



16. GOLNIŠKI SIMPOZIJ

Univerzitetna klinika za pljučne
bolezni in alergijo Golnik

**Rikli balance hotel Bled,
5. in 6. oktober 2018**

ZBORNİK PREDAVANJ

Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Urednik zbornika

Kristina Ziherl

Predsednik simpozija

Aleš Rozman

Organizacija simpozija

Izidor Kern

Bled, 5 - 6 oktober 2018

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

616.24(082)(0.034.2)

GOLNIŠKI simpozij (16 ; 2018 ; Bled)

Zbornik predavanj [Elektronski vir] / 16. golniški simpozij, Bled, 5. in 6. oktober 2018 ; [urednik zbornika Kristina Ziherl]. - Golnik : Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2018

ISBN 978-961-6633-50-5

1. Ziherl, Kristina

296693248

Prispevki niso recenzirani in lektorirani.

Za strokovne navedbe in jezikovne napake odgovarjajo avtorji.



Organizacijski odbor:

Predsednik Izidor Kern

Irena Šarc

Aleš Rozman

Kristina Zihelr

Jana Bodganovski

Lea Ulčnik

Tina Peklenik

Strokovni odbor:

Predsednik Aleš Rozman

Sabina Škrgat

Irena Šarc

Kristina Zihelr

Mateja Marc Malovrh

Mirjana Rajer

Peter Kopač

Katarina Osolnik

KAZALO

1. Matjaž Fležar Začetna lezija pri kronični obstruktivni pljučni bolezni; za klinično prakso.....	6
2. Viktorija Tomič Vloga mikrobioma pri KOPB.....	9
3. Aleš Rozman Vloga interventne pnevmologije pri različnih fenotipih KOPB.....	12
4. Sabina Škrgat Poročilo ERS projekta SHARP.....	16
5. Kristina Zihlerl Človek ni nočna žival.....	22
6. Kristina Zihlerl Prilagoditev zdravnika na nočno delo.....	26
7. Irena Šarc OSAS in pljučne bolezni.....	29
8. Marko Bombek Poligrafija na domu v diagnostiki motenj dihanja v spanju – pro.....	33
9. Kristina Zihlerl Poligrafija na domu v diagnostiki motenj dihanja v spanju – contra.....	36
10. Jasmina Gabrijelčič Pasti v presejanju voznikov na OSAS.....	39
11. Aleš Rozman Izzivi v diagnostiki in zdravljenju perifernih pljučnih lezij.....	43
12. Mateja Marc Malovrh Diagnostični pristop k bolniku s povečanimi mediastinalnimi in hilarnimi bezgavkami.....	47
13. Izidor Kern Rebiopsija in tekoča biopsija.....	50
14. Mirjana Rajer Imunoterapija pri raku pljuč: od osnov do neznanega.....	53
15. Katja Mohorčič Tarče in tarčna terapija pri napredovalem nedrobnoceličnem raku pljuč.....	57
16. Mihaela Zidarn Povzetek EAACI smernic za imunoterapijo alergijskega rinitisa.....	61
17. Maja Jošt Alergeni za kožne vbodne teste.....	65

18. Peter Korošec	
Uporabnost rekombinantnih alergenov za rutinsko testiranje.....	69
19. Mitja Košnik	
Smernice za predpis avtoinjektorja adrenalina.....	73
20. Katarina Osolnik	
Vloga kriobiopsije v diagnostiki difuznih intersticijskih pljučnih bolezni.....	77
21. Aleš Rozman	
Vloga kriobiopsije v diagnostiki difuznih intersticijskih pljučnih bolezni – izvedbeni vidik....	80
22. Gregor Vlačič	
Primerjava histoloških vzorcev kriobiopsij in VATS biopsij.....	85
23. Igor Požek	
Radiološka diagnostika CPFE.....	87

ZAČETNA LEZIJA PRI KRONIČNI OBSTRUKTIVNI PLJUČNI BOLEZNI; ZA KLINIČNO PRAKSO

Izr. prof. dr. Matjaž Fležar, dr. med, spec. interne medicine in pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

KOPB prizadene strukture prsnega koša, pljuč in celotnega organizma. Ni le bolezen pljuč, usodo teh bolnikov pogosto določajo komorbidnosti in prizadetost ostalih organov. Pred desetletjem so smernice GOLD vsebovale tako imenovani stadij »0« bolezni, označen kot »tveganje za razvoj bolezni«. Kasneje je postalo jasno, da veliko bolnikov v tem stadiju (z začetnimi kadilskimi spremembami) ni nikoli napredovalo v stadije težje bolezni in se je ta klasifikacija izgubila. Pomembno pa je vedeti, da »začetna KOPB« še ne pomeni tudi »blage KOPB« in da so tako števila poslabšanj kot upad pljučne funkcije lahko pogostejša na začetku bolezni.

Ključne besede: krivulja pretok volumen, spirometrija, fenotipi KOPB

FENOTIPI BOLEZNI

Najstarejša delitev KOPB na dva klinična fenotipa je že starejša od 50 let in omenja »pink puffer-ja« in »blue bloater-ja«. Danes se fenotipizacija izvaja na podlagi tveganj za bolnika (število poslabšanj bolezni v letu dni) in simptomatike (stopnja dispneje). Vseh mehanizmov, ki določajo te klinične fenotipe ne poznamo; kot tudi ne vemo, zakaj se KOPB pri kadilcu enkrat izraža kot kronični bronhitis in drugič kot emfizem.

KATERE FUNKCIJSKE PREISKAVE NAM LAHKO ODKRIJEJO ZAČETNE SPREMEMBE DELOVANJA PLJUČ PRI RAZVOJU KOPB?

Problem je predvsem to, da imamo pri vseh preiskavah sorazmerno velik razpon normalnih vrednosti! Poleg tega ne vemo, od kod »štartamo«; npr.: nek kadilec ima lahko pred začetkom kajenja volumne in pretoke 120% norme. Če tega ne vemo (nimamo podatka o spirometriji), ga bomo proglasili za bolnega ko FEV1 pade pod 80% norme. Zanj bo to pomenilo izgubo 40% volumnov in pretokov zaradi KOPB, preden bomo sploh izmerili zmanjšan FEV1. Pri tem nam pomaga razmerje FEV1/FVC, ki pa se kljub normalnemu FEV1 lahko spusti pod 70% in nam razkrije obstrukcijo. Teh (absolutnih) 70% lahko uporabljamo kot mejo obstrukcije le pri KOPB, nikakor pa ne pri astmi!

Spirometrija: Pogoj za diagnozo obstrukcije je pogosto kasneje dosežen, kot so vidne spremembe na HRCT slikovni diagnostiki.

Difuzijska kapaciteta: dobro korelira s stopnjo emfizema; lahko je znižana še preden je v spirometriji obstrukcija (v tem primeru je pravilnejša diagnoza Emfizem kot KOPB, če imamo slikovno potrditev).

ZAČETNA LEZIJA PRI KOPB; ZA KLINIČNO PRAKSO

Telesna plektizmografija: odkrije hiperinflatorje (povečanje RV/TLC, FRC, RV). Cca. 3/4 bolnikov s KOPB je hiperinflatorjev.

