dodatno oslabi stimulacijo dihanja in povzroči depresijo dihanja [17].

Več študij in metaanaliz je potrdilo, da imajo bolniki z OSA več pooperativnih zapletov, zlasti respiratornih in kardiovaskularnih, in da pogosteje potrebujejo zdravljenje v enotah intenzivne terapije. Dodatno je tveganje še višje pri bolnikih, ki niso zdravljeni s PAP terapijo [18].

AKUTNA STANJA ZARADI PREKOMERNE DNEVNE ZASPANOSTI

Prekomerna dnevna zaspanost (EDS, angl. *excessive daytine sleepiness*) je pogost simptom in posledica motenj dihanja med spanjem in lahko vodi do uspavanja pri vsakdanjih aktivnostih. Posebej nevarna je zaspanost med vožnjo, kjer ne ogroža le bolnika, ampak tudi druge udeležence v prometu.

Prepoznavanje EDS pri bolnikih z OSA ali OHS je ključno, saj je znano, da OSA z EDS 2,4-krat poveča tveganje za prometno nesrečo [19]. Zdravljenje s CPAP pomembno zniža tveganje za prometrno nesrečo pri bolnikih z OSA in EDS [20].

AKUTNA STANJA POVEZANA Z ZDRAVLJENJEM BOLEZNI – UPORABA PAP TERAPIJE – NAŠE IZKUŠNJE

Akutna stanja v povezavi z zdravljenjem so največkrat, vendar ne vedno, posledica neustrezne uporabe PAP terapije. V tem poglavju ne razpravljam o običajnih stranskih učinkih (npr. suha usta, uhajanje zraka), temveč o potencialno ogrožujočih stanjih, ki izhajajo iz napačne izbire, nastavitev ali priklopa opreme.

Pri uporabi PAP terapije je nujno:

− poznavanje različnih vrst naprav (CPAP, BIPAP, ASV, NIMV aparati),

− poznavanje cevnih sistemov (enocevni z/ali brez ventila, dvocevni),

− pravilna izbira maske (*vented* vs. *non-vented*).

Stanja povezana z vrsto predihavanja in nastavitvami

Vsaka izbira PAP terapije lahko vpliva na nivo CO_2 v krvi. Pri CPAP je, kadar do tega pride, ta učinek posreden, pri BIPAP neposreden in pričakovan. Pri ASV terapiji je potrebna pazljivost, če obstaja tveganje za razvoj hiperkapnije. PAP aparat, ki ga uporabljamo, moramo dobro poznati, tako načine predihavanja kot posamezne parametre nastavitev predihavanja. Lahko se nam npr. zgodi, da ob prevedbi bolnika z enega PAP aparata na drugega zaradi nepoznavanja parametrov predihavanja, ki jih vnašamo, PAP aparat napačno nastavimo in bo bolnik neustrezno predihan. Neustrezne nastavitve aparata lahko vodijo tudi v neujemanje bolnika z ventilatorjem in s tem hitro opustitev terapije, zaradi česar je nujno, da bolniku in specifično njegovi bolezni prilagodimo nastavitve. Redko, predvsem pri bolnikih s pridruženimi pljučnimi obolenji, lahko pride do pnevmotoraksa.

Stanja povezana z napačno montažo cevi in maske

Ko izbiramo masko, moramo biti posebej pozorni tudi na cevni sistem – ali izberemo dvocevni ali enocevni sistem z ventilom ali brez. Enocevni sistem z ventilom in dvocevni sistem izberemo, kadar na maski ni odprtin za izdih (maske z modrim kolenom oz *non-vented*) – tako imenovane NIMV maske. CPAP maske (maske s prozornim kolenom) pa so skladne z enocevnim sistemom brez ventila. V kolikor izberemo enocevni sistem brez ventila in NIMV masko bolnik ne bo mogel izdahniti in bomo imeli takoj na začetku težave z NIMV − obstaja tudi nevarnost asfiksije!

ZAKLJUČEK

Debelost pomembno prispeva k razvoju OSA in OHS. Ključni patofiziološki mehanizmi, ki vodijo v akutna stanja vezana na OSA in OHS, vključujejo hipoksemijo, hiperkapnijo, simpatično aktivacijo in nihanja intratorakalnega tlaka. Bolniki z nezdravljeno OSA imajo večje tveganje za MI ponoči, pogostjše atrijske in ventrikularne aritmije, pogostejše zaplete po operacijah, zdravljenje s CPAP pogostnost teh zapletov zmanjšuje. Pri akutni hiperkapnični odpovedi pravočasna uporaba NIMV pomembno izboljša potek bolezni in prepreči invazivne posege. Za optimalno obravnavo s čim manj zapleti je ključno zgodnje prepoznavanje, individualizirano vodenje in stalno spremljanje bolnikov z OSA in OHS.

LITERATURA

1. Obesity − Our World in Data [Internet]. [cited 2022 Oct 2]. Available from: https://ourworldindata.org/obesity
2. Benjafield AV, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019; 7 (8): 687−98.
3. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. Lancet. 2002; 360 (9328): 237–45.
4. Shepard JW. Gas exchange and hemodynamics during sleep. Med Clin North Am [Internet]. 1985; 69 (6): 1243–64. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30985-3
5. Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. Chest [Internet]. 2007; 132 (6): 1832–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0673
6. Simonds AK, editor. ERS Practical Handbook of Noninvasive Ventilation [Internet]. European Respiratory Society; 2015. 320 p. Available from: https://books.ersjournals.com/content/9781849840767/9781849840767
7. Yeghiazarians Y, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021; 144 (3): e56−e67.
8. Sforza E, Roche F. Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: an experimental and clinical approach. Hypoxia (Auckl). 2016; 4: 99−108.
9. De Torres-Alba F, Gemma D, Armada-Romero E, Rey-Blas JR, López-de-Sá E, López-Sendon JL. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease: from pathophysiology to

clinical implications. Pulm Med. 2013; 2013:768064. doi:10.1155/2013/768064

10. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. J Am Coll Cardiol. 2008; 52 (5): 343−6. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.027
11. Liu X, Wang B, Hao W, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea and Nocturnal Hypoxemia With the Circadian Rhythm of Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2025; 14 (3): e036729. doi:10.1161/JAHA.124.036729
12. Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N, et al. Nocturnal Hypoxemia Due to Obstructive Sleep Apnea Is an Independent Predictor of Poor Prognosis After Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2016; 5 (8): e003162. Published 2016 Jul 27. doi:10.1161/JAHA.115.003162
13. Marinheiro R, Parreira L, Amador P, et al. Ventricular Arrhythmias in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Curr Cardiol Rev. 2019; 15 (1): 64−74.
14. Marinheiro R, et al. Ventricular arrhythmias in OSA. Rev Port Cardiol. 2019.
15. Zhang D, Ma Y, Xu J, Yi F. Association between obstructive sleep apnea (OSA) and atrial fibrillation (AF): A dose-response meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2022; 101 (30): e29443. Published 2022 Jul 29. doi:10.1097/MD.0000000000029443
16. Iwasaki YK. Mechanism and management of atrial fibrillation in the patients with obstructive sleep apnea. J Arrhythm. 2022; 38 (6): 974−80. Published 2022 Sep 27. doi:10.1002/joa3.12784
17. Affas Z, et al. CPAP reduces incidence of AF. J Clin Med. 2022.
18. Trinkaus D, Ziherl K, Šarc I. Posebnosti predihavanja debelih bolnikov. V: Knafelj, Rihard (ur.). Nadzorovano predihavanje. Ljubljana: Društvo Iatros, društvo za napredek v medicini. 2018, str. 331−43.
19. Bae E. Preoperative risk evaluation and perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a narrative review. J Dent Anesth Pain Med. 2023; 23 (4): 179−92. doi:10.17245/jdapm.2023.23.4.179
20. Chung F, Nagappa M, Singh M, Mokhlesi B. CPAP in the Perioperative Setting: Evidence of Support. Chest. 2016; 149 (2): 586−97. doi:10.1378/chest.15-1777
21. Luzzi V, Mazur M, Guaragna M, et al. Correlations of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Daytime Sleepiness with the Risk of Car Accidents in Adult Working Population: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Gender-Based Approach. J Clin Med. 2022; 11 (14): 3971. Published 2022 Jul 8. doi:10.3390/jcm11143971

22. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. Sleep. 2010; 33 (10): 1373−80. doi:10.1093/sleep/33.10.137

NEVARNE PREZENTACIJE TUBERKULOZE

Petra Svetina
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Tuberkuloza (TB) je najpogostejša nalezljiva bolezen; zdravljenje ima dobro prognozo, v kolikor je bolezen zgodaj prepoznana, izbira protituberkuloznih zdravil pravilna ob upoštevanju občutljivosti *M. tuberculosis*, v kolikor je zdravljena s pravilno kombinacijo protituberkuloznih zdravil in z ustreznim trajanjem zdravljenja, ter ob upoštevanjem vseh nefarmakoloških ukrepov zdravljenja.

V kolikor zdravljenje ne temelji na zgornjih priporočilih in v primeru pojava zapletov med zdravljenjem, obstaja večje tveganje za nevarne prezentacije TB, zaradi česar je zdravljenje zahtevnejše in pogosto vodi do resnih posledic TB in večje umrljivosti. Poleg tega je zdravljenje TB zapleteno zaradi velikega tveganja za interakcije med zdravili, interakcije med zdravili in drugimi boleznimi ter pojava neželenih učinkov zdravil.

Namen prispevka je predstavitev težjih oblik in zapletov TB, zapletov samega protituberkuloznega zdravljenja ter obravnava in zdravljenje nevarnih prezentacij TB.

Ključne besede: tuberkuloza, zapleti bolezni, zapleti protituberkuloznega zdravljenja, obravnava nevarnih manifestacij tuberkuloze

UVOD

Tuberkuloza (TB), najpogostejša nalezljiva bolezen, ki jo povzroča bacil *Mycobacterium tuberculosis*, in še vedno ostaja pomemben javnozdravstveni problem po vsem svetu. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je leta 2023 za TB obolelo 10,8 milijona ljudi. SZO opredeljuje smrt zaradi TB kot smrtnost zaradi vseh vzrokov med zdravljenjem TB, kar je leta 2023 pomenilo 1,25 milijona smrti. Cilj zdravljenja TB je ozdravitev bolnika, preprečevanje smrti in poznih posledic TB, preprečevanje ponovitve bolezni, zmanjšati prenos okužbe na neokužene osebe in zmanjšati tveganje za razvoj rezistence *M. tuberculosis* na protituberkulozna zdravila (PTZ).

Če je TB zgodaj prepoznana in se z ustreznim zdravljenjem začne zgodaj, zdravljenje večinoma poteka brez zapletov in je uspešno. Zdravljenje je lahko težavno pri bolnikih z drugimi sočasnimi boleznimi, ko je TB povzročena z večkratno odpornimi bacili *M. tuberculosis*, zaradi zapletov same TB ali zapletov v povezavi s samim zdravljenjem TB.

3,4 % bolnikov s TB, ki so zdravljeni hospitalno, potrebuje zdravljenje na enotah intenzivne terapije (EIT), večina zaradi odpovedi dihanja ali prizadetosti centralnega živčnega sistema (CŽS). Potrebujejo mehansko predihavanje, natančno nevrološko spremljanje in hemodinamsko podporo. Pri teh bolnikih pogosto nastanejo zapleti zaradi same TB ali dolgotrajnega bivanja v EIT. Stopnja umrljivosti med temi bolniki je visoka (od 33 do 67 %).

Ključnega pomena pri zdravljenju teh bolnikov je zgodnje prepoznavanje bolezni in preprečevanje napredovanja v težje oblike TB in zmanjševanje tveganj za zaplete.

NEVARNE PREZENTACIJE TB

1. **Prezentacije, povezane z boleznimi in zapleti pljuč:**
   a) Akutna respiratorna odpoved.
   b) ARDS (razlog za 36,3 % sprejemov bolnikov s TB v EIT).
   c) Pnevmotoraks (spontani ali ob mehanski ventilaciji).
   d) Pljučnica, povezana z ventilatorjem (10,6 %).
   e) Hemoptoa (opredeljena kot > 50 mL v eni epizodi ali > 200 mL v 24 urah).
   f) Sekundarna bakterijska pljučnica.

2. **TB CŽS**

Ta oblika TB je lahko edina manifestacija TB ali se pojavi sočasno s pljučno ali drugimi oblikami TB; najpogosteje gre za disiminirano okužbo z hematogenim širjenjem bacilov *M. tuberculosis* v možganske ovojnice in tkiva. TB CŽS sodi med najhujše oblike TB in predstavlja

1 % vseh primerov TB in 5−10 % vseh primerov zunajpljučne TB. Postavitev diagnoze TB CŽS je velik izziv zaradi prekrivanja z drugimi nevrološkimi boleznimi, tako se čas od pojava simptomov do postavitve diagnoze giblje od nekaj dni do nekaj mesecev.

Manifestacije:

a) TB meningitis: najpogostejša manifestacija; simptomi subakutnega ali kroničnega meningitisa (slabo počutje, utrujenost, anoreksija, bruhanje, glavobol in zvišana telesna temperatura).
b) Cerebralni tuberkulom: lezije so lahko dovolj velike, da se pojavijo znaki in simptomi, značilni za lezijo, ki zaseda prostor (paraliza kranialnega živca, ki najpogosteje vključuje okvare tretjega, šestega in sedmega možganskega živca, piramidni ali cerebelarni znaki).
c) Komatozno stanje zaradi povišanega intrakranialnega tlaka: vzroki so hidrocefalus, cerebralni edem, nastanek tuberkuloma, hipertermija, motnje ventilacije (hiperkapnija, hipokapnija), hiponatriemija.

3. Disiminirana oblika TB

Nastane zaradi hematogenega razsoja iz lokaliziranega vira (običajno pljučna TB) v krvni obtok in nato razsoja v druge organe. Bolniki z disiminirano TB imajo večjo verjetnost za razvoj akutne respiratorne odpovedi in ARDS. Pogostejša je pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo (npr. osebe okužene z virusom HIV).

4. Zunajpljučna TB

a) TB perikarditis in posledični perikardialni izliv: zdravljenje s PTZ in z glukokortikoidi. Pri 10 % teh bolnikov se razvije tamponada, potrebna je perikardiocenteza in drenaža.
b) Odpoved nadledvične žleze: primarno prizadeta nadledvična žleza ali v okviru hematogenega razsoja (disiminirana TB); prisotna je pri 6−10 % bolnikov s TB.

5. Septični šok in odpoved več organov

Pri TB bolnikih, sprejetih v EIT, je sepsa prisotna v 10,5 %, odpoved več organov nastopi pri 9,5 %. Pri večini TB bolnikov sta sepsa in odpoved več organov povezana s predhodno sekundarno bakterijsko okužbo. V veliki kohortni študiji (Kethireddy et al*)* so opisali le 1 % primerov septičnega šoka, povezanega s tuberkulozo, vendar visoko stopnjo umrljivosti (80 %

v primerjavi *z* 49 % pri bolnikih s šokom zaradi drugih vzrokov). Glavni razlog za visoko umrljivost je zamuda pri zdravljenju.

DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA USPEH ZDRAVLJENJA TB

1. **Rezistenca na PTZ**

   Treba je rutinsko izvajanje testiranja občutljivosti in v primeru dokazane rezistence zdraviti po priporočilih s prilagojenimi režimi. V primeru večkrat odpornih bacilov *M. tuberculosis* je treba zdraviti z novimi režimi in glede na rezultate testov občutljivosti.

2. **Oslabljena absorbcija in farmakodinamika**

   a) Hipoalbuminemija (prispeva k edemu črevesja).

   b) Drugi dejavniki, ki ovirajo enteralno absorbcijo (npr. gastropareza, ileus, profilaksa razjed ...).

3. **Odpoved ledvic**

   Spremembe ledvičnega očistka vplivajo na izločanje PTZ, zato je pri nekaterih PTZ treba prilagajati odmerke pri bolnikih s kreatininskim očistkom pod 30 ml/min/1,73 m^2.

4. **Odpoved jeter**

   Pri 3 do 13 % bolnikov s TB se pojavi hepatitis zaradi PTZ. Pogosti povzročitelji hepatotoksičnosti so pirazinamid, izoniazid in/ali rifampicin po vrstnem redu od največjega do najmanjšega tveganja. Bolniki z večjim tveganjem za hepatotoksičnost so bolniki s sočasno okužbo z virusi hepatitisa, kronično zlorabo alkohola in sočasno uporabo drugih hepatotoksičnih zdravil.

5. **Drugi škodljivi učinki zdravil**

   a) Nevrotoksični učinek **(**etambutol, izoniazid).

   b) Vpliv na tvorbo trombocitov (rifampicin).

   c) Vpliv na encimski sistem citokroma P450.

6. **IRIS /paradoksalna reakcija na zdravila**

   Po uvedbi PTZ se pojavi hitro klinično poslabšanje ali radiološko poslabšanje že obstoječih lezij ali celo razvoja novih lezij.

ZAKLJUČEK

TB je zaradi svoje pogostosti in umrljivosti svetovni javnozdravstveni problem. Kljub velikim prizadevanjem in izvajanju ukrepov za eliminacijo TB v svetu nismo dosegli načrtovanih rezultatov, predvsem zaradi večjega pojavljanja oblik z večkrat odpornimi bacili *M. tuberculosis* povzročene TB, višje incidence okuženih s HIV in neobvladljivih kriznih situacij

v svetu. Bolezen je zaradi svoje nespecifične klinične slike v zgodnji fazi pogosto spregledana, kar ima za posledico pozno diagnosticiranje in zakasnelo zdravljenje, kar lahko vodi do hujšega poteka TB in razvoja težjih oblik bolezni.

Z večjo osveščenostjo zdravstvenih delavcev, dostopnejšo diagnostiko, dostopnim zdravljenjem vsem bolnikom s TB in z doslednim izvajanjem ukrepov preprečevanja širjenja okužbe z *M. tuberculosis* se lahko pričakuje manjše tveganje za pojav nevarnih prezentacij TB.

LITERATURA

1. WHO: Global tuberculosis report 2023.
2. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT: Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care:a retrospective cohort study. BMC Infect Dis 2010, 10: 54.
3. Lin SM, Wang TY, Liu WT: Predictive factors for mortality among non-HIVinfected patients with pulmonary tuberculosis and respiratory failure. Int J Tuberc Lung Dis 2009, 13: 335−40.
4. G Hagan and N. Nathani: Clinical review: Tuberculosis on the intensive care unit. Critical Care 2013, 17: 240.
5. Zahar JR, Azoulay E, Klement E, De Lassence, Lucet JC, Regnier B, Schlemmer B, Bedos JP: Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. Intensive Care Med 2001, 27: 513−20.
6. Jacob JT, Mehta AK, Leonard MK: Acute forms of tuberculosis in adults. Am J Med 2009, 122: 12−7.
7. Erbes R, Oettel K, Raff enberg M, Mauch H, Schmidt-Ioanas, Lode H: Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. Eur Resp J 2006, 27: 1223−8.

PLJUČNICE, KI JIH POVZROČAJO ATIPIČNI POVZROČITELJI

Biljana Knežević
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Atipični povzročitelji zunajbolnišnične pljučnice (ZBP), kot so *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila* in *Coxiella burnetii,* predstavljajo pomemben del etiološkega spektra bolezni. V zadnjih letih je prišlo do ponovnega porasta okužb z *M. pneumoniae* v Evropi, kar je sovpadalo z zmanjšanjem uporabe zaščitnih ukrepov proti COVID-19. Legioneloza ostaja povezana z visoko obolevnostjo in smrtnostjo, zlasti pri hospitaliziranih in imunsko oslabljenih bolnikih. Klinična slika je pogosto neznačilna, zato je za uspešno zdravljenje ključna hitra mikrobiološka diagnostika, ki temelji na PCR, testiranju urinskih antigenov in serologiji. Empirično zdravljenje hude ZBP vključuje kombinacijo β-laktama in makrolida ali uporabo respiratornih fluorokinolonov. Ciljno zdravljenje temelji na dokazanem povzročitelju, pri čemer je zgodnja uvedba ustreznega antibiotika povezana z boljšimi izidi. Prispevek povzema aktualne smernice ter izpostavlja pomen zgodnjega prepoznavanja in zdravljenja okužb z atipičnimi povzročitelji.

Ključne besede: zunajbolnišnična pljučnica; atipični povzročitelji; *Mycoplasma pneumoniae*; legioneloza

UVOD

Zunajbolnišnična pljučnica ostaja pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti pri odraslih. Atipični povzročitelji se od klasičnih razlikujejo po klinični sliki, diagnostičnih pristopih in terapevtskih usmeritvah. Med njimi prevladujejo *M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila ter C. burnetii.* Številne študije so potrdile, da so ti povzročitelji posebej pomembni pri mlajših odraslih, in hudih okužbah, ki zahtevajo sprejem bolnika v enoto intenzivne terapije [1, 2].

ETIOLOGIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

M. pneumoniae povzroča sezonske epidemije vsakih nekaj let. Po letu 2023 so epidemiološka poročila v Evropi in ZDA zaznala izrazit porast primerov, povezan z opustitvijo protiepidemičnih ukrepov med pandemijo COVID-19. Hkrati so raziskave pokazale, da je odpornost proti makrolidom v Evropi še vedno nizka [3, 4]. *L. pneumophila* predstavlja 2–10 % vseh primerov ZBP, njen pomen narašča v povezavi z izbruhi in potovanji. Najvišjo umrljivost beležijo pri starejših, imunsko oslabljenih ter bolnikih v enoti intenzivne terapije [2, 5]. *C. burnetii* povzroča Q-vročico, ki se lahko manifestira kot pljučnica, pogosto s sočasnimi jetrnimi spremembami. Čeprav je incidenca redkejša, so izbruhi še vedno prisotni, zlasti v povezavi z živinorejo [6].

KLINIČNA SLIKA

Klinična prezentacija atipične pljučnice je pogosto blaga ali neznačilna, s postopnim začetkom simptomov. *M. pneumoniae* povzroča suh kašelj, subfebrilnost in pogoste zunajpljučne manifestacije (npr. kožne in nevrološke zaplete). *C. pneumoniae* se kaže s kroničnim kašljem in dolgotrajno subakutno potekajočo okužbo. Legioneloza pogosto poteka z visoko vročino, drisko, hiponatriemijo, jetrnimi motnjami in nevrološkimi simptomi. Q-vročica se pri večini bolnikov manifestira kot pljučnica s spremljajočim hepatitisom [2, 5, 6].

DIAGNOSTIKA

Natančna etiološka diagnostika je pri atipičnih povzročiteljih zahtevna. Test PCR iz brisa nazofarinksa omogoča hitro odkrivanje *M. pneumoniae, C. pneumoniae in L. pneumophila*. Urinski antigen za legionelo je široko dostopen, a pokriva predvsem serotip 1. Pri Q-vročici je zlati standard serologija, ki temelji na dokazovanju protiteles proti faznim antigenom [2, 6].

ZDRAVLJENJE

Empirično zdravljenje zmerno hudih oblik ZBP vključuje kombinacijo β-laktama in makrolida ali uporabo respiratornih fluorokinolonov, kar omogoča ustrezno pokritost atipičnih povzročiteljev [1]. Pri dokazani okužbi z *M. pneumoniae* ali *C. pneumoniae* sta izbira azitromicin ali doksiciklin, alternativo predstavljajo fluorokinoloni. Legioneloza zahteva zdravljenje z makrolidom, npr. azitromicinom 500 mg na dan ali respiratornim fluorokinolonom, npr. levofloksacinom 750 mg na dan za sedem do deset dni, pri hudih primerih se svetuje daljše zdravljenje, tudi deset do štirinajst dni [2, 5]. Q-vročico zdravimo z doksiciklinom 100 mg dvakrat dnevno, običajno štirinajst dni [6]. Zgodnja uvedba ustreznega antibiotika je ključna za zmanjšanje smrtnosti, zlasti pri legionelozi. Retrospektivne analize so potrdile, da zamuda pri uvedbi antibiotika, ki krije atipične povzročitelje, podaljša hospitalizacijo in poveča tveganje za neugoden izid [5].

ZAPLETI IN PROGNOZA

Legioneloza je povezana z visoko smrtnostjo, ki v intenzivni enoti presega 15 %. Najpogostejši zapleti so ARDS, akutna ledvična odpoved in septični šok [5]. *M. pneumoniae* ima večinoma blag potek, a se lahko zaplete z zunajpljučnimi manifestacijami. Q-vročica lahko pri predisponiranih vodi v kronične oblike, zlasti endokarditis [6].

ZAKLJUČEK

Atipični povzročitelji pljučnice predstavljajo pomemben klinični izziv. Neznačilna klinična slika zahteva visoko stopnjo kliničnega suma in zgodnjo uporabo molekularnih diagnostičnih metod. Uspeh zdravljenja temelji na zgodnji uvedbi ustreznega empiričnega zdravljenja, ki krije atipične povzročitelje, ciljni prilagoditvi antibiotikov ter doslednem antimikrobnem skrbništvu. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju ostaja smrtnost pri legionelozi visoka, kar poudarja pomen pravočasne obravnave in multidisciplinarnega pristopa [1, 3, 5].

LITERATURA

1. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2023; 49 (6): 615–32.

2. Viasus D, Gaia V, Manzur-Barbur C, Carratalà J. Legionnaires' Disease: Update on Diagnosis and Treatment. Infect Dis Ther. 2022; 11 (3): 973–86.
3. Gavaud A, Holub M, Asquier-Khati A, et al. Mycoplasma pneumoniae infection in adult inpatients during 2023–24 in France (MYCADO study). Lancet Infect Dis. 2025; 25 (7): 801−12.
4. Dumke R. The high-incidence period of Mycoplasma pneumoniae infections 2023/2024 in southeast Germany was associated with a low level of macrolide resistance. Infection. 2024; 52 (6): 2525−7.
5. Edouard S. et al. Large-Scale Outbreak of Mycoplasma pneumoniae, Marseille, France, 2023–2024. Emerg Infect Dis. 2024; 30 (8).
6. Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis. 2021; 21 (5):e144–e154.

ASPIRACIJSKA PLJUČNICA

Tina Jerič

Univerziteta klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Aspiracijska pljučnica je klinično pomembna entiteta, ki nastane zaradi vdihavanja kolonizirane vsebine iz orofarinksa ali želodca v spodnja dihala. Predstavlja pogost vzrok obolevnosti in smrtnosti pri starejših ter pri bolnikih z nevrološkimi motnjami, disfagijo ali oslabljenimi zaščitnimi refleksi. Zaradi prekrivanja s kemičnim pnevmonitisom in ventilatorsko pljučnico je diagnoza pogosto zahtevna. V zadnjem desetletju so bile razvite izboljšane diagnostične metode, usmerjena antibiotična terapija ter protokoli za preprečevanje mikroaspiracij.

Ključne besede: aspiracijska pljučnica, disfagija, pnevmonitis, ventilatorska pljučnica

UVOD

Aspiracijska pljučnica (AP) je definirana kot infekcijska pljučnica, ki nastane po vdihu kolonizirane orofaringealne ali gastrointestinalne vsebine v spodnja dihala. Pogostnost bolezni narašča s starostjo in prisotnostjo disfagije, nevroloških obolenj ali uporabe sedativov [1]. Ocenjuje se, da predstavlja 5–15 % vseh zunajbolnišničnih pljučnic, ter 10–30 % bolnišničnih pljučnic [2]. Klinično ločimo aspiracijsko pljučnico od kemičnega pnevmonitisa, kar je ključno za pravilno zdravljenje.

PATOFIZIOLOGIJA

Patogeneza vključuje tri glavne mehanizme: motnje požiranja (disfagija), oslabljene zaščitne reflekse ter kemično poškodbo in bakterijsko kolonizacijo [3]. Najpogostejši povzročitelji so anaerobi orofaringealne flore, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, in pri hospitaliziranih bolnikih *Pseudomonas aeruginosa* ter *Staphylococcus aureus* (MRSA).

DIAGNOSTIKA

Klinična prezentacija je pogosto nespecifična, z znaki kot so kašelj, vročina, dispneja, hipoksemija ter zmedenost pri starejših. Radiološko so infiltrati pogosti v bazalnih delih spodnjih režnjev, zlasti desno. Laboratorijski kazalci (levkocitoza, CRP, PCT) so nespecifični, a koristni pri spremljanju odziva na zdravljenje. Mikrobiološka potrditev je priporočena pri težjih primerih (izmeček, izpirek bronha, BAL). CT prsnega koša omogoča natančnejšo lokalizacijo infiltratov in razlikovanje od atelektaze [4].

ZDRAVLJENJE

Empirično zdravljenje se uvede zgodaj [5]. Zunaj bolnišnice se uporablja amoksicilin s klavulansko kislino ali ampicilin/sulbaktam ± makrolid, v bolnišnici piperacilin/tazobaktam ali cefepim ± makrolid. Pri sumu na MRSA ali *Pseudomonas* se doda vankomicin ali levofloksacin. Trajanje terapije je pet do sedem dni, pri zapletih do štrinajst dni. Pokritost anaerobov ni rutinsko potrebna [1].

Podporni ukrepi vključujejo dodatek kisika, fizioterapijo, hidracijo, zgodnjo mobilizacijo in prehransko podporo. Pri ventiliranih bolnikih je ključna drenaža subglotičnih izločkov, nadzor tlaka balončka tubusa ter čim krajša intubacija. Pri abscesu ali empiemu je indicirana drenaža ali kirurška intervencija. V primeru ponavljajočih se aspiracij je indicirana logopedska rehabilitacija in prilagoditev prehrane.

PREVENTIVA

Osnova zmanjšanja pojavnosti AP je preprečevanje aspiracij. Ključni ukrepi vključujejo dvig vzglavja ≥ 30°, ustno higieno z antiseptiki, nadzor tlaka balončka tubusa pri intubiranih bolnikih, uporabo sond s subglotično aspiracijo, zgodnjo mobilizacijo, oceno požiranja in zmanjševanje uporabe sedativov. Redna ustna higiena in pravilen položaj zmanjšata pojavnost aspiracijskih pljučnic za več kot 40 % [6, 7].

ZAKLJUČEK

Aspiracijska pljučnica ostaja pomemben, a pogosto podcenjen vzrok bolnišnične in zunajbolnišnične obolevnosti. Ključni elementi uspešnega obvladovanja vključujejo zgodnjo diagnostiko, usmerjeno antibiotično terapijo in multidisciplinarni pristop k preprečevanju aspiracij. Celostna preventiva, ki vključuje še zdravstveno nego, fizioterapijo, in logopede, ostaja najpomembnejši dejavnik za zmanjšanje incidence in smrtnosti.

LITERATURA

1. Torres A et al. Aspiration Pneumonia: Pathogenesis, Diagnosis, and Prevention. Clin Infect Dis. 2016; 63 (7): 875−81.

2. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration Pneumonia. N Engl J Med. 2017; 376 (7): 651−63.

3. Feldman C, Kollef MH. Update on Aspiration Pneumonia in the Intensive Care Unit. Chest. 2024; 165 (2): 320−32.

4. Takao M et al. CT Findings in Aspiration Pneumonia. Chest. 2024; 165 (1): 88–97.

5. British Thoracic Society (BTS). Clinical Statement on Aspiration Pneumonia. 2024.

6. Kondo K et al. Oral Care and Prevention of Aspiration Pneumonia. Medicine (Baltimore). 2020; 99 (11): e19456.

7. Sasaki S et al. Risk Factors for Aspiration Pneumonia in the Elderly. PLoS One. 2022; 17 (9): e0274321.

ZUNAJBOLNIŠNIČNA PLJUČNICA S SEPTIČNIM POTEKOM IN ZDRAVLJENJE V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE

Vladimir Dimitrić

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) je eden vodilnih vzrokov sepse in pogost razlog za zdravljenje v enoti intenzivne terapije (EIT). Kljub napredku v diagnostiki in terapiji smrtnost pri hudih oblikah ostaja visoka [1–3]. Najpogostejši povzročitelji so *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, atipični mikroorganizmi ter pri kritično bolnih *Staphylococcus aureus* (tudi MRSA) in večkratno odporni gramnegativni bacili [3]. Virusne okužbe (gripa, SARS-CoV-2) in glivične okužbe pri imunsko oslabljenih bolnikih dodatno povečujejo tveganje za neugoden potek. Za sprejem v EIT so ključne indikacije: potreba po invazivni mehanski ventilaciji, hemodinamska nestabilnost s septičnim šokom, motnje zavesti in hitro napredovanje bolezni kljub zdravljenju [1, 3]. Temelj zdravljenja predstavlja zgodnja uvedba empiričnega antibiotičnega zdravljenja, hemodinamska stabilizacija ter ustrezna ventilatorna podpora [1, 2]. Glukokortikoidi, zlasti hidrokortizon, so se v študiji CAPE-COD (2023) izkazali kot koristni pri hudih oblikah ZBP [4]. Pogosti zapleti so akutni respiratorni distresni sindrom – ARDS (angl. *acute respiratory distress syndrome*), empiem, pljučni absces in večorganska odpoved [5, 6]. Prispevek povzema aktualne smernice in raziskave (2020–2025) ter izpostavlja multidisciplinaren pristop kot ključen za izboljšanje preživetja.

Ključne besede: zunajbolnišnična pljučnica, sepsa, intenzivna terapija, hidrokortizon, antibiotiki

UVOD

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) je ena najpogostejših okužb spodnjih dihal in pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti po svetu [3]. Pri bolnikih, ki razvijejo sepso ali septični šok, se smrtnost hitro poveča, zato ostaja zdravljenje v EIT velik izziv sodobne medicine [1].

ETIOLOGIJA IN POVZROČITELJI

Najpogostejši povzročitelj ZBP je *Streptococcus pneumoniae*. Pogosti so tudi *Haemophilus influenzae* in atipični patogeni (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) [3]. V EIT je etiološki spekter širši: poleg *Staphylococcus aureus* (vključno z MRSA) so pogosti večkratno odporni gramnegativni povzročitelji (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*) [3]. Virusne okužbe (gripa, SARS-CoV-2, RSV) so lahko primarni povzročitelji pljučnice ali predispozicija za sekundarno bakterijsko okužbo [3]. Pri imunsko oslabljenih bolnikih imajo pomembno vlogo glivične okužbe (*Aspergillus spp*., *Pneumocystis jirovecii*, *Candida spp*.).

EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Smrtnost pri hudi ZBP v EIT je visoka, okoli 30 % ali več [3]. V primeru sočasne sepse in septičnega šoka se smrtnost zviša tudi do 70 % [1]. Pri ventilatorni pljučnici (VAP) je smrtnost 30–50 % [5]. Med najpomembnejše dejavnike tveganja za neugoden izid sodijo napredovala starost, prisotnost pridruženih bolezni, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen, srčno popuščanje in ledvična odpoved, predhodna kolonizacija z večkratno odpornimi bakterijami ter imunosupresivna stanja [3].

INDIKACIJE ZA SPREJEM V EIT

Bolniki z ZBP potrebujejo zdravljenje v EIT, kadar razvijejo hudo obliko bolezni [1, 3]. Indikacije za sprejem v EIT so huda, napredujoča respiratorna odpoved in potreba po mehanski ventilaciji (invazivna ventilacija, ARDS), hemodinamska nestabilnost (septični šok, potreba po vazopresorju) [1], motnje zavesti, hitro napredovanje bolezni ter sočasni zapleti.

DIAGNOSTIKA IN OCENA TEŽE BOLEZNI

Diagnostika ZBP temelji na kombinaciji kliničnih znakov, laboratorijskih parametrov in mikrobioloških preiskav. Med laboratorijskimi markerji imajo pomembno vlogo vnetni kazalci, kot so število levkocitov, C-reaktivni protein (CRP) in prokalcitonin. V intenzivni medicini je

ključna tudi identifikacija povzročitelja [3]. Ocena resnosti bolezni je nujna za odločitve o nadaljnjem zdravljenju.

ZAČETNO ZDRAVLJENJE V EIT

Začetno zdravljenje bolnikov z ZBP, ki potrebujejo sprejem v EIT, temelji na zgodnji uvedbi empiričnega protimikrobnega zdravljenja [3]. Pri bolnikih z večjim tveganjem za okužbo z meticilin-rezistentnim *Staphylococcus aureus* (MRSA) je priporočljiva dodatna antibiotična zaščita, ki jo je treba čim prej deeskalirati glede na rezultate mikrobioloških preiskav [3]. Hemodinamska podpora vključuje zgodnjo tekočinsko nadomeščanje in uporabo vazopresorjev, pri čemer je cilj vzdrževanje srednjega arterijskega tlaka (MAP) nad 65 mm Hg [1, 2].

Zdravljenje respiracijske odpovedi zahteva takojšnjo oceno po potrebi podpornih oblik ventilacije. Pri ARDS je priporočeno zgodnje proniranje, v primerih refraktarne hipoksemije pa se uporabi ECMO (angl. *extracorporeal membrane oxygenation*) [5].

Pomemben del zdravljenja predstavlja tudi adjuvantna uporaba glukokortikoidov. Študija CAPE-COD (2023) je pokazala, da hidrokortizon zmanjšuje smrtnost, potrebo po mehanski ventilaciji in vazoaktivni podpori [4]. Metaanalize potrjujejo korist predvsem pri uporabi hidrokortizona, zlasti pri mlajših bolnikih (pod 60 let). Slovenska priporočila (2024) zato podpirajo uporabo hidrokortizona pri hudi ZBP, kadar so izpolnjeni kriteriji IDSA/ATS ali prisotna huda hipoksemija. Glukokortikoidi so kontraindicirani pri gripi, invazivnih glivnih okužbah, hudi imunski oslabelosti, aktivni tuberkulozi in v nosečnosti [10].

ZAPLETI

ZBP lahko povzroči številne zaplete, ki dodatno obremenijo bolnike in povečujejo smrtnost. Med respiratornimi zapleti so najpogostejši ARDS, empiem in pljučni absces [5]. Sistemski zapleti vključujejo razvoj sepse, septičnega šoka in večorganske odpovedi [1]. Pri bolnikih, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje v EIT, se pogosto pojavljajo sekundarne okužbe, zapleti zaradi mehanske ventilacije ter poslabšanje že obstoječih kroničnih bolezni [3].

SMRTNOST IN PROGNOSTIČNI MODELI

Smrtnost hude ZBP v EIT dosega 27–30 % [7], pri septičnem šoku pa bistveno več [1]. Retrospektivne študije razvijajo neinvazivne modele za napoved izida pri sepsi zaradi pljučnice [9].

ZAKLJUČEK

Uspeh zdravljenja bolnikov s hudo ZBP temelji predvsem na zgodnji uvedbi ustreznega antibiotičnega zdravljenja, pravočasnem nadomeščanju tekočin z ustrezno uporabo vazopresorjev ter optimalni respiratorni podpori z zaščitno ventilacijo [1–5]. Pomembno vlogo ima tudi adjuvantna uporaba hidrokortizona, ki jo podpirajo tako mednarodne kot slovenske smernice [4, 10]. Redna presoja in prilagajanje zdravljenja, zlasti deeskalacija antibiotikov, ostajata ključna za preprečevanje zapletov in zmanjševanje odpornosti bakterij [3]. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju pa smrtnost pri teh bolnikih ostaja visoka, kar poudarja nujnost multidisciplinarnega pristopa ter nadaljnjih raziskav za izboljšanje izidov zdravljenja [1, 3].

LITERATURA

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med. 2021; 49 (11): e1063–e1143.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021; 47 (11): 1181–247.
3. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2023; 49 (6): 615–32.
4. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med. 2023; 388: 1907–17.
5. Grasselli G, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2023; 49 (7): 727–59.
6. Qadir N, Brozek JL, Adhikari NKJ, et al. ATS Clinical Practice Guideline: Update on Management of ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 2024; 209 (6): e52–e69.
7. Jeon K, et al. Machine learning-based prediction of in-ICU mortality in pneumonia patients. Sci Rep. 2023; 13: 11527.
8. Pan J, et al. Machine learning for mortality prediction in severe community-acquired pneumonia. Sci Rep. 2025; 15: 85951.

9. Li X, et al. Development of a noninvasive prognostic model for sepsis secondary to pneumonia in ICU patients. Front Med. 2025; 10: 1592325.
10. Lukić M, Dimitrić V, Harlander M, Jereb M, Osolnik K, Turel M, Vovko T. Priporočila za zdravljenje hude zunajbolnišnične pljučnice z glukokortikoidi. Združenje za infektologijo, Združenje pnevmologov Slovenije, Slovensko združenje za intenzivno medicino. 2024.

AKUTNE EKSACERBACIJE INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNI: KLINIČNI VIDIK

Katarina Osolnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Akutne eksacerbacije intersticijskih pljučnih bolezni (AE IPB) so akutna in za bolnike pogosto življenje ogrožajoča stanja, ki običajno zahtevajo hospitalizacijo. Prvotno so bile opisovane samo pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), ugotavlja pa se, da jih lahko pričakujemo tudi pri drugih fibrozirajočih intersticijskih pljučnih boleznih kot npr. pri fibrozirajočem kroničnem preobčutljivostnem pnevmonitisu in intersticijskih pljučnih boleznih pri sistemskih boleznih vezivnega tkiva. Za AE IPB je značilno klinično pomembno respiratorno poslabšanje z novimi bilateralnimi zgostitvami mlečnega stekla.

Ključne besede: intersticijske pljučne bolezni, akutne eksacerbacije, diagnostika, zdravljenje

UVOD

Akutne eksacerbacije intersticijskih pljučnih bolezni (AE IPB) so akutna in za bolnike pogosto življenje ogrožajoča stanja, ki običajno zahtevajo hospitalizacijo. Prvotno so bile opisovane samo pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), ugotavlja pa se, da jih lahko pričakujemo tudi pri drugih fibrozirajočih intersticijskih pljučnih boleznih kot npr. pri fibrozirajočem kroničnem preobčutljivostnem pnevmonitisu in intersticijskih pljučnih boleznih pri sistemskih boleznih vezivnega tkiva, revmatoidnem artritisu, sistemskih vaskulitisih [1, 9]. Za AE IPB je značilno klinično pomembno respiratorno poslabšanje z novimi bilateralnimi zgostitvami mlečnega stekla.

IDIOPATSKA PLJUČNA FIBROZA

IPF je napredujoča bolezen neznanega vzroka, ki povzroča brazgotinjenje pljuč. Naravni potek bolezni se med posameznimi bolniki lahko precej razlikuje, predvsem pa je zelo nepredvidljiv. IPF ima slabo prognozo in zelo omejene možnosti zdravljenja z zdravili. Težko predvidljivo napredovanje bolezni vodi v prezgodnjo invalidnost in smrt.

Za naraven potek bolezni je značilen progresiven upad pljučne funkcije, ki je vzrok za slabšanje splošnega stanja in vodi v smrt. Kako hitro bo napredovanje bolezni, ob postavitvi diagnoze ni mogoče predvidevati. Majhen delež bolnikov ima izrazito hiter upad pljučne funkcije. K temu upadu največ doprinesejo prav AE IPF.

Pravilna in zgodnja diagnoza IPF je ključna za optimalno obravnavo bolnikov z AE IPF. Predpostavlja se prej postavljena diagnoza IPF, možno pa je, da je ob AE diagnoza IPF postavljena prvič. Med diagnostične kriterije štejemo: akutno poslabšanje ali pojav dispneje, ki traja manj kot en mesec, na HRCT nov pojav bilateralnih zgostitev po tipu mlečnega stekla in/ali konsolidacij na že prej prisotne spremembe po tipu UIP (angl. *usual interstitial pneumonia*). Priporočila ne zahtevajo invazivne diagnostike – bronhoskopije za potrjevanje diagnoze AE.

