

Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Urednik zbornika

Kristina Ziherl

Predsednik simpozija

Aleš Rozman

Organizacija simpozija

Izidor Kern

Bled, 11 - 12 oktober 2019

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

616.24(082)(0.034.2)

GOLNIŠKI simpozij (2019 ; Golnik)

Zbornik predavanj [Elektronski vir] / Golniški simpozij 2019, [Bled, 11.-12. oktober 2019] ; [urednik zbornika Kristina Ziherl]. - Golnik : Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2019

ISBN 978-961-6633-52-9

1. Ziherl, Kristina

COBISS.SI-ID 302091776

Prispevki niso recenzirani in lektorirani.

Za strokovne navedbe in jezikovne napake odgovarjajo avtorji.



Organizacijski odbor:

Predsednik Izidor Kern

Irena Šarc

Aleš Rozman

Kristina Zihlerl

Katja Adamič

Jana Bogdanovski

Lea Ulčnik

Tina Peklenik

Strokovni odbor:

Predsednik Aleš Rozman

Sabina Škrgat

Irena Šarc

Mateja Marc Malovrh

Katja Mohorčič

Peter Kopač

Katarina Osolnik

1. Sanja Grm Zupan, Barbara Bitežnik, Petra Lorber, Petra Svetina Izkušnje z zdravljenjem bolnikov z gripo v UKPA Golnik v sezoni 2018/19.....	6
2. Katarina Osolnik Umrli za gripo v UKPA Golnik v sezoni 2018/19.....	9
3. Irena Šarc Akutno poslabšanje KOPB – kaj je novega?.....	11
4. Katarina Osolnik Akutno poslabšanje idiopatske pljučne fibroze	15
5. Maja Gašperič, Katarina Osolnik Analiza bolnikov z akutnim poslabšanjem idiopatske pljučne fibroze	19
6. Tina Jerič Akutno poslabšanje EABA.....	22
7. Mojca Bizjak Ko srbi koža, pa ni alergija.....	25
8. Nika Lalek Alergija za hrano – kaj pa, če je vse res?.....	29
9. Renato Eržen Kaj vse se skriva pod napotnico anafilaksija?.....	32
10. Urška Bidovec Stojkovič, Peter Korošec Diagnostična uporabnost laboratorijskih testov v alergologiji.....	35
11. Tanja Čufer Urgentna stanja v onkologiji.....	43
12. Katja Mohorčič Obravnava bolnika na sistemski terapiji raka pljuč v urgentni ambulanti.....	50
13. Urška Janžič, Lea Knez Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka pljuč, ki zahtevajo urgentno obdelavo.....	54
14. Aleš Rozman Interventni posegi pri reševanju hitro nastale dispneje.....	58
15. Mateja Marc Malovrh, Igor Požek Hemoptoe – interventna pulmologija ali interventna radiologija?.....	62
16. Martina Vrankar Indikacije za urgentno radioterapijo	66

17. Katja Adamič	
Priprava komorbidnega bolnika z visokim tveganjem za bronhoskopijo.....	70
18. Irena Šarc	
Hipoventilacijski sindrom – diagnostični postopek in zdravljenje.....	74
19. Saša Anžej Doma	
Eritrocitoza – pristop hematologa.....	78
20. Anja Žargaj, Irena Šarc	
Eritrocitoza – pristop pulmologa.....	81
21. Kristina Ziherl	
Kaj mora vsak pulmolog vedeti o terapiji s pozitivnim zračnim tlakom?.....	84
22. Matjaž Fležar	
Telemedicina pri vodenju in preprečevanju poslabšanj KOPB.....	88
23. Matvež Harlander	
Presaditev pljuč pri bolniku z obstruktivno boleznijo pljuč – prve slovenske izkušnje.....	90
24. Sabina Škrgat	
Strokovni in organizacijski izzivi pri vodenju in zdravljenju poslabšanj hude astme.....	93
25. Seznam posterjev.....	96

IZKUŠNJE Z ZDRAVLJENJEM BOLNIKOV Z GRIPO V UKPA GOLNIK V SEZONI 2018/19

Sanja Grm Zupan, dr. med., spec. pnevmologije

Barbara Bitežnik, dr.med., spec. infektologije

Petra Lorber, dr.med, spec. interne medicine

Petra Svetina, dr.med, spec. interne medicine

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Gripa je akutna respiratorna bolezen, povzročena z virusi influence. V času epidemije je pomemben vzrok obolevnosti v splošni populaciji in pomemben vzrok smrtnosti v rizičnih skupinah, zlasti zaradi pljučnih zapletov.

V sezoni 2018/2019 smo na Kliniki Golnik obravnavali 289 bolnikov, pri katerih smo potrdili okužbo z virusom influence. Naredili smo retrospektivno analizo njihovih značilnosti in poteka obravnave.

Ključne besede: gripa, hospitalna obravnava, dejavniki tveganja

UVOD

Gripa je akutna respiratorna bolezen, povzročena z virusi influence. V času epidemije je pomemben vzrok obolevnosti v splošni populaciji in pomemben vzrok smrtnosti v rizičnih skupinah, zlasti zaradi pljučnih zapletov. Naredili smo retrospektivno analizo njihovih značilnosti in poteka obravnave.

METODE

V sezoni 2018/2019 smo na Kliniki Golnik obravnavali 289 bolnikov, pri katerih smo potrdili okužbo z virusom influence. Naredili smo retrospektivno analizo. Pregledana je bila dostopna bolnišnična dokumentacija. 289 bolnikov smo obravnavali pod diagnozami J10 (J10.0 Gripa s pljučnico, virus dokazan in J10.1 Gripa z drugimi manifestacijami na dihalih, virus dokazan).

REZULTATI

Med obravnavanimi bolniki je bilo 53% moških. Povprečna starost je bila 66,5 let. Pri večini bolnikov smo dokazali okužbo z virusom influence A, le pri dveh bolnikih z blago klinično sliko okužbo z virusom influence B. V klinični sliki smo opazovali povišano telesno

temperaturo (76%), kašelj (60%), občutek težke sape (39%), slabo počutje/ kolaps (17%), bolečine v mišicah (14%), bolečine v žrelu (6%), glavobol (5%) in GIT simptomatiko (3%).

Dobra četrtina bolnikov (26,4%) je bila obravnavana le v urgentni ambulanti naše bolnišnice in z navodili odpuščena v domače okolje. Pri 89% le-teh na rentgenogramu nismo beležili svežih vnetnih infiltratov. Pri 7,9% smo se odločili za predpis oseltamivira ter pri 27,6% za predpis antibiotika, najpogostejša izbira je bil azitromicin (62%).

213 bolnikov smo obravnavali hospitalno. V času epidemije gripe smo izvajali kohortno izolacijo na oddelku 700. Vzrok sprejema je bila pri 68% bolnikov potreba po dodanem kisiku, v 11,7% nejasno febrilno stanje. Nekaj bolnikov smo sprejeli zaradi poslabšanja osnovne bolezni (KOPB, astma, srčno popuščanje). Pri 22% bolnikov je šlo za hospitalni prenos bolezni (zboleli več kot 72 ur po sprejemu ali v 72 urah po odpustu).

Hospitalno obravnavani bolniki so bili starejši od ambulantno obravnavanih (69,8 let vs 57,3 let), pogosteje s pridruženimi boleznimi (pljučne bolezni 56% vs 29%, KV obolenja 59% vs 31%). Povprečen čas hospitalizacije je bil 9,2 dni. Pri 40% bolnikov smo na rentgenogramu opisovali sveže vnetne infiltrate, približno enako pogosto enostranske in obojestranske. Pri 60% smo se odločali za dodaten odvzem kužnin (HK, Ag v urinu, bris na atipične povzročitelje pljučnic, izmeček). Pri 32% teh bolnikov smo dokazali dodatnega povzročitelja okužbe, najpogosteje povzročitelje pljučnic domačega okolja (pnevmokok, *H.influenzae*, *S.aureus*, G neg.bacili). 41% bolnikom smo predpisali oseltamivir in 58,7% antibiotik. Med antibiotiki smo najpogosteje posegali po amoksicilinu s klavulansko kislino (49%), z dodanim azitromicinom (13,6%). 16,8% smo zdravili s piperacilin/tazobactamom, 8% z moksifloksacinom.

Zabeležili smo kar nekaj zapletov: najpogosteje bakterijsko superinfekcijo v obliki pridružene pljučnice, pljučnice s pleuralnim izlivom/empiemom, sepse s septičnim šokom. Beležili smo nekaj primerov hitro napredujoče respiracijske insuficience ob obojestranski, najverjetneje primarni, virusni pljučnici s potrebo po mehanski ventilaciji. Bolnica z astmo je bila sprejeta zaradi spontanega levostranskega pnevmotoraksa. Opazovali smo tudi poslabšanja osnovnih bolezni, najpogosteje KOPB, astme, srčnega popuščanja. Pri dveh starejših bolnikih z znano ishemično boleznijo srca smo beležili NSTEMI tip 2 ob okužbi z gripo.

Smrtnost med hospitaliziranimi bolniki je bila 7%.

ZAKLJUČEK

Glede na rezultate analize smo se odločali dobro. Velja pa razmislek o naslednjih dejstvih:

1. Glede na podatke v literaturi pri primarni virusni pljučnici v približno 30% lahko pričakujemo dodatno bakterijsko okužbo, zato bi se ob patološkem rentgenogramu pljuč verjetno morali pogosteje odločati za odvzem dodatnih kužnin.
2. Naši bolniki pogosto sodijo med bolnike, za katere je tveganje za zaplete gripe veliko. Zanje je svetovan predpis zdravila oseltamivir znotraj 48 ur po začetku okužbe. Pri hospitaliziranih bolnikih z večjim tveganjem za zaplete je svetovana uvedba zdravila tudi zunaj idealnega terapevtskega okna, saj prispeva k manjši umrljivosti hospitaliziranih bolnikov.

3. Podatkov o precepljenosti bolnikov, sprejetih zaradi gripe, nimamo. Glede na dostopne podatke je bilo cepljenih le nekaj bolnikov, čeprav je med njimi visok delež rizičnih bolnikov s pridruženimi boleznimi. V prihodnje je smiselno dodatno spodbujanje bolnikov in zdravstvenih delavcev k cepljenju.
4. Glede na dostopne podatke drugih slovenskih bolnišnic ima Klinika Golnik relativno visoko precepljenost zdravstvenih delavcev, poudariti pa je potrebno tudi dobro prakso bolnišnice pri izvajanju kohortne izolacije bolnikov z gripo na oddelku 700.

LITERATURA

1. Bolnišnična dokumentacije Klinike Golnik
2. R.Riquelme et al. Influenza pneumonia: a comparison between seasonal influenza virus and the H1N1 pandemics. *Eur Respir J* 2011;38:106-111.
3. Jordi Rello, Aurora Pop-Vicas. Clinical review. Primary influenza pneumonia. *Critical Care*. 2009, 13:235.
4. Raphael Dolin. Clinical manifestation of seasonal influenza in adults. Uptodate.
5. A.Thorner. Clinical manifestation and diagnosis of pandemic H1N1 influenza. Uptodate.
6. H.von Baum et al. How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German Competence Network for Community-Acquired Pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37: 1151-1157.

UMRLI ZA GRIPO V UKPA GOLNIK V SEZONI 2018/19

Prim. Katarina Osolnik, dr. med, spec. interne medicine in pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi: kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), astmo, bronhiektazijami in kroničnimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi so posebej občutljiva populacija bolnikov za virusne in bakterijske okužbe, ki so glavni vzrok akutnih poslabšanj njihovih osnovnih bolezni, ki so pogost vzrok za hospitalizacije, napredovanje osnovnih bolezni in celo smrt.

Pregledala sem umrle v UKPA Golnik v sezoni 2018/19, ki so prebolevali tudi akutno okužbo z virusom influence. V tem času so v UKPA Golnik zdravili 298 bolnikov z gripo, 20 (6,7%) jih je umrlo.

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi imajo zmanjšano lokalno in sistemsko imunsko odpornost. V veliki meri so bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi starejši z več pridruženimi boleznimi: kardiovaskularne bolezni, sladkorna bolezen, metabolni sindrom, osteoporoza, kronična anemija, rakave bolezni. To vodi v veliko večjo ogroženost tako od okužbe z virusom influence kot od okužbe s pnevmokoki.

Glede na navedene podatke je potrebno posebno pozornost nameniti bolnikom s kroničnimi pljučnimi boleznimi, ki so zdravljeni s sistemskimi glukokortikoidi; pred uvedbo posebej opozoriti in priporočiti cepljenje, tako proti gripi kot proti pnevmokoku.

Ključne besede: gripa, umrljivost, komorbidnost

UVOD

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi: kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), astmo, bronhiektazijami in kroničnimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (idiopatsko pljučno fibrozo, ekstrinzičnim alergijskim bronhoalveolitisom, sarkoidozo) so posebej občutljiva populacija bolnikov za virusne in bakterijske okužbe, ki so glavni vzrok akutnih poslabšanj njihovih osnovnih bolezni, ki so pogost vzrok za hospitalizacije, napredovanje osnovnih bolezni in celo smrt.

METODE IN REZULTATI

Pregledala sem umrle v UKPA Golnik v sezoni 2018/19, ki so prebolevali tudi akutno okužbo z virusom influence.

V tem času smo v UKPA Golnik zdravili 298 bolnikov z gripo, 20 (6,7%) jih je umrlo. Med njimi je bilo 12 moških in 8 žensk. Njihova povprečna starost je bila 75,1 let (60 let najmlajša, 89 let najstarejši). 9 bolnikov je bilo nekadilcev, 9 bivših kadilcev, 1 aktivni kadilec, za 1

bolnika ni bilo podatka o kajenju. 1 bolnica, najmlajša, ni imela nobene pridružene bolezni. 12 bolnikov je imelo pridruženo eno ali več pljučnih bolezni (5 KOPB, 3 intersticijsko pljučno bolezen, 2 astmo, 2 OSAS, 2 parezo prepone, 1 pljučno embolijo, 1 pljučno hipertenzijo, 1 bronhiektazije in imunsko pomanjkljivost, 1 malignom pljuč). 8 bolnikov je bilo v času, ko so zboleli z gripo, zdravljenih s sistemskimi glukokortikoidi, vsi zaradi pridružene ene od pljučnih bolezni.

Vsi bolniki, razen 1 bolnice, so imeli pridružene eno ali več nepljučnih bolezni: 15 arterijsko hipertenzijo, 9 sladkorno bolezen, 7 srčno popuščanje, 4 ishemično bolezen srca, 4 cerebrovaskularni infarkt, 3 nevrološke bolezni (epilepsija, Parkinsonova bolezen in Guillain-Barre sindrom), 2 hipotirozo, 1 limfom s posledično hipogamaglobulinemijo in kaheksijo.

Vsi bolniki so bili v času hospitalizacije v respiracijski insuficienci. 7 bolnikov je bilo intubiranih in mehansko ventiliranih do smrti, 4 so bili neinvazivno ventilirani.

15 bolnikov je bilo zdravljenih zaradi bakterijske pljučnice, ki je sledila okužbi z virusom gripe, samo pri dveh bolnikih je bil vzrok pnevmokok.

Pnevmokokna okužba je okužbi z virusom gripe sledila le pri dveh bolnikih: pri najmlajši bolnici brez pridruženih bolezni je bila vzrok smrti pnevmokokna pljučnica. Pnevmonokna sepsa in pljučnica je bila vzrok smrti tudi pri bolniku, ki ni imel nobene pridružene pljučne bolezni, ob sicer pomembnih drugih komorbidnostih (arterijska hipertenzija, benigna hipertrofija prostate, ishemična bolezen srca, vstavljena biološka srčna zaklopka).

Pri preostalih 12 bolnikih je bila vzrok smrti respiratorna odpoved, pri 5 odpoved srca, pri 1 bolniku ishemična okvara centralnega živčnega sistema, ki je bila posledica oživljanja.

Za nobenega od bolnikov ni bilo podatka, da bi bil cepljen; ne proti gripi, ne proti pnevmokoku.

ZAKLJUČEK

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi imajo zmanjšano lokalno in sistemsko imunsko odpornost. V veliki meri so bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi starejši z več pridruženimi boleznimi: kardiovaskularne bolezni, sladkorna bolezen, metabolični sindrom, osteoporozo, kronična anemija, rakave bolezni. Vse to skupaj vodi v veliko večjo ogroženost tako od okužbe z virusom influence kot od okužbe s pnevmokoki. Glede na navedene podatke je potrebno posebno pozornost nameniti bolnikom s kroničnimi pljučnimi boleznimi, ki so zdravljeni s sistemskimi glukokortikoidi: pred uvedbo posebej opozoriti in priporočiti cepljenje, tako proti gripi kot proti pnevmokoku.

LITERATURA

1. Sanei F, Wilkinson T: Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness: *Ther Adv Respir Dis* 2016, Vol. 10(4) 349–367.
2. Bekkat-Berkani et al.; Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review *BMC Pulmonary Medicine* (2017) 17:79.
3. Bernal A, Harris D et al: Pneumococcal Vaccination Strategies: An Update and Perspective: *Ann Am Thorac Soc* Vol 13, No 6, pp 933–944, Jun 2016.
4. Filipe Froes, Nicolas Roche, Francesco Blasi: Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases: *International Journal of COPD* 2017;12 3457–3468.

AKUTNO POSLABŠANJE KOPB – KAJ JE NOVEGA?

Asist.mag Irena Šarc, dr. med., spec. pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Poslabšanja KOPB so sestavni del bolezni. Med poslabšanji se ojačajo simptomi, okrevanje je postopno, vplivajo na napredovanje bolezni. Najpogostejši vzrok za hudo poslabšanje KOPB so virusne okužbe. Cilji zdravljenja poslabšanj KOPB so zmanjšanje negativnega vpliva trenutnega poslabšanja in zmanjšati tveganje bodočih poslabšanj. Sistemski glukokortikoidi so svetovani za vsa poslabšanja, čeprav so verjetno učinkoviti predvsem v podskupini skupini poslabšanj s prevladujočim eozinofilnim vnetjem. Antibiotično zdravljenje se v praksi uporablja preširoko, vloga prokalcitonina v identifikaciji bolnikov, ki bodo imeli največjo korist, ni jasna. Učinkoviti pri preprečevanju hujših poslabšanj so med drugim akcijski načrti za samozdravljenje in predpis neinvazivne ventilacije na domu za kronično hiperkapnične bolnike. Anti-IL5 biološko zdravljenje ni primerljivo učinkovito za preprečevanje poslabšanj pri eozinofilni KOPB v primerjavi z učinkovitostjo pri težki astmi. V sestavku so predstavljene predvsem novejša raziskava in priporočila.

Ključne besede: KOPB, poslabšanja, virusne okužbe

UVOD

Poslabšanja KOPB so opredeljena kot akutna poslabšanja respiratornih simptomov, ki zahtevajo dodatno zdravljenje. Med poslabšanji kronične obstruktivne bolezni (KOPB) pride do poslabšanja respiratorne funkcije, zmanjša se denimo največji pretok med izdihom (PEF), ki se potem počasi vrača na stanje pred poslabšanjem. Počasnejše kot je to okrevanje po poslabšanju, večji vpliv ima poslabšanje na napredovanje bolezni. Blago poslabšanje KOPB je tisto, zaradi katerega je potrebno le dodatek oziroma pogostejša aplikacija kratkodelujočih bronhodilatatorjev. Zmerno poslabšanje je tisto, zaradi katerega je treba bolniku predpisati antibiotik ali sistemski steroid. Huda poslabšanja KOPB so definirana kot tista, ki zahtevajo pregled v urgentni ambulanti ali hospitalizacijo. Poslabšanja KOPB so glede na fenotip lahko virusno, bakterijsko ali eozinofilno predominantna. Najpogostejši vzrok za hudo poslabšanje KOPB so virusne okužbe, kar lahko potrdimo s hitro virusno diagnostiko. Virusno sprožena poslabšanja so povezana z daljšimi hospitalizacijami: v eni od raziskav so ugotavljali, da v povprečju trajajo trinajst dni, nevirusno sprožena poslabšanja pa šest dni. Učinkoviti ukrepi med poslabšanjem KOPB so odvisni tudi od fenotipa poslabšanja. Cilji zdravljenja poslabšanj KOPB so zmanjšanje negativnega vpliva trenutnega poslabšanja in zmanjšanje tveganja bodočih poslabšanj.

ZDRAVLJENJE POSLABŠANJ

Aktualne GOLD smernice iz letošnjega leta (1) priporočajo kratkotrajno uporabo (ne več kot 5 do 7 dni) sistemskih glukokortikoidov med poslabšanji KOPB. Podatki iz raziskav kažejo, da sistemski glukokortikoidi pri poslabšanih KOPB skrajšajo čas okrevanja in izboljšajo FEV1. Izboljšajo tudi oksigenacijo, znižajo tveganje zgodnjih ponovitev, neuspeh zdravljenja in dolžino hospitalizacije. Vendar so odzivi na zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi raznoliki, učinkovitost zdravljenja je v povprečju rel. majhna, zdravljenje pa ni brez tveganj in škode. Eozinofilija dihalnih poti je povezana z odzivnostjo na kortikosteroide, število eozinofilcev v periferni krvi pa je občutljiv in specifičen biomarker za eozinofilijo dihalnih poti med poslabšanji KOPB. Ena od raziskav (2) je pokazala, da kjer ob poslabšanju ni bilo prisotne povišane vrednosti eozinofilcev v periferni krvi (nad 2%), je zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom celo podaljšalo okrevanje po poslabšanju.

Smernice GOLD priporočajo uporabo antibiotikov v primeru kliničnih znakov bakterijske okužbe, tj. večje količine bolj gnojavega sputuma. V takih primerih raziskave kažejo, da uporaba antibiotikov skrajša čas okrevanja, zmanjša tveganje zgodne ponovitve, neuspeh zdravljenja in trajanje hospitalizacije, trajanje antibiotičnega zdravljenja na traja 5 do 7 dni. Izzivi razlikovati etiologijo poslabšanj KOPB so povzročili znatno prekomerno uporabo antibiotikov. Serumski prokalcitonin, ki se sprošča kot odgovor na bakterijsko okužbo, bi lahko pomagal pri boljši identifikaciji bolnikov, ki bodo imeli korist od zdravljenja z antibiotiki. Metaanaliza iz leta 2017 je ocenila klinično učinkovitost protokolov z uporabo prokalcitonina za začetek ali ukinitvev antibiotikov pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi poslabšanja KOPB. Ugotovila je, da protokoli na osnovi prokalcitonina zmanjšajo predpisovanje in skupno izpostavljenost antibiotikom, ne da bi to vplivalo na klinične izide, kot je stopnja neuspeha zdravljenja, dolžino hospitalizacije, ponovitev poslabšanja ali umrljivost. Vendar so avtorji ocenili kakovost dokazov kot nizko do zmerno zaradi metodoloških omejitev in majhnosti celotne raziskave (3). Nedavna velika raziskava (4), ki je vključevala 31% bolnikov s KOPB, je ugotovila, da uporaba prokalcitonina na urgentnih enotah in v bolnišnicah ni dosegla manjšo uporabo antibiotikov v primerjavi z običajno obravnavo pri bolnikih s sumom na okužbo spodnjih dihal.

V nedavno posodobljeni Cochranovi analizi (5) so ugotovili, da je uporaba akcijskih načrtov za poslabšanje KOPB z eno samo kratko izobraževalno komponento in stalno podporo zmanjšala potrebo po hospitalizaciji, vendar se je z uporabo akcijskih načrtov za poslabšanja povečala poraba sistemskih glukokortikoidov in antibiotikov. V letos objavljeni multicentrični raziskavi (6) se je izkazalo, da samozdravljenje ni bistveno zmanjšalo število dni poslabšanja KOPB v primerjavi z običajnim zdravljenjem pri bolnikih s KOPB s sočasnimi boleznimi. Kljub temu je bilo samozdravljenje povezano s skrajšanjem trajanja poslabšanj KOPB in z zmanjšanim tveganjem za hospitalizacijo.

PREPREČEVANJE POSLABŠANJ

V nedavni randomizirani raziskavi (7), ki je vključevala 450 bolnikov s KOPB, ki so že prejeli nizek vzdrževalni odmerek IGK/LABA, so ob začetku simptomov prehladnega obolenja intenzivirali zdravljenje z IGK/LABA. Niso ugotavljali bistvenega zmanjšanja pogostosti vseh poslabšanj KOPB, vendar se je znatno zmanjšalo tveganje hudih poslabšanj.

Poleg tega je ta pristop pomembno zmanjšal tveganje vsakega poslabšanja pri bolnikih: (a) s hujšo obstrukcijo, spirometrično GOLD stopnji 3 in 4; (b) z večjim tveganjem, tj. GOLD skupini C in D; (c) z BODE ≥ 2 točki in (d) z višjo vrednostjo eNO. Zanimivo je, da je dodatna longitudinalna analiza iz te raziskave pokazala, da pri bolnikih s KOPB v stabilnem stanju noben virus, odkrit ob virusnem prehladnem obolenju, razen Parainfluenca 3, ni bil sam po sebi povezan s povečanim tveganjem za poslabšanje. Prisotnost virusov pri bolnikih s stabilno KOPB je redka. Virusi, odkriti pri virusnem prehladnem obolenju, niso bili povezani samo s povečanim tveganjem za poslabšanje. Virusno prehladno obolenju je povezano s poslabšanjem kakovosti življenja in dispneje, neodvisno od poslabšanja (8).

Osnovni mehanizmi, ki prispevajo k večji dovzetnosti za pogosta poslabšanja pri nekaterih bolnikih s KOPB ostajajo pomembno raziskovalno vprašanje KOPB. Letos objavljena raziskava je preučevala dovzetnost za virusna poslabšanja v povezavi s poslabšano sposobnosti imunskega odziva na virusne okužbe v skupini pogostih poslabševalcev (9). Raziskava je potrdila zmanjšan imunski odziv *ex vivo* na okužbo z RSV v epitelijskih celicah primarnih dihalnih poti, kar kaže na disfunkcijo protivirusnega imunskega odziva. Te nepravilnosti lahko takšne bolnike naredijo bolj dovzetne za pridobitev patogenih virusov in bakterij ter povečajo verjetnost, da se po okužbi razvije poslabšanje KOPB. Potencialni pomen tega mehanizma potrjujejo tudi klinične raziskave, ki poročajo, da so pogosti poslabševalci bolj nagnjeni k prehladnim obolenjem kot bolniki s KOPB, ki nimajo pogostih poslabšanj.

V zadnjem obdobju so raziskave osredotočene na skupino bolnikov s KOPB s prisotno eozinofilijo v periferni krvi in dihalnih poteh, ki jo najdemo pri do 40% bolnikih s KOPB, tudi brez anamneze astme. Pri takih bolnikih je povišano tveganje za poslabšanja v primerjavi z bolniki brez eozinofilije. Glede na velik uspeh anti-IL5 terapij pri zdravljenju težke astme se je v zadnjih letih več bioloških zdravil usmerjenih proti eozinofilcem preskusilo tudi v skupini bolnikov s KOPB predvsem z namenom znižati njihovo tveganje za poslabšanja. V dveh raziskavah mepolizumaba pri KOPB (METREX in METREO) je prišlo do majhnih zmanjšanj zmernih ali hudih poslabšanj eozinofilne podskupine (≥ 150 celic/ μL), kar je bilo statistično značilno v METREX (18-odstotno zmanjšanje), vendar ne v METREO raziskavi (10). V post-hoc analizah so ugotovili, da mepolizumab ni vplival na zmanjšanje poslabšanj, ki se jih je zdravilo samo z antibiotiki. Prišlo pa je do zmanjšanja za 35% pri poslabšanjih, ki so jih zdravili s peroralnimi kortikosteroidi z ali brez antibiotikov, pri bolnikih z > 300 eozinofilov/ μL v krvi. Tudi raziskavi TERRANOVA in GALATHEA, ki sta preskušali učinek benralizumaba na poslabšanja KOPB pri bolnikih s > 220 / μL v periferni krvi, nista uspeli dokazati pozitivnega učinka na tveganja za poslabšanja (11). Podpopulacija bolnikov s KOPB, ki se odzovejo na zdravljenje z anti-IL-5, ostaja nejasna, čeprav gre najverjetneje za tiste z večjim bremenom bolezni in večjo stopnjo eozinofilnega vnetja. Pomembno je tudi, da so v skupini z nizkim številom eozinofilcev v krvi zaznali možnost slabših izhodov po zdravljenju z ant-IL5, česar pri astmi niso opazili.

Letos so izšla tudi priporočila za uporabo neinvazivne ventilacije na domu za bolnike s KOPB (12). Obvladovanje hiperkapnije je lahko pomemben ukrep za izboljšanje zdravstvenega stanja bolnikov s KOPB s kronično respiratorno odpovedjo, posebej za zmanjšanje tveganja za poslabšanja. Avtorji priporočil poudarjajo, da so pozitivni učinki ventilacije vezani na učinkovito znižanje stopnje hiperkapnije in da naj kronično ventilacijo uvajajo zdravniki, ki rutinsko skrbijo za kronične bolnike s hiperkapnično KOPB.

LITERATURA

1. GOLD 2019 report: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
2. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):48-55.
3. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, et al. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160073.
4. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al; ProACT Investigators. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med.* 2018;379(3):236-249.
5. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
6. Lenferink A, van der Palen J, van der Valk PDLPM, et al. Exacerbation action plans for patients with COPD and comorbidities: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2019; in press.
7. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting $\beta(2)$ -Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(9):1136-1146.
8. Stolz D, Papakonstantinou E, Grize L, Schilter D, Strobel W, Louis R, Schindler C, Hirsch HH, Tamm M. Time-course of upper respiratory tract viral infection and COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2019 Aug 7. pii: 1900407. doi: 10.1183/13993003.00407-2019.
9. Singanayagam A, Loo SL, Calderazzo MA, et al. Anti-viral immunity is impaired in COPD patients with frequent exacerbations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019. doi: 0.1152/ajplung.00253.2019.
10. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1613–1629.
11. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al; GALATHEA Study Investigators; TERRANOVA Study Investigators. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1023-1034.
12. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B. et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J.* 2019;54(3).

AKUTNO POSLABŠANJE IDIOPATSKE PLJUČNE FIBROZE

Prim. Katarina Osolnik, dr. med, spec. interne medicine in pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) je napredujoča bolezen neznanega vzroka, ki povzroča brazgotinjenje pljuč. Naravni potek bolezni se med posameznimi bolniki lahko precej razlikuje in je zelo nepredvidljiv. Majhen delež bolnikov ima izrazito hiter upad pljučne funkcije. K temu upadu največ doprinesejo akutna poslabšanja (AP) IPF.

AP IPF je vsako akutno, klinično pomembno, respiratorno poslabšanje z novimi bilateralnimi zgostitvami mlečnega stekla, ki jim ni vzrok srčno popuščanje, volumska preobremenitev, okužba ali pljučna embolija.

Predpostavlja se prej postavljena diagnoza IPF, možno je, da je ob AP diagnoza IPF postavljena prvič.

Med diagnostične kriterije štejemo: akutno poslabšanje ali pojav dispneje, ki traja manj kot 1 mesec, na HRCT nov pojav bilateralnih zgostitev po tipu mlečnega stekla in/ali konsolidacij na že prej prisotne spremembe po tipu UIP (usual interstitial pneumonia). Priporočila ne zahtevajo invazivne diagnostike – bronhoskopije, za potrjevanje diagnoze AP. Pravilna in zgodnja diagnoza IPF je ključna za optimalno obravnavo bolnikov z AP IPF. 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-odstotna.

Ključne besede: idiopatska pljučna fibroza, akutno poslabšanje, umrljivost

UVOD

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 (1). 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 akutna poslabšanja (AP) IPF.

Pravilna in zgodnja diagnoza IPF je ključna za optimalno obravnavo bolnikov z AP IPF.

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-odstotna.

Ugotovljeno je bilo, da verjetnost pojava akutnega poslabšanja zmanjša zdravljenje s protifibrotično terapijo.

DEFINICIJA IN DIAGNOSTIČNI KRITERIJI ZA AP IPF

AP IPF je vsako akutno, klinično pomembno, respiratorno poslabšanje z novimi bilateralnimi zgostitvami mlečnega stekla, ki jim ni vzrok srčno popuščanje, volumska preobremenitev, okužba ali pljučna embolija.

Predpostavlja se prej postavljena diagnoza IPF, možno pa je, da je ob AP diagnoza IPF postavljena prvič. Med diagnostične kriterije štejemo: akutno poslabšanje ali pojav dispneje, ki traja manj kot 1 mesec, na HRCT nov pojav bilateralnih zgostitev po tipu mlečnega stekla in/ali konsolidacij na že prej prisotne spremembe po tipu UIP (usual interstitial pneumonia) (2). Priporočila ne zahtevajo invazivne diagnostike – bronhoskopije za potrjevanje diagnoze AP.

RIZIČNI DEJAVNIKI

AP IPF je pogostejše pri bolnikih v napredovalih stadijih bolezni. Kot možen rizični dejavnik za AP se omenja tudi nižja starost, pridružena koronarna bolezen in višji indeks telesne mase. Za kajenje in sočasno pridružen emfizem kot rizična dejavnika ni povsem trdnih podatkov.

V literaturi obstajajo podatki, da so k AP bolj nagnjeni bolniki, ki imajo pridružene kardiovaskularne bolezni, višji GAP (gender – age - physiology) stadij in večji delež eozinofilcev v BAL (bronhoalveolarni lavat) (3).

VPLIV AP NA PROGNOZO IPF

IPF je v skupini idiopatskih intersticijskih pljučnic najpogostejša in ima med njimi najslabšo prognozo z mediano preživetja manj od 3 let (4). Vpliv AP na prognozo bolezni je nedvomen.

AP IPF so glavni vzrok obolenosti in umrljivosti med bolniki z IPF. Največji problem AP IPF predstavlja njihova nepredvidljivost.

Preživetje bolnikov z IPF je med dvema in štirimi leti po postavitvi diagnoze. AP IPF je prisotna pri 46% umrlih bolnikov z IPF. Mediana preživetja pri bolnikih, ki so preboleli AP 3-4 mesece. Dihalna odpoved med AP IPF je povezana z visoko umrljivostjo že v času hospitalizacije, po podatkih iz nekaterih študij več kot 50% (2).

POMEN AKUTNIH HOSPITALIZACIJ

Akutne hospitalizacije bolnikov z IPF so zelo pomembne zaradi vpliva na prognozo bolezni. Bistveno slabšo prognozo imajo bolniki, ki so bili v bolnišnico sprejeti zaradi AP IPF od tistih, ki so sprejeti zaradi poslabšanja drugih vzrokov, ki se prav tako lahko kažejo s potrebo po kisiku, antibiotiku. To je pomembno dejstvo, ki ga moramo upoštevati kot vodilo za vztrajanje pri diagnostičnih postopkih, ki jih za postavitev diagnoze potrebujemo (4).

PREVENTIVNI UKREPI

Preventivni ukrepi so učinkovitejši od zdravljenja.

Ker so okužbe možen sprožilec AP IPF je preventiva pred respiratornimi okužbami na prvem mestu:

- cepljenje proti gripi in pnevmokoku
- razkuževanje in umivanje rok,
- izogibanje kontaktov z bolnimi ljudmi.

Upoštevanje farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov za gastroezofagealni refluks je priporočeno po presoji od bolnika do bolnika, ker razpolagamo s podatki, da je lahko zdravljenje z antacidi povezano z več AP, predvsem na račun več infekcij respiratornega trakta pri bolnikih v napredovali fazi IPF.

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

Pri fibrotično spremenjenih in nekompliantnih pljučih je vedno visok riziko ventilatorne poškodbe. Riziko neinvazivne ventilacije je manjši, od nje še ugodnejša pa 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 tedaj neprepoznane IPF glavni vzrok umrljivosti v prvem mesecu po resekciji pljuč zaradi pljučnih tumorjev (5). To je pomembno vedeti, kadar v resektatih pljuč opazimo znake IPF, saj je take bolnike treba skrbno spremljati in začeti zdraviti.

Priporočena je strategija za zmanjšanje rizika ventilatorne poškodbe: zmanjšanje parcialnega tlaka kisika, ventilacija z nižjim dihalnim volumnom in uporaba manj invazivnih kirurških tehnik.

Zdravljenje IPF s protifibrotičnima zdraviloma (nintedanib in pirfenidon) se je v več študijah izkazalo za koristno tudi v zmanjševanju števila AP IPF med bolniki, ki so ju prejeli.

ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje AP IPF ni dokazane učinkovite terapije. Glede na različne možne vzroke AP IPF 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. 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, nekaj poročil omenja prednost azitromicina.

Nedvomno je pri vseh bolnikih zelo pomembno podporno zdravljenje: kisik, mehanska ventilacija z nizkimi dihalnimi volumni, neinvazivna ventilacija ali zdravljenje s kisikom preko visoko pretočne nazalne kanile; večinoma pri bolnikih, ki so kandidati za transplantacijo pljuč in le-to predstavlja premostitev do posega. Potrebno pa se je zavedati, da je pri bolnikih z AP, v veliki večini primerov prepozno za urejanje vseh potrebnih postopkov zanj. Priporočila so

jasna, da je bolnike, ki so kandidati za transplantacijo pljuč potrebno predstaviti prej, še v stabilni fazi bolezni (4).

ZAKLJUČEK

Pravilna in zgodnja diagnoza IPF je ključna za optimalno obravnavo bolnikov z IPF (6).

Bolniki z IPF, ki utrpijo AP imajo zelo slabo prognozo: še v času hospitalizacije zaradi AP je umrljivost med 55 in 80%. S poznavanjem bolezni, zgodnjo diagnostiko tako same IPF kot njene AP, zdravljenjem s protifibrotično terapijo in izogibanjem možnim sprožilcem AE se lahko nadejamo izboljšanja prognoze. Dolgoročno imajo bolniki, ki preživijo AP, večji riziko umrljivosti.

Podatki o bolnikih, ki jih z diagnozo IPF in AP IPF obravnavamo v Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik so v veliki meri skladni s podatki v literaturi in so predstavljeni v tekstu, ki sledi.

LITERATURA:

1. Ley B, Collard HR, King Jr. TE. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 431–440, 2011.
2. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–275.
3. Kakugawa et al: Risk factors for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: *Respiratory Research* (2016) 17:79.
4. 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.
5. 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.
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.

ANALIZA BOLNIKOV Z AKUTNIM POSLABŠANJEM IDIOPATSKE PLJUČNE FIBROZE

Maja Gašperič, dr. med.

Prim. Katarina Osolnik, dr. med, spec. interne medicine in pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Namen analize je bil ugotoviti pogostnost, klinične značilnosti, delež umrlih in vpliv akutnega poslabšanja (AP) na klinično stanje bolnikov po prebolelem AP IPF. Od leta 2015 do 2018 je bilo na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik diagnosticiranih 195 bolnikov z IPF. 19 bolnikov med njimi je utrpelo AP IPF. Ugotavljamo, da je približno 10 % naših bolnikov v času 6 in pol letnega spremljanja utrpelo AP IPF. Med bolniki z AP IPF je pomembno večji delež moških (89%) v primerjavi z deležem moških med celotno skupino bolnikov z IPF. 37 % bolnikov je ob AP IPF prejelo protifibrotično terapijo, 21 % bolnikov je bilo že pred AP IPF na terapiji s TZKD. V 53 % smo prepoznali sprožilni vzrok. Pri 26 % bolnikov je bilo AP prva manifestacija do takrat neprepoznane IPF. 42 % bolnikov je ob AP IPF umrlo, 30 % od preživelih je na novo potrebovalo TZKD. Od trenutno še 26 % preživelih bolnikov z AP IPF v preteklosti, jih je 60% imelo opravljeno transplantacijo pljuč.