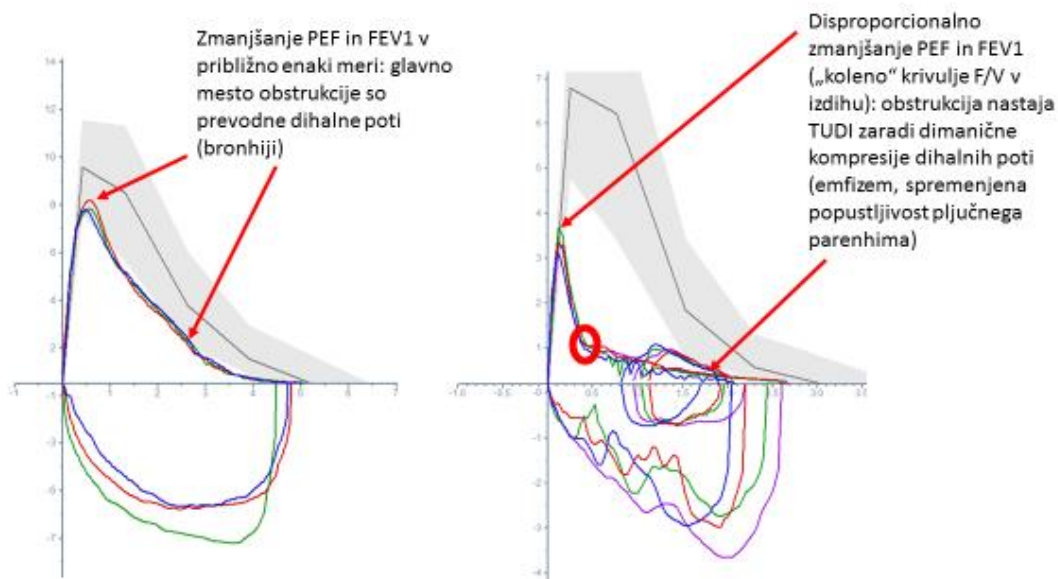
IOS: odkrije spremembe v upornosti v odvisnosti od frekvence zvoka.

Ergospirometrija: odkrije ventilatorno limitacijo dihalnega sistema kot celote.

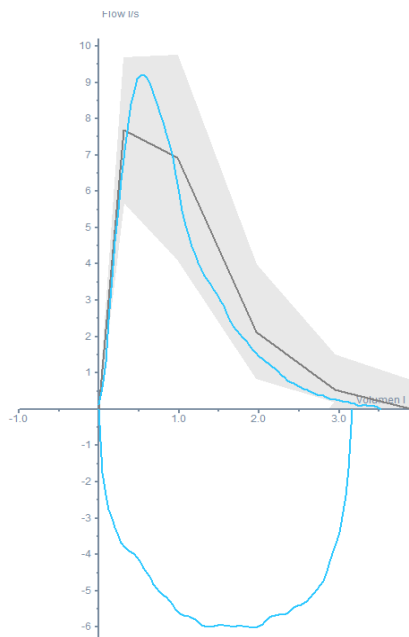
KRIVULJA PRETOK-VOLUMEN IN ZGODNJE SPREMEMBE NA KRIVULJI PRI ZAČETNI OBLIKI KOPB

Za obstrukcijo v dihalih je značilna konkavnost krivulje pretok/volumen. Ta konkavnost pa je lahko enakomerna – od PEF do rezidualnega volumna ali »kolenasta« - s kolenom okrog srednjega ekspiratornega pretoka (MEF50) (Slika 1). Slednja oblika krivulje je mehansko nastala zaradi dinamičnega kolapsa stene dihalne poti med izdihom in posredno govori za prizadetost alveolnih podaljškov, pripetih na steno dihalne poti (pri emfizemu). Prva pa za patologijo v dihalni poti brez mehansko spremenjenega okolišnjega parenhima.

Pri razvoju emfizema na začetku pogosto vidimo tudi **povečanje PEF**.



Slika 1. Dve obliki obstruktivne krivulje pretok-volumen



Slika 2. Povečanje PEF pri začetnem emfizemu

Kombinacija PEF in FEV1 bolje korelira s preživetjem bolnika s KOPB kot samo en izmed obeh parametrov (tudi bolje kot FEV1). Razlog pa je v tem, da je velikost PEF odvisna od MOČI ekspiratornih mišic in utrujenost le-teh pomeni zmanjšanje PEF in slabo prognozo bolnika.

ZAKLJUČEK

Zgodnjo okvaro pljuč pri bolniku, ki ima tveganje za razvoj KOPB lahko najdemo slikovno in funkcijsko. Slednje zahteva longitudinalno spremljanje pljučne funkcije in izračun letnega upada teh parametrov. Slikovno (HRCT) pa lahko najdemo spremembe, ki so funkcijsko še nepomembne. Tudi sama oblika krivulje pretok/volumen nam lahko namigne ali gre pri bolniku za čisto bolezen dihalnih poti (npr. astmo) ali tudi za mehansko prizadetost pljučnega parenhima (emfizem).

LITERATURA

1. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1778-1788.
2. Hansen EF, Vestbo J, Phanareth K, Kok-Jensen A, Dirksen A. Peak flow as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):690-3.
3. Perez-Padilla R, Vollmer WM, Vázquez-García JC, Enright PL, Menezes AM, Buist AS; BOLD and PLATINO Study Groups. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Mar;13(3):387-93.
4. Mishima M. Physiological differences and similarities in asthma and COPD--based on respiratory function testing. *Allergol Int*. 2009 Sep;58(3):333-40.

VLOGA MIKROBIOMA PRI KOPB

Doc. dr. Viktorija Tomič, dr. med., spec. klin. mikrobiologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

S pomočjo naprednih laboratorijskih tehnologij smo spoznali, da dihala distalno od glasilk niso sterilna, ampak predstavljajo domovanje kompleksni združbi mikrobov. Prava vloga mikrobioma v zdravju še ni popolnoma razjasnjena kot tudi ne vpliv sprememb mikrobioma pri kronični obstruktivni pljučni bolezni. Novejše raziskave nakazujejo tudi močno povezanost ali celo soodvisnost mikrobioma pljuč in prebavil, kar bo dodatno otežilo pot razumevanja vloge mikroba pri kroničnih pljučnih boleznih. Ko bomo bolje razumeli soodvisnost človeka in njegovega mikrobioma, bo verjetno sledil pomemben napredek v terapevtskih možnostih in morda celo na področju preprečevanja kroničnih boleznih dihal.

Ključne besede: mikrobiom, pljuča, KOPB

UVOD

V zadnjem desetletju so nam nove tehnologije in metode v biologiji in mikrobiologiji, ki niso odvisne od kultivacije bakterij, razkrile do sedaj neznano kompleksnost bakterijskega mikrobioma dihal. Tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih s kroničnimi ali akutnimi boleznimi dihal so pljuča in dihalne poti poseljene z različnimi mikrobnimi združbami. Zaenkrat se večina raziskav mikrobioma osredotoča na bakterije, kar pa ne izključuje prisotnosti drugih vrst mikroorganizmov.

Najpogostejša metoda, ki se danes uporablja za odkrivanje sestave mikrobioma je sekvenciranje nove generacije (ang. Next-generation sequencing – NGS). En sam postopek sekvenciranja respiratornega vzorca nam da na tisoče kratkih sekvenc, ki jih moramo nato urediti in razvrstiti glede na taksonomske podatkovne baze. S takim pristopom lahko opišemo celotne združbe mikrobov v vzorcih tkiv, omogoča pa nam tudi ugotavljanje značilnosti združb, raznolikost, relativno številčnost specifičnih taksonomskih skupin. Metoda NGS ni odvisna od kultivacije in sposobnosti rasti bakterij na gojiščih, zato z njeno pomočjo ugotavljamo prisotnost številnih mikrobov v dihalih, ki jih s kultivacijo nismo mogli dokazati.