Okužbe so lahko sprožilci akutnih poslabšanj, niso pa same po sebi neposreden vzrok smrti. Podatki o umrljivosti ob akutnih poslabšanjih se ne spreminjajo, smrtnost je 50 %.Verjetnost pojava akutnega poslabšanja zmanjša zdravljenje s protifibrotično terapijo.

SISTEMSKE BOLEZNI VEZIVA

Pri bolnikih s sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi (SBV) je intersticijska pljučna prizadetost najpomembnejši vzrok obolevnosti in umrljivosti. V posamičnih primerih AE IPB, ki jih označuje nenadno poslabšanje, je to povezano z visoko umrljivostjo in kratkim enoletnim

preživetjem. Diagnostika se ne razlikuje bistveno od diagnostike AE ostalih IPB: osnova je klinični sum na AE, poslabšanje simptomov in identifikacija potencialnih sprožilcev; vse to mora biti podprto z ustrezno radiološko sliko (HRCT) in izključitvijo drugih možnih vzrokov podobne klinične slike (pljučni embolizmi, srčno popuščanje, okužbe, z zdravili povezani preobčutljivostni pnevmonitisi).

Terapevtsko ukrepanje je enako kot pri AE IPF, vključno s predpisom visokih odmerkov sistemskih glukokortikoidov in širokospektralnih antibiotikov.

O zdravljenju AE IPB pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih kontroliranih in randomiziranih študij ni na razpolago [1, 8].

PLJUČNI TUMORJI IN AE IPB

Pljučni rak je pomembna komorbidnost pri bolnikih z IPF in tudi drugih, predvsem s kajenjem povezanih IPB, ki še dodatno neugodno vpliva na preživetje. Najpogostejša IPB pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč je IPF, za katero je znana slaba prognoza preživetja in hiter upad pljučne funkcije.

Bolniki z IPB, predvsem tisti z diagnozo IPF, imajo krajšo pričakovano preživetje tudi na račun rizika AE. Kirurška resekcija je lahko sprožilec za AE IPB.

Prav tako so lahko sprožilci za AE IPB medikamentozna zdravljenja (kemo- in imunoterapije) ter obsevanja. Priporoča se, da se bolnike z IPB obravnava v multidisciplinarnem timu, predvsem zaradi ocene tveganja določenega zdravljenja in kasneje skrbnega monitoringa zaradi zgodnje prepoznave z zdravljenjem raka povezanih zapletov, med njimi tudi AE IPB [2].

ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje AE IPB ni dokazanega učinkovitega zdravljenja. Glede na različne možne vzroke AE so tudi priporočila za zdravljenje, ki temeljijo bolj na poročilih o bolnikih v majhnih serijah in upoštevajo izrazito slabo prognozo, temu primerna.

Velika večina bolnikov je zdravljenih z visokimi odmerki sistemskih glukokortikoidov, ni pa jasnih navodil za trajanje zdravljenja, niti za odmerek. Podatki v literaturi poudarjajo pomen individualiziranega pristopa k zdravljenju AE IPB, opozarjajo pa na previdnost glede izdelave definitivnih priporočil. Visoki odmerki sistemskega glukokortikoida se zdijo učinkovitejši pri AE IPB, ki niso IPF, vendar podatki niso prepričljivi. Potrebne so nadaljnje raziskave z randomiziranimi in kontroliranimi študijami za optimizacijo strategije zdravljenja AE [3]. Po drugih podatkih ni bilo razlike med uspešnostjo zdravljenja AE IPF in AE drugih IPB z visokimi odmerki sistemskih glukokortikoidov [4].

Glede na to, da je klinična slika pri vseh bolnikih v začetku precej podobna akutni okužbi spodnjih dihal, praktično vsi bolniki prejmejo empirično izbran antibiotik.

Nedvomno je pri vseh bolnikih zelo pomembno podporno zdravljenje: kisik, mehanska ventilacija z nizkimi dihalnimi volumni, neinvazivna ventilacija ali zdravljenje s kisikom prek visoko pretočne nosne kanile; večinoma pri bolnikih, ki so kandidati za transplantacijo pljuč in to predstavlja premostitev do posega.

Treba se je zavedati, da je pri bolnikih z AE v veliki večini primerov prepozno za urejanje vseh potrebnih postopkov za transplantacijo pljuč. Priporočila so jasna, da je bolnike, ki so kandidati za transplantacijo pljuč, treba predstaviti prej, še v stabilni fazi bolezni [5].

V primeru AE IPB je pri bolnikih tudi s strani specialistov intenzivne terapije nujno poznavanje patofiziologije in reverzibilnih vzrokov AE, diagnostičnih postopkov in zdravljenj, ki so priporočena, vključno s tistimi, ki se uporabljajo še v fazi preizkušanj. Še pomembneje pa je, da je intenzivist usposobljen za presojo in odločitve, kdo od bolnikov je primeren za mehansko ventilacijo na način, ki bo povzročil najmanjše ventilatorne poškodbe, in kdo od bolnikov ni kandidat za mehansko ventilacijo in tudi posledično ne za transplantacijo pljuč. Taki bolniki potrebujejo vso paliativno podporo [6].

PREVENTIVNI UKREPI

Preventivni ukrepi so učinkovitejši od zdravljenja. Ker so okužbe možen sprožilec AE, je preventiva pred respiratornimi okužbami na prvem mestu: cepljenje proti gripi in pnevmokoku; umivanje in razkuževanje rok; izogibanje stikov z bolnimi ljudmi.

Upoštevanje farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov za gastroezofagealni refluks je priporočeno po individualni presoji, ker razpolagamo s podatki, da je lahko zdravljenje z antacidi povezano z več AE, predvsem na račun več okužb respiratornega trakta pri bolnikih v napredovali fazi IPB.

Umaknitev umazanemu okolju in onesnaženemu zraku, vključno z opustitvijo kajenja, je zaradi možnosti povzročanja AE priporočena vsem bolnikom.

Pri fibrotično spremenjenih in nepodajnih pljučih je vedno visoko tveganje ventilatorne poškodbe. Tveganje pri neinvazivni ventilaciji je manjše, še ugodnejša je ventilacija z visoko pretočno nosno kanilo pri bolnikih z akutno hipoksemično respiratorno odpovedjo.

Za bolnike z IPF so vsi nenujni kirurški posegi v splošni anesteziji odsvetovani, saj je z vsakim raztezanjem pljučnega tkiva ob mehanski ventilaciji velika verjetnost, da se sproščajo rastni faktorji, ki vodijo v dodatno fibrozacijo tkiva. Znano je, da je akutno poslabšanje do takrat neprepoznane IPF, glavni vzrok umrljivosti v prvem mesecu po resekciji pljuč zaradi pljučnih

tumorjev [7]. To je pomembno vedeti, kadar v resektatih pljuč opazimo znake fibroze po tipu UIP, saj je pri teh bolnikih potrebno postaviti diagnozo IPB, jih skrbno spremljati in v kolikor gre za IPF ali progresivno pljučno fibrozo znane etiologije, začeti zdraviti.

ZAKLJUČEK

Kljub neredkim pojavom AE IPB (tako AE IPF kot tudi AE IPB kot celote) ni zanesljivih randomiziranih kliničnih študij glede terapevtskih ukrepov. Potrebujemo prospektivne klinične študije in randomizirane študije zdravljenja z zdravili in različnih ventilatornih strategij za napredek na tem področju, z namenom izboljšanja še vedno skrajno neugodne prognoze za bolnike. Pravilna in zgodnja diagnoza IPB je ključna za optimalno obravnavo bolnikov. Bolniki z IPB, ki utrpijo AE, imajo zelo slabo prognozo, še v času hospitalizacije zaradi AE je umrljivost med 55 in 80 %. S poznavanjem bolezni, zgodnjo diagnostiko same IPB in njene AE, zdravljenjem s protifibrotično terapijo in izogibanjem možnim sprožilcem AE se lahko nadejamo izboljšanja prognoze. Dolgoročno imajo bolniki, ki preživijo AE, večjo umrljivost.

LITERATURA

1. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2022 Feb; 18 (2): 85−96.
2. Frank AJ, Dagogo-Jack I, Dobre IA, Tait S, Schumacher L, Fintelmann FJ, Fingerman LM, Keane FK, Montesi SB. Management of Lung Cancer in the Patient with Interstitial Lung Disease. Oncologist. 2023 Jan 18; 28 (1): 12−22. doi: 10.1093/oncolo/oyac226. Erratum in: Oncologist. 2023 May 8; 28 (5): e314. doi: 10.1093/oncolo/oyad018. PMID: 36426803; PMCID: PMC9847545.
3. Srivali N, De Giacomi F, Moua T, Ryu JH. Corticosteroid therapy for treating acute exacerbation of interstitial lung diseases: a systematic review. Thorax. 2025 Feb 17; 80 (3): 140−9.
4. Koshy K, Barnes H, Farrand E, Glaspole I. Steroid therapy in acute exacerbation of fibrotic interstitial lung disease. Respirology. 2024 Sep; 29 (9): 795−802.
5. Kondoh Y, Cottin V, Brown KK. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev 2017; 26: 170050.

6. Charokopos A, Moua T, Ryu JH, Smischney NJ. Acute exacerbation of interstitial lung disease in the intensive care unit. World J Crit Care Med. 2022 Jan 9; 11 (1): 22−32.
7. Sato T, et al.: A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients: J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147; 1604−11.
8. Luppi F, Manfredi A, Faverio P, Franco G, Salvarani C, Bendstrup E, Sebastiani M. Treatment of acute exacerbation in interstitial lung disease secondary to autoimmune rheumatic diseases: More questions than answers. Autoimmun Rev. 2024 Dec; 23 (12): 103668.
9. Egashira R, Raghu G. Acute exacerbation of fibrotic interstitial lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis: time to intervene. Eur Respir J. 2023 May 5; 61 (5): 2300459.

AKUTNE EKSACERBACIJE INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNI: RADIOLOŠKI VIDIK

Igor Požek

Oddelek za radiologijo, Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Akutna eksacerbacija fibroznih intersticijskih pljučnih bolezni (AE IPB) je nenadno, klinično pomembno poslabšanje dihanja (ki traja manj kot en mesec) z novimi bilateralnimi zgostitvami mlečnega stekla in/ali konsolidacijami, ki se razvijejo na podlagi že prisotne fibroze (npr. običajna intersticijska pljučnica – UIP, nespecifična intersticijska pljučnica − NSIP ali druge), pri čemer poslabšanja ne pojasnijo srčno popuščanje ali preobremenitev s tekočino. Radiolog je ključen za hitro potrditev AE IPB na HRCT, za izključitev alternativ (pljučna embolija, pnevmotoraks, infekcija, difuzna alveolarna krvavitev (DAH), edem) in za usmeritev obravnave (intenzivna podpora, zgodnja transplantacijska ocena). HRCT vzorci AE (periferni, multifokalni, difuzni) korelirajo s patologijo: difuzni vzorec pogosto odraža difuzno alveolarno poškodbo (DAD) in slabšo prognozo; pomemben delež organizirajoče pljučnice (OP) napoveduje boljšo odzivnost na glukokortikoide. Tehnično brezhiben protokol HRCT slikanja v vdihu je temelj zanesljive interpretacije, ki ga ob kliničnem sumu na pljučno embolijo lahko dopolnimo s CT pljučnih arterij (CTPA).

Ključne besede: akutna eksacerbacija; IPB; IPF; HRCT; zgostitve mlečnega stekla; konsolidacije; DAD; OP; pljučna embolija

DEFINICIJA

Akutna eksacerbacija fibroznih intersticijskih pljučnih bolezni (AE IPB) je nenadno, klinično pomembno poslabšanje dihanja v manj kot enem mesecu, kjer HRCT pokaže nove bilateralne zgostitve mlečnega stekla in/ali konsolidacije, ki se razvijejo na podlagi že prisotne fibroze (npr. UIP, NSIP). Obenem alternativni vzroki, kot so srčno popuščanje, preobremenitev s tekočino, pljučna embolija, infekcija/aspiracija, difuzna alveolarna krvavitev ali *air-leak* sindromi (pnevmotoraks, pnevmomediastinum) ne pojasnijo nastanka AE IPB. [1−5] Klasificiramo jo kot idiopatsko (brez prepoznanega sprožilca) ali sproženo (npr. okužba, aspiracija, operativni poseg, zdravilo) [1].

AE IPB se pojavljajo tako pri idiopatski pljučni fibrozi (IPF) kot tudi pri ne-IPF oblikah IPB. Pogostejše so pri IPF (incidenca do 14,2 % letno) kot pri ne-IPF IPB (do 6,3 %). Pogostejše so v napredovali fazi bolezni, pri višji starosti (pacienti z ne-IPF IPB so običajno mlajši) in pri UIP tipu fibroze.

AKUTNE RESPIRATORNE KOMPLIKACIJE PRI BOLNIKIH Z IPB

Bolniki z IPB imajo poleg AE IPB povečano tveganje za več »klasičnih« akutnih zapletov. Fibrotične IPB imajo približno dvakrat večje tveganje za nastanek venskih trombembolizmov, zato pljučno embolijo (PE) aktivno iščemo. Pnevmotoraks in pnevmomedastinum sta pri IPF pogostejša kot v splošni populaciji, v realnih kohortah so pri akutni dispneji našli ekstraalveolarni zrak pri okoli 11,5 %. Pnevmotoraks pri IPF se pogosto ponavlja in ima slabšo prognozo. Številne ne-IPF IPB (npr. IPB pri sistemskih boleznih veziva) se zdravijo z imunosupresivi, kar pomeni povečano tveganje za oportunistične infekcije (npr. *Pneumocystis*, CMV, aspergiloza). Klinično in radiološko se lahko prekrivajo z AE IPB. Podobno težko ali včasih nemogoče je ločiti pnevmonitis zaradi zdravil in AE IPB. Pomaga nam lahko čas od začetka jemanja zdravila, saj se večina pnevmonitisov pojavi nekaj tednov ali mesecev po uvedbi zdravljenja. Srčno popuščanje je pogost vzrok akutne dispneje pri IPB, ki ga lahko zdravimo in ga je nujno razlikovati od simptomov AE IPB [2].

Radiolog mora zato na HRCT (in/ali CTPA) hkrati iskati znake eksacerbacije in alternativne vzroke poslabšanja. Posebna previdnost je potrebna pri interpretaciji CTPA, saj intravenski kontrast lahko ustvari navidezne difuzne zgostitve mlečnega stekla in posnema AE IPB. Ob kliničnem sumu na PE je zato priporočljivo pred CTA poslikati prsni koš brez kontrasta (HRCT). Zgostitve mlečnega stekla na CT so lahko tudi posledica respiratornih artefaktov ali slikanja ob slabem vdihu, zaradi manjšega volumna pljuč in povečane perfuzije posteriornih in

bazalnih delov, kar mora radiolog ločiti od pravih infiltratov. V nejasnih primerih se svetuje dodatno slikanje na trebuhu ali slikanje s hitrimi protokoli v kavdokranialni smeri [1−4].
Zgostitve mlečnega stekla v pljučih so nespecifične spremembe, ki jih lahko vidimo tudi pri pljučnem edemu, krvavitvi, okužbi, pnevmonitisu ali zaradi vdihovanja cigaretnega dima. Lahko so tudi posledica fine mikroskopske fibroze. Pri ločevanju nam pomagajo klinična slika in anamneza, hitrost nastanka sprememb v pljučih v kombinaciji s pridruženimi vzorci sprememb na pljučih (npr. zadebeljena interlobularna septa pri intersticijskem edemu) in v prsnem košu (npr. povečano srce, plevralni izliv) ter primerjava s predhodnimi CT in rentgenskimi posnetki [2−4].

RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI AE IPB

Spekter histoloških sprememb se giblje od organizirajoče pljučnice (OP), preko akutne fibrinozne in organizirajoče pljučnice (AFOP) do najpogostejše in najtežje potekajoče difuzne alveolarne okvare (DAD). Glede na razporeditev novo nastalih zgostitev v pljučih ločimo tri vzorce: periferni, multifokalni in difuzni. OP se običajno kaže z multifokalnimi okroglimi peribronhovaskularnimi ali subplevralnimi konsolidacijami. Pogost je vzorec obrnjenega haloja. OP pri sistemskih boleznih veziva ima večkrat difuzno razporeditev. Multifokalni vzorec lahko predstavlja zgodnjo fazo bolezni in lahko napreduje v difuzno obliko, ki je običajno povezana s histološko DAD in ima najslabšo napoved. V subakutni/rekonvalescentni fazi DAD se ob zgostitvah mlečnega stekla in konsolidacijah razvijejo mrežaste zgostitve in trakcijske bronhiektazije (v enem do štirih tednih). Radiološke spremembe pri AFOP se prekrivajo z OP in DAD [1, 3].
HRCT lahko pomaga pri oceni relativnega obsega OP glede na celotni obseg prizadetosti pljuč in s tem odziv na glukokortikoidno zdravljenje [1].
Obseg preeksistentnih fibroznih sprememb je povezan s kliničnim izhodom, večji je obseg fibroze, večje je tveganje smrtnosti ob AE [1].

ZAKLJUČEK

AE IPB so urgentni, prognostično neugodni dogodki, pri katerih je HRCT temelj diagnostičnega procesa. Vloga radiologa je, da na HRCT loči prave zgostitve od pogostih artefaktov, izključi alternativne vzroke akutne dispneje in kvantificira obseg ter oceni vzorec akutne prizadetosti (periferni, multifokalni, difuzni), ki ima neposredno napovedno vrednost.

LITERATURA

1. CD Kershawc, K Batraa , JR Torrealbab et al, Characteristics and evaluation of acute exacerbations in chronic interstitial lung diseases. Respir Med. 2021 July; 183: 106400.

2. S. Watson, G. Dixon, A. Savill et al. Complications of fibrotic interstitial lung disease for the general radiologist. Clinical Radiology 79 (2024) 323e329.

3. M Kolb, B Bondue, A Pesci et al. Acute exacerbations of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev 2018; 27: 180071.

4. S Hobbs, JH Chung, J Leb et al. Practical Imaging Interpretation in Patients Suspected of Having Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Official Recommendations from the Radiology Working Group of the Pulmonary Fibrosis Foundation. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2021; 3(1): e200279.

5. C Arevalo, DJ. Nagel. Acute Exacerbations of Interstitial Lung Disease: Evolving Perspectives on Diagnosis and Management. DOI:10.70322/fibrosis.2024.10008

6. F Luppi, A Manfredi, P Faverio et al. Treatment of acute exacerbation in interstitial lung disease secondary to autoimmune rheumatic diseases: More questions than answers. Autoimmunity reviews 23 (2024).

AKUTNA EKSACERBACIJA INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNI: PRIKAZ PRIMERA

Maja Gašperšič, Katarina Osolnik
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Akutna eksacerbacija intersticijskih pljučnih bolezni (AE IPB) je opredeljena kot akutno, običajno manj kot 30 dni trajajoče, klinično pomembno respiratorno poslabšanje, za katero so značilna nova področja mlečnega stekla in/ali konsolidacije na CT ob že prisotnem vzorcu IPB. Ločimo idiopatske in sprožene oblike, med sprožilce pa sodijo predvsem okužbe, aspiracija in toksičnost zdravil. V nadaljevanju predstavljamo primer bolnika z družinsko obremenitvijo, pri katerem je prišlo do AE IPB.

PRIKAZ PRIMERA

Predstavljamo 59-letnega gospoda, dolgoletnega kadilca (80 *pack-years*), po poklicu gradbenika, zadnja leta zaposlenega na pisarniškem delovnem mestu. V osebni anamnezi so bili navedeni hiperlipidemija, benigna hiperplazija prostate in izrazita družinska obremenjenost – dva sorojenca sta umrla zaradi idiopatske pljučne fibroze (IPF) v starosti okoli 50 let. Redne terapije ni prejemal.

Prvi simptomi so se pojavili že pred 16 leti. Na takratnem HRCT so bile vidne diskretne spremembe v subplevralnih delih pljuč in v področju malih dihalnih poti. Bronhoskopija je pokazala spremembe, združljive s histiocitozo Langerhansovih celic, zato je bilo svetovano prenehanje kajenja. Pljučna funkcija je bila tedaj zmerno zmanjšana (VC 4520 mL – 77 %, FEV1 3440 mL – 73 %, DLCO 82 %). Bolnik se nato na redne kontrole ni več vračal.

Ob ponovnem pregledu po 16 letih je pljučna funkcija pokazala napredovale restriktivne motnje ventilacije (VC 2510 mL – 50 %, FEV1 1950 mL – 51 %, DLCO 37 %). Na HRCT je bilo opisano: fibrozirajoča intersticijska bolezen po tipu fibrozirajoče NSIP (angl. *nonspecific interstitial pneumonia*), zadebeljene stene bronhov, možnost pljučne arterijske hipertenzije. Precipitini za najpogostejše povzročitelje preobčutljivostnega pnevmonitisa so bili negativni, od markerjev za sistemske bolezni veziva je bila pozitivna ANA v titru 1:160 (grudasta, lisasta 1), ostalo negativno. Opravljena je bila bronhoskopija, histološki vzorec je bil

nereprezentativen, v BAL-u je bil prisoten eozinofilni in makrofagni alveolitis. Ultrazvok srca je pokazal mejno zvišan tlak v desnem srcu.

Glede na dedno obremenitev, izrazito zmanjšano pljučno funkcijo in že prisotno pljučno hipertenzijo je intersticijski konzilij presodil, da invazivnejši diagnostični postopki niso primerni. Bolnik je bil napoten k genetiku, uvedeno pa je bila protifibrotično zdravljenje z nintedanibom. Po petih dneh zdravljenja sta se pojavila driska in bruhanje, zato je bilo zdravljenje prekinjeno.

Dva tedna po prekinitvi zdravljenja je prišlo do izrazitega poslabšanja z naraščajočo dispnejo. V urgentnem centru so bile ugotovljene povišane vrednosti vnetnih parametrov, s CT pljučnih arterij je bila izključena pljučna embolija, opisana pa dilatacija pljučnih arterij, povečane mediastinalne in hilusne bezgavke ter področja mlečnega stekla z mrežastimi zgostitvami.

Bolnik je bil zaradi hude respiratorne odpovedi premeščen v Enoto intenzivne terapije. Uvedeni so bili metilprednizolon, empirično antibiotično zdravljenje (amoksicilin s klavulansko kislino in azitromicin) ter kisik prek visokopretočne nosne kanile (HFOT). Kmalu je prišlo do poglobitve respiratorne odpovedi, zato je bil intubiran in mehansko ventiliran, ob tem je potreboval tudi vazoaktivno podporo. Zaradi povišane telesne temperature in porasta vnetnih kazalcev se je antibiotično zdravljenje postopoma stopnjevalo (piperacilin s tazobaktamom, nato vankomicin, nazadnje imipenem/cilastatin). Ob izolaciji *Aspergillusa* je bil uveden antimikotik. Kljub ukinitvi inhalacijskega anestetika in dodatku antimikotika je visoka temperatura vztrajala, razvila se je ledvična odpoved.

Konzultirana je bila transplantacijska enota, vendar bolnik ni bil kandidat za transplantacijo pljuč zaradi aktivnega kajenja. Po 17 dneh zdravljenja je prišlo do asistolije, ob nereverzibilnem poteku bolezni reanimacija ni bila izvedena.

ZAKLJUČEK

Akutne eksacerbacije intersticijskih pljučnih bolezni so povezane z izjemno visoko smrtnostjo (20–50 %). Primer poudarja pomen zgodnje diagnoze, rednih kontrol, opuščanja kajenja ter pravočasnega razmisleka o vključitvi bolnikov na seznam za transplantacijo pljuč.

PULMOLOGIJA NEKOČ IN DANES

Matjaž Fležar
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Medicina se v svojih specialnostih vse bolj usmerja v preučevanje mehanizmov bolezni in s tem tudi terapevtskih pristopov, ki so usmerjeni k patofiziološkemu mehanizmu neke bolezni in ne celotnega spektra bolezni kot take. Največji razvoj takega pristopa k zdravljenju vidimo v torakalni onkologiji, kjer se vsako leto pojavi največ novih tarčnih zdravil, ki zahtevajo natančno molekularno fenotipizacijo, da se ustrezna tarča lahko napade. Po drugi strani pa smo priča zelo pogostim neželenim učinkom teh zdravil, ki zahtevajo široko internistično znanje za njihovo obvladovanje.

Metilprednizolon počasi postaja zdravilo, ki ga uporabljamo le še za bolezni, ki jih ne znamo »zares« zdraviti – torej tiste, kjer »tarče« samega mehanizma bolezni ne poznamo oziroma ne poznamo tarčnega zdravila. Minili so časi "*one size fits all*" zdravil, čaka nas nesluten razvoj personaliziranega zdravljenja, ki bo pri posameznem bolniku upošteval tudi osebi lastno farmakodinamiko zdravila in s tem odmerjanje ter učinke. Če se vrnemo k metilprednizolonu: akutno poslabšanje astme, KOPB, hitro napredujoča intersticijska prizadetost pri sarkoidozi, nekaterih intersticijskih pljučnicah, akutni alveolitisi, vaskulitisi, potem pa se seznam že končuje.

Najbolj prebojno diagnostično metodo bližnje preteklosti predstavlja pljučna kriobiopsija, ki omogoča tako citohistološko kot tudi molekularno diagnostiko. S krioterapijo se lahko uspešno odstrani tudi periferni pljučni nodul. Pridobljene genetske okvare v pulmologiji so postale pomembnejše od prirojenih, medicinska genetika bo še pridobila pomen v prihodnosti, ko bo gensko zdravljenje bolj dostopno. Natančnejša endoskopska vzorčenja pri raku pljuč izboljšujejo natančnost "*staginga*" bolezni, molekularna spremenljivost raka pljuč pa je že pokazala potrebo po večkratnem vzorčenju istega tumorja med/po zdravljenju.

Spreminja se tudi naše učenje in odločanje. Umetna inteligenca (AI; angl. *artificial intelligence*) že ponuja zelo zanesljivo slikovno analizo v rentgenologiji, sposobna nam je pomagati pri oblikovanju delovne diagnoze in načrtovati zdravljenje. Ogromne količine podatkov sekvencioniranja genoma posameznega bolnika s pomočjo AI veliko hitreje analiziramo. Znajdemo pa se v dilemi, ali naj AI kar verjamemo ali mogoče vseeno preverimo na način, kot

smo ga bili vajeni do zdaj, kaj je res in kaj ne. Nujno bo, da se bomo naučili varno uporabljati to orodje in ga razumeti drugače kot naši bolniki, ki ga brez težav lahko tudi sami uporabljajo. Širi se nabor bolezni, ki jih moramo obravnavati multidisciplinarno. Zdravnik, farmacevt, molekularni biolog, patolog, genetik, nutricionist, zdravstvena nega in vzgoja, vsi skupaj sestavijo mozaik obravnave bolnika, ki se ne vrti več samo okrog njegove diagnoze, pač pa okrog organizma vsakega bolnika posebej kot takega. Že dolgo vemo, da izhodi zdravljenja pri bolniku niso odvisni samo od uspešnosti zdravljenja njegove osnovne bolezni, pač pa še od vrste drugih dejavnikov, ki so pomembni bolj bolniku kot pa nam (PRO; angl. *patient reported outcomes*). MDT – multidisciplinarni timi so postali vsakdanji način delovanja terciarne pulmologije.

Pomembnejše novosti v pulmologiji v zadnjem letu

1. V zdravljenju kroničnega kašlja je *camlipixant* (zdravilo, ki deluje na periferne sluznične receptorje kašlja) testirano v fazi 2b in kaže dobro učinkovitost pri določenih tipih kroničnega kašlja (pljučni, gastrointestinalni, nevrološki).
2. V definiciji in pri zdravljenju ARDS (angl. *acute respiratory distress syndrome*)se uvajajo indikacije za visokopretočni kisik (HFOT; angl. *high flow oxygen therapy*), ki to metodo promovira predvsem v "*low setting*" okoljih, kjer hospitalne intenzivne enote niso na voljo. SpO2/FiO2, ki je pod 315 (če je le možno, naj bo SpO2 izmerjena s PAAK), in ustrezna RTG slika že kaže na ARDS in potrebo po HFOT in/ali mehanski ventilaciji.
3. NIV pri akutnem poslabšanju KOPB dosega boljše rezultate pri t. i. visoko intenzitetnem načinu, pri katerem prilagajamo IPAP navzgor (do 20−30 cm H_2O), da dosežemo 10−15 mL volumna/kg telesne teže pri vdihu. Manj je potreb po intubaciji.
4. Pri intenzivnem zdravljenju hude pljučnice domačega okolja so nujno indicirani glukokortikoidi, v novih smernicah so dorečeni natančni odmerki in trajanje zdravljenja.
5. Razlog za dispnejo po prebolelem COVID-19 je lahko tudi pareza oziroma slabost prepone.
6. Roflumilast in dupilumab imata v svojem mehanizmu delovanja tudi zmanjšano nastajanje sluzi v pljučih. Glede na ta mehanizem delovanja je pričakovati ugoden učinek zdravil pri astmi z bronhiektazijami, KOPB s produktivnih izmečkom in bronhiektazijah.
7. Katero koli protivnetno zdravljenje astme uporabimo pri bolniku s T2 tipom astmatskega vnetja, je priporočljivo ambulantno spremljati vrednosti FeNO in eozinofilcev v krvi. Postavljene so meje, povezane s pogostejšimi poslabšanji astme glede na ta dva biomarkerja, neodvisno od ostalih parametrov astme (npr. pljučno funkcijo).

8. Bolniki, ki jemljejo redno inhalacijske glukokortikoide pri astmi, imajo boljši nadzor nad boleznijo, če ga vzamejo sredi dneva kot pa zjutraj.
9. Metformin naj bo vedno sestavni del zdravljenja bolnika s sladkorno boleznijo in astmo, saj za 30 % zmanjša število poslabšanj astme.
10. T2 vnetje pri astmi v otroštvu nima istih mehanizmov kot v odrasli dobi in tudi učinek biološkega zdravljenja ni enak.
11. Biološko zdravljenje astme pri pravilno izbranih bolnikih v približno 30 % pripelje do remisije bolezni (definirane kot dvanajst mesečno stanje brez poslabšanja, oralnih kortikosteroidov, normalno pljučno funkcijo).
12. *Remodelling* pri astmi (nereverzibilna obstrukcija) je najbolj povezan s številom astmatskih bronhokonstrikcij (bolj kot z nadzorom astmatskega vnetja).
13. Pri diagnozi KOPB se poleg spirometrične obstrukcije lahko uporabi tudi CT kriterije za to bolezen.
14. Patološki proces v organizmu pri sarkoidozi se začne že desetletje pred pojavom klinične bolezni.
15. V terapiji idiopatske pljučne fibroze se klinično testira nerandomilast kot dodatek pirfenidonu ali nintedanibu.
16. LDH in pH malignega plevralnega izliva odločata o drenaži.
17. UZ vodena punkcija plevralne mase je enako zanesljiva kot CT vodena punkcija.
18. Zdravljenje PAH je glede na težo bolezni stopenjsko – z dodajanjem zdravil, ki pokrivajo različne metabolne poti vaskularnega endotelija. Postavljeni so kriteriji resnosti PAH, ki ne temeljijo le na hemodinamskih meritvah.
19. Pri hudem KOPB ima PDE5i ugoden učinek na preživetje.
20. Več kot 60 % primerov tuberkuloze pljuč je subkliničnih. Detekcija fragmentov DNA bacila *M. tuberculosis* v blatu ima 81 % senzitivnost in 97 % specifičnost za prisotnost bacila v telesu.
21. V registracijskem postopku so tri nova zdravila za MDR-TB.

ALERGOLOGIJA VČERAJ, DANES IN JUTRI (TER KJE JE MESTO KLINIKE GOLNIK)

Mitja Košnik
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Pomen besede alergija se je v dobrih stotih letih spreminjal od sinonima za imunost, anafilakse, klinične slike, imunske preobčutljivosti, preobčutljivosti na splošno. Na Kliniki Golnik se je alergologija začela razvijati zaradi astme. Pri alergičnih bolnikih z astmo je prišlo v poštev izogibanje alergenu in imunoterapija. Kasneje smo se priključili ustanovam, ki so na področju alergije tudi prispevale novosti, npr. prenašanje COX−2 inhibitorjev pri bolnikih z aspirinsko intoleranco, imunoterapija alergičnih za sršenov strup, klinična uporaba testa aktivacije bazofilcev, diagnostika klonskih bolezni mastocitov. Zaradi vse večjega števila bolnikov z alergijskimi boleznimi, širjenja spektra alergenov in vključevanja diferencialno diagnostičnih možnosti so izzivi alergologije v zagotavljanju dovolj velikega števila strokovnjakov s tega področja, povezovanje v multidisciplinarne time, ne samo medicinskih področij, ampak tudi laboratorijske medicine, psihologije, zdravstvene nege in dietetike. Alergologiji se dodajajo tudi vsebine klinične imunologije, torej drugih motenj imunskega sistema, npr. imunskih pomanjkljivosti in avtovnetnih bolezni. Spreminjajo se tudi cilji obravnave in načini spremljanja bolnikov z alergijskimi boleznimi. *Patient-reported outcome measures* (PROMs) so orodja, s katerimi merimo zadovoljstvo bolnikov z vodenjem njihove bolezni. Na voljo so že nosljive naprave za merjenje aktivnosti bolezni. Mobilne aplikacije omogočajo vodenje dnevnikov simptomov in pošiljanje opomnikov za zdravila. Poseben izziv pa predstavlja uporaba orodij umetne inteligence.

Ključne besede: alergija, inovacije, epidemiologija, preprečevanje, imunoterapija, kakovost življenja

KAJ JE BESEDA ALERGIJA POMENILA VČERAJ, KAJ POMENI DANES IN KAKO KAŽE ZA JUTRI

Besedo »alergija« je prvi uporabil Von Pirquet, ko je opazoval kužne bolezni in videl, da prva okužba pri osebi poteka drugače kot ponovne okužbe z istim povzročiteljem. V knjigi Teorija infekcijskih bolezni (1903) je napisal: Osnovni znaki bolezni, ki jih povzročajo okužbe, niso le posledica delovanja mikroorganizmov in njihovih toksinov, temveč tudi odziva organizma (protiteles) nanje. Izpostavljenost organizma določeni snovi povzroči tvorbo protiteles, ki spremenijo specifično reaktivnost posameznika na to snov (iz grščine *allos* = drugo, različno; *ergia* = delovanje). Ta sprememba je lahko zaščitna (imunost) ali škodljiva in povzroči simptome ter znake bolezni (v smislu preobčutljivosti). Tako sta imunska zaščita in škodljiva preobčutljivost predstavljali dva pola istega fiziološkega procesa – odziva imunskega sistema, poimenovanega »alergija«. Številni imunologi so v prvih desetletjih 20. stoletja izraza »alergija« in »imunski odziv« uporabljali kot sinonima.

Od konca 1910-ih se je izraz »alergija« pogosto pojavljal v naslovih strokovnih knjig in revij kot poimenovanje za škodljive imunske odzive – »temna stran imunosti«. Beseda »alergija« se je pogosto uporabljala tudi kot sopomenka za anafilaksijo.

V tridesetih letih so postali pozorni, da se simptomi, kot sta rinitis in urtikarija, pojavljali tako pri bolnikih s pozitivnim kožnim testom kot pri tistih z negativnim testom. Izraz »alergija« se je začel uporabljal predvsem kot opis klinične slike. Beseda je sčasoma prešla v splošno rabo, kjer so jo ljudje uporabljali za opis kakršnih koli navidezno škodljivih reakcij, pa tudi za izražanje antipatije. Alergija je postala »modna beseda«.

Leta 1963 sta Gell in Coombs mehanizme, ki povzročijo vnetje ob stiku z alergenom, razvrstila v tipe I–IV glede na tip efektorskih celic. Odkritje IgE leta 1967 je pritegnilo pozornost predvsem na tip I imunskih reakcij. Zaradi tega se je pojem »alergija« začel vse pogosteje uporabljati izključno za IgE-posredovane bolezni. Pepys je leta 1975 za IgE-posredovane reakcije je uvedel pojem »atopična alergija«. Kallos je leta 1980 predstavil koncept »psevdoalergije«: neposredno sproščanje histamina z različnimi dejavniki (npr. dekstran, kodein) lahko povzroči akutno sistemsko reakcijo.

Leta 2001 sta stališče o opredelitvi pojma alergija objavili Evropska akademija za alergologijo in klinično imunologijo (EAACI) in leta 2004 Svetovna alergološka organizacija (WAO): Preobčutljivost je objektivno ponovljiv pojav simptomov ali znakov, ki nastanejo ob izpostavitvi določenemu dražljaju v odmerku, ki ga zdravi ljudje prenašajo. Če imunološkega mehanizma ni mogoče dokazati, govorimo o nealergijski preobčutljivosti. Če je vpleten imunološki mehanizem, govorimo o alergijski preobčutljivosti. Skladno s tem je »alergija«

opredeljena kot preobčutljivostna reakcija, ki jo sprožijo specifični imunološki mehanizmi – tako protitelesno kot celično posredovane reakcije sodijo pod pojem alergije.

Leta 2018 je skupina uglednih alergologov zapisala, da alergologi vse pogosteje obravnavamo stanja, ki po današnji terminologiji niso zares »alergijska«. Pojavljajo se pod različnimi imeni: idiosinkrazija, psevdoalergija, alergiji podobne reakcije, intolerance ipd. V ambulanti smo alergologi dejansko »preobčutljvostologi«. Zato predlagajo, da se izraz »preobčutljivost« nadomesti z izrazom »alergija«, ki bi bil definiran kot: »Pojav objektivno ponovljivih simptomov ali znakov ob izpostavitvi določenemu dražljaju v odmerku, ki ga zdravi posamezniki prenašajo.« Temu je sladila nova klasifikacija mehanizmov alergije, ki jo je predstavila EAACI leta 2023 [1]. Ta klasifikacija poleg efektorskih mehanizmov upošteva tudi mehanizme, ki aktivirajo dendritične antigen predstavitvene celice. Alergijske bolezni in preobčutljivostne reakcije so razdelili v posredovane s protitelesi (I–III), celično posredovane (IVa–c), bolezni zaradi okvare epitelijske pregrade (V) − pomembni so alarmini, ki jih sproščajo epitelne celice, bolezni zaradi presnovne imunske disregulacije (VI), tu je ključen vpliv mikrobioma in tkivno pogojenim neposrednim celičnim in vnetnim odzivom na kemijske snovi (VII); to so mehanizmi, ki so se do sedaj imenovali »psevdoalergija«.

ALERGOLOGIJA NA KLINIKI GOLNIK

Na Kliniki Golnik se je alergologija začela razvijati zaradi astme. V sedemdesetih letih se je za astmo uporabljalo zgolj bronhodilatatorje, glukokortikoide pa le v obliki sistemskega zdravljenja ob poslabšanjih. Ugotovitev alergije pri bolniku z astmo je takrat pomenila rešitev, bolnik je bolezen lažje nadzoroval, če se je izogibal alergenu. Na voljo je bila tudi specifična imunoterapija. To je bilo obdobje, ko se je začela standardizacija alergenskih izvlečkov. Uvajali so se varnostni protokoli pri imunoterapiji, kajti zaradi uporabe nepreverjenih alergenskih izvlečkov, vključevanja v imunoterapijo bolnikov z neurejeno astmo, izvajanja izven zdravstvenih ustanov brez opazovanja pol ure po injekciji, so bili pogosti tudi smrtni zapleti. Leta 1978 je bila objavljena tudi prva in edina dvojno slepa študija imunoterapije s strupi žuželk, področja, kjer je Klinika Golnik v 90. letih začela prevzemati vlogo enega vodilnih svetovnih centrov [2].

DOSEŽKI KLINIKE GOLNIK, KI SO SPREMENILI KLINIČNO PRAKSO V ALERGOLOGIJI

Prvi smo objavili, da večina bolnikov z aspirinsko intoleranco prenaša zaviralce ciklooksigenaze COX-2 (70 čistih citatov) [3]. Spremenili smo pogled na t. i. histaminsko intoleranco. Pokazali smo, da težave bolnikov niso posledica zmanjšane koncentracije diaminooksigenaze, temveč da je koncentracija diaminooksidaze posledica bolezni prebavil (69 čistih citatov) [4].

Pokazali smo, da so v našem okolju alergijske reakcije po piku sršenov posledica senzibilizacije s predhodnimi piki os in da je zato za imunoterapijo teh bolnikov treba uporabljati osji strup (27 čistih citatov) [5]. Umestili smo test aktivacije bazofilcev (BAT) v klinično prakso. Pokazali smo, da je pri tem testu pomembneje meriti občutljivost bazofilcev, to je najnižjo koncentracijo alergena, pri kateri se bazofilci aktivirajo, kot pa maksimalno sposobnost aktivacije bazofilcev, to je delež aktiviranih bazofilcev pri veliki koncentraciji alergena (49 čistih citatov) [6]. Pokazali smo, da je pri diagnostiki alergije za strup kožekrilcev BAT občutljivejši in specifičnejši od ostalih testov za dokaz senzibilizacije (83 čistih citatov) [7]. Hkrati pa smo ovrgli tezo, da z uporabo rekombinantnih alergenov lahko zanesljivo ugotovimo, kateri alergen je primeren za imunoterapijo pri bolnikih, ki imajo prisotne sIgE tako proti strupu ose kot proti strupu čebele [8]. Pokazali smo na neprimeren pristop k iskanju bolnikov s sistemsko mastocitozo. Veljalo je namreč, da se diagnostika te bolezni z biopsijo kostnega mozga izpelje pri osebah s povišano bazalno koncentracijo triptaze v krvi. Mi pa smo z uporabo zelo občutljive PCR ugotovili prisotnost aktivirajoče različice cKIT v krvi številnih bolnikov s težkimi anafilaksijami po piku žuželk in normalno koncentracijo triptaze v krvi (33 čistih citatov v treh letih) [9]). Dejansko ima velika večina bolnikov z mastocitozo normalno koncentracijo triptaze, povišan bazalni nivo je največkrat posledica dedne hiper-alfa-triptazemije [10].

Sodelovali smo v mednarodni raziskavi, ki je ovrgla zakoreninjeno prepričanje, da zdravljenje z zaviralci beta adrenergičnih receptorjev ali zaviralcev angiotenzinove konvertaze večata težo anafilaksije in pogostost zapletov pri uvajanju imunoterapije pri bolnikih alergičnih za strup žuželk [11]. Vodimo veliko mednarodno skupino raziskovalcev, ki preučuje od hlada odvisno urtikarijo [12]

DEJAVNOST ALERGOLOGIJE SE ŠIRI

Veča se število bolnikov s preobčutljivostnimi boleznimi. Razlogov za to je več. Zahodni način življenja in uporaba antibiotikov v zgodnjem otroštvu [13−15], zaradi česar je v zgodnjem otroštvu pomanjkanje stika z imunomodulatornimi mikroorganizmi. Čistila po eni strani lahko

preko sterilnejšega okolja vplivajo na mikrobiom, po drugi strani pa okvarjajo epitelno funkcijo in spodbudijo alarmine, ali pa povzročijo iritativno astmo [16]. Boljši bivalni pogoji za ljudi so tudi boljši pogoji za rast pršic. Zaradi izpušnih plinov cvetni prah postaja bolj alergogen. Zaradi klimatskih spremembe se podaljša doba izpostavljenosti cvetnemu prahu. Konec koncev je tudi večja ozaveščenost ljudi, ki pridejo na diagnostiko zaradi vse blažjih alergijskih težav.