Ključne besede: idiopatska pljučna fibroza, akutno poslabšanje, prognoza

UVOD

Akutno poslabšanje idiopatske pljučne fibroze (AP IPF) je akutno, običajno manj kot 30 dni trajajoče, klinično pomembno respiratorno poslabšanje, katerega glavni vzrok ni pljučna embolija, srčno popuščanje ali volumska preobremenitev. Spremlja ga pojav novih alveolarnih sprememb mlečnega stekla in/ali konsolidacij na visokoločljivostnem CT (HRCT) pljuč, ob že prej obstoječih spremembah po tipu običajne intersticijske pljučnice.

V literaturi opisana incidenca znaša 5-10% na leto. Zelo pomembno vpliva na celotno preživetje bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), saj je smrtnost ob akutnem poslabšanju 20-50%.

NAMEN

Namen analize je bil ugotoviti pogostnost, klinične značilnosti, delež umrlih in vpliv akutnega poslabšanja na klinično stanje bolnikov po preboleli AE IPF.

METODE

Retrospektivno smo pregledali bolnišnično dokumentacijo 19 bolnikov, ki so bili od leta 2015 do 2018 na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik obravnavani zaradi akutnega poslabšanja idiopatske pljučne fibroze.

REZULTATI

Od leta 2015 do 2018 je bilo na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik diagnosticiranih 195 bolnikov z IPF. 19 bolnikov med njimi je utrpelo AP IPF, od teh 17 moških. Njihova povprečna starost je bila 69 let (najmlajši 42 let, najstarejši 83 let). 4 bolniki so bili nekadilci, 2 kadicca, za 2 pacienta ni bilo podatkov, ostali so bili bivši kadicci. Povprečni čas pojava AP IPF od postavitve diagnoze je bil 2,5 let, pri 5 pacientih je bilo akutno poslabšanje prva manifestacija IPF. 7 bolnikov je pred poslabšanjem prejelo protifibrotično terapijo, pri 4 bolnikih je prišlo do poslabšanja kljub terapiji AP IPF s sistemskim glukokortikoidom. 4 bolniki so bili pred poslabšanjem zdravljeni s trajnim zdravljenjem s kisikom na domu.

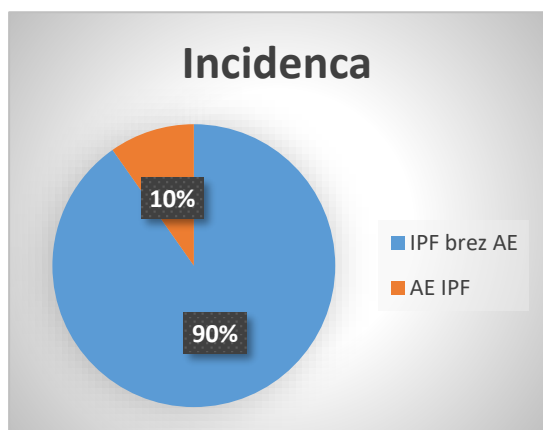
Pri 10 pacientih je bil prepoznan sprožilni vzrok (4 po operaciji z v splošni anesteziji, 4 ob virusni okužbi, 1 bakterijska okužba, 1 ob mikroaspiraciji). V klinični sliki je prevladovalo akutno poslabšanje, ki je trajalo v povprečju v 6 dni (min. 1 dan, maks. 30 dni), s klinično sliko napredujoče dispneje, suhega kašlja, splošno oslabeledostjo, 3 so imeli hemoptize.

Ob pregledu so bili vsi tahidispnoični, potrebovali so visoke koncentracije kisika. Pri vseh so bile na HRCT spremembe skladne z diagnozo AP IPF.

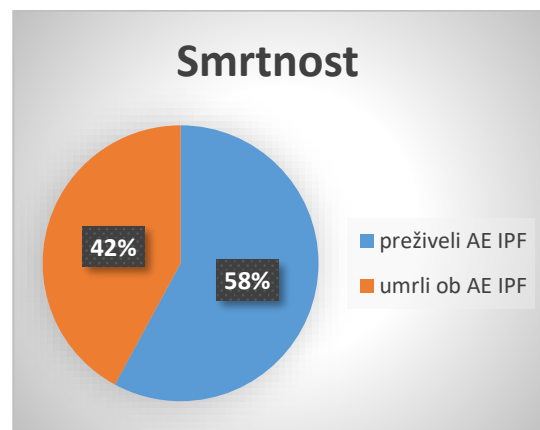
Zdravljeni so bili z visokimi odmerki sistema glukokortikoida, kisikom, večina z empirično uvedenim antibiotikom, 4 bolniki so bili intubirani in mehansko ventilirani. Pri 3 bolnikih je prišlo do več kot enega akutnega poslabšanja, pri 1 bolniku kar 4-krat.

8 bolnikov je umrlo. 3 bolniki so po izboljšanju klinične slike na novo potrebovali trajno zdravljenje s kisikom na domu.

Od 19 bolnikov je še 5 živih, pri 3 od njih je bila uspešno opravljena transplantacija pljuč.



Slika 1



Slika 2

ZAKLJUČEK

Ugotavljamo, da je približno 10 % naših bolnikov v času 6 in pol letnega spremljanja utrpelo AP IPF. Med bolniki z AP IPF je pomembno večji delež moških (89%) v primerjavi z deležem moških med celotno skupino bolnikov z IPF.

37 % bolnikov je ob AP IPF prejelo protifibrotično terapijo, 21 % bolnikov je bilo že pred AP IPF na terapiji s TZKD.

V 53 % smo prepoznali sprožilni vzrok.

Pri 26 % bolnikov je bila akutno poslabšanje prva manifestacija do takrat neprepoznane IPF. 42 % bolnikov je ob AP IPF umrlo, 30 % od preživelih je na novo potrebovalo TZKD. Od trenutno še 26 % preživelih bolnikov z AP IPF v preteklosti, jih je 60% imelo opravljeno transplantacijo pljuč.

AKUTNO POSLABŠANJE EABA

Tina Jerič, dr.med., spec pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Preobčutljivostni pnevmonitis je kompleksen sindrom, posredovan z imunskim sistemom. Diagnoza temelji na anamnezi, kliničnih, slikovnih, funkcionalnih, imunoloških in histopatoloških značilnostih, od katerih pa nobena ni zares specifična za to bolezen. Prognoza je odvisna od vrste antigena, časa izpostavljenosti, količine vdihanega antigena. Kljub izogibanju in ustreznemu zdravljenju bolezen lahko napreduje. Vse več je dokazov, da – podobno kot pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF) – tudi pri bolnikih s preobčutljivostnim pnevmonitisom lahko pride do akutnega poslabšanja bolezni. Prognoza je podobno slaba kot pri akutnem zagonu IPF.

Ključne besede: preobčutljivostni pnevmonitis, akutno poslabšanje

UVOD

Preobčutljivostni pnevmonitis (EABA – ekstrinzični alergijski bronhoalveolitis; HP – hipersenzitivnostni pnevmonitis) je kompleksen sindrom, posredovan z imunskim sistemom. (1) Prizadene pljučni parenhim, alveole, terminalne bronhiole in alveolarni intersticij. Je posledica ponavljajoče izpostavljenosti oz. inhalacije enega ali več različnih antigenov, za katere se je posameznik predhodno senzibiliziral (2). Klinična slika in potek bolezni sta odvisni od intenzivnosti in trajanja izpostavljenosti antigenu. Kljub temu zbolijo le manjšina izpostavljenih, kar kaže na obstoj genetske predispozicije za preobčutljivostni pnevmonitis (1). Do sedaj je bilo identificiranih že več kot 200 antigenov, ki jih lahko razdelimo v 6 večjih skupin: bakterije, glive, mikobakterije, živalski in rastlinski proteini, kemikalije, kovine (3). Incidenco in prevalenco bolezni je težko oceniti, predvsem zaradi ohlapnih diagnostičnih kriterijev, glede na podatke iz evropskih registrov pa preobčutljivostni pnevmonitis predstavlja 4-15% vseh intersticijskih bolezni (1).

DIAGNOSTIKA

Diagnoza temelji na anamnezi, kliničnih, slikovnih, funkcionalnih, imunoloških in histopatoloških značilnostih, od katerih pa nobena ni zares specifična za to bolezen (4). V diagnostičnem postopku lahko določimo precipitine, to so IgG protitelesa proti antigenom, vendar sama prisotnost precipitinov ne potrjuje diagnoze, niti je njihova odsotnost ne izključuje (1). Tudi normalen RTG pljuč ne izključijo bolezni, zato se poslužujemo visokoločljivostnega CT pljuč, kjer radiologi opisujejo zgostitve mlečnega stekla, ujetje zraka, centrilobularne nodule, pri kroničnih oblikah pa tudi trakcijske bronhiektazije, zadebeljene interlobularne septe,

pri napredovali obliki tudi satasta pljuča (2). Citohistološke vzorce pridobimo z bronhoskopijo (s transbronhialno ali kriobiopsijo) ali kirurško pljučno biopsijo; slika je zelo raznolika; od peribronhiolarnih intersticijskih vnetnih infiltratov, ki jih sestavljajo limfociti, eozinofilci, mastociti, do kroničnega bronhiolitisa in nekazeoznih granulomov iz limfocitov in epiteloidnih histiocitov. Pri kronični obliki bolezni lahko najdemo tudi emfizem, nespecifično intersticijsko pljučnico, običajno intersticijsko pljučnico ali organizirajočo pljučnico. Bronhoalveolarni izpirek je dragoceno in senzitivno diagnostično orodje, vendar sta število in sestava celic odvisni od faze bolezni, v kateri je izpirek narejen. Najpogosteje najdemo limfocitozo, tudi prek 30%, razmerje CD4/CD8 je običajno (ne pa nujno) znižano (4).

KLINIČNI POTEK

Preobčutljivostni pnevmonitis lahko razdelimo v akutno, subakutno in kronično obliko. Za akutno obliko so značilni simptomi: vročina, mrzlica, kašelj, bolečine v mišicah in sklepih. Pojavijo se v 4-8 urah od izpostavljenosti antigenu in trajajo največ nekaj dni. Pri subakutni obliki se simptomi (kašelj in dispneja) pojavijo v nekaj dneh ali tednih od izpostavljenosti, lahko se stopnjujejo in vodijo tudi v dihalno odpoved. Pri kronični obliki simptomi kot so kašelj, dispneja, utrujenost, hujšanje trajajo nekaj mesecev ali celo let (4).

ZDRAVLJENJE

Najpomembnejši ukrep pri zdravljenju je izogibanje osumljenemu ali potrjenemu antigenu. Pri akutni simptomatiki in progresivni obliki je indicirano zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi. Še vedno ne obstaja splošno sprejet režim zdravljenja (1). Prognoza je odvisna od vrste antigena, časa izpostavljenosti, količine vdihanega antigena. Kljub izogibanju in ustreznemu zdravljenju bolezen lahko napreduje.

AKUTNO POSLABŠANJE KRONIČNEGA PREOČUTLJIVOSTNEGA PNEVMONITISA

Vse več je dokazov, da – podobno kot pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF) – tudi pri bolnikih s preobčutljivostnim pnevmonitisom lahko pride do akutnega poslabšanja bolezni. Tudi kriteriji so podobni kot pri IPF: akutno poslabšanje simptomov (predvsem napredujoča dispneja) znotraj 30 dni; nove obojestranske spremembe na RTG/HRCT; odsotnost okužbe in drugih razlogov za poslabšanje. Slikovno gre za nova področja zgostitev mlečnega stekla ali konsolidacij v že predhodno prisotni fibrozi. Histopatološko gre za difuzno alveolarno okvaro ali organizirajočo pljučnico v že predhodno prisotni fibrozi (6). Izključiti je treba pljučno embolijo, srčno popuščanje, okužbo. Dejavniki tveganja za poslabšanje so: znižana difuzijska kapaciteta za CO, histološki vzorec običajne intersticijske pljučnice ter povišani nevtrofilci ter znižani limfociti v bronhoalveolarnem izpirku. Prognoza je podobno slaba kot pri akutnem zagonu IPF (7).

LITERATURA

1. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, Sverzellati N, Costabel U. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; Vol. 25(4): 237-50.
2. Sforza GGR, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy* (2017) 15:6.
3. Nogueira R, Melo N, Novais E, Bastos H, Martins N, Delgado L, Morais A, Mota P.C. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonol.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.07.003>
4. Soumagne T, Dalphin JC (2018): Current and emerging techniques for the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, DOI: 10.1080/17476348.2018.1473036.
5. Pereira CAC, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Journal of Asthma and Allergy* 2016;9 171–81.
6. Elicker BM, Jones, KD, Henry TS, Collard, HR. Multidisciplinary Approach to Hypersensitivity Pneumonitis. *J Thorac Imaging* _ Volume 31, Number 2, March 2016.
7. Wuyts W, Sterclova M, Vasakova M. Pitfalls in diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2015, 21:490–8.

KO SRBI KOŽA, PA NI ALERGIJA

asist. Mojca Bizjak, dr. med., spec. dermatovenerologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Vzrok za srbež je lahko kjerkoli na nevrofiziološki poti od živčnih končičev do možganov. Pojavi se lahko pri kožnih, internističnih, nevroloških, psihiatričnih in drugih boleznih. Pomembno je pridobiti natančne anamnestične podatke ter opraviti natančen klinični status kože, vidnih sluznic in nohtov.

Ključne besede: pruritus, anamneza, klinični status

UVOD

Srbež je neprijeten občutek na koži, ki sproži željo po praskanju ali drgnjenju. Lokaliziran srbež najpogosteje povzročajo dermatološke bolezni, zato je potrebno natančno pregledati kožo in iskati primarne kožne spremembe. V prispevku so predstavljene nekatere izmed srbečih dermatoz. Sekundarne kožne spremembe so posledica praskanja oz. drgnjenja kože in so lahko prisotne tudi pri nedermatoloških vzrokih srbeža. Lokaliziran srbež brez primarnih (diagnostičnih) kožnih sprememb je večinoma nevropatski oz. posledica utesnitve živčnih korenin (na primer brahioradialni srbež) ali psihogeni. Generaliziran srbež brez primarnih kožnih sprememb lahko povzročijo internistične bolezni (kronična ledvična bolezen, hematološke bolezni, endokrine bolezni idr.), napredovali malignomi, nevrološke bolezni (npr. multipla skleroza), psihološki dejavniki, psihiatrične in druge bolezni. Zdravila so lahko vzrok za srbečo vnetno reakcijo kože. Srbež na nespremenjeni koži zaradi vpliva zdravil pa je eden najredkejših neželenih učinkov zdravil.

ANAMNEZA IN KLINIČNI STATUS

Naprej moramo pridobiti natančne anamnestične podatke. Ali je bolnik opazil srbeče kožne spremembe? Kako dolgo traja srbež? Ali je lokaliziran oz. generaliziran? Ali je simetričen oz. nesimetričen? Kako izrazit je? Kaj ga poslabša? Ali je prisoten tudi pri bližnjih osebah (sum na parazitozo)? Ali je bolnik uporabljal kozmetiko z dodatkom zelišč (pogosto vzrok za alergijski kontaktni dermatitis) ali lokalne glukokortikoide (zabrisana klinična slika)? Ali se je bolniku zaradi srbeža spremenilo razpoloženje? Ali je srbež izrazitejši ponoči ali po umivanju z vročo vodo (sum na krvne bolezni)?

Večino bolezni kože se diagnosticira na podlagi izgleda primarnih (nerazpraskanih) kožnih sprememb ter njihove razporeditve, zato je pomembno pregledati vso kožo. Sekundarne oziroma reaktivne kožne spremembe (erozije, kraste, razpraskane papule, ekskoriacije,

petehije, lihen simpleks, brazgotine, hiperpigmentacije idr.) pa nastanejo zaradi praskanja oziroma drgnjenja.

ALERGIJA

Med pogostejše alergijske bolezni kože (posredujejo jih specifični imunski mehanizmi) spadajo predvsem alergijski kontaktni dermatitis, alergijska akutna urtikarija, makulopapulozni medikamentozni eksantem ter atopijski dermatitis (kontroverzno, v kolikšnem deležu gre za alergijsko vnetje kože).

ZDRAVILA

Zdravila lahko povzročijo srbeč eksantem ali pa srbež na nespremenjeni koži. Slednji je eden najredkejših neželenih učinkov zdravil (npr. opioidov) in predstavlja diagnostični problem, saj mehanizem večinoma ni poznan. Anamnestični podatki o pričetku jemanja zdravila tudi niso zanesljivi, saj je latentna doba lahko dolga. Če je možno, je smiselno ukiniti zdravila, ki lahko povzročijo srbež kot neželeni učinek (diagnostičen ukrep). Najprej pa je treba izključiti dermatološke in druge vzroke za srbež.

AKUTNA URTIKARIJA

Najpogostejša vzroka za akutno urtikarijo sta akutna virusna ali bakterijska okužba. Pojav urtik lahko sproži tudi nealergijska preobčutljivost za zdravilo (na primer za nesteroidne antirevmatike, opioide, rentgenska kontrastna sredstva, vankomicin) ali z IgE posredovana alergija za zdravilo, hrano, pike kožekrilcev, lateks ali druge alergene (akutna alergijska urtikarija). Vzroka akutne urtikarije pogosto ne odkrijemo.

KRONIČNA SPONTANA URTIKARIJA

Pri kronični spontani urtikariji (KSU) gre za spontan pojav urtik in/ali angioedema dnevno ali epizodično dlje kot 6 tednov. Za postavitve diagnoze so ključni predvsem anamnestični podatki. V osnovi gre za avtoimunsko bolezen s kronično aktivacijo mastocitov in bazofilcev. Točen patofiziološki mehanizem ni poznan, obstajajo pa dokazi, da gre v nekaterih primerih za »avtoalergijo«. Leta 2016 je Kolkhir s sodelavci predlagal nov koncept poimenovanja dveh tipov avtoimunosti pri KSU glede na že uveljavljene Gell in Coombs mehanizme preobčutljivostnih reakcij. Pri avtoimunosti tipa I so protitelesa razreda IgE vpletena v aktivacijo in degranulacijo kožnih mastocitov podobno kot pri alergiji, le da niso usmerjena proti zunanjim antigenom, ampak proti avtoalergenom. Avtoimunost tipa IIb posredujejo funkcionalna IgG avtoprotitelesa, ki jih ima 30% do 50% bolnikov s KSU in aktivirajo kožne mastocite ter bazofilce s prečno povezavo protiteles razreda IgE ali s prečno povezavo močno afinitetnih receptorjev za IgE (FcεRIα) na njihovi površini.

ATOPIJSKI DERMATITIS

Etiopatogeneza atopijskega dermatitisa (AD) je zapletena in ni dokončno pojasnjena. Večina primerov je najverjetneje posledica kompleksnega prepleta genetskih dejavnikov ter nespecifičnih poslabševalnih dejavnikov iz okolja in ni posledica interakcije z alergeni.

Prehranski, inhalacijski in mikrobn alergeni lahko izzovejo specifične imunske odzive ter sprožijo poslabšanja AD (»alergijsko vnetje« pri AD), vendar njihova natančna vloga pri tem ni pojasnjena in je kontroverzna. Pri starosti <2 let prevladuje senzibilizacija s prehranskimi alergeni, ki večinoma izzveni do zgodnjih šolskih let. Pri večjih otrocih in odraslih pa prevladuje senzibilizacija z inhalacijskimi alergeni. Diagnoza temelji na anamnezi (srbež, kroničen intermitenten potek, pridružena astma in/ali alergijski rinitis) ter klinični sliki (od starosti odvisna izgled in razporeditev vnetnih žarišč, suha koža).

SEBOROIČNI DERMATITIS

Seboroični dermatitis je kronična ponavljajoča se vnetna bolezen kože. V osnovi gre za vnetno reakcijo kože na lipofilne *Malassezia* kvasovke, ki sprožijo nespecifično vnetje v epidermisu. Diagnoza je klinična. Na predelih telesa z večjim številom žlez lojnic (določeni deli obraza, lasišče, zgornji del trupa, intertriginozno) se pojavijo srbeča področja pordele in luščeče kože.

GLIVIČNA OKUŽBA KOŽE

Pri okužbi kože z dermatofiti se običajno razvijejo ostro omejena področja pordele kože, ki se širijo navzven s poudarjenim robom, centralno pa bledijo (tinea). Za potrditev diagnoze je treba opraviti preiskavo na glive. Intertrigo je vnetna dermatoza, ki se pojavi na stikajočih se površinah kožnih gub in se kaže z rdečino, srbenjem ter s »satelitskimi papulami« na periferiji. Najpogostejši povzročitelj je rod kvasovk *Candida*. Diagnoza intertriga je večinoma klinična.

LICHEN PLANUS

Lichen planus je vnetna bolezen, ki lahko prizadene kožo, vidne sluznice ali nohte. Najverjetneje gre za avtoimunsko etiologijo z vpletenostjo CD8+ T celic. Na koži se pojavijo ploščate, različno oblikovane, nekoliko lividne, ostro omejene papule ali plaki. Obstaja več morfoloških oblik (hipertrofični, bulozni ipd.). Diagnoza je običajno klinična, potrdi pa se jo lahko s histopatološko preiskavo.

LICHEN SIMPLEX CHRONICUS

Lichen simplex chronicus predstavlja odziv kože na kronično drgnjenje. Sprva se pojavijo gosto razporejene ploščate papule, pozneje pa čvrsti, hiperpigmentirani plaki s poudarjenimi kožnimi linijami.

PITYRIASIS ROSEA

Pityriasis rosea je akutna eksantemska bolezen kože neznane etiologije. Običajno se najprej pojavi največja solitarna svetlo rožnata kožna sprememba, čez nekaj dni pa se pričnejo pojavljati značilne svetlo rožnate kožne spremembe s specifično distribucijo na trupu in proksimalnih delih okončin. Na nekaterih kožnih spremembah je pogosto vidno luščenje tik ob notranjih robovih (t.i. »kolaretno« luščenje). Srbež je običajno le blag.

PITYRIASIS VERSICOLOR

Pityriasis versicolor je površinska okužba kože, ki jo povzroča rod kvasovk *Malassezia*. Le-te v določenih pogojih preidejo iz nebolezenske v bolezensko micelijsko obliko. Pojavijo se hipopigmentirane, rožnate ali rjavkaste makule, ki se v času aktivne bolezni ob drgnjenju večinoma drobno luščijo. Pityriasis versicolor se najpogosteje pojavi na predelih telesa z veliko gostoto žlez lojnic (ramenih in trupu).

ASTEATOTIČNI DERMATITIS

Dermatitis suhe kože je pogost vzrok za srbež. Klinični znaki vnetja kože so lahko odsotni, lahko pa se pojavijo predvsem na golenih kot področja srbeče, luščeče in »razpokane« kože.

GARJE

Pri garjah je srbež pogosto izrazit. Zaradi pozne preobčutljivostne reakcije na izločke pršic se pojavijo eritematozne papule različnih velikosti, ki si jih bolniki pogosto hitro razpraskajo. Ob pregledu je lahko klinična slika diskretna. Pri odraslih se srbeče kožne spremembe pojavijo predvsem v medprstnih prostorih, na upogibnih površinah zapestij, genitalijah, pazdušnih gubah, ob areolah dojk ter na stopalih. Pri otrocih so srbeče kožne spremembe pogosto generalizirane. Diagnozo se postavi na podlagi klinične slike ter identifikacije pršice, njenih jajčec ali iztrebkov s svetlobnim mikroskopom.

ZAKLJUČEK

V alergološki ambulanti se pogosto srečamo z bolniki s srbežem. Alergija je le eden izmed možnih vzrokov. Če specifično dermatološko, internistično, nevrolško, psihiatrično ali kirurško zdravljenje in/ali ukinitiv osumljenega zdravila ni uspešno, je zdravljenje pogosto težavno.

LITERATURA

1. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1772-1781.
2. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. 1991;21:695-704.
3. K. onstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper : evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. 2013;68(1):27-36.
4. Kansky, Aleksej, Miljković, Jovan, Dolenc-Voljč, Mateja. *Kožne in spolne bolezni*. 3., dopolnjena izd. Maribor: Medicinska fakulteta; Ljubljana: Medicinska fakulteta: Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2017.
5. Burns T et al. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edition, Wiley-Blackwell, 2010: 24.1-34.

ALERGIJA ZA HRANO – KAJ PA, ČE JE VSE RES?

Dr. Nika Lalek, dr. med, spec. pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

V zadnjem desetletju se je v alergološki ambulanti skokovito povečalo število napotenih bolnikov z bolj ali manj verjetno diagnozo alergije za hrano. Veliko napotenih bolnikov ima izrazito zmanjšano kvaliteto življenja na račun gastrointestinalnih simptomov in znakov. Dispeptičnim težavam se lahko občasno pridruži koprivnica z ali brez lokalne otekline kože oz. sluznice. Pogosto se izkaže, da imajo nezdravljeno refluksno bolezen požiralnika oz. vnetje želodčne sluznice. Nekateri imajo več težav z napihnjnim trebuhom, vetrovi, ki so lahko tudi boleči. Dietni prekrški rezultirajo v pogostejšem, bolečem odvajanju blata ali pa jim sledi obdobje zaprtosti. Pogosto defekacija omili trebušne simptome. Vse več teh bolnikov po multidisciplinarni zdravniški obdelavi dobi diagnozo sindroma razdražljivega črevesja (SRČ). Spet, ne tako redko, se izkaže, da gre za eno od imunsko pogojenih bolezni prebavil (eozinofilni ezofagitis, eozinofilni gastroenteritis, celiakija, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, ipd.). Prevalenca primarne alergije za hrano pri odraslih sicer ostaja med 2 – 4 %.

Ključne besede: alergija za hrano, GERB, gastritis, celiakija, KVČB, SRČ

UVOD

Letošnja tema alergološkega sklopa golniškega simpozija obsega diferencialno diagnozo alergijskih bolezni po organskih sklopih. Ta prispevek bo govoril o gastrointestinalnih boleznih, ki se najpogosteje zamenjujejo za alergijo za hrano. Večinoma gre za bolezni spodnjega gastrointestinalnega trakta, občasno pa se lahko tudi pri bolniku, ki ima (običajno) hujšo obliko refluksnega ezofagitisa ali/in pa gastritis, pojavi koprivnica ali angioedem kar tako bolnika kot zdravnika zavede v smer primarnega alergijskega dogajanja. Ne bomo opisovali laktozne intolerance, ki je bila v preteklosti pojmovana kot alergija za mleko, saj se je v zadnjih letih izkristaliziralo, da ne gre za alergijo za mleko, temveč nezmožnost presnove laktoze, ki je prisotna pri večini odrasle človeške populacije.

GERB IN GASTRITIS

Glede na prevalenco obeh bolezni, je tudi bolnikov s sočasno koprivnico in/ali lokalno otekline nekaj. Verjetno ste imeli v urgentni ambulantni kdaj bolnika z generalizirano koprivnico oz. angioedemom, brez jasnih sprožilcev. Nemalokrat se v nadaljnji alergološki obdelavi izkaže, da gre pri takem bolniku za refluksni ezofagitis oz. eno od oblik vnetja želodčne sluznice. Še posebej pogosto HP pozitivni gastritis. Po zdravljenju s PPI in eradikaciji, se tudi domnevna

alergijska simptomatika pozdravi. Zanimivo pri takih primerih je, da sta lahko edina očitna klinična znaka GERBa in gastritisa koprivnica in oteklina. V ospredju bolnikove simptomatike prednjači srbež, lahko bolečine na mestih lokalnih oteklin. Zamenjava za alergijo za hrano niti ni zato tako bizarna kot se na prvi pogled morda zdi.

EOZINOFILNE GASTROINTESTINALNE BOLEZNI (EGIB)

Gre za skupino imunsko pogojenih boleznih z izrazitim eozinofilnim vnetjem. Sprožilci naj bi bili antigeni v hrani, kar sklepajo zaradi terapevtskih učinkov izključevalnih diet. Z izjemo eozinofilnega ezofagitisa (EoE) gre za redke bolezni, ki običajno prizadenejo posamezen organ, izjemno redko je vnetje prisotno vzdolž celotne prebavne cevi. Bolniki imajo pogosto izrazito periferno eozinofilijo (absolutno število Eo presega $1500 \times 10^6/L$), zaradi sočasne prisotnosti atopije, pa so te vrste bolezni dolgo smatrali kot primarne alergije za hrano. Del bolnikov ima pridruženo nealergijsko astmo in rinitis. Klinična slika se vendarle razlikuje od klasične alergije za hrano. Pri EoE sprva izstopajo simptomi in znaki GERB, navkljub terapiji z IPP, se težave slabšajo, vse bolj je v ospredju bolečina pri požiranju, za prsnico, pri otrocih zavračanje hrane, bruhanje. Eozinofilno vnetje distalno v prebavni cevi se kaže s trebušnimi krči, bruhanjem, napenjanjem, drisko ali zaprtjem. Pri otrocih se malabsorpcija hitro zaplete z zastojem rasti. Sistemski znaki alergijske reakcije, ki jih običajno povzročajo primarna alergija za hrano, niso prisotni (1,2).

CELIAKIJA

Pšenica, rž, ječmen vsebujejo gluten. Ti proteini so sestavljeni iz enakih delov gluteninov in gliadinov ter so izjemno rezistentni za prebavo. Delno razgrajeni epitopi so imunogeni in vodijo vnetje v tankem črevesu. Nezdravljena enteropatija vodi v malabsorpcijo in druge zaplete celiakije. Prevalenca je med 1 – 2 %. Mnogi bolezen imenujejo »alergija na gluten«.

KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN

Občasno se zgodi, da v alergološko ambulantno gastroenterologi napotijo bolnika, ki ga zdravijo za Crohnovo boleznijo, zadovoljiv učinek ob predpisani terapiji pa izostane, za nadaljnjo diagnostiko morebitne alergije za hrano. Mnogo bolnikov je prepričanih o škodljivosti določenih hranil, vzrok pa naj bi bila ravno alergija. Vbodni testi s prehrabnimi alergeni in pogovor z alergologom načeloma zadostuje, da misel alergije za hrano opustijo. Če pa ne, v bolnišničnem okolju opravimo odprto provokacijo s hrano.

SINDROM RAZDRAŽLJIVEGA ČREVESA

Zagotovo je med to skupino bolnikov največ takih, ki menijo, da imajo alergijo za hrano. V osnovi gre za izredno pogosto funkcionalno bolezen črevesa, ki jo zaznamujejo kronična, ponavljajoča bolečina v trebuhu in motnje v odvajanju blata. Prevalenco po svetu ocenjujejo med 10 -15 %. Glede na prevladujoč vzorec odvajanja delijo bolezen na: SRČ z zaprtjem, SRČ z drisko, SRČ z mešanim vzorcem odvajanja in neklasificirano SRČ. Diagnozo postavijo po Roma IV kriterijih in sicer pri bolniku, ki ima najmanj 1x tedensko bolečine v trebuhu, ki jih bodisi olajša defekacija ali pa se ob tem spremeni konsistenca blata oz. pogostost odvajanja blata. Pomembno vlogo pri nastanku bolezni ima poleg genetske in epigenetske predispozicije,

stres, deregulacija imunskega sistema in endokrinološka možgansko črevesna zanka. Če pri KVČB prevladuje izrazito moška populacija, za SRČ velja ravno obratno. V tej skupini bolnikov je največ takih, ki jim točno določen tip hrane oz. skupina hrane sproža oz. poslabša zgoraj omenjene težave. Najpogosteje gre za hrano, ki vsebuje bodisi gluten bodisi FODMAPi (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols). Slednji so kratkoveržni ogljikovi hidrati, ki se slabo absorbirajo, črevesne bakterije pa jih hitro fermentirajo, pri čemer se sprošča H₂ in metan. Stranski produkt fermentacije FODMAPov so tudi kratkoveržne maščobne kisline. Plini in slabo absorbilni stranski produkti fermentacije (so pa osmotsko aktivni) povzročajo distenzijo črevesne stene, ki rezultira v patološki motiliteti črevesa. Del bolnikov s SRČ ima najverjetneje neceliakalno glutensko preobčutljivost (NCGP). Gluten poleg težke prebavljivosti povzroča težave zaradi povečane prepustnosti sluznice črevesa in posledično aktivacijo avtonomnega enteričnega živčnega sistema. SRČ predstavlja torej stanje zmanjšane bolečinske praga na fizikalne stimuluse, ki ga imenujemo visceralna hipersenzitivnost.

Pomembno vlogo v patofiziologiji SRČ igra tudi mikrobiom črevesa. Poleg bakterij ga predstavljajo virusi, glive in arheobakterije. Odstotek zdravih z dizbiozo je cca 16 %, pri bolnikih s SRČ pa dizbiozo zasledimo kar v 73 %. Trenutno je terapevtska korekcija mikrobioma eden od glavnih pristopov zdravljenja SRČ ter predmet številnih raziskav za odpravo debelosti, zdravljenja drugih bolezni črevesa, duševnih motenj.

Bolniki s SRČ imajo v veliki večini pridruženo eno od mentalnih motenj, najpogosteje anksioznost ter depresijo. V luči najnovejših raziskav poteka boj kaj nastane prej. Ali najprej zbolijo črevesje in potem možgani ali gre v osnovi za mentalno motnjo, ki se odraža v črevesni patologiji. Stres kot induktor hipotalamus-hipofizno-adrenalne osi (preko IL-6 in 8) povzroča sproščanje CRF, ACTH in končno kortizola, ki ureja črevesno homeostazo (3).

ZAKLJUČEK

V alergološki ambulanti se včasih vznejevoljimo že, ko samo preberemo napotnico in kratek opis težav bolnika napotenega z domnevno alergijo za hrano. Večinoma se izkaže, da sicer res ne gre za primarno alergijo za hrano, temveč za bolnika, ki ima izrazite težave po uživanju hrane, v smislu bolečin, napihnjenosti, bruhanja in motnjami odvajanja blata, ki so še posebej neprijetne ter močno zmanjšujejo kvaliteto življenja. Zaradi dolgotrajnih težav iščejo vse mogoče razlage in rešitve, ponavadi brez učinka, zato jih ima večina, ko pride k nam, pridruženo neko duševno motnjo.

Glede na ogromno število teh bolnikov, bi morali tudi pri nas zanje oblikovati interdisciplinarni zdravniški tim oz. pristop, ki bo omenjenim bolnikom končno nekoliko olajšal življenje oz. nekatere celo pozdravil.

LITERATURA

1. Furuta TG, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. NEJM 2015, 373(17), p. 1640-48
2. Prussin, Calman. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. Gastroenterol Clin North Am. 2014 June; 43(2) p. 317-27
3. Chong PP et. al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. Frontiers in Microbiology 2019. 10:1136.

KAJ VSE SE SKRIVA NA NAPOTNICI ANAFILAKSIJA?

Doc. dr. Renato Eržen, dr.med., spec.interne medicine in pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Klinična slika anafilaksije je raznolika. Prizadeti so organski sistemi, v katerih se nahajajo mastociti in na katere delujejo mediatorji, ki se med anafilaksijo sprostito iz mastocitov/bazofilcev. Raznolika je tudi diferencialna diagnoza anafilaksije. Klinična slika številnih bolezni spominja na anafilaksijo. Nekatere med njimi so pogoste, druge redke. Pogosta stanja so akutna generalizirana urtikarija, akutni angioedem, poslabšanje astme, vazovagalna sinkopa in hiperventilacijski sindrom. Na anafilaksijo spominjajo nekatere bolezni respiratornega in kardiovaskularnega sistema, nevrološka, hematološka in endokrinološka obolenja.

Ključne besede: anafilaksija, klinična slika, diferencialna diagnoza

Anafilaksija je klinični sindrom. Gre za akutno življenje ogrožajočo sistemsko preobčutljivostno reakcijo, ki se pri predhodno senzibiliziranem bolniku pojavi ob ponovni izpostavitvi alergenu. Gre za takojšnjo preobčutljivostno reakcijo tipa 1. Je posledica učinkov sproščenih mediatorjev. Klinična slika je raznolika, vsota simptomov prizadetosti tarčnih organov. Tarčni organi so tisti, ki vsebujejo največ bazofilcev/mastocitov (koža, dihala, srčno-žilni sistem, prebavila).

Kadar pride do sproščanja mediatorjev iz bazofilcev/mastocitov z neimunskimi mehanizmi, govorimo o psevdofanafilaksiji, ki se po klinični sliki ne razlikuje od anafilaksije.

Prepoznavna anafilaksije je enostavna, kadar se pri bolniku z jasno anamnezo o izpostavitvi alergenu, na katerega je senzibiliziran, kmalu po izpostavitvi pojavijo značilni simptomi.

Znaki in simptomi anafilaksije se lahko prekrivajo s številnimi obolenji, nekatera od njih so pogosta, druga redka.

Pogosta stanja so: akutna generalizirana urtikarija, akutni angioedem, poslabšanje astme, vazovagalna sinkopa in hiperventilacijski sindrom.

Akutna generalizirana urtikarija je lahko simptom anafilaksije ali samostojna bolezen. Urtikarija ostane omejena na kožo in podkožje, medtem ko anafilaksija prizadane tudi druge organske sisteme. Urtike izginejo v nekaj minutah, na istem mestu izpuščaj nikoli ne vztraja dlje kot 24 ur. Akutna urtikarija je lahko alergijska. Največkrat je akutna urtikarija posledica bakterijske ali virusne okužbe. Pogosto vzroka za akutno urtikarijo ne odkrijemo. Kadar se simptomi urtikarije pojavljajo dlje kot 6 tednov, gre za kronično urtikarijo.

Akutni angioedem je po mehanizmu nastanka histaminski ali bradikininski. Pri angioedemu je poleg kože ali sluznice prizadeto tudi podkožje oziroma submukoza. Bradikininski AE je lahko prirojen (hereditarni angioedem zaradi pomanjkanja C1 inhibitorja) ali pridobljen (angioedem

ob zdravljenju z zaviralci ACE). AE poteka v intermitentnih epizodah, običajno brez rdečine in srbenja. Otekline se pojavijo na obrazu, okončinah, genitalijah, jeziku, oteklina sluznice grla lahko povzroči zadušitev. Oteklina sluznice črevesja je vzrok neprijetnim, zelo bolečim krčem, ki jih lahko spremljata tudi bruhanje in diareja. Mehanizem nastanka angioedema je v diagnostičnem postopku potrebno razjasniti, ker različne vrste angioedema različno zdravimo. Bradikininski AE se ne odziva na antihistaminike in adrenalin.

Nenadno piskanje, kašelj ali dispneja se lahko pojavijo med epizodo anafilaksije, in po klinični sliki povsem spominjajo na poslabšanje astme. Na anafilaksijo posumimo, kadar so pridruženi simptomi srbenje, navali vročine, hripavost, stiskanje v grlu, bolečina v trebuhu, bruhanje, diareja, omotica ali hipotenzija. Na anafilaksijo moramo posumiti tudi v primeru, ko se simptomi prizadetosti dihal pojavijo nekaj minut ali ur po izpostavitvi alergenu (zdravila, hrana, pik kožekrilca).

Vazovagalna sinkopa je pogosta diferencialno diagnostična dilema: bolniki z vazovagalno sinkopo so bleedi, znojni in bradikardni, pri anafilaksiji pa rdeči in tahikardni. Anafilaksija redko lahko poteka z bradikardijo. Simptomi vazovagalne sinkope v ležečem položaju hitro izzvenijo.

Panični napad in hiperventilacijski sindrom spremlja občutek groze, dispneja, palpitacije, navali vročine, znojenje, tresenje, cmok v grlu, omotica, parestezije. Za razliko od anafilaksije pri hiperventilaciji ni srbenja, hripavosti, piskanja, kašlja, hipotenzije ali kolapsa. Parestezije je včasih težko razlikovati od srbenja.

Disfunkcija glasilk je redka motnja, pri kateri nastane nehotena, paradokсна addukcija glasilk v inspiriju. Povzroča dispnejo, kašelj, inspiratorni stridor, ekspiratorno piskanje. Laringoskopija je diagnostična.

Na anafilaksijo lahko spominjajo aspiracija tujka, epiglotitis, pljučna trombembolija in pnevmotoraks.