MIKROBNA EKOLOGIJA DIHAL

Sestavo mikrobioma pljuč določajo trije dejavniki in sicer vnos mikrobov v dihala, odstranjevanje mikrobov iz dihal in relativna stopnja reprodukcije posameznih mikrobnih vrst, ki je odvisna od rastnih pogojev znotraj dihal (1). Dihalne poti in alveoli so ves čas izpostavljene zunanjemu okolju kot bi bili dejansko izven človeškega telesa. Notranja površina pljuč odraslega človeka je 30x večja od površine kože (1). V enem dnevu je ta velika površina izpostavljena približno 8000 litrom vdihanega zraka, ki s sabo nosi veliko bakterij. V kubičnem metru zraka je 10^4 do 10^6 bakterijskih celic, pri prehodu skozi zgornje dihalne poti pa zrak dodatno obogatijo bakterije, ki naseljujejo zgornja dihala (1, 2). Poleg vstopa z vdihanim

zrakom, bakterije vstopajo v spodnja dihala z mikroaspiracijami, ki se dogajajo tudi pri zdravih osebah ter z neposrednim širjenjem vzdolž površine sluznic. Za odstranjevanje bakterij iz dihal poskrbijo mukociliarni mehanizem, kašelj ter različni mehanizmi prirojene in pridobljene imunosti. Lokalni rastni pogoji za bakterije so kompleksni in se precej spreminjajo tudi znotraj enih samih pljuč. Med posameznimi predeli pljuč lahko ugotovimo velike razlike v parcialnem pritisku kisika, pH-ju, relativni perfuziji, relativni alveolarni ventilaciji, temperaturi, strukturi epitelnih celic, odlaganju vdihanih delcev ter številčnosti in aktivnosti vnetnih celic (1, 3, 4).

Pri kroničnih boleznih pljuč se spremeni topografija respiratornega trakta in dinamika vnosa in izplavljanja mikrobov. Destruktivne bolezni (fibroza, emfizem) močno zmanjšajo površino, pri kroničnih boleznih dihalnih poti (CF, bronhiektazije) je oslavljen mukociliarni klirens, večja produkcija sluzi pa zagotavlja s hranili bogato okolje za mikrobe in ustvarja področja z nižjo koncentracijo kisika in zvišano temperaturo. Vnetne celice so številčnejše in bolj aktivne pri kroničnih boleznih pljuč kot pri zdravih dihalih. Z napredovanje kronične pljučne bolezni vdor bakterij v dihala in izplavljanje iz dihal vedno manj vplivata na sestavo mikrobioma, povečuje pa se vpliv lokalnih pogojev za rast in razmnoževanje bakterij. Na rastne pogoje, vnos bakterij in izplavljanje pa pri kroničnih boleznih pljuč vplivajo tudi terapevtski posegi kot so vdihavanje dodatnega kisika, sistemski in inhalacijski kortikosteroidi, sistemski in inhalacijski antibiotiki.

MIKROBIOM PRI KOPB

Mikrobiološka diagnostika poslabšanj KOPB še vedno temelji na metodah kulture potencialno patogenih bakterij, a zaradi svojih omejitev ne more zadostno pojasniti odnosa med bakterijami in KOPB poslabšanji. Potencialno patogene bakterije ugotovimo pri 51% - 70% bolnikov z akutnim poslabšanjem KOPB, a iste bakterije ugotovimo tudi v 25% - 48% respiratornih vzorcev v stabilni fazi bolezni (1). Tudi podpora hipotezi, da pride do akutnega poslabšanja KOPB, ko v dihala vdre nova potencialno patogena vrsta bakterije, ni bila zadosti trdna, saj več kot 70% poslabšanj niso mogli povezati z detekcijo novega bakterijskega seva (5). Nove, od kulture neodvisne metode, so nam omogočile vpogled v kompleksen mikrobiom poslabšanj KOPB. Čeprav v vzorcu izmečka med poslabšanjem KOPB vidimo rast le nekaj bakterijskih vrst, se v dihalnih poteh nahaja več deset ali celo več sto filogenetsko različnih bakterijskih taksonomskih skupin.

Huang je s sodelavci ugotovil, da je v endotrahealnih aspiratih med poslabšanjem KOPB prisotnih vsaj 140 različnih bakterijskih družin kljub prejetju antibiotične terapije (6). Podobno kot v drugih raziskavah so ugotovili, da pride med poslabšanjem do sprememb v sestavi mikrobioma oz. do spremembe številčnega razmerja med posameznimi bakterijskimi skupinami. Med poslabšanjem se poveča delež bakterij iz družine Proteobakterij, ugotovili pa so tudi razlike v vplivu predpisane terapije na mikrobiom. Zdravljenje samo z antibiotiki je povzročilo zmanjšanje količine Proteobakterij, obenem pa so antibiotiki za dlje časa zavrli tudi nekatere druge mikrobnе vrste v mikrobiomu. Zdravljenje samo s kortikosteroidi pa je povečalo količino Proteobakterij in nekaterih drugih bakterijskih družin.

V raziskavi COPDMap so ugotovili podobno sestavo mikrobioma med poslabšanjem in v stabilni fazi bolezni, razen manjšega signifikantnega upada količine bakterij *Veillonella spp.* med poslabšanjem KOPB (7). Disbioza je bila prisotna pri 41% poslabšanj KOPB in je bila povezana s hujšim poslabšanjem z večjim upadom FEV1, FVC in večjim povišanjem rezultata CAT vprašalnika, še posebno v poslabšanjih z istočasnim eozinofilnim vnetjem.

Millares in sodelavci so analizirali vzorce izmečkov bolnikov s KOPB med poslabšanjem in v stabilni fazi, da bi ugotovili spremembe v sestavi in funkcijskih sposobnosti mikrobioma (8).

Bakterijska raznolikost ni bila statistično pomembno drugačna med poslabšanjem in stabilno fazo, funkcionalne metabolične sposobnosti pa so pokazale med poslabšanjem KOPB signifikantne razlike v večjih metabolnih poteh. Bakterije lahko modificirajo svoje metabolne poti, ko se spremeni klinično stanje njihovega gostitelja brez pridruženih večjih sprememb v sestavi mikrobioma.

Engel in sodelavci so primerjali sestavo mikrobioma pri bolnikih s KOPB, ki so imeli različne na CT vidne spremembe in zdravih osebah (9). Ugotovili so, da imajo bolniki s strukturnimi spremembami pljuč, vidnih na CT, drugačno sestavo mikrobioma kot bolniki brez CT vidnih sprememb ali zdrave osebe. Spremembe v sestavi mikrobioma morda sprožijo nadaljnje spremembe v interakciji mikrobov z gostiteljskimi celicami in z gostiteljevim imunskim sistemom.

ZAKLJUČEK

Metode raziskovanja mikrobne raznolikosti, ki niso vezane na kultivacijo, so naš pogled odvrnile od posameznih (kultivabilnih) potencialno patogenih bakterij in ga usmerile v kompleksen sistem z verjetnimi interakcijami med mikrobi samimi ter mikrobi in gostiteljem. Sobivanje človeka in mikrobov je dinamično, a krhko in gotovo smo šele na začetku odkrivanja vzrokov in posledic sprememb mikrobioma v bolezni. Z novimi spoznanji o tesni povezanosti mikrobiomov dihal in prebavil, bo postalo iskanje vzročnih povezav še bolj kompleksno. Boljše razumevanje soodvisnosti človeka in mikrobiomov različnih anatomskih predelov v našem telesu bo zagotovo pripomoglo k boljšim terapevtskim rešitvam in morda celo preprečevanju nastanka kroničnih bolezni.