Širi se spekter preobčutljivostnih bolezni. Zaradi globalizacije in tehnoloških sprememb moramo biti pozorni na alergene, ki jih včasih v našem okolju ni bilo, na primer eksotični oreški [17], sadje, kanabis [18], kolofonija, akrilati ali epoksidne smole v kontinuiranih merilcih glukoze [19], igle za lepotne posege [20].

Anafilaksije pri starejših težje potekajo [21].

Dostopnost do učinkovite diagnostike in zdravljenja, kar pa mora izvajati alergolog, npr. diagnostika z rekombinatnimi komponentnimi alergeni, celičnimi in-vitro testi, genetskim opredeljevanjem bolnikov, provokacijskimi testi, zdravljenje s specifično imunoterapijo in s tarčnimi zdravili.

Prihajajo nove indikacije za imunoterapijo, npr preobčutljivost za hrano [22, 23]. Neredko je potrebno izvajati desenzibilizacijo pri preobčutljivosti za zdravila (onkološko zdravljenje, biološka zdravila) [24].

Nova raziskovalna orodja

Vrsto let je razvoj alergologije slonel na merjenju specifičnih protiteles, limfocitov, mediatorjev in citokinov. Zdaj se uveljavljajo »omic« tehnologije in preučevanje genoma. [25]. Tarčna zdravila, ki selektivno zavirajo posamezne citokine ali signalne poti, so tudi raziskovalno orodje, ki nam pomaga razvozlati mehanizme alergijskih bolezni [26].

Personalizirana medicina, ki temelji na biomarkerjih

V zdravljenje alergijskih bolezni se uvajajo zelo specifična tarčna zdravila, ki so učinkovita le pri izbranih bolnikih. Zato se išče biomarkerje, ki vnaprej napovedo, kateri bolnik se bo, oziroma se ne bo, odzval na neko zdravilo. Pri kronični urtikariji nizka vrednost cIgE, bazopenija in eozinopenija napovedujejo slab učinek omalizumaba, vendar boljši učinek ciklosporina [27, 28]. Biomarkerji tudi napovedujejo tveganja za zaplete pri imunoterapiji in napovedujejo njeno učinkovitost [29, 30]. Iščejo se tudi biomarkerji, ki bi napovedali verjetnost alergijske reakcije pri osebi, ki ima prisotna specifična protitelesa IgE proti določenemu alergenu [31−33].

Upoštevanje bolnikovega vidika obravnave alergijske bolezni

Patient-reported outcome measures (PROMs) so orodja, s katerimi merimo zadovoljstvo bolnikov z vodenjem njihove bolezni. Zdravniki po navadi pri oceni uspešnosti zdravljenja uporabljamo laboratorijske rezultate (npr. meritve dušikovega oksida v izdihanem zraku), meritve funkcionalnih sposobnosti bolnika (npr. pljučno funkcijo) ali pa težo oziroma pogostost simptomov (npr. vprašalnika ACT pri astmi ali UAS7 pri urtikariji). Bolniki pa imajo drugačna pričakovanja, predvsem želijo dobro kakovost življenja, opolnomočenje pri nadzoru nad boleznijo in čim manj obremenjujoče zdravljenje. Izboljšanje kakovosti življenja smo pokazali med zdravljenjem preobčutljivosti za strupe žuželk z imunoterapijo [34]. Pri kronični urtikariji je za bolnike pomembno, da z zdravili dosežemo popoln nadzor nad boleznijo [35]. Zdravljenje bolnikov vpliva tudi na kakovost življenja njihovih svojcev [36].

Za opolnomočenje bolnikov za nadzor nad boleznijo je ključna zdravstvena vzgoja, npr. znanje uporabe samoinjektorjev adrenalina [37, 38]. K učinkovitejšemu vodenju bolezni pomagajo tudi mobilne tehnologije, s katerimi bolnik spremlja stabilnost svoje bolezni ter telemedicina [39].

Preprečevanje alergijski bolezni

Koncept preventive alergijskih bolezni se je spremenil. Včasih je veljalo, da naj se otroci v zgodnjem otroštvu izogibajo uživanju alergogene hrane, zdaj so pa raziskave pokazale, da zgodnje uvajanje te hrane spodbuja imunsko toleranco [40].

Kam gremo?

Zaradi vse večjega števila bolnikov z alergijskimi boleznimi, širjenja spektra alergenov in vključevanja diferencialno diagnostičnih možnosti so izzivi alergologije v zagotavljanju dovolj velikega števila strokovnjakov s tega področja. Večino bolnikov s klasičnimi alergijskimi boleznimi (npr. alergijski rinitis, akutna urtikarija) bodo morali obravnavati zdravniki družinske medicine in organsko usmerjeni specialisti (npr. dermatologi, pnevmologi, gastroenterologi). Že več kot 20 let za njihovo izobraževanje skrbimo v podiplomski »Alergošoli«. Leta 2014 je alergologija postala tudi del temeljnega predmeta na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Od leta 2019 je Alergologija in klinična imunologija tudi temeljna medicinska specializacija.

Alergologija je izrazito interdisciplinarna veda in kliče k povezovanju v multidisciplinarne time ne samo medicinskih področij, ampak tudi laboratorijske medicine, psihologije, zdravstvene nege in dietetike. Usmerjeni specialisti alergologije se čedalje bolj usmerjamo k obravnavi sistemskih preobčutljivostnih bolezni, iskanju mastocitnih motenj, neugodnih reakcij po

zdravilih, odznačevanju bolnikov z lažno diagnozo preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. V diagnostiki se uporabljajo testi komponentne diagnostike, genetski testi, provokacijski testi in-vitro, ki jih je treba znati vrednotiti. Vse pogostejša je uporaba provokacijskih testov, npr. z zdravili, hrano, pikom žuželk ter desenzibilizacija z zdravili, kar je za alergologe zamudno. V zdravljenje se uvajajo nova tarčna zdravila in potrebno je znati najti prave bolnike za ta zdravila. Razvija se imunoterapija ne samo alergijskih bolezni dihal in preobčutljivosti za strup žuželk, ampak tudi za hrano. Alergologiji se dodajajo tudi vsebine klinične imunologije, torej drugih motenj imunskega sistema, npr. imunskih pomanjkljivosti in avtovnetnih bolezni.

Spreminja se tudi spremljanje bolnikov z alergijskimi boleznimi. Na voljo so že nosljive naprave za merjenje aktivnosti bolezni, poleg že poznanih PEF metrov je možno meriti npr. izpostavljenost alergenom. **Mobilne aplikacije** omogočajo vodenje dnevnikov simptomov in pošiljanje opomnikov za zdravila [41]. Poseben izziv pa predstavlja uporaba orodij umetne inteligence [42].

LITERATURA

1. M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Bilò MB, Akdis CA et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. Allergy. 2023 Nov; 78 (11): 2851−74. doi: 10.1111/all.15889. Epub 2023 Oct 10. Erratum in: Allergy. 2024 Jan;79 (1): 269−73.
2. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. N Engl J Med. 1978 Jul 27; 299 (4): 157−61.
3. Košnik M, Music E, Fležar M, et al. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. Allergy. 1998 Dec; 53 (12): 1231−3.
4. Mušič E, Adamič K, Košnik M, et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. Wien Klin Wochenschr. 2013 May; 125 (9−10): 239−43.
5. Košnik M, Korošec P, Šilar M, et al. Wasp venom is appropriate for immunotherapy of patients with allergic reaction to the European hornet sting. Croat Med J. 2002 Feb; 43 (1): 25−7.
6. Košnik M, Šilar M, Korošec P, et al. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. Allergy. 2005 Nov; 60 (11): 1401−6.

7. Korošec P, Eržen R, Košnik M, et al. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. Clin Exp Allergy. 2009 Nov; 39 (11): 1730−7.
8. Šelb J, Bidovec Stojković U, Kopač P, Zidarn M, Košnik M, Korošec P. Limited ability of recombinant Hymenoptera venom allergens to resolve IgE double sensitization. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Nov−Dec; 6 (6): 2118−20.
9. Šelb J, Rijavec M, Korošec P, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. J Allergy Clin Immunol. 2021 Aug; 148 (2): 621−6.e7.
10. Korošec P, Sturm GJ, Lyons JJ, et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary α-tryptasemia in patients who need Hymenoptera venom immunotherapy. Allergy. 2024 Sep; 79 (9): 2458−69.
11. Sturm GJ, Frelih N, Košnik M, et al. β-blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. Allergy. 2021 Jul; 76 (7): 2166−76.
12. Bizjak M, Košnik M, Dinevski D, et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study. Allergy. 2022 Jul; 77 (7): 2185−99.
13. Hoskinson C, Dai DLY, Del Bel KL, et al. Delayed gut microbiota maturation in the first year of life is a hallmark of pediatric allergic disease. Nat Commun. 2023 Aug 29; 14 (1): 4785.
14. Stein MM, von Mutius E, Sperling AI, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. N Engl J Med. 2016 Aug 4; 375 (5): 411−21.
15. Beier MA, Setoguchi S, Gerhard TR, et al. Early childhood antibiotics and chronic pediatric conditions: a retrospective cohort study. J Infect Dis. 2025 Apr 16: jiaf191.
16. Parks J, McCandless L, Dharma C, et al. Association of use of cleaning products with respiratory health in a Canadian birth cohort. CMAJ. 2020 Feb 18; 192 (7): E154−E161.
17. Höfer V, Dölle-Bierke S, Worm M, et al. A Growing Concern for Cashew and an Unexpected Risk From Almonds: Data From the Anaphylaxis Registry. Allergy. 2025 Jun 13.
18. Skypala IJ, Jeimy S, Ebo DG, et al. Cannabis-related allergies: An international overview and consensus recommendations. Allergy. 2022 Jul; 77 (7): 2038−52.
19. Sexton F, O' Mahony J, Sumera S, et al. Culprit allergens in diabetes technology-associated allergic contact dermatitis: investigation remains challenging. Br J Dermatol. 2025 Jun 26: ljaf245.

20. Seatamanoch N, Ruxrungtham P, Brownell N, Loplumlert S. Gold Allergy Associated With Persistent Reactions Post Fractional Radiofrequency Microneedling Treatment. Contact Dermatitis. 2025 Aug 6.
21. Kamphuis JBJ, Loste A, Worrall WPM, et. al. Aging Increases the Severity of Anaphylaxis Through Changes in Mast Cell Numbers and Histamine Sensitivity. Allergy. 2025 Jul 14.
22. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. N Engl J Med. 2018 Nov 22; 379 (21): 1991−2001.
23. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. N Engl J Med. 2024 Mar 7; 390 (10): 889−99.
24. Kopač P, Koren A, Jošt M. Unsuccessful Desensitization to Paclitaxel in a Patient With High Basophil Sensitivity. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Jun 22; 31 (3): 263−5.
25. Demšar Luzar A, Korošec P, Košnik M, et al. Blood Transcriptomics Identifies Multiple Gene Expression Pathways Associated with the Clinical Efficacy of Hymenoptera Venom Immunotherapy. Int J Mol Sci. 2024 Mar 20; 25 (6): 3499.
26. Alvarado-Vazquez PA, Kopač P, Škrgat S, et al. Targeting of the IL-5 pathway in severe asthma reduces mast cell progenitors. J Allergy Clin Immunol. 2025 Apr; 155 (4): 1310−20.
27. Rijavec M, Košnik M, Bizjak M, et al. A very low number of circulating basophils is predictive of a poor response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2021 Apr; 76 (4): 1254−7.
28. Ridge K, Ahmad R, Moran B, et al. Towards Personalised Therapy in Chronic Spontaneous Urticaria: Advancing From Endotype to Clinical Response. Clin Exp Allergy. 2025 Jul 2.
29. Erzen R, Kopač P, Košnik M et al. Clinical, serological and basophil response to a wasp sting in patients with European hornet sting anaphylaxis. Clin Exp Allergy. 2021 Dec; 51 (12): 1641−4.
30. Kopač P, Custovic A, Košnik M, et al. Biomarkers of the Severity of Honeybee Sting Reactions and the Severity and Threshold of Systemic Adverse Events During Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Aug; 9 (8): 3157−63.e5.
31. Zidarn M, Šilar M, Vrtala S, et al. Clinical and immunological differences between asymptomatic HDM-sensitized and HDM-allergic rhinitis patients. Clin Exp Allergy. 2019 Jun; 49 (6): 808−18.
32. Kopač P, Koren A, Ocvirk J, et al. Basophil Activation Test Predicts Cetuximab Anaphylaxis Severity in Alpha-Gal IgE-Positive Patients. Diagnostics (Basel). 2024 Jul 1; 14 (13): 1403.

33. Bartha I, Boyd H, Santos AF, et al. The Basophil Activation Test Is the Most Accurate Test in Predicting Allergic Reactions to Baked and Fresh Cow's Milk During Oral Food Challenges. Allergy. 2025 Aug 13.
34. Močnik T, Šelb J, Peršolja M, Košnik M. Cross-sectional and longitudinal validation of the Slovene version of the health-related quality of life questionnaire in patients with Hymenoptera venom allergy (HRQLH-S). BMC Psychol. 2025 Apr 23; 13 (1): 424.
35. Kolkhir P, Bizjak M, Košnik M, et al. The Benefit of Complete Response to Treatment in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria-CURE Results. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Feb; 11 (2): 610−20.e5.
36. Baaske A, Golding MA, Protudjer JLP, et al. Preschool Oral Immunotherapy Is Associated With Improved Parental Food Allergy-Specific Anxiety and Quality of Life: A Real-World Observational Study. Clin Exp Allergy. 2025 Jul 4.
37. Kadivec S, Košnik M. The Ability to Use Epinephrine Autoinjector in Patients Who Receive Prescription Immediately after Anaphylaxis. Int Arch Allergy Immunol. 2021; 182 (7): 625−30.
38. Bizjak M, Košnik M, Dinevski D, et al. Adrenaline autoinjector is underprescribed in typical cold urticaria patients. Allergy. 2022 Jul; 77 (7): 2224−9.
39. Lee EY, Ang YS, Leow SY, Koh MJA. Mobile Inpatient Care at Home: A Pilot Programme for Paediatric Patients with Atopic Dermatitis in Singapore. Br J Dermatol. 2025 Jun 24: ljaf246.
40. Du Toit G, Roberts G, Lack G, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015 Feb 26; 372 (9): 803−13.
41. Cvenkel K, Bizjak M, Šelb J, Košnik M. Remission of chronic urticaria in patients treated with omalizumab. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2024 Jun; 33 (2): 59−61.
42. Tan LD, Nguyen N, Lopez E, et al. Artificial Intelligence in the Management of Asthma: A Review of a New Frontier in Patient Care. J Asthma Allergy. 2025; 18: 1179−91.

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

Urška Janžič
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Zdravljenje bolnikov z rakom pljuč postaja vse bolj kompleksno in multidisciplinarno, saj je razvoj diagnostike in zdravljenja v zadnjem desetletju pravzaprav revolucionaren. Standard zdravljenja že leta predstavljajo tako tarčna zdravila kot tudi zaviralci imunskih nadzornih točk pri bolnikih z metastatsko boleznijo, zdaj pa te oblike sistemskega zdravljenja prihajajo tudi v zgodnejše stadije bolezni. S tem se bistveno podaljšuje preživetje bolnikov z rakom pljuč, ne smemo pa zanemariti celotnega diapazona neželenih učinkov, ki jih moramo predvsem prepoznati, ustrezno nasloviti in nato pravilno zdraviti. Le tako lahko dosežemo poln potencial, ki ga nudijo nove terapevtske možnosti.

Ključne besede: drobnocelični rak pljuč, nedrobnocelični rak pljuč, molekularne alteracije, tarčna terapija, zaviralci imunskih nadzornih točk

UVOD

Pljučni rak še vedno ostaja vodilni vzrok umrljivosti med vsemi solidnimi raki, tako v Sloveniji, kot širše. Do leta 2040 se pričakuje še dodatno povečanje incidence za približno 20 %, predvsem na račun starajočega prebivalstva. [1] Ker je kar polovica bolnikov diagnosticirana v napredovalem, metastatskem stadiju bolezni, je pomembno izboljšati pristope k zgodnji diagnostiki in tudi zagotoviti čimbolj optimalno zdravljenje bolnikov. [2]

V zadnjem desetletju so se izboljšale predvsem metode molekularne diagnostike z odkritjem novih molekularnih tarč pri nedrobnoceličnem raku pljuč in z njimi povezanih farmakoloških intervencij, neznanski napredek pa je prineslo tudi izboljšanje preživetja bolnikov, zdravljenih z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT), kjer je lahko bolezen v remisiji in pod nadzorom še dolgo po tem, ko bolniki zdravljenja sploh več ne prejemajo. Ni torej presenečenje, da se je zdravljenje z ZINT preselilo tudi v zgodnejše stadije bolezni, saj se ob uspešni kontroli v tem stadiju tudi kasneje bolezen ne ponovi ali metastazira. Velik razmah je doživel tudi razvoj t. i. ADC (angl. *antibody – drug conjugates*), kjer je toksično zdravilo vezano na poseben veznik in se sprosti šele ob vstopu v tumorsko celico. Učinkovitost teh zdravil še ni popolnoma na ravni, ki jo pričakujemo, razen če je tarča na celici zelo dobro definirana in se ne pojavlja tudi na normalnih celicah organizma. Nenazadnje se napredek kaže tudi v zdravljenju drobnoceličnega raka pljuč, kjer se pojavljajo nove možnosti zdravljenja, predvsem v kasnejših linijah, in kjer smo prav tako končno presegli mejo preživetja teh bolnikov v napredovalem stadiju na vsaj eno leto [3–5].

Nove možnosti zdravljenja pa s seboj seveda prinašajo tudi nove izzive predvsem v smislu obvladovanja neželenih učinkov, ki so lahko velika težava in breme za celoten onkološki tim, bolnika in svojce. V spodnjem pregledu se bomo sprehodili skozi najbolj odmevne rezultate zdravljenja pljučnega raka, ki so bili predstavljeni v zadnjem letu.

DROBNOCELIČNI RAK PLJUČ (DRP)

Velika večina bolnikov z DRP je diagnosticiranih v napredovalih stadijih bolezni, ko ozdravitev ni možna, in so na mestu le ukrepi, ki podaljšujejo življenje in zmanjšujejo breme bolezni ter posledično simptome. V zadnjih letih se je v zdravljenju metastatskih bolnikov uveljavila kombinacija zdravljenja s kemoimunoterapijo – torej kemoterapijo v kombinaciji z ZINT. Ta prinaša sicer statistično pomembno podaljšanje življenja, ki pa znaša le okoli enega leta. [5] Zato je bila zelo dobrodošla študija faze 3 DeLLphi s tarlatamabom po progresu na prvo linijo standardnega zdravljenja, ki je pokazala pozitivne rezultate tudi pri tej predhodno zdravljeni populaciji. Celokupno preživetje se je v primerjavi s kemoterapijo podaljšalo iz 8,3 na 13,6

mesecev (HR 0,60; P < 0,001). Neželeni učinki zdravljenja so bili sicer številčno nižji (54 % proti 80 %), vendar zelo specifični in so večkrat terjali hospitalizacijo v enotah intenzivne terapije – sindrom sproščanja citokinov, sindrom nevrotoksičnosti povezan z imunskimi efektorskimi celicami (t. i. ICANS). [6]

Druga pomembna novost pa je povezana z zdravljenjem omejene oblike DRP, kjer imajo bolniki, ki so zaključili standardno kemo-radioterapijo, pomembno korist od nadaljevanja zdravljenja z ZINT durvalumab v primerjavi s placebom, v kolikor ni prišlo do progresa bolezni. Celokupno preživetje se je podaljšalo iz 33,4 na 55,9 mesecev (HR 0,73, P = 0,01), medtem ko niso beležili bistveno več neželenih učinkov (24 % proti 24 %), prav tako je bila hujša stopnja pnevmonitisa zabeležena pri približno 3 % bolnikov iz vsake roke. [7]

NEDROBNOCELIČNI RAK PLJUČ (NDRP)

Lokalno omejen NDRP

Zdravljenje omejene oblike NDRP v zadnjih letih doživlja izjemen preporod z uporabo kombinacije kemo-imunoterapije z ZINT v pred- ali pooperativnem zdravljenju. Že zgodaj se je izkazalo, da so stopnje kompletnega patološkega odgovora (t. i. pCR – angl. *pathological complete response*) bistveno višje kot pri uporabi samo kemoterapije, in sicer med 25 in 30 %, kasneje so učinkovitost potrdile še študije, ki so pokazale dobrobit v preživetju brez ponovitve bolezni in celo v celokupnem preživetju. Pomembno je poudariti, da so za zdravljenje s perioperativno kemo-imunoterapijo primerni le bolniki, ki na tumorskih celicah nimajo prisotnih mutacij EGFR ali translokacij ALK, kar pomeni, da mora biti molekularna diagnostika v celoti izvedena že pred operativnim zdravljenjem. [4]

Najpomembnejše študije in rezultati so zbrani v Tabeli 1. Podrobneje bomo omenili dve, ki imata na voljo tudi že podatke o izboljšanjem celokupnem preživetju, in sicer študija CheckMate 816, ki uporablja samo neoadjuvantni pristop z nivolumabom in kemoterapijo v treh ciklih, čemur sledi operacija. Izkazalo se je, da je petletno preživetje izboljšano za 10 % (iz 55 % na 65 %, HR 0,72; P = 0,048), še boljši rezultat pa je bil dosežen pri bolnikih, ki so imeli po neoadjuvantni kemo-imunoterapiji patološki kompletni odgovor, in sicer je tam znašalo petletno celokupno preživetje kar 95 %. [8] Druga pomembna raziskava, imenovana Keynote 671, v protokolu zdravljenja predvideva štiri cikle neoadjuvantne kemo-imunoterapije, čemur sledi operacija in nato ZINT pembrolizumab še do skupno enega leta zdravljenja. Tudi tukaj se je izkazalo, da je izboljšano triletno celokupno preživetje, in sicer iz 64 % na 71 % (HR 0,72, P = 0,0052). [9]

Tabela 5: Najpomembnejše študije za zdravljenje zgodnjega NDRP. Neo – neoadjuvantno; Adj – adjuvatno; KT – kemoterapija; op – operacija; pCR – patološki kompletni odgovor; EFS – *event free survival*; DFS – *disease free survival*; OS – *overall survival*; NU – neželeni učinki vs. – proti.

ŠTUDIJA	ČAS GLEDE NA OP.	PRIMERJALNI ROKI	pCR	EFS/DFS	OS	NU G3/4
ChekMate 816	Neoadj.	Nivolumab + KT 3 x vs. KT 3 x	24 % vs 2 %	31,6 m vs. 20,8 m **(HR 0.63)** 24 m EFS: 64 % vs 45 % **(HR 0,65)**	5-letno preživetje: 65 % vs. 55 % HR 0,72	34 % vs. 37 %
AEGEAN	Neo + Adj	Durvalumab + KT 4x → op. → Durvalumab 12x vs. KT → op.	17 % vs 4 %	12 m EFS: 73 % vs 64,5 %	ND	32 % vs. 32 %
CheckMate 77T	Neo + Adj	Nivolumab + KT 4x → op. → Nivo do 1 leta vs. KT 4 x → op.	25 % vs 5 %	18 m EFS: 70 % vs 50 % **HR 0,58**	ND	32 % vs 25 %
Keynote 671	Neo + Adj	Pembrolizumab + KT 4 x → op. → pembrolizumab do 1 leta vs. KT 4 x → op.	18 % vs 4 %	24 m EFS: 62 % vs 41 % **HR 0,58**	36 m OS: 71 % vs 64 % **HR 0,72**	45 % vs 38 %
NEOTORCH	Neo + Adj	Toriplimab + KT 3x → op → toriplimab + KT (1x) + Toriplimab 13 x vs. KT 3 x → op → KT 1 x	25 % vs 1 %	24 m EFS: 65 % vs 39 % **HR 0,40**	NR vs. 30,4 m (HR 0,62)	63 % vs 54 %
IMpower 010	Adj.	Op. → KT 4 x → Atezolizumab 1 leto vs. Placebo 1 leto	–	mDFS: 42 m vs 35 m **(HR 0,79)** PDL1 > 50 % (HR 0,43)	HR 0,95 (PDL1 <50 %) HR 0,43 (PDL1 >50 %)	22 % vs 12 %
PEARLS (KN 091)	Adj.	Op → (KT 4x) → Pembrolizumab 1 leto vs. Placebo 1 leto	–	mDFS: 58,7 m vs 35 m **(HR 0,73)** 18 m DFS: 74 % vs 63 %	ND	34 % vs 26 %

V kolikor imajo bolniki z zgodnjim NDRP na tumorskih celicah prisotne mutacije EGFR (t. j. delecije 19 ali mutacijo L858R), so pooperativno primerni za zdravljenje z EGFR inhibitorjem osimertinibom (če so predhodno prejeli štiri cikle KT na bazi platine ali ne). Pozitivni rezultati študije ADAURA namreč potrjujejo dobrobit adjuvantnega osimertiniba v trajanju treh let, saj se je petletno preživetje v primerjavi s placebom izboljšalo iz 73 % na 85 % (HR 0,49, P < 0,001). Prav tako po petih letih več kot 70 % bolnikov, ki so prejemali osimertinib, še nima progresa bolezni in ni pričelo z zdravljenjem z naslednjo linijo sistemskega zdravljenja, medtem ko je bil srednji čas v primerjalni roki do naslednje linije zdravljenja ali smrti 35 mesecev (HR

0,28). [10] Podobno se je v študiji LAURA izkazalo, da imajo bolniki z mutacijami EGFR, z lokalno napredovalo boleznijo, ki so zdravljeni s kombinacijo kemo-radioterapije, nato pa še z osimertinibom do progresa bolezni, bistveno korist v preživetju brez napredovanja bolezni in celokupnem preživetju. Preživetje brez napredovanja bolezni se je signifikantno podaljšalo iz 5,6 na 39,1 meseca (HR 0,16; P < 0,001), delež bolnikov po dvanajstih mesecih, ki niso imeli progresa, je znašal 74 % v roki z osimertinibom in 22 % v roki s placebom, celokupno preživetje po treh letih pa je znašalo 84 % proti 74 %. [11] Trenutno poteka še študija NEOADAURA, v kateri bolniki z mutacijami EGFR prejemajo osimertinib (z ali brez KT) predoperativno. Tudi tam se kaže dobra stopnja odgovora na zdravljenje (MPR – angl. *major pathological response*) v približno 25 %, medtem ko dokaj nezreli podatki kažejo dvanajst mesečno preživetje brez ponovitve bolezni v 93–95 % v rokah z osimertinibom in 83 % v roki s KT. [12]
Druga pomembna študija v pooperativnem obdobju s tarčnimi zdravili je ALINA, ki je pokazala dobrobit zdravljenja z alektinibom v trajanju dveh let proti štirim ciklom kemoterapije po operativni odstranitvi ALK pozitivnih NDRP. Odstotek bolnikov, ki so bili živi in brez napredovanja bolezni po dveh letih, je bil 94 % v roki z alektinibom in 63 % v roki s KT (HR 0,24; P < 0,001). Kar je še pomembneje, pa je alektinib ponovno dokazal izvrstno intrakranialno učinkovitost, saj je preživetje brez pojava možganskih zasevkov znašalo 98 % proti 86 % (HR 0,22). [13]

Metastatski NDRP z molekularnimi alteracijami

V zadnjih letih smo priča izjemnemu napredku v zdravljenju raka pljuč, ki ima na površini ali v notranjosti celic določene molekularne alteracije (mutacije, translokacije, fuzije itd.), ki vodijo rast, razvoj in metastaziranje tumorskih celic. Vse to ne bi bilo mogoče brez razmaha molekularne diagnostike, ki je tlakovala pot tem odkritjem in omogočila tudi razvoj ciljanega zdravljenja. Danes poznamo že enajst molekularnih alteracij, za katere imamo na voljo tudi učinkovito sistemsko zdravljenje, in sicer: mutacije EGFR (pogoste), EGFR ekson 20 insercije, translokacije ALK, fuzije ROS1, mutacije KRAS G12C, fuzije RET, ekson 14 mutacije s preskokom na genu MET, mutacije HER2, mutacije BRAF V600E in fuzije NTRK. V nadaljevanju se bomo dotaknili nekaterih najpomembnejših novih terapij, ki ponovno spreminjajo svet bolnikov z rakom pljuč in molekularnimi alteracijami na bolje.

Amivantamab za zdravljenje bolnikov s pogostimi mutacijami EGFR in insercijami na eksonu 20 gena EGFR

Amivantamab je humano bispecifično protitelo, usmerjeno tako proti aktivirajočim EGFR mutacijam, kot tudi proti redkejši mutaciji EGFR inserciji na eksonu 20. Po vezavi na receptor se prepreči signaliziranje po EGFR-MET poti in tako prepreči nadaljnji razvoj in delitev rakavih celic. Ker za bolnike z redkejšimi insercijami na eksonu 20 gena EGFR doslej ni bilo učinkovitega zdravljenja, je študija PAPILLON, ki je kombinirala amivantamab s KT v prvi liniji zdravljenja, zelo dobrodošlo pokazala bistven napredek v preživetju, s kar 65 % manjšo možnostjo za napredovanje bolezni, klinično pa je do progresa prišlo skoraj pet mesecev kasneje, kot če so bolniki prejeli samo KT. [14] Ker amivantamab učinkovito blokira celotno EGFR signalno pot, je naslednja indikacija, kjer je učinkovit v kombinaciji s KT, pri EGFR pozitivnih bolnikih z pogostimi mutacijami, po progresu na prvo linijo tarčnega zdravljenja. V študiji MARIPOSA-2 se je izkazalo, da je s to kombinacijo za 27 % zmanjšana možnost simptomatskega progresa bolezni, podvojil se je čas, ko je potrebna uvedba novega reda sistemskega zdravljenja, za prav tako 27 % se je zmanjšala možnost za smrt bolnikov. [15] V zadnjem letu pa smo pričakali tudi rezultate študije MARIPOSA, ki je že v prvi liniji zdravljenja kombinirala amivantamab z lazertinibom (peroralni tirozin-kinazni inhibitor, podobno kot osimertinib), in pokazala še bistven napredek v preživetju proti do zdaj standardnemu zdravljenju, to je osimertinib. Srednje celokupno preživetje sicer še ni bilo doseženo, HR proti osimertinibu, kjer znaša celokupno preživetje 36,7 meseca, je 0,75, predvideva pa se, da bo preživetje podaljšano za približno eno leto. Podobno je izboljšana tudi intrakranialna učinkovitost brez progresa bolezni znotraj CŽS po treh letih pri 36 % bolnikov proti 18 % samo z osimertinibom. [16] Potrebno pa je poudariti, da je zdravljenje z amivantamabom precej toksično, z visokim odstotkom infuzijskih reakcij (2/3 bolnikov), kar naslavljajo s subkutano formulacijo, kjer se možnost reakcij zmanjša za približno štirikrat. [17] Dodatno je pomembna antikoagulantna zaščita pri tem zdravljenju vsaj v prvih mesecih, saj je možnost venskih trombembolij bistveno povečana. Nadalje je lahko težavna tudi toksičnost na kožo in sluznice, za kar je potrebno uvesti posebne protokole že takoj ob uvedbi zdravljenja, da se neželene učinke čimbolj prepreči ali zgodaj zdravi. [18]

Druga linija zdravljenja bolnikov z mutacijami EGFR po progresu na osimertinib

Ker bolniki, zdravljeni s tarčnim zdravljenjem, slej ko prej doživijo tudi progres bolezni zaradi nastanka rezistenčnih alteracij, je veliko raziskav usmerjenih v ciljano blokiranje določene rezistenčne mutacije in nadaljevanje primarne tarčne terapije. Ena od njih je SAVANAH, kjer

so bolniki po progresu na osimertinib, v kolikor so imeli prisotno pretirano izraženost ali amplifikacijo gena MET, poleg osimertiniba prejeli še savolitinib. Izkazalo se je, da je stopnja odgovora okoli 55 %, preživetje brez napredovanja bolezni pa nadaljnjih 7,5 mesecev. [19] Podobno je kombinacija osimertiniba in datopotomab derukstekana po progresu na osimertinib pokazala stopnjo odgovora v 36 % in srednje preživetje brez napredovanja bolezni 11,7 mesecev. Rezultati celokupnega preživetja obeh študij so še pričakovani. [20]

KRAS G12C mutacije

Že nekaj časa je sotorasib standardno zdravljenje v drugi in naslednjih linijah bolnikov, ki imajo prisotne mutacije KRAS G12C. Ker pa v tej indikaciji zdravljenje ne dosega tako visoke učinkovitosti kot pri drugih tarčnih alteracijah, poteka veliko raziskav, ki bi še izboljšale rezultate. Ena je KRYSTAL-7, ki kombinira adagrasib in pembrolizumab v prvi liniji sistemskega zdravljenja pri bolnikih z izraženostjo PDL1 nad 50 %, in je pokazala stopnjo odgovora v 56 %, srednje trajanje odgovora 26,3 meseca, srednje preživetje brez napredovanja bolezni 27,7 meseca in 18-mesečno celokupno preživetje v 62 %. [21] Druga raziskava, imenovana KROCUS, kombinira tarčni zdravili fulzerasib in cetuksimab, dosežena je bila stopnja odgovora v 80 %, srednje preživetje brez napredovanja bolezni 12,5 mesecev, tudi neželeni učinki zdravljenja so bili obvladljivi. [22]

Mutacije HER2

Kot pri raku dojke je lahko tudi pri NDRP mutiran gen za HER2, kar povzroči maligno alteracijo celic. Šele v zadnjih letih se z razvojem ADC razvija učinkovito zdravljenje tudi za bolnike z rakom pljuč. V študiji DESTINY-Lung02 je bila stopnja odgovora pri odmerku 5,4 mg/kg 50 %, srednje trajanje odgovora 12,6 mesecev, srednje preživetje brez napredovanja bolezni deset mesecev in celokupno preživetje devetnajst mesecev. [23] Druga novost je tirozin-kinazni inhibitor, zaenkrat imenovan še BAY 2927088, ki je pri populaciji HER2 pozitivnih bolnikov z NDRP dosegel stopnjo odgovora v 72 %, trajanje odgovora 8,7 mesecev in srednje preživetje brez napredovanja bolezni 7,5 mesecev. Zdravljenje je sicer precej toksično, saj je hude neželene učinke doživelo več kot 40 % bolnikov. [24]

BRAF V600E mutacije

Pri bolnikih z mutacijami BRAF V600E je podobno kot pri bolnikih z melanomom, učinkovito zdravljenje s kombinacijami BRAF in MEK inhibitorji. Že več let je uspešno v uporabi kombinacija dabrafeniba in trametiniba, zdaj pa prihajajo tudi nove kombinacije. V raziskavi

PHAROS, kjer sta kombinirana enkorafenib in binimetinib, je bila pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, doseženo trajanje zdravljenja 16,3 mesecev in srednje preživetje brez napredovanja bolezni 30,2 mesecev, pri bolnikih, ki so predhodno že prejeli zdravljenje pa trajanje zdravljenja 5,5 mesecev in srednje preživetje brez napredovanja bolezni 9,2 meseca. [25]

Metastatski NDRP brez molekularnih alteracij

Pri bolnikih z metastatskim NDRP brez molekularnih alteracij je na prvem mestu ob izbiri ustrezne terapije še vedno zdravljenje z ZINT z ali brez kombinacije s kemoterapijo. S tem zdravljenjem so doseženi izjemni rezultati, kjer je tudi petletno preživetje okoli 25 %, ti bolniki so zdaj smatrani tudi za ozdravljene. [26, 27]

Zaviralci imunskih nadzornih točk

Ker je v tem kontekstu zelo pomembna tudi kvaliteta življenja, so v razmahu subkutane oblike aplikacij, ki so enako učinkovite, ob tem pa časovno veliko krajše, manj obremenjujoče za zdravstveno osebje in tudi manj stresne za bolnike, povzročajo pa tudi manj infuzijskih reakcij med samo aplikacijo zdravil. [28, 29]

Ker so ZINT večinoma registrirani z enotnim odmerkom in niso dozno odvisni, je v zadnjih letih veliko govora o odmerku, ki je dejansko potreben oziroma zadosten. To je pomembno predvsem za države v razvoju, ki si novih, dragih zdravil ne morejo privoščiti in bi jim takšna »delitev odmerkov« zelo koristila, saj bi ali zmanjšala pogostnost aplikacij ali pa bi z enakim odmerkom lahko zdravili več ljudi. [30]

Konjugati protitelo – zdravilo

Nova zdravila kombinirajo dve ali več spojin, pri kateri je na eni strani protitelo, ki ima visoko afiniteto za določen receptor, ki je v veliki meri prisoten na tumorskih celicah, nato je preko veznika povezan s toksičnim tovorom (večinoma citostatik). Po vezavi na receptor se toksični tovor sprosti (samo) v tumorsko celico in tam povzroči zastoj rasti ali apoptozo. Na ta način se zmanjša sistemske neželene učinke citostatikov, medtem ko je učinek na maligne celice nepopravljiva škoda, ki vodi v celično smrt. Izkazalo se je, da je večina ADC zdravil visoko učinkovitih predvsem, če se vežejo na pravo tarčo, podobno kot tarčna zdravila, ki jih že poznamo. Tako je recimo visoko učinkovit trastuzumab derukstekan, ki se veže na mutiran HER2 receptor, ali patritumab derukstekan, ki se veža na HER3 receptor. Ta zdravila zaenkrat prihajajo v poštev šele po izčrpanem ostalem, standardnem sistemskem onkološkem

zdravljenju, saj je, kot rečeno, njihova učinkovitost zaenkrat še omejena, medtem ko toksičnost ni zanemarljiva. [31]

ZAKLJUČEK

Sistemsko zdravljenje raka pljuč že desetletje nezadržno napreduje in ponuja novo upanje tako bolnikom z zgodnjim rakom pljuč v smislu popolne ozdravitve, kot tudi bolnikom z napredovalo boleznijo, kjer se preživetja bistveno podaljšujejo, izboljšuje pa se tudi kvaliteta življenja. Ob tem je potrebno poudariti pomen multidisciplinarne obravnave in potrebo po ozaveščenosti o obstoju novih zdravljenj ter možnih neželenih učinkih, ki jih povzročajo, da lahko bolnikom ponudimo poln potencial omenjenih zdravil ter kvalitetno in polno življenje navkljub težki bolezni.

LITERATURA

1. Uprety D, Seaton R, Niroula A, et al. Trends in the Incidence and Survival Outcomes in Patients With Small Cell Lung Cancer in the United States: An Analysis of the SEER Database. Cancer Med. 2025; 14 (3): 1–9.
2. Zadnik V, Gašljević G, Hočevar M, et al. Rak v Sloveniji 2019. Letno poročilo. Register raka Republike Slovenije; 2022.
3. König D, Prince SS, Rothschild SI. Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations. Cancers (Basel). 2021; 13 (4): 1–37.
4. Jeon H, Wang S, Song J, et al. Update 2025: Management of Non-Small-Cell Lung Cancer. Lung [Internet]. 2025; 203 (1).
5. Carlisle JW, Leal T. Advancing immunotherapy in small cell lung cancer. Cancer. 2023; 129 (22): 3525–34.
6. Mountzios G, Sun L, Cho BC, et al. Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. N Engl J Med. 2025; 393 (4): 349–61.
7. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024; 391 (14): 1313–27.
8. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022; 386 (21): 1973–85.

9. Spicer JD, Gao S, Liberman M, et al. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2023;34:S1297–8.
10. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR -Mutated NSCLC . N Engl J Med. 2023; 389 (2): 137–47.
11. Ramalingam SS, Kato T, Dong X, et al, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib (osi) after definitive chemoradiotherapy (CRT) in patients (pts) with unresectable stage (stg) III epidermal growth factor receptor-mutated (EGFRm) NSCLC: Primary results of the phase 3 LAURA study. J Clin Oncol. 2024;42(17_suppl):LBA4–LBA4.
12. He J, Tsuboi M, Weder W, et al. Neoadjuvant Osimertinib for Resectable EGFR -Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2025.
13. Wu Y-L, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in Resected ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer . N Engl J Med. 2024; 390 (14): 1265–76.
14. Zhou C, Tang K-J, Cho BC, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med. 2023; 389 (22): 2039–51.
15. Passaro A, Wang J, Wang Y, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Ann Oncol. 2024; 35 (1): 77–90.
16. Cho BC, Lu S, Felip E, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR -Mutated Advanced NSCLC . N Engl J Med. 2024; 391 (16): 1486–98.
17. 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 contr. J Clin Oncol. 2024; 42.
18. Basse C, Chabanol H, Bonte PE, et al. Management of cutaneous toxicities under amivantamab in patients with metastatic non-small cell lung cancer harboring EGFR Exon20ins: towards a proactive, multidisciplinary approach. Lung Cancer. 2022; 173 (September 2022): 116–23.
19. De Marinis F, Kim TM, Bonanno L, et al. Savolitinib plus osimertinib in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated advanced non-small cell lung cancer with MET overexpression and/or amplification following disease progression on osimertinib: primary results from the phase II SAVANNAH study. Ann Oncol. 2025; 36 (8): 920–33.
20. Le X, Hendriks L, Morabito A, et al. 1O: Osimertinib (osi) + datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients (pts) with EGFR-mutated (EGFRm) advanced NSCLC (aNSCLC)

whose disease progressed on first-line (1L) osi: ORCHARD. J Thorac Oncol. 2025; 20 (3): S2–4.

21. Garassino MC, Jänne PA, Barlesi F, et al. 1394TiP KRYSTAL-7: A phase III study of first-line adagrasib plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone in patients with advanced NSCLC with KRASG12C mutation. Ann Oncol. 2024; 35: S872–3.
22. Majem M, Gregorc V, Russo G Lo, et al. LBA1: First-line (1L) fulzerasib + cetuximab in KRAS G12Cm advanced NSCLC: Updated efficacy and safety from KROCUS study. J Thorac Oncol. 2025; 20 (3): S1.
23. Janne PA, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2 -mutant metastatic non–small cell lung cancer (mNSCLC): Final analysis results of DESTINY-Lung02. . J Clin Oncol. 2024; 42 (16_suppl): 8543.
24. Loong HH, Li L, Wu L, et al. SOHO-01: Safety and efficacy of BAY 2927088 in patients with advanced HER2 -mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) who were pretreated but naïve to HER2-targeted therapy or had not received any treatment for advanced disease. J Clin Oncol. 2025; 43 (16_suppl): 8504.
25. Planchard D, Mazieres J, Mascaux C, et al. Encorafenib plus binimetinib in patients (pts) with previously untreated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label, multicenter phase II trial (IFCT-1904 ENCO-BRAF). Ann Oncol. 2024; 35: S806–7.
26. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non–small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2020; 38 (14): 1505–17.
27. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016; 375 (19): 1823–33.
28. Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, et al. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. Ann Oncol. 2023; 34 (8): 693–702.
29. Felip E, Rojas CI, Schenker M, et al. Subcutaneous versus intravenous pembrolizumab, in combination with chemotherapy, for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III 3475A-D77 trial. Ann Oncol. 2025; 36 (7): 775–85.
30. Remon J, Bortolot M, Bironzo P, 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 (9): 1148–56.