Tudi nekatere bolezni kardiovaskularnega sistema je potrebno upoštevati v diferencialni diagnozi anafilaksije: vazovagalna sinkopa, pljučna embolija, miokardni infarkt, motnje ritma, hipertenzivna kriza, kardiogeni šok in druge vrste šoka. Težave v diagnostiki povzročajo predvsem oblika anafilaksije, ki poteka s kolapsom brez kožne simptomatike. Pri bolnikih z miokardnim infarktom včasih najdemo povečano koncentracijo triptaze. Kounisov sindrom je akutni koronarni sindrom, ki je posledica vazospazma koronarnih arterij zaradi delovanja mediatorjev ob anafilaksiji.

Tudi kolaps zaradi cerebrovaskularnega infarkta ali epilepsije lahko spominja na anafilaksijo.

Med endokrinološkimi obolenji na anafilaksijo lahko spominjata hipoglikemija in tirotoksična kriza. Pri hipoglikemiji se pojavi tesnoba, palpitacije, mravljinčenje, tresenje, krči, motnje zavesti, koma. Tudi nekateri hormonsko aktivni tumorji prebavi s svojo klinično sliko lahko spominjajo na anafilaksijo. Simptomi so posledica delovanja serotonina, substance P in drugih vazoaktivnih substanc, ki jih izločajo tumorji. Karcinoidni sindrom zajema navale vročine v glavo, z rdeče vijolično kožo v predelu glave, vratu in zgornjega dela prsnega koša. Koža ne srbi, lahko je rahlo pekoča. Pridružen je bronhospazem z dispnejo in piskanjem v prsnem košu in diarejo. Tudi klinična slika feokromocitoma lahko vključuje navale vročine v glavo, pridruženi so palpitacije, diareja, hipertenzija. Navali vročine se pojavljajo tudi perimenopavzalno, jih pa za razliko od anafilaksije ne spremlja srbenje.

Nekatere reakcije po zaužitju hrane spominjajo na anafilaksijo. Skombroidoza se pojavi 15 do 90 minut po zaužitju pokvarjenega ribjega mesa. Pojavi se naval vročine v glavo, glavobol, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, diareja, palpitacije, omotica, lahko celo hipotenzija.

Reakcija je posledica velike vsebnosti histamina, ki nastane v ribjem mesu zaradi nepravilnega skladiščenja. Z alergološko diagnostiko nam ne uspe dokazati senzibilizacije z ribjim mesom. Podobno klinično sliko najdemo pri bolnikih s histaminsko intoleranco, kjer so simptomi ravno tako posledica eksogenega zaužitja histamina s hrano. Bolniki imajo v serumu znižano koncentracijo encima diaminooksidaze, katerega funkcija je razgradnja histamina. Sindrom oralne alergije je lokalna alergijska reakcija v ustni votlini ali orofarinksu po zaužitju surovega sadja ali zelenjave. Je posledica navzkrižne reaktivnosti med nekaterimi alergeni sadja, zelenjave in začimb z alergenom breze, s katerim je bolnik senzibiliziran. Pojavi se srbenje, mravljinčenje ustnic, jezika, neba, žrela ali sluhovodov.

Zdravila so pogost vzrok psevdofanafilaksije. Tudi sindrom rdečega moža po Vankomicinu je psevdofanafilaksija, ki nastane zaradi direktne aktivacije mastocitov. Hoignejev sindrom označuje nevropsihiatrična simptomatika po aplikaciji prokain ali benzatin-penicilina in nastane zaradi mikroembolizacije žil v centralnem živčevju s kristali penicilina.

Pri bolnikih z anafilaksijo moramo vedno pomisliti na možnost pridružene mastocitoze in sindroma aktivacije mastocitov. Za mastocitozo je značilno prekomerno kopičenje nenormalno oblikovanih mastocitov z motenim delovanjem. Povečano število mastocitov prekomerno proizvaja in nekontrolirano sprošča mediatorje, ki so odgovorni za simptome. Mastociti se lahko kopičijo samo v koži (kožna mastocitoza) ali pa je koža samo eden od prizadetih organov (sistemska mastocitoza). Bolniki z mastocitozo imajo lahko različne težave, ki so odvisne od mesta in količine sproščenih mediatorjev. Na koži so prisotne netipične, nesrbeče nekaj milimetrov velike rdeče rjave spremembe (urticaria pigmentosa). Zaradi prizadetosti prebavil se pojavijo slabost, bruhanje, napenjanje, driska. Nenadna sprostitve velike količine aktivnih snovi lahko vodi do hudega sistemskega življenja ogrožujočega odziva, ki se kaže kot nenadna hipotenzija s kolapsom in izgubo zavesti. Sprožilni dejavniki, ki privedejo do sproščanja mediatorjev iz mastocitov so različni: telesna aktivnost, sprememba temperature okolja, stres, določene vrste hrane, zdravila, pik kožekrilcev. Pik kožekrilca lahko sproži težko sistemsko preobčutljivostno reakcijo tudi pri bolnikih, ki v krvi nimajo sIgE proti strupu kožekrilca. Bolniki z mastocitozo imajo povečano koncentracijo bazalne triptaze. Za postavitve diagnoze je potrebna obravnava pri hematologu in odvzem vzorca kostnega mozga. Bolniki morajo biti poučeni o naravi bolezni in izogibanju morebitnih sprožilnih dejavnikov. Opremljeni morajo biti z adrenalinom v avtoinjektorju.

Sindrom aktivacije mastocitov je bolezen odraslih in se kaže s simptomi občasne in ponavljajoče aktivacije mastocitov. Bolniki imajo epizodne navale vročine, trebušne krče ali hipotenzijo, podobno kot bolniki s sistemsko mastocitozo. Bolniki nimajo značilnih kožnih sprememb, manjkajo tudi značilni agregati mastocitov v kostnem mozgu.

LITERATURA

1. Muraro A et al. Anaphylaxis: guidelines from European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014 Aug;69(8):1026-45.
2. Simons FE et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol.* (2013)
3. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017 Feb;37(1):153-164.
4. Bilo MB et al. Idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2019;00:1-11.

DIAGNOSTIČNA UPORABNOST LABORATORIJSKIH TESTOV V ALERGOLOGIJI

dr. Urška Bidovec Stojkovič, univ. dipl. biol.

izr. prof. dr. Peter Korošec, univ. dipl. biol., spec. lab. med. genetike

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

V zadnjih desetletjih je pogostost alergijskih obolenj nenehno v porastu. V Evropi naj bi imelo 35 % populacije vsaj občasno simptome alergijskih bolezni. V preteklih letih se je povečevala predvsem pojavnost (incidenca) astme in alergijskega rinitisa, sedanje raziskave nakazujejo na povečanje prehranskih alergij. Sodobna tehnologija je prinesla izjemen razvoj, tako na nivoju poznavanja alergenov, kot tudi na nivoju razumevanja imunoloških mehanizmov, povezanih z alergijskimi reakcijami. Tako v laboratorijski diagnostiki za dokazovanje IgE senzibilizacije uporabljamo ekstrakte in/ali komponente/rekombinante številnih alergenov, klinično pomembnost senzibilizacije pa dokazujemo s testom aktivacije bazofilcev, ki predstavlja uporabno orodje za detekcijo takojšnjih preobčutljivostnih reakcij, vključno z alergijami na zdravila. Merjenje bazalne in akutne serumske triptaze nam omogoča lažjo interpretacijo anafilaktičnih reakcij, novi testi kot je merjenje serumske vrednosti kemokina CCL2 in test aktivacije mastocitov pa nakazujejo velik potencial za napoved teže alergijskih reakcij.

Ključne besede: IgE senzibilizacija, anafilaksija, biološki markerji

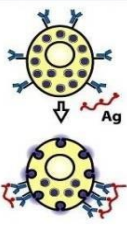
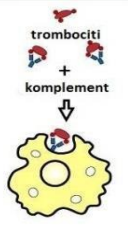
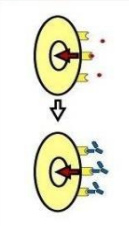
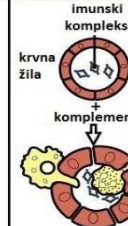
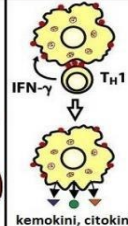
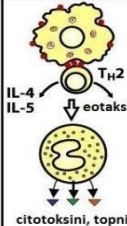
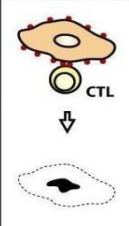
UVOD

Alergija je ena najpogostejših kroničnih bolezni 21. stoletja in njeno breme v družbi še naprej narašča. Strokovnjaki ocenjujejo, da ima alergijo skoraj četrtina odraslih in več kot tretjina otrok v razvitih državah, kjer so alergije pogostejše. Sodoben način življenja, urbanizacija, industrializacija, onesnaževanje, podnebne spremembe ter številni novi viri alergenov vplivajo na porast alergij v družbi, zato strokovnjaki napovedujejo, da bo do leta 2025 z alergijami obremenjena že polovica Evropejcev. Sodobna medicina se zato preusmerja na posameznika, kjer personalizira diagnostiko in zdravljenje alergij, odkriva nove poti in mehanizme le teh, skuša z pan-evropskimi biobankami in registri podatkov o bolnikih spremljati trende alergij v Evropi in aktivno raziskovati nove možnosti zdravljenja alergijskih bolezni (razvoj imunoterapije) (1).

DIAGNOSTIKA V ALERGOLOGIJI

Imunski odziv

Naš imunski sistem včasih že ob prvem stiku reagira na snovi, ki so povsem nenevarne. Te snovi imenujemo alergeni. Ob tem se tvorijo protitelesa, organizem se senzibilizira. Naloga le teh je, da telesu tuje snovi naredijo neškodljive. Protitelesa se večinoma pritrjujejo na celice mastocite v tkivih, nekaj jih ostane v telesnih tekočinah. Ko telo ponovno pride v stik z alergenom, se ta veže na že pripravljena protitelesa in to lahko povzroči reakcijo. Iz mastocitov se sprostijo velike količine histamina in drugih snovi, ki povzročijo različne alergijske težave - srbenje, pordečitev, otekanje sluznic, solzenje, kihanje, lahko pa tudi drisko, bruhanje, omotičnost in celo dušenje.

	Tip I	Tip II		Tip III	Tip IV		
Imunski reaktant	IgE	IgG		IgG	T _H 1	T _H 2	CTL
Antigen (Ag)	Topni Ag	Celični Ag ali Ag zunajceličnine	Receptor na celični površini	Topni Ag	Topni Ag	Topni Ag	Celični Ag
Efektorski mehanizem	Aktivacija mastocitov	Komplement, celice z FcR (NK in fagociti)	Protitelo spremeni signalizacijo	Komplement, fagociti	Aktivacija makrofagov	Proizvodnja IgE, aktivacija eozinofilcev, mastocitoza	Citotoksičnost
							
Primeri reakcij preobčutljivosti	Alergijski rinitis, alergijska astma, atopični ekcem, sistemska anafilaksa, alergije na nekatera zdravila	Nekatere alergijske reakcije na zdravila (npr. na penicilin)	Kronična urtikarija (protitelo proti verigi alfa receptorja FcεR1)	Serumska bolezen, Arthusova reakcija	Alergijski kontaktni dermatitis, tuberkulinska reakcija	Kronična astma, kronični alergijski rinitis	Zavrnitev presadka, alergijski kontaktni dermatitis po stiku s strupenim bršljanom

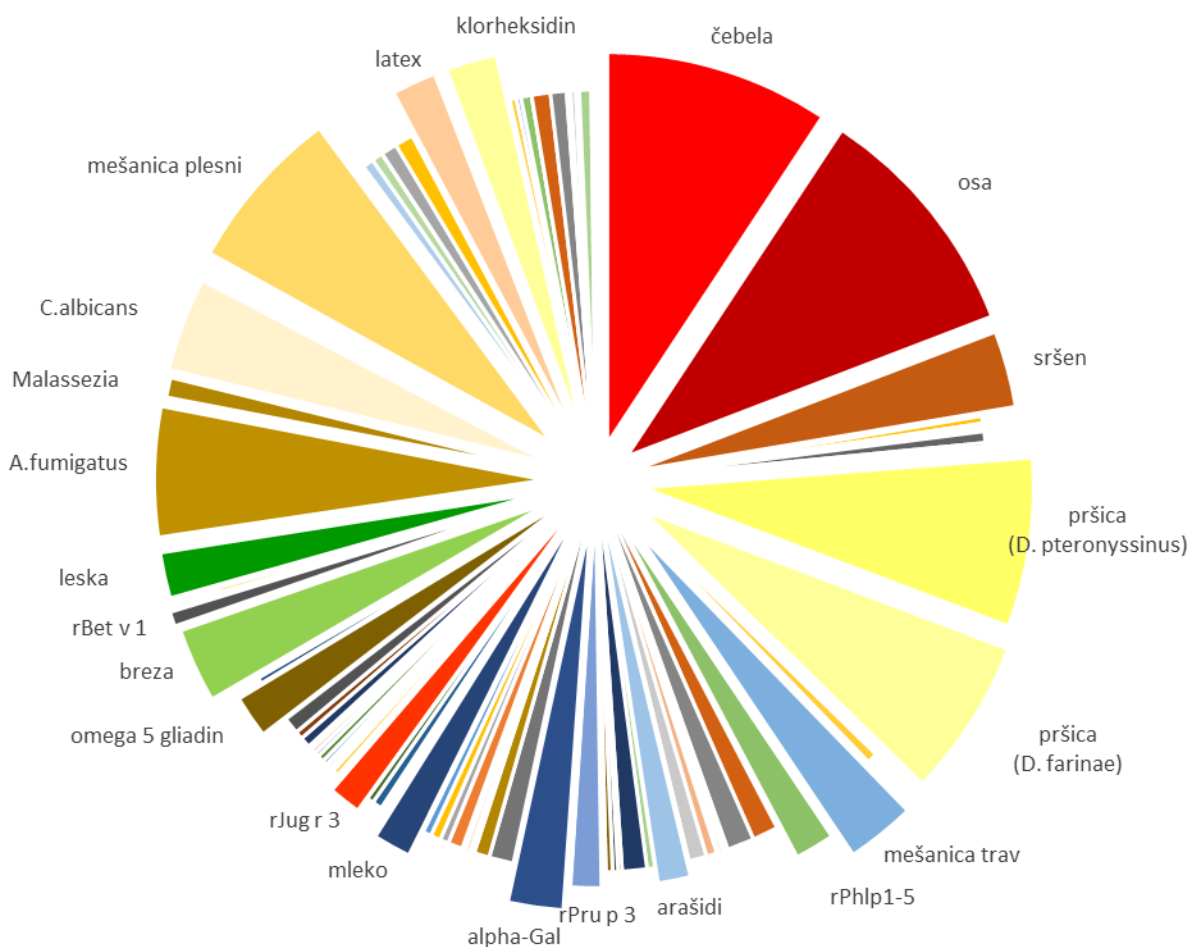
Slika 1: Prikaz različnih tipov preobčutljivosti in z njimi povezanih pogostejših bolezenskih stanj, glede na oblike antigenov in imunske reaktante, ki sodelujejo v patoloških imunskih mehanizmih.

Specifični IgE

Osnova za diagnostiko alergij je klinična slika, ki je povezana z natančnimi anamnestičnimi podatki in opredelitvijo, ali gre pri bolniku za alergijo oz. zgolj senzibilizacijo z določenim alergenom. IgE senzibilizacijo za vzročni alergen se najprej poskuša potrditi s kožnim vbodnim testiranjem v alergološki ambulanti. V nadaljevanju se diagnostika senzibilizacije potrjuje z *in vitro* laboratorijskimi testi, kjer v serumu bolnika merimo specifična protitelesa IgE (sIgE). Le te je možno izmeriti kot posamezen alergen (ekstrakt, rekombinantni alergen/posamezna komponenta alergena) oz. na nivoju mikromreže (ISAC "alergo čip"), kjer se sočasno ugotavlja senzibilizacija za 112 komponent. Alergeni na ploščici mikromreže so nativni ali rekombinantni ter vrstno specifični ali navzkrižno reaktivni. Vrstno specifične alergenske komponente (hrane, pelodov trav, pelodov dreves, pelodov plevelov, živali, plesni, pršic, ščurka, strupov, parazitov in lateksa) nakazujejo pravo senzibilizacijo in s tem primaren vzrok kliničnih simptomov. Navzkrižno reaktivne komponente (serumski albumini, tropomiozin, LTP proteini, PR-10 proteini, profilini, polkalcini in CCDji) predstavljajo homologne strukture med različnimi viri alergenov ter pogosto nakazujejo klinično nepomembno senzibilizacijo.

ISAC je uporabna diagnostična metoda v primerih, ki so kompleksni in imajo nejasno anamnezo, pri polisenzibilizaciji ali pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje s specifično imunoterapijo. Pred kratkim je bil predstavljen novejši pristop mikromreže, s katerim je mogoče hkrati določati sIgE iz 157 ekstraktov in 125 posameznih (vrstno specifičnih oz navzkrižnih) komponent številnih alergenov. To je sistem ALEX, ki je precej nov na tržišču in pri katerem je zaenkrat še vedno vprašljiva občutljivost in specifičnost določanja sIgE. Naši prvi preliminarni rezultati na 20 bolnikih kažejo 96% ujemanje s sistemom ISAC (2).

V Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko klinike Golnik imamo v dnevni rutinski diagnostiki na voljo skoraj 150 alergenov za določanje posameznih sIgE od katerih je četrtina rekombinantnih oz. posameznih komponent alergena, preostali del predstavljajo ekstrakti. Letno določimo preko 3.600 sIgE od katerih so najpogostejši alergeni za kožekrilce (čebela, osa, sršen) sledijo pršice, trave, plesni... (slika 2).



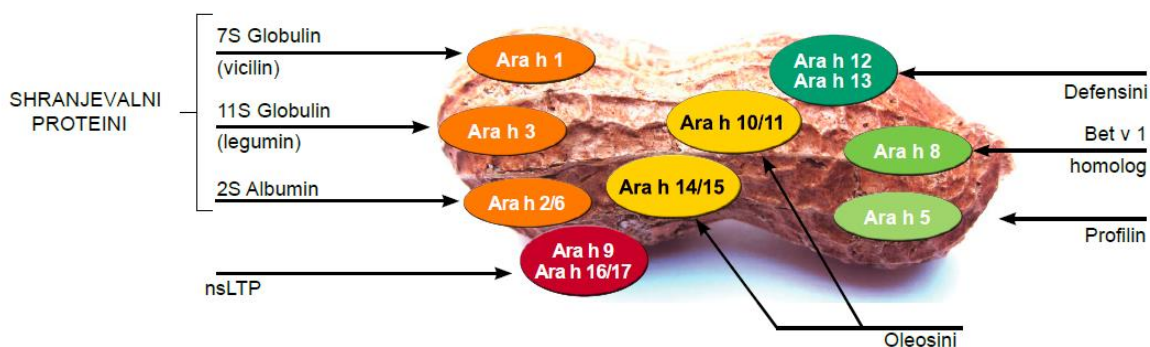
Slika 2: Delež specifičnih IgE alergenov določenih v rutinski diagnostiki Laboratorija za klinično imunologijo in molekularno genetiko v letu 2018. Poimensko so označeni najpogostejši alergeni.

Večina alergenov je proteinskih vendar obstajajo izjeme. Primeri neproteinskih alergenov so zdravila, kot so penicilin, klorheksidin in druge farmakološke spojine kot je rocuronium. Na splošno velja, da je alergogenost teh spojin odvisna od jakosti njihove kovalentne vezi z beljakovinskimi prenašalci. Zelo pomemben neproteinski alergen je tako imenovan **alpha-Gal** (Gal- α 1-3Gal- β 1-3GlcNAc epitop) najpogosteje povezan z alergijo na

rdeče meso. Senzibilizacija z omenjenim alergenom nastane preko ugriza klopotov, kjer je alpha-Gal preko sline prenešen v gostitelja, zato je prevalenca veliko večja pri gozdarjih in v območjih z veliko gozdnih površin, kot je Slovenija. Ocenjuje se, da je nekje med 10 in 20% populacije senzibilizirane z alpha-Gal od katerih ima klinično dokazano težave povezane z rdečim mesom vsaj tretjina. Apha-Gal je spojina, ki je tudi del krvne skupine B, prav tako ga lahko najdemo v biološkem zdravilu Cetuksimab, iz skupine himernih monoklonskih protiteles, ki usmerjeno deluje proti receptorjem za epidermalni rastni faktor in je odobreno za zdravljenje kolorektalnega raka. V povezavi s tem je možnost alergijskih reakcij povezanih s senzibilizacijo z alpha-Gal še toliko večja (3).

Med neproteinske alergene uvrščamo tudi **zdravila** (penicilin, amoksisilin, ampicilin) za katera velja, da imajo izmerjeni sIgE relativno nizko senzitivnost in dokaj dobro specifičnost. Pomembno je tudi s katerim sistem jih merimo. Dokazano je namreč, da z novejšo imuno kemiluminiscenčno metodo (ECLIA) ne zaznamo senzibilizacije za zdravila, zato se v diagnostiki še vedno uporablja fluorescentno encimsko imunsko metoda (FEIA), torej ImmunoCAP, sistem druge generacije (3).

Shranjevalni proteini so proteini odporni na toplotno obdelavo in izjemno stabilne komponente alergenov v oreščkih, semenih ter stročnicah zato so odgovorni za težje alergijske reakcije na ta živila. Komponente, ki nam nakazujejo na senzibilizacijo in s tem najverjetneje povezano težko alergijsko reakcijo so v arašidih (rAra h 2) (Slika 3), lešniku (rCor a 14), cashew oreščku (rAna o 2), brazilskih oreščkih (rBer e 1), orehah (rJug r 1) in soji (nGly m5) (3).



Slika 3: Vrsto specifične in navzkrižno reaktivne komponente arašidov. Ara h 1, Ara h 2 in Ara h 3 so shranjevalni proteini v arašidih. Komponenta Ara h 2 je ena izmed vrsto specifičnih komponent in hkrati shranjevalni protein povezan s težko alergijsko reakcijo na arašide

Lipidni prenašalni proteini (LTP) so pogosto povezani z alergijo na rastlinsko hrano v J Evropi. Senzibilizacija z LTPji lahko povzroča hude sistemske reakcije. rPru p3 je glavni alergen te skupine in hkrati glavni alergen breskve in najpogosteje povzroča senzibilizacijo in alergijske reakcije v Mediteranskem območju. Ima prekursorško vlogo pri preobčutljivosti na druge alergene iz te skupine. Najpomembnejše LTPje najdemo v hrani, ki izvira iz skupine *Rosaceae* (rPru p 3 – breskev, rMal d 3 – jabolko, rPru av 3 – češnja), sledijo jim predstavniki iz skupine oreščkov (arašidi, lešnik, oreh), žit (pšenica, koruza, riž), paradižnik, pomaranče, grozdje, pelod ambrozije, pelina, platane, oljke... (3).

Poklicni alergeni so večinoma velikomolekularni, imajo proteinsko osnovo in pogosto niso povezani samo z poklicnimi preobčutljivostnimi boleznimi, kot je primer **lateksa**, kjer se je testiranje razširilo tudi na rekombinantne alergene, saj se je pokazalo klinično uporabno. Ti rekombinantni alergeni so zato že vključeni v diagnostični algoritem. Ključni v tem algoritmu so Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5 in Hev b 6.

Pomembni so lahko tudi različni **živalski alergeni** (npr. perje kokoši in gosi, konjska, kravja ali ovčja dlaka ali epitelij, sviloprejka), **različne moke**, hrana in semena (pšenična, ržena in ajdova moka, mleko v prahu, koruza, soja in bombažna semena), **plesni** (*Aspergillus* in *Penicillium*, lahko tudi *Alternaria*), raki ter ribe (slanik) in rastlinski produkti (lesni prah, kana..). V večini primerov je določanje sIgE za velikomolekularne alergene visoko senzitivno, a ima omejeno specifičnost, saj je IgE senzibilizacija brez klinične simptomatike relativno pogosta. V nasprotju z lateksom pa se rekombinantni alergeni niso izkazali na modelu pekovske astme. Bolniki s pekovsko astmo imajo namreč zelo različne profile IgE senzibilizacije za različne rekombinantne alergene moke in noben od njih se ni pokazal za poglavitnega. Tako je določanje sIgE proti celotnem alergenu npr. pšenične moke še vedno najboljša diagnostična možnost, ki ima visoko senzitivnost, a nizko specifičnost. V primeru pekovske astme je možna uporaba rekombinantnih alergenov predvsem za ločevanje navzkrižne senzibilizacije s pelodom trav oziroma v primeru suma alergije za hrano rastlinskega izvora (3, 4).

Nizkomolekularni alergeni sami po sebi nimajo lastnosti alergenov. To so hapteni, ki se v telesu bolnika združijo z albumini in šele nato pridobijo lastnosti alergena, ki lahko sproži IgE odziv. Taki primeri so izocianat TDI, MDI in HDI, etilen oksid, ftalični, trimelitični metiltetrahidroftalični in heksahidroftalični anhidrid, **formaldehid** in kloramin T. Določanje specifičnih IgE za nizkomolekularne alergene ima nižjo senzitivnost kot v primeru velikomolekularnih alergenov, a nekoliko večjo specifičnost.

Formaldehid je kemična snov, ki jo najdemo v različnih aplikacijah. Deluje kot hapten in se lahko pojavlja v visokih koncentracijah v delovnih okoljih. Poleg posebnih poklicnih izpostavljenosti so najpogostejši viri izpostavljenosti izdelki za nego kože in las, kozmetika, določena čistila, zdravila, tekstil in razkužila. Uporablja se tudi med zdravljenjem zob, zlasti pri dezinfekciji koreninskih kanalov. Običajno povzroči kontaktni dermatitis, posredovan s preobčutljivostjo zapoznelega tipa (tip IV) (slika 1), vendar med zdravljenjem zob formaldehid pogosto povzroči alergijo takojšnjega tipa (tip I) (slika 1). Pripravek s katerim v laboratoriju preverjamo senzibilizacijo je človeški serumski albumin, tretiran s formaldehidom (HSA). V zadnjih dvajsetih letih je bilo na Kliniki Golnik obravnavanih 300 bolnikov s sumom na preobčutljivost za formaldehid. Prve analize so pokazale, da je le 20% teh dejansko senzibiliziranih za formaldehid, od katerih pa jih je več kot 80% doživelo alergijsko reakcijo v obliki generalizirane urtikarije oz. edema po izpostavitvi formaldehidu med zobozdravstvenim zdravljenjem. Glavni vzrok pri večini je bilo zdravilo Toxavit, ki se uporablja za devitalizacijo zobne pulpe, kadar endodontski kirurški ukrepi niso mogoči.

IgG

Specifični IgG se v diagnostiki najpogosteje uporabljajo za ugotavljanje antigena, ki povzroča preobčutljivostni pnevmonitis. Le ti lahko sprožijo limfocitno vnetje v perifernih dihalnih poteh in okolnem pljučnem parenhimu. Vdihovani antigeni se vežejo z IgG protitelesi (precipitini) v imunske komplekse, ki sprožijo kaskado komplemeta. Za diagnostiko je pomembna limfocitna imunofenotipizacija v BALu, za katero je značilen znižan CD4/CD8 indeks in povečan nivo NKT celic (>10%) v BALu. Vzročni antigen pa se dokazuje z ugotavljanjem nivoja specifičnih IgG protiteles. Pri tem testiranju je ključna validacija referenčnih vrednosti, saj le-te postavi laboratorij. V osnovi so antigeni lahko termofilne in netermofilne bakterije,

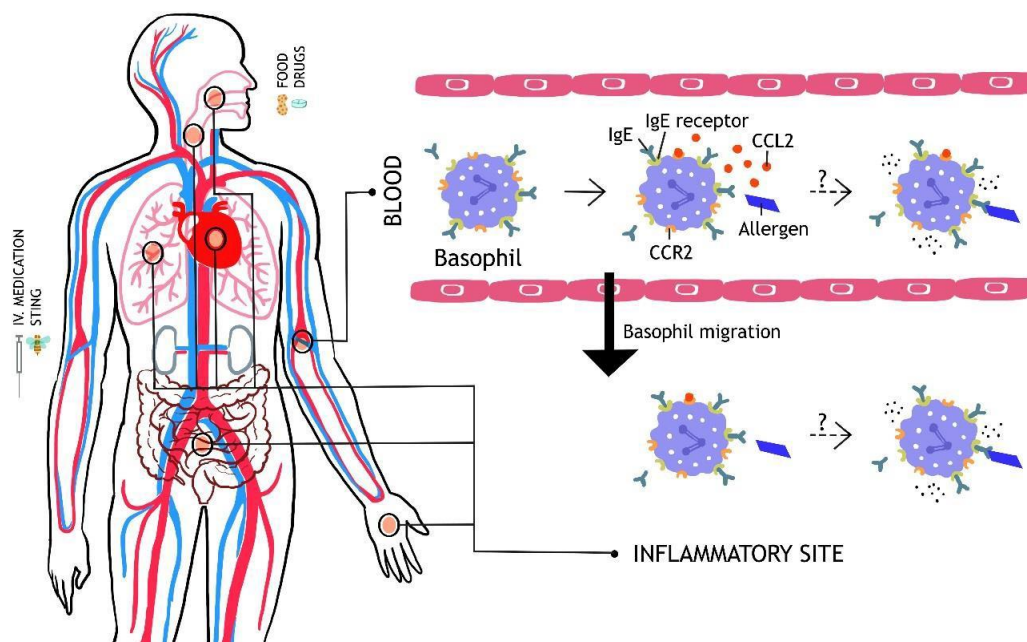
plesni, živalski proteini in kemikalije. V imunološkem laboratoriju klinike Golnik testiramo specifične IgG protitelesa za *Aspergillus fumigatus*, *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Candida albicans*, perje kokoši, perje kanarčka, mešanico perja, iztrebkov in seruma goloba, mešanico perja, iztrebkov in seruma papige, izocianat TDI mešanico plesni (*Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium herbarum*, *Mucor racemosus*, *Aletrnaria alternata*), mešanico poklicnih alergenov (MDI, HDI, TDI, anhidrid ftalne kisline) ter mešanico perja (račje, piščančje, gosje, puranje). Referenčne vrednosti so za vsak antigen različne, povezane z validacijo, njihova napovedna vrednost pa za negativen rezultat znaša med 80 in 100% za pozitiven rezultat pa se giblje med 60 in 70% (5).

Merjenje bazalne in akutne serumske triptaze

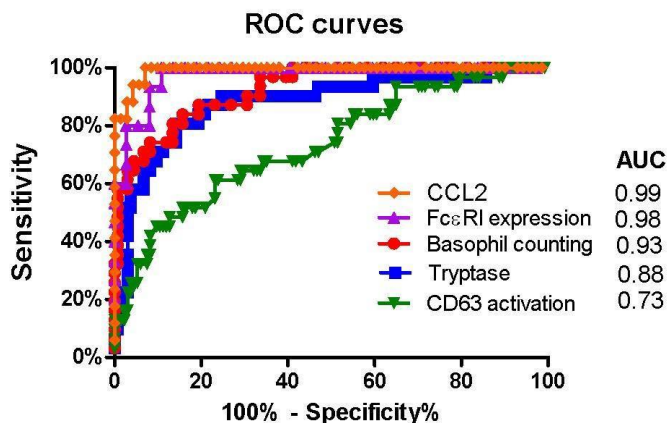
Anafilaksija je sistemska alergijska reakcija, ki se v primeru dihalne ali kardiovaskularne prizadetosti lahko konča s smrtjo. Simptomi se pojavijo le nekaj minut po stiku z alergenom (najpogosteje pik ose ali čebele, hrana ali zdravila). Merjenje akutne serumske triptaze, ki jo ob aktivaciji/anafilaktični reakciji izločajo mastociti, je trenutno eden izmed poglavitnih diagnostičnih testov za potrditev anafilaktične reakcije. Kljub vsemu se lahko v do 30% med reakcijo triptaza ne poviša, še posebej nizka (50%) je senzitivnost merjenja akutne serumske triptaze v primeru sistemskih reakcij za hrano in za določena zdravila zato se nadaljujejo obsežne študije iskanja dobrega biomarkerja povezanega z bazofilci in mastociti za napovedovanje anafilaktičnih reakcij. Referenčna vrednost za merjenje akutne serumske triptaze, je 11,4 µg/L. Izmerjena vrednost akutne serumske triptaze je lahko nekoliko nižja oz. rahlo povišana glede na referenčno mejo, to je t.i sivo območje izmerjene vrednosti. V takšnih primerih priporočamo odvzem parnega vzorca po najmanj 24h in s tem dobimo poleg akutne vrednosti triptaze tudi njeno bazalno vrednost. Za lažje vrednotenje obeh triptaz si lahko pomagamo s sledečo formulo »bazalna triptaza + 20% +2«. Seveda pa nas formula ne sme zavesti. V primeru, da je akutna serumska triptaza nizka (npr. <4 µg/L) tovrsten način preračunavanja ni ustrezen.

Torej nam vrednost akutne serumske triptaze napove kako visoka je triptaza med anafilaktično reakcijo med tem ko nam vrednost bazalne triptaze napove težo anafilaktične reakcije (6,7,8).

V iskanju boljšega biomarkerja za napoved anafilaksije se je zelo izkazal kemokin CCL2 (slika 4), saj študije nakazujejo, da ima merjenje serumskega CCL2 najvišjo specifičnost in senzitivnost za potrditev anafilaksije v primerjavi z dosedanjimi metodami (triptaza, BAT..) (slika 5). Zelo pomembna je bila tudi ugotovitev, da na vrednosti CCL2 ne vpliva terapija, ki se izvaja ob anafilaksiji. Trenutno so v fazi objave rezultati velike mednarodne multicentrične študije, kjer želimo pokazati klinično in laboratorijsko vrednost rutinskega merjenja CCL2 za diagnostiko anafilaksije. Preliminarni rezultati nakazujejo tudi na povezavo med težo reakcije in nivojem povišanja CCL2. V nadaljevanju naših raziskav želimo razviti tudi test aktivacije mastocitov (MAT), ki nakazuje velik potencial za napoved teže reakcije (9,10).



Slika 4: Hipotetični model vloge bazofilcev pri anafilaksiji. Ključna je migracija bazofilcev iz periferne krvi v tarčna tkiva. Ta migracija je povezana s kemotaktičnim faktorjem za bazofilce CCL2. V tarčnih tkivih verjetno pride do aktivacije in degranulacije bazofilcev (6).



Slika 5: Primerjava različnih novih laboratorijskih testov za potrditev klinične diagnoze anafilaksije. Najvišjo specifičnost in senzitivnost (ROC=0,99) ima merjenje serumskega bazofilnega biomarkerja kemokina CCL2 (9).

Test aktivacije bazofilcev (BAT)

V primeru anafilaktičnih reakcij na zdravila in pike kožekrilcev imajo trenutno največjo uporabnost celični testi. Glavno omejitev pri detekciji sIgE proti zdravilom predstavlja dejstvo, da je zdravilo zelo težko vezati na trdni nosilec ter da mnoga zdravila in vivo delujejo kot hapteni. Posledično je senzitivnost teh testov nizka, komercialno dostopni testi pa so na voljo le za določene betalaktamske antibiotike. Test aktivacije bazofilcev je zato naslednja

stopnja v procesu diagnostike alergije in je metoda, pri kateri s pretočnim citometrom v periferni krvi merimo izražanje označevalcev na površini bazofilcev. Z njim ugotavljamo alergogeno reaktivnost na specifični alergen. BAT predstavlja uporabno orodje za detekcijo takojšnjih preobčutljivostnih reakcij, vključno z alergijami na zdravila. Dodatna prednost metode je, da lahko testiramo več alergenov hkrati, testiramo lahko praktično katerikoli alergen v tekoči obliki, zato je zelo primerna metoda tudi za eksperimentalna testiranja. V nasprotju s določanjem sIgE, kjer določamo senzibilizacijo z alergenom, pri testu BAT in vitro simuliramo alergijsko reakcijo in s tem dobimo podatek o klinični pomembnosti senzibilizacije.

Test aktivacije bazofilcev je tako uporabna metoda za ugotavljanje sprožilca anafilaktične reakcije kot tudi orodje za spremljanje desenzibilizacije. Primeren je tudi za testiranje novih učinkovin, pri katerih standardne diagnostične metode niso na voljo ali pa predstavljajo previsoko tveganje za bolnika (6).

LITERATURA:

1. Muraro A, et al. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe - Concerted Policy Action Needed. 2015;June:6.
2. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. Clin Exp Allergy [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Sep 18];40(10):1442–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x>
3. Guide US, Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann J, Valenta R, Ollert M, et al. EAACI MOLECULAR ALLERGOLOGY. 2016.
4. Gómez-Casado C, Garrido-Arandia M, Pereira C, Catarino M, Parro V, Armentia A, et al. Component-resolved diagnosis of wheat flour allergy in baker's asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2014 Aug [cited 2019 Sep 18];134(2):480–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674914004370>
5. Sterclova M, Vasakov M, Metlick M. Significance of specific IgG against sensitizing antigens in extrinsic allergic alveolitis: Serological methods in EAA. Rev Port Pneumol [Internet]. 2011;17(6):253–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.07.001>
6. Korošec P, Gibbs BF, Rijavec M, Custovic A, Turner PJ. Important and specific role for basophils in acute allergic reactions. Clin Exp Allergy [Internet]. 2018 May [cited 2019 Sep 18];48(5):502–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29431885>
7. Converting A, Inhibitor E, Departments E, Anaphylaxis E, Anaphylaxis E, Drugs NA, et al. EAACI Anaphylaxis Guideline Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Short title: EAACI Anaphylaxis Guidelines. 2013;
8. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zieleskiewicz L, Albanese J, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: An observational study. Allergy [Internet]. 2019 Mar 21 [cited 2019 Sep 18];74(6):all.13752. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30793322>
9. Korosec P, Turner PJ, Silar M, Kopac P, Kosnik M, Gibbs BF, et al. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Sep 18];140(3):750-758.e15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342911>
10. Bahri R, Custovic A, Korosec P, Tsoumani M, Barron M, Wu J, et al. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Sep 18];142(2):485-496.e16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29518421>

URGENTNA STANJA V ONKOLOGIJI

Prof. dr. Tanja Čufer, dr. med., spec. int. onko.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Rakava bolezen sama po sebi ni urgentno stanje. Obstajajo pa v onkologiji stanja, ki zahtevajo hitro, urgentno ukrepanje. Urgentna stanja v onkologiji so lahko posledica rasti rakave bolezni ali pa neželenih učinkov zdravljenja raka.

V nasprotju z drugimi strokami lahko številna urgentna stanja v onkologiji predvidimo in jih s preventivnimi ukrepi preprečimo ali vsaj omilimo. Ustrezen nadzor bolnika s strani onkologa lahko ob dobrem sodelovanju z družinskim zdravnikom ter ob sodelovanju ozaveščenega bolnika prepreči razvoj marsikaterega urgentnega stanja v onkologiji. V primeru že razvitega urgentnega stanja zaradi rakave bolezni same, je potrebno nemudoma uvesti simptomatsko zdravljenje. Temu pa mora hitro slediti specifično protirakavo zdravljenje, ki prepreči ponovitev urgentnega stanja in edino omogoča dolgoročno obvladovanje posameznega stanja. V primeru razvoja hudega neželenega učinka zdravljenja, ki bolnika življenjsko ogroža, je ponovno potrebna takojšnja uvedba simptomatskega zdravljenja in tesno sodelovanje med zdravnikom na terenu, družinskim ali zdravnikom v urgentni ambulanti ter lečečim onkologom. Še zlasti to velja za hude neželene učinke novega, imunskega zdravljenja raka. Pomembno je, da z zdravljenjem urgentnih stanj ne ogrozimo nadaljnjega specifičnega zdravljenja, kadar to zdravljenje nudi bolniku možnosti zazdravitve ali celo ozdravitve rakave bolezni. Enako pomembno pa je tudi zavedanje, da urgentna stanja pri terminalnem rakavem bolniku niso več urgentna stanja. Takemu bolniku z blažilnimi ukrepi samo lajšamo težave. Za dobro obvladovanje urgentnih stanj v onkologiji, je potrebno ustrezno znanje onkologije in tesno sodelovanje vseh zdravnikov in zdravstvenih sodelavcev. Ne nazadnje pa sta tako za preprečevanje, kot za zdravljenje teh stanj izrednega pomena ozaveščen bolnik in njegova okolica

Ključne besede: rak, urgentna stanja, multidisciplinarna obravnava

ALI JE RAK URGENCA?