LITERATURA

1. Dickson PD, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet* 2014; 384: 691 – 702.
2. Lighthart B. Mini-review of the concentration variations found in the alfresco atmospheric bacterial population. *Aerobiologia* 2000; 16: 7 – 16.
3. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 238 – 46.
4. West JB. Regional differences in the lung. *Chest* 1978; 74: 426 – 37.
5. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2002; 347: 465 – 71.
6. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, Nariya S, Boushey HA, Lynch SV. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2813 – 23.
7. Wang Z, Singh R, Miller BE, Tal-Singer R, Van Horn S, Tomsho L, et al. Sputum microbiome temporal variability and dysbiosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: an analysis of the COPDMAP study. *Thorax* 2017; 73: 331 – 7.
8. Millares L, Perez-Brocal V, Ferrari R, Gallego M, Pomares X, Garcia-Nunez M, et al. Functional metagenomics of the bronchial microbiome in COPD. *PLoS ONE* 2015; 10(12):e0144448. doi: 10.1371/journal.pone.0144448. eCollection 2015.
9. Engel M, Endesfelder D, Schlöter-Hai B, Kublik S, Granitsiotis MS, Boschetto, et al. Influence of lung CT changes in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the human lung microbiome. *PLoS ONE* 2017; 12(7):e0180859. doi: 10.1371/journal.pone.0180859. eCollection 2017.

VLOGA INTERVENTNE PNEVMOLOGIJE PRI RAZLIČNIH FENOTIPIH KOPB

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

KOPB ni enotna bolezen, saj jo lahko razdelimo na kronični bronhitis in različne podtipe emfizema, ki se pri posameznih bolnikih med seboj prepletajo. Podrobnejša opredelitev je ključ do naprednejših zdravljenj, saj smo z dosedanjo inhalacijsko terapijo dosegli njen domet, na potek bolezni pa ni bistvenega vpliva. Podrobnejša opredelitev ventilatorne in perfuzijske prizadetosti pljuč, tolerance za napor in bronhialnega vnetja nam omogočajo tudi globlje razumevanje heterogenega fenomena KOPB in načrtovanje bolj usmerjenih in učinkovitih načinov zdravljenja.

Ključne besede: KOPB, emfizem, kronični bronhitis

UVOD

Po definiciji GOLD-a je KOPB pogosta bolezen, ki jo je moč preprečevati in zdraviti, za njo pa so značilni stalni respiratorni simptomi in obstrukcija, ki nastanejo zaradi patoloških sprememb v dihalnih poteh in / ali alveolih kot posledica pomembne izpostavljenosti strupenim delcem in plinom. Kronična obstrukcija, ki je značilna za KOPB nastane zaradi bolezni malih dihal (obstruktivni bronhiolitis) in destrukcije parenhima (emfizem), razmerje teh dveh pa je različno od osebe do osebe.

Diagnoza in ocena KOPB temeljita na dokaj preprostih temeljih, ki ne omogočajo razpoznave specifične diagnoze, vendar usmerjata klinika v izbiro inhalatorne terapije na osnovi relaksacije gladkih mišic dihal, zaviranja vagusne aktivnosti v dihalnih poteh in glukokortikoidne protivnetne terapije. Diagnozo postavimo na osnovi značilne anamneze in spirometrije, kjer zadošča vrednost razmerja med FEV1 in FVC po bronhodilatatorju pod 0,7 brez izražene reverzibilnosti. Bolnike v terapevtske skupine razvrstimo glede na izražene simptome in število poslabšanj.

Novejše interventne terapije napredovale KOPB zahtevajo natančnejšo opredelitev bolnikov z namenom predhodnega ugotavljanja verjetnosti za ugoden izid zdravljenja. Dodatne ocene so s seboj prinesle tudi podrobnejši uvid v različne skupine bolnikov s KOPB in v mehanizme njihovih simptomov.

EMFIZEM PLJUČ

Emfizem pljuč je napredujoča bolezen pljuč, oblika KOPB. Diagnoza je v osnovi patološka, gre pa za razširjene dihalne prostore distalno od terminalnega bronhiole na račun uničenja alveolarnih sept in izgube elastičnosti, praviloma brez spremljajoče fibroze. Emfizem delimo v:

- Centrilobularni, ki je najpogostejši in najbolj povezan s kajenjem,
- Panacinarni, ki je večinoma prisoten pri pomankanju alfa-1 antitripsina,
- Paraseptalni, ki ga pogosto spremljajo spontani pnevmotoraksi,
- Bulozni, s prisotnostjo velikih emfizemskih bul.

Dispneja, ki je glavni simptom bolnikov, je posledica ujetja zraka v emfizemsko spremenjenih delih dihal in posledične hiperinflacije. Napredovale oblike emfizema lahko zdravimo s kirurškim ali bronhoskopskim zmanjševanjem volumna pljuč in s transplantacijo. Ker vsi bolniki niso primerni za vsako vrsto zdravljenja, je potrebna skrbna izbira in ocena.

Pljučna funkcija

Bolniki so potencialni kandidati za zdravljenje z bronhoskopskim zmanjševanjem pljučnega volumna (BZPV), če izpolnjujejo naslednje kriterije:

- FEV1: 20 – 40%
- TLC > 120%
- RV > 200%
- RV/TLC > 55%
- Dlco > 20%

V naslednjem koraku ocenjujemo prisotnost in lokacijo tarčnega področja (CT, perfuzijska scintigrafija), prisotnost kolateralne ventilacije in ocenimo tveganje posega.

CT prsnega koša in perfuzijska scintigrafija

CT prsnega koša visoke razločnosti je osnovna preiskava za oceno stopnje in razporeditve emfizema. V preteklih študijah je bil vstopni kriterij za zdravljenje z BZVP heterogenost emfizema, v zadnjem času pa niti homogen emfizem ni več kontraindikacija. Na koronarnih, sagitalnih in aksialnih rekonstrukcijah ugotavljamo prizadetost posameznih režnjev. Pri bolnikih z bolj homogeno sliko izberemo reženj na isti strani, ki je manj prekrvljen. Izključitveni kriteriji so po CT-ju: nediagnosticiran pljučni nodul, okužba, bronhiektazije, paraseptalni emfizem, bule (še posebej v sosednjem režnju) in obsežnejša fibroza.

Kolateralna ventilacija

V primeru zdravljenja emfizema z endobronhialnimi valvulami je ključnega pomena za uspeh odsotnost kolateralne ventilacije. Dober napovedni dejavnik je kvantitativna analiza interlobarnih fisur na strani pljuč, ki jo nameravamo zdraviti. Analizo napravimo s pomočjo CT-ja in posebne programske opreme: če je integriteta fisur pod 80%, način zdravljenja z valvulami ni mogoč, med 80 in 95% integritete pa moramo opraviti še dodatno endobronhialno

meritev za izključitev kolateralne ventilacije. Če je integriteta fisure nad 95%, je možno zdravljenje brez dodatnih bronhoskopskih meritev.

Toleranca za napor

Bolniki s 100 do 500 metri prehojene razdalje na 6-minutnem testu so primerni za zdravljenje. Bolnike, ki prehodijo manj kot 200 metrov je potrebno ponovno oceniti po opravljeni rehabilitaciji.

KRONIČNI BRONHITIS

Kronični bronhitis je ohlapno definiran kot kronični produktivni kašelj, ki traja več kot tri mesece letno vsaj dve zaporedni leti. Večina teh bolnikov (okrog 75%) ima tudi KOPB, saj je tudi tu glavni povzročitelj enega in drugega kajenje. Holinergični parasimpatični živci, ki oživčujejo večje in manjše dihalne poti delujejo bronhokonstriktorno in spodbujajo izločanje sluzi. Antiholinergiki so eden od ključnih elementov v inhalacijski terapiji kroničnega bronhitisa, že v preteklosti pa so opazovali, da vagotomija povzroči bronhodilatacijo, povečanje FEV1 in zmanjšanje izločanja sluzi.

V zadnjem času poskusno razvijajo tarčno denervacijo pljuč, ki bi trajno zmanjšala holinergično aktivnost v dihalnih poteh bolnikov z zmernim in težkim KOPB bronhitičnega tipa. V prvi zdravljeni skupini bolnikov so kot vstopni kriterij izbrali tiste z obstruktivno pljučno funkcijo in FEV1 med 30 in 60%. Zahtevana reverzibilnost po ipratropiju je bila več kot 15%, kar že meji na pridruženo astmo. Poseg je bil opravljen bronhoskopsko s posebnim balonom in radiofrekvenčno energijo.