31. Coleman N, Yap TA, Heymach J V., Meric-Bernstam F, Le X. Antibody-drug conjugates in lung cancer: dawn of a new era? Nature Precis Oncol. 2023; 7 (1): 1–12.

SARKOPENIČNA DEBELOST PRI BOLNIKIH Z OSA IN OHS

Andraž Jug[1], Kristina Ziherl[1], Jurij Koželj[1], Tatjana Kosten[1], Borut Benko[1], Irena Šarc[1, 2]
[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Pri bolnikih z obstruktivno apnejo v spanju (OSA) in sindromom hipoventilacije zaradi debelosti (OHS) je zmanjšanje telesne mase ključno za izboljšanje simptomatike in prognoze bolezni. Zdravila proti debelosti učinkovito zmanjšujejo telesno maso in apneja–hipopneja indeks (AHI), vendar se pri njihovi uporabi pojavljajo pomisleki zaradi možnosti izgube skeletne mišične mase. V tej raziskavi smo preučevali mišično rezervo in prevalenco sarkopenične debelosti pri teh bolnikih.

Metode: V tej prospektivni študiji smo od decembra 2024 vključili zaporedne paciente iz Univerzitetne klinike Golnik. Raziskava je vključevala debele bolnike z OSA in OHS v stabilnem kliničnem stanju. Sestavo telesa smo ocenili z bioelektrično impendanco, mišično moč z močjo stiska roke (HGS, mejna vrednost <30 kg za moške, <20 kg za ženske), HGS Z-oceno in testom vstajanja s stola (STS ≥17 sekund). Ob zmanjšani mišični moči je bila sarkopenija potrjena z nizko mišično maso, opredeljeno kot razmerje med skeletno mišično maso in telesno maso (SMM/w, mejna vrednost < 27,5 % pri moških, < 23,3 % pri ženskah).

Rezultati: Končni vzorec je vključeval 105 bolnikov (76 z OSA, 29 z OHS), 61 % moških. Bolniki z OSA so imeli nižji ITM (37,0±8,1 vs. 45,7±8,9 kg/m2; p<0,001) in obseg pasu (120,9±15,9 vs. 137,1±11,7 cm; p=0,002), vendar višji SMM/w (0,280±0,052 vs. 0,254±0,051; p=0,025). Razlike v starosti (59,1±12,2 vs. 58,3±11,7 let; p=0,76), FFMI (22,4±3,3 vs. 23,7±3,2 kg/m2), HGS (37,9±14,2 vs. 33,7±12,3 kg) in HGS-z oceni (0,18±1,18 vs. –0,33±1,02) niso bile statistično značilne. Zmanjšano mišično moč smo ugotovili pri 5,9 % bolnikov z OSA in 14,8 % z OHS (p>0,05). Sarkopenično debelost smo našli pri 2 % bolnikov z OSA in 11 % z OHS (p=0,117). Ugotavljali smo močno korelacijo med FFMI in HGS tako pri OSA (r=0,625; p<0,01) kot pri OHS (r=0,655; p<0,01).

Zaključki: Prevalenca sarkopenične debelosti je bila v obeh skupinah razmeroma nizka, a višja pri bolnikih z OHS. Meritve mišične moči med skupinama niso pokazale pomembnih razlik, FFMI pa je pozitivno koreliral s HGS.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN PRIMERJAVA MALIGNIH SUBSOLIDNIH NODULOV PRI NSCLC KLINIČNEGA STADIJA T1

Gal Rojc[1, 2], Aleš Rozman[2]

[1]Splošna bolnišnica Izola

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Zgostitve mlečnega stekla (GGN – angl. *ground-glass nodules*) in delno solidni noduli (PSN – angl. *part-solid nodules*) sta dve obliki subsolidnih pljučnih nodulov in predstavljata različne radiološke manifestacije zgodnjega pljučnega raka. GGN se običajno radiološko spremljajo, invazivna diagnostika pa je priporočena le, če pride do rasti GGN ali pojava solidne komponente in nastanka PSN.

V kratkoročnem načrtu je, da v Sloveniji pričnemo s programom za presajanje pljučnega raka, kar pomeni, da se bomo ob zgodnejši diagnostiki pogosteje srečevali z omenjenimi oblikami zgodnjega raka pljuč. Namen študije je primerjava kliničnih značilnosti, diagnostičnega postopka, prognoze in izida zdravljenja pri GGN in PSN pri operabilnih bolnikih z nedrobnoceličnem pljučnim karcinomom (NSCLC) kliničnega stadija T1.

Metode: Opravili smo retrospektivno analizo 516 bolnikov z novoodkritim NSCLC kliničnega stadija T1, ki so bili med letoma 2014 in 2020 diagnosticirani in nato kirurško zdravljeni na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Bolnike smo spremljali za oceno morebitnega progresa maligne bolezni in preživetja vsaj tri leta. Glede na radiološki izgled tumorja so bili razdeljeni v tri skupine: GGN (n=41), PSN (n=88) in solidni tumorji (n=387). V študiji smo se osredotočili na GGN in PSN. Spremenljivke so bile analizirane z ustreznimi statističnimi metodami.

Rezultati: Ujemanje med kliničnim in patološkim T-stadijem je bilo višje pri GGN kot pri PSN. V vseh primerih GGN je bil prisoten stadij pN0, medtem ko so bili v štirih primerih pri PSN prisotni zasevki v hilarnih ali mediastinalnih bezgavkah. Poleg naše kohorte operabilnih bolnikov smo v kliničnem registru dodatno odkrili še štirinajst bolnikov s cT1 PSN, ki niso bili kandidati za operativno zdravljenje zaradi prisotnih zasevkov v bezgavkah ali oddaljenih organih.

PET-CT je bil opravljen pri 63,4 % bolnikov z GGN in 95,5 % bolnikov s PSN. Pri GGN v nobenem primeru niso bili prisotni zasevki v bezgavkah ali oddaljenih organih, zato PET-CT ni doprinesel ničesar pri določanju kliničnega stadija. Običajno je bilo v izvidu PET-CT

zabeleženo, da je SUV primarnega tumorja nizek in da je ocena morebitnih zasevkov nenatančna.

Progres maligne bolezni je bil pri GGN zelo redek, samo v enem primeru (2,4 %), medtem ko je prišlo do progresa bolezni pri štirinajstih primerih PSN (13,6 %). Obeti za progres maligne bolezni v treh letih so približno 7,6-krat večji pri PSN kot pri GGN (OR 7,57 z 95 % IZ: 0,96–59,67). Triletno preživetje je bilo 97,6 % pri GGN in 90,9 % pri PSN. Glej Tabelo 1.

Zaključki: GGN kažejo počasnejšo rast, manjše tveganje za progres bolezni in boljše preživetje kot PSN. Trenutne smernice za spremljanje GGN do razvoja solidne komponente lahko povzročijo zamudo za možnosti najbolj optimalnega zdravljenja, zato bi zgodnejša biopsija ali resekcija sumljivih GGN lahko izboljšala izide zdravljenja. Poleg tega bi bilo zaradi indolentnosti GGN smiselno razmisliti o potrebi po čim manjši še dovolj radikalni operaciji.

PET-CT ima omejeno vrednost pri predoperativnem določanju stadija bolezni pri GGN, saj GGN lezije izjemno redko zasevajo v lokalne bezgavke ali v oddaljene organe, prav tako pa je zaradi nizkega SUV primarnega tumorja ocena morebitnih zasevkov nezanesljiva.

Tabela 1. Primerjava GGN in PSN.

Spremenljivka	GGN (n=41)	PSN (n=88)	p-vrednost
Starost			0,14
<50 let	3 (7,2 %)	1 (1,1 %)	
50−59 let	9 (22 %)	13 (14,9 %)	
60−69 let	18 (43,9 %)	34 (38,6 %)	
70−79 let	9 (22 %)	34 (38,6 %)	
> 80 let	2 (4,9 %)	6 (6,8 %)	
Spol			0,12
Moški	15 (36,6 %)	45 (51,1 %)	
Ženski	26 (63,4 %)	43 (48,9 %)	
Kadilski status			0,35
Kadilec/bivši kadilec	28 (68,3 %)	67 (76,1 %)	
Nekadilec	13 (31,7 %)	21 (23,9 %)	
PS			0,72
PS WHO 0	15 (36,6 %)	26 (29,6 %)	
PS WHO 1	25 (61 %)	60 (68,2 %)	
PS WHO 2	1 (2,4 %)	2 (2,2 %)	
Lokacija tumorja			0,47
Desni zgornji reženj	7 (17,1 %)	16 (18,2 %)	
Srednji reženj	2 (4,9 %)	6 (6,8 %)	
Desni spodnji reženj	19 (46,3 %)	27 (30,7 %)	
Levi zgornji reženj	8 (19,5 %)	20 (22,7 %)	
Levi spodnji reženj	5 (12,2 %)	19 (21,6 %)	

PET CT opravljen			**0,001**
Da	26 (63,4 %)	84 (95,5 %)	
Ne	15 (36,6 %)	4 (4,5 %)	
Diagnostična metoda			0,99
Bronhoskopija	8 (19,5 %)	17 (19,3 %)	
CT-vodena biopsija	30 (73,2 %)	65 (73,9 %)	
Brez diagnoze	3 (7,3 %)	6 (6,8 %)	
Vrsta NSCLC			0,41
Adenokarcinom	41 (100 %)	82 (93,2 %)	
Epidermoidni karcinom	0 (0 %)	6 (6,8 %)	
Drugo	0 (0 %)	0 (0 %)	
cT stadij			0,97
cT1a	5 (12,2 %)	10 (11,4 %)	
cT1b	22 (53,7 %)	49 (55,7 %)	
cT1c	14 (34,1 %)	29 (32,9 %)	
cN stadij			0,9
cN0	41 (100 %)	84 (95,5 %)	
cN1	0 (0 %)	2 (2,25 %)	
cN2	0 (0 %)	2 (2,25 %)	
Tip operacije			0,07
Sublobarna resekcija	16 (39,1 %)	21 (23,9 %)	
Lobektomija	25 (60,9 %)	67 (76,1 %)	
Ujemanje cT1 in pT1			**0,019**
Da	40 (97,6 %)	73 (83 %)	
Ne	1 (2,4 %)	15 (17 %)	
Ujemanje cN in pN			
Da	29 (70,7 %)	75 (85,3 %)	0,07
Ne (pN višji)	0 (0 %)	2 (2,25 %)	
Ne (pN nižji)	0 (0 %)	2 (2,25 %)	
Limfadenektomija ni bila opravljena	12 (29,3 %)	9 (10,2 %)	
Patološki R stadij			0,94
pR0	41 (100 %)	87 (98,9 %)	
pR1	0 (0 %)	1 (1,1 %)	
pR2	0 (0 %)	0 (0 %)	
Progres bolezni v 3 letih			**0,036**
Da	1 (2,4 %)	14 (13,6 %)	
Ne	40 (97,6 %)	74 (86,4 %)	
3-letno preživetje			0,17
Da	40 (97,6 %)	80 (90,9 %)	
Ne	1 (2,4 %)	8 (9,1 %)	

USTREZNOST PROSTOCELIČNE DNA IZ SUPERNATANTA PLEVRALNEGA IZLIVA PRI BOLNIKIH Z ADENOKARCINOMOM PLJUČ ZA ODKRIVANJE ONKOGENIH MUTACIJ

Tiva Nemanič, Mateja Marc Malovrh, Izidor Kern, Aleš Rozman

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: V diagnostiki pljučnega raka pogosto uporabljamo sediment plevralnega izliva za odkrivanje onkogenih mutacij, vendar je njegova občutljivost omejena in znaša približno 70 %. Uporaba prostocelične DNA (cfDNA) iz supernatanta plevralnega izliva lahko izboljša diagnostični izplen ter zmanjša potrebo po invazivnejših diagnostičnih postopkih in ponavljajočih se biopsijah. Namen raziskave je ovrednotiti ustreznost cfDNA iz supernatanta plevralnega izliva, shranjenega v biobanki na −80 °C, za odkrivanje onkogenih mutacij (EGFR in KRAS) pri bolnikih z adenokarcinomom pljuč.

Metode: V raziskavo smo vključili 32 bolnikov z adenokarcinomom pljuč, ki so imeli med letoma 2010 in 2020 na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik opravljeno torakoskopijo. Analizirali in primerjali smo histološke vzorce biopsije plevre in supernatante plevralnega izliva, ki je bil odvzet med torakoskopijo in shranjen v biobanki na −80 °C. Prisotnost onkogenih mutacij v genih EGFR in KRAS smo analizirali v obeh vrstah vzorcev z metodo tarčne PCR.

Rezultati: V histoloških vzorcih smo potrdili sedem KRAS in štiri EGFR mutacije. Od KRAS mutacij je bilo šest mutacij kodon 12/13, ena pa KRAS G12C. Pri dveh bolnikih z mutacijo EGFR smo zaznali delecijo eksona 19, pri enem mutacijo L858R, pri enem pa kombinacijo mutacij L858R in T790M. Analiza cfDNA iz supernatanta je potrdila šest od sedmih (85,7 %) KRAS ter vse štiri (100 %) EGFR mutacije. Diagnostični izplen cfDNA za detekcijo mutacij EGFR in KRAS znaša 96,8 %, kar kaže visoko ujemanje s histološkimi vzorci.

Zaključek: Analiza cfDNA iz supernatanta plevralnega izliva omogoča detekcijo onkogenih mutacij z visoko zanesljivostjo, primerljivo s tkivno biopsijo, tudi v vzorcih, shranjenih v biobanki. Zaradi minimalne invazivnosti postopka in možnosti genetskega testiranja na starejših vzorcih, shranjenih v biobanki, predstavlja obetavno diagnostično metodo pri odkrivanju novih biomarkerjev.

KORELACIJA KLINIČNEGA IN PATOLOŠKEGA N STADIJA PRI OPERABILNEM NEDROBNOCELIČNEM PLJUČNEM RAKU

Neža Vinšek[1], Mateja Marc Malovrh[2, 3]

[1]Splošna bolnišnica Izola

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[3]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC) predstavlja 80–85 % vseh pljučnih rakov in je vodilni vzrok smrti zaradi raka. Najpomembnejši napovedni dejavnik preživetja je stadij bolezni. Natančna določitev kliničnega N stadija (cN) je ključna za izbiro optimalnega zdravljenja. Patološki N stadij (pN), določen po resekciji, ostaja najbolj zanesljiv napovednik izida. Namen raziskave je bil oceniti skladnost med cN in pN ter prepoznati dejavnike, ki vplivajo na neujemanje.

Metode: Izvedena je bila retrospektivna opazovalna raziskava. Vključeni so bili bolniki z novoodkritim NSCLC, ki so med decembrom 2017 in januarjem 2019 opravili diagnostiko na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik in bili operirani na Kirurgiji Bitenc. Od 140 operiranih jih je bilo v analizo vključenih 125. Izključili smo bolnike, ki niso imeli limfadenektomije. Skupno je bilo analiziranih 131 tumorjev. Bolnike smo spremljali šest let in ocenili tudi recidive. Analize so bile izvedene s programom SPSS, za značilnost je veljala $p < 0,05$.

Rezultati: Ujemanje cN in pN je bilo doseženo pri 76,3 % tumorjev.

Podcenjen N stadij: 22 tumorjev (16,8 %), najpogosteje zaradi okultnih zasevkov, ki jih na CT in PET-CT niso zaznali. Večje tveganje za podcenitev je bilo pri tumorjih večjih od treh centimetrov (RR 4,9; $p<0,001$).

Precenjen N stadij: devet tumorjev (6,9 %), najpogosteje zaradi benigno povečanih ali metabolno aktivnih bezgavk na slikovni diagnostiki. EBUS-TBNA je bil opravljen pri 39 bolnikih (31,7 %), čeprav bi bil indiciran pri 58 (47,2 %). V večini primerov ni bilo sistematičnega vzorčenja. Pri bolnikih, pri katerih EBUS neutemeljeno ni bil opravljen, je bil delež recidivov višji (52,6 % proti 33,3 %).

Recidivi: pojavili so se v 27,5 % primerov. Relativno tveganje za recidiv je bilo 2,7-krat večje pri pN1 v primerjavi s pN0 in 3,4-krat pri pN2 v primerjavi s pN0.

Zaključek: Skladnost med kliničnim in patološkim N stadijem pri operabilnem NSCLC ni optimalna. Četrtina bolnikov ima predoperativno napačno določen stadij, kar vpliva na izbiro zdravljenja. Najpogostejša težava so podcenjeni stadiji zaradi okultnih zasevkov. Natančnost diagnostike bi se lahko izboljšala z: dosledno izvedbo PET-CT pred invazivnimi postopki, sistematičnim vzorčenjem mediastinalnih in N1 regij z EBUS-TBNA, večkratnimi punkcijami za zmanjšanje lažno negativnih rezultatov. Za nadaljnjo oceno uspešnosti bi bila smiselna analiza novejše kohorte, kjer se EBUS rutinsko uporablja tudi za N1 regijo bezgavk.

DIAGNOSTIČNI IZPLEN IN ZAPLETI CT-VODENE BIOPSIJE PLJUČ

Iza Drakslar[1*], Jaka Ločniškar[1*], Mateja Marc Malovrh[1, 2], Igor Požek[2]

[1]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

*Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

Uvod: CT-vodena biopsija je minimalno invaziven diagnostični postopek za pridobitev vzorca sprememb v pljučih za citološko in histološko analizo. Ima visoko diagnostično vrednost, možni pa so zapleti, najpogosteje krvavitev in pnevmotoraks. Namen naše analize je oceniti diagnostični izplen, natančnost in varnost CT-vodenih biopsij pri naših bolnikih.

Metode: Retrospektivno smo analizirali vse CT-vodene biopsije pljučnih lezij na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik v letu 2023. Iz bolnišničnega informacijskega sistema smo zbrali demografske podatke, podatke o antikoagulantnem oziroma antiagregacijskem zdravljenju, pljučni funkciji (FEV1, DLCO), velikosti lezij, histološki diagnozi vzorca CT biopsije in končni diagnozi lezije ter morebitnih zapletih preiskave.

Rezultati: Med 372 bolnikov je bilo 52,96 % moških, povprečna starost 68,2 let, povprečni FEV1 88,7 % DLCO 81 %. Glede na končno diagnozo je bilo 312 sprememb malignih (234 primarnih pljučnih karcinomov, 44 zasevkov drugih karcinomov, 10 mezoteliomov, 16 limfoproliferativnih bolezni, 8 drugih malignomov). 60 lezij je bilo nemalignih (38 okužbe in vnetne spremembe, 12 benignih tumorjev, 10 drugo). Skupen diagnostični izplen preiskave je bil 91,7 %. Natančnost, občutljivost, specifičnost, NNV in PNV za maligne spremembe so bile 95,4 %, 94,5 %, 100 %, 77,9 % in 100 %. Občutljivost in NNV sta bili nižji pri lezijah ≤ 10 mm (77,5 %, 57,1 %) v primerjavi z večjimi lezijami (97,1 %, 85,7 %). Zabeležili smo 262 zapletov pri 213 bolnikih, od tega 43 (11,6 %) resnejših zapletov. Pnevmotoraks se je pojavil pri 135 (36,3 %), 16 (4,3 %) bolnikov je potrebovalo zdravljenje (osem Heimlichovo valvulo, osem torakalno drenažo), pri ostalih je bil pnevmotoraks manjši, klinično nepomemben. Pri bolnikih s pnevmotoraksom, ki je zahteval zdravljenje, sta bili povprečni vrednosti FEV1 in DLCO nižji (82 % in 73,9 %) kot pri bolnikih brez pnevmotoraksa (89 % in 81,3 %), vendar razlika ni bila statistično značilna. Večja alveolarna krvavitev je nastopila pri 25 (6,7 %) bolnikih, ti so bili starejši (71,96 proti 67,92 let; p=0,04). Dolgotrajno prejemanje antikoagulantne terapije, ki je bilo prekinjeno po lokalnih priporočilih, ni imelo vpliva na krvavitev. Zabeležena sta bila še po en primer zračne embolije in hemoperikarda.

Zaključek: CT-vodena biopsija pljuč je zanesljiva in varna diagnostična preiskava za tkivno potrditev sumljivih intratorakalnih lezij, z visoko občutljivostjo za maligne bolezni, še posebej pri lezijah, večjih od enega centimetra.

NATANČNOST DIAGNOSTIKE PLJUČNEGA RAKA Z EBUS TBNA IN PET−CT

Anže Pelko[1], Urška Janžič[1, 2], Katja Adamič[1]

[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[2]Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Pri diagnostiki pljučnega raka imata pri določanju razširjenosti bolezni ključno vlogo preiskavi PET−CT (angl. *Positron Emission Tomography with Computer Tomography*) in EBUS−TBNA (angl. *Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration*). Smernice določajo, da je PET−CT indiciran pri lokalno omejeni bolezni pred radikalnim zdravljenjem za izključitev oddaljenih zasevkov. EBUS−TBNA ima pomembno vlogo pri določitvi N stadija, ob suspektnem zasevanju v hilarne ali mediastinalne bezgavke (glede na CT ali PET−CT), kadar tumor v pljučih leži centralno, ali je večji od treh centimetrov.

Metode: V analizo smo vključili zaporedne bolnike, ki so bili v letu 2023 diagnosticirani s pljučnim rakom na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik in nato zdravljeni operativno. Ugotavljali smo časovno soslednje preiskav PET−CT in EBUS ter kako sta preiskavi korelirali pri klinični oceni stadija, kolikšna je bila čakalna doba na eno ali drugo preiskavo ter ali je bila na podlagi pozitivnega izvida PET−CT potrebna dodatna diagnostika.

Rezultati: Od sto vključenih zaporednih bolnikov, diagnosticiranih na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik, je bil EBUS mediastinalnih in hilarnih bezgavk opravljen pri 34 bolnikih, v večini primerov pred opravljeno PET−CT preiskavo (85 %). V dveh primerih je bil EBUS opravljen tako pred kot tudi po PET−CT. Na PET−CT se je v povprečju čakalo dvajset dni od postavljene diagnoze, le pri 21 bolnikih je bil opravljen pred invazivno diagnostiko. Pri 14 bolnikih je EBUS spremenil stadij bolezni; v dvanajstih primerih navzdol, pri dveh primerih navzgor. Pooperativna N prizadetost se v štirih primerih ni skladala z EBUS; v enem od teh je bil EBUS lažno negativen, v treh primerih ni bila vzorčena pozitivna bezgavka.

Zaključek: Zaradi visoke senzitivnosti in specifičnosti ter minimalne invazivnosti EBUS pomembno izboljša natančnost staginga, vodi do bolj ustrezne izbire zdravljenja in zmanjša potrebo po dodatnih kirurških posegih. Kljub temu pa negativni izidi pri visoki klinični verjetnosti ne izključuje bolezni — rezultati so v veliki meri odvisni od izkušenosti endoskopista in kakovosti vzorca, dostopnosti prizadetih bezgavk in zapletov med preiskavo.

DYNAMICS OF SPECIFIC IgE AND CLINICAL RESPONSE TO DUPILUMAB IN SEVERE ASTHMA

Luka Kunej[1], Sabina Škrgat[1, 3], Peter Kopač[2], Peter Korošec[2], Urška Bidovec-Stojković[2], Saša Rink[3], Matevž Harlander[1, 3]

[1]Medical faculty, University of Ljubljana

[2]University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

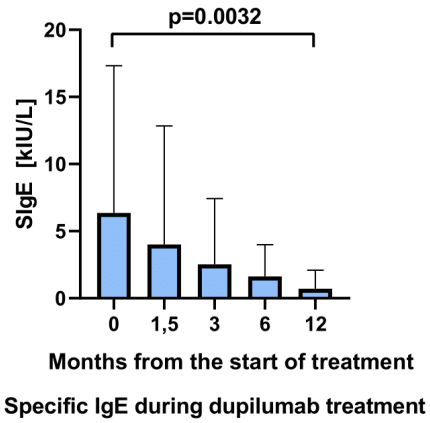
[3]Department of Pulmonary Diseases and Allergy, University Medical Centre Ljubljana

Introduction: Dupilumab is a human monoclonal antibody targeting IL−4 and IL−13. It broadly suppresses T2 biomarkers in severe asthma (SA) including total IgE, which we previously observed. However, its impact on specific IgE (SIgE) dynamics remains unclear.

Aims and objectives: To assess changes in SIgE levels and clinical outcomes in severe T2 asthma patients receiving dupilumab.

Methods: Thirty-two adult SA patients from University Medical Centre Ljubljana and University Clinic Golnik were included in this prospective real-world study from November 2021 to December 2024. SIgE levels for aeroallergens (housedust mites, cockroaches, cats, pollens, *Candida*, *Aspergillus*) were measured at baseline and twelve months after dupilumab was started. Clinical outcomes, including FEV_1 %, oral corticosteroid (OCS)-dependent exacerbations and exhaled nitric oxide (FeNO), were evaluated.

Results: Dupilumab significantly decreased SIgE levels (p=0,0032) and FeNO (p=0,0083). FEV1 % improved (p=0,0195) and OCS-dependent exacerbations were reduced (p<0,0001). An increase in peripheral eosinophilia was observed (p=0,0008), but with no clinical presentation.



Conclusion: Dupilumab significantly reduces specific IgE levels against various aeroallergens in severe T2 asthma. This confirms that dupilumab, by blocking IL−4 and IL−13 receptors reduces type 2-specific allergic inflammation and lowers immune susceptibility to allergen-triggered inflammation.

PREISKAVA PLJUČNE FUNKCIJE PRI BOLNIKIH S TRAHEOSTOMO

Tatjana Guzelj Cenčič, Matjaž Fležar, Anita Habjan, Špela Požun, Špela Švegelj
Enota za respiratorno funkcijsko diagnostiko, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Traheotomija zaobide zgornjo dihalno pot in v določenih primerih tudi zapre izhod zraka iz pljuč proti ustom (npr. pri odstranitvi grla). Pri sočasni bolezni pljuč (KOPB, sum na raka pljuč) ali živčnomišičnih boleznih (mišične distrofije, multipla skleroza in podobno) spirometrija odloča o nadaljnem diagnostičnem in terapevtskem poteku bolnikove bolezni ali daje vpogled v napredovanje bolezni.

Preiskave delovanja pljuč pri bolnikih s traheostomo so vezane na začasno vstavitev traheostomske kanile s tesnilnim balončkom, prek katere s priklopom na spirometer lahko izvedemo spirometrijo, meritve difuzijske kapacitete pljuč ter maksimalnih tlakov (MIP in MEP).

V analizi nas je zanimalo, kako pri teh bolnikih zagotavljamo kakovost izvedene spirometrije (oziroma kako izpolnjujejo kriterije kakovosti) in kakšna je primerljivost nekaterih parametrov pri zaporednih meritvah.

Metode: Analizirali smo rezultate spirometrije petnajstih bolnikov s traheostomo v letih od 2021 do 2025. Osem bolnikov je opravilo test le enkrat, štirje bolniki dvakrat, po en bolnik pa trikrat, štirikrat in petkrat. Za prikaz rezultatov smo uporabili opisno statistiko. Za kriterije kakovosti izvedbe forsiranega menavra smo upoštevali ekstrapolacijski volumen, čas izdiha in čas do dosega PEF. Za oceno dobre ponovljovosti posameznih krivulj smo upoštevali standarde za izvedbo spirometrije, ki zahtevajo, da je za dobro ponovljivost dveh najboljših manevrov potrebno izmeriti vrednosti znotraj 5 % in 150 mL dveh najboljših krivulj.

Rezultati: Analizirali smo spirometrije petnajstih bolnikov. Vsi bolniki so skupaj opravili 26 spirometrij. Vsi trije kriteriji kakovosti so bili izpolnjeni pri devetih spirometrijah (35 %), dva kriterija pri sedmih spirometrijah in en kriterij pri sedmih spirometrijah. Pri treh dodatnih spirometrijah je bil izmerjen samo SVC, ena spirometrija pa ni uspela.

Ponovljivost zaporednih manevrov na dan izvedbe spirometrije smo analizirali pri vseh opravljenih spirometrijah. Ugotovili smo, da je dobra ponovljivost FVC pri 81 % vseh spirometrij (21 meritev), FEV1 pa 77 % (dvajset meritev).

Pri bolnikih, ki so opravili več kot eno preiskavo, smo pri dobro ponovljivih testih prikazali spremembo FVC in FEV1 skozi čas. To je bilo možno narediti pri petih bolnikih. Pri treh bolnikih smo zabeležili upad pljučne funkcije, pri dveh pa je bila ponovljena meritev v istem letu stabilna.

Zaključki: Spirometrija prek traheostome je za izvedbo zahtevnejša in kriteriji kakovosti, ki se navezujejo na forsirani manever izdiha, pri kar dveh tretjinah preiskav niso doseženi. Čeprav je bila ponovljivost FEV1 in FVC kljub slabi kakovosti manevrov pri velikem deležu bolnikov dobra, je rezultat težko primerjati z izvidi, ki so sledili ob ponovnih obiskih bolnikov. To smo lahko z večjo zanesljivostjo storili le pri tretjini vseh bolnikov z dobro ponovljivimi kakovostno izvedenimi testi.

PLEURAL EFFUSIONS OF TUBERCULOUS ORIGIN

Jane Bušev, Goce Buzalkov, Loreta Maneva
Specialized Hospital for Pulmonary Diseases and Tuberculosis Jasenovo, Republic of North Macedonia

Introduction: Despite the World Health Organization's estimate that extrapulmonary tuberculosis is present in about 20 %, its epidemiological significance is small since patients are practically not contagious. The possibility of tuberculous pleurisy (the most common form of extrapulmonary tuberculosis) should be considered in the differential diagnosis of every patient with a newly diagnosed pleural effusion. Invasive procedures are necessary for a definitive diagnosis, and if it is not made in a timely manner, the patient will recover with a high probability of subsequent development of pulmonary or extrapulmonary tuberculosis.
The aim of the paper is a rational diagnostic approach in pneumophthisiologist practice in case of suspected pleural effusion of tuberculous etiology, also the diagnostic significance of percutaneous pleural biopsy and the influence of repeated biopsies on increasing the diagnostic contribution.
Methodology: 167 cases of tuberculous pleurisy (ICD code A15.6 and A16.5) diagnosed in the Dispensary and Department of Pulmonary Diseases and Tuberculosis of the former Military Hospital for a period of 40 years (1984−2024) were retrospectively analyzed. A higher frequency of tuberculous pleurisy was observed in soldiers of the former JNA (Yugoslav People's Army).
Results: In 140 (84 %) the diagnosis was confirmed histologically, and in the remaining 27 (16 %) the diagnosis was established by cytological examination and biochemical profile. Microbiological confirmation was obtained in only four cases. Biochemically, exudate was confirmed in all cases (LDH most often over 500 U/L - Light-score puncture/serum greater than 1, ADA over 40 U/L).
Diagnostic thoracentesis and percutaneous biopsy of the parietal pleura with a Ramel set were performed in all cases. Cytological findings were characteristic (lymphocyte predominance). In 32 (19 %) cases, the biopsy was repeated, and in three (1,8 %) cases diagnostic thoracoscopy with a rigid instrument was performed. In four cases, bilateral effusion was found (biopsy was taken from one side).

Microbiological examination of pleural fluid was performed in all, and in less than half of them direct seeding of macerated biopsy samples of the parietal pleura on Lowenstein-Jensen medium was performed. Bacteriological confirmation was obtained only rarely: in two cases by the growth of *Mycobacterium Tuberculosis* colonies on culture of the inoculated macerate, in one case by direct microscopy of a pleural fluid sample stained according to Zeehl-Neelzen (but in the same case a cavity with direct penetration into the pleural space was also detected radiologically). In one case, a positive molecular test was obtained.

Conclusion: Pleural exudate of tuberculous origin determined by clinical-radiographic, biochemical and cytohistological criteria is unambiguous in the differential diagnostic aspect. A characteristic histological finding from a biopsy of the parietal pleura is accepted for the definitive diagnosis. The exceptionally low percentage of bacteriological confirmation indicates the nature of the disease and is in agreement with the largest number of reports.

RATIONAL APPROACH TO THE MANAGEMENT OF IATROGENIC PNEUMOTHORAX

Jane Bušev[1], Daniela Buklioska Ilievska[1], Bozhidar Poposki[1], Elena Manasievska[1], Goce Buzalkov[2], Loreta Maneva[2]

[1]City General Hospital »8th September« Skopje

[2]Specialized Hospital for Pulmonary Diseases and Tuberculosis Jasenovo, Republic of North Macedonia

Introduction: The word pneumothorax means the accumulation of air in the pleural cavity. Depending on the etiology, there is spontaneous, traumatic and iatrogenic (a subtype of traumatic) pneumothorax, which most often occurs as a complication of transthoracic puncture biopsy, central venous catheterization (especially the subclavian vein), thoracocentesis, positive pressure mechanical ventilation, transbronchial and pleural biopsy. The percentage of iatrogenic pneumothorax has recently been growing due to the increasing use of invasive diagnostic and therapeutic procedures. Thoracic drainage is a procedure for the evacuation of non-physiological content from the pleural space through a drain, which allows re-expansion of the lung parenchyma and brings it into a physiological state. This prevents complications that could occur as a result (collapse, infection, extrapericardial tamponade syndrome, coagulated hemothorax, empyema, fibrothorax, respiratory failure). Thoracic drainage is a simple and safe method, but it should not be reduced to simply placing a drain. It is primarily a therapeutic procedure and as such should be well thought out and performed.

The aim of this study is to present the results and efficiency in the care of iatrogenic pneumothorax.

Material and methods: 500 cases with the diagnosis: pleural effusion, pyothorax, lung cancer, pulmonary infiltration, mesothelioma and MS pleurae (ICD code J90, J91, J86.9, C34, C45.0 and C78.2) in which an invasive diagnostic or therapeutic procedure was performed were analyzed. The diagnosis of pneumothorax was established by radiological examination (posteroanterior and lateral position, rarely by the use of computed tomography).

Results: 290 diagnostic-therapeutic procedures were applied and in the first 24 hours after the intervention, a total of 24 (9 %) pneumothoraces were recorded: in fifteen (27 %) of 54 transthoracic punctures, in three (4,8 %) of 62 transbronchial biopsies and in three (2 %) of 124 after percutaneous biopsy of the parietal pleura. In two (4 %) of 49 cases after lavage of the

pleural space, partial pneumothorax was recorded, one complete hematopneumothorax after catheterization of the subclavian artery.

Care with thoracic drainage was performed in twelve (50 %) (initially in nine, and in three after 24 hours due to progression of incomplete lung collapse). In twelve patients, pneumothorax was treated with exsufflation (in four) and in eight cases conservatively (forced expiration and respiratory exercises). No case requiring surgical approach was registered.

Conclusion: A condition for successful treatment of iatrogenic pneumothorax is compliance with the standards in the application of diagnostic procedures in pulmonology and related fields, reduction of errors, careful observation, as well as efficient application of modern approaches in the treatment of complications from invasive-interventional diagnostic therapeutic procedures.

SISTEMSKI VNETNI ODZIV PO PLEVRODEZI

Eva Bitežnik[1], Aleš Rozman[1, 2]

[1]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Izhodišča: Maligni plevralni izliv je pogost zaplet napredovale onkološke bolezni, ki pomembno vpliva na kakovost življenja zaradi dispneje, bolečin in zmanjšane telesne zmogljivosti. Končno rešitev navadno predstavlja plevrodeza s talkom. Uporaba kalibriranega sterilnega talka je zmanjšala pojav resnih zapletov, vendar pri delu bolnikov še vedno opazimo sistemski vnetni odziv, ki ga lahko zamenjamo za okužbo in tako vodi v nepotrebno antibiotično zdravljenje.

Namen: Želeli smo preveriti, ali talkova plevrodeza sproži sistemski aseptični vnetni odziv, kakšna je njegova intenziteta in klinični pomen ter ali lahko biomarkerji pomagajo pri razlikovanju od infekcijskega zapleta.

Metode: V prospektivno opazovalno raziskavo smo vključili 22 bolnikov z indikacijo za torakoskopijo, od katerih jih je dvanajst prejelo talkovo plevrodezo, deset pa je predstavljalo kontrolno skupino. Do 72 ur po posegu smo spremljali vitalne znake, bolečino in dispnejo (VAS), laboratorijske markerje v krvi (levkociti, CRP, PCT, IL-6, IL−8, VEGF, IFN−γ) ter parametre plevralnega izliva (LDH, proteini, pH, diferencialna celična slika). Analize so bile izvedene z modeli posplošenih ocenjenih enačb (GEE) in ustreznimi neparametričnimi testi.

Rezultati: V skupini s talkovo plevrodezo smo zaznali značilen porast CRP (p=0,0002), levkocitov (p=0,01) in IL−8 (p=0,0016), s kratkotrajnim vrhom v prvih 24–48 urah. PCT se je povečal le delno, VEGF in IFN−γ pa nista pokazala pomembnih razlik. V plevralnem izlivu je bil najizrazitejši zgodnji porast LDH, ki je nato upadal. Vitalni znaki so ostali stabilni, vključno s saturacijo, krvnim tlakom in temperaturo (povišanje za manj kot 0,5 °C, statistično neznačilno). Klinično je bila najpomembnejša bolečina, ki je bila v skupini s plevrodezo izrazitejša po 6–12 urah, nato pa se je umirila. Resnih zapletov nismo zabeležili.

Zaključek: Talkova plevrodeza sproži prehoden, a obvladljiv sistemski vnetni odziv, ki se izrazi predvsem z laboratorijskimi spremembami in prehodno bolečino, brez pomembnega vpliva na vitalne funkcije. To poudarja pomen zgodnjega lajšanja bolečine, hkrati pa opozarja, da povišani vnetni kazalci po posegu večinoma ne pomenijo okužbe, temveč pričakovano aseptično reakcijo. Spremljanje biomarkerjev, zlasti CRP in IL−8, bi lahko v prihodnje služilo

kot dodatno orodje za razlikovanje med aseptičnim vnetjem in okužbo ter kot napovedni dejavnik uspešnosti plevrodeze.

IZBOLJŠANJE ADHERENCE IN KLINIČNIH IZIDOV ASTME S FIKSNO TROJNO TERAPIJO

Saša Rink[1, 2], Dušan Božič[3], Branislav Červenjak[4], Renato Eržen[5], Alojz Horvat[6], Sonja Kambič Kafol[7], Albert Klobučar[8], Zoran Krstić[8], Saša Letonja[9], Anton Lopert[10], Arjana Maček Cafuta[11], Jasmina Panjan Avramovič[12], Nikša Šegota[13], Tjaša Šubic[14], Gaudencio Lucas Triep[15], Nataša Todorović[8], Katarina Vukelić[16], Marko Bombek[17], Renata Verboten Kopriva[18], Lucija Gabrščeк Parežnik[19], Željko Perdija[20], Snežana Ulčar Kostić[21], Jaro Lajovic[22], Sabina Škrgat[1, 2]

[1]Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, UKC Ljubljana

[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

[3]Medicointerna d.o.o.

[4]Zdravstveni dom Koper

[5]Medi Pulmo internistična ordinacija

[6]Zasebna ambulanta za pljučne bolezni

[7]Kambič-Kafol, medicinsko svetovanje in storitve, d.o.o.

[8]Alveola d.o.o.

[9]Zdravstveni dom Jesenice

[10]Eupnea, internistična ambulanta d.o.o.

[11]Arjana Maček zdravstvene in druge storitve, d.o.o.

[12]Zasebna internistično-pulmološka ambulanta, Jasmina Panjan Avramovič, dr.med.spec.

[13]Internistična pulmološko-alergološka ambulanta

[14]Velog Zdravstveni center d.o.o.

[15]Zdravstveni dom Tolmin

[16]Zdravstveni dom Grosuplje

[17]Internistično pulmološka ambulanta

[18]Renata Verboten Kopriva – ordinacija interne medicine

[19]Splošna bolnišnica Celje

[20]CIIM plus, d.o.o.

[21]Pulmološka ambulanta dr. Snežana Ulčar Kostić

[22]ro sigma research and statistics

Uvod: Adherenca ostaja pomemben izziv pri obravnavi astme in eden izmed vodilnih razlogov za slabše klinične izide. Potencialno rešitev predstavlja poenostavitev zdravljenja s fiksno trojno terapijo.

Cilji: Predstaviti rezultate klinične prakse o vplivu fiksne trojne terapije (beklometazon dipropionat 87 mcg/formoterol fumarat 5 mcg/glikopironijev bromid 9 mcg) na adherenco in klinične izide astme.

Metode: Prospektivna, multicentrična neintervencijska raziskava je bila izvedena v 22 pulmoloških ambulantah v Sloveniji. Med tremi obiski v obdobju devet do dvanajst mesecev zdravljenja s trojno fiksno terapijo smo preverili adherenco (TAI vprašalnik), nadzor astme (ACT vprašalnik), pljučno funkcijo, število poslabšanj in uporabo sistemskih kortikosteroidov.

Rezultati: Vključili smo 349 bolnikov z astmo (59,3 % žensk, povprečna starost 61,9 let, 57,9 % jih ni nikoli kadilo), ki so bili predhodno zdravljeni s kombinacijo inhalacijskega glukokortikoida in dolgodelujočega beta$_2$-agonista (IGK/LABA), od tega jih je 28,7 % dodatno uporabljalo dolgodelujoče antiholinergike (LAMA). Po devetih do dvanajstih mesecih zdravljenja s fiksno trojno terapijo se je adherenca izboljšala (TAI rezultat se je povečal za 4,5 točke, 95 % IZ: 4 do 5 točk), ugotavljali boljši nadzor nad astmo (ACT rezultat se je izboljšal za 6 točk, 95 % IZ: 6 do 6,5 točk) in izboljšanje pljučne funkcije (FEV_1 se je povečal za 205 mL, 95 % IZ: 185 do 230 mL). Zmanjšalo se je število poslabšanj; dvanajst mesecev pred vključitvijo je 79,7 % bolnikov imelo poslabšanja, po zdravljenju pa 15,2 %. Prav tako se je občutno zmanjšala raba sistemskih kortikosteroidov ($Z=9,02$, $p<0,0001$).

Zaključek: Naše ugotovitve potrjujejo, da fiksna trojna terapija pomembno izboljša adherenco in klinične izide astme. Z opravljeno raziskavo smo v kliničnem okolju potrdili korist fiksne trojne terapije pri zdravljenju astme, kar je skladno z ugotovitvami predhodnih randomiziranih raziskav.

PRIMERJAVA REZULTATOV ANALIZE KRVI BOLNIKOV NA OKUŽBO Z *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* PRIDOBLJENIH Z METODO QFT-Plus IZ PONOVLJENIH ODVZEMOV

Luka Predojević

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Bakterija *Mycobacterium tuberculosis* je povzročitelj tuberkuloze, ki se pri človeku klinično izraža večinoma kot pljučna bolezen, lahko pa bakterija okuži tudi druga tkiva. S komercialnim ELISA testom QuantiFERON-TB Gold Plus® (QFT-Plus) določamo količino interferona gama (IFN−γ) v krvi in s tem preteklo izpostavljenost osebe bakterijam iz sklopa *M. tuberculosis*. Vrednosti količine IFN−γ v krvi pridobljene z omenjenim testom, ki so nekoliko pod pragom za pozitiven rezultat testa, zahtevajo posebno pozornost, zaželena je ponovitev analize iz novega vzorca krvi.