Rakava bolezen sama po sebi ni urgentno stanje. Kljub temu, da rak večinoma hitro raste, rakava bolezen ni urgentno stanje, ki bi zahtevalo takojšnjo zdravljenje. Izjema so visoko maligni limfomi, kot je npr. Burkittov limfom in posamezni biološko zelo agresivni solidni raki kot je npr. ALK-pozitiven rak pljuč. Sicer pa velja, da sta pri sumu na rakavo bolezen potrebna hitra diagnostika in uvedba zdravljenja v 3-4 tednih od postavitve diagnoze raka. Čas je potreben zato, da se določi ne samo patohistološki tip ampak tudi vse molekularne označevalce, za katere so na voljo tarčna zdravila in anatomske bolezni (TNM stadij) ter da se bolnika

predstavi na multidisciplinarnem konziliju, ki predlaga za posameznega bolnika najoptimalnejše prvo zdravljenje (1). Potreben je tudi čas, da se bolnik in njegovi bližnji soočijo z boleznijo in če je le mogoče pridobijo dodatno, drugo mnenje. Pravica rakavega bolnika do drugega mnenja, je tudi eno od priporočil Evropske unije. Natančno določen anatomske stadij bolezni, skupaj s patološkimi in molekularnimi značilnostmi raka ter premišljen izbor prvega zdravljenja raka, sta ključna dejavnika, ki določata uspešnost zdravljenja in preživetje pri vsakem posameznem bolniku. Obstajajo pa v onkologiji urgentna stanja, ki zahtevajo zelo hitro, urgentno ukrepanje.

URGENTNA STANJA V ONKOLOGIJI

Z izrazom urgentna stanja v onkologiji označujemo dogajanja, ki so povezana z rakom ali zdravljenjem raka in zahtevajo takojšnje ukrepanje (2, 3). Rak lahko s svojo rastjo ali pa z izločanjem substanc, ki so podobne hormonom ali drugim aktivnim snovem povzroči kar nekaj urgentnih stanj v različnih organskih sistemih (Tabela 1). Med najpogostejša urgentna stanja zaradi rasti rakave bolezni sodijo sindrom zgornje vene kave, perikardialni izliv s tamponado srca, plevralni izliv, obstrukcija dihalnih poti, obstrukcija črevesja, zapora sečil, krvavitve in tromboembolični zapleti. Sindrom vene kave, ki nastane zaradi pritiska tumorskih mas na veno kavo, predstavlja eno najpogostejših urgentnih stanj pri rakavih bolnikih in zahteva takojšnjo razpoznavo ter ukrepanje. Najpogosteje se razvije pri raku pljuč, zlasti drobnoceličnem in pri tumorskih masah v mediastinumu, ki so pogoste pri limfomih, timomih in germinalnih rakih. Krvavite in venska tromboza, sta pogost spremljevalec rakave bolezni in sta lahko posledica tako pritiska in lokalne rasti tumorskih mas, kot tudi ob rakavi bolezni motene hemostaze. Urgentno stanje, ki sicer življenjsko ne ogroža bolnika, spregledano pa lahko že v nekaj urah vodi v nepopravljive okvare hrbtenjače, s posledično trajno paralizo, je kompresija hrbtenjače. Kompresija hrbtenjače nastane zaradi neposredne rasti tumorja v spinalni kanal ali pa zaradi posedanja z zasevki zajetih vretenc. Življenje ogrožajoč pa je zvišan intrakranialni tlak, kot posledica rasti tumorja ali zasevkov v možganih, z edemom in utesnitvijo možganskih struktur v rigidnem prostoru lobanje. Zlasti pri napredovali rakavi bolezni, pride pogosto do metabolnih motenj, ki lahko predstavljajo tudi življenje ogrožajoče urgentno stanje. Najpogostejša metabolična motnja, ki pomeni urgentno stanje je hiperkalcemija, ki je lahko posledica ali lokalne rasti rakavih celic v kostnini ali pa izločanja paratiroidnemu hormonu podobnega peptida ali pa kombinacije obojega. Čeprav je blaga hiperkalcemija nenevarno in neurgentno stanje pa se spregledana lahko razvije v urgentno stanje z odpovedjo ledvic, komo in tudi smrtjo.

Tabela 1. Pogosta urgentna stanja kot posledica rasti rakave bolezni

Kardiovaskularna
• Sindrom vene kave
• Perikardialni izliv in tamponada srca
Respiratorna
• Obilen plevralni izliv
• Obstrukcija dihalnih poti

URGENTNA STANJA V ONKOLOGIJI

<ul style="list-style-type: none">• Krvavitev iz dihal
Gastrointestinalna
<ul style="list-style-type: none">• Zapora črevesa
<ul style="list-style-type: none">• Perforacija črevesa
<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinalna krvavitev
Urogenitalna
<ul style="list-style-type: none">• Zapora sečil
<ul style="list-style-type: none">• Hematurija
Centralni živčni sistem
<ul style="list-style-type: none">• Kompresija hrbtenjače
<ul style="list-style-type: none">• Povišan intrakranialni tlak
Hematološka
<ul style="list-style-type: none">• Venska tromboza in pljučna embolija
<ul style="list-style-type: none">• Diseminirana intravaskularna koagulacija
Metabolna
<ul style="list-style-type: none">• Hiperkalcemija
<ul style="list-style-type: none">• Sindrom neustreznega izločanja ADH
<ul style="list-style-type: none">• Hiperkaliemija

Drugi razlog urgentnih stanj v onkologiji pa so hudi neželeni učinki zdravljenja raka, ki življenjsko ogrožajo bolnika (Tabela 2). Specifično zdravljenje raka je diferentno zdravljenje, ki je pogosto povezano z neželenimi učinki. Neželeni učinki so lahko posledica kateregakoli zdravljenja raka, a najpogostejši so neželeni učinki sistemskega zdravljenja, zlasti kemoterapije. Večinoma gre za blage do zmerne neželene učinke, ki pa so občasno lahko življenje ogrožajoči in predstavljajo urgentno stanje. Bolnik s temi stanji pogosto poišče pomoč v urgentni ambulanti. Med hude življenje ogrožajoče neželene učinke, ki jih uvrščamo med urgentna stanja, sodita febrilna nevtropenija in sindrom hitrega razpada tumorskih celic. Oba se razvijeta predvsem po zdravljenju s kemoterapijo, zadnji pri zdravljenju hitro rastočih in na kemoterapijo zelo občutljivih rakov, kot so visoko maligni limfomi. O febrilni nevtropeniji govorimo kadar pride do febrilnega stanja pri rakavem bolniku, ki je v hudi nevtropeniji kot posledici zdravljenja s sistemsko terapijo ali obsevanjem. Zvišana telesna temperatura je pri takem bolniku znak vdora bakteriji v krvni sistem, to je septikemije. Febrilna nevtropenija je redka, razvije se pri okoli 10% zdravljenih s kemoterapijo. Odvisna je od uporabljene kemoterapevtske sheme, pogosteje se razvije pri bolnikih v slabem stanju zmogljivosti, starejših in bolnikih s spremljajočimi obolenji ter stanji in jo je mogoče s skrbnim načrtovanjem odmerka posameznih citostatikov in podpornim zdravljenjem v večji meri preprečiti ali vsaj

URGENTNA STANJA V ONKOLOGIJI

omiliti. Predhodno ali sočasno obsevalno zdravljenje ob kemoterapiji poveča tveganje febrilne nevtropenije. Pri febrilni nevtropeniji je bistveno hitro ukrepanje, kajti bolniku grozita septičen šok in posledična kardiovaskularna odpoved. Tudi ostali neželeni učinki protirakavega zdravljenja se lahko razvijejo do hude stopnje in predstavljajo urgentno stanje.

Tudi zdravljenje z najnovejšo sistemsko terapijo raka imunoterapijo, je lahko povezano z hudimi neželenimi učinki in urgentnimi stanji, ki so posledica z imunoterapijo pogojenih avtoimunih okvar in odpovedi kateregakoli od notranjih organov. Pri bolnikih, ki prejemajo imunoterapijo z zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva (angl. Checkpoint Inhibitors, CPI) lahko pride do miokarditisa, hipofizitisa, pneumonitisa ali kolitisa, ki so pri okoli 1% bolnikov zelo hudi in predstavljajo urgentno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje (4).

Tabela 2. Urgentna stanja kot posledica neželenih hudih učinkov protirakavega zdravljenja in njihov najpogostejši vzrok

Urgentno stanje	Najpogostejši vzrok
Kardiovaskularna	
• Miokarditis	Imunoterapija
• Motnje ritma	Tarčno zdravljenje, Imunoterapija
Respiratorna	
• Pnevmonitis	Imunoterapija, Tarčno zdravljenje
Gastrointestinalna	
• Huda driska	Tarčno zdravljenje, Imunoterapija
• Kolitis	Imunoterapija
• Hepatitis	Imunoterapija
Urogenitalna	
• Hemoragični cistitis	Kemoterapija
• Nefritis	Imunoterapija
Koža	
• Epidermalna nekroliza	Imunoterapija
Hematološka	
• Febrilna nevtropenija	Kemoterapija
• Krvavitev zaradi trombocitopenije	Kemoterapija
Metabolna	
• Sindrom hitrega razpada tumorja	Kemoterapija

URGENTNA STANJA V ONKOLOGIJI

Endokrina	
• Hipofizitis	Imunoterapija
• Hud diabetes	Imunoterapija

OBVLADOVANJE URGENTNIH STANJ V ONKOLOGIJI

V nasprotju z drugimi strokami lahko številna urgentna stanja v onkologiji predvidimo in jih s preventivnimi ukrepi in skrbnim spremljanjem bolnika celo preprečimo ali vsaj omilimo. To velja tako za urgentna stanja, ki so posledica rasti rakave bolezni, še bolj pa za urgentna stanja, ki so posledica neželenih učinkov specifičnega protirakavega zdravljenja (2, 3). Ustrezen nadzor bolnika s strani onkologa lahko, ob dobrem sodelovanju z družinskim zdravnikom ter ob sodelovanju ozaveščenega bolnika, prepreči razvoj marsikaterega urgentnega stanja v onkologiji.

V primeru že razvitega urgentnega stanja zaradi rakave bolezni same, je potrebno takoj uvesti simptomatsko zdravljenje. Za hitro in ustrezno urgentno ukrepanje je pomembno dobro poznavanje urgentnih stanj v onkologiji in algoritmov zdravljenja s strani vseh zdravnikov, ne samo onkologov. Pri tem so nam lahko v pomoč javno dostopne in sproti posodobljene smernice obvladovanja teh težav, pripravljene s strani mednarodnih strokovnih združenj, kot je ESMO (angl. European Society for Medical Oncology) (5). Nikakor pa ni dostop do teh smernic nadomestilo za ustrezno znanje onkologije kot obvladovanja urgentnih onkoloških stanj s strani zdravnikov specialistov ali ostalega zdravstvenega kadra. Še zlasti morajo biti sposobni ta stanja razpoznati in uvesti ustrezno takojšnje simptomatsko zdravljenje zdravniki, ki delujejo na terenu in v urgentnih ambulantah, kamor sodijo zdravniki splošne in družinske prakse, specialisti različnih strok interne medicine in še zlasti specialisti urgentne medicine (6). Takojšnje ustrezno ukrepanje je za bolnika življenjskega pomena. Ob tem pa je potrebno vedeti, da je za dobro in učinkovito dolgotrajno obvladovanje teh stanj nujno potrebno specifično protirakavo zdravljenje, kot sta obsevanje in sistemska terapija. Če ne uspemo ozdraviti ali vsaj zazdraviti rakave bolezni je učinkovitost simptomatskega zdravljenja urgentnih stanj v onkologiji slaba in kratkotrajna.

Za urgentna stanja, ki so posledica neželenih učinkov zdravljenja še toliko bolj velja, da jih lahko z ustreznim prilagajanjem odmerka zdravil ter skrbnim spremljanjem bolnika in podpornim zdravljenjem v veliki meri preprečimo ali vsaj omilimo (2, 3). Ponovno je zato potrebno poglobljeno poznavanje teh stanj in smernic za njihovo obvladovanje (5) ter tesno sodelovanje onkologa z zdravniki na terenu. Pomembna je tudi ozaveščenost bolnika in njegovo sodelovanje pri prepoznavanju teh stanj in izvajanju ukrepov za njihovo preprečevanje in lajšanje. Večina neželenih učinkov zdravljenja se pojavi nekaj dni po aplikaciji citostatikov ali bioloških intravenoznih zdravil, ko je bolnik v domači oskrbi. Tarčna zdravila, kot so male molekule pa bolnik prejema doma in do neželenih učinkov lahko pride kadarkoli tekom zdravljenja.

Bolniki pri katerih se ob imunoterapiji razvije huda, življenjsko ogrožajoča odpoved katerega od notranjih organov ali žlez z notranjim izločanjem, potrebujejo takojšnje simptomatsko zdravljenje, prekinitve zdravljenja z CPI ter uvedbo kortikosteroidov. Zdravnik v urgentni ambulanti mora poznati neželene učinke imunskega zdravljenja raka in algoritme ukrepanja (7,8). Zaradi pogosto težke diferencialne diagnoze med napredovanjem rakave bolezni in odpovedjo organa zaradi neželenega avtoimunega delovanja CPI je pri teh bolnikih še toliko

pomembnejše tesno sodelovanje med onkologi in ostalimi specialisti. Priporoča se, da se zdravnik na terenu ali v urgentni ambulanti pred uvedbo kortikosteroidov posvetuje z lečečim onkologom. Uvedba kortikosteroidov je velikokrat nujna in bolniku reši življenje, po drugi strani pa pomeni tveganje okužb in kompromitira nadaljnje zdravljenje z imunoterapijo. Zapleti in urgentna stanja pri rakavih bolnikih na imunoterapiji so tista, ki pogosto terjajo ne samo konzultacijo zdravnika na terenu ali v urgentni ambulanti z onkologom, ampak tudi od onkologa zahtevajo konzultacijo s številnimi specialisti drugih strok od endokrinologa, gastroenterologa, pulmologa, kardiologa in drugih.

Pomembno pa je vedeti, da urgentna stanja pri terminalnem rakavem bolniku niso več urgentna stanja. Takemu bolniku lajšamo težave samo s paliativnimi ukrepi za blaženje težav.

RAKAV BOLNIK V URGENTNI AMBULANTI

Tudi pri rakavem bolniku lahko pride do urgentnih stanj, ki nimajo neposredne povezave z rakavo boleznijo, kot so npr. poškodbe. Predpostavka, najprej bomo zdravili spremljajočo bolezen, potem pa bomo razmišljali o rakavi bolezni, je zgrešen pristop. Bolnik z rakavo boleznijo vedno potrebuje celosten pristop in zdravnik na terenu ali v urgentni ambulanti ne sme nikoli spregledati ali pozabiti, da ima pred sabo rakavega bolnika pri katerem nobena bolezen, pa naj gre za okužbo, možgansko krvavitev, miokardni infarkt ali preprost glavobol ni samo to. Sama rakave bolezen je lahko vzrok teh stanj, kar je treba potrditi oziroma izključiti. Zatem pa sledi težka odločitev kako urgentno bolezensko stanje najbolje oskrbeti pri individualnem rakavem bolniku in ali je zato potrebno prekiniti specifično protirakavo zdravljenje ali ne.

Pogosto se rakavi bolniki zatečejo v urgentno ambulanto zaradi stanj, ki niso urgentna vendar bolniku povzročajo hude subjektivne težave (9). Ponovno gre lahko za težave zaradi napredovale rakave bolezni, kot so bolečine ali pa težave zaradi neželenih učinkov protirakavega zdravljenja, kot sta slabost in bruhanje. Kljub nasvetom za obvladovanje teh težav na domu in dejstvu, da ta stanja najbolje obvlada lečeči onkolog, je včasih potrebno ukrepanje zdravnika v urgentni ambulanti in uvedba dodatnih ukrepov ali zdravil. Vedno pa velja bolnika poučiti naj čimprej ponovno poišče svojega lečečega onkologa in se z njih pogovori o boljšem obvladovanju teh težav. Ponovno je tudi v tem primeru potrebno ustrezno znanje onkologije in tesno sodelovanje z lečečim onkologom. Rakav bolnik je krhek bolnik, ki zahteva zelo preiščeno pa če tudi hitro ukrepanje.

ZAKLJUČEK

Rakava bolezen sama po sebi ni urgentno stanje. Obstajajo pa urgentna stanja v onkologiji, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje. Za hitro in ustrezno urgentno ukrepanje je pomembno dobro poznavanje urgentnih stanj v onkologiji in algoritmov zdravljenja s strani vseh zdravnikov, ne samo onkologov. Še zlasti morajo biti sposobni ta stanja razpoznati in uvesti ustrezno takojšnje simptomatsko zdravljenje zdravniki, ki delujejo na terenu in v urgentnih ambulantah. Urgentno stanje je potrebno vedno postaviti v kontekst obsega rakave bolezni, možnega zdravljenja in pričakovanega dometa tega zdravljenja kot tudi psihosocialnega stanja in želja bolnika ter bližnjih. Urgentna ambulanta praviloma ni mesto za oskrbo rakavega bolnika. Onkologi bolnike in svojce vnaprej opozorimo in jih poučimo o preprečevanju nujnih stanj in ustreznem ukrepanju, kadar do njih pride. Na voljo imajo kontaktno številko, da lahko tekom dneva poiščejo pomoč in nasvet s strani onkološkega tima. Poučeni so tudi, da morajo ob iskanju pomoči v urgentni ambulanti zdravniku vedno povedati, da imajo rakavo bolezen in mu

pokazati zadnji zapis onkologa. Vendar pa se mnogi rakavi bolniki tekom svoje bolezni nikoli ne uspejo soočiti z rakavo boleznijo in o njej odkrito govoriti. Zato je pomembno, da zdravnik v urgentni ambulanti vedno in natančno povpraša bolnika o morebitni rakavi bolezni in zdravljenju. Samo celostna oskrba, ki temelji na zavedanju, da gre za rakavega bolnika, namreč nudi bolniku dobro in ustrezno oskrbo v primeru urgentnih stanj.

LITERATURA

1. El Saghir NS, Keating NL, Carlson RW, Khoury KE, Fallowfield L. Tumor boards: optimizing the structure and improving efficiency of multidisciplinary management of patients with cancer worldwide. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:461-6.
2. Oblak I, Grašič Kuhar C. Urgentna stanja v onkologiji. In: Strojjan P, Hočevar M, ur. *Onkologija: Učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. p.369-385.
3. Rimmer A, Yahalom J. Oncological emergencies. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, ur. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 10. izdaja. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 1804–1831.
4. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728.
5. European Society of Medical Oncology. Clinical practice guidelines. <https://oncologypro.esmo.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care> (31 August 2019, date last accessed)
6. Caterino JM, Adler D, Durham DD, Yeung SJ, Bastani A, Bernstein SL, et al. Analysis of diagnoses, symptoms, medications and admissions among patients with cancer presenting to emergency departments. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(3): e190979.
7. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4):iv264-iv266.
8. Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ. Management of immune checkpoint inhibitor toxicities: A review and clinical guideline for emergency physicians. *J Emerg Med*. 2018; 55(4):489-502.
9. Pi J, Kang Y, Smith HM, Earl M, Norigian Z, McBride A. A review of Treatment of oncologic emergencies. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(4):626-38.

OBRAVNAVA BOLNIKA NA SISTEMSKI TERAPIJI RAKA PLJUČ V URGENTNI AMBULANTI

Katja Mohorčič, dr. med., spec. pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

V Sloveniji letno odkrijemo okrog 1500 novih bolnikov z rakom pljuč. Približno tretjina bolnikov v procesu zdravljenja prejme tudi sistemsko onkološko terapijo. Tekom zdravljenja s sistemsko terapijo bolnik lahko obiše urgentno ambulanto zaradi zelo različnih težav. Zdravniki moramo zato znati prepoznati in zdraviti različna onkološka urgentna stanja, katerih vzrok so lahko tako poslabšanje osnovne bolezni kot tudi neželeni učinki zdravljenja sistemske terapije ali druge vrste urgentnih stanj pri onkoloških bolnikih. Ločevanje med vsemi temi stanji je včasih zelo težko.

Ključne besede: rak pljuč, sistemska terapija, urgentna stanja

UVOD

Rak pljuč je eden najpogostejših rakov in je najpogostejši vzrok umrljivosti zaradi raka v svetu. V Sloveniji letno odkrijemo okrog 1500 novih bolnikov z rakom pljuč, od tega jih približno 500 prejme v procesu zdravljenja tudi sistemsko onkološko terapijo (ST). V primerjavi z drugimi bolniki s solidnimi raki bolniki z rakom pljuč obišejo urgenco pogosteje, njihove težave so običajno bolj zapletene in so zaradi njih večkrat sprejeti v bolnišnico kot bolniki z drugimi raki.

Bolniki, ki prejemajo ST zaradi raka pljuč, so si med seboj zelo različni. ST lahko prejemajo ob različnih stadijih bolezni, prav od stadija bolezni pa je najbolj odvisna prognoza bolezni. Pri omejeni bolezni bolniki prejemajo *dopolnilno sistemsko terapijo ob operaciji* (neoadjuvantno ali adjuvantno), pri lokoregionalni bolezni jo prejemajo sočasno z obsevanjem. Namen zdravljenja pri zgodnjih oblikah raka je ozdravitev bolnika. Pri metastatski obliki bolezni pa je namen zdravljenja s ST podaljšanje življenja bolnika. Zato je pred začetkom obravnave na urgenci naša naloga, da poizvemo, v katero od teh skupino bolnik spada. Pri potencialno ozdravljivi bolezni bodo naši ukrepi veliko bolj agresivni.

Poleg **stadija bolezni** je v nadaljnji obravnavi bolnika potrebno pridobiti še informacije, ki nam pomagajo ločiti morebitno poslabšanje osnovne rakave bolezni od možnih neželenih učinkov zdravljenja s ST ali drugih urgentnih stanj pri onkološkemu bolniku. Glavni podatki, ki jih moramo dobiti, so:

- zelo natančna **anamneza** poslabšanja stanja, zaradi katere je bolnik prišel na urgenco,
- **vrsta sistemske terapije**, ki jo bolnik prejema,
- **čas zdravljenja** s sistemsko terapijo,

- ali je bolnik morebiti do sedaj že imel kakšne **sopojave zdravljenja**,
- **spremljajoče bolezni** ter
- vsa **zdravila**, ki jih prejema

POSLABŠANJE BOLNIKOVEGA STANJA ZARADI OSNOVNE BOLEZNI

Bolniki z omejeno obliko pljučnega raka redkeje zaidejo v urgenco zaradi razsoja bolezni. Prvi progres je običajno asimptomatski in ga običajno odkrijemo ob rednem spremljanju bolnika s slikovnimi preiskavami. Izjemo predstavljajo bolniki z razsojem v centralni živčni sistem (CŽS), kjer nastopijo simptomi običajno zelo hitro.

Bolniki z razsejano boleznijo pa zaradi simptomov progressa bolezni pridejo na urgenco pogosteje. Pri bolniku se običajno okrepijo že dalj časa prisotni simptomi, zato so nam izvidi dosedanjih obravnav v veliko pomoč. Zelo so nam v pomoč tudi starejše slikovne preiskave, ki nam služijo za primerjavo.

Tekom obravnave na urgenci poskušamo razrešiti **reverzibilen vzrok poslabšanja in hkrati simptomatsko zdravimo moteče simptome bolezni**.

1. Kardiovaskularni in pljučni zapleti:

- Pri nabiranju **plevralnega izliva** napravimo razbremenilno plevralno punkcijo ali se odločimo za plevrodezo/plevrX kateter
- Pri hemodinamsko pomembnem **perikardnem izlivu** napravimo perikardiocentezo
- V primeru **hemoptiz/hemoptoe so naši ukrepi odvisni od količine izkašljane krvi**. Pri manjših hemoptizah ukrepamo lokalno (radioterapija, bronhoskopija-aplikacija adrenalina, mrzle FR, tamponada krvaveče žile z balonskim katetrom), pri hemoptoi (bolnik izkašlja > 500ml krvi v 24h ali je stopnja krvavitve > 100ml/h) pa je običajno potrebna embolizacija pljučne arterije.
- **Sindrom zgornje votle vene** se lahko pojavi zaradi kompresije vene ali tromboze. Rak pljuč (še posebej drobnocelični tip) je najpogostejši vzrok tega sindroma med vsemi raki. Terapija izbora je obsevanje oz. sistemska terapija pri kemosenzitivnih boleznih ali vstavev stenta v veno kavo pri radio in kemo nesenzitivnih boleznih. Ostala simptomatska terapija obsega kortikosteroide, diuretike, antikoagulate, anksiolitike, morfinske preparate.

2. Nevrološki zapleti:

- V primeru **simptomatskih možganskih metastaz** je čim prej potrebno uvesti terapijo s kortikosteroidi, glede na simptomatiko morda tudi antiepileptike. Po opravljeni radiološki diagnostiki je potrebna predstavitev bolnika na ustreznem konziliju zaradi nadaljnjih ukrepov.
- V primeru **kompresije hrbtenjače** je potrebno ukrepati čim prej, saj zgodnja dekompresija zmanjša možnost ireverzibilnih okvar – časovni okvir, v katerem je še mogoče računati na reverzibilnost procesa, je 48 ur. Terapija izbora so kortikosteroidi, obsevanje in včasih tudi kirurški poseg ter ob vsem tem ustrezna analgezija.

3. Bolečina:

- V primeru pojava ali ojačanja **bolečine** je potrebno poiskati vzrok in ukrepati vzročno, v kolikor se le da (npr. obsevanje kostnih zasevkov, vraščanja tumorja v prsno steno..) in pa obenem tudi simptomatsko s protibolečinskimi zdravili. Ob tem je zelo pomembna tudi ustrezna titracija analgetične terapije in velja zapomniti, da je večina pacientov morfinsko naivnih in jim s prevelikim odmerkom opioidnih analgetikov lahko naredimo več težave kot koristi.

Po obravnavi na urgenci bolnika s sumom na progres bolezni napotimo na predčasen pregled k lečečemu onkologu, ki se bo odločil glede nadaljnjega zdravljenja s sistemsko terapijo.

POSLABŠANJE BOLNIKOVEGA STANJA ZARADI NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVLJENJA S ST

V okviru zdravljenja s ST raka pljuč so trenutno na voljo kemoterapija, tarčna terapija in imunoterapija. Gre za tri zelo različno delujoče terapije in iz samega mehanizma delovanja zdravil lahko pojasnimo tudi neželene učinke, ki jih bolniki utrpijo. Zelo pomembno je, da se natančno pozanimamo, katero vrsto sistemske terapije bolnik prejema.

Najpogostejši neželeni učinki, ki zahtevajo urgentno obravnavo, so:

- pri bolnikih zdravljenih s **kemoterapijo**: febrilna nevtropenija, infuzijske reakcije, ekstrapazacija citostatika
- pri bolnikih zdravljenih s **tarčno terapijo**: spremembe na koži, driska, mukozitis/stomatitis
- pri bolnikih zdravljenih z **imunoterapijo**: sopojavi na koži (izpuščaj), v pljučih (pnevmonitis), v gastrointestinalnem traktu (driska, kolitis), v jetrih (hepatitis), v endokrinih žlezah (hipo-/hipertiroza, sladkorna bolezen, hipofizitis).

Obravnava zapletov je podrobneje opisani v prispevku Urške Janžič in Leje Knez v tem zborniku.

POSLABŠANJE BOLNIKOVEGA STANJA ZARADI DRUGIH URGENTNIH STANJ

1. Kardiovaskularni zapleti

- **Globoka venska tromboza in/ali pljučna embolija**: rizik za pojav pri bolnikih z rakom je 20%, taki bolniki imajo pravilom slabšo prognozo. Rutinsko se tromboprofilaksa ne uporablja, svetuje se le za hospitalizirane bolnike z rakom, ki so vezani na posteljo in pa za bolnike z rakom v posebnih situacijah, npr. pred in pooperativno. Terapija izbora zaenkrat je nizkomolekularni heparin.
- **Komplikacije vstavljenega centralnega venskega dostopa** kot so npr okužbe, tromboze
- **Ishemija miokarda** se lahko tudi v povezavi z nekaterimi kemoterapevtiki - taksani, 5-fluorouracil, ki povzroči nenadno konstrikcijo koronark ali npr. z bevacizumabom
- **Aritmije** se lahko se pojavijo v povezavi s kemoterapevtiki - paklitaxel in tudi tarčnimi zdravili kot npr. ALK inhibitorji - krizotinib (bradikardije)

2. Metabolni zapleti

- **Hiperkalcemija** - klinična slika je lahko zelo dramatična, tako s krči v trebuhu kot tudi s kognitivnim upadom. Pri bolniku z rakom pljuč je največkrat posledica osteolitičnih metastaz in paraneoplastičnega sindroma zaradi izločanja PTHrP (parathyroid hormon related protein). Ukrepamo tako, da povečamo izločanje kalcija (obilna hidracija in vzpostavitev diurez +/- furosemid), zmanjšamo resorbcijo kosti (bisfosfonati, denosumab, kalcitonin:.)
- **Sindrom neustreznega izločanja ADH- SIADH:** je pogost paraneoplastični pojav pri bolnikih z drobnocelčnim rakom pljuč. Bolniki so klinično euvolemični, brez edemov. Najbolj uspešno pozdravimo sindrom z učinkovitim zdravljenjem rakave bolezni. Sicer ukrepamo le v primeru simptomov (nevroloških)- omejimo vnos tekočine, povečamo vnos soli, apliciramo hipertonično NaCl.

3. Različne okužbe, septični šok: posebna pozornost je potrebna pri obravnavi nevtropeničnih bolnikov (zdravljenih s kemoterapijo).

Nenazadnje so bolniki z rakom pljuč praviloma starejši in imajo tudi druge komorbidnosti - predvsem kronične bolezni povezane s kajenjem (KOPB, ishemična bolezen srca..). Tekom zdravljenja s ST lahko pride tudi do poslabšanja **preeksistentnih kroničnih bolezni**.

ZAKLJUČEK

V zadnjem desetletju razvoj ST raka pljuč doživlja neverjetno hiter napredek. Nova zdravila, predvsem tarčna terapija in tudi imunoterapija, omogočajo bolnikom veliko daljše in tudi bolj kvalitetno preživetje in počasi, a vztrajno, spreminjajo to težko bolezen v kronično. Obenem zaradi različnega mehanizma delovanja in ozkega terapevtskega okna ta zdravila povzročajo zelo različne sopojave. Prav zato je možnost, da bo bolnik kdaj tekom zdravljenja potreboval urgentno oskrbo, toliko večja in je naša naloga, da bolnika dobro in pravilno oskrbimo, toliko bolj pomembna, a tudi težja.

LITERATURA:

1. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.
2. Gorospe-Sarasúa L, Arrieta P, Muñoz-Molina GM, Almeida-Aróstegui NA. Oncologic thoracic emergencies of patients with lung cancer. Rev Clin Esp. 2019 Jan -Feb;219(1):44-50.
3. Provencio Pulla, M et al. ESMO Handbook of oncological emergencies. 2nd edition. 2016. European society for medical oncology. <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Handbooks/Oncological-Emergencies>

NEŽELENI UČINKI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA PLJUČ, KI ZAHTEVAJO URGENTNO OBDELAVO

Urška Janžič, dr.med., spec. int. onko.

Asist. dr. Lea Knez, mag. farm.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Večina neželenih učinkov (NU) sistemske terapije raka je, v kolikor so prepoznani dovolj hitro in ustrezno zdravljeni, dobro obvladljiva. Onkološka zdravila so sicer zelo diferentna zdravila z ozkim terapevtskim oknom, veliko verjetnostjo interakcij z drugimi zdravili ali prehranskimi dopolnili in specifičnim načinom obvladovanja NU. Ustrezno obvladovanje NU sistemskega zdravljenja raka je ključno za zagotavljanje varnosti zdravljenja in omejevanju negativnega vpliva na bolnikovo kakovost življenja. Pri oceni, ali bolnikove težave predstavljajo neželeni učinek sistemske terapije raka in ali zahtevajo urgentno obdelavo, moramo izhajati iz pričakovanih neželenih učinkov tistega sistemskega zdravljenja raka, ki ga bolnik prejema. Kljub podobni težavi, npr. driski, se bodo naši ukrepi tako bistveno razlikovali pri različnih vrstah sistemskega zdravljenja raka.

V sistemskega zdravljenju raka pljuč trenutno uporabljamo kemoterapijo, tarčno terapijo in imunoterapijo. Gre za tri zelo različne principe zdravljenj in na podlagi samega mehanizma delovanja zdravil lahko pojasnimo večino NU. Zato v nadaljevanju opisujemo osnovni mehanizem delovanja teh terapij in ukrepanje ob tistih NU, zaradi katerih bolniki najpogosteje obiščejo urgentno službo.

Ključne besede: rak pljuč, sistemska terapija, neželeni učinki

KEMOTERAPIJA

Kemoterapevtsko zdravljenje je navadno direktno citotoksično na vse hitro deleče celice. Ker citostatiki niso specifični za rakave celice, najpogosteje povzročajo neželene učinke zaradi zaustavitve rasti še ostalih hitro delečih se celic v telesu.

Neželeni učinki kemoterapije, zaradi katerega pacienti najpogosteje potrebujejo urgentno obdelavo, so:

- Vročina, mrzlica, okužba oz. febrilna nevtropenija – zaradi zavore delovanja kostnega mozga je 7-14 dni po aplikaciji kemoterapije pomembno zmanjšano število levkocitov in nevtrofilcev v krvnem obtoku. Zato so bolniki na zdravljenju s kemoterapijo imunokomprimirani in bolj ogroženi za okužbo predvsem s strani lastne flore in oportunističnih bakterij. Pri bolniku, ki je prejel kemoterapijo in prezentira z vročino nad 38°C ali mrzlico, je urgentna obdelava nujna. Ti bolniki pogosto prejemajo tudi analgetike, ki znižujejo telesno temperaturo, kar je potrebno upoštevati pri vrednotenju

vročine. Potreben je odvzem krvi za kontrolo KKS, DKS, CRP – ob laboratorijskem dokazu nevtropenije s povišanimi vnetnimi parametri je potreben predpis antibiotične terapije, večinoma ambulantno, v kolikor pa je bolnik hemodinamsko nestabilen, pa hospitalno. Ni dokazov, da bi aplikacija rastnih dejavnikov za nevtrofilce v primeru že izražene nevtropenije skrajšala trajanje nevtropenije ali omogočila boljši izid zdravljenja.

- Slabost in bruhanje – sta posledica delovanja citostatikov tako na periferna tkiva v prebavilih kot tudi na centre v centralnem živčevju. Danes razpoložljivi antiemetiki, ki jih uporabljamo vedno že preventivno ob in običajno še nekaj dni po aplikaciji kemoterapije, so zelo učinkoviti. V kolikor pa do slabosti in bruhanja vseeno pride, je treba pacienta oceniti za znake dehidracije in nadomeščati tekočino, ob tem pa parenteralno aplicirati zdravila za preprečevanje slabosti (npr. glukokortikoidi)
- Poškodbe sluznic (mukozitis, stomatitis, driska) – zaradi citostatičnega delovanja na celice so lahko prizadeta tudi tkiva prebavnega trakta kjerkoli, od ustne votline do rektuma. Zelo pomembni so preventivni ukrepi, kot so ustrezna ustna higiena, spiranje ustne sluznice po vsakem obroku, najbolje z blago antiseptičnimi preparati brez vsebnosti alkohola (žajbljev čaj, raztopina Panthol ipd). Ob že razvitem mukozitisu je priporočljiva tudi uporaba lokalnega anestetika z dodatkom antibiotika, v primeru hudih bolečin pa tudi ustrezna analgetična terapija. V primeru driske je potrebno oceniti stopnjo prizadetosti in dehidracije ter, če potrebno, nadomeščati tekočine. Uvesti je potrebno ustrezno dietno prehrano, po izključitvi infekcijskih vzrokov, pa predpis antidiaroidov (loperamid).
- Infuzijske reakcije – lahko se pojavijo že med aplikacijo citostatikov ali do 12 ur po aplikaciji. Najpogostejše so pri zdravljenju s taksani (paklitaksel, docetaksel) in spojinami na osnovi platine (cisplatin, karboplatin). Znaki preobčutljivostne reakcije na citostatike se ne razlikujejo bistveno od preobčutljivostnih reakcij na druge snovi. Terapija je podobna kot pri drugih preobčutljivostnih reakcijah – glukokortikoidi, antihistaminiki in v primeru anafilaktičnega šoka tudi adrenalin in nadomeščanje tekočin.

TARČNA TERPIJA

Napredek pri tarčnem zdravljenju raka pljuč je v zadnjih letih ogromen, poleg že rutinsko dostopnih učinkovitih zdravilom, usmerjenih proti beljakovinom EGFR, ALK in ROS-1, se pridružujejo tudi terapije, usmerjene proti beljakovinom BRAF, MET, NTRK, RET, HER-2 idr. Tarčna terapija je, kot že ime pove, uperjena proti točno določeni tarči. To je navadno molekula ali receptor na površini ali v notranjosti rakave celice, ki omogoča le-tej prenašanje signala za nenadzorovano rast in proliferacijo. Ker tarčna terapija deluje neposredno na tarčo, značilno za rakavo celico, imajo tudi tarčna zdravila veliko manj neželenih učinkov kot kemoterapija. Seveda pa so te tarče, običajno v veliko manjši meri, prisotne tudi v nekaterih nerakavih celicah in s tem lahko razložimo večino neželenih učinkov tarčnih zdravil. Veliko teh neželenih učinkov lahko preprečimo ali omilimo, če bolnik redno izvaja predpisane preventivne ukrepe. To je pomembno, saj neželeni učinki lahko poslabšajo kakovost bolnikovega življenja in lahko zahtevajo prekinitve zdravljenja

Ker tarčna zdravila praviloma jemljemo vsak dan, lahko ob hudih neželenih učinkih, terapijo prekinemo za nekaj dni, kar ob uvedbi ostalih podpornih ukrepov običajno hitro privede do izboljšanja neželenega učinka. Tarčnega zdravljenja nikoli ne prekinjamo za več dni brez posveta z onkologom. Daljše prekinitve so nevarne, saj lahko pride do t.i. “flare-up” fenomena, ko prične rakavo obolenje nenadzorovano rasti in je potem neobčutljivo na tarčno terapijo.