Drug pristop k zdravljenju kroničnega bronhitisa je dozirana uporaba kriospreja v dihalnih poteh. Princip delovanja je pomrznjenje vrhne plasti sluznice (globina 0,1 – 0,5 mm), ki uniči predvsem čašice in sluzne žleze v submukozi. Ker zunajcelični matriks ni poškodovan, pride do hitre obnove normalnega epitelija, brez brazgotinjenja. Metoda je še v fazi preskušanja, kaže pa obetavne rezultate.

ZAKLJUČEK

KOPB ni enotna bolezen, saj jo lahko razdelimo na kronični bronhitis in različne podtipe emfizema, ki se pri posameznih bolnikih med seboj prepletajo. Podrobnejša opredelitev je ključ do naprednejših zdravljenj, saj smo z dosedanjo inhalacijsko terapijo dosegli njen domet, na potek bolezni pa ni bistvenega vpliva. Podrobnejša opredelitev ventilatorne in perfuzijske prizadetosti pljuč, tolerance za napor in bronhialnega vnetja nam omogočajo tudi globlje razumevanje heterogenega fenomena KOPB in načrtovanje bolj usmerjenih in učinkovitih načinov zdravljenja.

LITERATURA

1. Van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, Smith BJ. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 14;10
2. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348:2059-73.
3. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJ, Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration.* 2017;93:138-150.
4. Oey I, Waller D. The role of the multidisciplinary emphysema team meeting in the provision of lung volume reduction. *J Thorac Dis.* 2018 (Suppl 23):S2824-S2829.
5. Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NH, Slebos DJ. One-Year Follow-Up after Endobronchial Valve Treatment in Patients with Emphysema without Collateral Ventilation Treated in the STELVIO Trial. *Respiration.* 2017;93:112-121

POROČILO ERS PROJEKTA SHARP (SEVERE HETEROGENOUS ASTHMA RESEARCH COLLABORATION, PATIENT-CENTERED (SHARP) CLINICAL RESEARCH COLLABORATION)

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

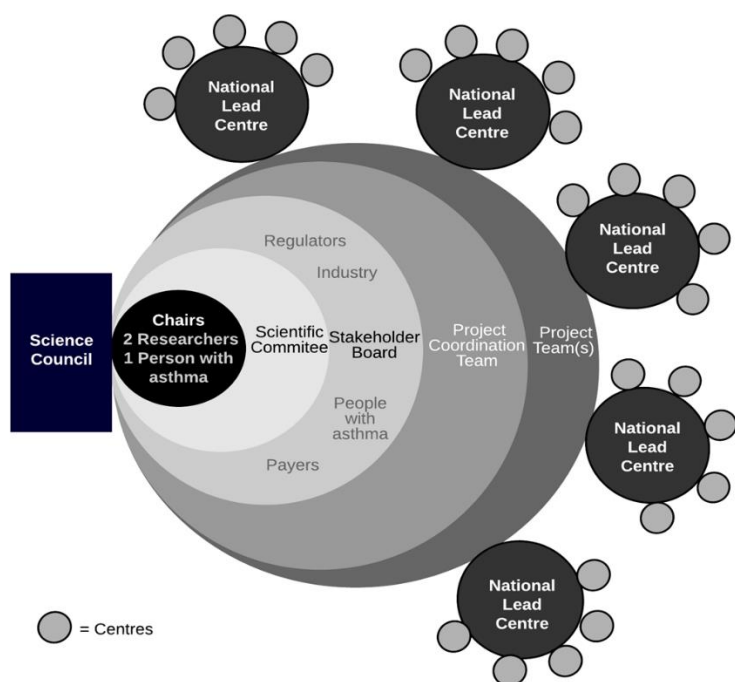
IZVLEČEK

SHARP je naziv za nedavno ustanovljen mednarodni projekt ERS (European Respiratory Society), ki je usmerjen k bolniku z astmo. Osnovna ideja je podpora obstoječim evropskim centrom, ki obravnavajo bolnike s težko obliko astme in njihovim Registrom te bolezni, v kolikor jih imajo. Obenem pa deželam, ki tega obsega obravnave bolnikov z astmo še nimajo, nudi podporo za razvoj. Eden od pomembnih ciljev projekta je integracija podatkov iz Registrov težke astme evropskih dežel, kar bi bil temelj nadaljnega razvoja, raziskav in implementacije terapije in znanja. Projekt ima svojo "infrastrukturo" kjer so v predsedstvu poleg zdravnikov tudi predstavniki bolnikov z astmo. Vsaka sodelujoča dežela ima svojega predstavnika. V Sloveniji smo analizirali bazične podatke Registra astme in jih tudi posredovali. Eden od ključnih ciljev tega projekta za Slovenijo je večja avtonomnost posameznih Centrov pri zdravljenju težke astme, vendar z vzpostavitvijo vodenja Registrov težke astme. To je eno od orodij nadzora lastnega dela in način povezovanja s Centri znotraj države in v Evropi.

Ključne besede: astma, register, ERS projekt

UVOD

SHARP je naziv za nedavno ustanovljen mednarodni projekt ERS (European Respiratory Society), ki je usmerjen k bolniku z astmo. Osnovna ideja je podpora obstoječim evropskim centrom, ki obravnavajo bolnike s težko obliko astme in njihovim Registrom te bolezni, v kolikor jih imajo. Obenem pa deželam, ki tega obsega obravnave bolnikov z astmo še nimajo, nudi podporo za razvoj. Eden od pomembnih ciljev projekta je integracija podatkov iz Registrov težke astme Evropskih dežel, kar bi bil temelj nadaljnega razvoja, raziskav in implementacije terapije in znanja. Projekt ima svojo "infrastrukturo" (slika 1), kjer so v predsedstvu poleg zdravnikov tudi predstavniki bolnikov z astmo. Klinični vodje posameznih držav so bili imenovani nekje v začetku leta 2018: s podporo ERS, Združenja pnevmologov posamezne dežele in upravnega odbora SHARP-a.



Slika 1: Organizacijska shema SHARP-a.

PROJEKTI ZA PRVO LETO DELOVANJA (VSI SO V TEKU):

- 1) Pregled kataloga obstoječih Registrov
 - Katere dežele že imajo svoje Registre-pregled stanja
 - Kateri podatki so na voljo. Podatki iz trenutno obstoječih Registrov niso enotni, saj so se razvijali neodvisno eden od drugega.
- 2) Integracija, harmonizacija podatkov iz različnih Centrov.
- 3) »Fast mover project«; pridobivanje podatkov iz različnih centrov. Na začetku integracija iz desetih obstoječih evropskih Registrov težke astme. Cilj je posnetek začetnega stanja oz. preučiti kaj se iz različnih registrov lahko naučimo.
- 4) Člani SHARP-a sodelujejo v različnih delovnih skupinah, ki so tematsko različne. Stik med člani skupin poteka preko videokonferenc in do sedaj 2 sestanka na ERS ravni na leto. Teme so sledeče:
 - Ocena kvalitete življenja in vprašalniki za oceno urejenosti težke astme
 - Zdravstvena ekonomika in razlike zdravstvene obravnave med deželami
 - Izidi zdravljenja, ki so pomembni za bolnika-poročila bolnikov. Stališča se upoštevajo pri razvoju Registrov.
 - Digitalizacija pri astmi (npr. e-zdravje ipd.)
 - Redefinicija težke astme in zdravljenje težke astme
 - Ustanavljanje novih registrov
 - Bolnikove prioritete, ki v dosedanjem vodenju/znanju še niso izpolnjene