Metode: V raziskavi smo želeli ugotoviti, kakšen je bil rezultat ponovljene analize krvi bolnikov po prvotni, ki je dala pod-mejni rezultat testa interpretiran kot negativen* (neg*). To je v razponu vrednosti ≥ 0,25 in < 0,35 (TB1-Nil in/ali TB2-Nil). V individualnih primerih smo tako interpretirali tudi nekoliko nižje vrednosti, še posebej, ko je šlo za kontakte tuberkuloznih bolnikov. Upoštevali smo rezultat prvega ponovnega vzorca krvi iste osebe v časovnem obdobju petih let, in sicer od začetka leta 2020 do konca leta 2024. Vrednosti količine IFN−γ smo pridobili z uporabo kompleta QFT-Plus na računalniško vodeni aparaturi DYNEX DS2® z avtomatsko interpretacijo umerjenih vrednosti.

Rezultati: V obdobju od leta 2020 do leta 2024 smo naredili 13224 testov QFT-Plus, od tega je bilo negativnih* 264 (2 %). Število prvotnih testov QFT-Plus z rezultatom neg*, pri katerih je sledil vsaj en nov odvzem krvi, je bilo 93 (35,2 % vseh neg* testov). Test QFT-Plus je bil najpogosteje ponovljen le enkrat, in sicer v 78 primerih (83,9 %), redkeje je bila kri bolnika testirana še dvakrat – v trinajstih primerih (13,9 %) oziroma celo trikrat – v dveh primerih (2,2 %). Najpogostejši rezultat ob ponovljenemu testiranju krvi istega bolnika je bil negativen, in sicer v 46 primerih (49,5 %), v 24 primerih (25,8 %) je ponovljeni test dal pozitiven rezultat, v manjši meri je rezultat testa ostal enak (negativen*) – v 21 primerih (22,6 %). V dveh primerih (2,2 %) je bil rezultat ponovljenega testa nejasen in ga ni bilo možno interpretirati.

Zaključki: Rezultat testa, ki je nekoliko pod mejo za pozitivno, lahko nakazuje na razvijajočo se infekcijo, ki bo čez nekaj tednov lahko dal pozitiven rezultat. Prav tako ima pri testiranju

QFT velik vpliv predanalitska faza (čas in temperatura transporta vzorca). Kljub nasvetu le v 35,2 % pride do ponovnega odvzema krvi in tako večje možnosti za razjasnitev stanja.

VZORCI IN IZIDI ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z EGFR POZITIVNIM NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ, ZDRAVLJENIH Z OSIMERTINIBOM V PRVI LINIJI

Ana Geltar[1], Urška Janžič[1,2]

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

[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Tarčno zdravljenje je pomembno spremenilo pristop k zdravljenju metastatskega adenokarcinoma pljuč s prisotnimi EGFR mutacijami in izboljšalo preživetje v primerjavi s klasično kemoterapijo. Osimertinib, zaviralec tirozin kinaze (TKI) tretje generacije, je zaradi boljše učinkovitosti in nizke stopnje resnih neželenih učinkov danes standardni izbor v prvi liniji zdravljenja.

Metode: Iz bolnišničnega registra smo prospektivno zbirali in analizirali podatke bolnikov z metastatskim adenokarcinomom pljuč s prisotno EGFR mutacijo, ki so bili v prvi liniji zdravljeni z osimertinibom od februarja 2022 dalje. Zbrani so bili podatki o demografskih značilnostih bolnikov, tipih EGFR mutacij, prisotnosti dodatnih genetskih sprememb (vključno s TP53), trajanju zdravljenja, izidih zdravljenja, opravljenih ponovnih biopsijah ter uvedbi nadaljnjih linij zdravljenja. Preživetje smo analizirali z uporabo Kaplan-Meier metode.

Rezultati: Od 45 bolnikov, zdravljenih z osimertinibom, je imelo 27 bolnikov delecijo eksona 19, 16 bolnikov mutacijo L858R (eden od teh z istočasno T790M mutacijo), en bolnik je imel samo T790M, dva pa mutacijo L861Q. Deset bolnikov je imelo sočasno TP53 mutacijo, 23 pa dodatne genetske spremembe, vključno z dodatnimi EGFR mutacijami. Ob presečnem datumu 1. 5. 2025 je bilo srednje spremljanje bolnikov 26,5 mesecev, 24 bolnikov je še prejemalo osimertinib, pri dvajsetih je prišlo do napredovanja bolezni, en bolnik je bil izgubljen v sledenju. Ponovna biopsija je bila opravljena pri devetih od dvajsetih bolnikov. Pri sedmih so vztrajale aktivirajoče EGFR mutacije (z dodatnimi redkejšimi EGFR mutacijami), en bolnik ni več imel mutacije EGFR, en rezultat pa je bil nekonkluziven.

Srednji čas trajanja zdravljenja z osimertinibom pri bolnikih brez TP53 mutacije in z njo je bil 23,6 in 14,4 mesecev (p=0,21), srednje celokupno preživetje pri prvi skupini bolnikov ni bilo doseženo, pri bolnikih z dodatno TP53 mutacijo ob diagnozi pa je znašalo 15,5 mesecev (p=0.12). Osem bolnikov je prejelo drugo linijo zdravljenja, trije so nadaljevali s tretjo linijo zdravljenja, pri treh pa je bila opravljena še druga ponovna biopsija.

Zaključek: Naši izsledki poudarjajo genetsko heterogenost raka pljuč z EGFR mutacijo ter kompleksnost mehanizmov odpornosti, ki se razvijejo med zdravljenjem z osimertinibom. Izkazalo se je, da imajo bolniki, ki ob diagnozi nimajo dodatnih mutacij, številčno, ne pa tudi signifikantno, daljši čas, ko prejemajo prvo linijo zdravljenja in tudi čas celokupnega preživetja. Rutinska ponovna biopsija ob napredovanju lahko razkrije terapevtsko pomembne spremembe in omogoči prilagoditev zdravljenja posameznemu bolniku z namenom izboljšanja izidov v tem hitro razvijajočem se terapevtskem okolju.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA PLJUČ S PREDOPERATIVNO IN PERIOPERATIVNO KEMOIMUNOTERAPIJO: PRVE IZKUŠNJE KLINIKE GOLNIK

Ana Geltar[1], Katja Mohorčič[1], Urška Janžič[1, 2]

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

[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Zadnja leta se sistemsko zdravljenje zgodnjega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP) premika iz pooperativnega v predoperativno oziroma perioperativno obdobje. Več prospektivnih kliničnih raziskav je pokazalo boljše izide zdravljenja, vključno s podaljšanjem celokupnega preživetja, kadar bolnike pred kirurško resekcijo zdravimo s kombinacijo kemoterapije in zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) v primerjavi s samo kemoterapijo. Tak pristop smo od junija 2023 začeli rutinsko uporabljati tudi v Sloveniji. Namen analize je predstaviti prve izkušnje zdravljenja s predoperativno in perioperativno kemoimunoterapijo na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik.

Metode: V prospektivno opazovalno analizo smo vključili 32 bolnikov z NDRP kliničnega stadija II–IIIB, zdravljenih na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik med letoma 2019 in 2025. Razen enega bolnika, ki je bil zdravljen v okviru klinične raziskave IMpower-030 (2019), so vsi ostali prejeli predoperativno ali perioperativno kemoterapijo v kombinaciji z ZIKT v okviru rutinskega zdravljenja ali programa sočutne uporabe zdravil po enem od naslednjih protokolov: CheckMate 816, AEGEAN ali KEYNOTE-671. Analizirali smo demografske značilnosti bolnikov, značilnosti tumorjev, vrste zdravljenj, varnostni profil ter zgodnje izide zdravljenja.

Rezultati: Vključenih je bilo 32 bolnikov (polovica moških), s povprečno starostjo 64,7 (52−71) let. Najpogostejši histološki tip NDRP je bil adenokarcinom (59 %). Večina je imela klinični stadij IIIA (49 %) in visoko izraženost PD−L1 receptorjev. Do konca opazovalnega obdobja je bilo operiranih 25 od 32 bolnikov, ostali še prejemajo predoperativno zdravljenje. Vsi bolniki, ki so pričeli perioperativno zdravljenje, so bili tudi operirani. Pri sedmih bolnikih (28 %) je bila dosežena patološka kompletna remisija (angl. *pathologic complete response*, pCR), pri dvanajstih bolnikih (48 %) pa večji patološki odgovor (angl. *major pathological response*, MPR). Neželeni učinki (NU) zdravljenja so se pojavili pri 56 % bolnikov, večinoma blage do zmerne stopnje, trije bolniki (9 %) so imeli resne NU, ki so se kazali z nevtropenijo,

imunsko pogojeno sladkorno boleznijo ter panikulitisom. Do konca opazovanja je prišlo do ponovitve bolezni pri dveh bolnikih, pri prvem šestnajst mesecev po operaciji in pooperativnem obsevanju, pri drugem pa tri mesece po pričetku vzdrževalnega zdravljenja z ZIKT. Smrti nismo zabeležili.

Zaključek: Naša analiza potrjuje uspešno implementacijo kemoimunoterapije v zdravljenju zgodnjega NDRP na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Zgodnji onkološki izidi zdravljenja, kot so delež pCR in MPR, so primerljivi z rezultati ključnih prospektivnih randomiziranih raziskav. Zdravljenje se je izkazalo za varno, z redkimi resnimi neželenimi učinki. Nadaljnje spremljanje nam bo omogočilo tudi oceno celokupnega preživetja, ki ostaja najpomembnejši izid zdravljenja.

HUJŠI NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE Z IPILIMUMABOM IN NIVOLUMABOM PRI BOLNIKIH S TORAKALNIMI TUMORJI: IZKUŠNJE KLINIKE GOLNIK

Katarina Miklavčič[1], Katja Mohorčič[2]

[1]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

[2]Enota za internistično onkologijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Imunoterapija s kombinacijo zaviralcev imunskih kontrolnih točk ipilimumaba (anti-CTLA4) in nivolumaba (anti−PD1) predstavlja pomemben napredek pri zdravljenju različnih vrst napredovalih solidnih rakov, vključno z malignim plevralnim mezoteliomom (MPM) in nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP). Kljub dokazanemu podaljšanju preživetja ta pristop zaradi kombinacije dveh imunoterapij pogosto spremljajo hujši imunsko pogojeni neželeni učinki (NU) stopnje 3 ali 4 po CTCAE (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), ki zahtevajo takojšnje ukrepanje in so lahko tudi življenje ogrožajoči. Cilj naše analize je bil oceniti pojavnost, vrsto in izid teh dogodkov v klinični praksi ter naše ukrepanje.

Metode: Izvedli smo retrospektivno analizo bolnikov, zdravljenih z ipilimumabom in nivolumabom zaradi MPM oziroma NDRP na Kliniki Golnik med aprilom 2021 in avgustom 2025. Zbrali smo demografske podatke bolnikov, podatke o režimu zdravljenja, vrsti in stopnji NU ter podrobneje analizirali hujše NU zdravljenja.

Rezultati: V opazovanem obdobju je bilo s kombinacijo ipilimumaba in nivolumaba zdravljenih 54 bolnikov, od tega 39 zaradi MPM in 15 zaradi NDRP. Srednja starost je bila 61,5 let (od 44 do 79), 78 % je bilo moških. NU so se pojavili pri 92,6 % bolnikov, od tega jih je dvanajst (22,2 %) razvilo hujše NU. Med slednjimi smo zabeležili pnevmonitis, hepatitis, infuzijsko reakcijo, kožno toksičnost, nevritis, miozitis, miokarditis, encefalitis, vaskulitis, nevtropenijo in CRS (angl. *Cytokine release syndrome*). Srednji čas do pojava NU je bil 4,2 meseca (od enega tedna do sedmih mesecev). Zdravljenje je bilo trajno ukinjeno v enajstih primerih (92 %), v enem primeru pa je bilo zdravljenje začasno prekinjeno in kasneje ponovno uvedeno. Naslednja linija zdravljenja je bila uvedena pri petih bolnikih (40 %), od tega sta dva bolnika ponovno prejela zdravljenje z imunoterapijo, ob kateri se hujši NU niso ponovili. Glukokortikoidi so bili uvedeni pri desetih bolnikih (83 %), s povprečnim trajanjem zdravljenja 7,5 mesecev (od 1,5 do 17 mesecev). štirje bolniki (33 %) so poleg glukokortikoidov

potrebovali dodatno imunosupresivno zdravljenje (tocilizumab, ciklosporin) ali drugo podporno zdravljenje (intravenski imunoglobulini, iloprost ali GCSF). Smrti zaradi NU ni bilo. **Zaključki:** Naša analiza je pokazala širok spekter hujših NU ob zdravljenju s kombinacijo ipilimumaba in nivolumaba. Pojavili so se pri 20 % rutinsko zdravljenih bolnikov, kar je primerljivo s podatki iz kliničnih raziskav. Za dosego podaljšanja preživetja je ključno hitro prepoznati in zdraviti morebitne NU zdravljenja, pri čemer je pomemben individualiziran ter multidisciplinaren pristop s tesnim sodelovanjem med onkologi in drugimi specialisti.

ZDRAVLJENJE MALIGNEGA PLEVRALNEGA MEZOTELIOMA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK NA KLINIKI GOLNIK

Katarina Miklavčič[1], Katja Mohorčič[2]

[1]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

[2]Enota za internistično onkologijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Maligni plevralni mezoteliom (MPM) spada med redke, a zelo agresivne solidne rake. Incidenca MPM v Sloveniji je med najvišjimi v Evropi in dosega 2/100.000 prebivalcev, kar pomeni približno 40 novih primerov letno. Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) v zadnjih letih predstavlja novo možnost zdravljenja neresektabilne bolezni. Namen raziskave je bil oceniti učinkovitost in varnost zdravljenja kombinacije CTLA−4 zaviralca ipilimumaba in PD−1 zaviralca nivolumaba (IPI + NIVO) pri bolnikih z MPM v vsakodnevni klinični praksi.

Metode: Retrospektivna analiza je zajela vse bolnike z neresektabilnim MPM, ki so prejeli zdravljenje z ZIKT na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik med marcem 2020 in avgustom 2025, bodisi v prvi liniji ali naslednjih linijah zdravljenja. Podatki so bili pridobljeni s pregledom bolnišnične dokumentacije.

Rezultati: V opazovanem obdobju je bilo zdravljenih 39 bolnikov s srednjo starostjo ob diagnozi 62,5 let (od 43 do 78), 82 % je bila moških, polovica kadilcev in 56 % z jasno anamnezo izpostavljenosti azbestu. Najpogostejši histološki podtip MPM je bil epiteloidni (74 %), ostali so imeli sarkomatoidno oz. mešano histologijo. 16 od 39 bolnikov je prejelo kombinacijo IPI + NIVO v prvi liniji zdravljenja, ostali pa v naslednjih linijah. Pri 36 ocenljivih bolnikih je bila skupna stopnja objektivnega odziva (angl. *objective response rate*, ORR) ob zdravljenju 17 %, stopnja nadzora bolezni (angl. *disease control rate*, DCR) pa 58 %. Srednji čas zdravljenja cele skupine bolnikov je bil 4,5 mesecev (95 % IZ: 3.3–5.3), pet mesecev pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 4,3 mesecev pri predhodno zdravljenih bolnikih (p=0,33). Srednje preživetje brez napredovanja bolezni rutinsko zdravljenih bolnikov (angl. *real world progression free survival*, rw mPFS) je bil pri celi skupini 5,5 mesecev (95 % IZ: 4,6–10,2), od tega pri predhodno nezdravljenih bolnikih 5,5 mesecev in pri predhodno zdravljenih 5,3 mesecev (p=0,89). Pet bolnikov še vedno prejema aktivno zdravljenje. Celokupno preživetje bolnikov (angl. *overal survival*, OS) zdravljenih s kombinacijo IPI + NIVO na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik znaša 25,9 mesecev (95 % IZ: 17,2−37,5). 90 %

bolnikov je med zdravljenjem s kombinacijo IPI + NIVO imelo z zdravljenjem povezane neželene učinke (NU), od tega sedem (18 %) bolnikov hujše stopnje. Med NU hujše stopnje smo beležili infuzijske reakcije, pnevmonitis, vaskulitis, encefalitis, hepatitis in nevtropenijo.

Zaključek: ZIKT predstavljajo novo možnost zdravljenja za bolnike z neresektabilnim MPM. Naša analiza je pokazala uspešno implementacijo kombinacije ipilimumaba in nivolumaba v rutinsko zdravljenje bolnikov na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Tako varnost kot učinkovitost sta primerljivi z izsledki randomiziranih kontroliranih raziskav.

KARDIOTOKSIČNOST PRI BOLNIKIH Z RAKOM PLJUČ NA RUTINSKEM ZDRAVLJENJU Z NOVIMI SISTEMSKIMI ZDRAVILI

Matija Barba[1], Urban Učanjšek[1], Robert Marčun[2], Boštjan Rituper[2], Loredana Mrak[2]

[1]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Med bolniki z rakom pljuč je vedno več takih, ki bodo ozdravljeni ali pa vsaj zazdravljeni za daljše časovno obdobje. Ohranitev kvalitete življenja zato postaja čedalje pomembnejša, zaradi česar moramo biti ob in po zdravljenju rakave bolezni pozorni na akutne in kronične neželene učinke sistemskega zdravljenja. Številna protirakava zdravila lahko porušijo kardiovaskularno ravnovesje in tako med ali pa tudi več let po zaključenem zdravljenju sprožijo srčnožilne zaplete. Cilj raziskave je bil preučiti incidenco srčnožilnih zapletov ob zdravljenju pljučnega raka s tarčno terapijo (zaviralci tirozinskih kinaz) in imunoterapijo.

Metode: V študijo smo vključili 61 bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč s povprečno starostjo 63,7 ± 9 let, od tega 34 (56 %) žensk. 48 % (29) bolnikov je bilo zdravljenih z imunoterapijo (atezolizumab, nivolumab ali pembrolizumab), 52 % (32) bolnikov pa je prejemalo tarčno terapijo za mutacijo EGFR (afatinib, gefitinib, erlotinib ali osimertinib). Bolnike smo spremljali 24 mesecev od pričetka zdravljenja ali do smrti. Med zdravljenjem so opravili usmerjen klinični pregled, snemanje ehokardiograma za izračun indeksa globalne longitudinalne deformacije (GLS) ter vzorčenje NT-proBNP in troponina T na začetku zdravljenja, drugi in četrti mesec, nato pa vsake štiri mesece do zaključka študije ali smrti. V študijo so bili vključeni le bolniki z normalnim izhodiščnim delovanjem srca.

Rezultati: Po 24 mesecih opazovanja nobeden izmed preiskovancev ni razvil simptomov ali znakov srčnega popuščanja. V navedenem obdobju nismo beležili statistično značilnih sprememb GLS in koncentracije NT-proBNP. Ugotovili smo blago, od terapije neodvisno, longitudinalno statistično značilno naraščanje koncentracije troponina T.

Zaključki: V naši študijski kohorti tarčno zdravljenje za mutacijo EGFR ali imunoterapija pri nobenem od vključenih bolnikov z razširjenim pljučnim rakom ni bila povezana z razvojem kliničnih, laboratorijskih ali ehokardiografskih znakov srčnega popuščanja. Zaključujemo, da je verjetnost kardiovaskularnih zapletov zdravljenja pljučnega raka z zaviralci proteinskih kinaz ali imunoterapijo zelo nizka. Blago statistično značilno longitudinalno zvišanje troponina T pripisujemo sistemskemu vnetnemu odzivu ob napredovanju maligne bolezni.

SISTEMATIČNI PREGLED VPLIVA ZDRAVIL, KI VPLIVAJO NA ŽELODČNO KISLINO, NA UČINKOVITOST SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA

Mojca Nastran[1], Klavdija Amon[2], Lea Knez[1, 2], Nanča Čebron Lipovec[2]

[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[2]Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Uvod: Zdravila, ki vplivajo na želodčno kislino (zaviralci protonske črpalke, zaviralci histaminskih receptorjev H2, antacidi), so med najpogosteje predpisanimi in uporabljenimi zdravili v zahodnih državah. Ta zdravila lahko vstopajo v farmakokinetične in farmakodinamične interakcije z drugimi zdravili, ki so lahko še posebej pomembne pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom, kot so zdravila za sistemsko zdravljenje raka.

Namen raziskave je bil sistematičen pregled raziskav, ki so proučevale povezavo med uporabo zdravil z vplivom na želodčno kislino in izidi sistemskega zdravljenja raka pri bolnikih z napredovalim solidnim rakom.

Metode: Pregled je bil izveden po protokolu za sistematične pregledne članke (PRISMA). Na podlagi vključitvenih in izključitvenih kriterijev smo v pregled vključili 48 analiz, v katerih so se bolniki zdravili z imunoterapijo (devetnajst analiz), tarčnimi zdravili (osemnajst analiz) in kemoterapijo (enajst analiz). Iz analiz smo izpisali nekatere splošne podatke in rezultate o učinkovitosti zdravljenja, izražene kot celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni in objektivni odgovor na zdravljenje.

Rezultati: Večina analiz je bilo retrospektivnih opazovalnih analiz (31 od 48, 65 %), največ jih je vključevalo bolnike z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (18 od 48, 38 %). Med preučevanimi zdravili, ki vplivajo na želodčno kislino, so prevladovali zaviralci protonske črpalke (33 od 48, 69 %). Zdravila, ki vplivajo na želodčno kislino, so bila najpogosteje povezana s slabšimi izidi zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk, in sicer s krajšim celokupnim preživetjem (9 od 17, 53 %), časom do napredovanja bolezni (8 od 16, 50 %) ter slabšim odgovorom na zdravljenje (5 od 11, 45 %). Sočasno zdravljenje z zdravili z vplivom na želodčno kislino je bilo povezano tudi s slabšimi izidi zdravljenja s tarčnimi zdravili v nekaterih analizah, in sicer s krajšim celokupnim preživetjem v slabi polovici analiz (4 od 9, 44 %). V analizah, ki so vključevale citostatike, so bili rezultati najbolj raznoliki. V polovici analiz

(dve od štirih, 50 %), ki so v shemi zdravljenja poleg ostalih zdravil vključevale tudi kapecitabin kot edini preučevani peroralni citostatik, so bolniki imeli slabše izide zdravljenja.

Zaključki: Sočasno jemanje zdravil, ki vplivajo na želodčno kislino, lahko pomembno poslabša izide nekaterih sistemskih zdravljenj raka. Ti rezultati opozarjajo na nujnost skrbnega premisleka morebitnih tveganj in koristi ob uvedbi novih zdravil, četudi imajo le-ta ugoden profil neželenih učinkov.

AMIVANTAMAB – NOVA MOŽNOST ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM IN OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

Anela Muratović[1], Urška Janžič[1, 2]

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

[2]Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Napredek na področju molekularne diagnostike je omogočil prepoznavanje specifičnih genetskih sprememb, med katerimi so mutacije v genu za epidermalni rastni faktor (EGFR) ene najpogostejših in klinično najbolj pomembnih, tako mutacija L858R, delecija 19 in insercija v eksonu 20. Amivantamab se je izkazal kot učinkovita terapevtska možnost za bolnike z omenjenimi molekularnimi spremembami, vendar to zdravljenje spremljajo številni neželeni učinki, ki terjajo posebno pozornost, izobraženost celotnega onkološkega tima in opolnomočenega bolnika.

Metode: V Enoti internistične onkologije Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik smo izvedli retrospektivno analizo bolnikov, zdravljenih z amivantamabom v prvi ali drugi liniji sistemskega zdravljenja, skladno z odobrenimi terapevtskimi indikacijami. Podatke smo pridobili iz medicinske dokumentacije. V analizo so bili vključeni demografski podatki, linija sistemskega zdravljenja, podatki o učinkovitosti zdravljenja, neželenih učinkih ter nadaljevanju oziroma prekinitvi terapije.

Rezultati: Naša kohorta je vključevala osem bolnikov, zdravljenih z amivantamabom od začetka leta 2024. Povprečna starost bolnikov je znašala 65,5 let, vsi so bili zdravljeni zaradi metastatske bolezni. Prisotne mutacije: delecija eksona 19 (50 %), mutacija L858R (37,5 %), insercija v ekson 20 gena EGFR (12,5 %) bolnikov. Vsi bolniki so imeli vsaj en neželen učinek, polovica bolnikov vsaj en neželen učinek stopnje 3 ali 4. Infuzijske reakcije so se pojavile pri treh bolnikih (37,5 %); stopnje 4 pri enem in stopnje 3 pri dveh bolnikih. Zaradi infuzijske reakcije z zdravljenjem nista nadaljevala dva bolnika. Kožna toksičnost je bila zabeležena pri polovici bolnikov; stopnje 1 pri enem, stopnje 3 pri dveh in stopnje 4 pri enem bolniku. Stomatitis se je pojavil pri 37,5 % bolnikov; stopnje 3 pri dveh in stopnje 2 pri enem bolniku. Zaradi kožne toksičnosti in stomatitisa je bilo zdravljenje zamaknjeno pri dveh bolnikih in nato nadaljevano v znižanem odmerku, dva bolnika sta zdravljenje zaradi neželenih učinkov zaključila. Med ostalimi klinično pomembnimi neželenimi učinki so bili prisotni še paronihija, driska in holecistitis.

Zaključek: Amivantamab, bodisi v kombinaciji s kemoterapijo bodisi kot monoterapija, predstavlja pomemben terapevtski napredek za bolnike z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo v genu EGFR, vendar imajo bolniki ob tem pogosto neželene učinke, ki terjajo skrbno in strokovno obravnavo. Naši rezultati poudarjajo pomen multidisciplinarnega pristopa pri uvajanju novih tarčnih terapij v klinično prakso.

ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI ZA OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI PRI BOLNIKIH Z NOVO ODKRITIM NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ

Eva Podgoršek[1], Tina Morgan[2], Lea Knez[1, 2]

[1]Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
[2]Lekarna, Univerzitetna klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Pljučni rak in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) delita podobne simptome in dejavnike tveganja, kar lahko privede do sočasne prisotnosti obeh bolezni ali zamenjave ene z drugo.

Metode: Namen raziskave je bil opisati uvajanje in spreminjanje inhalacijskega zdravljenja pri bolnikih z novo diagnosticiranim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP), zdravljenim na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Izvedli smo retrospektivno opazovalno raziskavo. Podatke smo pridobili iz bolnišničnega informacijskega sistema in kliničnih poti sistemskega zdravljenja raka. Podrobneje smo opisali skupino, kjer se je inhalacijsko zdravljenje spremenilo ali uvedlo tik pred diagnozo raka, vključno s pogostostjo neželenih učinkov inhalacijskih glukokortikoidov (IGK).

Rezultati: Med 298 vključenimi bolniki z NDRP so inhalacijsko zdravljenje tik pred diagnozo raka prejemali 104 bolniki (35 %). Večina od teh 104 bolnikov je imela inhalacijsko zdravljenje spremenjeno ali uvedeno na novo (77 %). Te bolnike (80) smo si pogledali podrobneje. Tik pred diagnozo NDRP so imeli inhalacijsko zdravljenje pogosteje uvedeno ali spremenjeno kadilci, bolniki z obstruktivno boleznijo pljuč, bolniki z respiratornimi simptomi ob raku pljuč (vse hi-kvadrat, $p<0,05$) ter bolniki s slabšo pljučno funkcijo (Mann-Whitney, $p<0,001$). Najpogosteje so bili uvedeni kratkodelujoči bronhodilatatorji v monoterapiji (30 %). Diagnozo obstruktivne bolezni pljuč kot indikacijo za uvedbo inhalacijskega zdravljenja je imela večina bolnikov (79 %). Po šestih mesecih zdravljenja raka se je število bolnikov, ki so še vedno prejemali inhalacijsko zdravljenje, zmanjševalo (iz 72 na 40; osem bolnikov je umrlo), prav tako se je zmanjševalo število inhalacijskih učinkovin (iz mediane 3 na 1). IGK je prejemalo skupno 39 % bolnikov z novo uvedenim ali spremenjenim inhalacijskim zdravljenjem. Med njimi je imelo indikacijo za predpis IGK 68 % bolnikov, izmed tistih s sočasno KOPB pa le 53 %. Pri bolnikih z IGK je bila ob sočasnem zdravljenju NDRP opažena značilno večja pojavnost stomatitisa, nakazal se je tudi trend k pogostejšemu pojavu pljučnic.

Zaključki: Bolniki z novo diagnosticiranim NDRP so imeli inhalacijsko zdravljenje pogosto spremenjeno ali uvedeno tik pred diagnozo raka. Uvedba inhalacijskega zdravljenja je bila večkrat le začasna in občasno brez indikacije, zato predvidevamo, da je bila pogosto predpisana na račun respiratornih simptomov ob raku. Opažena višja pojavnost stomatitisa in trend pogostejšega pojava pljučnic pri bolnikih z IGK poudarja pomembnost premišljenega predpisovanja zdravljenja, kjer korist pretehta tveganje.

VZORCI PREDPISOVANJA ZAVIRALCEV PROTONSKE ČRPALKE PRI BOLNIKIH S PLJUČNIM RAKOM, ZDRAVLJENIH Z IMUNOTERAPIJO

Nuša Japelj[1], Janja Jazbar[1], Tjaša Možek[1], Lea Knez[1, 2]

[1]Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Uporaba zaviralcev protonske črpalke (ZPČ) trideset dni pred ali trideset dni po začetku zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) je povezana s krajšim celokupnim preživetjem pri metastatskem nedrobnoceličnem pljučnem raku (mNDRP). Namen naše raziskave je bil zato oceniti vzorce predpisovanja ZPČ, sodelovanje pri zdravljenju z ZPČ ter trajanje zdravljenja z ZPČ pri bolnikih z mNDRP v obdobju trideset dni pred uvedbo ZIKT do zaključka zdravljenja z ZIKT.

Metode: Izvedli smo retrospektivno raziskavo pri bolnikih z mNDRP, zdravljenih z ZIKT. Bolniki so bili razvrščeni v tri skupine: »Brez-ZPČ«, »ZPČ-ob-ZIKT« (ZPČ predpisani trideset dni pred ali trideset dni po uvedbi ZIKT) in »ZPČ-po-ZIKT« (ZPČ predpisani 31 dni po uvedbi ZIKT ali kasneje). Sodelovanje pri zdravljenju smo ocenili z deležem pokritih dni (PDC) v obdobju od trideset dni pred uvedbo ZIKT do zadnje aplikacije ZIKT (opazovalno obdobje), trajanje zdravljenja pa s Kaplan-Meierjevimi krivuljami v paketu AdhereR v RStudiu.

Rezultati: Vključili smo 290 bolnikov, mediana starosti ob uvedbi ZIKT 64 let (IQR 59–69), 58,6 % (170 od 290) je bilo moških. Večina bolnikov je prejemala ZIKT v monoterapiji (74,1 %; 215 od 290) in v prvi liniji zdravljenja (63,8 %; 185 od 290). Mediana opazovalnega obdobja je znašala 246 dni (IQR 86–571).

ZPČ so bili predpisani pri 72,1 % bolnikov (209 od 290), 77 % (161 od 209) v skupini ZPČ-ob-ZIKT, 23 % (48 od 209) pa v skupini ZPČ-po-ZIKT.

V skupini ZPČ-ob-ZIKT je bil povprečni PDC 70,5 %, visoko sodelovanje pri zdravljenju (PDC ≥ 80 %) je doseglo 55,3 % bolnikov (89 od 161). Kratkotrajna uporaba (≤ 30 dni) je bila prisotna pri 9,9 % (16 od 161), dolgotrajna uporaba (≥ 1 leto) pri 19,3 % (31 od 161), mediana trajanja uporabe ZPČ v tej skupini je bila 119 dni.

V skupini ZPČ-po-ZIKT je bil povprečni PDC 31,9 %, visoko sodelovanje pri zdravljenju je doseglo 6,4 % bolnikov (3 od 48). Tako kratkotrajno kot dolgotrajno uporabo je imelo 12,5 % bolnikov (6 od 48), mediana trajanja uporabe ZPČ v tej skupini je bila šestdeset dni.

Zaključki: Večina bolnikov z mNDRP ima predpisan ZPČ, najpogosteje v ključnem obdobju trideset dni pred ali trideset dni po uvedbi ZIKT, pri čemer ga več kot polovica uporablja skoraj celotno zdravljenje. Smiselno bi bilo odpredpisovanje neprimerno predpisanih ZPČ že ob diagnostiki, pred morebitno uvedbo sistemskega zdravljenja, saj bi to lahko izboljšalo izide zdravljenja raka.

ODNOS BOLNIKOV S SOLIDNIMI TUMORJI DO ODPREDPISOVANJA ZAVIRALCEV PROTONSKE ČRPALKE IN OSTALIH ZDRAVIL, KI NISO NAMENJENA ZDRAVLJENJU RAKA

Nuša Japelj[1], Andreja Eberl[2], Lea Knez[1, 3], Lara Tepeš[1], Nejc Horvat[1]

[1]Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

[2]Onkološki inštitut Ljubljana

[3]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Zaviralci protonske črpalke (ZPČ) lahko zmanjšajo učinkovitost sistemskega zdravljenja raka zaradi vpliva na črevesni mikrobiom ali absorpcijo, kar poudarja potrebo po odpredpisovanju neprimerno predpisanih ZPČ z namenom morebitnega izboljšanja preživetja. Cilj raziskave je bil oceniti stališča bolnikov s solidnim tumorjem z ZPČ do odpredpisovanja ZPČ ter ostalih zdravil, ki niso namenjena sistemskemu zdravljenju raka.

Metode: Izvedli smo presečno raziskavo pri bolnikih s solidnim tumorjem z ZPČ z uporabo slovenske različice vprašalnika »*revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing*«. Dodali smo postavke za oceno stališč do odpredpisovanja ZPČ ter odpredpisovanja na priporočilo farmacevta. Bolniki so vprašalnik izpolnili pred onkološkimi pregledi v bolnišnici, postavke so ocenjevali na Likertovi lestvici od 1 do 5. Primarni izid je bil delež bolnikov s solidnimi tumorji z ZPČ, ki bi bili pripravljeni ukiniti vsaj eno od zdravil, ki ni namenjeno sistemskemu zdravljenju raka, oziroma ZPČ, na priporočilo zdravnika ali farmacevta.

Rezultati: Vključili smo 128 bolnikov, 75 (58,6 %) žensk, mediana starosti 66 let (IQR 16) in mediana zdravil, ki niso namenjena zdravljenju raka, 3 (IQR 3). Najpogostejši so bili raki zgornjih prebavil (29,7 %), rodil (22,7 %), torakalnih organov (21,1 %) in spodnjih prebavil (13,3 %).

Rezultati vrednosti faktorjev vprašalnika so pokazali visoko vključenost bolnikov v upravljanje zdravljenja z zdravili (mediana 4,3, IQR 0,8), zmerno breme zdravljenja z zdravili (mediana 2,8, IQR 1,0), določene dvome o primernosti uporabe ZPČ (mediana 3,4, IQR 1,0) ter zmerno zaskrbljenost glede ukinitve ZPČ (mediana 2,8, IQR 0,8).

Večina bolnikov (89,9 %) je pripravljenih odpredpisati vsaj eno od zdravil, če bi to predlagal zdravnik, medtem ko je pripravljenost za odpredpisovanje ZPČ nižja (78,9 %). Logistična regresija je pokazala, da so bolniki, ki so starejši (OR 1,05; CI 1,00–1,10; p=0,036), bolj vključeni v upravljanje zdravljenja z zdravili (OR 3,13; CI 1,31–7,49; p=0,010) ali imajo manj

pomislekov glede ukinitve ZPČ (OR 0,36; CI 0,14–0,93; p=0,036), bolj pripravljeni odpredpisati ZPČ, če bi to predlagal zdravnik.

Manj bolnikov je pripravljenih odpredpisati vsaj eno od zdravil (45,3 %) oziroma ZPČ (36,7 %), če bi to predlagal farmacevt. Starejši bolniki so bolj pripravljeni odpredpisati ZPČ, če bi to predlagal farmacevt (OR 1,05; CI 1,00–1,09; p=0,031).

Zaključki: Skoraj vsi onkološki bolniki z ZPČ so naklonjeni odpredpisovanju zdravil, ki niso namenjena zdravljenju raka, medtem ko je pripravljenost za odpredpisovanje ZPČ približno 10 % nižja. Vključevanje ter izobraževanje bolnikov o tveganjih dolgotrajne uporabe in koristih odpredpisovanja ZPČ sta ključna za učinkovitejše izvajanje tega procesa.

VZORCI PREDPISOVANJA METFORMINA IN PARACETAMOLA TER POVEZAVE Z IZIDI ZDRAVLJENJA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK PRI BOLNIKIH Z NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

Nuša Marinčič[1], Lea Knez[1, 2], Nuša Japelj[1]

[1]Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Nedrobnocelični pljučni rak (NDPR) je rak z visoko umrljivostjo. Razmeroma nov tip zdravljenja predstavlja imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Uspešnost zdravljenja z ZIKT se pri bolnikih razlikuje in je odvisna od različnih dejavnikov, med drugim od sestave in delovanja črevesne mikrobiote. Predpostavlja se, da nekatera zdravila, kot je metformin, spremenijo sestavo črevesne mikrobiote, kar bi lahko povzročilo slabši odziv na zdravljenje z ZIKT. Prav tako na izide zdravljenja z ZIKT morda vpliva tudi paracetamol, ki je prepoznan kot potencialni zaviralec protitumorske imunosti. Namen dela je opisati vzorce predpisovanja metformina in paracetamola pri bolnikih z NDPR, ki so se zdravili z ZIKT na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Zanimalo nas bo tudi, če so vzorci predpisovanja metformina in paracetamola povezani z izidi zdravljenja z ZIKT.

V retrospektivno raziskavo smo vključili 369 bolnikov z napredovalim NDPR, ki so med julijem 2015 in decembrom 2022 prejemali zdravljenje z ZIKT na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Podatke smo pridobili iz bolnišnične zbirke medicinskih podatkov. Za statistično analizo smo uporabili programe MS Excel, SPSS in RStudio.

Zdravilo z metforminom je v obdobju od enega leta pred uvedbo do zadnje aplikacije ZIKT dvignilo 41 (11,1 %) bolnikov. Povprečno so v obdobju enega leta pred uvedbo do uvedbe ZIKT dvignili 0,94 DDD (dnevni definiran odmerek – angl. *daily defined dose*), in sicer 1880 mg. Analiza preživetja ni pokazala povezave med OS (celokupno preživetje – angl. *overall survival*) in dvigom metformina (Kaplan-Meier, p=0,628) ali povprečnim DDD metformina (Coxova regresija, p=0,544) v obdobju enega leta pred uvedbo do uvedbe ZIKT. Večina bolnikov (283; 76,7 %) je v obdobju enega leta pred uvedbo do zadnje aplikacije ZIKT imela dvig zdravila s paracetamolom. V obdobju enega leta pred uvedbo do uvedbe ZIKT so bolniki dvignili povprečno 0,04 DDD (120 mg). Analiza preživetja ni pokazala povezave med OS in dvigom paracetamola v obdobju enega leta pred uvedbo do uvedbe ZIKT (Kaplan-Meier,

p=0,199), v obdobju ± 60 dni (Kaplan-Meier, p=0,700) ali ± 30 dni (Kaplan-Meier, p=0,829) glede na uvedbo ZIKT, niti s povprečnim DDD paracetamola v obdobju enega leta pred uvedbo do uvedbe ZIKT (Coxova regresija, p=0,855).

V obdobju enega leta pred uvedbo do zadnje aplikacije ZIKT zelo malo bolnikov uporablja metformin, nasprotno pa paracetamol uporablja večina, vendar v majhnem celokupnem odmerku. V raziskavi nismo našli povezave med OS bolnikov in uporabo metformina ali paracetamola v tem obdobju, možen vzrok za to je premajhno število bolnikov.

VZORCI PREDPISOVANJA ANTIBIOTIKOV IN NJIHOV VPLIV NA IZIDE ZDRAVLJENJA Z IMUNOTERAPIJO Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK PRI BOLNIKIH Z NAPREDOVALIM NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

Lucija Rus[1], Nuša Japelj[1], Urška Janžič[2, 3], Lea Knez[1, 2]

[1]Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[3]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) je pomembno izboljšala izide zdravljenja bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR). Na učinkovitost zdravljenja z ZIKT vpliva tudi sestava in delovanje črevesne mikrobiote. Antibiotiki porušijo njeno sestavo in so povezani s krajšim celokupnim preživetjem (OS, angl. *overall survival*) bolnikov z NDPR, zdravljenih z ZIKT. Namen dela je bil preučiti vzorce predpisovanja antibiotikov pri bolnikih z NDPR, zdravljenih z ZIKT na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik, ter ovrednotiti njihov vpliv na OS.

Metode: V retrospektivno opazovalno raziskavo smo vključili 369 bolnikov z napredovalim NDPR, ki so med julijem 2015 in decembrom 2022 na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik prejeli zdravljenje z ZIKT v katerikoli liniji, bodisi kot monoterapijo bodisi v kombinaciji s kemoterapijo. Podatke smo pridobili iz bolnišničnega informacijskega sistema in kliničnih poti raka. Vpliv na izide zdravljenja z ZIKT smo ovrednotili z oceno mediane OS (mOS) z uporabo metode Kaplan- Meier in s Coxovim regresijskim modelom.

Rezultati: Od 369 vključenih bolnikov je bilo 58 % moških, mediana starosti 65 let, 83 % je imelo status telesne zmogljivosti med 0 in 1. Večina je prejela ZIKT v prvi liniji zdravljenja (69 %), od tega 43 % v monoterapiji, 26 % v kombinaciji s kemoterapijo. Ostali so prejeli ZIKT v drugi ali kasnejši liniji zdravljenja (31 %), od tega 25 % v monoterapiji, 6 % v kombinaciji s kemoterapijo. Večina bolnikov (70 %) je imela vsaj enkrat v obdobju enega leta pred uvedbo do zaključka zdravljenja z ZIKT predpisan antibiotik, pri čemer je 30 % bolnikov prvi antibiotik prejelo znotraj enega leta do šestdeset dni pred uvedbo ZIKT, 14 % šestdeset do trideset dni pred uvedbo ZIKT in 9 % trideset dni pred uvedbo ZIKT. Najpogosteje so imeli predpisan penicilinski (57 %), makrolidni (22 %) ali fluorokinolonski antibiotik (22 %), z mediano dveh antibiotičnih zdravljenj in mediano definiranih dnevnih odmerkov (DDD) 23 v celotnem

obdobju zdravljenja z ZIKT. Predpis antibiotika v obdobju enega leta pred uvedbo ZIKT je bil povezan s krajšim mOS v univariantni analizi (mOS atb vs brez: 17 vs 25,4 mesecev; p=0,048; HR = 1,29; 95 % IZ 1,00–1,67), v Coxovem regresijskem modelu pa te povezave nismo dokazali (p=0,117; aHR = 1,24; 95 % IZ 0,95–1,63). Med mOS in predpisom antibiotika v drugih časovnih obdobjih, skupino antibiotika, številom izpostavljenosti antibiotiku in DDD antibiotika ni bilo povezav.