Neželeni učinki se med različnimi tarčnimi zdravili razlikujejo. Tu podajamo najpogostejše neželene učinke, ki zahtevajo urgentno obdelavo:

- Driska – se pojavi kot posledica prizadetosti črevesne sluznice. V kolikor je odvajanje tekočega blata zelo pogosto (in ob odsotnosti znakov okužbe), se lahko s tarčno terapijo v tistem trenutku prekine in se v roku enega dneva kontaktira lečečega onkologa za nasvet glede nadaljevanja zdravljenja. Vedno je potrebno preveriti, ali bolnik upošteva priporočeno dieto, ustrezno nadomeščati tekočine ter predpisati loperamid. Ostala zdravila, ki jih uporabljamo ob driski (aktivno oglje) in probiotiki niso učinkoviti pri preprečevanju in lajšanju driske in jih zato ne priporočamo.
- Spremembe na koži in nohtih – za EGFR inhibitorje je zelo značilen makulopapulozni izpuščaj, zaradi preprečevanja katerega morajo bolniki kožo redno negovati s preparati na bazi uree in olivnega olja, ob poslabšanjih tudi z mazili z dodatkom steroidov in/ali antibiotika. Občasno pa vseeno pride do superinfekcije izpuščajev, ob čemer se spremembe vnamejo in gnojno izcejajo. V tem primeru je priporočljivo za nekaj dni prekiniti s tarčno terapijo po predhodnem nasvetu internista onkologa; kožo pa sočasno zdraviti s kremo z dodatkom antibiotika in kortikosteroida. Včasih je potreben tudi sistemski antibiotik doksiciklin.
- Mukozitis/stomatitis – podobno kot pri kemoterapiji lahko pride do vnetja ustne sluznice s pojavom ran ali aft. Zelo pomembna je preventiva, če pa je vnetje vseeno prisotno, pa je pomembno pogosto izpiranje ustne sluznice, mazanje sprememb s kremo z dodatkom lokalnega anestetika in antibiotika ter ustrezna analgezija in prehrana.

IMUNOTERAPIJA

Onkologija se je že od nekdaj spogledoval tudi z imunoterapijo oz. terapijo, ki bi uspešno aktivirala imunski sistem z namenom uničevanja rakavih celic. Odkritje nadzornih točk, ki v normalnih okoliščinah preprečujejo pretiran imunski odziv lastnih limfocitov T in v normalnih okoliščinah ustavijo nastanek avtoimunskih bolezni, t.i. receptor na limfocitih CTLA-4 (*angl. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) in PD-1 (*angl. programmed death-1*) ter njegovega liganda na tumorski celici PDL-1 (*angl. programmed death ligand-1*) sta v letu 2018 zaslužnima znanstvenikoma prinesla celo Nobelovo nagrado. Tumorska celica je sposobna zavore delovanja limfocitov T, ki je ne prepoznajo in uničijo, kar povzroči nenadzorovano rast in širjenje rakavih celic. Protitelesa, – t. i. zaviralci imunskih nadzornih točk (*angl. immune checkpoint inhibitors*) – pa delujejo na nivoju zavore inhibitornih signalov in tako sprostijo zavoro imunskega sistema, uperjenega proti raku.

Pričakovano ima zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk večinoma neželene učinke, ki posnemajo avtoimunska dogajanja in so najverjetneje povezana s pretirano aktiviranimi limfociti. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadarkoli – od nekaj dni do nekaj mesecev po pričetku zdravljenja, opisani pa so celo primeri, ko je do njih prišlo celo nekaj mesecev po zaključku imunoterapije. Prav tako ni jasnega predilekcijskega mesta, prizadeto je lahko katerokoli tkivo kjerkoli v telesu. Najpogosteje se imunsko pogojeni neželeni učinki pojavijo:

- Na koži (izpuščaj)
- V pljučih (pnevmonitis)
- V gastrointestinalnem traktu (driska, kolitis)
- V jetrih (hepatitis)
- V endokrinih žlezah (hipo-/hipertiroza, sladkorna bolezen, hipofizitis).

Pomembno je razumeti, da pacienti ob zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk niso imunokompromitirani, ampak je njihov imunski sistem celo nekoliko pretirano aktiven. Če se imunsko pogojeni neželeni učinki pojavijo, je seveda pomembna predvsem hitra prepoznava NU in ukrepanje. Postavitev diagnoze je pogosto zahtevna in zato terja aktivno sodelovanje onkologa s specialisti drugih strok. Če je le mogoče, je potrebno odvzeti tudi vzorec prizadetega tkiva za patohistološko preiskavo in potrditi imunsko pogojen neželen učinek. V blažjih oblikah NU imunoterapije zdravimo s simptomatsko podporno terapijo, v hujših primerih pa z visokimi odmerki glukokortikoidov (GKK) in dodatnimi imunosupresivi, če GKK niso učinkoviti. Za predpis imunosupresivne terapije je nujen posvet z onkologom, saj poleg že znanih neželenih učinkov GKK ti tudi negativno vplivajo na učinkovitost imunoterapije in, kot že zapisano, pri nekaterih NU imunoterapije niso potrebni.

ZAKLJUČEK

Večina NU sistemskega zdravljenja raka izhaja iz mehanizma delovanja zdravila. Zato je prvi predpogoj za ustrezno obravnavo bolnika s sumom na neželene učinke sistemskega zdravljenja raka, poznavanje principov uporabljenega zdravljenja. V kolikor ima zdravnik, ki obravnava pacienta v urgentni ambulanti, dvome ali vprašanja, je najboljši začetek reševanja težav zagotovo posvet z onkologom. Zapleti so namreč veliko uspešneje rešeni, če se k reševanju pristopi na ustrezen vzročni način in ne po sistemu "en pristop za vse rakave bolnike". Dnevi, ko so vsi pacienti z rakom prejeli zgolj kemoterapijo, so nedvomno mimo in s širitvijo panela sistemske terapije se srečujemo tudi z vedno širšo množico neželenih učinkov, ki od nas zahtevajo individualiziran pristop.

LITERATURA

1. Arko, D., & Strojjan, P. (2018). *Onkologija : učbenik za študente medicine*. (M. Hočevar, Ur.). Ljubljana: Onkološki inštitut. <http://doi.org/10.25670/oi2018-001m>
2. F. Roila, A. Molassiotis, J. Herrstedt, M. Aapro, R. J. Gralla, E. Bruera, et al. On behalf of the participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. MASCC and ESMO Consensus Guidelines for the Prevention of Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5):v119-v133, 2016.
3. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
4. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v139-51. doi: 10.1093/annonc/mdv202. Epub 2015 Jul 4.
5. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, Schuler U, Snegovoy A, Jordan K, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv126-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdy145.
6. Provencio Pulla, M et al. ESMO Handbook of oncological emergencies. 2nd edition. 2016. European society for medical oncology. <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Handbooks/Oncological-Emergencies>
7. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266.

INTERVENTNI POSEGI PRI REŠEVANJU HITRO NASTALE DISPNEJE

Doc. dr. Aleš Rozman, dr.med., spec. pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Interventni posegi v pulmologiji so pogosto najučinkovitejša metoda olajšanja bolnikovih simptomov, predvsem pri dispneji, ki se pojavi zaradi mehanskega razloga. Večji ali celo tenzijski pnevmotoraks in plevralni izliv obvladujemo s pomočjo plevralnih drenažnih tehnik. Posege v centralnih dihalih zaradi tujka, večje krvavitve ali stenoze opravljamo s pomočjo rigidne bronhoskopije v splošni anesteziji z izurjeno ekipo, saj so takšni posegi zaradi slabega splošnega stanja bolnika vedno tvegani. Na ta način imamo boljši nadzor nad dihalnimi potmi pri izvajanju terapevtskih ukrepov in pri obvladovanju morebitnih zapletov.

Ključne besede: centralna zapora dihal, rigidna bronhoskopija

UVOD

Hitro nastala dispneja je simptom številnih bolezni, poškodb ali stanj v medicini. Diferencialna diagnoza je izredno obsežna, osnovni razlogi pa so:

- Akutna zapora dihalnih poti (tujek, angioedem, poškodba, anafilaksa itd.)
- Bolezni in poškodbe pljuč (pljučna embolija, poslabšanje KOPB ali astme, pnevmotoraks, pljučni infekt, krvavitev v pljuča zaradi poškodbe ali bolezni itd.)
- Kardiovaskularni vzroki (AKS, dekompenzacija, pljučni edem, tamponada, aritmija itd.)
- Živčno – mišične bolezni
- Metabolni vzroki in zastrupitve (diabetična ketoacidoza, ekstremna debelost, različni strupi, zdravja itd.)
- Anemija
- Plevralni izliv
- Pljučni rak

Med vzroki, ki jih bomo obravnavali v tem pregledu so predvsem tisti, ki so posledica mehanske motnje, ki jo lahko obvladujemo z enim od interventnih posegov, zraven pa po podan kratek opis in namen posega. Ob tem je treba poudariti, da dihalno stisko poleg akutnega razloga pogosto povzroči tudi nenadno poslabšanje počasi potekajočega bolezenskega procesa npr.: tumorska stenoza dihalnih poti, ki jo akutno poslabša krvavitev, infekt ali gost sekret, ki se ujame v poteku stenoze.

PNEVMOTORAKS

Primarni spontani pnevmotoraks (PSP) nastane iz ne povsem jasnega razloga pri mlajših odraslih, ki imajo sicer zdrava pljuča. Dejavniki tveganja so kajenje, družinska obremenjenost in Marfanov sindrom. PSP je običajno delen in ni nevaren, zato bolnike pogosto zgolj opazujemo ali opravimo eksuflacijo. V primeru simptomov ali večjega pnevmotoraksa se odločimo za drenažo, vendar s tankim drenom, ki ga povežemo s Heimlichovo valvulo. V primeru ponavljanja je najbolj učinkovit poseg plevrodeza, ki jo pri rizičnih poklicih (piloti, potapljači) lahko opravimo že po prvem PSP.

Sekundarni spontani pnevmotoraks (SSP) je povezan z nekaterimi pljučnimi boleznimi (emfizem, cistična fibroza, pnevmocistična pljučnica itd.). Tu je zaradi predhodno prizadete pljučne funkcije klinična slika pogosteje težja, tako da se hitreje odločamo za drenažo in plevrodezo. Še vedno imajo prednost tanjši drenaži. Praviloma pred vstavitvijo drena SSP potrdimo z rentgensko sliko, izjemoma z ultrazvokom, če je bolnik prizadet in je pljuča potrebno razpeti takoj, oziroma gre celo za tenzijski pnevmotoraks.

PLEVRALNI IZLIV

Klinična slika plevralnega izliva je pogosto dokaj tipična, ena od značilnosti pa je tudi naraščajoča dispneja, ki se lahko akutno poslabša v primeru masivnega izliva, ko tekočina pritisne na mediastinum in ga pomakne proti zdravi strani. Glavna cilja plevralnega posega sta v prvem koraku olajšanje bolnikovih simptomov in postavitve diagnoze. V nujnih primerih odstranimo dobršen del izliva in pošljemo vzorec v laboratorij. V primeru empiema vstavimo torakalno drenažo, da odstranimo okuženo tekočino iz prsnega koša v celoti. Če diagnoza ni jasna se izogibamo drenaži, saj ta pogosto pripomore k zlepljenju visceralne in parietalne plevre, kar v nadaljevanju bistveno oteži diagnostičen postopek. Torakoskopski vstop v plevralni prostor je otežen, tako da ne moremo odvzeti kvalitetnega vzorca v primeru karcinoma ali mezotelioma oziroma tuberkuloze.

TUJEK

Glede na velikost in naravo tujka so simptomi aspiracije tujka raznoliki. Zadušitev s tujkom se najpogosteje zgodi zaradi tujka, ki običajno nad oziroma med glasilkama, tako da ima velik pomen pri prvi pomoči natančen pregled ust in žrela pri bolniku, ki mu grozi asfiksija (Magilova prijemalka, s prsti). Namen Heimlichovega manevra je, da izvrže v področju glasilk zagozden tujek. Traheja ima namreč večji lumen, kot je odprtina med glasilkama, tako da tujek, ki se nahaja nižje od glasilk običajno ne grozi s takojšnjo zadužitvijo, saj je del lumna traheje prehodna. Aspiraciji tujka v spodnja dihalna sledi faza akutnega kašlja in distresa, ki pa se počasi umiri. Distalno od tujka se v naslednjih dneh pogosto razvije pljučnica, ob dolgotrajnejši zapori bronha pa pride do nastanka bronhiektazij in destrukcije pljučnega parenhima.

Cilj interventnega posega je odstranitev tujka in olajšanje bolnikovega distresa ter preprečitev poznih zapletov. Najbolj priporočen poseg za odstranjevanje tujka je rigidna bronhoskopija, ki omogoča boljšo dostopnost ter varnejšo odstranitev predvsem ostrih tujkov. Pri tem je mogoče uporabiti različna orodja od različnih upogljivih ali rigidnih bronhoskopskih klešic, prek raznih zank in kriosonde, če tujek vsebuje zadosten delež vode.

KRVAVITEV V PLJUČIH

Krvavitev iz spodnjih dihal je pogosto manjša po obsegu in se kaže kot krvavo obarvan izmeček ali kot koaguli krvi. V redkih primerih je krvavitev masivna in grozi z zadušitvijo, saj je dovolj, da napolni centralna dihala in koagulira (približno 200 – 300 ml), kar je še daleč od volumna, ki bi povzročil izkrvavitev. Večja krvavitev je pogosto iatrogena in nastopi med biopsijo ali ob odstranjevanju tumorja iz centralnih dihal.

V zadnjih letih veliko ljudi prejema terapijo, ki upočasni spontano koagulacijo krvi (antitrombotiki, antikoagulantni). V tem primeru že manjše, a vztrajno, mezenje krvi privede do počasne formacije večjega koagula, ki lahko obliterira pomemben del dihalnih poti.

Cilj posega pri manjši a vztrajni krvavitvi (metastaza, tumor v dihalnih poteh) je zaustaviti krvavitve, kar je običajno možno bronhoskopsko, z uporabo elektrokavterja ali argon-plazma koagulatorja. Ob masivni krvavitvi te metode praviloma niso učinkovite in je mesto krvavitve potrebno začasno tamponirati ali izolirati od drugega pljučnega krila s selektivno intubacijo. Glede na izvor krvavitve nato izvedemo embolizacijo ustrezne bronhialne arterije, če pa je izvor krvavitve večja žila v pljučnem obtoku pa je potreben kirurški poseg.

Če strdek v centralnih dihalnih poteh nastaja počasi ali če je od krvavitve minilo več ur, je navadno dovolj čvrst, da ga je mogoče izvleči s pomočjo bronhoskopa, vendar je tu potrebna skrajna previdnost, da krvavitve ne izzovemo znova. Sveže koagulirana kri pa te čvrstosti nima, zato je hitro odstranjevanje svežega koagula pri bolniku v respiratornem distresu skrajno težavno in zamudno.

Obsežni krvavitvi v dihala z zamikom nekaj dni pogosto sledi pljučnica tega predela.

BENIGNA STENOZA VEČJIH DIHALNIH POTI

Benigne stenoze se praviloma razvijajo relativno počasi, s počasi napredujočimi simptomi, bolnike pa sprva pogosto pomotoma zdravimo kot astmo. Bolniki praviloma nimajo sistemskih znakov bolezni, ki so značilni za maligne stenoze. Ko stenoza doseže neko kritično točko, lahko pride do hitrega poslabšanja npr. ob nastopu pljučnice, spremembi konzistence izmečka ali ob naporu, ko je stenoza omejujoč dejavnik pri povečevanju ventilacije.

Postintubacijske stenoze so na srečo redke, delimo pa jih na enostavne in kompleksne. Zdravljenje kompleksnih stenoz (raztezajo se prek večjih hrustančnih obročkov) je v domeni kirurgov, če je to mogoče, endoskopsko pa jih včasih skušamo dilatirati z visokotlačnim dilatacijskim balonom in stabilizirati z vstavitvijo endobronhialne opornice (stenta). Enostavno postintubacijsko stenozo učinkovito razrešimo s pomočjo bronhoskopa in elektrokavterskega noža.

Poseben izziv so benigni tumorji v centralnih dihalih. Strukturno so čvrsti, saj vsebujejo velik delež normalno formiranega vezivnega tkiva. Odstranjevanje je bistveno težje, kot pri strukturno krhkih malignih tumorjih.

MALIGNA STENOZA VEČJIH DIHALNIH POTI

Najpogostejši vzrok stenoze večjih dihalnih poti so maligni tumorji pljuč. Sapnik in glavna bronha skušamo obdržati odprta, da bolnikom olajšamo simptome. Tako imenovano rekanalizacijo izjemoma opravimo tudi na nivoju lobarnih bronhov, če bolnik ni operabilen v izogib postobstruktivski pljučnici in v prid boljšim možnostim pri sistemskem zdravljenju.

Rekanalizacija bronha je smiselna, če je stenoza relativno kratka in segmentna, če ji sledi odprta dihalna pot in če je žilje, ki perfundira omenjen del pljuč funkcionalno (ni trombotično ali preraslo s tumorjem). Če je le možno, poseg načrtujemo elektivno, ko bolnik še ni v distresu. V primeru, da tumor v dihalno pot raste eksofitično, ga odstranjujemo s pomočjo rigidne bronhoskopije s kombinacijo vročih (elektrokavter, argon-plazma koagulator, laser) in hladnih metod (kriosonda). Rigidna bronhoskopija je pomembna, ker omogoča boljši nadzor nad dihalnimi potmi v primeru hujše krvavitve in pri odstranjevanju večjih kosov tumorja. Če tumor ne raste v lumen, pač pa s pritiskom na steno dihalne poti stiska dihalno pot, uporabimo balonsko dilatacijo, nato pa vstavimo endobronhialno opornico (stent). Stent uporabimo, če drugih možnosti nimamo, saj predstavlja tujek v dihalih in ga spremljajo sekundarni zapleti (rast granulacijskega tkiva, slabše izkašljevanje, izpad ali migracija stenta, itd.). V primeru, da je terapija proti tumorju, ki sledi posegu, učinkovita, lahko stent kasneje tudi odstranimo.

ZAKLJUČEK

Pri reševanju hitro nastale dispneje, katere posledica je mehanski razlog, imamo v interventni pulmologiji dober nabor učinkovitih metod, namenjenih tako lajšanju bolnikovega stanja, premostitvi do definitivnega posega, kot tudi z namenom ozdravitve bolnika. Zaradi slabega funkcionalnega stanja bolnika, ki je pogost spremljevalec, so takšni posegi vedno tvegani, zato se jih lotevamo skrbno, z ustrezno izkušeno ekipo in primerno opremo. Zlati standard je pogosto rigidna bronhoskopija v splošni anesteziji, ki nam omogoča dober nadzor nad dihalnimi potmi in učinkovito ukrepanje v primeru večjega zapleta.

LITERATURA

1. Schnell J, Beer M, Eggeling S, Gesierich W, Gottlieb J, Herth FJF, Hofmann HS, Jany B, Kreuter M, Ley-Zaporozhan J, Scheubel R, Walles T, Wiesemann S, Worth H, Stoelben E. Management of Spontaneous Pneumothorax and Post-Interventional Pneumothorax: German S3 Guideline. *Respiration*. 2019;97:370-402.
2. Shen KR, Bribiesco A, Crabtree T, Denlinger C, Eby J, Eiken P, Jones DR, Keshavjee S, Maldonado F, Paul S, Kozower B. American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153:e129-e146
3. Iler-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, Iyer NP, Lee YCG, Lewis SZ, Maskell NA, Rahman NM, Sterman DH, Wahidi MM, Balekian AA. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:839-849.
4. Davidson K, Shojaee S. Managing Massive Hemoptysis. *Chest*. 2019 Jul 30. pii: S0012-3692(19)31386-8. doi: 10.1016/j.chest.2019.07.012. [Epub ahead of print
5. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, Doblare G, Ortiz-Comino R, Hogarth DK. Central Airway Obstruction: Benign Strictures, Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction. *Chest*. 2016;150:426-41.
6. Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, Rouviere D, Didier A, Hermant C. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2015;24:378-91.
7. Sehgal IS, Dhooria S, Ram B, Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Foreign Body Inhalation in the Adult Population: Experience of 25,998 Bronchoscopies and Systematic Review of the Literature. *Respir Care*. 2015;60:1438-48.

HEMOPTOE – INTERVENTNA PULMOLOGIJA IN INTERVENTNA RADIOLOGIJA

Doc.dr. Mateja Marc Malovrh, dr.med. spec. pnevmologije

Mag. Igor Požek, dr.med., spec. radiologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK:

Hemoptoe predstavlja urgentno stanje, ki zahteva pravilen in hiter multidisciplinaren pristop. Začetna obravnava - stabilizacija bolnika, mora potekati na oddelku za intenzivno zdravljenje. Vključuje ob-posteljno bronhoskopijo z različnimi terapevtskimi pristopi, ki pomagajo pri zaustavljanju krvavitve ali izolaciji krvavečega mesta in s tem vzdržujejo proste dihalne poti ostalih delov pljuč. Po stabilizaciji bolnika, včasih pa že sočasno z začetnimi terapevtskimi ukrepi, je potrebno izvesti diagnostični postopek, ki nam bo pomagal odkriti in odpraviti vzrok krvavitve. Vzpostavljen mora biti hiter dostop do interventnega pulmologa (pomoč pri stabilizaciji dihalnih poti in diagnostiki), takojšnji dostop do CT, hitra povezava z interventnim radiologom (za bronhialno arterijsko embolizacijo) in torakalnim kirurgom (za morebiten kirurški poseg). Uspešnost izhoda povečuje uporaba standardiziranih algoritmov, ki jih je zaradi redkega pojava hemoptoe v praksi priporočljivo redno vaditi na simulacijah.

Ključne besede: masivna krvavitev, bronhoskopija, bronhialna arterijska embolizacija

UVOD

Izraz hemoptoe pomeni obsežno količino izkašljane krvi. Meja količine krvi, ki določa hemoptoe, ni splošno sprejeta in se v literaturi giblje med 100 in 1000ml v 24 urah, oziroma 100ml v 1 uri. Bolj sprejet je izraz »življenje ogrožujoče hemoptize«, ki se nanaša na hemoptize, ki povzročijo zaporo dihalnih poti, pomembne motnje v izmenjavi plinov ali hemodinamsko nestabilnost bolnika. Najpogostejši vzroki masivnih hemoptiz so bronhiektazije, tuberkuloza, micetom in pljučni rak. Iatrogene hemoptize po invazivnih posegih so pri ustrezno pripravljenih bolnikih le redko masivne. Življenje ogrožujoče hemoptize se pojavljajo redko, zahtevajo pa hitro, pravilno in koordinirano ukrepanje visoko usposobljene multidisciplinarne ekipe. Smrtnost se je v zadnjih 50 letih z razvojem fiberoptične tehnologije, bronhialne arterijske embolizacije (BAE) in zgodnjega kirurškega zdravljenja zmanjšala iz >75% na 13-17.8%.

ZAČETNA OBRAVNAVA – STABILIZACIJA BOLNIKA

Bolnika z življenje ogrožajočimi hemoptizami je potrebno takoj sprejeti v enoto intenzivne terapije. Bolnik običajno ni ogrožen zaradi izgube krvi, veliko večino ogroža zadušitev, oz.

dihalna odpoved (volumen dihalnih poti 150ml). Hitro dostopna mora biti oprema za lokalno zdravljenje - set za intubacijo s tubusom >8.5mm, upogljivi bronhoskop z velikim delovnim kanalom, pripomočki za zaporo bronha, ledeno mrzla fiziološka raztopina. Sistemsko zdravljenje vključuje intravenozno volumsko podporo, antifibrinolitik (traneksemska kislina), nadomeščanje krvnih pripravkov glede na koagulacijske parametre in ustrezno vzročno zdravljenje glede na vzrok krvavitve.

Stabilizacijo dihalnih poti pri aktivni krvavitvi dosežemo z izolacijo krvavečega mesta ter odstranitvijo krvi in morebitnih koagulov iz dihalnih poti. Če je znana krvaveča stran, je prvi ukrep namestitve bolnika v položaj s krvavečo stranjo navzdol, kar otežuje vdor krvi v kontralateralno stran. Pri masivnih krvavitvah je nujna intubacija s tubusom širine vsaj 8.5mm, ki omogoča nadaljnje endobronhialne manevre z upogljivim bronhoskopom. Krvavečo stran lahko izoliramo z vstavitvijo tubusa v glavni bronh nekrvaveče strani, z intubacijo z dvolumenskim tubusom (manj ugodno zaradi ožjih lumnov), z vstavitvijo bronhialnih zapor (napihljivi balon). Pri prepoznavanju lokacije, iz katere bolnik krvavi, sta se kot enako uspešni izkazali bronhoskopija in CT (prbl.70%), rentgenska slika ima pri tem zelo omejeno uspešnost (46%).

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

Po stabilizaciji bolnika, včasih pa že sočasno z začetnimi terapevtskimi ukrepi, je potrebno izvesti diagnostični postopek, ki nam bo pomagal odkriti in odpraviti vzrok krvavitve. Med posameznimi preiskavami ima največjo diagnostično vrednost CT, ki je v obravnavi bolnikov s hemoptizami nepogrešljiva preiskava, diagnostični izplen se dodatno poveča ob uporabi kombinacije CT in bronhoskopije.

V večini primerov, ko krvavitve ne obvladamo s konzervativnimi ukrepi ali zaradi odkrite patologije pričakujemo ponovitve, je po stabilizaciji bolnika potrebno dodatno zdravljenje, najpogosteje BAE, v posameznih primerih bronhoskopsko ali kirurško. Bolnika je potrebno pravočasno predstaviti interventnemu radiologu in torakalnemu kirurgu in ga ustrezno pripravljene za nadaljnje zdravljenje premestiti v ustrezno enoto.

VLOGA BRONHOSKOPIJE V DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU

Prednost bronhoskopije z upogljivim bronhoskopom je, da se jo lahko izvaja ob bolnikovi postelji na intenzivnem oddelku. Pri obravnavi nestabilnih bolnikov z življenje ogrožajočimi hemoptizami je bronhoskopija ena prvih diagnostičnih in terapevtskih metod, saj omogoča razkritje mesta krvavitve, izolacijo krvavečega segmenta, režnja ali pljučnega krila (z usmerjanjem selektivne intubacije, zagozditvijo inštrumenta v krvaveči segment ali vstavitvijo bronhialne zapore – napihljivega balona, ki ga odstranimo po zaustavitvi krvavitve z drugimi ukrepi ali po 24-48 urah), odstranjevanje krvi in koagulov iz dihalnih poti ter pri do 46% bolnikov odkrije vzrok krvavitve. Bronhoskopija omogoča tudi izvajanje ukrepov, ki lahko krvavitev ustavijo. Vbrizgavanje raztopin na krvaveče mesto ali v krvaveči segment (ledeno mrzla fiziološka raztopina ali adrenalin, ki mora biti močno razredčen – vprašljiva učinkovitost pri perifernih krvavitvah, možnost stranskih učinkov!) lahko pripomore k hitrejši zaustavitvi krvavitve s povzročeno lokalno vazokonstrikcijo. Poročali so o uspehih z lokalnim zdravljenjem z rekombinantnim aktiviranim faktorjem VII, ni pa še dovolj dokazov za njegovo uvrstitev v priporočila. V primerih, ko je vzrok krvavitve v centralnih dihalnih poteh (najpogosteje tumor), je metoda izbora zdravljenja krvavitve bronhoskopsko termo-ablacijsko zdravljenje (elektrokavter, argon plazma, YAG laser).

Bronhoskopija s togim bronhoskopom ima v primerjavi z upogljivim prednost, saj nudi možnost sočasnega umetnega predihavanja, večji delovni kanal pa omogoča hitrejšo, lažje in bolj varno rokovanje. Slabost je, da zahteva dodatno opremo, prisotnost anestezista in posebej izurjeno interventno ekipo, česar pogosto nimamo na razpolago.

VLOGA RADIOLOGIJE V DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU

Rentgenogram prsnih organov ima pomembno mesto v začetni obravnavi bolnikov z masivnimi hemoptizami, saj je preiskava hitra, ob postelji in lahko odkrije mesto (stran) krvavitve in s tem usmerja nadaljnje ukrepe (bočna lega pacienta s prizadeto stranjo spodaj), vendar je njegova senzitivnost pri tem omejena (približno 46% v skupini 80 pacientov z masivnimi hemoptizami), vzrok krvavitve pa odkrije le v približno 35 %, neredko je slika normalna (do 1/4 pacientov s hemoptizami zaradi pljučnega raka).

Računalniška tomografija (CT) je bolj natančna kot rentgenogram in podobno natančna kot bronhoskopija pri odkrivanju mesta krvavitve, ki ga odkrije v 63-100% in veliko bolj natančna kot bronhoskopija pri odkrivanju vzroka hemoptiz (77% vs 48%). Pogosto odkrije tudi endobronhialne spremembe, ki so včasih zaradi krvavitve v bronhih prikrite.

CT angiografija (CTA) prsnega koša omogoča natančen prikaz žil v prsnem košu. Celo bolj natančno od klasične digitalne subtrakcijske angiografije (DSA) prikaže bronhialne in ne-bronhialne (tudi ekstratorakalne) sistemske arterije ter omogoča sočasen prikaz pljučnih arterij. Prikaz morebitnih kolateralnih sistemskih arterij (ki jih klasična DSA lahko zgreši) je pomemben pred načrtovanjem endovaskularnega zdravljenja hemoptiz, saj skrajša čas terapevtske embolizacije, poveča uspeh embolizacije, zmanjša ponovitve ter potrebo po kirurškem zdravljenju.

Embolizacija bronhialnih arterij (BAE). Bronhialne arterije so glavni izvor hemoptiz (približno 90%). V približno 5% so hemoptize posledica krvavitve iz aorte ali ne-bronhialnih sistemskih arterij (interkostalne, subklavije, frenične arterije), v 5% so vzrok pljučne arterije.

Po stabilizaciji dihalnih poti in začetni hemostazi večina bolnikov z masivnimi hemoptizami potrebuje definitivno zdravljenje v obliki perkutane BAE. Ta je bila prvič preizkušena l. 1972 in je danes široko sprejeta kot minimalno invazivna in zelo uspešna metoda zdravljenja masivnih hemoptiz. S perkutanim pristopom preko femoralne arterije se prikažejo bronhialne arterije, ki običajno izhajajo iz aorte na višini Th5-Th6, pogosta so tudi ektopična izsopišča (iz arkusa aorte, a. subklavije, interkostalnih arterij, koronarnih, freničnih arterij,...).

Aktivna ekstravazacija kontrasta je vidna le v manjšini primerov (cca 10-15%). Druge patološke spremembe, ki kažejo na mesto krvavitve so: hipertrofija in zvijuganost bronhialnih arterij, arterijo-venske malformacije, anevrizme, dilatacije, hiparvaskularnost. V približno 20% so bronhialne arterije lahko normalne. Embolizacijska sredstva so različna npr. mikrodelci polivinil alkohola, tekoča embolična sredstva (N-butyl cyanoakrirat), želatinske gobice, kovinske spirale,... Embolizacija zmanjša pritisk v krhkih hipertrofičnih, oz. patoloških arterijah. Takojšen uspeh embolizacije je glede na številne študije, ki so zajele skupno več kot 3000 pacientov od 70%-99%. Pogostost ponovne krvavitve po embolizaciji je visoka in znaša do 58% v prvih 30 dneh, takrat embolizacijo lahko ponavljamo. Rizični dejavniki za ponovitev krvavitve po BAE so: krvavitev zaradi aspergiloma, tuberkuloze, bronhiektazije, pljučni karcinom, ne-bronhialne sistemske kolaterale in bronho-pulmonalni šanti. Vzroki za ponovitev krvavitve so: rekanalizacija emboliziranih arterij, nepopolna embolizacija vidnih arterij in razvoj novih kolateralnih arterij. Najbolj nevarna komplikacija BAE je ishemija hrbtenjače, zaradi embolizacije anteriornih spinalnih arterij (od 1,4-6,5%), ki pa je danes ob dobri

predoperativni slikovni diagnostiki in visoko selektivni embolizaciji redka. Možne komplikacije so še ishemija požiralnika, bronhialna stenoza, subintimalna disekcija aorte, ... Najpogostejše so prehodne bolečine v prsnem košu.

ZAKLJUČEK

Obravnava urgentnega stanja življenje ogrožajočih hemoptiz vključuje začetno stabilizacijo bolnika na oddelku intenzivne terapije, ki ji sledi multidisciplinaren pristop za vodenje zdravljenja, v katerega morajo biti že zgodaj vključeni interventni pulmolog, interventni radiolog in torakalni kirurg. Pred definitivnim zdravljenjem mora bolnik opraviti CT s kontrastom. Zdravljenje vključuje BAE, terapevtsko bronhoskopijo in kirurški pristop, včasih kombinacijo naštetih pristopov. Glede na to, da so to redka stanja, je za uspešen izhod potrebna vpeljava jasnih protokolov in kontaktov multidisciplinarne ekipe ter rednih simulacijskih vaj.

LITERATURA

1. Davidson K, Shojaee S. Managing Massive Hemoptysis. *Chest*. 2019; S0012-3692(19)31386-8.
2. Radchenko C, Alraiyes AH, Shojaee S. A systematic approach to the management of massive hemoptysis. *J Thorac Dis*. 2017;S1069-S1086.
3. Ittrich H, Bockhorn M, Klose H, Simon M. The Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(21):371-381.
4. Gershman E, Guthrie R, Swiatek K, Shojaee S. Management of hemoptysis in patients with lung cancer. *Ann Transl Med*. 2019 (15):358.
5. Larici AR et al. Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagn Interv Radiol*. 2014 Jul-Aug;20(4):299-309.
6. Panda A1 et al. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. *Diagn Interv Radiol*. 2017 Jul-Aug;23(4):307-317.

INDIKACIJE ZA URGENTNO RADIOTERAPIJO

Doc. dr. Martina Vrankar, dr.med., spec. onkologije in radioterapije

Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Bolniki s pljučnim rakom imajo visoko tveganje za urgentno stanje, saj so med vsemi onkološkimi bolniki najpogosteje napoteni v urgentno ambulanto. Pravih urgentnih stanj (ang. emergency), pri katerih je potrebno urgentno obsevanje, je manj kot 5 odstotkov. Tako urgentno stanje je kompresija hrbtenjače; več pa je stanj, ki lahko vodijo v življenjsko ogroženost (ang. urgency) in jih lahko preprečimo z obsevanjem. Med te sodijo sindrom zgornje vene kave, obstrukcija glavnih bronhov, krvavitev in zvišan intrakranialni pritisk zaradi možganskih zasevkov. Kompresija hrbtenjače s posledično parezo ali plegijo zahteva takojšnje ukrepanje, ki se prične z usmerjeno diagnostiko in običajno vključuje magnetno resonančno preiskavo prizadetega dela hrbtenjače. Uspešnost zdravljenja je odvisna od hitrega ukrepanja. Zdravljenje v 48 urah po pojavu prvih simptomov, bodisi kirurška razbremenitev/stabilizacija bodisi obsevanje, lahko prepreči trajno invalidnost bolnikov s pljučnim rakom. Pri drugih stanjih, ki lahko vodijo v življenjsko ogroženost, je pomembno hitro prepoznavanje, medikamentozno zdravljenje in/ali urgentni lokalni posegi in po stabilizaciji bolnika čim hitrejšo obsevanje.

Ključne besede: onkološko urgentno stanje

UVOD

Bolniki s pljučnim rakom imajo visoko tveganje za urgentno stanje, saj so med vsemi onkološkimi bolniki najpogosteje napoteni v urgentno ambulanto. Najpogostejše težave, zaradi katerih bolniki s pljučnim rakom obiščejo urgentno ambulanto so bolečina, težko dihanje in poslabšanje splošnega stanja. Pravih urgentnih stanj (ang. emergency), pri katerih je potrebno urgentno obsevanje, je manj kot 5 odstotkov. Tako urgentno stanje je kompresija hrbtenjače; več pa je stanj, ki lahko vodijo v življenjsko ogroženost (ang. urgency) in jih lahko preprečimo z obsevanjem. Med te sodijo sindrom zgornje vene kave, obstrukcija glavnih bronhov, krvavitev in zvišan intrakranialni pritisk zaradi možganskih zasevkov. Glede na izraženosti teh stanj in od uspeha podporne terapije se odločamo za urgentno radioterapijo. Ostra meja med temi stanji namreč ni jasno podana, lahko pa določena manj urgentna stanja že v nekaj urah preidejo v ogrožajoča. Urgentno stanje lahko nastopi kot prvi znak raka pljuč, lahko pa se pojavi kadarkoli med onkološkim zdravljenjem ali v času spremljanja po zdravljenju. Vsa urgentna stanja v onkologiji so navedena v Tabeli 1, le zgoraj navedena pa zdravimo z obsevanjem. Pomembno je zgodnje prepoznavanje teh stanj, saj lahko s pravočasnim ukrepanjem preprečimo nepopravljivo škodo ali celo smrt.

INDIKACIJE ZA URGENTNO RADIOTERAPIJO

Tabela 1. Vsa urgentna stanja v onkologiji glede na nujnost ukrepov

Urgentno stanje (ang. <i>emergency</i>)	Nujno stanje (ang. <i>urgency</i>)
Kompresija hrbtenjače	Sindrom zgornje vene kave
Tamponada srca	Obstrukcija dihalnih poti
Herniacija unkusa	Možganski zasevki
Elektrolitske motnje	Karcinoza mening
Hiperkalcemija	Globoka venska tromboza
Hiponatremija	Krvavitev iz tumorja
Febrilna nevtropenija	Pljučna embolija
Sindrom hitrega razpada tumorskih celic	Bolečina
Epileptični status	Anemija in dehidracija

KOMPRESIJA HRBTENJAČE

Kompresija hrbtenjače je onkološko urgentno stanje, pri katerem lahko z zgodnjo prepoznavo in ukrepanjem preprečimo trajne nevrološke posledice, lahko pa vodi v hudo invalidnost s plegijo in inkontinenco. Kompresija hrbtenjače je drugi najpogostejši nevrološki zaplet po možganskih zasevkih pri bolnikih z rakom in prizadene približno 5 odstotkov bolnikov z rakom. Od vseh rakov je najpogostejša pri bolnikih s pljučnim rakom in je lahko prvi znak bolezni. Kompresijo hrbtenjače najpogosteje predhodno napoveduje bolečina v hrbtu, ki lahko traja več mesecev. Locirana je lahko v osrednjem delu hrbtna, lahko pa se širi radikularno ali celo v noge. Od nevroloških izpadov se najpogosteje pojavijo motorični izpadi, nekoliko redkeje motnje senzibilitete, lahko je prisotno mravljinčenje in parestezije. Retenca urina in blata ter ataksija se pojavijo v kasni fazi kompresije. Zasevki povzročajo vtiskovanje hrbtenjače na več načinov, najpogosteje gre za mehko tkivno maso, ki iz vretenca raste v spinalni kanal ali pa zasevek povzroči sesedanje vretenca in kostni fragmenti vtiskajo hrbtenjačo.

Pri sumu na maligno kompresijo je potrebno čim hitreje opraviti diagnostiko. Bolniku čim prej predpišemo kortikosteroid v visokih odmerkih in analgetično terapijo. Bolnika naj pregleda nevrolog, ki določi nivo okvare hrbtenjače. Za oceno možnosti zdravljenja se opravi magnetno resonanco (MRI) hrbtenice in konzultira kirurga za dekompresijo/stabilizacijo prizadetega dela, čemur sledi obsevanje. V kolikor operativen poseg ni indiciran, bolnika urgentno obsevamo. Uspešnost zdravljenja je odvisna od hitrega ukrepanja. Če začnemo obsevati v 48 urah po pojavu prvih simptomov, lahko povrnemo zmožnost hoje pri več kot polovici bolnikov.

ZAPLETI MOŽGANSKIH ZASEVKOV

Možganski zasevki so najpogostejši znotraj lobanjski tumorji pri odraslih. Med vsemi raki so najpogostejši ravno pri pljučnem raku. Pojavnost se je povečala v zadnjih letih zaradi boljše diagnostike in boljšega nadzora primarnega raka. Možganski zasevki so povezani s slabo prognozo in zmanjšujejo kvaliteto življenja. Glavni diagnostični preiskavi sta CT in bolj natančna MRI glave, ki je nujna predvsem, ko gre za en zasevek in načrtujemo zdravljenje z

resekcijo ali stereotaktičnim obsevanjem. Pri večjem številu zasevkov zdravimo z obsevanjem cele glave. Obsevanje se pri bolnikih izvaja, ko znake zasevkov umirimo z zdravili. Obsevanje dodatno povzroči oteklino možganov, kar prehodno lahko poslabša simptome. Glede na oceno splošnega stanja, kontrolo osnovne bolezni in dobrobiti obsevanja, se včasih odločimo le za medikamentozno podporno zdravljenje.