SMISEL INTEGRACIJE REGISTROV (REGISTRY INTEGRATION PLATFORM):

- Dati možnost preučevanja podatkov z uporabo več kot enega nacionalnega registra
- Razvijati modele in procese na nacionalni ravni/ravni centrov za zajemanje podatkov
- Preprečiti zbiranje nepotrebnih podatkov
- Omogočiti analize podatkov

AKTIVNOSTI V SLOVENIJI:

- Konec avgusta smo analizirali podatke slovenskega registra in rezultate posredovali v »fast moving project« SHARP-a. Podatke je pri nas statistično obdelal dr. Julij Šelb, podatke je v Register vnašala DMS Marijana Rezelj, papirnate oblike posameznega vnosa pa predhodno izpolni zdravnik v času svojega delovanja na Kliniki Golnik. Posredovani podatki so prikazani v tabeli 1. Gre za bazične karakteristike bolnikov ob vnosu v slovenski Register. V Register so vključeni bolniki, ki smo jih prepoznali kot kandidate za zdravljenje z biološkimi zdravili. Zato so številke bolnikov na biološki terapiji tudi nizke. Šele ob ponovnem vnosu ob letu dni se izkažejo prave številke bolnikov.
- Pobuda za nastanek/ustanovitev iniciative bolnikov z astmo znotraj Združenja pljučnih bolnikov Slovenije.
- Pobuda za opredelitev načina širjenja kompetenc posameznih Centrov v Sloveniji pri obravnavi bolnikov z astmo, vključno z vzpostavitvijo ustreznega vodenja v registru težke astme v regiji. Rešitev bi morali začeti iskati znotraj Združenja pnevmologov v Slovenije.
- Poročanje o stanju na ravni države v času sestanka SHARP na dogodku ERS 2018.
- Izpostavljena je želja za pridobitev validiranega prevoda Vprašalnika za težko astmo (SAQ) (1).

POROČILO ERS PROJEKTA SHARP

Tabela 1. bazične klinične karakteristike bolnikov vključenih v Register težke astme

Parameter		DE
		Data from Slovenia
<i>Demographic</i>		
Age	n	140
	years (SD)	53.5 (12.8)
Male	n (%)	42 (30)
Smoking status available		
Current smoker	n (%)	1 (0.7)
Never smoker	n (%)	92 (65.7)
Ex-smoker	n (%)	47 (33.5)
Pack-years	n	48
	years, median (IQR)	9.5 (2.5-20.2)
<i>Clinical</i>		
BMI	n	138
	kg/m ² (SD)	27.05 (5.83)
Pre-BD FEV₁	n	140
	%pred (SD)	69.6 (19.8)
Pre-BD FVC	n	137
	%pred (SD)	95.0 (15.57)
Post-BD FEV₁	n	NA
	%pred (SD)	NA
Post-BD FVC	n	NA
	%pred (SD)	NA
PC20	n	NA
	mg/ml, median (IQR)	NA
KCO	n	49
	%pred (SD)	83.4 (20.5)
Medical history available		
Adult onset	n (%)	110 (78)
Asthma hospitalization during last 12 months	n (%)	61 (47.2)
Ever near fatal exacerbations	n (%)	21 (16.1)
ACQ	n	NA
	mean score (SD)	NA
ACT	n	136
	mean score (SD)	16.7 (5.5)
Uncontrolled asthma based on ACQ/ACT score	n (%)	na

POROČILO ERS PROJEKTA SHARP

<i>Comorbidities</i>		
Comorbidity data available	n	139
Aspirin intolerance	n (%)	33 (23.7)
Churg-Strauß syndrome (EGPA)	n (%)	4 (2.8)
ABPA	n (%)	3 (2.1)
Nasal Polyps	n (%)	9 (6.4)
Bronchiectasis	n (%)	8 (5.7)
<i>Therapy</i>		
Therapy data available	n	139
Included in primary care center	n (%)	0 (0)
Included in secondary care center	n (%)	0 (0)
Included in tertiary care center	n (%)	139 (100)
GINA step 4 treatment	n (%)	NA
GINA step 5 treatment	n (%)	NA
Data on adherence is available	n	NA
Adherence to therapy is checked	n (%)	NA
On biological treatment	n (%)	66 (47.4)
Anti-IgE	n (%)	59 (42.4)
Anti-IL5	n (%)	7 (5.0)
Anti-IL4/IL13	n (%)	0%
Received thermoplasty	n (%)	2 (1.4)
Received high altitude treatment	n (%)	0 (0)
ICS mean fluticasone equivalent	n	138
dose	µg/day (SD)	491.3 (163.3)
OCS maintenance, mean	n	52 (37.4)
prednisone equivalent dose	mg/day (SD)	10 (7.3)

<i>Lab</i>		
Leukocytes	n	135
	x10 ⁹ cells/L (SD)	8.8 (3.27)
Eosinophils absolute	n	132
	x10 ⁹ cells/L (SD)	0.334 (0.29)
Eosinophils relative	n	134
	% (SD)	4.1 (3.5)
Neutrophils absolute	n	134
	x10 ⁹ cells/L (SD)	5.7 (3.0)
Neutrophils relative	n	132
	% (SD)	62.7 (1.6)
Total IgE (serum)	n	139
	IU/ml, median (IQR)	238 (114.5-358)
Positive for Aspergillus	n (%)	NA
Negative for Aspergillus	n (%)	NA
No Aspergillus result available	n (%)	NA
FeNO	n	122
	ppm, median (IQR)	65.5, (26.5-101)

CILJI DELOVANJA SHARPA

- Konec odvisnosti od sistemskih glukokortikoidov za obvladovanje astme
- Konec poslabšanj bolezni
- Dostopnost do specialistov za težko astmo
- Razumeti heterogenost in mehanizme težke astme
- Preprečevanje nastanka težkih oblik astme

LITERATURA

1. Hyland ME, Jones RC, Lanario JW, *et al.* The construction and validation of the Severe Asthma Questionnaire (SAQ). *Eur Respir J* 2018; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00618-2018>).

ČLOVEK NI NOČNA ŽIVAL

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Vsi živi organizmi so razvili notranjo cirkadiano uro, ki je namenjena temu, da prilagodijo svoja vedenja, presnovo in fiziologijo predvidljivim spremembam okolja, predvsem svetlobno-temnim in temperaturnim ciklom. Najočitnejši cirkadiani ritem je ritem spanja in budnosti. Na ritem spanja in budnosti vpliva tudi t.i. *spalni pritisk*, ki je odvisen od časa budnosti. Ljudje smo različno dovzetni za učinke motnje ritma in budnosti. Kadar je normalen cikel spanja in budnosti moten, lahko to povzroča upočasnjene reakcijske čase, manjšo sposobnost odločanja, procesiranja informacij in nezmožnost ohranjanja pozornosti. Posledice so napake, poškodbe in nesreče, ki bi jih sicer lahko preprečili. Dolgoročne posledice so lahko kognitivni upad, kronična utrujenost, neplodnost, srčno-žilne in gastrointestinalne bolezni, debelost, anksioznost, depresija. Povečano je tudi tveganje za razvoj raka. Tovrstnim tveganjem so izpostavljeni predvsem izmenskimi delavci, ki lahko razvijejo tudi motnjo spanja zaradi izmenskega dela, ki lahko vztraja več let po tem, ko so prenehali delati izmensko.