Zaključki: Bolniki z napredovalim NDPR imajo pogosto predpisan antibiotik, zlasti v obdobju enega leta pred začetkom zdravljenja z ZIKT. Ker je lahko uporaba antibiotikov negativno povezana s preživetjem teh bolnikov, bi bilo v prihodnjih raziskavah smiselno preučiti strategije za zmanjšanje njihove morebitno neprimerne uporabe.

ANALIZA IZBRANIH NEŽELENIH UČINKOV ZAVIRALCEV ANAPLASTIČNE LIMFOMSKE KINAZE, POROČANIH V FARMAKOVIGILANČNI BAZI EUDRAVIGILANCE

Nanča Čebron Lipovec[1], Tjaša Jugovič[1], Lea Knez[1, 2]

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

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Zaviralci tirozin kinaze, usmerjeni proti anaplastični limfomski kinazi (ALK TKI) predstavljajo pomembno možnost zdravljenja nedrobnoceličnega pljučnega raka, pozitivnega na ALK. Pet odobrenih ALK TKI se razlikuje po učinkovitosti in varnostnem profilu. Namen naše raziskave je bil analizirati izbrane neželene učinke, poročane za ALK TKI v podatkovni zbirki EudraVigilance (EV).

Metode: Pregledali smo poročila o neželenih učinkih za krizotinib, ceritinib, alektinib, brigatinib in lorlatinib, zbrana med januarjem 2012 in decembrom 2023 v bazi EV. Osredotočili smo se na neželene učinke, navedene v poglavju »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi« povzetkov glavnih značilnosti zdravila. Poročila smo razvrstili v skladu z Medicinskim slovarjem za regulativne dejavnosti (MedDRA v25.1). Varnostne signale smo ocenjevali z analizo nesorazmernosti (angl. *disproportionality analysis*) na podlagi izračuna razmerja obetov poročanja (angl. *Reporting Odds Ratio*, ROR). Statistično značilen signal smo opredelili, kadar je bila spodnja meja 95 % intervala zaupanja za ROR > 1. V povzetku navajamo le signale z ROR > 2.

Rezultati: V obdobju od 2012 do 2023 je bilo v podatkovni zbirki EV zabeleženih 3377 poročil o domnevnih neželenih učinkih: krizotinib (1365), alektinib (1069), lorlatinib (470), ceritinib (246) in brigatinib (227). Pri splošnih neželenih učinkih so bili ugotovljeni statistično značilni varnostni znaki: driska, slabost in bruhanje so bile statistično značilno povezani s ceritinibom (ROR 4,81, 95 % IZ: 3,59–6,45), motnje ledvic in sečil s krizotinibom (ROR 2,42, 95 % IZ: 0,59–3,33), medtem ko so bile motnje mišičnoskeletnega sistema ali vezivnega tkiva in pnevmonitis značilno povezane z alektinibom (ROR 3,38, 95 % IZ: 2,63–4,34 oziroma ROR 2,08, 95 % IZ: 1,54–2,82). Prav tako so bili ugotovljeni pomembni varnostni signali za specifične neželene učinke: očesne bolezni so bile statistično značilno povezane s krizotinibom (ROR 3,19, 95 % IZ: 2,39–4,25), hiperglikemija s ceritinibom (ROR 4,04, 95 % IZ: (1,47–11,12), hipertenzija z brigatinibom (ROR 16,87, 95 % IZ: 8,48–33,56), hiperlipidemija in

psihiatrične motnje z lorlatinibom (ROR 79,05, 95 % IZ: 43,19–144,70 oziroma ROR 3,11, 95 % IZ: 2,47–3,92). Fotosenzitivnost je bila statistično značilno povezana tako z alektinibom (ROR 2,29, 95 % IZ: 1,27–4,12) kot z brigatinibom (ROR 8,16, 95 % IZ: 4,36–15,26).

Zaključki: Analiza postmarketinških podatkov iz baze EV je razkrila več varnostnih signalov, ki potrjujejo razlike v varnostnih profilih med posameznimi ALK TKI. Rezultati so lahko v pomoč pri personalizirani izbiri ALK TKI v rutinski klinični praksi.

BIOMARKERJI PRI ANAFILAKSIJI

Urška Bidovec-Stojković[1], Tinkara Pirc Marolt[1], Romana Vantur Setnikar[1], Renato Eržen[2], Mitja Košnik[1,3], Peter Korošec[1,4]

[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[2]Bolnišnica Topolšica

[3]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

[4]Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Uvod: Anafilaksija je potencialno življenjsko ogrožajoča, hitro napredujoča sistemska preobčutljivostna reakcija, ki jo lahko sprožijo že majhne količine alergenov, kot so strupi žuželk, hrana in zdravila. Merjenje akutne serumske triptaze, ki se sprošča iz mastocitov ob njihovi aktivaciji, predstavlja osnovno diagnostično orodje za potrditev anafilaktične reakcije. Vendar se raven triptaze ne poviša vedno, zlasti pri anafilaksiji, povzročeni s hrano ali zdravili, kar se pojavi v do 30 % primerov. V iskanju zanesljivejšega biomarkerja se je kot obetaven kandidat pokazal kemokin CCL2. V tej raziskavi smo primerjali diagnostično vrednost triptaze in CCL2 pri slovenskih bolnikih z anafilaktičnimi reakcijami različnih stopenj in različnih vzrokov.

Metode: Pri 204 bolnikih z alergijskimi reakcijami in 203 zdravih kontrolah smo izmerili dva biomarkerja anafilaksije: triptazo in CCL2. Pri 96 bolnikih je bila alergijska reakcija sprožena s piki žuželk, pri 54 z zdravili, pri 18 s hrano in pri 36 z neznanimi sprožilci. Po Brownovi klasifikaciji je 126 bolnikov doživelo anafilaktično reakcijo stopnje 3, 58 stopnje 2 in 20 stopnje 1.

Rezultati: Rezultati triptaze so pokazali višjo občutljivost in specifičnost v primerjavi s CCL2: 70,1 % proti 63,2 % ter 97,5 % proti 93,6 %. Zaporedna določitev markerjev je njuno skupno občutljivost povečala na 82,4 %. Ta trend je bil skladen pri vseh stopnjah anafilaksije in pri vseh sprožilcih. Pri stopnji 3 sta bili občutljivost in specifičnost triptaze, CCL2 ter kombinacije triptaza/CCL2 79,4 %, 73 %, 89,7 % ter 97,5 %, 93,6 %, 92,6 %. Pri stopnji 2 so bile vrednosti 62,1 %, 51,7 %, 75,9 % ter 97,5 %, 93,6 %, 92,6 %, medtem ko so bile pri stopnji 1 po Brownovi klasifikaciji 35 %, 35 %, 55 % ter 97,5 %, 93,6 %, 92,6 %. Glede na sprožilce je bila ob kombinirani uporabi biomarkerjev ugotovljena najvišja občutljivost pri anafilaksiji, povzročeni s hrano (88,9 %), sledili so piki žuželk (88,5 %) in neznani sprožilci (75 %). Najnižja občutljivost je bila ugotovljena pri reakcijah, povzročenih z zdravili (72,2 %).

Zaključek: Rezultati potrjujejo, da ostaja triptaza ključen biomarker v diagnostiki anafilaksije. Kljub temu je raven triptaze v nekaterih primerih normalna, kar lahko vodi do lažno negativnih rezultatov. V teh primerih ima določanje CCL2 dodaten pomen. Dokazali smo, da je najvišja občutljivost dosežena z uporabo obeh biomarkerjev skupaj, zlasti pri najtežjih reakcijah in tistih, povzročenih s hrano. Naše ugotovitve kažejo, da je za zanesljivo diagnostiko anafilaksije koristna sekvenčna uporaba več biomarkerjev, kar izboljša njihovo občutljivost in specifičnost.

IDENTIFIKACIJA IgE-EPITOPOM PODOBNIH PEPTIDOV ARAŠIDNEGA ALERGENA Ara h 1

Ana Potočnik[1, 2], Ana Zupančič[2], Zala Celan[2], Mojca Lunder[2], Peter Korošec[1, 2]

[1]Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[2]Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Uvod: Najpogostejši vzrok za težke reakcije pri alergijah za hrano so arašidi in drugi oreščki. Poleg nedavno razvite oralne imunoterapije za zdravljenje alergije za arašide, ki ima zaradi neželenih učinkov manj ugoden varnostni profil, trenutno ne obstaja nobeno odobreno varno zdravilo za preprečitev senzibilizacije za arašid. Strogo izogibanje arašidnim alergenom je trenutno edini način za preprečitev reakcije, kar nakazuje na kritično potrebo po razvoju novih zdravljenjenj za zdravljenje alergije za arašide. Glavni arašidni alergeni so Ara h 1, Ara h 2 in Ara h 3 in so najpomembnejši napovedniki klinične reaktivnosti pri odraslih in pediatričnih bolnikih. Vezava alergenov na protitelesa IgE, ki so vezana na visoko afinitetnem receptorju FcεRI na mastocitih in bazofilcih, vodi do prekrižanja receptorjev in hitre degranulacije ter sproščanja posrednikov reakcije takojšnje preobčutljivosti. Interakcija med epitopi arašidnih alergenov in paratopi IgE torej predstavlja ključen korak, ki vodi do anafilaktične reakcije. Inhibicijo te interakcije bi lahko dosegli z IgE-epitopom podobnimi peptidi, ki bi se namesto alergenov vezali na paratope protiteles IgE in tako onemogočili prekrižanje receptorjev ter preprečili degranulacijo in alergijsko reakcijo. Cilj raziskave je bil identificirati IgE-epitopom podobne peptide arašidnega alergena Ara h 1.

Metode: Selekcijo IgE-epitopom podobnih peptidov (mimotopov) smo izvedli s pomočjo bakteriofagnih predstavitvenih knjižnic. Tehnika bakteriofagnega prikaza omogoča, da na površini bakteriofagov izrazimo tuj peptid. Nabor velikega števila fagnih klonov (do 1012) sestavlja bakteriofagno knjižnico, pri čemer vsak fag izraža edinstven peptid. Uporabili smo knjižnice, pri katerih fagi na površini predstavljajo linearne peptide, dolge sedem ali dvanajst aminokislin, in ciklične peptide, dolge sedem aminokislin. Tarča za vezavo so bila poliklonska protitelesa, specifična za alergen Ara h 1, ki smo jih izolirali iz seruma imuniziranih živali. Po treh ciklih afinitetne selekcije smo z metodo NGS sekvencirali fagmide eluiranih fagov in s pomočjo bioinformatske analize pridobili aminokislinska zaporedja mimotopov.

Rezultati: Identificirali smo IgE-epitopom podobne peptide arašidnega alergena Ara h 1 in nekatere motive tudi nalegali na linearno aminokislinsko zaporedje proteina.

Zaključki: S pomočjo tehnike bakteriofagnega prikaza, sekvenciranja naslednje generacije in bioinformatske analize smo uspešno identificirali IgE-epitopom podobne peptide arašidnega alergena Ara h 1. Naslednji korak v raziskavi so inhibicijski testi, kjer bomo preverili, če lahko sintetični IgE-epitopom podobni peptidi Ara h 1 blokirajo vezavo alergena na paratope protiteles IgE.

OBRAVNAVA ANAFILAKSIJE IN DRUGIH URGENTNIH ALERGOLOŠKIH STANJ V URGENTNI AMBULANTI KLINIKE GOLNIK

Nika Kotnik, Peter Kopač

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Anafilaksija je najpogostejše urgentno alergološko stanje, v urgentnih ambulantah pa obravnavamo tudi rinitis, urtikarijo, angioedem in reakcije na zdravila. Analizirali smo vse alergološke napotitve v urgentno ambulanto Klinike Golnik, s poudarkom na pogostosti anafilaksije, obravnavi na terenu in najpogostejših povzročiteljih.

Metode: Naša retrospektivna raziskava je analizirala število napotitev v urgentno ambulanto Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik z alergološkimi diagnozami med 1. majem 2024 in 30. aprilom 2025. Vključili smo diagnoze, kot so rinitis (J.30−J.32), angioedem (Q82), škodljivi učinki zdravil (T78), anafilaksija (T88.6), urtikarija (L50−L54) in dermatitis (L23−L27). Podatki so bili pridobljeni iz bolnišničnega informacijskega sistema med 28. julijem in 14. avgustom 2025, zajeti so bili bolniki z zaključeno ambulantno ali hospitalno obravnavo.

Rezultati: V opazovanem obdobju smo zabeležili 108 napotitev. Od tega jih je 71 (65,7 %) zaključilo obravnavo ambulantno, medtem ko je bilo 37 (34,3 %) bolnikov sprejetih v bolnišnico. Povprečna starost vseh napotenih bolnikov je bila 48,6 let. Značilno je bilo tudi, da so ženske predstavljale večino napotitev (63 % ali 69), moški pa 37 % (41 napotitev). Pri nekaterih bolnikih smo zabeležili večkratne obiske z enako diagnozo.

Od vseh napotitev je bilo 46 bolnikov (42,5 %) s končno diagnozo anafilaksije, od katerih jih je bilo 22 obravnavanih ambulantno in 24 hospitalno. 16 (34,7 %) bolnikov z anafilaksijo je bilo mlajših od 40 let. 26 bolnikov (56,5 %) je na terenu prejelo adrenalin, od tega sta si dva bolnika z že znano alergijo za pik žuželke sama aplicirala adrenalin pred prihodom reševalcev. Glede na vzrok anafilaksije je bil najpogostejši dejavnik pik žuželke (dvajset bolnikov, 43,5 %). Med temi je bilo pet (25 %) mlajših od 40 let. Bolnikom z novo odkrito anafilaksijo na pik žuželke je bil v večini primerov (95 %) predpisan adrenalin in izdana napotitev v alergološko ambulanto.

Ostali vzroki anafilaktičnih reakcij so bili: zdravila (deset bolnikov, 21,7 %), hrana (osem bolnikov, 17,4 %), ob okužbi (en bolnik, 2,2 %), na kontrastno sredstvo (en bolnik, 2,2 %) in neznan vzrok (šest bolnikov, 13 %).

Časovno gledano smo največ napotitev zaradi anafilaksije zabeležili v avgustu (enajst primerov, 21 %). Skupno je bilo kar 55 % vseh bolnikov z anafilaktično reakcijo napotenih v obdobju štirih mesecev, od maja do avgusta, kar kaže na sezonsko pogostost.

Ostalih napotitev je bilo 62, od tega jih je bila več kot polovica (37 bolnikov, 61,3 %) s končno diagnozo idiopatske urtikarije.

Zaključek: Naša raziskava potrjuje, da je anafilaksija najnujnejša alergološka napotitev, s katero se srečujemo v urgentni ambulanti. Najpogosteje se pojavlja v poletnih mesecih, predvsem kot posledica pikov žuželk. Ključno je, da bolniki na terenu prejmejo takojšnjo pomoč, in so v prvi vrsti zdravljeni z adrenalinom. V naši raziskavi so ga na terenu prejeli le v 50 %, kar kaže, da je na področju izobraževanja še vedno veliko prostora za izboljšave. Ob zaključku obravnave je nujno, da bolnik prejme recept za adrenalinski avtoinjektor in napotnico za alergologa, kar je bilo v večini primerov ustrezno izvedeno.

PEN−FAST JE UPORABNO ORODJE ZA VARNO ODZNAČEVANJE ALERGIJE ZA PENICILIN TUDI PRI BOLNIKIH, KI JIH OBRAVNAVA NE−ALERGOLOG

Nika Kotnik[1], Nina Frelih[1], Peter Kopač[1, 2], Mitja Košnik[1, 2], Mihaela Zidarn[1, 2]

[1]Alergološka enota, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Preobčutljivost za zdravila je prekomerno diagnosticirana. Približno 10 % posameznikov ima oznako alergije za penicilin, čeprav je dejansko alergičnih le okrog 1 %. Odznačevanje alergije za penicilin je ključno za optimizacijo zdravljenja. PEN−FAST je preprosto orodje za prepoznavanje bolnikov z nizkim tveganjem za pravo alergijo za penicilin. Cilj naše študije je bil oceniti delež bolnikov z oceno PEN−FAST 0 in ugotoviti, ali lahko varno prejmejo penicilin pod nadzorom zdravnikov, ki niso specialisti alergologije.

Metode: V tej retrospektivni raziskavi so bili vključeni bolniki, ki so opravili testiranje na alergijo za penicilin na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik med januarjem 2024 in marcem 2024. Za vsakega bolnika je bil izračunan PEN−FAST rezultat (od 0 do 5). PEN−FAST je preprosto orodje, s katerim lahko prepoznamo bolnike z označbo alergije za penicilin z nizkim tveganjem za dejansko alergijo za penicilin. Bolniki so najprej opravili kožno testiranje, tisti z negativnim kožnim testom so nato opravili oralni provokacijski test. Primarni izid za model je bil vsak pozitiven rezultat testiranja na alergijo za penicilin.

Rezultati: V našo kohorto je bilo vključenih 221 bolnikov, od tega 160 žensk (72,4 %). Za opredelitev nizkega tveganja za alergijo za penicilin je bila izbrana meja 0 točk na lestvici PEN−FAST. Ugotovili smo, da je imelo 44,1 % bolnikov PEN−FAST oceno 0, 8,1 % oceno 1, 36,5 % oceno 2, 3,6 % oceno 3 in 4,1 % oceno 5. Skupno je bilo 25 bolniklov (11,3 %) pozitivnih na testu za alergijo za penicilin. Od teh je imelo 22 (88 %) bolnikov s pozitivnim testom alergije PEN−FAST oceno nad 0. Preostali trije (12 %) bolniki s pozitivnim testom alergije in PEN−FAST oceno 0 so imeli blago kožno reakcijo šele po testiranju s penicilinom in nihče od njih ni potreboval zdravljenja. Med bolniki brez dokazane alergije za penicilin jih je imelo 101 (51,5 %) PEN−FAST oceno nad 0.

Občutljivost orodja PEN−FAST za prepoznavanje alergije za penicilin je bila 88 %, specifičnost 48 %, pozitivna napovedna vrednost (PPV) 17 % in negativna napovedna vrednost (NPV) 96 %.

Zaključek: Ugotovili smo, da je imelo 44 % bolnikov, napotenih na testiranje alergije za penicilin, oceno PEN−FAST 0. Ta je izkazovala visoko negativno napovedno vrednost (96 %), pri čemer so bile zaznane pozitivne reakcije blage. Naši podatki kažejo, da bi lahko zdravniki, ki niso specialisti alergologi, pri bolnikih z oceno PEN−FAST 0 varno prepoznali nizko tveganje za alergijo za penicilin in jim zdravilo predpisali brez nadaljnje alergološke obravnave. Tak pristop bi lahko pomembno razbremenil alergološke ambulante, zmanjšal število napačnih oznak in s tem prispeval k boljšemu zdravljenju ter omejitvi širjenja bakterijske odpornosti.

COMPARISON OF ImmunoCAP ISAC AND ALEX^2 ALLERGY XPLORER

Ines Hasanović, Kaja Zevnik, Urška Bidovec-Stojković, Peter Korošec
University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

Introduction: ImmunoCAP ISAC E112i (ISAC) is a multiplex assay that detects specific immunoglobulin E (sIgE) reactivity against 112 molecular allergen components. It is the most clinically used and studied multiplex array to date. Another multiplex platform, ALEX^2 Allergy Explorer (ALEX^2), has recently become available, that detects specific immunoglobulin E (sIgE) reactivity against 295 molecular allergen components (178) and extracts (117). This study aimed to validate the ALEX^2 assay in our diagnostic routine setting by comparing the performance of ISAC and ALEX^2.

Methods: We compared the ALEX^2 multiplex assay with the results of serum samples of 50 individuals routinely tested with ISAC between 2020 and 2024. Positive cut-off values for ISAC is 0,30 ISU-E and 0,30 kUA/L for ALEX^2.

Results: Overall, we found a high concordance of the results between both assays (80−100 %). When comparing 100 allergen components presented in both assays, a concordance above 90 % was found for 95 (95 %) allergen components. A concordance below 90 % was observed only for five (5 %) allergen components: Cry j 1 (sugi - Cryptomeria japonica), Cyn d 1 (bermuda grass - Cynodon dactylon), Act d 2 (kiwi - Actinidia deliciosa), Ani s 1 (Anisakis simplex) and Der f 1 (American house dust mite - Dermatophagoides farina).

Furthermore, when comparing 164 allergen components sorted in 46 groups of allergens, a concordance between assays above 90 % was found for 39 (85 %) groups of allergens. A concordance below 90 % was found for seven (15 %) groups of allergens: sugi (Cryptomeria japonica), bermuda grass (Cynodon dactylon), herring worm (Anisakis simplex), kiwi (Actinidia deliciosa), apple (Malus domestica), celery (Apium graveolens) and german cockroach (Blatella germanica).

Conclusion: We showed a high concordance between assays ALEX^2 and ISAC. ALEX^2 enables the detection of specific IgE (sIgE) reactivity to a broader spectrum of allergen components compared to ISAC. Moreover, including allergen extracts in ALEX^2 adds additional data that may affect the understanding individual sensitization profiles. ALEX^2's expanded analytical scope may improve the potential of multiplex sIgE diagnostics.

ZDRAVSTVENO VZGOJNE ŠOLE PRI BOLNIKIH NA SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU

Slavica Mohorič[1], Petra Zupan[1], Andrej Ivančič[1], Tjaša Zibelnik[1], Anela Muratović[1], Urška Janžič[1, 2]

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

[2]Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Zdravstveno vzgojne šole imajo pomembno vlogo pri podpori bolnikom, ki prejemajo sistemsko onkološko zdravljenje, saj ustrezna edukacija bolnika dokazano prispeva k boljšemu razumevanju bolezni, večjemu sodelovanju pri zdravljenju ter učinkovitejšemu spoprijemanju z neželenimi učinki (NU) Edukacija je v praksi pogosto nestandardizirana, zato smo v Enoti internistične onkologije zasnovali lastni model spremljanja tovrstnega pristopa, ki obsega ključna področja: poznavanje bolezni, zdravljenja, NU in ukrepe ob pojavu NU.

Metode: Uporabljena je bila kvantitativna analiza obrazcev, izpolnjenih med intervjujem bolnikov ob prvih treh obiskih v onkološki ambulanti po uvedbi nove linije sistemskega zdravljenja med marcem 2024 in julijem 2025. Ocena razumevanja podanega znanja ob uvedbi zdravljenja je bila ob naslednjem pregledu postavljena z lestvico: 1 − ustrezno znanje, šola ni potrebna; 2 – ni znanja, ponovno šola; 3 − ni preverjeno; prek katere je bilo longitudinalno spremljano bolnikovo razumevanje in zmožnost pravilnega ukrepanja. Podanaliza kohorte bolnikov je bila opravljena glede na vrsto in linijo prejetega zdravljenja ter spol bolnikov.

Rezultati: Vključili smo 114 bolnikov, s srednjo starostjo 68 let, od tega 50 % moških, 71 % je prejemalo zdravljenje za metastatsko bolezen, 73 % v prvi liniji zdravljenja. Bolniki so prejemali: 18 % imunoterapijo, 33 % kemoimunoterapijo, 20 % tarčno zdravlejnje in 28 % kemoterapijo. Pravilno ukrepanje v primeru kožne toksičnosti, stomatitisa in gastrointestinalnih težav je bilo s strani DMS ustrezno podano v 99 %, 99 % in 98 %, ob prvi kontroli pravilnega ukrepanja ni znalo navesti 17 %, 12 % in 16 % bolnikov, ob naslednji pa le še 5 %, 4 % in 8 % bolnikov. Podporna terapija in pravilno prejemanje tarčnega zdravljenja je bilo ustrezno predstavljena v 99 % in 86 % primerov in le 4 % in 13 % bolnikov ni znalo našteti pravilnega prejemanja terapije ob prvi ter 4 % in 4 % ob drugi kontroli v ambulanti. Ukrepanje ob hematotoksičnosti je bilo pravilno podano v 100 % primerov, ob prvi kontroli 11 % in 10 % bolnikov ni znalo navesti pravilnega ukrepanja v primeru nevtro- in trombocitopenije, kar se je po ponovnem poduku zmanjšalo na 4 % in 7 % bolnikov. Glede na prejeto terapijo so imeli

bolniki največ težav usvojiti pravilno ukrepanje ob NU imunoterapije; po prvi in drugi edukaciji kar 29 % in 5 %, čeprav je bilo znanje predano v 100 % primerov, medtem ko so imeli najmanj težav pri usvajanju NU kemoterapije; pravilnega ukrepanja ni poznalo le 3 % bolnikov po prvi edukaciji, po drugi so vsi odgovorili pravilno. Glede spola in linije sistemskega zdravljenja nismo opažali razlik glede sposobnosti pravilnega odločanja v primeru pojava NU.

Zaključek: Zdravstveno vzgojne šole predstavljajo učinkovito orodje, ki ga je nujno sistematično vključiti v rutinsko obravnavo onkoloških bolnikov. Naša izkušnja potrjuje, da lahko z enostavnim, strokovnim in kontinuiranim pristopom bistveno prispevamo k opolnomočenju bolnikov, ki so sposobni ustrezno ukrepati v primeru težav ob zdravljenju s sistemskim onkološkim zdravljenjem.

INDIVIDUALIZED EDUCATION WITHIN A MULTIDISCIPLINARY APPROACH AS A KEY ELEMENT IN IMPROVING ASTHMA CONTROL AND INHALER TECHNIQUE

Maja Zrnić, Lidija Oštir, Tea Močnik

Allergy unit, University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

Background: Asthma management largely depends on proper inhaler use and patient education. Incorrect inhaler use can lead to poor asthma control, making individualized health education a crucial component for improving technique and treatment outcomes. This study examines the impact of a multidisciplinary treatment (MDT) program that incorporates individualized health education focused on correcting inhaler technique and providing personalized care, with the aim of improving asthma control and inhaler usage.

Methods: The study included fifty asthma patients from the University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik (44 with problematic asthma and six with severe asthma), with an average age of 57,4 years, 52 % were female. We assessed knowledge of proper inhaler technique and the Astma Control Test (ACT) score before and after MDT, during which inhaler technique correction was performed. Three months after the intervention, both inhaler technique knowledge and ACT scores were re-evaluated.

Results: In the pre-MDT group, only 42 % of patients correctly used their inhalers. After three months following inclusion in the MDT program, during which inhaler technique correction was implemented, this percentage increased to 80 %. The difference in the median of ACT score pre-MDT (Mdn = 13) compared to the group 3 months after inhaler technique correction (Mdn = 20; p=0,0002) reflects a clinically significant improvement in self-reported asthma symptoms.

Conclusion: This study highlights the importance of tailored education in managing asthma, as it resulted in better adherence to inhaler use and improved asthma control, demonstrating the effectiveness of comprehensive, individualized care.

TVEGANJE ZA ANAFILAKSIJO V ČEBELARSTVU: POMEN RAZVOJA PREVENTIVNEGA ZDRAVSTVENO VZGOJNEGA PROGRAMA

Tea Močnik[1], Mirko Prosen[2], Mihaela Zidarn[1, 3], Sabina Ličen[2]

[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[2]Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

[3]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Čebelarstvo pomembno prispeva k ohranjanju ekološkega ravnovesja in podpira gospodarski razvoj, hkrati pa prinaša tudi določena zdravstvena tveganja. Anafilaksija je akutno, življenjsko ogrožajoče stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje. Ustrezno izobraževanje o prepoznavanju simptomov, hitrem odzivu ter pravilni uporabi samoinjektorja adrenalina je ključno za izboljšanje varnosti čebelarjev. Namen raziskave je oceniti potrebo po izobraževanju o anafilaksiji ter razviti preventivni zdravstveno-vzgojni program za čebelarje v Sloveniji.

Metode: Uporabljena je bila kvalitativna opisno-interpretativna metoda. V prvem delu raziskave sta bili izvedeni dve fokusni skupini: ena z osmimi zdravstvenimi strokovnjaki s področja alergologije in klinične imunologije ter druga s šestimi aktivnimi čebelarji. Zbrani podatki so bili analizirani z vsebinsko analizo, izvedeno v QDA Miner®. V nadaljevanju smo z uporabo Delphi metode evalvirali in usklajevali vsebino preventivnega programa, pri čemer je sodelovalo trinajst strokovnjakov s področja alergologije in klinične imunologije.

Rezultati: Analiza je izpostavila pet glavnih tematskih sklopov: (1) obvladovanje anafilaksije, (2) preprečevanje anafilaksije, (3) pristopi k zdravstveni vzgoji, (4) sistemski pristopi k preventivi ter (5) uporaba samoinjektorja adrenalina. Rezultati fokusnih skupin poudarjajo potrebo po izboljšanih strategijah za obvladovanje anafilaktičnih reakcij, večji učinkovitosti preventivnih ukrepov in razvoju ciljno usmerjenih izobraževalnih programov za čebelarje. **Rezultati** Delphi metode kažejo na statistično značilno soglasje med strokovnjaki ($p<0,001$), vendar je stopnja soglasja glede vsebine izobraževanja relativno nizka. Rezultati Kendallovega W testa za jasnost (0,172), ustreznost (0,200) in pomembnost (0,297) kažejo, da so mnenja strokovnjakov o ključnih elementih delno usklajena, vendar obstajajo razhajanja v ocenah.

Zaključek: Raziskava izpostavlja, da sta razvoj in uvedba preventivnega izobraževalnega programa, osredotočenega na prepoznavanje simptomov ter pravočasno ukrepanje ob anafilaksiji, pomembna za izboljšanje varnosti čebelarjev. Čeprav so strokovna mnenja o

vsebini programa delno usklajena, razlike med njimi poudarjajo pomembnost nadaljnjega sodelovanja in izboljšav za zagotavljanje čim večje učinkovitosti in ustreznosti programa.

DOPRINOS KOORDINATORJEV HIGIENE ROK K BOLJŠI DOSLEDNOSTI: PRIMER DOBRE PRAKSE

Sanja Grm Zupan, Nataša Grahovec, Mojca Novak

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Higiena rok je še vedno eden od najučinkovitejših ukrepov za preprečevanje in obvladovanje okužb, povezanih z zdravstvom.

Metode: Z intenzivnejšimi ukrepi, usmerjenimi v razkuževanje rok, smo na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik začeli leta 1999. Izdelali smo pisna navodila ter krajše opomnike in izvlečke navodil (posterje), določili razkužilna mesta (npr. tri razkužila na bolniško posteljo) ter zapisali strokovne zahteve za izbiro ustreznih in rokam prijaznih razkužil. Zaposlene smo o pomenu razkuževanja rok in prednostih pred umivanjem rok ter na začetku tudi pravilnih postopkih izobraževali na delavnicah, kjer smo ustreznost postopka razkuževanja rok preverjali tudi z uporabo Didaktoboxa. Leta 2008 smo v tujini, za namen izvedbe študije v intenzivni enoti, izobrazili prvi dve opazovalki higiene rok, ki sta se kasneje vključili v prva izvedena izobraževanja opazovalcev higiene rok v slovenskem prostoru. V tistem obdobju smo na Kliniki usposobili še več opazovalcev z ustreznim potrdilom, higiena rok pa je postala eden izmed kazalnikov kakovosti. Področje smo nadgradili s primerjavo z drugimi kazalniki kakovosti (količinska uporaba razkužil), uvajanjem kulture medsebojnega opozarjanja, izvedbo samoovrednotenja po načelih Svetovne zdravstvene organizacije, vključevanjem bolnikov in svojcev itd. Zadnji od ukrepov je bil uvedba koordinatorjev higiene rok na vsakem bolniškem oddelku Klinike.

Rezultati: Ukrep se je izkazal kot primer dobre prakse, saj koordinatorji niso le opazovalci. S svojo vključenostjo in prisotnostjo na bolniških oddelkih ter enotah in na podlagi informacij, pridobljenih med opazovanji, aktivno sodelujejo pri izvedbi različnih ukrepov za zvišanje doslednosti pri posameznih indikacijah, ki so del koncepta petih trenutkov za higieno rok. Na ta način smo zaznali priložnost na področju indikacije pred čistim oz. aseptičnim posegom (ugotovljena doslednost 77 %) in uvedli dodatne, tematske opomnike na mestih, kjer se ti posegi (v tem primeru punkcije) izvajajo. Rezultate in možnosti za izboljšave smo predstavili tudi na oddelčnih sestankih. Na naslednjem vrednotenju opazovanj smo zaznali povišanje doslednosti na 94 %, s čimer smo dosegli zastavljen cilj. Z vključitvijo koordinatorjev poskušamo tudi

zmanjšati vpliv Hawthorneovega učinka, ki se pojavlja pri neposrednem opazovanju, saj so njihova opazovanja pogosto neopazna in zato rezultati bolj realni.

Zaključek: Na podoben način koordinatorje higiene rok v delo vključujemo tudi danes. V bližnji prihodnosti načrtujemo nadgradnjo njihovih aktivnosti z vključitvijo v skupino za preprečevanje bolnišničnih okužb.

KAJENJE MED ŠTUDENTI MEDICINE MEDICINSKE FAKULTETE UNIVERZE V LJUBLJANI

Marija Petek Šter, Aleksander Stepanović

Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izhodišča: Kajenje tobaka ostaja eden glavnih preprečljivih dejavnikov tveganja za razvoj številnih bolezni (rak, bolezni srca in ožilja, kronične pljučne bolezni). Študenti medicine so bodoči zdravstveni delavci, zato se od njih pričakuje visoka stopnja zavedanja o škodljivosti kajenja. Podatki iz različnih držav kažejo, da kljub medicinskemu znanju določena skupina študentov medicine še vedno kadi. Namen raziskave je ugotoviti pogostnost kajenja med študenti medicine in izboljšati razumevanja z zdravjem povezanega vedenja študentov.

Metode: K sodelovanju v raziskavi smo povabili vse študente, ki so redno vpisani na Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani. Uporabili smo spletno anketo, ki jo je oblikovala mednarodna skupina raziskovalcev pod vodstvom Medicinske fakultete Carl Gustav Carus iz Dresdna v Nemčiji. Izpolnjevanje ankete je potekalo decembra 2024. Odzvalo se je 338 študentov od 1091 povabljenih (31 % odziv). Naredili smo deskriptivno statistično analizo zbranih podatkov.

Rezultati: Kadarkoli v življenju je kajenje cigaret poskusilo 47,7 % študentov; vsaj sto cigaret je pokadilo 61,4 % študentov, ki so kadarkoli poskusili cigareto. Prvo cigareto so študenti pokadili v starosti 15,8 let (SD 2,1 leta) V zadnjih tridesetih dneh 66,7 % študentov ni kadilo, 15,8 % študentov je kadilo enkrat do trikrat, 6,1 % študentov enkrat tedensko, 7 % študentov večkrat tedensko in 1,8 % študentov vsak dan. 54,3 % študentov, ki so se opredelili kot kadilci, si želi kajenje opustiti.

Razprava: Kajenje med študenti medicine je prisotno manj pogosto kot v splošni populaciji mladih v Sloveniji. Mnogi študenti so imeli izkušnjo s kajenjem tobaka, vendar niso postali kadilci. Med kadilci pa si jih več kot polovica želi opustiti kajenje. V prihodnje bo treba spremljati trende kajenja med študenti medicine in raziskati razloge, ki bodoče zdravnike odvračajo od opustitve kajenja.

DIFUZNA PLJUČNA MENINGOTELIOMATOZA: PRIKAZ PRIMERA

Andreja Hladnik, Andrej Hladnik, Katja Adamič
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Difuzna pljučna meningoteliomatoza (DPM) je zelo redka benigna pljučna bolezen, za katero je značilna prisotnost meningotelu podobnih telesc v pljučih. Najpogosteje prizadene ženske med petim in šestim desetletjem življenja in pogosto poteka asimptomatsko ali z blagimi respiratorni simptomi. Slikovne preiskave pokažejo difuzne, obojestranske mikronodule, diagnozo se najpogosteje potrdi s kirurško biopsijo. Specifično zdravljenje ni potrebno, prognoza je dobra.

Prikaz primera: 63-letna nekadilka z arterijsko hipertenzijo, srčnim popuščanjem, kronično ledvično boleznijo, sladkorno boleznijo tipa 2 in enožilno koronarno boleznijo je bila septembra 2024 obravnavana zaradi angine pektoris. Opravljen je bil ultrazvok srca, kjer je bila opisana pljučna arterijska hipertenzija (60 mmHg + CVP). V sklopu opredeljevanja vzrokov pljučne hipertenzije je bila s CTA pljučnih arterij izključena pljučna embolija, vidne pa so bile številne obojestranske mikronodularne zgostitve v pljučih.

Za nadaljnjo diagnostiko je bila napotena na Univerzitetno kliniko za pljučne bolezni in alergijo Golnik, kjer je bila prvič obravnavana oktobra 2024. Ob pregledu je zanikala kašelj ali izmeček, navajala je utrujenost in oslabelost. Z meritvami pljučne funkcije je bila ugotovljena znižana difuzijska kapaciteta (FVC 2830 ml – 119 %, FEV_1 2020 ml – 111 %, DLCO 62 %, KCO 60 %), v laboratorijskih izvidih ni bilo pomembnih odstopanj. Opravljen je bil HRCT pljuč, kjer so bili opisani številni noduli atenuacije mlečnega stekla, velikosti do 6 mm, večinoma centrilobularno, več sprememb je bilo v spodnjih režnjih. Radiologinja je zaradi omenjenih sprememb posumila na meningotelialne nodule v sklopu DPM, diferencialno diagnostično bi lahko bile spremembe v sklopu preobčutljivostnega pnevmonitisa, sarkoidoze, manj verjetno zasevki. Napotena je bila na PET−CT, noduli so bili metabolno neaktivni.

Januarja 2025 je bila gospa hospitalizirana za invazivno diagnostiko, opravljena je bila bronhoskopija s transbronhialno biopsijo, histološko je šlo za normalen pljučni parenhim. Ker so bile spremembe na pljučih kljub obširni diagnostiki neopredeljene, je diagnostični konzilij, ki ga sestavljajo patolog, radiolog in pulmolog, svetoval kirurško biopsijo desnega spodnjega pljučnega režnja. Opravljena je bila VATS biopsija. V histološkem preparatu so opisali 6 x 5 x 5 mm veliko spremembo, potrdili so meningotelu podobno telesce. Intersticijski konzilij je bil

mnenja, da je diagnoza DPM verjetna, svetovano klinično in funkcionalno spremljanje. Julija 2025 je bila opravljena še desnostranska srčna kateterizacija, dokazana je bila zmerna obremenitvena pokapilarna pljučna hipertenzija.

Zaključek: Difuzna pljučna meningoteliomatoza je redka benigna bolezen pljuč z ugodno prognozo. Spremembe v sklopu DPM lahko na slikovnih preiskavah spominjajo na druge bolezni, med drugim tudi na maligna obolenja, zato je pravilna in hitra diagnoza ključna.

MOŽGANSKI ABSCES OB OKUŽBI S TULAREMIJO: PRIKAZ PRIMERA

Andreja Hladnik, Andrej Hladnik, Barbara Bitežnik
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Tularemija je zoonoza, ki jo povzroča *Francisella tularensis*. V Sloveniji se pojavlja redko, letna incidenca je med enim do tremi primeri. Klinična slika okužbe je raznolika, od asimptomatske bolezni do septičnega poteka in smrti. Redko se lahko ob okužbi s tularemijo pojavi gnojni meningitis in možganski absces.

Prikaz primera: 69-letni nekdanji kadilec z arterijsko hipertenzijo je bil obravnavan v urgentni ambulanti Infekcijske klinike UKC Ljubljana avgusta 2024. Ob pregledu je navajal težko sapo, mrzlico in utrujenost. Bil je febrilen 39,5 °C, imel je povišane vnetne kazalce (CRP 142 mg/L) in hepatopatijo. Na RTG so bili prisotni vnetni infiltrati v levem spodnjem pljučnem režnju. Predpisana je bila desetdnevna antibiotična terapija z amoksicilinom s klavulansko kislino. Oktobra 2024 je ponovno zbolel s povišano telesno temperaturo, frontalnim glavobolom in bolečinami v sklepih. Predpisan je bil klaritromicin za sedem dni. Zaradi vztrajanja težav je bil ob sumu na tularemijo hospitaliziran na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Zabeležena je bila levkocitoza (14,45 x 10^9/L) in povišan CRP (168 mg/l). Na CT prsnih organov je bil prisoten infiltrat levo posterobazalno in paket nekrotičnih bezgavk subkarinalno. Serološko je bila potrjena tularemija, uveden je bil ciprofloksacin. Navajal je izboljšanje stanja, vnetni kazalci so bili v upadu. Nekaj dni po odpustu je spet navajal slabo počutje, ponovno je bil febrilen. Med obravnavo je izgubil zavest. Zaradi kolapsa ob okužbi s tularemijo je bil ponovno hospitaliziran na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Na CT glave je bila prisotna sprememba, ki je bila sumljiva za možganski absces v temporalnem režnju levo. Zaradi izključevanja metastatske maligne bolezni je bila opravljena bronhoskopija z biopsijo, ugotovljeno je bilo eksudativno vnetje brez malignih celic. Opravljena je bila lumbalna punkcija, potrjen je bil gnojni meningitis. Uvedena je bila večtirna antibiotična terapija, ob opisanem možganskem edemu je prejel manitol in furosemid. Gospod je bil premeščen v UKC Ljubljana. Iz vzorca likvorja je bila dokazana okužba s *Streptococcus anginosus*. Po uvedeni antibiotični terapiji je prišlo do izboljšanja stanja, vnetni kazalci so upadli. Možganski absces je bil zdravljen konzervativno, na kontrolnem CT abscesa ni bilo več videti, najverjetneje je prišlo do spontane rupture abscesa in drenaže v ventrikle. Pljučna

tularemija z možnim pridruženim meningitisom je bila tri tedne zdravljena z gentamicinom in doksiciklinom, možganski absces pa šest tednov s ceftriaksonom. Najverjetnejši izvor meningitisa in možganskega abscesa so bila dihala, prizadeta zaradi pljučne tularemije. Z opravljenimi preiskavami drug izvor *S. anginosus* ni bil opredeljen.

Zaključek: Tularemija je redka bolezen, ki se lahko izjemoma zaplete z gnojnim meningitisom, lahko se pojavi tudi sočasni gnojni meningitis z drugim povzročiteljem. Ob neugodnem poteku in nevroloških znakih je potrebno pomisliti tudi na zaplete v CŽS, saj je nujno hitro in pravilno ukrepanje.

PLJUČNICA BREZ ODZIVA NA VEČTIRNO ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE

Tina Vrenko, Barbara Bitežnik
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Za tuberkulozo je v Sloveniji značilna relativno nizka, a stabilna incidenca. Čeprav je napredek na področju diagnostike in zdravljenja privedel do upada števila primerov, bolezen ni izkoreninjena, še posebej med ranljivimi skupinami, kot so starejši, migranti in imunsko oslabljeni posamezniki.