Zapleti možganskih zasevkov so povišanje intrakranilnega pritiska in epileptični napadi. Možganski zasevki običajno vodijo do povečanega intrakranialnega pritiska, ki se kaže z glavobolom, slabostjo, bruhanjem in žariščnimi nevrološkimi znaki. Na slikovnih preiskavah je poleg tumorja opaziti možganski edem, ki ga običajno zdravimo z deksametazonom v kombinaciji z osmotskimi zdravili kot je manitol. Bolniki z obstruktivnim hidrocefalusom potrebujejo kirurško razbremenitev. Epileptični napad tekom bolezni doživi do 70 odstotkov bolnikov z možganskimi zasevki. Bolnike zdravimo z enim od antiepileptikov, pri slabo odzivnih oblikah pa je pod nadzorom nevrologa potrebna kombinacija več antiepileptikov. Zapleti možganskih zasevkov niso onkološko urgentno stanje, ki bi zahtevalo takojšnje obsevanje, pač pa urgentne medikamentozne ukrepe in obsevanje po umiritvi simptomov.

SINDROM ZGORNJE VENE KAVE

Sindrom zgornje vene kave zajema vrsto znakov in simptomov, ki so posledica zunanje kompresije ali notranje ovire zgornje vene kave. Rak pljuč, pogosteje drobnocelični kot nedrobnocelični, je najpogostejši vzročni dejavnik sindroma zgornje vene kave. Sindrom običajno ni onkološko urgentno stanje, če ni pridružena še zapora dihalnih poti, vendar pa imajo ti bolniki slabšo prognozo maligne bolezni. Lahko nastane akutno ali subakutno. Izraženost simptomov je odvisna od hitrosti nastanka in stopnje zožitve zgornje vene kave. Pri akutnem nastanku povečan pritisk v venskem sistemu povzroči intersticijski edem, ki vodi v oteklino larinksa in težave z dihanjem, lahko v oteklino možganov z ishemijo, lahko celo herniacijo in smrt. Običajno nastane subakutno in se simptomi pojavijo postopno. Bolniki navajajo težko dihanje, glavobol, kašelj, motnje vida, hripavost. Klinično je prisotno otekanje v obraz, vrat, nadključnične kotanje, roke, vidne so napolnjene vene na vratu in prsnem košu. Diagnozo postavimo s CT preiskavo. Če je sindrom prvi znak bolezni, je pred zdravljenjem potrebna citološka ali histološka opredelitev raka. Simptomatsko zdravljenje pričnemo takoj s kortikosteroidom, diuretiki in nizkomolekularnim heparinom. Po postavljeni diagnozi pričnemo bolnike z drobnoceličnim rakom pljuč zdraviti s kemoterapijo ali obsevanjem, bolnike z nedrobnoceličnim rakom pa obsevamo.

OBSTRUKCIJA GLAVNIH BRONHOV

Obstrukcija glavnih bronhov pri bolnikih s pljučnim rakom nastane zaradi eksofitične tumorske rašče z zaporo centralnega bronha, ali pa zaradi zunanjega stiskanja bronhov zaradi tumorja oz. povečanih bezgavk. Kaže se z dispnejo že v mirovanju, dušenjem, pojavi se stridor. Bolnikom akutno olajšamo težave s kortikosteroidi, dodatkom kisika in bronhodilatatorji. Rentgenogram pljuč je zelo okvirna preiskava, običajno je za ustrezno ukrepanje potrebno opraviti CT prsnega koša in bronhoskopijo. Bronhoskopija je lahko obenem terapevtska, mehanska odstranitev tumorskega tkiva (s kleščicami, elektrokavterjem, kriosondo) namreč lahko razreši zaporo, pri vtiskovanju od zunaj pa se lahko vstavi endobronhialno opornico. Ker gre za paliativni poseg, pri katerem tumor ni, ali pa je le delno odstranjen, je v nadaljevanju potrebno specifično onkološko zdravljenje, bodisi s kemoterapijo, največkrat pa z obsevanjem. To prihaja v poštev

tudi, kadar mehanska rekanalizacija ni možna. Z urgentnim obsevanjem dosežemo zmanjšanje težav pri 70 odstotkih bolnikov.

KRVAVITEV (HEMOPTIZE IN HEMOPTOE)

Hemoptiza je izkašljevanje krvi, pri čemer je količina krvi lahko majhna ali pa gre za masivno hemoptizo oziroma hemoptoe. Hemoptize so pri bolnikih s pljučnim rakom pogoste in neredko izzvenijo brez terapevtskih ukrepov. Krvavitev lahko nastane zaradi fragilnosti nenormalnega žilja v tumorju, lahko pa tumor vrašča v žile. Če je preraščena večja arterija, je krvavitev lahko obilna in v nekaj minutah vodi v smrt, kar pa opazimo pri manj kot 5 odstotkih bolnikov s pljučnim rakom. Hemoptoe so opredeljene kot izguba ≥ 500 ml krvi v 24 urah ali krvavitev z izgubo ≥ 100 ml krvi na uro in so življenjsko ogrožajoče. Bolniki so vznemirjeni, klinično pa so tahikardni in hipotenzivni. Bolnika namestimo v pol sedeč položaj, damo kisik, sediramo in hemodinamsko stabiliziramo. Za določanje mesta krvavitve bolnik opravi bronhoskopijo, pri kateri je lahko opravljena tudi hemostaza, ali pa arteriografijo in embolizacijo. Kirurški poseg je redko izvedljiv in indiciran. Po stabilizaciji akutne obsežne krvavitve bolnika urgentno obsevamo. Manj obsežne hemoptize običajno zdravimo z urgentnim obsevanjem, s katerim dosežemo hemostazo pri več kot 90 odstotkih bolnikov.

ZAKLJUČKI

Bolniki s pljučnim rakom so pogosto obravnavani v urgentni ambulanti, neredko je urgentno stanje prvi znak pljučnega raka. Ločimo prava urgentna stanja (emergency), pri katerih so potrebni takojšnji ukrepi, in stanja (urgency), pri katerih je treba ukrepati v nekaj dneh. Malo je pravih urgentnih stanj, ki zahtevajo takojšnje obsevanje.

LITERATURA

1. Pulla MP. ESMO handbook series 2nd edition ESMO handbook of oncological emergencies; ESMO handbook of oncological emergencies.
2. Pieters RS, Rosenfeld J, Chen A, et al. Oncologic emergencies and urgencies. In: Pieters RS, Liebman J, eds. A guidebook for the non-oncologist, Worcester, MA: University of Massachusetts Medical School; 2015.
3. Pi J, Kang Y, Smith M, et al. A review in the treatment of oncologic emergencies. J Oncol Pharm Practice 2015; 0: 1–14.
4. Krishnan MS, Racska M, Yu H-HM, et al. Chapter 14 – Site-Specific Symptom Management: Palliative Radiotherapy for Advanced and Metastatic Lung Cancer. In: Handbook of Supportive and Palliative Radiation Oncology.; 2017: 211–230.

PRIPRAVA KOMORBIDNEGA BOLNIKA Z VISOKIM TVEGANJEM ZA BRONHOSKOPIJO

Katja Adamič, dr.med., spec. pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Bronhoskopija je v večini primerov planiran poseg za diagnostiko in zdravljenje pljučnih bolezni ali bolezenskih stanj, zato imamo čas, da bolnika na preiskavo ustrezno pripravimo. Tveganje za zaplete je odvisno od trenutne bolnikove oksigenacije arterijske krvi, pljučne funkcije, pridruženih bolezni, sedacije in vrste posega. Starost kot izoliran dejavnik tveganja ni kontraindikacija za bronhoskopijo, pri starejših je potrebna predvsem pazljivost pri uporabi benzodiazepinov ob sedaciji.

Zapleti so redki in prehodni, med njimi jih je večina takojšnjih med samim posegom (hipoksemija, bronhospazem, srčne aritmije, krvavitve, pnevmotoraks) in kasnejši po posegu (vročina, okužbe). V primeru nujnega posega se individualno odločimo glede potrebe po bronhoskopskem posegu in tveganja za zaplete, poseg naj izvaja najbolj izkušen bronhoskopist.

Ključne besede: bronhoskopija, zapleti, komorbidnost

UVOD

Bronhoskopija, tako diagnostična kot terapevtska, je varen poseg z redkimi zapleti. Večino zapletov opazimo med samim posegom in so prehodni, redke opazimo po posegu. Najpogostejši zapleti so tahikardija, bronhospazem, hipoksemija in krvavitev.(1) Med samim posegom se pri bolniku ves čas spremlja srčni ritem, frekvenca dihanja, saturacija in krvni pritisk.(2) Absolutna kontraindikacija je nesodelovanje bolnika in nepodpisan privolitveni obrazec. Relativna kontraindikacija je nestabilna vratna hrbtenica in omejena gibljivost čeljustnega sklepa.(1)

ZAPLETI POVEZANI Z BRONHOSKOPIJO

Veliko tveganje za zaplete med bronhoskopijo s strani dihal in srca imajo: hudo hipoksemični bolniki, bolniki po akutnem miokardnem infarktu, bolniki s slabo urejenim srčnim popuščanjem, pomembno arterijsko hipertenzijo, hipotenzijo, poslabšanjem astme in KOPB, bradikardijo, tahikardijo in življenje ogrožujočimi aritmijami ter nosečnice.(1)

Hipoksemija

Hipoksemija med bronhoskopijo je večinoma prehodna. Sedacija in delna zapora dihalnih poti, ki je posledica vstavljenjega bronhoskopa, lahko povzroči hipoksemijo tudi pri zdravih osebah. Dodatek kisika potrebujejo bolniki s padcem saturacije za več kot 4% ali pod 90%, da se izognemo zapletom, ki so posledica hipoksemije. Tveganje za zaplete je odvisno od bolnikove oksigenacije arterijske krvi pred posegom, pljučne funkcije, pridruženih bolezni, sedacije in vrste posega. Pri 30% bolnikov ostaja saturacija po posegu nižja kot pred posegom v trajanju do 3 ur po posegu.(2) Elektivne bronhoskopije ne delamo pri $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ali pri $\text{SpO}_2 < 90\%$ ob $>60\%$ kisiku v vdihanem zraku. Obseže mase bezgavk ali tumorji v sprednjem mediastinumu lahko med sedacijo zožijo dihalne poti. Pri teh bolnikih se svetuje bronhoskopija v sedečem položaju in lokalni anesteziji. (1) Enako velja za bolnike z ekstremno debelostjo.

Bronhospazem

Pri zdravih prostovoljcih je opisan padec FEV1 po bronhoskopiji od 9 do 17%, pri bolnikih z astmo pa za 10 do 26%, predvsem po bronhoalveolarni lavaži (BAL). Do 10% bolnikov z astmo ima respiratorne težave po bronhoskopiji, predvsem bolniki s težko astmo. Povečano tveganje za zaplete med bronhoskopijo imajo bolniki z napredovalo KOPB (FEV1 pod 50% pričakovanega ali pod 1000ml). Astma in KOPB naj bosta pred bronhoskopijo optimalno urejeni. Premedikacija z inhalacijami bronhodilatatorja zmanjša tveganje za bronhospazem. Pri bolnikih s hiperkapnično respiratorno odpovedjo je potrebna previdnost pri sedaciji in dodatku kisika med bronhoskopijo. Elektivno bronhoskopijo odložimo za 6 tednov po akutnem poslabšanju astme in KOPB. (1,2)

Srčni zapleti

Hipoksemija vodi v povečano srčno delo s povečano srčno frekvenco (za 40%), povišanim krvnim pritiskom (za 30%) in povišanim srčnim indeksom (za 17-32%). Predvsem pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo lahko ob tem pride do neme srčne ishemije. Prehodno med posegom v EKG lahko opazimo spremembe ST veznice (4%) in desnokračni blok (3%). Od aritmij je najpogostejša sinusna tahikardija (55-58%), sinusna bradikardija (5-8%), ventrikularne ekstrasistole (8%) in supraventrikularne ekstrasistole (3-5%). Akutni miokardni infarkt (AMI) je kontraindikacija za bronhoskopijo znotraj 4-6 tednov po dogodku. (2) Pri nestabilni angini pectoris uredimo ustrezno zdravljenje in poseg preložimo za 6 tednov. Bronhoskopije ne delamo pri bolnikih z neurejeno arterijsko hipertenzijo, hipotenzivnih bolnikih, bolnikih z bradikardijo, tahikardijo in življenje ogrožujočimi aritmijami.(1)

Krvavitve

Tveganje za krvavitev je odvisna od postopka, ki ga med bronhoskopijo izvajamo, od prejemanja antikoagulantne / antiagregacijske terapije, trombocitopenije, uremije, jeterne bolezni in pljučne hipertenzije. Večina krvavitvev je blagih in se spontano ustavijo. Stopnja krvavitvev v bronhoskopiji ni standardizirana. Največkrat se ocenjuje glede na endoskopsko intervencijo, ki je bila potrebna za njeno zaustavitev (blaga-brez intervencij, zmerna-ustavitev krvavitve v 3 minute po intervenciji, huda-krvavitev, ki jo endoskopsko ni možno kontrolirati). BAL, krtačenje bronhov in EBUS-TBNA (endobronhialni ultrazvok s transbronhialno igelno aspiracijo) so povezani z nizko stopnjo tveganja za krvavitev (0.12 - 0.15%). Transbronhialna biopsija (TBB) z zmernim tveganjem (6-15%). Transbronhialna kriobiopsija (TBKB) je povezana z visokim tveganjem za krvavitev (17-21%). Prav tako je z visokim tveganjem za krvavitev povezana interventna terapevtska bronhoskopija (0-30%). Antiagregacijsko terapijo je potrebno pred posegom v ustreznem časovnem intervalu prekiniti, dovoljena je le acetilsalicilna kislina v odmerku 100mg dnevno.

Prav tako je potrebno pred posegom ukiniti antikoagulantno terapijo. Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin je pred posegom potrebno urediti INR pod 1.3 (oziroma pod 1.5 po dogovoru z bronhoskopistom). Pri novih antikoagulantnih zdravilih (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) je potrebno zdravilo ukiniti v časovnem razmaku po priporočilu glede na ledvično funkcijo in tveganje posega za krvavitev. V kolikor je visoko tveganje za tromboembolične zaplete, bolnik potrebuje premostitveno terapijo z nizkomolekularnim ali nefrakcioniranim heparinom. Pri bolnikih s trombocitopenijo pod $50 \times 10^9/L$ pred bronhoskopijo nadomeščamo koncentrirane trombocite. (3,4)

Bolniki z uremijo imajo disfunkcionalne trombocite in zato večje tveganje za krvavitev (8%). Pri bolnikih s serumsko sečnino nad 30mg/dL ali kreatininom nad 2mg/dL lahko aplikacija dezmodopresina 30 minut pred posegom zmanjša tveganje za krvavitev.(1) Večje tveganje za krvavitev med posegom imajo tudi bolniki s presajenimi pljuči.(2) Bolniki s sindromom vene kave, ki ga povzroča pritisk lezije v prsnem košu, imajo pogosto razvite žilne kolaterale in med biopsijo lahko bolj krvavijo. Visoko tveganje za krvavitev imajo bolniki s pljučno hipertenzijo (mPAP > 25mmHg). Med BUB se poveča intrakranialni pritisk, zato bronhoskopijo pri bolnikih s povišanim znotrajlobanjskim pritiskom delamo v globoki sedaciji ali splošni anesteziji.(1)

Pnevmotoraks

Tveganje za pnevmotoraks je odvisno od posega (TBB 2.9%, TBKB 28%, endoskopsko zmanjševanje volumna z valvulami 15%, spiralami 6% in vročo paro 2.2%) in bolezni pljuč (emfizem, ciste, bule). Lahko se pojavi do 2 uri po posegu. Tveganje za pnevmotoraks je večje pri bolnikih na mehanski ventilaciji.(1,5)

Vročina in okužbe

Vročina se običajno pojavi okoli 8 ur po posegu, predvsem pri bolnikih, ki so imeli BAL in je posledica neinfektivnega akutnega vnetnega odziva. Antibiotična profilaksa ne prepreči vročine ali pljučnice po bronhoskopiji.(2) Antibiotična profilaksa pred posegom se svetuje za bolnike brez vranice, z mehansko srčno zaklopko ali s stanjem po endokarditisu.(1)

STAROSTNIKI

Študije, ki so primerjale starostnike in mlajše bolnike med bronhoskopijo so pokazale, da starost sama ni kontraindikacija za invazivni poseg. Najpogostejši vzroki za bronhoskopijo so bili diagnostika in omejitev pljučnega raka, diagnostika okužb, odstranitev vdihanega tujka, atelektaza in hemoptize. Pljučni rak in odstranitev endobronhialnih tujkov sta bili pogostejši pri starejših bolnikih. Vse bronhoskopske tehnike so bile uporabljene pri starejših bolnikih in ni bilo razlike med diagnostičnim in terapevtskim uspehom ter zapleti glede na starost. Starejši so bili bolj dovzetni za sedativni učinek pomirjeval, ki lahko vodijo v slabšanje pljučne funkcije. Pri starejših je zato potrebna predvsem pazljivost pri uporabi benzodiazepinov ob sedaciji.(7)

NOSEČNOST

Med nosečnostjo pride do znižanega rezidualnega volumna in rezervnega ekspiratornega volumna s povečano potrebo po kisiku s strani ploda in placente. Med bronhoskopijo tako lahko pride do hitrejše hipoksemije. Elektivno bronhoskopijo prestavimo po porodu. Urgentno pa delamo po 28.tednu v anesteziji ob prisotnosti ginekologa, ki nadzoruje funkcije ploda. Nosečnica naj leži na levem boku. (1)

ZAKLJUČEK

Bolnika, ki ga pripravljamo na bronhoskopski poseg, moramo s posegom in možnimi zapleti seznaniti in pridobiti podpisano soglasje. Ocenimo tveganje za možne zaplete, ki so seštevka bolnikovih pridruženih boleznih in posegov, ki jih predvidevamo med bronhoskopijo opraviti. V skladu s strokovnimi priporočili bolnika na poseg najbolj optimalno pripravimo.

LITERATURA

1. Islam S, Colt HG: Flexible bronchoscopy in adults: Indications and contraindications, 2018, UpToDate
2. Du Rand IA at al: British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults, Thorax 2013;68:i1-i44
3. Youness HA at al: Management of oral antiplatelet agents and anticoagulation therapy before bronchoscopy, J Thorac Dis. 2017 Sep;9(Suppl 10):S1022-S1033
4. Abuqayyas S at al: Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy, European Respiratory Review Sep 2017, 26 (145)
5. Schnell J at al: Management of Spontaneous Pneumothorax and Post-Interventional Pneumothorax: German S3 Guideline, 2018 Respiration
6. Rivera MP at al: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e142S–e165S
7. Mondon M et al: Interventional pulmonology techniques in elderly patients with comorbidities, European Journal of Internal Medicine, Volume 59, 14 - 20

HIPOVENTILACIJSKI SINDROM – DIAGNOSTIČNI POSTOPEK IN ZDRAVLJENJE

asist. Mag. Irena Šarc, dr.med., spec. pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Hipoventilacijski sindrom nastane zaradi obolenj na različnih ravneh dihalne črpalke, ki jo oslabijo in povzročajo alveolno hipoventilacijo. Značilne so hiperkapnija v arterijski krvi ter številne klinične in prognostične posledice. Širok spekter mehanizmov lahko povzroča hipoventilacijo, od motenj centralnega nadzora dihanja do mehanskih vzrokov razpenjanja dihalnega meha. Z diagnostičnim postopkom opredelimo, kaj je vzrok hiperkapnije in v primeru hipoventilacijskega sindroma začnemo z zdravljenjem z neinvazivno mehansko ventilacijo (NIMV). Če je to možno, začnemo tudi z vzročnim zdravljenjem. Zdravljenje z NIMV na domu pri bolnikih s hipoventilacijskim sindromom vpliva na kvaliteto življenja z odpravo simptomov, zmanjša pogostnost poslabšanj s potrebo po bolnišničnem zdravljenju, pri nekaterih skupinah bolnikov tudi pomembno podaljša dolžino življenja.

Ključne besede: kronična dihalna odpoved, hipoventilacijski sindrom

OPREDELITEV IN EPIDEMIOLOGIJA

O hipoventilacijskem sindromu govorimo, ko se zaradi obolenj na različnih ravneh dihalne črpalke razvije kronična alveolna hipoventilacija, za katero je značilna povišana vrednost parcialnega tlaka ogljikovega dioksida v arterijski krvi (PaCO_2) - hiperkapija. Prirojene bolezni, ki povzročajo hipoventilacijski sindrom, so zelo redke. V zadnjih desetletjih zaradi epidemije debelosti izjemno narašča število bolnikov s sindromom hipoventilacije zaradi debelosti.

PATOFIZIOLOGIJA

Hiperkapnija se razvije, ko respiratorni sistem ne more izločiti med presnovo nastalega ogljikovega dioksida. Delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi je obratno sorazmeren z alveolno ventilacijo. Do alveolne hipoventilacije lahko pride zaradi znižanja ventilacije (kot posledica hipoventilacijskega sindroma pri zdravih pljučih) ali na račun neujemanja ventilacije s perfuzijo, kar je značilno za parenhimske bolezni pljuč. Alveolna hipoventilacija vodi v povišanje alveolnega delnega tlaka CO_2 in hiperkapnijo ter posledično znižanja alveolnega delnega tlaka O_2 in hipoksemijo. Med spanjem je hipoventilacija s posledično hiperkapnijo in hipoksemijo zaradi fiziološkega znižanja ventilacije pri vseh skupinah bolezni še izrazitejša, še

posebej med REM fazo spanja. Dodatno lahko hipoventilacijo poslabšujejo pridružene motnje dihanja v spanju.

V tabeli 1 so navedene bolezni, ki lahko povzročijo kronično alveolno hipoventilacijo. Pri hipoventilacijskih sindromih ob zdravih pljučih gre za okvaro enega od elementov dihalne črpalke, od dihalnega centra, centralnih in perifernih živcev, dihalnih mišic in kostnega ogrodja prsnega koša. Pri nekaterih boleznih so mehanizmi, ki povzročajo hipoventilacijo enostavni, denimo sindrom prirojene centralne alveolne hipoventilacije oz. »Ondinino prekletstvo«, kjer je zaradi genske mutacije okvarjen kemoreceptorski odziv dihalnega centra. Pri številnih boleznih je hipoventilacija posledica večih dejavnikov, predvsem povečanega bremena dihalnih mišic in otopelega ventilatornega odziva dihalnega centra, na kar vpliva kronično prisotna hiperkapnija. Značilen tak primer je hipoventilacija zaradi debelosti. Pri živčnomišičnih boleznih je prizadeto delovanje dihalnih mišic neposredno zaradi okvare mišic ali posredno zaradi okvare živcev.

KLINIČNA SLIKA

Značilna klinična slika bolnika s kronično hiperkapnijo je čezmerna dnevna zaspanost, spremenjen ritem spanja, utrujenost, težko dihanje, ortopneja in jutranji glavoboli. S telesnim pregledom ugotavljamo znake osnovne bolezni, ki je povzročil hipoventilacijski sindrom (debelost, nevrološke okvare, deformacija prsnega koša, itd.). Večina bolnikov z necentralnim vzrokom hipoventilacije diha nekoliko pospešeno in plitko. Ko se zaradi hipoksemije razvije sekundarna policitemija, ugotavljamo cianozo in pletorično obarvanost kože. Neredko ugotavljamo tudi otekle in lividne očesne veznice. Če hipoventilacijski sindrom dalj časa ostaja nezdravljen, se lahko razvije sekundarna pljučna hipertenzija, znaki odpovedovanja desnega srca, periferne otekline, golenske razjede in ascites.

DIAGNOZA

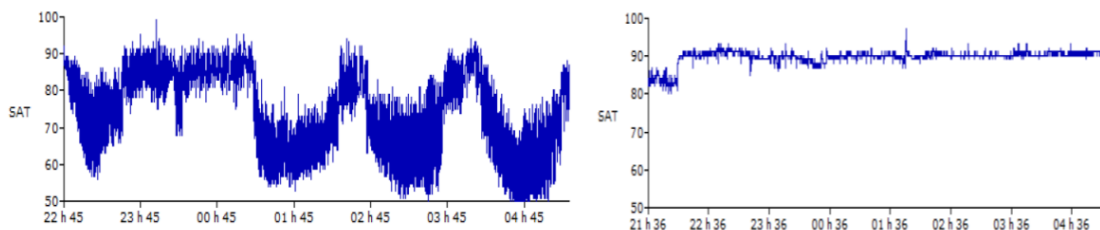
Osnovna preiskava je določitev plinov v arterijski krvi – PAAK, kjer je povišana vrednost $p\text{CO}_2$ in bikarbonata, prisotna je hipoksemija. Pri razjasnitvi etiologije hiperkapnije nam pomaga *alveoloarterijski gradient za kisik* ($P_{(A-a)\text{O}_2}$). Ko je normalen, kaže na okvaro dihalne črpalke in ne na pljučno parenhimsko bolezen. Testi pljučne funkcije običajno kažejo na restriktivno motnjo ventilacije z znižanimi dinamičnimi in statičnimi volumni (razen rezidualnega volumna). Pri sumu na oslabelelost dihalnih mišic dodatno opravimo teste funkcije dihalnega mišičja, ki so lahko invazivni ali neinvazivni ter hotni in nehotni. V osnovnem diagnostičnem naboru so maksimalni inspiratorni in ekspiratorni tlaki na ustih (MIP in MEP), nosni inspiratorni tlaki (SNIP – sniff nasal inspiratory pressure), jakost kašlja opredelimo z merilcem PCF (peak cough flow). Ob sumu na disfunkcijo trebušnih prepon opravimo ultrazvočno preiskavo prepon in elektromiografske preiskave. Pri vseh bolnikih opredelimo pridružene motnje dihanja v spanju s poli(somno)grafijo. Nočno hipoventilacijo opredelimo s transkutano kapnografijo. V specializiranih centrih lahko s testi ventilatornega nadzora in odziva ugotovimo znižan hiperkapnični ventilatorni odziv, po uvedbi zdravljenja pa lahko izmerimo pojačanje hiperkapničnega odziva dihalnega centra.

Z laboratorijskimi preiskavami lahko ugotovimo sekundarno policitemijo; pomembno je, da izključimo motnjo v delovanju ščitnice. Z usmerjeno ultrazvočno preiskavo srca opredelimo tudi funkcijo desnega srca, ker lahko dlje časa trajajoči nezdravljen hipoventilacijski sindrom vodi v razvoj sekundarne pljučne hipertenzije.

TABELA – bolezni, ki so povezane s kronično alveolno hipoventilacijo
A. Motnje ventilatornega nadzora in odziva:
<ul style="list-style-type: none"> • prirojena centralna hipoventilacija
<ul style="list-style-type: none"> • cerebrovaskularni bolezni
<ul style="list-style-type: none"> • zdravila, ki zavirajo dihalni center
B. Bolezni struktur prsnega koša:
<ul style="list-style-type: none"> • kifoskolioza
<ul style="list-style-type: none"> • ankilozirajoči spondilitis
<ul style="list-style-type: none"> • fibrotoraks, posledice tuberkuloze
<ul style="list-style-type: none"> • sindrom hipoventilacije zaradi debelosti
C. Bolezni pljučnega parenhima:
<ul style="list-style-type: none"> • obstruktivne bolezni pljuč
D. Živčnomišične bolezni, ki vplivajo funkcijo respiratornih mišic:
<ul style="list-style-type: none"> • hrbtenjača: popoškodbene okvare
<ul style="list-style-type: none"> • motorični nevron: ALS, posledice otroške paralize
<ul style="list-style-type: none"> • žičnomišični stik: miastenia gravis
<ul style="list-style-type: none"> • demielinizacijske motnje: Guillain-Barrejev sindrom, multipla skleroza
<ul style="list-style-type: none"> • miopatije: Duchennova mišična distrofija - DMD, miotonična distrofija, itd.

ZDRAVLJENJE

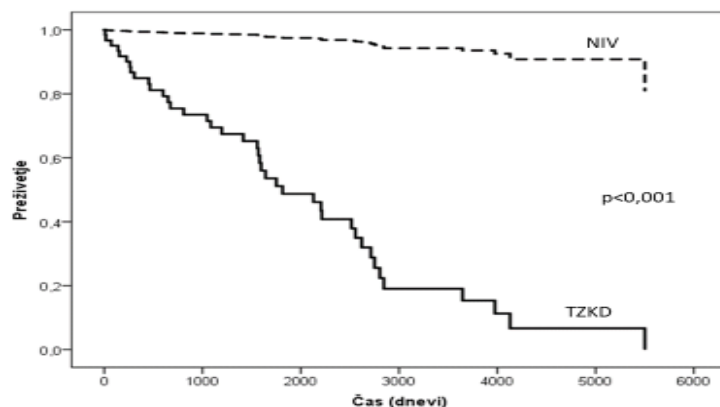
Vzročno zdravljenje bolezni, ki je hipoventilacijski sindrom povzročila, pogosto ni mogoče. Osnovno zdravljenje dihalne odpovedi v sklopu hipoventilacijskih sindromov je kronična neinvazivna mehanska ventilacija (NIMV) z ali brez dodatka kisika. Izvajamo jo s pomočjo specializiranih aparatov za neinvazivno ventilacijo na domu. Način predihavanja je ponavadi dvotlačen (BIPAP – ang. bilevel positive airway pressure). Tlak med vdihom (IPAP – ang. inspiratory positive airway pressure) zagotavlja ustrezno tlačno ventilacijo, tlak med izdihom (EPAP – ang. expiratory positive airway pressure) drži odprte zgornje dihalne poti pri bolnikih s prekinitvami dihanja med spanjem; učinek je izboljšana ventilacija in oksigenacija ter stabilizacija dihanja (slika 1). Kot vmesnik uporabljamo nosne ali še pogosteje nosnoustne maske. NIMV ponavadi uvajamo v bolnišničnem okolju, bolnike lahko ob ugodnem poteku spremljamo ambulantno. Pri večini bolezni zadošča uporaba NIMV ponoči, ko je sicer hipoventilacija najizrazitejša. Ko z mehansko ventilacijo zmanjšamo stopnjo hiperkapnije ali ponovno vzpostavimo normokapnijo, se poveča ventilatorni odziv dihalnega centra in omogoča nekaterim bolnikom, da čez dan sami vzdržujejo stabilno vrednost pCO₂ ali normokapnijo.



Slika 1. Nočna oksimetrija pri bolniku z OHS/OSAS pri spontanem dihanju (levo) in pri uporabi NIMV (desno)

V primeru napredujočih živčnomišičnih obolenj je v kasnejših fazah bolezni potrebno predihavanje tudi čez dan. Pri izbranih bolnikih se ob odpovedi NIMV odločimo tudi za prehod na invazivno predihavanje preko traheostome. Bolniki z živčnomišičnimi obolenji imajo zaradi oslabelosti dihalnih mišic poleg hipoventilacije tudi oslavljen kašelj, zaradi česar so nagnjeni k ponavljajočim okužbam dihal in potrebujejo pomoč pri izkašljevanju, ponavadi s pomočjo ročnih tehnik ali preko izkašljevalnika.

Zdravljenje z NIMV na domu pri bolnikih s hipoventilacijskim sindromom vpliva na kvaliteto življenja z odpravo simptomov, zmanjša pogostnost poslabšanj s potrebo po bolnišničnem zdravljenju, pri nekaterih skupinah bolnikov tudi pomembno podaljša dolžino življenja. Pri bolnikih s kifoskoliozo je zdravljenje z NIMV v primerjavi z zdravljenjem samo s kisikom (TZKD) pomembno podaljšalo življenje.



Graf 1. Primerjava preživetja med bolniki s kifoskoliozo zdravljenimi s TZKD in NIV (analiza lastnih podatkov)

LITERATURA:

1. Brown LK. Hypoventilation syndromes. Clin Chest Med. 2010 Jun;31(2):249-70.
2. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. Eur Respir J. 2017;49(1).
3. Šarc, Irena. Hipoventilacijski sindrom. V: KOŠNIK, Mitja (ur.), et al. *Interna medicina*. 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča. 2018, str. 499-501.
4. Zelič, Ajda, Ziherl, Kristina, Šarc, Irena. Zdravljenje s kifoskoliozo povzročene kronične dihalne odpovedi s kisikom ali z neinvazivnim predihavanjem na domu - primerjava preživetja. V: FRAS, Zlatko (ur.), POREDOŠ, Pavel (ur.). *Zbornik prispevkov*. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino. 2018, str. 129-130.
5. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. Eur Respir J. 2019;53(6).

ERITROCITOZA – POGLED HEMATOLOGA

dr. Saša Anžej Doma, dr.med, spec. interne medicine

KO za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Eritrocitoza pomeni povečano maso eritrocitov v telesu. Kaže se s povečanim hematokritom, povečano koncentracijo hemoglobina in povečanim številom eritrocitov v krvi. Policitemija se napačno uporablja kot sinonim za eritrocitozo; izraz namreč pomeni povečano število vseh treh vrst krvnih celic.

Večina eritrocitoz je sekundarnih, povezanih bodisi s tkivno hipoksemijo bodisi s povišanim eritropoetinom. Najpogostejši, pridobljen razlog sekundarne eritrocitoze so bolezni srca in pljuč, ki vodijo v hipoksijo/hipoksemijo. Opredelitev eritrocitoze je v večini primerov potrebna pri persistentni (več kot 2 meseca trajajoči) absolutni eritrocitozi s hematokritom višjim od 0,52 pri moških oz. 0,48 pri ženskah. Pri sumu na policitemijo vero, ki bolnika ogroža zaradi tromboz, pa je diagnostika potrebna že pri nižjih vrednostih hematokrita (0,49 pri moških oz. 0,48 pri ženskah). Zdravljenje le-te je tudi jasno opredeljeno (citoredukcija in antiagregacija). Pri sekundarnih eritrocitozah, ki so posledica hipoksemije, pa gre za kompenzatorni mehanizem in je bistveno zdravljenje osnovne bolezni, ki povzroča eritrocitozo.

Ključne besede: primarna eritrocitoza, sekundarna eritrocitoza, hipoksemija

UVOD

Nastajanje eritrocitov v našem telesu (eritropoeza) je zelo natančno uravnavan proces vzdrževanja normalne mase eritrocitov, potrebne za zadovoljitev potreb tkiv po kisiku. Eritropoezo regulirajo ledvice, ki proizvajajo eritropoetin (EPO) kot odgovor na nizko raven kisika (hipoksija), ta pa stimulira eritropoezo. Različne motnje lahko pripeljejo do eritrocitoze, ki se odraža s povečanim hematokritom (Ht), povečano koncentracijo hemoglobina (Hb) in povečanim številom eritrocitov v krvi (1). O **primarni eritrocitozi** govorimo, če gre za avtonomno proliferacijo prekurzorjev za rdečo vrsto v kostnem mozgu, do česar pride zaradi prirojene ali pridobljene mutacije v genih, ki regulirajo eritropoezo. Najpogostejša primarna eritrocitoza je policitemija vera (PV), ki je pridobljena bolezen. Pri primarnih eritrocitozah je raven EPO znižana, ker je to fiziološki odgovor na prekomerno produkcijo rdeče vrste. O **sekundarni eritrocitozi** govorimo, kadar dejavnik izven kostnega mozga (npr. neustrezno visok EPO) stimulira eritropoezo; koncentracija EPO v krvi je normalna ali zvečana. Prirojene motnje, ki vodijo v sekundarno eritrocitozo, so posledica mutacij v genih za proteine, ki sodelujejo pri zaznavanju ravni kisika v krvi ter v genih za proteine, ki vplivajo na afiniteto hemoglobina za kisik. Najpogostejši, pridobljen razlog sekundarne eritrocitoze so bolezni srca in pljuč, ki vodijo v hipoksijo. Eritrocitoza je fiziološki odgovor na kronično ali intermitentno

hipoksemijo, ki jo povzročajo bolezni z desno-levim šantom in kronične bolezni pljuč. Hipoksija lahko nastane tudi zaradi hipoventilacijskih sindromov (npr. debelost, obstruktivna spalna apnea, nevrološke bolezni), kajenja, kronične izpostavitve ogljikovemu monoksidu ali življenja na visoki nadmorski višini. Bolezen ledvic z neustreznim izločanjem EPO (stenoza ledvične arterije, ciste) prav tako vodi v eritrocitozo. EPO lahko nastaja tudi patološko v nekaterih tumorjih (tumor ledvic, hepatocelularni karcinom, leiomiom maternice, cerebelarni hemangiom/meningeom, feokromocitom/paragangliom) ali pa je eksogenega izvora (zloraba EPO v športu). Tudi jemanje androgenov povzroča eritrocitozo. Do prehodne eritrocitoze lahko pride po transplantaciji ledvice, redkeje drugih organov. Včasih ne najdemo pravega vzroka eritrocitoze in govorimo o *idiopatski eritrocitozi* (2).

KLINIČNA SLIKA

Bolniki z eritrocitozo so običajno pletoričnega videza. Lahko imajo znake hiperviskoznosti (glavobol, omotice, krvavitve iz nosu, zamegljen vid, dispneja ob naporu, splošna utrujenost, parestezije, bolečine v prsih in trebuhu, mialgije in šibkost) ali pa so asimptomatski. Ob anamnezi srbečice, posebej po kopanju, eritromelalgije, protina, arterijskih ali venskih tromboz, krvavitev in napetosti v trebuhu zaradi povečane vranice posumimo na PV (3).

Zaspanost preko dneva in glasno smrčanje ponoči sta značilnosti obstruktivne spalne apneje, pogoste pri debelih osebah z BMI > 30 kg/m². Če je eritrocitoza posledica pljučne bolezni, so v ospredju težave s strani dihal (kratka sapa, dispneja ob naporu, kronični kašelj, sodčast prsni koš, cianoza, betičasti prsti) (1,3).

Za prirojene oblike eritrocitoze je pomembna pozitivna družinska anamneza ali ugotovitev eritrocitoze v mladosti. Klinična slika je zelo različna; od popolnoma asimptomatske, do znakov in simptomov hiperviskoznosti (glavoboli, omotice, epistakse, dispneja ob naporu, pruritus). Možni so trombotični in hemoragični zapleti (4).

DIAGNOSTIKA

V prvem koraku moramo vedno ločiti absolutno oziroma pravo eritrocitozo od relativne oziroma lažne in prehodne eritrocitoze. Za absolutno eritrocitozo je značilna povečana skupna masa eritrocitov za več kot 25 % od pričakovane za spol in težo. Pri relativni eritrocitozi pa je skupna masa eritrocitov normalna, Ht in Hb pa sta povečana na račun zmanjšanja prostornine plazme (npr. pri dehidraciji). Večina avtorjev je mnenja, da je opredelitev eritrocitoze potrebna pri persistentni (več kot 2 meseca trajajoči) absolutni eritrocitozi s Ht višjim od 0,52 pri moških oz. 0,48 pri ženskah (3).

Po novi klasifikaciji mieloproliferativnih novotvorb Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2016 moramo izključiti možnost PV že pri koncentraciji Hb > 165 g/L (Ht > 0,49) za moške oz. Hb > 160 g/L (Ht > 0,48) za ženske, če so pridruženi eden ali več simptomov in znakov PV. Za potrditev PV poleg eritrocitoze v krvni sliki potrebujemo še dokazano prisotnost pridobljene (somatske) mutacije v genu *JAK2*, znižano serumsko koncentracijo EPO in/ali značilen histološki izvid kostnega mozga (2, 5).