Ključne besede: cirkadiana ura, ritem spanja in budnosti, izmensko delo

UVOD

Spanje je stanje relativne disociacije in neodzivnosti na okolico. Zanj je značilna hitra reverzibilnost – prehodi med spanjem in budnostjo so hitri. Spanje je namenjeno okrevanju telesa, možganov, učenju in konsolidaciji spomina ter krepitvi mentalnega zdravja. Odrasli ljudje potrebujemo med 7 in 9 ur spanja na dan za normalno funkcioniranje in povrnitev ustrezne budnosti in kognitivnih funkcij (1). Ni pomembna samo količina spanja, enako pomemben je ustrezen ritem spanja in budnosti, zato da je spanec tudi kvaliteten.

REGULACIJA SPANJA IN BUDNOSTI

Zaradi vrtenja Zemlje okoli svoje osi so vsa živa bitja izpostavljena 24-urnim svetlobno-temnim in temperaturnim ciklom. Da organizmi lahko prilagodijo svoja vedenja, presnovo in fiziologijo na predvidljive spremembe okolje (menjava dneva in noči), so razvili notranjo uro, ki oscilira v cca 24urnem ritmu – *cirkadiana ura*. Številni procesi v našem telesu sledijo cirkadiani uri, najočitnejši je ritem spanja in budnosti. Cirkadiane ure v našem telesu so hierarhično urejene. Glavni cirkadiani ritmovnik se nahaja v suprakiazmatičnem jedru (SCN) (2). Cirkadiane ure se morajo sinhronizirati z zunanjim svetom. Sinhronizatorji so zunanji dejavniki, ki lahko spremenijo notranji cirkadiani ritem, so fotični (svetloba) in nefotični (socialne aktivnosti, telovadba, melatonin, obroki, temperatura). Svetloba je najpomembnejši sinhronizator. SCN se preko retine sinhronizira s svetlobo (dnevom) in preko adrenergičnih nevronov vpliva na izločanje melatonina in na izločanje hormonov iz hipofize. Preko avtonomnega živčnega sistema vpliva na cirkadiano uro v perifernih tkivih (3).

Večina naših organov in tkiv vsebuje molekularne mehanizme, ki jih imenujemo *periferna ura*. Ti molekularni mehanizmi so t.i. clock geni, ki predstavljajo transkripcijsko-translacijsko povratno zanko, ki omogoča cirkadiano oscilacijo ekspresije različnih genov. Clock geni v SCN so uravnnavani s svetlobo, v perifernih tkivih pa pretežno z obroki (2). Zaradi polimorfizma clock genov poznamo pri ljudeh različne *kronotipe* (npr. jutranji in večerni kronotip).

Glede na našo cirkadiano uro je optimalen čas za spanje pri odraslem človeku med 22. in 6. uro. Naša cirkadiana ura določa čas in količino REM (rapid eye movement) spanja. REM spanje se gosti proti jutru, je namenjeno ohranjanju naše individualizacije in ima pomembno vlogo pri pretvarjanju kratkoročnega spomina v dolgoročnega (1).

Na cikel spanje – budnost pa vpliva tudi t.i. spalni pritisk, ki je posledica nabiranja hipnogenih substanc v možganih med budnostjo (adenozin, NO, oksidativni produkti, citokini, interleukini). Ta proces je ključen za intenziteto spanca in določa količino globokega spanca (angl. slow wave sleep). Kadar je naš cirkadiani "drive" za budnost na najnižji točki in ko je spalni pritisk najvišji, smo najbolj zaspani in je spanec najučinkovitejši (1).

VPLIVI BUDNOSTI PONOČI NA ZDRAVJE

Vsi kdaj prebedimo noč, zamaknemo uro uspavanja na kasnejši ali prebujanja na zgodnejši čas. Posledično je naš cirkadiani ritem v dissinhroniji z zunanjo uro. Akutne posledice tega neujemanja se kažejo v zaspanosti, nespočitosti, slabši koncentraciji in spominu, večji razdražljivosti, mišični šibkosti ter večji nevarnosti za nesreče. Praviloma potrebujemo en dan, da resinhroniziramo enourni zamik cirkadiane ure. Pomembna je tudi smer premika ure – v kolikor uro premikamo naprej (prehod iz zimskega na poletni čas ali let iz zahoda proti vzhodu) gre za pospeševanje cirkadianega ritma, obratno pa gre za upočasnjevanje cirkadianega ritma. Na slednje se lažje prilagajamo. Občasni premiki cirkadianega ritma (premiki ure, jet lag, socialne okoliščine) ne pomenijo tveganja za zdravje, razen omenjenih akutnih posledic. Ponavljajoča se budnost ponoči (izmensko delo in socialni jet lag) pa že predstavlja tveganje za razvoj številnih obolenj. Vpogled v učinke, ki jih ima moten običajen ritem spanja in budnosti, imamo predvsem iz raziskav vpliva na življenje in zdravje pri nočnih delavcih.

Nočno delo vpliva na zdravje preko treh mehanizmov: zaradi motnje ritma spanje- budnost, zaradi spremenjenega vedenja (prehranjevalne navade, razvade, itd...) ter zaradi okrnjenj socialne interakcije, saj je večji del prostega časa namenjen regeneraciji (4).

Neposredne posledice za zdravje so vezane na zmanjšano budnost izmenskih delavcev, ki poveča tveganje za nesreče. Velike katastrofe, kot so na primer jedrska nesreča The Three Mile Island in Černobil, so bile posledica človeške napake zaradi izmenskega dela (5). Večje je tudi tveganje za prometne nesreče (OR 2-4) (6) in za medicinske napake (7).

Medicinske sestre, ki delajo izmensko več kot 6 let, imajo večje tveganje za srčno-žilna obolenja (8). Izmensko delo je tudi dejavnik tveganja za debelost (9) kar je deloma vezano na vedenje – uživanje sladkih pijač ponoči (10). Sočasno je povečano tveganje za razvoj sladkorne bolezni (11). Pogosteje prihaja do sindroma iritabilnega kolona in do bolečin v trebuhu (12). Pojavnost pljučnega raka je večja pri medicinskih sestrah, ki delajo več kot 15 let izmensko, kar pa velja le za kadilke (13). Povezava med pojavnostjo raka dojke in izmenskega dela je dokaj trdna, zelo verjetna je povezava pri raku endometrija (14). Sindrom izgorevanja je pogostejši pri zdravstvenih delavcih, ki delajo izmensko (15).

Nočni delavci popijejo več kave, zaužijejo več kalorij, pogosteje kadijo in manj spijo (16). Težje si organizirajo socialne aktivnosti in usklajujejo družinsko življenje kot splošna populacija, kar vpliva tako na sestavo kot organizacijo družine (17).

Zelo pogost, a neprepoznan, je fenomen *socialnega jet laga*, kjer ljudje zaradi delovnih zadržitev ali socialnih interakcij prilagajajo čas spanja in so zaradi tega v disinhroniji s cirkadianim ritmom. Pogosto med vikendom upočasnjujejo svojo cirkadiano uro (gredo spat kasneje), na ponedeljek zjutraj pa jo pospešujemo (vstanemo bolj zgodaj kot med vikendom). Kar 69% ljudi v zahodnem svetu poroča o vsaj 1 urnem socialnem jet lagu. Posledice so podobne posledicam nočnega dela. Večja je prevalenca debelosti, presnovnega sindroma in sladkorne bolezni (18).