Predstavljen je primer mlade imunokompetentne bolnice brez znanih kroničnih bolezni, ki je maja 2024 pri 18 letih zbolela s splošnim slabim počutjem, produktivnim kašljem in povišano telesno temperaturo. Glede na opravljeno slikovno diagnostiko (rentgenogram (RTG) prsnih organov), kjer je bila vidna obsežna levostranska pljučnica, je bila ambulantno zdravljena z empirično uvedenim antibiotikom, ustrezno za doma pridobljeno pljučnico. Težave so kljub zdravljenju vztrajale, zato je bila zdravljena še z dvema antibiotikoma različnega razreda. Na kontrolnih RTG posnetkih je obsežen infiltrat levo vztrajal, povzročitelj z osnovnimi preiskavami ni bil dokazan. Junija 2024 je bila zaradi omenjenih težav obravnavana v sprejemni ambulanti Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik, kjer je navajala blago izboljšanje splošnega stanja z upadom telesne temperature in izgubo osem kg telesne teže, nočno potenje, vztrajajoč kašelj. Levostranski infiltrat na RTG prsnih organov je bil glede na predhodne posnetke brez dinamike, zato je opravila tudi CT prsnih organov, ki je pokazal za tuberkulozo značilne spremembe z možnostjo aktivne bolezni, zato je bila bolnica za ustrezno zdravljenje sprejeta na oddelek z možnostjo ustrezne aerogene izolacije.

Tuberkuloza kljub dobrim rezultatom preprečevanja, odkrivanja in zdravljenja v Sloveniji še vedno ni izkoreninjena bolezen. Pri odkrivanju okužbe je pomembno predvsem, da nanjo posumimo.

NEOBIČAJNI VZROKI PLEVRALNEGA IZLIVA PO RADIOFREKVENČNI ABLACIJI ATRIJSKE FIBRILACIJE: PRIKAZ PRIMERA

Eliah Toroitich, Rok Lombar, Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Radiofrekvenčna ablacija (RFA) je uveljavljen invazivni katetrski postopek za zdravljenje atrijske fibrilacije. Med redkimi zapleti so opisani perikardni izliv, poškodba požiralnika, stenoza pljučnih ven, krvavitev, redko plevralni izliv. Prepoznavanje atipičnih etiologij je ključno za pravočasno diagnozo in ustrezno zdravljenje.

Prikaz primera: Predstavljamo 57-letnega bolnika, pri katerem je bila atrijska fibrilacija prvič diagnosticirana leta 2010 in zdravljena z RFA, kasneje beležen sinusni ritem do leta 2023. Maja 2023 je bil hospitaliziran zaradi dekompenzacije srčnega popuščanja ob paroksizmu atrijske fibrilacije. Po uvedbi terapije srčnega popuščanja in ponovni RFA je bil odpuščen kardiorespiratorno kompenziran. Ob kontrolah v septembru 2023 in februarju 2024 je bil v sinusnem ritmu, z ultrazvočno blago oslabljeno sistolno funkcijo levega prekata. Aprila 2024 so bile na HRCT vidne kadilske spremembe, ni bilo plevralnega izliva. V januarju 2025 je bil pregledan v urgentni ambulanti zaradi levostranskega plevralnega izliva, ki je bil zaznan ob prehodnih znakih okužbe (kašelj, bolečina v prsnem košu levo in povišana telesna temperatura), simptomi so po antibiotičnem zdravljenju izzveneli, ostala pa je hitrejša zadihanost in oslabelost. Po odstranjenih 1500 mL plevralnega izliva, ki je bil sterilen eksudat, se je klinično stanje izboljšalo. Po šestih tednih je bila zaradi povečanja plevralnega izliva in ponovne simptomatike opravljena torakoskopija, makroskopsko in histološko je šlo za kronični plevritis v organizaciji. En mesec kasneje je bil ponovno pregledan v urgentni ambulanti zaradi bolečin v prsih, kašlja in težke sape. S CTA pljučnih arterij je bila izključena trombembolija, vidna pa zožitev obeh levih pljučnih ven, z možno delno zaporo in posledično kronično slabšim pretokom krvi v levih pljučih (posledica RFA). Mesec dni po opravljeni balonski dilataciji pljučnih ven je bolnik navajal klinično izboljšanje, rentgensko je bilo plevralnega izliva manj.

Zaključek: Stenoza pljučnih ven je redek zaplet RFA, vzrok je termična poškodba s posledičnim vnetjem in kasneje fibroznimi spremembami žilne stene. Najpogosteje se razvije postopno, klinični simptomi se pokažejo v treh do šestih mesecih, včasih pa tudi več kot eno leto po posegu. Lahko je vzrok plevralnemu izlivu, ki ga neredko pripišemo pogostejšim

vzrokom, kot sta srčno popuščanje ali pljučnica. Hitro prepoznavanje in ciljno zdravljenje lahko preprečita nepotrebne posege ter izboljšata izid zdravljenja.

LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS – A DIAGNOSTIC CHALLENGE: CASE REPORT FROM UNIVERSITY CLINICAL CENTER TUZLA

Azra Jusufović[1], Jasmina Bošnjić[1], Lejla Hasanović[1], Amira Jagodić Ejubović[2], Alisa Imamović[1], Nada Remetić[1]

[1]Department of pulmonology, University Clinical Center of Tuzla, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

[2]Department of internal medicine, Cantonal Hospital of Zenica, Zenica, Bosnia and Herzegovina

Introduction: Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare, progressive interstitial pulmonary disease that predominantly affects women of reproductive age. It is characterized by abnormal proliferation of smooth muscle-like cells within the lungs, lymphatic system, and kidneys. Due to its nonspecific clinical presentation, LAM is often misdiagnosed as other chronic pulmonary conditions, making early and accurate diagnosis particularly challenging.

Methods: We present the case of a 47-year-old woman who was repeatedly admitted to the Clinic for Pulmonary Diseases at the University Clinical Center Tuzla due to progressive dyspnea, easy fatigability, and occasional hemoptysis. Her first hospitalization occurred in 2021, followed by another in 2023 for similar symptoms. Initially, she was diagnosed with idiopathic interstitial pulmonary fibrosis and had a pre-existing diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). She was on long-term home oxygen therapy and inhalation bronchodilator therapy (salbutamol, LAMA, LABA + ICS). Chest computed tomography (CT) scans from 2021 and 2023 revealed features suggestive of interstitial fibrosis and centrilobular emphysema. In 2025, suspicion of LAM was raised for the first time based on new CT and pulmonary function test (PFTs) findings.

Results: Laboratory tests showed mildly elevated leukocyte counts; other parameters including hormonal status were within normal limits. Alpha-1 antitrypsin also came in reference values. A follow-up high-resolution chest CT demonstrated bilateral, diffusely distributed thin-walled cysts characteristic of LAM, without evidence of interstitial fibrosis. Abdominal CT revealed a small left adrenal adenoma and complex cortical cysts in the left kidney. PFTs showed severe irreversible obstruction, hyperinflation, pseudorestriction, severe gas exchange impairment and marked small airways involvement – all consistent with advanced LAM. Serum vascular endothelial growth factor D (VEGF−D) was 518 pg/mL—below the conventional diagnostic

threshold but not exclusionary. A multidisciplinary team concluded that due to the patient's condition, biopsy posed an unacceptably high risk. Based on clinical features, PFTs, imaging, and consultation with the University Clinic Golnik (Slovenia), a provisional diagnosis of LAM was established. Therapy with sirolimus was initiated, alongside tenofovir due to latent hepatitis B infection. After one month, the patient reported subjective improvement. Given the advanced stage of disease and severe respiratory insufficiency, lung transplantation remains the only definitive option.

Conclusion: This case emphasizes the importance of considering LAM in the differential diagnosis of women presenting with unexplained respiratory symptoms and overlapping imaging findings. Early suspicion, thorough imaging, and a multidisciplinary approach are critical for accurate diagnosis and timely initiation of appropriate therapy.

Acknowledgements

We would like to express our sincere gratitude to dr. Katarina Osolnik and PhD Urška Bidovec Stojković from University Clinic Golnik, for valuable guidance and support.

DIAGNOSTIC CHALLENGES IN RECURRENT PLEURAL EFFUSION AND PULMONARY CAVITIES IN A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: CASE REPORT FROM UNIVERSITY CLINICAL CENTER TUZLA

Azra Jusufović[1], Lejla Hasanović[1], Jasmina Bošnjić[1], Amira Jagodić Ejubović[2], Alisa Imamović[1], Nada Remetić[1]

[1]Department of pulmonology, University Clinical Center of Tuzla, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

[2]Department of internal medicine, Cantonal Hospital of Zenica, Zenica, Bosnia and Herzegovina

Introduction: Pleuropulmonary involvement in rheumatoid arthritis (RA) is a recognized extra-articular manifestation but it typically presents as isolated, self-limiting effusions. Recurrent exudative pleural effusions with necrobiotic lung cavities are rare and pose a significant diagnostic challenge. Differentiating RA−associated pleuritis from infection or malignancy requires a thorough and multidisciplinary evaluation.

Methods: We report a case of a 38-year-old male smoker with seropositive RA who initially presented with a left-sided pleural effusion, partial pneumothorax, pulmonary cavities, and axillary lymphadenopathy. Initial evaluation included thoracentesis, chest computed tomography (CT), bronchoscopy, video-assisted thoracoscopic pleural biopsy (VATS), lymph node biopsy, and extensive microbiologic and immunologic testing. The differential diagnosis considered tuberculosis, malignancy, and fungal infection.

Results: In 2018, the patient was admitted with a left-sided pleural effusion, partial pneumothorax, and cavitary lesions (15 mm and 20 mm) in the left lower lobe. Pleural fluid analysis revealed an exudative, hemorrhagic effusion rich in neutrophils, lymphocytes, foamy macrophages, and multinucleated giant cells. Microbiological studies, including bacterial, mycobacterial, and fungal cultures, were negative. VATS demonstrated chronic fibrous pleuritis with necrotizing granulomatous inflammation and microabscesses, without vasculitis or identifiable organisms. Axillary lymph node histology suggested a reactive, immune-mediated process. After one year of immunosuppressive therapy (methotrexate, sulfasalazine, and prednisone), the patient discontinued treatment and was lost to follow-up. In 2024, he was re-admitted for worsening RA. CT revealed a large right pleural effusion (55 mm), a left basal

loculated effusion (35 mm), and new cavities (23 mm and 13 mm) with residual bilateral inflammatory changes. Bronchoscopy and repeat cultures remained negative. Immunology was also within reference range, except for elevated IgE (160 IU/mL). *Aspergillus* serologies were borderline positive (IgM 59,6 U/mL, IgG 54,9 U/mL and galactomannan antigen 0,21), but invasive infection was not confirmed. The patient remained clinically stable.

This case highlights the complexity of diagnosing pleuropulmonary complications in RA. The recurrent effusions and cavitary lesions raised concern for chronic infection; however, the overall clinical, radiologic, and microbiologic findings were more consistent with RA pleuritis and necrobiotic nodules. The possibility of non-invasive fungal colonization within structurally abnormal lung tissue was considered.

Conclusion: In RA, chronic pleural effusions with cavitation require integrated clinical, radiologic, and histopathologic evaluation. RA pleuritis can mimic infection both in imaging and pleural fluid characteristics. A multidisciplinary approach and close patient follow-up are essential for differentiating RA pleuropulmonary involvement and recognizing potential colonization of opportunistic infections within pre-existing cavities, particularly in patients receiving immunosuppressive therapy.

PAREZA HEMIDIAFRAGME ZARADI HERPES ZOSTER AMIOTROFIJE: PRIKAZ PRIMERA

Tanja Černe[1], Anja Ilovar Bezjak[2], Snežana Žikić[2], Vesna Nikolić[2], Irena Šarc[2]

[1]Splošna bolnišnica Izola

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Parezo prepone delimo v dve večji skupini:

− Pareza celotne prepone (obojestranska), ki je navadno zelo simptomatska in jo povzročajo nevrološke ter sistemske bolezni (ALS, GBS, LES, MS, MG, mišične distrofije, hiper/hipotiroidizem, SLE, SVTB, dermatomiozitis itd. – glej Tabelo 1).

− Pareza dela prepone (hemidiafragme), ki je navadno asimptomatska in jo odkrijemo naključno ter jo povzročajo bolezni in poškodbe, ki prizadenejo en frenični živec kjerkoli v njegovem poteku (vratna hrbtenjača in korenine C3−C5, brahialni pletež – navadno poškodbe in postinfekcijska nevropatija (poliomielitis, VZV, HIV itd.), intratorakalno navadno operacije srca, EFŠ, mediastinalni tumorji, obsevanje itd. – glej Tabelo 1), v 20 % primerov vzrok ostane nepojasnjen (idiopatska).

Prikaz primera

Klinični potek: 61-letni bolnik z dolgoletno sladkorno boleznijo tipa 2, debelostjo, OSAS (na CPAP), arterijsko hipertenzijo ter GERB je zbolel z bolečinami in vezikuloznim izpuščajem v področju desne rame (dermatom C5). Na podlagi klinične slike je bila postavljena diagnoza herpes zoster in uvedeno zdravljenje z valaciklovirjem. V naslednjih dneh so se pojavile težave s težkim dihanjem, izraziteje v predklonu in leže, posebej na hrbtu. Na rentgenski sliki prsnega koša je bila vidna na novo višje položena desna hemidiafragma, ultrazvočna preiskava je potrdila omejeno gibljivost. S CT prsnega koša je bila izključena intratorakalna patologija (tumor, hernija, travmatske lezije). Na MR vratne hrbtenice je bila vidna stenoza foramnov C3–C6, bolj izrazito desno. Z elektromiografijo je bilo dokazano zmanjšano prevajanje po desnem freničnem živcu ob normalnem prevajanju perifernih živcev okončin, kar je omogočilo izključitev diabetične polinevropatije. Po mnenju ortopeda ugotovljene cervikalne stenoze ne povzročajo pomembne radikularne utesnitve.

V preiskavi pljučne funkcije je bila zabeležena blaga restrikcija brez znakov obstrukcije, dodatne nočne hipoventilacije ob uporabi CPAP aparata niso bile potrjene. Telesna zmogljivost

je bila ohranjena (6-minutni test hoje, *shuttle* test). Na podlagi klinične slike, elektrofizioloških in slikovnih preiskav je bila postavljena diagnoza pareze desne hemidiafragme, najverjetneje v okviru postherpetične amiotrofije.

Zdravljenje in spremljanje: Poleg protivirusnega zdravljenja je bolnik prejemal vitamine skupine B (tiamin, B12), uvedena je bila analgetična terapija za nevropatsko bolečino, izvajal je dihalne vaje in fizioterapijo, redno je uporabljal CPAP. Po šestih mesecih ni bilo znakov regeneracije freničnega živca – na EMG je bilo trajno moteno prevajanje, ultrazvočno je bila še vedno prisotna pareza desne hemidiafragme. Bolnik je še vedno navajal dispnejo pri predklonu in leže. Nadaljnje spremljanje bolnika je v teku, potencialno prihaja v poštev kirurška plikacija desne prepone.

Zaključek: Pareza hemidiafragme kot posledica herpes zoster amiotrofije je redka in slabo prepoznana bolezen. Po herpes zoster amiotrofiji se pareza hemidiafragme redko popravi; nekoliko večja možnost za izboljšanje obstaja ob hitri uvedbi virostatične terapije. Cepljenje proti VZV dokazano zmanjša pojavnost postherpetične nevropatije, vpliv na pojavnost postherpetične amiotrofije pa še ni povsem jasen.

Tabela 1: Vzroki za paralizo diafragme

VZROK	Enostranska	Obojestranska
NEVROLOŠKI VZROKI		
Amiotrofična lateralna skleroza - ALS		✓
Disfunkcija vratne hrbtenjače – popolna		✓
Disfunkcija vratne hrbtenjače – delna	✓	✓
Nevrotoksičnost (zaviralci kontrolnih točk)		✓
Miopatija/nevropatija kritično bolnih		✓
Guillain-Barréjev sindrom		✓
Lambert–Eatonov miastenični sindrom		✓
Multipla skleroza		✓
Mišične distrofije		✓
Miastenija gravis		✓
Spekter bolezni nevromielitis optica		✓
DISFUNKCIJA FRENIČNEGA ŽIVCA		
Topa poškodba	✓	
Pleksopatija brahialnega pleteža	✓	✓
Kirurgija srca (hlajenje/raztezanje)	✓	
Poškodba vratnih korenin (C3–C5)	✓	✓
Idiopatska nevropatija freničnega živca	✓	✓
Intratorakalna bolezen	✓	
Paraneoplastična nevropatija		✓
Postinfekcijska nevropatija	✓	✓
Radioterapija	✓	✓
Poliomielitis in postpolio sindrom		✓
SISTEMSKI VZROKI		
Akutna intermitentna porfirija		✓
Amiloidoza		✓
Botulizem		✓
Dermatomiozitis/polimiozitis		✓
Mešana bolezen vezivnega tkiva		✓
Sistemski eritematozni lupus		✓
Hipertiroidizem / hipotiroidizem		✓
Inkluzijska telesca miopatije		✓
Pompejeva bolezen		✓
Podhranjenost		✓
Idiopatska	✓	✓

PRIZADETOST PLJUČ PRI KRONIČNI LIMFATIČNI LEVKEMIJI: PRIKAZ PRIMERA

Tanja Černe[1], Kristina Ziherl[2], Vesna Nikolić[2], Irena Šarc[1]

[1]Splošna bolnišnica Izola

[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Kronična limfocitna levkemija (KLL) je najpogostejša levkemija odraslih v zahodnem svetu, predstavlja 30−40 % vseh levkemij (40 % starejših od 65 let). Kot vse ostale levkemije in limfomi KLL lahko na različne načine prizadene pljuča in prsni koš; bodisi v sklopu same bolezni bodisi kot posledica zdravljenja le-te (kemoterapija, obsevanje, glukokortikoidi, biološka zdravila):

− Najpogosteje so to okužbe – pljučnice (tipične in atipične bakterijske, oportunistične, virusne). Kot posledica imunokompromitiranosti so tudi najbolj smrtna komplikacija.

− Povečane intratorakalne bezgavke – s pritiskom povzročajo stenoze in obstrukcije bronhov (atelektaze, pljučnice), žil (tromboze, sindrom zgornje vene kave), mezgovnic in *ductus thoracicusa* (hilotoraks).

− Direktna prizadetost pljuč z malignimi celicami – levkemična bronhopulmonalna infiltracija (LBPI) se kaže kot infiltracija bronhov, pljučni noduli, endobronhialni tumorji, limfomski alveolitis.

− Direktne posledice zdravljenja – toksični in postobsevalni pnevmonitis, alveolarna krvavitev, sekundarni tumorji (najpogosteje nedrobnocelični karcinomi pljuč).

Prikaz primera

Klinični potek: 47-letna gospa z znano endometriozo, OSAS (zdravljena s CPAP) ter KLL (diagnosticirana leta 2019) z dvakratnim progresom bolezni s povečanjem vseh bezgavk in pojavom splenomegalije januarja 2022 (maja 2022 obsevane vratne bezgavke) in oktobra 2023, ki še ni dosegla kriterijev za začetek sistemske terapije, je od marca 2024 tožila zaradi obremenitvene dispneje in občasnega produktivnega kašlja. Aprila 2024 je bila na CT prsnega koša vidna že znana limfadenopatija aksilarnih in hilusnih bezgavk, na novo pa so bile opažene difuzno zadebeljene stene bronhov ter nežne infiltrativne spremembe tipa »vejic s popki«. V pljučni funkciji je bila zabeležena obstruktivna motnja ventilacije. Na podlagi klinične slike je bila bolnica najprej zdravljena kot domnevni bronhitis z možno pridruženo astmo pri

področnem pulmologu, vendar brez izrazitega odziva na inhalacijsko zdravljenje in sistemske glukokortikoide. Septembra 2024 je bila hospitalizirana zaradi suma na slabo urejeno astmo s produktivnim kašljem in občasnimi hemoptizami. S CTA pljučnih arterij je bila izključena pljučna embolija, uveden je bil piperacilin s tazobaktamom, v pljučni funkciji je bila zaznana obstrukcija z normalno difuzijo in eNO. Mikrobiološke in imunoserološke preiskave so bile negativne. Bronhoskopija je razkrila znake akutnega bronhitisa, citohistološko pa kronični bronhitis z limfatično proliferacijo brez prisotnosti malignih celic. Po uvedbi metilprednizolona se je klinično stanje hitro izboljšalo, pljučna funkcija se je normalizirala.

Po koncu zdravljenja z metilprednizolonom se je stanje ponovno poslabšalo. Novembra 2024 je bila ponovno hospitalizirana zaradi akutne respiracijske insuficience, s klinično in radiološko sliko akutnega bronhiolitisa. Znova so bili izključeni infektivni vzroki. Za razjasnitev vzroka je bila tokrat opravljena kirurška biopsija pljuč (VATS), dokazana je bila infiltracija pljučnega parenhima z drobnoceličnim B limfomom tipa KLL (CD20 pozitiven), kar predstavlja dokazano pljučno manifestacijo osnovne hematološke bolezni.

Zdravljenje in spremljanje: Napotena je bila na hematološko obravnavo, uveden je bil metilprednizolon, januarja 2025 je pričela z onkološkim zdravljenjem z akalabrutinibom. Le−ta je bila večkrat prekinjena zaradi ponavljajočih in dolgotrajnih okužb s SARS-CoV-2. Od marca 2025 je akalabrutinib prejemala redno, ob tem je prišlo do vidnega zmanjšanja vseh bezgavk in regresa pljučnih infiltratov.

Zaključek: Pljučna prizadetost v sklopu KLL oz. LBPI je pogosto diagnoza izključitve. Radiografsko (RTG pc, HRCT) se kaže nespecifično kot nodularne spremembe, področja mlečnega stekla, zgostitve tipa vejic s popki. Po izključenih okužbah, toksičnih pnevmonitisih in drugih pogostejših boleznih (diferencialnih diagnoz) je treba dokazati prisotnost malignih limfocitov. V primeru plevralnega izliva s punkcijo, sicer z bronhoskopijo z odvzemom bioptatov in BAL, zelo redko je potrebna kirurška biopsija pljuč. Diagnozo postavimo s citohistološkimi in imunohistokemijskimi preiskavami bioptatov ter citoflowom v BAL oziroma izlivu.

LBPI je prava ekstranodalna infiltracija organa s patološkimi levkociti in ni povezana s številom levkocitov v krvi Navadno se pojavi pri bolnikih z večletno KLL, ki še niso pričeli z zdravljenjem oziraoma so zdravljenje končali pred nekaj meseci. Zelo redko je LBPI prva prezentacija hematološke bolezni. LBPI zahteva specifično onkološko zdravljenje, odgovor je navadno dober, pljučni infiltrati regredirajo.

SPONZORJI

Po 40-letnem prizadevanju za odkritja zdravila za zdravljenje bolnikov z napredovalim nedrobnocelličnim rakom pljuč (NDRP) z mutacijo KRAS G12C, za katere v dobi personalizirane medicine do sedaj ni bilo na voljo tarčnega zdravljenja

je sedaj za slovenske bolnike na voljo zdravilo LUMYKRAS®* - prvo peroralno tarčno zdravilo za bolnike z NDRP in mutacijo KRAS G12C.[2,3]

Zdravilo je umeščeno v nova slovenska Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom 2022.[4]

80,6 %

UČINKOVITO:
stopnja nadzora nad boleznijo je 80,6 %[5]

1,4 meseca

DELUJE HITRO:
deluje že v 1,4 meseca[5]

12,5 meseca

NUDI DOLGOTRAJEN ODGOVOR:
mediana celokupnega preživetja je 12,5 meseca[6]

TARČNO ZDRAVILO:
1x dnevno jemanje in dobro prenašanje zdravila[5]

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Tezspire 210 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi, ▼Tezspire 210 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

SESTAVA: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 210 mg tezepelumaba v 1,91 ml raztopine (110 mg/ml). En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 210 mg tezepelumaba v 1,91 ml raztopine (110 mg/ml). Tezepelumab je človeško monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO - Chinese hamster ovary) s tehnologijo rekombinantne DNK. **INDIKACIJE:** Zdravilo Tezspire je indicirano kot dodatno vzdrževalno zdravljenje za odrasle in mladostnike, stare 12 let ali več, s hudo astmo, ki ni ustrezno urejena kljub velikemu odmerku inhalacijskih kortikosteroidov in še enemu zdravilu za vzdrževalno zdravljenje. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem hude astme. *Odrasli in mladostniki (stari 12 let ali več):* Priporočeni odmerek je 210 mg tezepelumaba, injiciranega s subkutano injekcijo na 4 tedne. Zdravilo Tezspire je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje. Glede na stopnjo urejenosti astme je treba pri bolniku odločitev o nadaljevanju zdravljenja pretehtati vsaj enkrat na leto. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi. Varnost in učinkovitost zdravila Tezspire pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravilo Tezspire se injicira subkutano. Bolnik si lahko zdravilo injicira sam ali mu ga injicira skrbnik, potem ko opravita usposabljanje glede izvajanja subkutanega injiciranja. Zdravilo Tezspire je treba injicirati v stegno ali trebuh, razen v predel 5 cm okoli popka. Če injekcijo da zdravstveni delavec ali skrbnik, lahko injicira tudi v zgornji del roke. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Zdravila Tezspire se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme. Nenadno prenehanje uporabe kortikosteroidov po uvedbi zdravljenja s tem zdravilom ni priporočljivo. Če zmanjšanje odmerkov kortikosteroida pride v poštev, ga je treba izvesti postopno in mora potekati pod nadzorom zdravnika. Preobčutljivostne reakcije: Po uporabi tezepelumaba se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksija, izpuščaj). Te reakcije se lahko pojavijo v nekaj urah po uporabi, v nekaterih primerih pa lahko tudi pozneje (tj. v nekaj dneh).Anamneza anafilaksije, nepovezane s tezepelumabom, je lahko dejavnik tveganja za anafilaksijo po uporabi zdravila Tezspire. V skladu s klinično prakso je treba bolnike spremljati ustrezen čas po injiciranju zdravila Tezspire. V primeru resne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksije) je treba z uporabo tezepelumaba nemudoma prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje, ki je klinično indicirano. Resne okužbe: Blokiranje timičnega stromalnega limfopoetina (TSLP – thymic stromal lymphopoietin) lahko teoretično poveča tveganje za resne okužbe. V s placebom kontroliranih študijah pri tezepelumabu niso opazili povečanega števila resnih okužb. Bolnike, ki imajo obstoječe resne okužbe, je treba pred uvedbo zdravljenja s tezepelumabom ustrezno zdraviti. Če se bolniku med zdravljenjem s tezepelumabom razvije resna okužba, je treba zdravljenje s tezepelumabom prekiniti, dokler resna okužba ni ozdravljena. Resni srčni neželeni učinki: V dolgoročni klinični študiji so pri bolnikih, zdravljenih s tezepelumabom, ugotovili številčno neravnovesje resnih srčnih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. Vzročne povezanosti med tezepelumabom in temi učinki niso ugotovili, prav tako ni bila identificirana populacija bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za te učinke. Parazitske okužbe (okužba s helminti): TSLP lahko sodeluje v imunološkem odzivu na nekatere okužbe s helminti. V klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki, ki so imeli znano okužbo s helminti. Bolnike, ki imajo obstoječe okužbe s helminti, je treba pred uvedbo tezepelumaba zdraviti. Če se bolnik okuži med zdravljenjem s tem zdravilom in se ne odzove na zdravljenje z antihelmintiki, je treba zdravljenje s tezepelumabom prekiniti, dokler okužba ni ozdravljena. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pri bolnikih, ki prejemajo tezepelumab, se je treba izogibati uporabi živih oslabljenih cepiv. Randomizirana, dvojno slepa študija vzporednih skupin, ki je zajela 70 bolnikov z zmerno do hudo astmo, starih od 12 do 21 let, ni pokazala, da bi zdravljenje z tezepelumabom vplivalo na odzive humoralnih protiteles, ki jih povzroči cepljenje s sezonskim štirivalentnim cepivom proti gripi. Klinično pomembnega vpliva tezepelumaba na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil za astmo ni pričakovati. Pogosto sočasno uporabljana zdravila za astmo (vključno z antagonisti levkotrienskih receptorjev, teofilinom/aminofilinom in peroralnimi kortikosteroidi) na podlagi populacijske farmakokinetične analize na očistek tezepelumaba niso imela vpliva. **NEŽELENI UČINKI:** Med zdravljenjem sta najpogostejša poročana neželena učinka artralgija (3,8 %) in faringitis (4,1 %). Pogosti neželeni učinki: Faringitis (opredeljen z naslednjimi združenimi predhodnimi izrazi: faringitis, bakterijski faringitis, streptokokni faringitis in virusni faringitis), izpuščaj (opredeljen z naslednjimi združenimi predhodnimi izrazi: izpuščaj, pruritični izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulo-papulozni izpuščaj, makularni izpuščaj), artralgija in reakcija na mesto injiciranja. *Reakcije na mestu injiciranja:* V združenih podatkih o varnosti iz študij PATHWAY in NAVIGATOR so se reakcije na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja ali bolečina na mesta injiciranja) pojavile pri 3,8 % bolnikov, zdravljenih z 210 mg tezepelumaba subkutano na 4 tedne. **POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE:** Shranjujte v hladilniku (2 - 8 °C). Za shranjevanje po odvzemu iz hladilnika glejte poglavje 6.3. Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte. Ne stresajte. Ne izpostavljajte vročini. **VRSTA OVOJNINE IN VSEBINA:** Napolnjena injekcijska brizga: 1,91 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi iz silikoniziranega stekla tipa I v kompletu z igelo 27 G ½ palca (12,7 mm) iz nerjavnega jekla s posebno tanko steno, s togim pokrovčkom igle in brombutilnim, batnim zamaškom. Napolnjena injekcijska brizga je opremljena s sčitnikom igle in podaljšanim držalom za prste. Pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo. Skupno pakiranje, ki vsebuje 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge. Napolnjen injekcijski peresnik: 1,91 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi iz silikoniziranega stekla tipa I v kompletu z igelo 27 G ½ palca (12,7 mm) iz nerjavnega jekla s posebno tanko steno, s pokrovčkom igle in batnim zamaškom. Napolnjen injekcijski peresnik je sestavljen iz napolnjene injekcijske brizge in ročnega, mehanskega (vzmetnega) pripomočka za injiciranje. Pakiranje vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik. Skupno pakiranje, ki vsebuje 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** september 2023 (SI-3402) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Švedska **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana.

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

Viri: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tezspire, september 2023.

Datum priprave informacije: marec 2024. Samo za strokovno javnost. SI-3977

AstraZeneca

ZAŽIVETI

Z MANJ POSLABŠANJ ASTME IN OGK[1,**]

NUCALA 100 mg*

mepolizumab

Prvo dodatno biološko zdravilo, ki je dokazalo konsistentno zmanjšanje poslabšanj astme in dnevnega odmerka OGK v več RCT,[2,3] dolgoročnih OLE raziskavah[4-6] in v dolgoročni raziskavi vsakdanje klinične prakse.[7,#,##]

Potrjeno v raziskavi vsakdanje klinične prakse[8]

37% bolnikov je doseglo klinično

remisijo

težke astme[8,***,###]

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje
Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Nucala 40 mg in 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena viala vsebuje 100 mg mepolizumaba. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 100 mg mepolizumaba. Pomožne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, polisorbat 80. En 1 -ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg mepolizumaba. Ena 1-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg oziroma 100 mg mepolizumaba, odvisno od jakosti. Pomožne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citronska kislina, monohidrat, polisorbat 80, dinatrijev edetat, voda za injekcije. Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. Terapevtske indikacije: Nucala je indicirana kot dodatno zdravilo pri **težko trdovratno eozinofilno astmo** pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več; **kronični rinosinusitis z nosnimi polipi (CRSwNP)**, obenem z intranazalnimi kortikosteroidi za zdravljenje odraslih bolnikov s hudim CRSwNP, pri katerih z zdravljenjem s sistemskimi kortikosteroidi in/ali kirurškim posegom ne dosežemo zadovoljivega nadzora bolezni; **eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (EGPA)** za bolnike, stare nad let; **hipereozinofilni sindrom (HES)** za odrasle bolnike z neradodatno nadzorovanim hipereozinofilnim sindromom brez zanesljivega non-hematološkega sekundarnega vzroka. Odmerjanje in način uporabe: Nucalo mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem težke trdovratne eozinofilne astme, CRSwNP, EGPA ali HES. **Težka eozinofilna astma:** Otroci, stari od 6 do 11 let: priporočeni odmerek je 40 mg subkutano, enkrat na 4 tedne. Odrasli in mladostniki ≥ 12 let: priporočeni odmerek je 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku in Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi si lahko injicira bolnik sam, ali mu ga injicira negovalec, če zdravnik presodi, da je to primerno, ter če bolnik ozioma negovalec opravita ustrezno 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. Otroci, od 6 do 11 let: Priporočeni odmerek je 100 mg prašek za raztopino za injiciranje in 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni brizgi. Zdravil Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku in Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi niso indicirani za uporabo v tej populaciji. Nucala je namenjena za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je potrebno pretehtati vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno izraženosti bolnikove bolezni in doseženega nadzora nad poslabšanji. Nucala se sme uporabljati le za subkutano injiciranje. Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje mora dati zdravstveni delavec in se lahko injicira v nadlaket, stegno ali trebuh. Prašek je treba pred dajanjem rekonstituirati, rekonstituirano raztopino pa je treba uporabiti takoj. **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 preveri 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 potrebno pretehtati vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno izraženosti bolnikove bolezni in izboljšanja nadzora 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 potrebno pretehtati vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno izraženosti 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 ile nista bili dokazani. Starejšim bolnikom, bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Za izboljšanje sledljivosti biotskih zdravil je treba ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti. Mepolizumaba se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme. Če je treba po uvedbi zdravila Nucala odmerka kortikosteroidov zmanjšati, mora biti zmanjšanje postopno in ob tem 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. 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. Rodovitnost, nosečnost in dojenje: Uporaba Nucala pri nosečnicah pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od morebitnega 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, preobčutljivostne reakcije (sistemske alergijske), zamašenost nosu, bolečine v zgornjem delu trebuha, eksem, 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. Nucala prašek za raztopino za injiciranje: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Imetnik dovoljenja za zdravilo: GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska. Datum zadnje revizije besedila: 06/2024. **Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dodatne informacije** so na voljo pri: BERLIN-CHEMIE /A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2160, telefaks 01 300 2169; slovenia@berlin-chemie.com

* subkutano vsake 4 tedne dodano osnovni terapiji.[1]

** statistično značilno zmanjšanje letne stopnje klinično pomembnih poslabšanj astme (razmerje deležev 0.47, 95% IZ 0.35-0.64, p<0.001, primarni opazovani dogodek) z zdravilom mepolizumab 100 mg sc vsake 4 tedne v primerjavi s placebom vsake 4 tedne, oba dodana osnovni terapiji v 32- tedenski raziskavi MENSA. Statistično značilno zmanjšanje dnevnega odmerka OGK v primerjavi z izhodiščem z zdravilom mepolizumab 100 mg sc vsake 4 tedne v primerjavi s placebom sc vsake 4 tedne, oba dodana osnovni terapiji (razmerje obetov 2.39, 95% IZ 1.25-4.56, p=0.008, primarni opazovani dogodek) v raziskavi SIRIUS.[1]

*** klinična remisija astme je bila določena s trietapsko opredelitvijo v 52. tednu: i) brez OGK, ii) brez poslabšanj (52. tednov) ter iii) rezultat ACT≥20/bok.[8] Opredelitev kliničnega pomembnega poslabšanja astme: poslabšanje astme, ki zahteva uporabo sistemskega kortikosteroida za ≥3 dni (ali podvojitev odmerka pri bolnikih, ki prejemajo vzdrževalni OGK) ali obisk urgence ali hospitalizacijo.[9]

pri bolnikih s težko, trdovratno eozinofilno astmo[2,3]

na osnovi 12-mesečne vmesne analize in 24-mesečne analize podatkov bolnikov, ki so zaključili 12-mesečno vmesno ali 24-mesečno obdobje v raziskavo REALITI-A[7], ki je 24-mesečna prospektivna, nekontrolirana, opazovalna, multicentrična, mednarodna, kohortna raziskava o učinkovitosti (302 bolnikov) in varnosti (823 bolnikov) zdravila mepolizumab 100 mg+ pri bolnikih ≥18 let, s težko astmo in ustreznimi zdravstvenimi kartotekami za ≥12 mesecev pred vključitvijo v raziskavo. Začetek spremljanja je na datum prejetja prvega odmerka zdravila mepolizumab 100 mg+ vsake 4 tedne, ki ga je bolnikom na novo uvedel zdravnik ali so ga prejeli pred vključitvijo v raziskavo (indeksni datum). Primarni cilj učinkovitosti je bila stopnja klinično pomembnih poslabšanj astme v 12-mesečnem obdobju spremljanja v primerjavi z obdobjem pred zdravljenjem. Ocenjena je bila tudi varnost zdravila mepolizumab.[7]

Ratrospektivna, nekontrolirana, opazovalna, multicentrična, nacionalna raziskava v Španiji, faza IV. Kohortna raziskava o učinkovitosti in varnosti/prenosljivosti zdravila mepolizumab+pri bolnikih s težko eozinofilno astmo ≥18 let, ki jih je preiskovalec redno obravnaval (vsaj vsakih 6 mesecev) 12 mesecev pred uvedbo zdravljenja z zdravilom mepolizumab in ≥12 mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom mepolizumab.

Primarni opazovani dogodek raziskave je bila letna stopnja klinično pomembnih poslabšanj astme*** v 12-mesečnem obdobju spremljanja v primerjavi z 12-mesečnim obdobjem pred vključitvijo v raziskavo. Ocenjeni sta bili tudi varnost in prenosljivost zdravila mepolizumab.[8]

Reference

1. Nucala SmPC 06/2024. **2.** Moore, WC et al. "Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study)." Eur Respir J (2022); 59: 2100396.doi: 10.1183/13993003.00396-2021. **3.** Bel, EH et al "SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma." N Engl J Med. (2014) Sep 25;371(13):1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291. **4.** Khatri, S et al. "Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma." J Allergy Clin Immunol. (2019) May;143(5):1742-1751.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.033. **5.** Lugogo, N et al. "Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study." Clinical therapeutics 38:9 (2016):2058-2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.013. **6.** Khurana, S et al. "Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study." Clin Ther. (2019) Oct;41(10):2041-2056.e5. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007. **7.** Pilette, C et al. "REALITI-A Study: Real-World Oral Corticosteroid-Sparing Effect of Mepolizumab in Severe Asthma." J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Oct;10(10):2646-2656. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.042. **8.** Pavord, I et al. «Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: Analysis of the REDES study." Front. Immunol. 14:1150162 (2023). doi: 10.3389/fimmu.2023.1150162.

Okrajšave

Raziskava MENSA, Mepolizumab kot dodatno zdravilo pri bolnikih s težko astmo; OGK, oralni glukokortikoid; OLE, odprta podaljšana raziskava; RCT; randomizirana klinična raziskava; raziskava SIRIUS, zmanjšanje odmerka sistemskega steroida v raziskavi z mepolizumabom; sc, subkutano; IZ, interval zaupanja.

Zdravilo Nucala®(mepolizumab) je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več, v odmerku 100 mg sc vsake 4 tedne za bolnike, stare 12 let ali več ter v odmerku 40 mg sc vsake 4 tedne za otroke, stare od 6 do 11 let.[1]

Nucala® je zaščitena blagovna znamka skupine družb GlaxoSmithKline. GSK zaščitene znamke so last ali licenca skupine družb GSK. *2024 skupina družb GSK ali njihovi jemalci licenc. Slike in profili bolnikov so le v ilustrativne namene. Dodatne informacije so na voljo pri: BERLIN-CHEMIE/A.Menarini Distribution Ljubljana d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2160, telefaks 01 300 2169; slovenia@berlin-chemie.com

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-04-2024-v01-ad
datum priprave informacije september 2024

PROGRESIVNA PLJUČNA FIBROZA NE ČAKA...ZAKAJ BI VI?

Dajte svojim bolnikom s progresivno pljučno fibrozo več časa.

OFEV®
nintedanib

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim RCV,
Podružnica Ljubljana, Šlandrova 4b,
1231 Ljubljana-Črnuče

OFEV®
nintedanib

RYBREVANT® (amivantamab)

Koncentrat za raztopino za infuzijo
350 mg/7 ml (50 mg/ml)

+

LAZCLUZE™ (lazertinib)

Filmsko obložena tableta 240 mg/80 mg

ZDRUŽENA* MOČ, KI NAREDI RAZLIKO PRI cEGFR+ NAPREDOVALEM NDPR[1]

Režimi na osnovi zdravila RYBREVANT® omogočajo tarčno zdravljenje, ki dokazano podaljša PFS v primerjavi s standardnim zdravljenjem pri več indikacijah pri cEGFR+ napredovalem NDPR[1]

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

PRVA POTEZA ŠTEJE

ŠTUDIJA MARIPOSA

RYBREVANT® + LAZCLUZE™: cEGFR v 1L[1]

Zdravilo RYBREVANT® je v kombinaciji z zdravilom LAZCLUZE™ indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDPR) z mutacijami gena receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) z delecijami v eksonu 19 ali substitucijo L858R v eksonu 21.[1]

REF: 1. RYBREVANT® Povzetek glavnih značilnosti zdravila. 2. LAZCLUZE™ Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Zdravila RYBREVANT® (amivantamab) je indicirano:[1]

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

PFS (progresivno brez preživetja, podaljšanje brez napredovanja bolezni), **MET** (receptor za epidermalni rastni faktor), **cNDPR** (karcinom NDPR), **pcEGFR** (pozitivna EGFR mutacija (mutacija v eksonu 19 in substitucija L858R v eksonu 21))

DRUGI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA RYBREVANT

[illegible]

DRUGI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA LAZCLUZE

[illegible]

Johnson&Johnson

Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, SI – 1000 Ljubljana, Slovenija
Tel.: 01 401 18 00, email: jnj-si-info@its.jnj.com

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST | CP-G28960
Datum priprave: avgust 2025

Alvesco®

Inhalacijska raztopina pod tlakom *(ciklezonid)*
80 mikrogramov, 160 mikrogramov

Bolnik vedno v središču

Bolnikom z astmo je treba dati inhalacijski odmerek ciklezonida glede na resnost njihove bolezni.[1]

Odrasli in mladostniki	Majhen odmerek[1]	Srednji odmerek[2]	Velik odmerek[1]
Ciklezonid	**160 µg** enkrat na dan	**do 320 µg** enkrat na dan	**do 640 µg** (320 µg dvakrat na dan)

- Drobni delci zdravila Alvesco dosežejo velike in male dihalne poti[3]
- Potrjena učinkovitost pri nadzoru vnetja in zmanjšanju simptomov astme[1,4,5]
- Visoka pljučna depozicija in distribucija[4,5]
- Pretvorba v aktivni presnovek v pljučih[6]
- **Možnost prilagajanja odmerka zdravila Alvesco ob zagotovljeni varnosti za bolnika[7,8]**
- Nizka pojavnost neželenih učinkov[1]
- Učinkovitost pri odmerjanju enkrat na dan[1,4]

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST. Datum priprave materiala: avgust 2025

Literatura: 1. Alvesco SmPC, 10/2024 2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2025 update), https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/ 3. Newman S, et al. Respir Med 2006; 100: 375-384. 4. Derendorf H, et al. Eur Respir J 2006; 28: 1042–1050. 5. Mukker J, et al. Journal of Pharmaceutical Sciences 2016; 105: 2509-2514 6. Erin 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 nand Opinion 2007; 23: no.10, 2387–2394.