Obratno pa je pri bolnikih s sekundarno eritrocitozo kot posledico srčnih ali pljučnih bolezni ter tumorjev, ki izločajo EPO, serumska koncentracija EPO visoka. Pulzna oksimetrija (SaO₂) nam služi za oceno nasičenosti arterijske krvi s kisikom.; pri SaO₂ < 92 % pride do kompenzatorne eritrocitoze, ki nas usmeri v iskanje srčne in pljučne bolezni (1). S plinsko

analizo arterijske krvi in oksimetrijo lahko izključimo kronično zastrupitev z ogljikovim monoksidom. Kompenzatorno eritrocitozo povzroča delež karboksihemoglobina (COHb) 5% ali več. Večina pulznih oksimetrov COHb ne zazna. Na methemoglobinemijo posumimo, kadar cianozo spremlja nizka saturacija na pulznem oksimetru in normalen PaO₂. Znižan p50, ki ga lahko izmerimo iz vzorca venske ali arterijske krvi, je značilen za pomik disociacijske krivulje kisika v levo, torej kaže na povečano afiniteto hemoglobina za kisik. Le-ta je lahko posledica povišanega COHb, redkeje gre za prirojene hemoglobinopatije (1, 6).

S proteinsko analizo hemoglobinov (kapilarna elektroforeza hemoglobinov) lahko izključimo prisotnost dednih hemoglobinopatij, vendar je metoda slabo senzitivna. Izključiti je treba tudi uživanje/zlorabo anabolnih hormonov oziroma z ustreznimi slikovnimi preiskavami izključiti tumor, ki izloča androgene hormone ali EPO. Smiselno je izvesti splošne biokemijske preiskave krvi, ker nam dajo splošni vpogled v zdravstveno stanje bolnika. Sum na dedno eritrocitozo (anamneza eritrocitoze od otroštva dalje in pri več družinskih članih) zahteva nadaljnje genetsko testiranje, ki pa v Sloveniji rutinsko še ni na voljo (6).

ZDRAVLJENJE

Samo za PV je zdravljenje jasno opredeljeno: ker bolnika ogrožajo tromboze, so potrebne venepunkcije ("puščanje krvi"), ki normalizirajo maso eritrocitov v krvnem obtoku in viskoznost krvi. V poštev prihaja tudi citoredukcija z zdravili. Ciljni Ht je pod 0,45. Bolniki praviloma prejemajo acetilsalicilno kislino v nizkih odmerkih (2, 5). Pri bolnikih s sekundarnimi pridobljenimi eritrocitozami je zlasti pomembno obvladovanje osnovne bolezni ter preprečevanje škodljivih razvad. Za zdravljenje z venepunkcijami se odločimo, ko imajo bolniki izražene simptome in znake hiperviskoznosti, ki obremenjuje srčno mišico in lahko prispeva k pojavu ogrožajočih zapletov. V nasprotju s PV pri ostalih eritrocitozah ciljni Ht ni tako jasno definiran (6).

LITERATURA

1. Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia*. 2009;23(5):834-44.
2. McMullin MF. Investigation and Management of Erythrocytosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(5):342-7.
3. Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *Eur J Intern Med*. 2015;26(5):297-302.
4. Bento C. Genetic basis of congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hem* 2018; 40: 62-67.
5. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood cancer Journal* 2018: 1-7.
6. Debeljak N, Lazarevič J, Miskič D, Vermiglio L, Kopitar A., Solarovič A, et al. Opredelitev eritrocitoz in predlog diagnostičnega algoritma v Sloveniji = Characterization of erythrocytosis and a proposed diagnostic algorithm in Slovenia. *Zdrav Vestn* 2019; 88(5-6): 263-275

ERITROCITOZA – POGLED PULMOLOGA

Anja Žargaj, dr. med.

Asist.mag. Irena Šarc, dr.med, spec. pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Pulmolog se mora pri bolniku z eritrocitozo, ko je hematolog že izključil možnost primarnih vzrokov, opredeliti do možnosti, da je eritrocitoza sekundarna kot posledica kompenzatornega mehanizma zaradi kronične intermitentne ali stalne hipoksemije. Najpogostejši vzroki sekundarne eritrocitoze zaradi prilagoditve na hipoksemijo so pljučne in kongenitalne srčne bolezni ter hudo kajenje. S preiskavami se moramo opredeliti do stalne ali intermitentne hipoksemije, diagnostični postopek vključuje plinsko analizo arterijske krvi, diagnostične teste za opredelitev morebitne pljučne bolezni, ultrazvočno preiskavo srca ter nočno diagnostiko za opredelitev motenj dihanja v spanju in hipoventilacijskega sindroma. Zdravljenje je vzročno, torej odpravljanje vzrokov hipoksemije ali dodajanje kisika za doseganje normoksemije.

Ključne besede: sekundarna eritrocitoza, hipoksemija, karboksi hemoglobin

UVOD

Eritrocitoza pomeni obstojno, več kot dva meseca trajajoče povečanje mase eritrocitov. Opredelitev je potrebna, ko je pri moškem hematokrit $> 52\%$ oz. hemoglobin > 185 g/L, pri ženski pa hematokrit $> 48\%$ oz. hemoglobin > 165 g/L.

Ločimo primarno (prava policitemija, čista primarna policitemija) in sekundarno, kjer je vzrok zunaj kostnega mozga, najpogostejši vzrok so bolezni srca in pljuč, poleg njih pa pri določenih boleznih ledvic, tumorjih, ki izločajo eritropoetin ali jemanje androgenov. Pri pljučnih in srčnih boleznih ter kajenju je eritrocitoza kompenzacijski mehanizem kot odziv na hipoksijo. Izziv pri teh bolnikih je najti ravnovesje med škodljivimi učinki povečane viskoznosti krvi in koristno povečano kapaciteto krvi za transport kisika do perifernih tkiv, kar je oboje posledica povečane mase eritrocitov.

KLINIČNA SLIKA

Anamneza nam bo razkrila težave s težko sapo, kašljem, dispnejo ob naporu, prekinitvami dihanja ponoči, prekomerno dnevno zaspanostjo, glavoboli, lahko tudi bolečine v prsih, motnje vida in utrujenost kot posledica hipervisiskoznosti. Pomemben je podatek o kajenju in kronični

izpostavljenosti ogljikovemu monoksidu. Pacienti so lahko pletoričnega videza ali s periferno cianozo, prekomerno prehranjeni.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Poleg celotne krvne slike je potrebno pogledati funkcijo jeter in ledvic, količino železa in vitamina B12 (zaradi pomanjkanja železa do eritrocitoze lahko ne pride) ter plinsko analizo arterijske krvi, kjer nas poleg parcialnega tlaka kisika in saturacije s kisikom zanima tudi vrednost karboksihemoglobina (COHb). Vrednosti COHb nad 5%, ki se kronično pojavljajo pri kadilcih, lahko povzročajo kompenzatorno eritrocitozo. Določimo lahko tudi P50, ki je delni tlak kisika v krvi, pri katerem je nasičenega 50% hemoglobina s kisikom. Vrednost P50 je mogoče neposredno izmeriti ali izračunati na venskem vzorcu z normalno vrednostjo med 3.3 in 3.9 kPa. Nizka vrednost P50 pod 2.7 kPa odraža premik disociacijske krivulje na levo, kar kaže na povečano afiniteto hemoglobina do kisika in posledično zmanjšano sproščanje kisika v tkivih. Najpogostejši vzrok nizke vrednosti P50 je povišan karboksihemoglobin, kar srečamo pri hudih kadilcih.

Z rentgenskim slikanjem pljuč izključimo morebitno patologijo, s preiskavo pljučne funkcije pa eventuelno pridruženo obstruktivno motnjo ventilacije. Pacient opravi tudi 6-minutni test hoje za morebitno prisotnost desaturacij ob naporu.

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) je saturacija s kisikom pod 92% povezana s kompenzatorno eritrocitozo. Pogosto imajo pridružen še hipoventilacijski sindrom. Bolniki s KOPB imajo velikokrat anemijo zaradi kroničnega vnetja, izkazalo pa se je, da je pri tistih z eritrocitozo ob akutnem poslabšanju večja verjetnost za pljučno embolijo.

Pri obstruktivni spalni apneji (OSAS) so tuje raziskave pokazale, da je eritrocitoza neodvisna od teže bolezni glede na število prekinitev ponoči (AHI – apneja hipopneja indeks) in je posledica intermitentne hipoksije. Glede na raziskave imajo redki pacienti z OSAS eritrocitozo, jo je pa kot vzrok potrebno izključiti. V naši raziskavi čez 1000 bolnikov napotenih v Laboratorij za motnje dihanja v spanju v UKPA Golnik je imelo več bolnikov anemijo kot eritrocitozo; v skupini bolnikov s hipoventilacijskim sindromom zaradi debelosti je bilo bolnikov z eritrocitozo 6.5%, v skupini z blago OSA-o pa 1%. Hipoventilacijski sindrom je najpogostejši pri debelosti (OHS), pojavlja pa se še pri boleznih prsnega koša (kifoskolioza, udrta prsna koš), živčno-mišičnih boleznih itd. Eritrocitoza je lahko tudi posledica kajenja (zaradi karboksihemoglobina) ali življenja na višji nadmorski višini.

Pri sumu na OSAS posnamemo poligrafijo/polisomnografijo, pri sumu na hipoventilacijski sindrom pa dodatno opravimo še transkutano kapnografijo. Občasno se za opredelitev oksigenacije čez dan poslužujemo tudi 24-urnega merjenja oksimetrije. Eritrocitoza pri kronični hipoksiji poveča tveganje za razvoj cor pulmonale, zato opravimo UZ srca.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je vzročno. Pri kadilcih je potrebna popolna opustitev kajenja. Pri bolnikih s hipoksemijo zaradi pljučne bolezni je pojav eritrocitoze povezan s povečanim tveganjem za razvoj pljučnega srca (cor pulmonale) in slabšim preživetjem. V primeru hipoksemije je

indicirano zdravljenje s kisikom. Trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD) izboljša preživetje bolnikov s kronično hipoksijo, prav tako kronično zdravljenje s pozitivnim tlakom (CPAP) ali neinvazivno mehansko ventilacijo (NIMV) pri bolnikih z OSAS oziroma nočno hipoventilacijo, saj izboljšajo oksigenacijo in zmanjšajo vrednosti hematokrita. Med spremljanjem takih bolnikov ugotavljamo upad oz. normalizacijo vrednosti hemoglobina, če aparat redno uporabljajo. Zdravljenje z venepunkcijami do hematokrita 50-52% izboljša telesno zmogljivost, medtem ko znižanje na 45% ni prineslo izboljšanja, ustrezno zdravljeni pacienti jih ne potrebujejo.

LITERATURA

1. McMullin et al, A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis, BJH, 2018
2. McMullin et al, Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis, BJH, 2005
3. McMullin, Secondary erythrocytosis, Hematology, 2014
4. Dal Negro et al, Changes in blood hemoglobin and blood gases PaO₂ and PaCO₂ in severe COPD over a three-year telemonitored program long-term oxygen treatment, Multidisciplinary Respiratory Medicine, 2012
5. Lee, The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis, EJINME, 2015
6. Ekstrom et al, Which patients with moderate hypoxemia benefit from long-term oxygen therapy? Ways forward, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018
7. Nguyen et al, Does untreated obstructive sleep apnea cause secondary erythrocytosis? Respiratory medicine, 2017
8. Solmaz et al, Is obstructive sleep apnoea syndrome really one of the causes of secondary polycythaemia? Hematology, 2014.
9. Guo et al, Relationship between polycythemia and in-hospital mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with low-risk pulmonary embolism. J Thorac Dis, 2016
10. Keohane et al, The diagnosis and management of erythrocytosis, BMJ, 2013.

KAJ MORA VSAK PULMOLOG VEDETI O TERAPIJI S POZITIVNIM ZRAČNIM TLAKOM?

Kristina Zihlerl, dr.med, E.S., spec pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Terapijo s pozitivnim zračnim tlakom dan danes uporabljamo tako v stabilizaciji motenj dihanja v spanju kot v terapiji akutne in kronične respiratorne odpovedi. Tip podpore dihanju je odvisen od bolezni dihalnega sistema, teže bolezni in tolerance do terapije. Funkcionalno s CPAP ali EPAP vplivamo predvsem na stabilnost zgornje dihalne poti, zmanjšujemo dihalno delo in izboljšujemo oksigenacijo. Z PS ali IPAP dodatno podpiramo minutno ventilacijo. Ventilatorna podpora se pri različnih ventilatorjih razlikuje tudi po tem do kakšne stopnje je nadzorovan dihalni cikel. Obstajajo tudi naprednejši načini ventilacije – ASV ter hibridni (volume assured pressure support) ventilatorji, ki zagotavljajo določeno stopnjo ventilacije in s tem preprečujejo hiperventilacijo (ASV) ali zagotavljajo minimalno minutno ventilacijo (hibridni ventilatorji). Poleg ustrezne izbire ventilatorja in bolniku primernih nastavitev, pa je ključna tudi optimalna izbira vmesnika ali maske, saj je slednje ključno za sprejemanje PAP terapije. Vsak predpisovalec PAP terapije mora poznati možne stranske učinke PAP terapije in jih znati ustrezno razreševati.

Ključne besede: CPAP, neinvazivna mehanska tlačna ventilacija, BIPAP, ASV

UVOD

Dandanašnji v terapiji motenj dihanja v spanju in terapiji hipoventilacijskih sindromov uporabljamo praviloma terapijo s pozitivnim zračnim tlakom (angl. positive airway pressure – kratica PAP). Odvisno od tipa in teže motnje dihanja lahko izbiramo med različnimi načini podpore dihanju med spanjem in v budnosti.

CPAP

Terapija s stalnim pozitivnim zračnim tlakom (angl. kratica CPAP) je najpogostejši način podpore dihanju med spanjem. Pri tem načinu je tlak med vdihom približno enak tlaku med izdihom, s tem načinom neposredno ne vplivamo na ventilacijo bolnika, zato tega načina ne štejemo med načine predihavanja oz. med ventilatorno podporo. Najpogosteje CPAP terapijo predpišemo v zdravljenju obstruktivne spalne apneje (OSA). CPAP terapija ima poleg odpiranja zgornje dihalne poti, kar izkoriščamo v terapiji OSA, še druge učinke, ki jih lahko uporabljamo v terapiji drugih stanj. CPAP poveča funkcionalno rezidualno kapaciteto, s tem se poveča kisikova rezerva, kar izboljša oksigenacijo in zmanjša hipoksemijo. V terapiji akutnega srčnega popuščanja CPAP potisne tekočino iz pljučnih mešičkov, poveča volumen pljuč in

izboljša oksigenacijo, zmanjša venski priliv in upor proti iztisu, s čemer se zmanjša obremenitev srca (1); učinek dosežemo že z relativno nizkimi tlaki, učinek nastopi v nekaj minutah. Preko podobnega mehanizma lahko v polovici bolnikov s centralno spalno apnejo po tipu Cheyne Stokesovega dihanja (angl. kratica CSR-CSA) stabiliziramo dihanje med spanjem, vendar moramo na stabilizacijo dihanja počakati vsaj nekaj tednov (2). Pri bolnikih, ki imajo sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti (angl. kratica OHS), kjer je obstrukcija zgornje dihalne poti pomembna v patofiziologiji OHS, lahko s CPAP v velikem odstotku stabiliziramo dihanje med spanjem, potrebni pa so praviloma višji pritiski (3).

Malo manj poznan, vendar v urgentni medicini pogosto uporabljan je t.i. Venturikit CPAP (podobno deluje tudi Boussignac CPAP), kjer za ustvarjanje pozitivnega zračnega tlaka uporabljamo visoke pretoke plina – praviloma kisika. Ta način podpore dihanju ima mesto v terapiji kardialnega pljučnega edema ter pri hipoksemični respiratorni odpovedi ob ohranjeni ventilaciji (4). Zaradi visokih pretokov kisika je potrebna posebna previdnost uporabe pri pljučnih bolnikih, kjer obstaja nevarnost iatrogene hiperkapnije (KOPB, OHS, kifoskolioza, pareza diafragme).

NEINVAZIVNA MEHANSKA TLAČNA VENTILACIJA

Neinvazivno mehansko podporo dihanju dandanes nudimo pretežno z dvonivojsko tlačno ventilacijo. V širšem pomenu ta pomeni vsak tip tlačne podpore dihanju, kjer bolnika predihavamo na dveh nivojih – sem štejemo BIPAP S/ST/T, ASV ter tudi bolj nadzorovane tipe ventilacije (PC/PACV). V klinični praksi je zelo pomembno, da poznamo specifično terminologijo vezano na posamezne parametre ventilacije, saj bomo le tako lahko izbrali ustrezne nastavitve in način ventilacije za posameznega bolnika.

- **IPAP** (angl. inspiratory positive airway pressure) je tlak, ki ga generira ventilator ob vdihu. Ustvarja tlačno podporo (angl. pressure support (PS) = IPAP - EPAP), ki daje podporo vdihu, zmanjšuje dihalno delo, zvišuje dihalni volumen (V_t), povečuje minutno ventilacijo in izboljšuje izmenjavo plinov.
- **EPAP** (angl. expiratory positive airway pressure) je tlak ob izdihu. EPAP vzdržuje odprto zgornjo dihalno pot, odpira dihalne poti, alveole ter s tem povečuje prostornino pljuč in izboljšuje oksigenacijo. Pri boleznih, kjer imajo bolniki intrinzični PEEP (npr KOPB) zmanjšuje dihalno delo. EPAP omogoča izplavljanje CO₂ iz mrtvega prostora ventilatorja.
- **Zagotovljena frekvenca dihanja** (ang. Back up rate (BUR)) – s tem zagotovimo določeno minimalno minutno ventilacijo. To je pomembno pri boleznih, kjer je centralno proženje dihanja šibko.
- **Inspiratorni čas** (T_i) – pri določenih ventilatorjih lahko določimo T_i , s tem zagotavljamo, da je določen čas dihalnega cikla bolnik predihavan z določenim IPAP
- **Dvižni čas** (RT) – je čas, ki ga potrebuje ventilator, da doseže želeni IPAP po začetku inspiratorne faze cikla. Pri bolnikih z KOPB je tipično RT krajši, pri bolnikih, ki imajo znižano podajnost prsnega koša pa je zaželen daljši RT.
- **Proženje** (angl. triggering) – sprememba v pretoku zraka, ki jo sproži bolnikov vdih, praviloma sproži ventilator. Proženje je lahko bolj (odreagira na nizke pretoke zraka) ali manj (ventilator proži šele ob visokih pretokih zraka) občutljivo.
- **Kroženje** (angl. cycling) – je parameter s katerim določamo kdaj se vdih konča in ventilator preide na EPAP, praviloma je določen s % upada pretoka zraka. (5)

Pressure support ventilation (PSV)

Predstavlja najosnovnejši način dvonivojske ventilacije, kjer definiramo EPAP in IPAP. Pri majhnih prenosnih ventilatorjih ta način poimenujemo tudi Bilevel ali BIPAP. V kolikor uporabljamo BIPAP v spontanem načinu (S), pomeni BIPAP le tlačno podporo bolnikovim vdihom in se uporablja pretežno v terapiji OSA, ki je s CPAP ne uspemo stabilizirati. Pogosteje uporabljamo t.i. BIPAP ST način, kjer ventilator poleg podpore spontanim vdihom nudi tudi določeno količino zagotovljenih vdihov (BUR). BIPAP ST način največkrat uporabljamo v terapiji centralnih apnej v spanju in hipoventilacijskih sindromov. BIPAP T (Timed) način uporabljamo redko, saj slednji ne dovoljuje spontane ventilacije in ga nesedirani bolniki težko prenašajo.

Pressure assist/controled ventilation (P A/C V)

Pri teh načinih ventilacije dodatno definiramo tudi T_i , dvižni čas, proženje in kroženje. Ti parametri ventilacije so pomembni v prilagoditvi NIMV aparata bolniku in bolnikovi bolezni, ki je privedla do respiratorne odpovedi. Praviloma se za bolj kontrolirano ventilacijo odločimo pri bolnikih, kjer to zahteva specifična mehanika dihanja (npr. KOPB, živčno-mišična obolenja, itd..) (5).

Volume - assured pressure support

Na nekaterih ventilatorjih lahko izberemo hibridni (tlačni in volumski – VtPS – volume-targeted PS) način predihavanja, kjer nastavimo interval vrednosti inspiratornih tlakov in želen dihalni volumen – V_t , ki ga s prilagajanjem tlakov aparat v povprečju dosega. Na ta način med drugim zmanjšamo možnost doseganja premajhnih ali prevelikih dihalnih volumnov. Proizvajalci jih imenujejo različno (denimo AVAPS (average volume assured pressure support) ali iVAPS (intelligent Volume-Assured Pressure Support)). (6)

ASV

Adaptive servo ventilation ali tudi auto servo ventilation (ASV) je način predihavanja, ki je bil razvit za terapijo centralnih spalnih apnej (CSA), pretežno kadar gre za normo ali hipokapnično CSA (npr. Cheyne Stokesovo dihanje, medikamentozna CSA, z zdravljenjem povzročena CSA). Princip ASV terapije sloni na zagotavljanju 90% pretoka ali dihalnega volumna. S tem ASV povzroča relativno hipoventilacijo. Posledično je ta način neprimeren pri bolnikih, ki imajo hipoventilacijski sindrom, saj ga lahko poslabša. Potrebna je tudi previdnost pri predpisovanju ASV terapije bolnikom s CSA po tipu Cheyne Stokesove periodike, saj je študija SERVE HF pokazala večjo umrljivost pri bolnikih z znižano ejekcijsko frakcijo levega prekata pod 45% (7).

IZBIRA MASKE IN CEVNEGA SISTEMA

Maske in drugi vmesniki med aparatom za neinvazivno mehanično ventilacijo (NIMV) in bolnikom so ključne za dobro adherenco bolnika za aparat. Običajno je možno najti masko, ki ustreza posamezniku. Le izjemoma je treba masko izdelati po meri. Nosne maske imajo manjši mrtvi prostor, omogočajo govor, hranjenje, izkašljevanje, povzročajo manj klavstrofobij, vendar so neprimerne ob akutni respiratorni odpovedi, še največkrat jo uporabljamo pri zdravljenju motenj dihanja v spanju. Ustno-nosna maska je maska izbora ob akutni respiratorni odpovedi, saj dispnoični bolniki pogosto dihajo na usta, poleg tega kvaliteta zdravljenja ni tako odvisna od bolnikovega sodelovanja. Celobrazna maska je odlična rešitev kadar pride do preležanin, saj ne pritiska na nosni koren. Bolniki ob njej bolje prenašajo višje pritiske na

ventilatorju. Ko izberemo masko moramo biti posebej pozorni tudi na cevni sistem – ali izberemo takega z ventilom ali brez. Ventilni cevni sistem moramo izbrati vedno, kadar ventil ni prisoten na maski (moder nastavek). Poleg mask imamo na voljo tudi helmet oz čelado, kjer je komplikacij vezanih na vmesnik manj, bolniki ga dobro prenašajo, problem pa predstavlja "CO2 reabreathing" in neujemanje (dissinhronija) bolnika z ventilatorjem, zaradi česar ga odsvetujemo pri akutni hiperkapnični respiratorni odpovedi (8).

TEŽAVE Z PAP TERAPIJO

Težave s PAP terapijo lahko razdelimo na tiste, ki so vezane na delovanje aparata in na tiste, ki so vezne na vmesnik med aparatom in bolnikom (največkrat maska). V naši analizi bolnikov, ki uporabljajo CPAP aparat, so imeli adherentni bolniki manj težav s prenašanjem pritiskov (12% vs 32%, $p=0.013$) in manj težav z masko (19% vs. 54%) (9). Težave s prenašanjem tlačnih nastavitev se največkrat nanašajo na previsoke ali prenizke tlake, na neujemanje bolnika z ventilatorjem (neustrezen T_i , proženje, dvižni čas ali premalo časa za izdih). Ob rabi maske se pojavljajo različni problemi: neprijetnost ob rabi maske, rdečina kože in preležanina nosnega korena, klavstrofobija, kongestija nosne sluznice, suha usta, draženje oči, bolečina v ušesih in sinusih, puščanje zraka mimo maske. V izjemnih primerih tudi aspiracijska pljučnica, hipotenzija ali pneumotoraks. Rešitev je, poleg uporabe različnih blazinic in vlažilca, tudi v poizkušanju različnih mask (8).

LITERATURA

1. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and Bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care* 2010;55(9):1216–1228
2. Naughton MT, Kee K. Sleep apnoea in heart failure: To treat or not to treat? *Respirology*. 2017 Feb;22(2):217-229.
3. Piper A, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanism and management. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 292–298, 2011
4. Brusasco C, Corradi F, De Ferrari A, Ball L, Kacmarek RM, Pelosi P. CPAP Devices for Emergency Prehospital Use: A Bench Study. *Respir Care*. 2015 Dec;60(12):1777-85.
5. Hare A, Chatwin M. basic principles of ventilators. V: *Noninvasive ventilation handbook*. Simonds AK. European Respiratory Society 2015, 10-17.
6. TRINKAUS, Darinka, ZIHERL, Kristina, ŠARC, Irena. Posebnosti predihavanja debelih bolnikov. V: KNAFELJ, Rihard. Nadzorovano predihavanje. Ljubljana: Društvo Iatros, društvo za napredek v medicini. 2018, str. 331-343
7. Piper AJ. Advances in non-invasive positive airway pressure technology. *Respirology*. 2019 Jul 5. doi: 10.1111/resp.13631.
8. Zihel K. Maska pri neinvazivni mehanični ventilaciji je ključna za uspešno ventilacijo. V: KADIVEC, Saša (ur.). Izzivi zdravstvene nege na področju zdravstvene oskrbe bolnika z boleznijo pljuč: zbornik predavanj : program za zdravstveno nego. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo. 2017, str. 83-86
9. Zihel K, Sarc I, Gramc I, Flezar M. Adherence to cpap treatment in slovenia. *Sleep and breathing*. Barcelona. April 2015.

TELEMEDICINA PRI VODENJU IN PREPREČEVANJU POSLABŠANJ BOLNIKOV S KOPB

Prof.dr. Matjaž Fležar, dr. med. spec. interne medicine in pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Telemedicinsko vodenje bolnikov izven okolja zdravstvenih ustanov dviguje kakovost obravnave, čeprav ne vedno tudi ekonomsko učinkovitost. Kontakt z bolnikom, ki ne potrebuje preiskav ali telesnega pregleda (telemedicinska ambulanta) v interni medicini pomeni zmanjševanje čakalnih vrst in bolniku ter svojem prijaznejšo obravnavo. Projekt Ekosmart, ki na modelu štirih kroničnih internističnih bolezni formalizira to, kar v praksi nekateri že izvajamo, je lahko vzorec za organizacijo te dejavnosti v vseh javnih zavodih v državi.

Ključne besede: telemedicina, kronične internistične bolezni, projekt Ekosmart

UVOD

Približno četrtnina bolnikov s KOPB je takoimenovanih »exacerbatorjev«, kar pomeni, da so v preteklih 12 mesecih imeli poslabšanje bolezni, ki je vodilo v hospitalizacijo ali zdravljenje z kortikosteroidom oziroma antibiotikom. Ti bolniki so še posebej »ranljiva« populacija bolnikov s KOPB, saj traja več tednov, da se jim kakovost življenja popravi, največ »rehospitalizacij« se zgodi v tem času in največ smrti se pojavi v tem obdobju. Bolnika moramo torej slediti. Poleg redne kontrole v ambulanti (klasičen način vodenja bolnika) pa lahko z bolnikom vzpostavimo stik tudi na drugačne načine:

1. Ga opolnomočimo in izobrazimo za uporabo biosenzorjev na domu (saturacijski meter, PEF meter, merilec korakov, ...)
2. Mu omogočimo stik z zdravstvenim osebjem (medicinsko sestr, zdravnikom, socialnim delavcem, ...) preko telemedicinskih kanalov (telefon, računalnik -spletna aplikacija, tablični računalnik, ...)

PROJEKTI TELEMEDICINE NA PODROČJU PLJUČNIH BOLEZNI

V Sloveniji je bilo na področju telemedicine kroničnih pljučnih bolnikov v zadnjih dveh desetletjih kar nekaj projektov: iHUB, E-Astma, Ekosmart financiranih s strani ministrstev. Pri bolnikih s KOPB je glavna vsebina teh projektov:

- Hitra detekcija poslabšanja bolezni na domu in hitro ukrepanje (prava oseba ob pravem času na prav način)

- Nadzor nad bolnikom na daljavo v ranljivih obdobjih bolezni
- Telemedicinsko spodbujanje telesne aktivnosti, telerehabilitacija

Študije pri nas kot tudi v svetu so pokazale, da tak način spremljanje bolnikov sicer ni stroškovno učinkovit, da pa pri najtežjih bolnikih lahko spremni potek njihove bolezni. Smernice GOLD telemedicine za vse bolnike ne priporočajo. Pomembno je, da bolnika na ta način vodi zdravnik, ki bolnika in njegovo bolezen najboljše pozna, saj se mu je lažje na daljavo odločati o ukrepih.

ZAKLJUČEK

Bolniki s KOPB potrebujejo veliko nadzora. Pri tem radi sodelujejo, tudi placebo učinek stalnega vodenja na daljavo ni zanemarljiv. Potrebno pa je najti prave bolnike, predvsem bolnike s pogostimi poslabšanji in take na meji respiracijske insuficience ali celo z njo.

LITERATURA

1. Hong Y, Lee SH. Effectiveness of tele-monitoring by patient severity and intervention type in chronic obstructive pulmonary disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2019 Apr;92:1-15.
2. Bertonecello C, Colucci M, Baldovin T, Buja A, Baldo V. How does it work? Factors involved in telemedicine home-interventions effectiveness: A review of reviews. *PLoS One.* 2018 Nov 15;13(11)
3. Blakey JD, Bender BG, Dima AL, Weinman J, Safioti G, Costello RW. Digital technologies and adherence in respiratory diseases: the road ahead. *Eur Respir J.* 2018 Nov 22;52(5).
4. Criner RN, Han MK. COPD Care in the 21st Century: A Public Health Priority. *Respir Care.* 2018 May;63(5):591-600. doi: 10.4187/respcare.06276. Epub 2018 Apr 24. Review.
5. Vitacca M, Montini A, Comini L. How will telemedicine change clinical practice in chronic obstructive pulmonary disease? *Ther Adv Respir Dis.* 2018 Jan-Dec
6. Garvey C, Singer JP, Bruun AM, Soong A, Rigler J, Hays S. Moving Pulmonary Rehabilitation Into the Home: A CLINICAL REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018 Jan;38(1):8-16.

PRESADITEV PLJUČ PRI BOLNIKU Z OBSTRUKTIVNO BOLEZNIJO PLJUČ: PRVE SLOVENSKE IZKUŠNJE

Doc. Dr. Matevž Harkander, dr.med., spce.pnevmologije

KO za pljučne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Obstruktivne bolezni pljuč so najbolj pogosta indikacija za presaditev pljuč. Bolniki, ki so kandidati za zdravljenje s presaditvijo pljuč, morajo imeti napredovalo bolezen s slabo 2-letno prognozo in morajo biti v zadovoljivem splošnem kliničnem stanju, ki omogoča zahtevno kirurško in medicinsko zdravljenje. Do leta 2018 smo na presaditev pljuč napotili skupno 20 bolnikov z obstruktivno boleznijo pljuč (10 žensk, povprečna starost $54,3 \pm 7,7$ let). Od 15.9.2018 dalje pa je presaditev pljuč za te bolnike na voljo v UKC Ljubljana. V letu dni je imelo presaditev 6 bolnikov z obstruktivno pljučno boleznijo (2 ženski, povprečna starost $54,5 \pm 10,6$ let). Dostopnost zdravljenja s presaditvijo pljuč za to skupino bolnikov se tako povečuje.

Ključne besede: KOPB, presaditev pljuč, indikacije

UVOD

Presaditev pljuč je danes uveljavljena metoda zdravljenja izbranih bolnikov z napredovalo pljučno boleznijo. Skupina obstruktivnih bolezni pljuč v širšem smislu (KOPB, bronhiektazije, pomanjkanje alfa-1 antitripsina, bronhiolitis..) predstavlja najpogostejšo indikacijo za presaditev pljuč (1). Bolnike smo do leta 2018 pošiljali za presaditev pljuč na AKH Dunaj, z izjemo ene bolnice, ki je imela presaditev v UKC Ljubljana leta 2003. 15.9.2018 je bila presaditev pljuč pri bolnici s KOPB ponovno opravljena v UKC Ljubljana in od takrat naprej velja, da so bolniki z obstruktivno pljučno boleznijo kandidati za presaditev pljuč pri nas.

INDIKACIJE ZA PRESADITEV PLJUČ

Pri izbiri primernega bolnika ocenjujemo prognozo bolezni in splošno stanje bolnika (2). Pri oceni prognoze si pomagamo z različnimi kriteriji za posamezne bolezni in poskušamo ujeti bolnika takrat, ko je verjetnost za 2-letno preživetje manj kot 50%. Pomembno je tudi preveriti ali so bili izvedeni vsi ostali ukrepi. Najbolj izdelane kriterije imamo za KOPB, ki jih pogosto razširjamo tudi na druge oblike obstruktivnih pljučnih bolezni (tabela 1).

Tabela 1: Kriteriji za presaditev pljuč pri bolnikih s KOPB (2).

Kriteriji za napotitev v transplantacijski center
<ul style="list-style-type: none"> • Progresivna bolezen kljub vsem ukrepom • Ni kandidat za endoskopsko ali kirurško redukcijo pljuč (lahko poteka sočasno) • BODE 5-6 • PaCO₂ > 6.6 kPa in/ali PaO₂ < 8 kPa • FEV < 25%
Kriteriji za uvrstitev na listo za presaditev
<ul style="list-style-type: none"> • BODE ≥ 7 • FEV < 15-20% • Tri ali več hudih poslabšanj v zadnjem letu • Eno poslabšanje z akutno hiperkapnično dihalno odpovedjo • Zmerna / huda pljučna hipertenzija

Pri oceni splošnega stanja ocenjujemo ali je bolnik sposoben prenesti sam kirurški poseg in imunosupresivno terapijo in ali pridružene bolezni ne zmanjšujejo pričakovanega srednjeročnega preživetja (npr. 5 let). Upoštevati moramo tudi prisotnost kontraindikacij, ki so naštetje v tabeli 2.

Tabela 2: Absolutne in relativne kontraindikacije za presaditev pljuč (2).

Absolutne kontraindikacije
<ul style="list-style-type: none"> • Maligna bolezen, manj kot 5 let od zdravljenja • Pomembna okvara drugega organa (izjemoma kombinirana presaditev), napredovala aterosklerotična bolezen • Nekatere kronične okužbe, aktivna tuberkuloza • Huda debelost (BMI > 35) • Slaba kompliantnost do zdravljenja • Psihiatrično obolenje, ki vpliva na zdravljenje • Slabo socialno okolje • Slabo funkcionalno stanje in slab rehabilitacijski potencial • Odvisnost (kajenje!)
Relativne kontraindikacije
<ul style="list-style-type: none"> • Starost (biološka!), ~65 let • BMI > 30 • kaheksija • simptomatska osteoporoza • predhodni večji op. posegi v prsnem košu • ECMO • kolonizacija s polirezistentnimi bakterijami • Ateroskleroza • druge pridružene bolezni, ki niso v napredovali fazi (diabetes, AH, GERB ..)

SLOVENSKI BOLNIKI S PRESADITVIJO PLJUČ

Do leta 2018 smo na presaditev pljuč napotili 20 bolnikov z obstruktivno boleznijo pljuč (19 AKH, 1 UKC Ljubljana) - 11 s KOPB, 5 s pomanjkanjem alfa-1 antitripsina in 4 z bronhiektazijami. 10 je bilo žensk, povprečna starost je bila 54,3±7,7 let. V 18 primerih je bila opravljena bilateralna presaditev. V nobenem primeru ni šlo za nujno presaditev (bolnik na invazivni ventilaciji ali ECMO). Preživetje teh bolnikov je bilo primerljivo z ostalimi indikacijami (Log Rank test, p = 0,507).

Od 15.9.2018 do 15.9.2019 smo v UKC Ljubljana opravili skupno 8 presaditev, od tega 6 pri bolnikih s obstruktivno pljučno boleznijo (2 ženski, povprečna starost 54,5±10,6 let). Pri vseh smo napravili bilateralno presaditev. Pri drugem bolniku smo napravili nujno presaditev, ker je bil odvisen od invazivne ventilacije. Pregled bolnikov je opisan v tabeli 3. Na čakalni listi UKC Ljubljana je bilo na dan 15.9.2019 8 bolnikov, od tega 3 s KOPB.

Tabela 3: klinične lastnosti bolnikov ob uvrstitvi na listo za presaditev.

	Bolezen	FEV ₁	BODE	TZKD	PaCO ₂	Poslabšanja v zadnjem letu
Ž, 60 let	KOPB	22 %	4	2L O ₂ /min	8,4 kPa	1x – NIV
M, 60 let	KOPB	14 %	7	Brez	7,9 kPa	3x – ambulantno, 3x hospitalizacija, 1x IV
M, 33 let	Swyer-James-Macleod sindrom	14 %	7	1L O ₂ /min	7,4 kPa	1x hospitalizacija
M, 58 let	Bronhiolitis	22 %	7	1L O ₂ /min + NIV	6,5 kPa	1x – NIV
M, 57 let	KOPB	17 %	7	1L O ₂ /min	6,2 kPa	2x - hospitalizacija
Ž, 59 let	KOPB	20 %	4	Brez	6,0 kPa	1x ambulantno, 1x - IV

*NIV = neinvazivna ventilacija, IV = invazivna ventilacija.

ZAKLJUČEK

V UKC Ljubljana smo uspešno vzpostavili program presaditve pljuč, v katerem prav obstruktivne bolezni pljuč predstavljajo najpogostejšo indikacijo. Z lastnim slovenskim programom bomo tem bolnikov povečali dostopnost do zdravljenja s presaditvijo pljuč.

LITERATURA

1. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. J Hear Lung Transplant. 2018 Oct;37(10):1169–83.
2. Weill D, Chairs C, Benden C, Corris P a, Members C, Dark JH, et al. ISHLT CONSENSUS A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 — An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Hear Lung Transplant. 2015;34(1):1–15.

STROKOVNI IN ORGANIZACIJSKI PRISTOPI ZA ZMANJŠEVANJE POSLABŠANJ HUDE ASTME

Doc. dr. Sabina Škr gat, dr. med., spec. interne medicine in pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Cilj obravnave bolnika s problematičnim potekom astme je ureditev njegove bolezni. Za doseganje tega cilja je potrebno zadostiti dvema kriterijema: strokovnemu in organizacijskemu, v katerega je stroka vpeta. Prepoznani model uspešne obravnave teh bolnikov je multidisciplinarni tim (MDT), ki poleg zdravnika vključuje še diplomirano medicinsko sestro, respiratornega fizioterapevta, dietetika, kliničnega farmacevta in psihologa. Tak način obravnave bolnika vodi v zmanjšano število poslabšanj bolezni, bolnišničnih obravnav in izboljšuje kvaliteto življenja teh bolnikov.

Ključne besede: težka astma, personalizirano zdravljenje, multidisciplinarni tim

ORGANIZACIJSKI VIDIK OBRAVNAVE ASTME S PROBLEMATIČNIM POTEKOM

Že leta 2015 so poročali, da je obstoj Centra za hudo astmo povezan z zmanjšanjem obiskov urgence (66.4% vs 87.8%, $P < .0001$) in hospitalizacij zaradi poslabšanja astme (38% vs 48%, $P = .0004$) izboljšanjem kvalitete življenja teh bolnikov, vključno z manjšo porabo sistemskih glukokortikoidov (10 mg [8-20 mg] vs 15 mg [10-20 mg], $P = .003$) (1).

Leto kasneje je Kurukularatchy iz Univerzitetne bolnišnice v Southmaptonu, UK vzpostavil multidisciplinarni tim za obravnavo bolnikov z astmo. Klinični vpliv te reorganizacije se je pokazal v padanju števila hospitalizacij (za 33%) in števila bolnišničnih dni (za 52%) zaradi poslabšanja astme (2).

Rezultati so delno prikazani v spodnjem grafu.

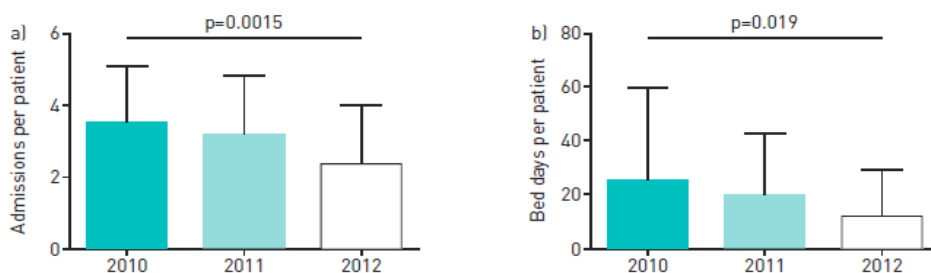


FIGURE 3 Reduction in a) admissions and b) bed days after implementation of a multidisciplinary team case management strategy. Data are presented as mean \pm sd.

Želeli bi vpeljati model multidisciplinarni model obravnave tako bolnikov z astmo, kot tudi KOPB in bronhiektazij s problematičnim potekom. Smiselno bi bilo, da se obravnava bolnika s problematičnim potekom bolezni dihalni poti pri večini bolnikov konča v enem dnevu.

Predlog organizacijske sheme

1. Zdravnik

- ✓ Pregled bolnika, dokumentacije, načrt preiskav in obravnave
 - ✓ Slikovna in funkcionalna diagnostika

2. Predaja bolnika ostalim članom MDT

- ✓ DMS
- ✓ Respiratorni fizioterapevt
- ✓ Klinični farmacevt
- ✓ Dietetik
- ✓ Psiholog

3. Posvet članov MDT po zaključenem sestanku, vključen radiolog

Vsebina:

- ✓ Poročanje vseh članov tima o opravljenem delu z načrtom zdravljenja in nadaljnje obravnave bolnikov.
- ✓ Pisne zaključke svojega dela poda vsak od članov MDT, kar je tudi del bolnikove dokumentacije.

Predlog organizacijske sheme obravnave bolnikov s problematičnim potekom dihalne poti

Ta organizacijska shema klinično deluje tudi na sekundarni ravni, kjer je v tim občasno, vendar redno prihajal zdravnik iz terciarnega centra za hudo astmo. Rezultati so se kazali v zmanjšanju nenačrtovanih obiskov zdravnika zaradi astme, zmanjšalo se je število obiskov urgenc, hospitalizacij in število dni na intenzivnem oddelku zaradi poslabšanja astme. Gre za center kjer niso uvajali bioloških zdravil, šlo je za delovanje tima v celoti, veliko so delali na adherenci za zdravljenje (2).

Specializirani centri bi tako preko multidisciplinarnega tima prevzeli obravnavo najtežjih bolnikov z obstruktivnimi boleznimi pljuč.

STROKOVNI VIDIK OBRAVNAVE BOLNIKOV S HUDO ASTMO

Smer obravnave bolnikov je v personaliziranem zdravljenju bolezni. Literatura govori o »treatable traits«; torej značilnosti bolezni, na katere lahko ciljano vplivamo, če se potrudimo, da jih prepoznamo. Primer takega ravnanja prikazuje tabela 2 (3).

Tabela 2: Biološka terapija, usmerjena v usmerjene mehanizme hude astme (3). Prikazuje biomarkerje hude astme in učinke delovanja na prepoznane mehanizme bolezni.

TABLE 1 Biologic therapies targeting treatable mechanisms for severe asthma: biomarker and treatable trait effects

Antibody biologic	Biologic target	Treatable mechanisms/ pathways	Biomarker used	Effects on treatable traits & quality of life measures
Omalizumab	Anti-T2: Targets IgE	Prevents binding to high-affinity receptor	Serum IgE Allergies	Reduces exacerbations Improves AQLQ
Mepolizumab	Anti-T2: Targets IL-5	Prevents the terminal differentiation of eosinophil progenitors and reduces the output of eosinophils from bone marrow	Exacerbations \geq 2; Blood eos \geq 150/ μ L	Reduces exacerbations Reduces airflow obstruction Improves AQLQ. Oral corticosteroid-sparing
Reslizumab	Anti-T2: Targets IL-5	As above	Exacerbations \geq 1; Blood eos \geq 400/ μ L	Reduces exacerbations Reduces airflow obstruction Improves AQLQ
Benralizumab	Anti-T2: Targets IL-5R α , consequently, IL-5	Binds to IL-5R α and induces eosinophil apoptosis	Exacerbations \geq 2; Blood eos \geq 300/ μ L	Reduces exacerbations Reduces airflow obstruction Improves AQLQ Oral corticosteroid-sparing
Dupilumab	Anti-T2: Targets IL4R α , consequently IL-4 and IL-13	Prevents the differentiation of naive Th0 cells to Th2 cells. Suppresses IgE synthesis, goblet cell hyperplasia, mucus hypersecretion, airway hyperresponsiveness and fibrosis	Exacerbations \geq 1 Blood eos \geq 150/ μ L	Reduces exacerbations Reduces airflow obstruction Improves AQLQ Oral corticosteroid-sparing

Bronhialna termoplastika je možna invazivna metoda zdravljenja težke astme. Predstavljamo si lahko, da so možni najprimernejši kandidati bolniki, ki imajo pomembno reverzibilnost pri spirometriji oz tisti, kjer kontrakcija gladkih mišic pomembno sodeluje pri aktivnosti bolezni. Zdi se, da metoda odlično sovpadajo z idejo o personaliziranem zdravljenju astme. V resnici, pa so podatki o povezavi med kliničnim odgovorom glede na vnetni fenotip bolezni še precej neraziskani. Ker je metoda perspektivna in ima ugodne klinične izzide (4), je prav da se bolniki vodijo v registrih oz študijskih okoljih. Le tako se bo lahko preučil in našel točen mehanizem, ki bo potencialna in/ali odlična »tarča« za postopek bronhialne termoplastike.

LITERATURA

1. Gibeon D, Heaney LG, Brightling CE et al. Dedicated severe asthma services improve healthcare utilisation and quality of life. *Chest* 2015;148:870-886.
2. Burke H, Davis J, Evans S et al. A multidisciplinary team case management approach reduces the burden of frequent asthma admissions. *ERJ Open Res* 2016. 00039-2016 I DOI:10.1183/23120541.00039-2016
3. Chung KF, Adcock IM. Precision Medicine for discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy* 2019; 1-11.
4. Dombret CM, Khuder Alagha, Louis Philippe Boulet LP. Bronchial thermoplasty: a new therapeutic option for the treatment of severe, uncontrolled asthma in adults. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 510–518.

Pregled rednosti dvigov zdravil z IGK pri pacientih, ki se zdravijo zaradi težke astme

Tina Morgan, Veronika Pelicon

PD-L1 testing and clinical benefit in patients treated with CPI

Mile Kovačević

Patient-reported benefit and burden of home noninvasive ventilation

Irena Šarc, Anja Žargaj, Ditka Benedičič Katona, Kristina Ziherl

Side effects and associated symptoms predict adherence to chronic noninvasive ventilation

Kristina Ziherl, Anja Žargaj, Ditka Benedičič Katona, Irena Šarc

Safety and efficacy of indwelling pleural catheter for malignant pleural effusions

Tiva Nemanič, Katja Adamič, Aleš Rozman, Mateja Marc Malovrh

Thoracoscopic talc pleurodesis in selected patients with malignant pleural effusion – MPE

Mateja Marc Malovrh, Rok Lombar, Katja Adamič, Aleš Rozman

Immunotherapy-induced pneumonitis in patient with malignant melanoma

Vladimir Dimitrić, Mateja Marc Malovrh, Katja Adamič, Aleš Rozman

Formaldehyde IgE sensitization in Slovenian patients

Urška Bidovec Stojković, Renato Eržen, Peter Korošec

Detection and evaluation of peanut specific IgE by immunoblotting and fluorescence enzyme assay

Urška Bidovec Stojković, Maja Skerbinjek Kavalarič, Ana Koren, Julij Šelb, Peter Korošec

Multicenter study of clinical relevance of recombinant allergen Apim 1 and Vesv 5 determined by IgE multiplex test ImmunoCAPISAC

Urška Bidovec-Stojković, Martina Vachova, Mira Šilar, Žiga Košnik, Mitja Košnik, Petr Panzner, Jasna Volfand, Matjaž Homšak, Vojko Berce, Peter Korošec

Basophil CC chemokine receptor 2 (CCR2) expression in *Hymenoptera* venom anaphylaxis

Ana Koren, Romana Vantur, Peter Kopač, Mihaela Zidarn, Renato Eržen, Peter Korošec

Comparison of component resolved Ara h2 diagnostics and basophil activation test in children with peanut allergy

Ana Koren, Maja Skerbinjek Kavalarič, Julij Šelb, Urška Bidovec Stojković, Peter Korošec

Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in south-eastern Europe: SERPING1 mutations and genetic factors modifying the clinical phenotype

Matija Rijavec, Mitja Košnik, Mihaela Zidarn, Slađana Andrejević, Ljerka Karadža-Lapić, Draško Cikojević, Marko Barešić, Vesna Grivčeva-Panovska, Peter Korošec

The impact of serum anaphylactic factors and CCL2 on basophil migration in vitro

Maruša Rihar, Ana Koren, Peter Kopač, Peter Korošec

Large effect of rare variants with large effect sizes in (sporadic) IPF

Julij Šelb, Matija Rijavec, Katarina Osolnik, Peter Korošec

Diagnostic value of serum CCL2 in anaphylaxis

Romana Vantur, Ana Koren, Renato Erzen, Mitja Kosnik, Peter Korosec

Comparison between endurance shuttle walk test and cycle endurance test in pulmonary rehabilitation program

Živa Zdolšek Sluga, Anja Grošelj, Irena Šarc, Tomaž Hafner

POMISLITE NA **ALERGIJO.**

POMISLITE NA **IgE.**

POMISLITE... **Xolair**
omalizumab





2v1^{1*}

aklidinij + formoterol¹

- 2 bronhodilatatorja¹
- 2x dnevno¹
- inhalacija v 2 korakih¹

Brimica[®]
Genuair[®]
aklidinijev bromid + formoterol

Datum prijave: avgust 2018. Datum veljavnosti: avgust 2020. 51.89.07.2018

Zdravilo Brimica[®] Genuair[®] je indicirano za vzdrževalno kronično obsejalno zdravljenje za lajšanje simptomov pri odraslih bolnikih s kronično obsejalno pljučno boleznijo (KOPB).¹

¹ Fiksna kombinacija dveh zdravilnih učinkovin v eni inhalaciji.
² Brimica[®] Genuair[®]. Povzeto: glavni znatnostni zdravila, februar 2016.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kakršnem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

Brimica Genuair 340 mikrogramov/12 mikrogramov, prašek za inhaliranje
Sestava: En doziranjen odmerak (odmerak, ki prida iz usnikaj vsebuje 340 mikrogramov aklidinijevga bromida (kar ustreza 340 mikrogramov aklidinija) in 11,8 mikrogramov formoteroljvega fumarata dihidrata. To ustreza izmerjanemu odmerku 400 mikrogramov aklidinijevga bromida (kar ustreza 348 mikrogramov aklidinija) in izmerjanemu odmerku 12 mikrogramov formoteroljvega fumarata dihidrata. En doziranjen odmerak vsebuje približno 11 mg laktuloze (v obliki monohidrata).

Terapevtske Indikacije: Zdravilo Brimica Genuair je indicirano za vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje za lajšanje simptomov pri odraslih bolnikih s kronično obsejalno pljučno boleznijo (KOPB).

Odmerjanje in način uporabe: Priporočen odmerak je en vdih 340 mikrogramov/12 mikrogramov zdravila Brimica Genuair dvakrat na dan. Za starejše bolnike, za bolnike z okvaro ledvic ali jeter ni potrebno prilagajanje odmerka. **Prečiščena populacija:** Ni primarno za uporabo pri otrocih in mladostnikih pri indikaciji KOPB. Za inhalacijsko uporabo.

Bolnike je treba poučiti o tem, kako pravilno vzamejo zdravilo.

Kontraindikacije: Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali kakor koli pomembno snov.

Posebna opozorila in preventivni ukrepi: **Astma:** Zdravilo ni namenjeno uporabi pri astmi; klinične študije z zdravilom Brimica Genuair pri astmi niso bile izvedene. **Paradoksalni bronhospazem:** V kliničnih študijah z zdravilom Brimica Genuair v priporočenem odmerku niso opazili paradoksnega bronhospazma. Paradoksalni bronhospazem pa so opazili pri drugih vrstah inhalacijskih terapij. Če pride do tega, je treba zdravljenje z zdravilom prekiniti in razmisli o drugem zdravljenju. Zdravilo ni indicirano za zdravljenje **akutnih splošnih bronhospazma.** **Kardiovaskularni učinki:** Zdravilo morate pri bolnikih, ki so imeli v zadnjih 6 mesecih miokardialni infarkt, nestabilno angino pektoris, na novo diagnosticirano aritmijo

v zadnjih 3 mesecih, interval QTc (metoda po Bazemu) nad 470 ms ali so bili v zadnjih 12 mesecih hospitalizirani zaradi odpovedi srca funkcijskega razrada II in IV po razvrstitvi NYHA, uporabljati previdno. Agonisti β_2 adrenergičnih receptorjev lahko pri nekaterih bolnikih zvišajo srčni utrip in krvni tlak, povzročijo spremembe v elektrokardiogramu (EKG). Agonisti β_2 adrenergičnih receptorjev z dolgotrajnim delovanjem je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanim o podaljšanju intervala QTc ali znanim podaljšanjem tega intervala in pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vplivajo na interval QTc. **Sistemski učinki:** Zdravilo je treba pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi boleznimi, kompenziranimi motnjami, atrijsko-fibrilacijo in izokromotromom uporabljati previdno. Pri visokih odmerkih agonistov β_2 adrenergičnih receptorjev se lahko pojavijo presnovni učinki hiperglikemije in hipokalemije. **Antihipertenzivni učinki:** Suha usta, učinek, ki opadajo pri zdravljenju z antihipertenzivi, se lahko dolgoročno povežeta z znižanim krvnim tlakom. Zaradi njegovega antihipertenzivnega delovanja je treba z zdravilo Brimica Genuair uporabljati previdno pri bolnikih s simptomatsko hipoplazijo prostate, zasvojenjem urina ali glavkomom z zapirajočo zaklepa. **Pomembna snovi:** Bolniki redko didno intoleranco za fruktozo, intoleranco za galaktozo, kot je npr. galaktozemija, ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Zdravilo za zdravljenje KOPB: Sočasno dajanje aklidinijevga bromida z drugimi zdravili, ki vsebujejo antihipertenzivne, ni bilo raziskano, zato ni priporočeno. **Hipokalenično zdravljenje:** Sočasno hipokalenično zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili, steroidi ali diuretiki, ki ne ohranjajo kalija, lahko spoprija močni hipokalenični učinek agonistov β_2 adrenergičnih receptorjev, zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost. **Zdravila, ki vsebujejo antihipertenzivne:** Zdravila, ki vsebujejo zaviralce β_2 adrenergičnih receptorjev, lahko oslabejo ali antagonizirajo učinek agonistov β_2 adrenergičnih receptorjev. **Druga zdravila:** Zdravilo Brimica Genuair je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki dokazano podaljšujejo interval QTc, kot so zaviralci MAO, tricyklični antidepressivi, antiaritmiki ali makrolidi, uporabljati previdno zaradi njihove močne oksipativne delovanja formoterola.

Nosečnost: Podatkov o uporabi zdravila Brimica Genuair pri nosečnicah ni. Zdravilo Brimica Genuair se lahko uporablja

med nosečnostjo samo, če se pričakuje, da koristi odtehtajo morebitna tveganja. Dojenje: Ni znano, ali se aklidinij (v) ali njegov presnovek ali formoterol izloča v materino mleko. Boudje na podlagi tega ni znano, ali se aklidinij ali njegov presnovek ali formoterol izloča v materino mleko, zato je treba o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Brimica Genuair pri doječih materah razmišljati samo, če se pričakuje, da koristi za mater odtehtajo morebitna tveganja za novorojenca. **Plodnost:** Ni verjetno, da bi dajanje priporočenih odmerkov Brimica vplivalo na plodnost pri ljudeh.

Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji: Zdravilo Brimica Genuair nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pojav zamajenega vida ali omotice lahko vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

Neželeni učinki: Pogosti: nazofaringitis, okužba s ščibi, shustitis, zobni abecasi, nespečnost, glavobol, omotica, tresavica, nesnoba, kašelj, diareja, navzea, suha usta, migalga, mišični krči, parifarni edem, zvišana vrednost kreatin fosforokinaze v krvi. Češči neželeni učinki so navedeni v Povzetku glavnih znatnostnih zdravil.

Vrsta in vsebina ovojnine: Skatla, ki vsebuje 1 inhalator s 80 odmerki. Uporabno v 80 dneh od odprtja vrtničke. **Imenik dovoljenja za promet:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Bödönija, Švedska.

Način in razliki izdaja: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Datum zadnje revizije besedila:** 02/2018

Dodatne informacije so navajajo pri: BERLIN-CHEMIE/MENARINI DISTRIBUTION LJUBLJANA, D.O.O., Dolenska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2180, telefaks 01 300 2183; slovenia@berlin-chemie.com **Prilagoditve predpisovanju:** priberite celoten Povzeto glavnih znatnostnih zdravil.

Samo za strokovno javnost.



MANJ INHALACIJ. ZA VEČ VDIHA. |*

Edina KOPB trojna terapija v eni sami inhalaciji dnevno.^{2**†}

Zdravilo Trelegy® Ellipta® je indicirano za vzdrževalno z dravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), ki niso zadostno zdravljeni s kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev B2 ali s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev B2 in dolgodelujočega antagonistu muskarinskih receptorjev.^{1,†}



TRELEGY® ELLIPTA®
flutikazonfurat/umeklidinij/vilanterol

*Manj inhalacij: Enkrat dnevno odmerjanje zdravila Trelegy® Ellipta® (UMEK/VIL/FF 74,1/ 25/ 100 µg) v primerjavi z dvakrat dnevno odmerjanjem kombinacije FOR/BUD 12/400 µg. Za več vdihov: Pomembno povečanje od izhodišča do 24. tedna v najmanjšem FEV₁ z zdravilom Trelegy® Ellipta® enkrat dnevno v primerjavi s kombinacijo FOR/BUD 12/400 µg dvakrat dnevno. Prospektivna, aktivno nadzorovana, randomizirana, dvojno slepa, z dvojnimi placebom, multicentrična klinična raziskava v zoprednih skupinah, faza II, ki je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Trelegy® Ellipta® enkrat dnevno plus placebo dvakrat dnevno preko vdihovalnika Turbuhaler® in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev B2 plus placebo enkrat dnevno preko vdihovalnika Turbuhaler® plus placebo enkrat dnevno preko vdihovalnika Ellipta® (n = 890), pri bolnikih s KOPB, starosti ≥ 40 let, rezultatom testa COPD Assessment Test (CAT) ≥ 10 in FEV₁ <50% ali FEV₁ ≥50% do <80% plus 22 zmerne poslabšanja KOPB v preteklem letu ali 21 hudo poslabšanje KOPB v preteklem letu, v trajanju 24 tednov (n = 1.810). Podkupina prvih 480 bolnikov vključenih v raziskavo, ki so se strinjali s podaljšanim z dravljenjem (n = 430) je bila zdravljenja z UMEK/VIL/FF 74,1/25/100 µg enkrat dnevno preko vdihovalnika Ellipta® plus placebo dvakrat dnevno preko vdihovalnika Turbuhaler® (n = 210) ali s kombinacijo FOR/BUD 12/400 µg dvakrat dnevno preko vdihovalnika Turbuhaler® plus placebo enkrat dnevno preko vdihovalnika Ellipta® (n = 220), v trajanju 52 tednov. Ko-primarna cilja raziskave sta bila spreminjanje od izhodišča do 24. tedna v najmanjšem FEV₁ in skupni rezultat vprašalnika SGRQ.¹

**Ena inhalacija zagotavlja oddani odmerek (odmerak, ki zapusti ustnik) 92 mikrogramov flutazonfurata, 80 mikrogramov umeklidinijeva bromida ter 55 mikrogramov vilanterola in 22 mikrogramov vilanterola (kot filinaterola). To ustreza odmerjanemu odmerku 100 mikrogramov flutazonfurata, 74,2 mikrograma umeklidinijeva bromida, kar je enakovredno 82,5 mikrograma umeklidinija in 25 mikrogramov vilanterola (kot filinaterola).²

Trelegy® Ellipta® je kombinacija inhalacijskega glukokortikoida, dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta2 in dolgodelujočega antagonistu muskarinskih receptorjev (K3K/LABA/LAMA). Priporočeni in največji odmerki je ena inhalacija zdravila Trelegy® Ellipta® enkrat na dan.¹

FEV₁, forirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi; UMEK, umeklidinij bromid; VIL, vilanterol filinaterol; FF, flutazonfurat; BUD, budezonid; FOR, formoterol; SGRQ, vprašalnik St. George's Respiratory Questionnaire.

1. Lipson DA et al. *N Engl J Med*. 2017; 376:1123-1134.

2. Povzrečnik glavnih značilnosti zdravila Trelegy® Ellipta®, datum rev. besedila 01/19.

Te informacije o zdravilu na receptu so namenjene izključno strokovni javnosti. Pred predpisovanjem, prosimo, prebrajte celoten povzrečnik glavnih značilnosti in imenika dovoljenja za promet z zdravilom. Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. ne priporoča uporabe tega zdravila drugje kot je navedeno v povzrečniku glavnih značilnosti z zdravila. Datum prijave informacij apr 2019.

⚠ Za te zdravilo je treba določiti spremljevalce vzrokov. Tudi bodo štejele na voljo nove informacije o vzrokih vzrokov. Zdravilna učinkovina uparizolam, do poročila kalena kol domnevno neželena učinka zdravila. Glejte poglavje 4.8, tako prebrati o neželatih učinkih.

Trelegy Ellipta 30 mikrogramov/25 mikrogramov/74,1 mikrogramov prah za inhalacijo, odmerjeni **Sobani** (za inhalacijo) (prah) (odmerak, ki zapusti ustnik) 92 mikrogramov flutazonfurata, 80 mikrogramov umeklidinijeva bromida, kar je enakovredno 82,5 mikrogramov umeklidinija in 25 mikrogramov vilanterola (kot filinaterola). Vse dodatne odmerke videti na strani 25 in 26. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Trelegy Ellipta je indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo KOPB, ki niso zadostno zdravljeni s kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev B2 ali s kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev B2 plus placebo enkrat dnevno preko vdihovalnika Turbuhaler® plus placebo enkrat dnevno preko vdihovalnika Ellipta® (n = 890), pri bolnikih s KOPB, starosti ≥ 40 let, rezultatom testa COPD Assessment Test (CAT) ≥ 10 in FEV₁ <50% ali FEV₁ ≥50% do <80% plus 22 zmerne poslabšanja KOPB v preteklem letu ali 21 hudo poslabšanje KOPB v preteklem letu, v trajanju 24 tednov (n = 1.810). Podkupina prvih 480 bolnikov vključenih v raziskavo, ki so se strinjali s podaljšanim z dravljenjem (n = 430) je bila zdravljenja z UMEK/VIL/FF 74,1/25/100 µg enkrat dnevno preko vdihovalnika Ellipta® plus placebo dvakrat dnevno preko vdihovalnika Turbuhaler® (n = 210) ali s kombinacijo FOR/BUD 12/400 µg dvakrat dnevno preko vdihovalnika Turbuhaler® plus placebo enkrat dnevno preko vdihovalnika Ellipta® (n = 220), v trajanju 52 tednov. Ko-primarna cilja raziskave sta bila spreminjanje od izhodišča do 24. tedna v najmanjšem FEV₁ in skupni rezultat vprašalnika SGRQ.¹

****Ena inhalacija zagotavlja oddani odmerek (odmerak, ki zapusti ustnik) 92 mikrogramov flutazonfurata, 80 mikrogramov umeklidinijeva bromida ter 55 mikrogramov vilanterola in 22 mikrogramov vilanterola (kot filinaterola). To ustreza odmerjanemu odmerku 100 mikrogramov flutazonfurata, 74,2 mikrograma umeklidinijeva bromida, kar je enakovredno 82,5 mikrograma umeklidinija in 25 mikrogramov vilanterola (kot filinaterola).²**

Trelegy® Ellipta® je kombinacija inhalacijskega glukokortikoida, dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta2 in dolgodelujočega antagonistu muskarinskih receptorjev (K3K/LABA/LAMA). Priporočeni in največji odmerki je ena inhalacija zdravila Trelegy® Ellipta® enkrat na dan.¹

FEV₁, forirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi; UMEK, umeklidinij bromid; VIL, vilanterol filinaterol; FF, flutazonfurat; BUD, budezonid; FOR, formoterol; SGRQ, vprašalnik St. George's Respiratory Questionnaire.

1. Lipson DA et al. *N Engl J Med*. 2017; 376:1123-1134.

2. Povzrečnik glavnih značilnosti zdravila Trelegy® Ellipta®, datum rev. besedila 01/19.

Te informacije o zdravilu na receptu so namenjene izključno strokovni javnosti. Pred predpisovanjem, prosimo, prebrajte celoten povzrečnik glavnih značilnosti in imenika dovoljenja za promet z zdravilom. Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. ne priporoča uporabe tega zdravila drugje kot je navedeno v povzrečniku glavnih značilnosti z zdravila. Datum prijave informacij apr 2019.

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



PURETHAL[®] 1 viala – 1 koncentracija

Subkutana Imunoterapija

Priporočeno odmerjanje

RUSH* v 3 korakih do vzdrževalnega odmerka



* Za odrasle bolnike z rinitisom ali rinokonjunktivitisom, ki ga povzroča pelod, razen Parietarie.

Shema odmerjanja za pelode + pršice



Terapijo 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



 **M E D I S**



DESIGN

Že 30 let omogočamo dostop do sodobnega in učinkovitega zdravljenja bolnikom v srednji in jugovzhodni Evropi.

znanje

pogum

11

držav

100+

inovativnih zdravil

V 11 državah zagotavljamo več kot 100 inovativnih zdravil na številnih terapevtskih področjih:

- redke bolezni
- nevrologija
- pulmologija
- oftalmologija
- gastroenterologija
- endokrinologija
- onkologija

srčnost

Znanje in inovativnost, ustvarjalno delo in nenehno iskanje novih poti do cilja – to smo mi, Medis.

 **M E D I S 30 zdravih let**

| Brnčičeva 1, SI-1231 Ljubljana-Črnuče

| www.medis.health



BISTVENI PODATKI IZ POVZETA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

XALKORI 200 mg, 250 mg trde kapsule
Sestava in oblika zdravila: Trde kapsule vsebujejo 200 mg ali 250 mg krizotiniba. Indikacije: Monoterapija za - prvo linijo zdravljenja odzidnih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC - Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (onkoplastična limfomatska karcinoma) pozitiven; - zdravljenje odzidnih bolnikov s prvočrno zdravljenim, napredovalim NSCLC, ki je ALK pozitiven; - zdravljenje odzidnih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki je ROS1 pozitiven. Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izobrazbo v uporabi zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Predvajanje priročnosti ALK in ROS1:** Pri bolnikih za zdravljenje je treba pred zdravljenjem opraviti točno in validirano preverjanje prisotnosti ALK ali ROS1. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 250 mg dvakrat na dan (500 mg na dan), bolniki pa morajo zdravilo jemati brez prekinitev. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 6 ur. V tem primeru bolnik pozabljenega odmerka ne sme vzeti. **Prilagoditve odmerka:** Glede na verjetno uporabo zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša, utreba biti potrebna prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka pri bolnikih, ki se zdravijo s krizotinibom 250 mg poravnano dvakrat na dan (za njih zmanjševanje odmerka glede pogostje 4,2 v povprečju glavnih značilnosti zdravila). Za prilaganje odmerkov pri hematološki in nehematološki toksičnosti povečanje vsevnosti AST, ALT, bilirubina, LDH/pnevmonitis, podaljšanje intervala QTc, bradikardija, boleči oči, glavje, preglednici 1 in 2 v poglavju 4.2 povzeta glavnih značilnosti zdravila. **Obnova jeter:** Pri zdravljenju pri bolnikih z obnovo jeter je potrebna previdnost. Pri blagi obnovi jeter prilaganje začetnega odmerka ni potrebno, pri zmerni obnovi jeter je priporočeno znižati odmerak 200 mg dvakrat na dan, pri hudi obnovi jeter pa 250 mg enkrat na dan (za merila glede klasifikacije obnove jeter gle poglavje 4.2 v povprečju glavnih značilnosti zdravila). **Obnova ledvic:** Pri blagi in zmerni obnovi prilaganje začetnega odmerka ni potrebno. Pri hudi obnovi ledvic (if ne zahteva poravnane oblike ali hemodialize) je začetni odmerek 250 mg poravnano enkrat na dan po vsaj 4 tednih zdravljenja se lahko poveča na 200 mg dvakrat na dan. **Starostni bolniki:** Je 65 let. Prilaganje začetnega odmerka ni potrebno. **Podatčne populacije:** Varnost in učinkovitost nista bili dokazani. **Način uporabe:** Kapsule je treba pogoltniti cele, z nekaj vode, stano ali brez nje. Ne sme se jih zdrobiti, razcepiti ali odpreti. **Lozgi:** Lozgi se je treba zdraviti s grenkimi, grenkivega soka ter uporabi šentjanževke. **Kontraindikacije:** Probučljivost na krizotinib ali katekolini pomožno snov. **Posebna opozorila:** In previdnostni ukrepi: **Podaljšanje intervala QTc:** Pomenljivo je izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da se izognemo lažno negativni ali lažno pozitivni rezultatom. **Hepatološki testi:** V kliničnih študijah so poročali o hepatotoksičnosti, ki jo je povzročilo zdravilo (vključno s primeri s smrtelnim izidom). Delovne jeter, vključno z ALT, AST in skupnim bilirubinom, je treba preveriti enkrat na teden v prvih 2 mesecih zdravljenja, nato pa enkrat na mesec in kot je klinično indikacano. Ponovne preverjanja morajo biti pogostejša pri povečanih vrednostih stopnje 2, 3 ali 4. **Interakcije:** **Bolezni srca:** **Slabo prenosljivost:** Lahko se pojavi huda, življenjsko nevarna ali smrtelna LDH pnevmonitis. Bolnike s simptomi LDH pnevmonitisa je treba spremljati, zdravljenje pa prekiniti ob sumu na LDH pnevmonitis. **Podaljšanje intervala QTc:** Opazili so podaljšanje intervala QTc. Pri bolnikih z obstoječo bradikardijo, podaljšanjem intervala QTc v anamnez ali

predpogoju (ar), pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, ki podaljšujejo interval QT, ter pri bolnikih s pomembno obstoječo srčno boleznijo in/ali motnjami elektrolitov je treba krizotinib uporabljati previdno; posebno je redno spremljanje EKG, elektrolitov in delovanja ledvic; preiskavi EKG in elektrolitov je treba opraviti ob začetku prvega odmerka, potem se priporoča redno spremljanje. Če se interval QTc podaljša za 60 ms ali več, je treba zdravljenje s krizotinibom začasno prekiniti in se posvetovati s kardiologom. **Bradikardija:** Lahko se pojavi simptomatska bradikardija (lahko se razvije več tednov po začetku zdravljenja) (zagotovi se je treba uporabi krizotiniba v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo, pri simptomatski bradikardiji je treba prilagoditi odmerek. **Srčno popuščanje:** Poročali so o hudi, življenjsko nevarni ali smrtelnih neželenih učinkih srčnega popuščanja. Bolnike je treba spremljati glede pojmov znakov in simptomov srčnega popuščanja in ob pojavu simptomov umanjati odmerjanje ali prekiniti zdravljenje. **Hipotenzija:** V kliničnih študijah so poročali o nevarnosti, kvlepanju in labilni nevrološki simptomji (zagotovi se je treba popolno krvno sliko (pogostejše preiskave, če se opazijo abnormnosti stopnje 3 ali 4 ali če se pojavi povlačna telesa benprietusa ali okužba). **Parotidna vnetja:** V kliničnih študijah so poročali o parotidni vnetju, v obdobju zdravljenja pa o smrtelnih primerih parotidne vnetja. **Krizotinib** je treba pri bolnikih s tveganjem za nastanek parotidne vnetja uporabljati previdno; bolniki, pri katerih se zaznajo parotidna vnetja, se morajo pravočasno zdraviti s krizotinibom; bolnike je treba poučiti o prvih znakih parotidne vnetja in jim svetovati, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom. **Vpliv na ledvice:** V kliničnih študijah so opazili zviševanje ravni kreatinina v krvi in zmanjšanje obsega kreatinina. V kliničnih študijah in v obdobju zdravljenja so poročali tudi o odpovedi ledvic, akutni odpovedi ledvic, primarni s smrtelnim izidom, primarni, ki so zahtevali hemodializo in hiponatremiji stopnje 4. **Vpliv na vid:** V kliničnih študijah so poročali o izgubi vidnega polja stopnje 4 z izgubo vida. Če se na novo pojavi izguba vida, je treba zdravljenje prekiniti in opraviti oftalmološki pregled. Če se motnje vida bodovalne ali se poslabšajo, je priporočljivo oftalmološki pregled. **Hubična parotidna in ne-akutna adenokarcinoma:** Na voljo so o omejeni podatki pri NSCLC, ki je ALK in ROS1 pozitiven in ima histološko značilnosti, ki ne natažejo adenokarcinoma, vključno s ploščastoceličnim karcinomom (SCC). **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Izogibati se je treba sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4, npr. azitrazolom, ritonavir, ketokonazol, itraconazol, ketokonazol, poslastazol, vorikonazol, klaritromicin, selbencin in atisvamskin. **Pravna** je treba za bolnika odvisna besednje, v tem primeru je treba bolnika skrbno spremljati glede neželenih učinkov krizotiniba, ter grenkivo in grenkivim okusom, saj lahko povečajo koncentracije krizotiniba v plazmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4, npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin in šentjanževka, saj lahko zmanjšajo koncentracije krizotiniba v plazmi. **Učinek smernih induktorjev CYP3A4, npr. stavinske in ribuzin,** se ni jasno, zato se je treba sočasni uporabi s krizotinibom izogibati. **Zdravila,** katerih koncentracija v plazmi lahko krizotinib spremenijo (inhibitorji, antagonist, cisplatin, citostatiki, derivati ogljikovih hidratov, pincodol, kinidin, srolimus, takrolimus, digoksin, cibigargin, kolhicin, pravastatin, sočasni uporabi s temi zdravili se je treba izogibati odzema lozajiti sriben klinični nadzor; bupropion, etifedrin, peroralni



kontraceptivi, rabagravi, kinobikan, morfin, nalokson, metamorfni, prokinamid). **Zdravila,** ki podaljšujejo interval QT ali ki lahko povečajo torsades de pointes paroksizmične skupine IA (kinidin, disopiramid), antiaritmiki skupine III (amiodaron, sotalol, dofetilid, butilid, metabon, cisaprid, moksiflacin, antiaritmiki) - v primeru sočasne uporabe je potreben skrben nadzor intervala QT. **Zdravila,** ki povečajo bradikardijo (medhidropičinski zaviralci kalcijskih kanalov verapamil, diltiazem), antagonist adrenergičnih receptorjev beta, kinidin, gvanidin, digoksin, morfolin, antioksidant, pilokarpin - krizotinib je treba uporabljati previdno. **Plednost, nesobnost in dojenje:** Zdravilo v dojni dobi se morajo izogibati zanositi. Med zdravljenjem in najmanj 90 dni po njem je treba uporabljati ustrezno kontracepcijo (vključno tudi s mleko). **Zdravilo** lahko škoduje plodu in se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje matere ne zahteva takega zdravljenja. **Materni** naj se med jemanjem zdravila izogiba bogelja. **Zdravilo** lahko zmanjša plodnost moških in žensk. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Lahko se pojavi simptomatska bradikardija (npr. sinkopa, omotica, hipotenzija), motnje vida ali utrujenost; posebno je previdnost. **Neželeni učinki:** Najresnejši neželeni učinki so bili hepatotoksičnost, LDH pnevmonitis, navrtovanje in podaljšanje intervala QT. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 25 %) so bili motnje vida, navzea, driska, bruhanje, oslota, zaprtje, povečane vsebnosti transaminaz, utrujenost, pomembnejša apneja, omotica in nevropatija. **Ostali** zelo pogosti (≥ 1/10 bolnikov) neželeni učinki so: navrtovanje, zmanjšana kvlepanju, driska, bradikardija, bolečina v trebuhu in izpuščaj. **Način in redna** (dajanje) **Prilaganje** in (zdravljenje) je (in) na (se) opoziti, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjema so se lahko uporabljajo pri nadaljnjem zdravljenju na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Ima** (in) dovoljenje (za) prodati: **Plazur Europa MA EBG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija.** Datum zadnje revizije besedila: 28.03.2019. **Pril** predpisovanjem se seznaniti s celotnim posebnim glavnih značilnosti zdravila.

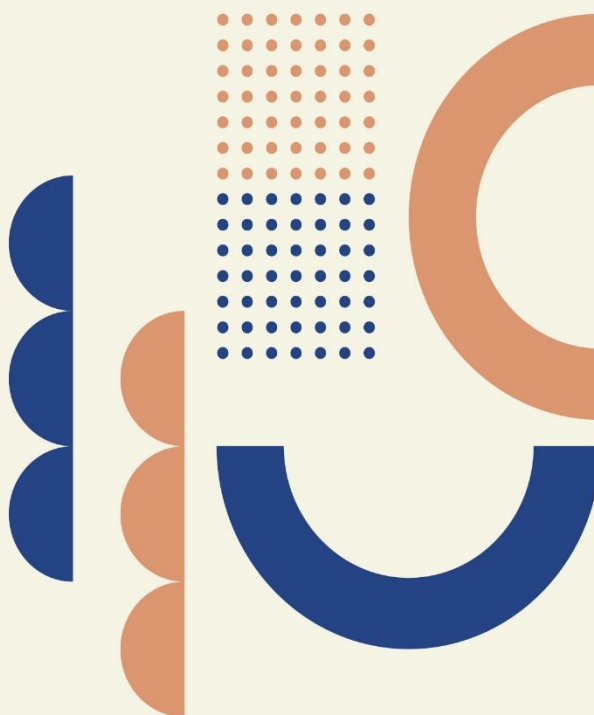
Vir: 1. Povzeta glavnih značilnosti zdravila Xalkori, 28.2.2019

28.03.2019 - Smeraznoblomno jamost

Pfizer Luxembourg S.A.R.L., GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855, Pfizer podružnica Ljubljana, Letaška cesta 29a, 1000 Ljubljana

Golniški simpozij 2019

Univerzitetna klinika za pljučne
bolezni in alergijo Golnik
Bled in Golnik



ZAHVALA

Zahvaljujemo se vam za podporo pri izvedbi
Golniškega simpozija 2019.

AbbVie d.o.o. | ASTRAZENECA UK LIMITED, podružnica v Sloveniji | BERLIN-CHEMIE AG, Podružnica Ljubljana | Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana | CHIESI SLOVENIJA, d.o.o. | GSK d.o.o., Ljubljana | IRIS d.o.o. | KRKA, d.d., Novo mesto | MEDIS, d.o.o. | Merck Sharp & Dohme, d.o.o. | NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. Podružnica v Sloveniji | Olympus Czech Group, Podružnica Ljubljana | Pfizer, podružnica Ljubljana | PLIVA LJUBLJANA d.o.o., Ljubljana | PULMODATA d.o.o. | ROCHE d.o.o. | sanofi-aventis d.o.o. | SAPIO PLINI d.o.o. | NOVO NORDISK d.o.o.

Assist. Prof. Aleš Rozman, MD, PhD
Director