SI-ALV-0825-0.02

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Alvesco / ciklezonid

Ime zdravila in sestava: Alvesco 80 mikrogramov/odmerek inhalacijska raztopina pod tlakom. En vpih (odmerek iz ustnika) vsebuje 80 mikrogramov ciklezonida. Alvesco 160 mikrogramov/odmerek inhalacijska raztopina pod tlakom. En vpih (odmerek iz ustnika) vsebuje 160 mikrogramov ciklezonida. **Terapevtske indikacije:** Zdravljenje za nadzor kronične astme pri odraslih in mladostnikih (starejših od 12 let). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo se uporablja samo za inhaliranje. Odmerjanje: Priporočeni odmerki za odrasle in mladostnike: 160 mikrogramov enkrat na dan, kar pri večini bolnikov vodi do obvladovanja astme. Pri nekaterih bolnikih s hudo obliko astme se lahko ob jemanju manjšega odmerka ali preneharnju peroralnega jemanja kortikosteroidov uporabijo večji odmerki do 640 mikrogramov na dan (odmerjen dvakrat na dan po 320 mikrogramov). Bolnikom je treba dati inhalacijski odmerek ciklezonida glede na resnost njihove bolezni. Simptomi se začnejo izboljševati v roku 24 ur po zdravljenju z zdravilom Alvesco. Ko je nadzor astme dosežen, je treba odmerek zdravila Alvesco individualno prilagoditi in titrirati do najmanjšega odmerka, potrebnega za vzdrževanje ustreznega nadzora astme. Zmanjšanje odmerka na 80 mikrogramov enkrat na dan je za nekatere bolnike lahko učinkovit vzdrževalni odmerek. Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom naj bi se uporabljala zvečer, čeprav je dokazano, da je tudi jutranje odmerjanje Alvesco inhalacijske raztopine pod tlakom učinkovito. Končna odločitev o jutranjem ali večernem odmerjanju je prepuščena zdravniku. Bolniki s hudo astmo so izpostavljeni tveganju akutnih napadov, zato je potrebno redno ocenjevati nadzor astme, vključno s preiskavami pljučne funkcije. Pogostejše uporabe bronhodilatatorjev s kratkotrajnim delovanjem za lajšanje simptomov astme kaže na poslabšanje nadzora astme. Če bolnik ugotovi, da se je učinkovitost lajšanja simptomov z bronhodilatatorjem s kratkotrajnim delovanjem zmanjšala, ali da potrebuje več inhalacij kot običajno, mora poiskati zdravniško pomoč. V takem primeru je potrebno znova oceniti stanje bolnika in presoditi o potrebi po intenzivnejšem protivnetnem zdravljenju (npr. višji odmerki Alvesco inhalacijske raztopine pod tlakom za kratko obdobje ali zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi). Huda poslabšanja astme je treba zdraviti na običajen način. Da bi se zadovoljile posebne potrebe bolnika, kot so težave pri sproščanju inhalatorja in hkratnem vdihu, se Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom lahko uporablja z nastavkom AeroChamber Plus. *Starejši bolniki in bolniki z okvaro ledvic ali jeter:* Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro jeter ali ledvic odmerka ni treba prilagajati. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost zdravila Alvesco pri otrocih, starih do 12 let še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Način uporabe: Bolnika je treba poučiti o pravilni uporabi inhalatorja. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na ciklezonid ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Kot velja za vse inhalacijske kortikosteroide, je potrebno uporabljati Alvesco inhalacijsko raztopino pod tlakom previdno pri bolnikih z aktivno ali minujočo pljučno tuberkulozo, glivičnimi, virusnimi ali bakterijskimi okužbami in to le, če so ti bolniki ustrezno zdravljeni. Kot velja za vse inhalacijske kortikosteroide, Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom ni indicirana za zdravljenje astmatičnega statusa ali drugih akutnih epizod astme, ki zahtevajo intenzivne ukrepe. Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom ni namenjena lajšanju akutnih simptomov astme, pri katerih je potrebna uporaba inhalacijskega bronhodilatatorja s kratkotrajnim delovanjem. Bolnikom je treba svetovati, naj imajo tak olajševalec na razpolago. Pojavijo se lahko sistemski učinki inhalacijskih kortikosteroidov, še posebno pri velikih odmerkih, predpisanih za daljše obdobje. Ti učinki so manj verjetni kot pri uporabi peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemski učinki so supresija delovanja nadledvične žleze, upočasnjena rast pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, siva mrena in glavkom, redkeje pa spektar psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, tesnobo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih). Pri sistemski in lokalni uporabi glukokortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je treba napotiti k oftalmologu, da oceni možne vzroke, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija (CSCR - central serous chorioretinopathy), o katerih so poročali po sistemski in lokalni uporabi glukokortikosteroidov. Pri otrocih in mladostnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi, je priporočljivo redno nadziranje telesne višine. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se pričakuje večja izpostavljenost, zato je takšne bolnike treba nadzirati glede možnega pojava sistemskih učinkov. Zaradi ugodnega učinka inhalacijskega ciklezonida bi se morala potreba po peroralnih steroidih zmanjšati. Bolniki, ki preidejo s peroralnih steroidov na inhalacijski ciklezonid, so še dolgo časa po prehodu izpostavljeni tveganju okvare nadledvične žleze. Možnost pojava posameznih simptomov lahko traja še nekaj časa. Za podrobne informacije glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Interakcije:** Sočasnemu dajanju močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol in ritonavir ali nelfinavir) se je treba izogibati, razen če pričakovana korist odtehta povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. **Nosečnost in dojenje:** Kot druge glukokortikoide se tudi ciklezonid med nosečnostjo lahko uporablja le, če je morebitna korist za mater večja od morebitnega tveganja za plod. Uporabiti je treba najnižji učinkoviti odmerek ciklezonida, potreben za vzdrževanje ustreznega nadzora astme. **Neželeni učinki:** Občasni: navzea, bruhanje, neprijeten okus v ustih, reakcije na mestu uporabe, suha sluznica na mestu uporabe, glivične infekcije v ustih, glavobol, hripavost, kašelj po inhaliranju, paradoksni bronhospazem, ekcem in izpuščaj. Redki: palpitacije, bolečine v trebuhu, dispepsija, angioedem, preobčutljivost, hipertenzija. Neznano pogostnost: psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, tesnoba, depresija, agresija, vedenjske spremembe (pretežno pri otrocih), zamegljen vid. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Covis Pharma Europe B.V., Gustav Mahlerplein 2, 1082MA Amsterdam, Nizozemska. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 10/2024.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
Datum priprave materiala: avgust 2025

Alvesco®
ciklezonid
Inhalacijska raztopina pod tlakom
80 mikrogramov/160 mikrogramov

MEDIS Therapeutics

Medis d.o.o., Ajdovščina 1
1351 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

COVIS PHARMA

Alvesco je registrirana blagovna znamka podjetja Covis. © Avtorske pravice 2019 Covis Pharma.

LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 SmPC, kako poročati o neželenih učinkih.

Kakovostna in količinska sestava: En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba. Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov: (1) z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCKK ali lnPCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje; (2) z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (lnBCK ali mBCK), pri katerih je bolezen napredovala kljub uporabi zaviralca signalne poti Hedgehog (HH) ali ga ne prenašajo; (3) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), za prvo linijo zdravljenja, katerih tumorji izražajo PD-L1 (v ≥ 50 % tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC; (4) s ponovljenim ali metastatskim rakom materničnega vratu in napredovanjem bolezni med kemoterapijo na osnovi platine ali po njej. Zdravilo LIBTAYO je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z NSCLC, katerih tumorji izražajo PD-L1 (v ≥ 1 % tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka. Bolnike z NSCLC je treba oceniti glede zdravljenja na podlagi validiranega testa izražanja PD-L1 v tumorju. Odmerjanje: Priporočeni odmerek cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30-minutni intravenski infuziji. Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali neprejemljivih toksičnih učinkov. Prilagoditve odmerka: Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitev odmerka ali preneha uporabe. Priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov in podrobne smernice za obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov so opisane v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Opozorilna kartica za bolnika: Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo LIBTAYO, morajo dobro poznati izobraževalna gradiva in morajo bolnike seznaniti z opozorilno kartico za bolnika ter jim pojasniti, kaj naj storijo, če se jim pojavi kateri od simptomov kakšnega imunsko pogojenega neželenega učinka ali z infundiranjem povezanih reakcij. Zdravnik bo vsakemu bolniku izročil opozorilno kartico za bolnika. Posebne populacije: Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Starejše osebe: Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Izpostavljenost cemiplimabu je v vseh starostnih skupinah podobna. Okvara ledvic: Bolnikom z okvaro ledvic odmerka zdravila LIBTAYO ni treba prilagoditi. Okvara jeter: Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo LIBTAYO ni raziskano. Način uporabe: Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v obliki 30 minutne intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilen, nepirogen filter, ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov). Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in število serije uporabljenega zdravila. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Med uporabo cemiplimaba so opažali hude imunsko pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom, ki lahko prizadenejo kateri koli organski sistem. Za obvladanje imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba prilagoditi odmerek cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortikosteroide. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba bolnike oceniti, da bi potrdili imunsko pogojeni neželen učinek in izključili druge možne vzroke, vključno z okužbo. Odvisno od resnosti neželenega učinka je treba uporabo cemiplimaba začasno prekiniti ali za stalno prenehati. Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo (AIB) podatki iz opazovalnih študij kažejo, da se lahko tveganje za imunsko pogojene neželene učinke po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk poveča v primerjavi s tveganjem pri bolnikih brez že obstoječe AIB. Poleg tega so bili izbruhi osnovne AIB pogosti, vendar pa so bili večinoma blagi in obvladljivi. **Za podrobne opise imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte navedeno poglavje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.** Z infundiranjem povezane reakcije: Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij in jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi. Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije: Bolniki z aktivnimi okužbami, imunsko oslabeli bolniki, bolniki z avtoimunskimi boleznimi v anamnezi, bolniki s statusom zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ali bolniki z interstacijsko pljučno boleznijo v anamnezi niso bili vključeni. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** S cemiplimabom niso izvedli farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati – razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno) – ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost cemiplimaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s cemiplimabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi: Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Nosečnost: Podatkov o uporabi cemiplimaba pri nosečnicah ni. Cemiplimab je IgG4 in obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod. Cemiplimaba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če klinična korist odtehta možno tveganje. Dojenje: Ni znano, ali se cemiplimab izloča v materino mleko. Znano je, da se protitelesa (tudi IgG4) pri človeku izločajo v materino mleko; tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Če se ženska odloči za zdravljenje s cemiplimabom, ji je treba svetovati, da med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojiti. Plodnost: Kliničnih podatkov o možnih učinkih cemiplimaba na plodnost ni. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v monoterapiji: Zelo pogosti (≥ 1/10): okužba zgornjih dihal, anemija, zmanjšan apetit, kašelj, navzea, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, izpuščaj, artralgija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): okužba sečil, z infundiranjem povezana reakcija, hipotiroidizem, hipertiroidizem, glavobol, periferna nevropatija, hipertenzija, dispneja, pnevmonitis, bruhanje, kolitis, stomatitis, hepatitis, aktinična keratoza, nefritis, pirekazija, edem, zvišana alaninaminotranferaza, zvišana aspartaminotranferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi. Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100): trombocitopenija, sjögrenov sindrom, tiroiditis, hipofizitis, nadledvična insuficienca, miokarditis, perikarditis, gastritis, artritis, miozitis, šibkost mišic, revmatična polimialgija, zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi, zvišane transaminaze, zvišan bilirubin v krvi. Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000): sladkorna bolezen tipa 1, meningitis, encefalitis, miastenija gravis, paraneoplastični encefalomielitis, kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija, keratitis, uveitis, znižan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi. Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hemofagocitna limfohistiocitoza, zavrnitev presajenega parenhimskega organa, neinfekcijski cistitis. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo: Zelo pogosti (≥ 1/10): anemija, nevtropenija, trombocitopenija, periferna nevropatija, zmanjšan apetit, hiperglikemija, hipoalbuminemija, dispneja, navzea, driska, zaprtje, bruhanje, nespečnost, izpuščaj, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, zvišana alaninaminotranferaza, zvišana aspartataminotranferaza, zmanjšanje telesne mase. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): hipotiroidizem, hipertiroidizem, pnevmonitis, kolitis, artralgija, artritis, nefritis, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi, zvišan bilirubin v krvi, znižan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi. Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100): z infundiranjem povezana reakcija, tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1, zvišana gamaglutamiltranferaza. **H** – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irska. **Številka(-e) dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/19/1376/001 **Datum zadnje revizije besedila:** julij 2025 Za dodatne informacije o zdravilu, se lahko obrnete na Medison Pharma d.o.o., Letališka cesta 29A, Ljubljana.

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

PCKK = ploščatocelični karcinom kože; BCK = bazalnocelični karcinom kože; NDPR = nedrobnocelični pljučni rak; RMV = rak materničnega vratu
Referenca: 1. ZZZS, Spremembe seznama B_2024_12. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Libtayo, datum zadnje revizije besedila, julij 2025.

MEDISON | REGENERON®

Samo za strokovno javnost.
SI-CEM-2025-083 I Datum priprave: september 2025

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj[1]

Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila KEYTRUDA

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila! • Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10, ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1. Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega nepoločatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neoperabilnim neepiteloidnim malignim mezoteliomom plevre; v kombinaciji z enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojk ali trojno negativnim rakom dojk v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brahiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka maternicnega vratu v stadiju III - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka maternicnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalega raka maternicnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitev zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izraženosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo ali CRT so ocenili pri 6334 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejemali pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: navzea (52 %), anemija (51 %), utrujenost (36 %), diareja (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (27 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom maternicnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, pri bolnicah z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %, in pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 44 % in pri samostojni kemoterapiji 30 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg aksitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim rakom, ki so prejemali 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starimi < 65 let, predvsem za resne neželene učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3. stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.

MSD
Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50
Vse pravice pridržane. Pripravljeno v Sloveniji, 04/2025; SI-KEY-00774
Copyright ©2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

Samo za strokovno javnost

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

TECENTRIQ®
atezolizumab

Roche

DVE OBLIKI zdravila Tecentriq (atezolizumab):[1]

PODKOŽNA INJEKCIJA:

Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje

INTRAVENSKA INFUZIJA:

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

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

ZDRAVILO TECENTRIQ JE INDICIRANO ZA ZDRAVLJENJE RAZLIČNIH VRST RAKA:[1]

- NEDROBNOCELIČNI RAK PLJUČ
- DROBNOCELIČNI RAK PLJUČ
- TROJNO NEGATIVNI RAK DOJK
- UROTELIJSKI KARCINOM
- HEPATOCELULARNI KARCINOM

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

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq

Ime zdravila: Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje in Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** 840 mg i.v.: ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba, 1200 mg i.v.: ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba. Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml. 1875 mg s.c.: ena viala s 15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1875 mg atezolizumaba, 1 ml raztopine vsebuje 125 mg atezolizumaba. **Terapevtske indikacije:** Urotelijski karcinom (UC): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim UC, ki: so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v ≥ 5 %. Zgodnji stadij nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji in kemoterapiji na osnovi platine za odrasle bolnike z NDRP in velikim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na ≥ 50 % tumorskih celic (TC) in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Napredovali NDRP: Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP. Pri bolnikih z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano le, ko so izčrpana ustrezna tarčna zdravljenja. Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki ni EGFR mutiran ali ALK pozitiven. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na ≥ 50 % TC ali ≥ 10 % imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NDRP, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravljenja. Drobnocelični rak pljuč (DRP): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim DRP. Trojno negativni rak dojk (TNRD): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, katerih tumorji izražajo PD-L1 v ≥ 1 % in predhodno še niso prejemali kemoterapije zaradi razsejane bolezni. Hepatocelularni karcinom (HCC): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejemali sistemskega zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Tecentriq morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. Odmerjanje: 840 mg in 1200 mg i.v.: priporočeni odmerek zdravila Tecentriq je 840 mg, danega intravensko na dva tedna, ali 1200 mg, danega intravensko na tri tedne, ali 1680 mg, danega intravensko na štiri tedne. 1875 mg s.c.: priporočeni odmerek je 1875 mg, danega na tri tedne. Kadar zdravilo Tecentriq dajete v kombinaciji, glejte tudi celotne informacije za predpisovanje zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji. *Prilagoditev odmerka med zdravljenjem:* odmerkov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati. Zapoznitev odmerka ali prenehanje uporabe glede na neželeni učinek je opisana v SmPC. Način uporabe: Pomembno je preveriti nalepke zdravila in se tako prepričati, da bo bolnik dobil pravo obliko zdravila (intravensko ali subkutano), kot je predpisano. Intravenska oblika zdravila Tecentriq ni namenjena za subkutano uporabo in se jo sme injicirati le intravensko. Infuzij se ne sme dajati kot hitro intravensko injekcijo ali bolus. Bolniki, ki trenutno prejemajo intravensko obliko zdravila Tecentriq, lahko preidejo na prejemanje atezolizumaba v obliki raztopine za injiciranje ali obratno. Začetni odmerek intravenske oblike zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah. Zdravilo Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje ni namenjeno za intravensko uporabo in se ga sme injicirati le subkutano (v približno 7 minutah v stegno). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti kortikosteroide. Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni. Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da imajo bolniki z obstoječo avtoimunsko boleznijo po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povečano tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa. Vrednosti AST, ALT in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa in endokrinopatij, meningitisa ali encefalitisa, motorične in senzorične nevropatije. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miastenijo, akutni pankreatitis, miokarditis, miozitis. Imunsko pogojeni nefritis: bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic. Bolnike je treba spremljati glede suma na hude kožne neželene učinke in izključiti druge vzroke. V primeru suma na hude kožne neželene učinke je treba bolnika napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali perikardialne motnje. Pri bolnikih, ki so prejemali atezolizumab, so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi. Pri sumu na HLH je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Z infundiranjem povezane reakcije: pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije, vključno z anafilaksijo. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja/injiciranja zmanjšati ali zdravljenje/injiciranje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Kartica za bolnika: Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Neželeni učinki:** Informacije o varnosti atezolizumaba v monoterapiji: najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili utrujenost, zmanjšan apetit, izpuščaj, navzea, kašelj, diareja, zvišana telesna temperatura, dispneja, artralgija, astenija, bolečina v hrbtu, bruhanje, okužba sečil in glavobol. Varnost intravenske oblike atezolizumaba v kombinaciji z drugimi zdravili: najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) so bili anemija, nevtropenija, navzea, utrujenost, alopecija, izpuščaj, diareja, trombocitopenija, zaprtost, zmanjšan apetit in periferna nevropatija. Varnostni profil zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje je bil na splošno podoben znanemu varnostnemu profilu intravenske oblike; dodaten neželeni učinek so bile reakcije na mestu injiciranja. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija:** 2.0/25

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana

Samo za strokovno javnost.

Roche

Datum priprave informacije: september 2025 M-SI-00000349 (v5.0)

Takeda | ONKOLOGIJA

ALUNBRIG
BRIGATINIB

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

SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ALUNBRIG

Ime zdravila: ALUNBRIG 30 mg filmsko obložene tablete; ALUNBRIG 90 mg filmsko obložene tablete; ALUNBRIG 180 mg filmsko obložene tablete

Kakovostna in količinska sestava: ALUNBRIG 30 mg filmsko obložene tablete. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. ALUNBRIG 90 mg filmsko obložene tablete. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. ALUNBRIG 180 mg filmsko obložene tablete. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. **Indikacije:** 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. Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC pozitivnim na ALK, ki so bili predhodno zdravljeni s krizotinibom. **Odmerjanje/način uporabe:** Priporočeni začetni odmerek je 90 mg enkrat na dan prvih 7 dni, nato pa 180 mg enkrat na dan. Če se jemanje zdravila Alunbrig prekine za 14 dni ali dlje iz drugega razloga kot so neželeni učinki, je treba zdravljenje nadaljevati z odmerkom 90 mg enkrat na dan za obdobje 7 dni, preden se odmerek poveča na predhodno toleriran odmerek. Če odmerek ni bil zaužit ali se je po zaužitju pojavilo bruhanje, bolnik ne sme vzeti dodatnega odmerka in mora naslednji odmerek vzeti ob predhodno načrtovanem času. Prilagoditve odmerka: Huda okvara jeter: priporočljiv zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 120 mg enkrat na dan. Huda okvara ledvic: priporočljiv zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 90 mg enkrat na dan. Starejši: odmerka ni treba prilagajati. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (pri uporabi brigatiniba):** Neželeni učinki na pljuča Pri bolnikih lahko pride do hudih, življenjsko nevarnih in smrtnih neželenih učinkov na pljučih, vključno z značilnostmi, ki so enake kot pri IPB/pnevmonitisu. Večina neželenih učinkov na pljuča je bila opažena v prvih 7 dneh zdravljenja. Neželeni učinki na pljuča stopnje 1-2 so bili odpravljeni s prekinitvijo zdravljenja ali spremembo odmerka. Višja starost in kratek interval (manj kot 7 dni) med zadnjim odmerkom krizotiniba in prvim odmerkom zdravila Alunbrig sta bila neodvisno povezana s povečano stopnjo teh neželenih učinkov na pljuča. Nekateri bolniki so zaradi pnevmonitisa zboleli kasneje med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig. Bolnike je zlasti v prvem tednu zdravljenja treba skrbno spremljati zaradi novih ali poslabšanih simptomov dihal (npr. dispneja, kašelj itd.). Bolnike, pri katerih so se pojavili znaki pnevmonitisa s poslabšanimi simptomi bolezni dihal, je treba nemudoma pregledati. Če sumite na pnevmonitis, je treba odmerjanje zdravila Alunbrig začasno prekiniti, bolnika pa oceniti glede morebitnih drugih vzrokov simptomov (npr. pljučna embolija, napredovanje tumorja, infekcijska pljučnica). Odmerek je treba ustrezno spremeniti. Hipertenzija: Med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig je treba redno nadzorovati krvni tlak. Bradikardija: Redno je treba spremljati srčni utrip in krvni tlak. Motnje vida: Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli simptomih motenj vida. Pri novih ali poslabšanju hudih motenj vida je treba upoštevati oftalmološko oceno in razmisliti o zmanjšanju odmerka. Zvišanje kreatin fosfokinaze (CPK): Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli nepojasnjenih bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic. Zvišanje encimov trebušne slinavke: treba je redno nadzorovati koncentracijo amilaze in lipaze. Hepatotoksičnost: pojavilo se jezvišanja jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza) in bilirubin. Glede na resnost laboratorijsko odkritih nepravilnosti je treba zdravljenje začasno prekiniti in ustrezno spremeniti odmerek. Medsebojno delovanje zdravil: Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnimi zaviralci CYP3A. Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Alunbrig zmanjšati s 180 mg na 90 mg ali z 90 mg na 60 mg. Po prekinitvi uporabe močnega zaviralca CYP3A je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A. Plodnost: Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito nehormonsko kontracepcijo. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig. Laktoza Zdravilo Alunbrig vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo brigatiniba v plazmi: *Zaviralci CYP3A* brigatinib je substrat CYP3A4/5. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov itrakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, je povečala koncentracijo brigatiniba v krvi.Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z nekaterimi protivirusnimi zdravili (npr. indinavirjem, nelfinavirjem, ritonavirjem, sakvinavirjem), makrolidnimi antibiotiki (npr. klaritromicinom, telitromicinom, troleandomicinom), antimikotiki (npr. ketokonazolom, vorikonazolom), mibefradilom in nefazodonom, se je treba izogibati. Zmerni zaviralci CYP3A (npr. diltiazem in verapamil) lahko povečajo AUC brigatiniba za približno 40%. Pri kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A prilagajanje odmerka ni potrebno. Grenivka ali sok grenivke lahko prav tako zviša koncentracije brigatiniba v plazmi in se ji je treba izogibati. *Zaviralci CYP2C8:* brigatinib je substrat CYP2C8. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov gemfibrozila, ki je močan zaviralec CYP2C8, je zmanjšala koncentracijo brigatiniba v krvi. Pri sočasnem odmerjanju močnih zaviralcev CYP2C8 prilagajanje odmerka ni potrebno. *Zaviralci P-gp in BCRP:* Pri sočasni uporabi z zaviralci P-gp in BCRP prilagajanje odmerka zdravila Alunbrig ni potrebno. Učinkovine, ki lahko znižajo koncentracijo brigatiniba v plazmi: *Induktorji CYP3:* sočasna uporaba večkratnih odmerkov rifampicina, je zmanjšala koncentracijo brigatiniba v krvi. Treba se je izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, rifabutinom, fenobarbitalom in šentjanževko. Zmerni induktorji CYP3A lahko zmanjšajo AUC brigatiniba za približno 50%. Izogibati se je treba sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z, vendar ne omejeno na efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin in nafcilin. Učinkovine, katerim lahko brigatinib spremeni koncentracijo v plazmi: *Substrati CYP3A:* brigatinib je induktor CYP3A4. Zmanjša lahko koncentracije v plazmi pri sočasno uporabljenih zdravilih, ki se v glavnem presnavljajo s CYP3A. Zato je treba pri sočasni uporabi zdravila Alunbrig s substrati CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanilom, fentanilom, kinidinom, ciklosporinom, sirolimusom, takrolimusom) izogibati, ker se lahko zmanjša njihova učinkovitost. Zdravilo Alunbrig lahko inducira tudi druge encime in transporte (npr. CYP2C, P-gp) preko enakih mehanizmov, ki so odgovorni za indukcijo CYP3A (npr. aktivacija pregnanskega X receptorja). *Transportni substrati:* Sočasna uporaba brigatiniba s substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin), BCRP (npr. metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin), organskim kationskim prenašalcem 1 (OCT1), proteini za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (Mate1), in 2K (MATE2K) lahko poveča njihovo koncentracijo v plazmi. Bolnike je treba skrbno spremljati, ko je zdravilo Alunbrig sočasno uporabljeno s substrati teh transporterjev z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin, dabigatran, metotreksat). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabijo učinkovito nehormonsko kontracepcijo in moškim, naj med zdravljenjem ne zaplodijo otroka. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig. Nosečnost: V primeru jemanja zdravila Alunbrig med nosečnostjo, lahko to povzroči okvaro ploda. Če se zdravilo Alunbrig uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, je treba bolnico seznaniti s potencialno nevarnostjo za plod. Dojenje: Ni znano, ali se zdravilo Alunbrig izloča v materino mleko. Plodnost: Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu zdravila Alunbrig na plodnost. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki (≥25%), o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alunbrig pri priporočenem režimu odmerjanja, so zvišana AST, hiperglikemija, hiperinsulinemija, anemija, zvišana CPK, navzea, povečana lipaza, zmanjšano število limfocitov, povečana ALT, diareja, povečana amilaza, utrujenost, kašelj, glavobol, povečana alkalna fosfataza, hipofosfatemija, zvišana vrednost APTT, izpuščaj, bruhanje, dispneja, hipertenzija, zmanjšano število belih krvnih celic, mialgija in periferna nevropatija. Najpogostejši resni neželeni učinki (≥2%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig pri priporočenem režimu odmerjanja, razen učinkov, povezanih z napredovanjem neoplazme, so bili pnevmonitis, pljučnica in dispneja. **Za podroben profil neželenih učinkov zdravila Alunbrig in medsebojno delovanje z drugimi zdravili glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** O katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila morate poročati na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Danska. **Datum priprave informacije:** Avgust 2023. **Režim izdaje zdravila:** Rp/Spec. **Dodatne informacije so na voljo pri:** Takeda Pharmaceuticals d.o.o., Bleiweisova cesta 30, Ljubljana, tel: 059 082 480.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.
C-APROM/SI/ALUN/0061/Datum priprave: Avgust 2025

© 2025 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Vse pravice pridržane.
Ime Takeda in logotip Takeda sta blagovni znamki družbe Takeda Pharmaceutical Company Limited, ki se uporabljata na podlagi licence.

Takeda Pharmaceuticals d.o.o.
Bleiweisova cesta 30, 1000 Ljubljana, Slovenija
email: info-si@takeda.com, www.takeda.si

Premikamo meje za bolnike.

Smo Sandoz,
vodilno farmacevtsko
podjetje v svetu za generična
in podobna biološka zdravila.
In smo Lek, pionirji farmacevtske industrije
v Sloveniji.

Naša strast so odličnost in vrhunska kakovost zdravil.
Navdušujejo nas biotehnološki postopki za razvoj in
proizvodnjo podobnih bioloških zdravil ter najvišji standardi
farmacevtske proizvodnje.

SANDOZ | lek

Lek farmacevtska družba d. d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana, Slovenija
www.lek.si

PURETHAL® 1 viala – 1koncentracija

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.

Terapija je potrebno izvajati 3 do 5 let.

- 1 viala s 3ml
- Zadostuje za približno 6 mesecev
- Odmerjanje s samo eno koncentracijo
- Hitro doseganje terapevtske doze

hal allergy

PURETHAL® 1 viala – 1koncentracija

Subkutana Imunoterapija

Osnovne informacije za PURETHAL® Pollen

Sestava: Suspenzije za subkutano injiciranje vsebujejo 20,000 AUM/ml alergenih snovi, ki so kemično spremenjene z glutaraldehidom iz cvetnih prahov trav, breze, dreves, plevelov ali njihovih mešanic in absorbirane na aluminijev hidroksid. Pomožne snovi: natrijev klorid, fenol, aluminijev hidroksid, voda za injekcije. **Indikacije:** zdravljenje takojšnjih alergijskih reakcij (poteka po sistemu protiteles IgE), kot so alergijski rinitis, alergijski konjunktivitis in alergijska bronhialna astma, ki se sprožijo s preobčutljivostjo na alergene snovi iz peloda pri odraslih, mladostnikih in otrocih mlajših od 5 let. **Odmerjanje in uporaba:** Zdravljenje se začne s subkutano injekcijo 0.05 ml, ki se nato poveča s tedenskimi odmerki (običajna ali hitra shema) do mesečnega vzdrževalnega odmerka 0,5 ml. Zdravljenje je treba izvajati v obdobju 3-5 zaporednih let. **Kontraindikacije:** Akutne vnetne bolezni / okužba ciljnega organa, ki jo spremlja vročina, sekundarne spremembe ciljnega organa (emfizem, bronhiektazija in druge), avtoimunska obolenja, imunske pomanjkljivosti in uporaba imunosupresivov, huda nenadzorovana astma (zlasti s FEV_1, ki je stalno pod 70 % predvidene vrednosti), odpoved kardiovaskularnega sistema s povečanim tveganjem, če uporabljate adrenalin, uporaba beta-zaviralcev (vključno z beta-zaviralci, ki jih vsebujejo očesni pripravki), klinično aktivni maligni tumor, začetek zdravljenja med nosečnostjo ali preobčutljivost na katero koli pomožno snov. **Neželeni učinki:** Do reakcij običajno pride v roku 30 minut po prejemu injekcije, vseeno pa se lahko neželeni učinki pojavijo celo nekaj ur po injiciranju. Po injiciranju se lahko na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije. Poleg tega se lahko pojavijo sistemske reakcije, od blagega kihanja do življenjsko nevarnega anafilaktičnega šoka. Najpogosteje omenjene lokalne reakcije po injiciranju so: oteklina, edemi, preobčutljivost, eritem, urtikarija, izpuščaji, srbenje in granulomi na mestu injiciranja. Najpogosteje omenjene sistemske reakcije so: kihanje, kašelj, (alergijski) rinitis, draženje žrela, astma, dispneja, orofaringealna bolečina, zamašen nos, nelagodje v nosni votlini, nazalni edem, rinoreja, nazofaringitis, konjuktivitis, alergijski rinokonjuktivitis, draženje oči, srbenje oči, povečano solzenje, angioedem, atopijski dermatitis, urtikarija, srbenje, eritem, oteklina, vročina, astenija, slabost, bolečine v trebuhu, driska, omotica, glavobol, zaspanost, slabša koncentracija. Celotne informacije o izdelku so na voljo na zahtevo. HAL Allergy BV, Postbus 1204, 2302 BE Leiden, the Netherlands. **Datum: Februar 2015.** Opomba: PURETHAL Pollen je na voljo kot registriran izdelek ali na recept, neposredno predpisan pacientu. V primeru registriranega izdelka se lahko informacije o lokalno odobrenem izdelku nekoliko razlikujejo od zgornjih informacij.

Osnovne informacije za PURETHAL® Mites

Sestava: Suspenzija za subkutano injiciranje, vsebuje 20,000 AUeq/ml alergenih snovi, ki so kemično spremenjene z glutaraldehidom iz Dermatophagoides pteronyssinus (50%) in Dermatophagoides farina (50%) in absorbirane na aluminijev hidroksid. Pomožne snovi: natrijev klorid, fenol, aluminijev hidroksid, voda za injekcije. **Indikacije:** zdravljenje takojšnjih alergijskih reakcij (poteka po sistemu protiteles IgE), kot so alergijski rinitis, alergijski konjunktivitis in alergijska bronhialna astma, ki se sprožijo s preobčutljivostjo na alergene snovi iz pršic pri odraslih, mladostnikih in otrocih mlajših od 5 let. Odmerjanje in uporaba: Zdravljenje se začne s subkutano injekcijo 0.05 ml, ki se nato poveča s tedenskimi odmerki do mesečnega vzdrževalnega odmerka 0,5 ml. Zdravljenje je treba izvajati v obdobju 3-5 zaporednih let. **Kontraindikacije:** Akutne vnetne bolezni / okužba ciljnega organa, ki jo spremlja vročina, sekundarne spremembe ciljnega organa (emfizem, bronhiektazija in druge), avtoimunska obolenja, imunske pomanjkljivosti in uporaba imunosupresivov, huda nenadzorovana astma (zlasti s FEV_1, ki je stalno pod 70 % predvidene vrednosti), bolezni srca in ožilja s povečanim tveganjem, če uporabljate adrenalin, uporaba beta-zaviralcev (vključno z beta-zaviralci, ki jih vsebujejo očesni pripravki), klinično aktivni maligni tumor, začetek zdravljenja med nosečnostjo ali preobčutljivost za katero koli pomožno snov. **Neželeni učinki:** Do reakcij običajno pride v roku 30 minut po prejemu injekcije, vseeno pa se lahko neželeni učinki pojavijo celo nekaj ur po injiciranju. Po injiciranju PURETHAL Mites mešanice se lahko na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije. Poleg tega se lahko pojavijo sistemske reakcije, od blagega kihanja do življenjsko nevarnega anafilaktičnega šoka. Najpogosteje omenjene lokalne reakcije po injiciranju so: oteklina, eritem, občutek toplote, parestezija, bolečina, zatrdlina, krvavitve in srbenje na mestu injiciranja. Najpogosteje omenjene sistemske reakcije so: preobčutljivost, glavobol, slabo počutje, utrujenost, slabost, konjuktivitis, srbenje oči, povečano solzenje, dispneja, zamašen nos, kihanje, alergijski rinitis, rinoreja, eritem, srbenje, oteklina, atopijski ekcem, angioedem. Celotne informacije o izdelku so na voljo na zahteva. HAL Allergy BV, Postbus 1204, 2302 BE Leiden, the Netherlands. **Datum: Avgust 2015.** Opomba: PURETHAL Mites mešanica je na voljo na recept, neposredno predpisan pacientu.

Zastopa in prodaja:
Iris, Mednarodna trgovina d.o.o.
Cesta v Gorice 8, 1000 Ljubljana
Tel: 01/200-66-46
naročila@iris.si

IRIS
www.iris.si

5109/19

HAL Allergy B.V. | J.H. Oortweg 15 - 17 | 2333 CH Leiden | The Netherlands
Tel.: +31 (0)88 1959 000 | Fax: +31 (0)88 1959 001 | info@hal-allergy.com | www.hal-allergy.com

hal allergy

Vathin Medical
Value Your Health

BORMIAMED
Think Care Innovate

Respimucil®

600 mg šumeče tablete acetilcistein

Zdravljenje bolezni dihalnih poti z gosto sluzjo, pri katerih je potrebno zmanjšanje viskoznosti bronhialnih izločkov za olajšanje izkašljevanja.[1]

Bistvene informacije iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila

Respimucil 600 mg šumeče tablete

Sestava: Ena šumeča tableta vsebuje 600 mg acetilcisteina. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Respimucil 600 mg šumeče tablete je indicirano pri odraslih za zdravljenje bolezni dihalnih poti z gosto sluzjo, pri katerih je potrebno zmanjšanje viskoznosti bronhialnih izločkov za olajšanje izkašljevanja, zlasti v obdobjih akutnega bronhitisa. **Odmerjanje in način uporabe:** *Odmerjanje odrasli:* 600 mg acetilcisteina (1 tableta) enkrat na dan. *Odmerjanje pediatrična populacija:* Zdravilo Respimucil ni indicirano pri otrocih, mlajših od 18 let. Zdravilo Respimucil je kontraindicirano za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let in ni primerno za uporabo pri otrocih in mladostnikih. Način uporabe: Za peroralno uporabo. Eno šumečo tableto raztopite v majhni količini vode. Ko se tableta popolnoma raztopi, se lahko raztopina takoj popije. Raztopina se lahko zaužije neodvisno od vnosa hrane. Bolnikom se svetuje, da tega zdravila ne jemljejo dlje kot 10 dni brez posvetovanja z zdravnikom. Če se zdravstveno stanje po 5 dneh zdravljenja s tem zdravilom ne izboljša ali se celo poslabša, je potrebno obiskati zdravnika. Priporočljivo je, da starejši in oslabljeni bolniki šumečo tableto vzamejo zjutraj. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Otroci, mlajši od 2 let. Otroci in nosečnice s fenilketonurijo. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri uporabi zdravila pri bolnikih s trenutno ali preteklo želodčno razjedo je potrebna previdnost, še posebno, če se sočasno uporabi druga zdravila za katere je znano, da dražijo sluznico želodca. Bolnike z bronhialno astmo je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Če se pojavi bronhospazem, je treba takoj prenehati z jemanjem acetilcisteina, bolnik pa se mora posvetovati z zdravnikom. Zelo redko so poročali v časovni povezavi z uporabo acetilcisteina o resnih kožnih reakcijah, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in Lyellov sindrom. V večini primerov jih je mogoče razložiti z bolnikovo osnovno boleznijo in/ali sočasno uporabljenim zdravilom. Če se pojavijo nove kožne ali sluznične lezije, je treba nemudoma poiskati zdravniško pomoč in zdravljenje z acetilcisteinom prekiniti kot previdnostni ukrep. Uporaba acetilcisteina, zlasti ob začetku zdravljenja, lahko bronhialni izloček utekočini in poveča njegovo količino. Če se bolnik ne more učinkovito izkašljevati, je treba izvesti posturalno drenažo in bronhoaspiracijo. Acetilcistein lahko zmerno vpliva na presnovo histamina, zato je pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom pri bolnikih z intoleranco za histamin potrebna previdnost, saj se lahko pojavijo simptomi intolerance (glavobol, vazomotorni rinitis, srbečica). Blag vonj žvepla ne kaže na spremembo zdravila, temveč se nanaša na posebno značilnost učinkovine.
Pomembne informacije o nekaterih sestavinah:
Zdravilo Respimucil vsebuje:
- Približno 157 mg natrija na tableto, kar je enako 7,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.
- 20 mg aspartama na tableto, ki je vir fenilalanina. To lahko škoduje osebam s fenilketonurijo.
- Glukoza (sestavina limoninega okusa): bolniki z redko malabsorpcijo glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrična populacija: Mukolitične snovi lahko povzročijo respiratorno obstrukcijo pri otrocih, mlajših od 2 let. Zaradi fizioloških značilnosti dihalnih poti v tej starostni skupini je lahko sposobnost izkašljevanja omejena. Zato se mukolitičnih snovi ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Medsebojno delovanje z drugimi zdravili: Antitusikov in mukolitičnih zdravil, kot je acetilcistein, se ne sme dajati sočasno, ker lahko oslabljen refleks kašlja povzroči kopičenje bronhialnih izločkov. Aktivno oglje lahko zmanjša učinek acetilcisteina. Raztapljanje formulacij acetilcisteina sočasno z drugimi zdravili ni priporočljivo. Poročila o inaktivaciji antibiotikov zaradi acetilcisteina se doslej nanašajo le na teste in-vitro, v katerih so bile ustrezne učinkovine zmešane neposredno. Vendar pa, kadar so potrebna druga peroralna zdravila ali antibiotiki, se svetuje, da vzamete ta zdravila 2 uri pred ali po jemanju acetilcisteina. To ne velja za loracarbef. Za sočasno dajanje gliceriltrinitrata in acetilcisteina se je izkazalo, da povzroča znatno hipotenzijo in povečuje dilatacijo temporalne arterije. Če je potrebno sočasno zdravljenje z gliceriltrinitratom in acetilcisteinom, je treba bolnike spremljati zaradi možnega pojava hipotenzije, ki je lahko huda, ter jih opozoriti na možnost glavobolov. Sočasna uporaba acetilcisteina in karbamazepina lahko povzroči subterapevtske ravni karbamazepina. Vpliv zdravila na laboratorijske preiskave: Acetilcistein lahko povzroči motnje v metodi kolorimetričnega testa za merjenje salicilata. Acetilcistein lahko moti urinski ketonski test. Pediatrična populacija: Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. **Plodnost, nosečnost in dojenje**: Nosečnost: Acetilcisteinske šumeče tablete so kontraindicirane pri nosečnicah s fenilketonurijo zaradi vsebnosti aspartama. Podatki o uporabi acetilcisteina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja. Acetilcistein prehaja skozi posteljico. Razpoložljivi podatki ne kažejo na tveganje za otroka. Če je potrebno, se lahko razmisli o uporabi zdravila Respimucil med nosečnostjo. Dojenje: Ni znano, ali se acetilcistein izloča v materino mleko, vendar pri terapevtskih odmerkih ni pričakovati učinkov acetilcisteina na dojenčka. Če je potrebno se lahko razmisli o uporabi zdravila Respimucil med dojenjem. Plodnost: Na podlagi razpoložljivih predkliničnih izkušenj ne kaže, da bi lahko acetilcistein vplival na plodnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo Respimucil nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Občasni: preobčutljivost, glavobol, tinitus, tahikardija, bruhanje, driska, stomatitis, bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje, urtikarija, izpuščaj, angioedem, pruritus, pireksija, znižan krvni tlak. Redki: bronhospazem, dispneja, dispepsija. Zelo redki: anafilaktični šok, anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, krvavitev. Neznana pogostnost: obrazni edem, zmanjšana agregacija trombocitov.

Način in režim izdaje zdravila: BRp-Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah.
Imetnik dovoljenja za promet: Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso, Milano, Italija.
Datum zadnje revizije besedila: 30. 07. 2025

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Respimucil (www.cbz.si).

Pred predpisovanjem, svetovanjem ali izdajo zdravila se seznanite s celotnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila.
Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: september 2025. Odgovoren za trženje: Bonifar d.o.o.

Bonifar Zambon

PR/BS/NAC/2025/011

Swixx BioPharma

Osredotočeni na bolnika

S kromosomom X povezana hipofosfatemija (XLH)

Progresivna družinska intrahepatična holestaza (PFIC)

Hereditarni angioedem (HAE)

Pompejeva bolezen

Gaucherjeva bolezen

Fabryjeva bolezen

Lupusni nefritis

Distroflčna bulozna epidermoliza (DEB)

Predani področju redkih bolezni

Za več informacij se obrnite na: Swixx Biopharma d.o.o.
Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana - Črnuče, T: +386 1 23 55 100, E: slovenia.info@swixxbiopharma.com
NM-SI-2025-9-5462, 09/ 2025