MOTNJA SPANJA ZARADI IZMENSKEGA DELA

Nočno delo lahko povzroči motnjo spanja zaradi izmenskega dela. Gre za neujemanje cirkadianega ritma in delovnega ritma, ki nam je vsiljen (19). Učinek izmenskega dela še poslabša deprivacija spanja, saj praviloma delavec preko dneva v celoti ne nadoknadi manjka spanca ponoči (čas spanja je pogosto <4h). O motnji spanja zaradi izmenskega dela govorimo kadar človek navaja prekomerno dnevno zaspanost ali nespečnost, ki je vezana na delo, ki sovpada z običajnim časom za spanje. Ob tem morajo biti simptomi prisotni vsaj 3 mesece, dokazati moramo motnjo cirkadianega ritma ter ob tem motnje spanja ne moremo razložiti z drugo boleznijo (20). Ljudje smo različno dovzetni za razvoj tovrstne motnje spanja. Mlajši, moški, večerni kronotip, bolj fleksibilni ljudje, manj nevrotični, bolj ekstrovertirani ljudje ter ljudje z določenimi genetskimi predispozicijami manj verjetno razvijejo motnjo spanja zaradi izmenskega dela (21). Težave imajo pogosteje delavci, ki opravljajo nočne, jutranje izmene ali tisti, ki opravljajo dolge izmene na delu (>24 h). Motnja spanja zaradi izmenskega dela lahko vztraja tudi več let po tem ko ne delamo več izmensko (20).

LITERATURA

1. Đogaš Z, Pecotič R, Valić M. Physiological basis of sleep. In: Bassetti CL, Đogaš Z, Peigneux P, eds. *ESRS European Sleep Medicine Textbook*. 2014. p 3-83
2. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms - from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly*. 2014 Jul 24;144: w13984
3. Potter GDM, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocrine Reviews*. 2016;37(6):584-608. doi:10.1210/er.2016-1083.
4. Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet* 2001; 358: 999-1005
5. Rajaratnam SM, Howard ME, Grunstein RR. Sleep loss and circadian disruption in shift work: health burden and management. *Med J Aust* 2013; 199 (8): 11-15
6. Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Cronin JW, Rosner B, Speizer FE, Czeisler CA; Harvard Work Hours, Health, and Safety Group. Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med*. 2005 Jan 13;352(2):125-34
7. Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, Kaushal R, Burdick E, Katz JT et al. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1838-48
8. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3178-82
9. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med*. 2001 Nov;58(11):747-52
10. Tada Y, Kawano Y, Maeda I, Yoshizaki T, Sunami A, Yokoyama Y et al. Association of Body Mass Index with Lifestyle and Rotating Shift Work in Japanese Female Nurses. *Obesity*. 2014 Dec;22(12):2489-93
11. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2106-12
12. Nojkov B, Rubenstein JH, Chey WD, Hoogerwerf WA. The Impact of Rotating Shift Work on the Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Nurses. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(4):842-847
13. Schernhammer ES, Feskanich D, Liang G, Han J. Rotating Night-Shift Work and Lung Cancer Risk Among Female Nurses in the United States. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(9):1434-1441
14. Viswanathan AN, Schernhammer ES. Circulating Melatonin And The Risk Of Breast And Endometrial Cancer In Women. *Cancer letters*. 2009;281(1):1-7
15. Wisetborisut A, Angkurawaranon C, Jirapomcharoen W, Uaphanthasath R, Wiwatanadate P. Shift work and burnout among health care workers. *Occupational Medicine* 2014;64:279–286
16. Ramin C, Devore EE, Wang W, Pierre-Paul J, Wegrzyn LR, Schernhammer ES. Night shift work at specific age ranges and chronic disease risk factors. *Occupational and environmental medicine*. 2015;72(2):100-107
17. Costa G. Shift work and occupational medicine: an overview. *Occupational Medicine* 2003;53:83-88
18. Zee PC, Attaria H, Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Feb; 19(1 Sleep Disorders): 132–147
19. Koopman ADM, Rauh SP, van 't Riet E, et al. The Association between Social Jetlag, the Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus in the General Population: The New Hoorn Study. *Journal of Biological Rhythms*. 2017;32(4):359-368.
20. American Academy of Sleep Disorders. *The international classification of sleep disorders*; 3rd edn., American Academy of sleep disorders. Darien, IL, 2014
21. Saksvik IB, Bjorvatn B, Hetland H, Sandal GM, Pallesen S. Individual differences in tolerance to shift work—a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2011 Aug;15(4):221-35

PRILAGODITEV ZDRAVNIKA NA NOČNO DELO

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Nočno delo prvenstveno povzroča prekomerno dnevno zaspanost. Zaspanost je posledica motenega cirkadianega ritma, pomanjkanja spanja in pogostih prebujanj med nočnim delom. Na nočno delo se nikoli ne prilagodimo popolnoma. Z izkušnjami smo zdravniki sicer manj dojemljivi za negativne učinke dežuranja, vendar nekaterih posledic nočnega dela izkušnje zdravnika ne preprečijo, predvsem akutnega kognitivnega upada. Z manjšanjem količine spanja ponoči smo bolj razdražljivi, manj skrbni do bolnikov, slabše ocenjujemo bolnike, naredimo več napak in smo večkrat v konfliktu z drugimi. Bolj smo nagnjeni k prometnim nesrečam po nočnem delu. V obvladovanju posledic nočnega dela je ključna ustrezna organizacija dežurne službe. Pred nočnim delom potrebujemo počitek (najbolje spanec), prav tako je počitek nujen po dežurstvu. Med nočnim delom lahko ohranjamo zbranost z dremeži, kofeinom in primerno izpostavljenostjo svetlobi. Zelo pomembno je, da prepoznamo opozorilne znake zaspanosti, saj je od tega odvisna varnost bolnikov.

Ključne besede: nočno delo, ohranjanje budnosti, zaspanost

NEPOSREDNI UČINKI DEŽURANJA NA ZDRAVNIKA IN NJEGOVO DELO

Kljub več desetletnim raziskavam iz področja izmenskega dela pri medicinskih sestrah in jasnih posledicah, zdravniki o posledicah izmenskega dela vemo v povprečju malo. Najočitnejši negativni učinek nočnega dela je prekomerna dnevna zaspanost, ki je posledica motnje cirkadianega ritma zaradi nočnega dela, pomanjkanja spanja (praviloma na dan dežuranja spimo manj), razdrobljenega spanca zaradi nočnih klicev/oskrbe bolnikov, poleg tega pa smo zdravniki enako kot ostali ljudje dovzetni za primarne motnje spanja (spalna apneja, nespečnost, itd...). Ljudje se različno dobro prilagajamo na pomanjkanje spanja, vendar se nikoli ne prilagodimo na manj spanja kot ga, glede na našo genetsko zasnovo, potrebujemo. Kot pri jet lag-u, tudi pri nočnem delu potrebujemo čas, da ponovno uskladimo cirkadiano uro z zunanjim svetom – praviloma potrebujemo vsaj 2 noči podaljšanega spanja. S starostjo potrebujemo manj spanja, zato je učinek pomanjkanja spanja manj izrazit kot v času, ko zdravniki zorimo. Zaradi izkušenj se s starostjo hitreje odločamo, hitreje po prebujanju zaspimo nazaj in med dežurstvom več spimo, kljub temu izkušenejši zdravniki ob nočnih izmenah ne izkažejo manjšega kognitivnega upada (delovni spomin, hitrost procesiranja informacij, kognitivna fleksibilnost). Zdravniki tudi slabo zaznavamo lastno utrujenost in zbranost (1). Praviloma kompleksnejše naloge še lahko opravljamo, dolgočasne pa težje. Z manjšanjem količine spanja ponoči smo bolj razdražljivi, manj skrbni do bolnikov, slabše ocenjujemo bolnike, naredimo več napak in gremo večkrat v konflikte z drugimi (2). Zdravniki praviloma opravljamo hitro rotirajoče izmene (ne več kot 2 nočni izmeni zaporedoma), kar je gledano s stališča prilagajanja našega cirkadianega ritma dobro, vendar pa pogosto opravljamo dolge izmene (>24h), ki povzročajo praviloma večji kognitivni upad kot npr. krajše izmene (12-14h) (3), večje je tveganje za prometne nesreče (4).

PRILAGODITEV NA NOČNO DELO

Ključno pri obvladovanju težav s spanjem in budnostjo pri izmenskih delavcih je, da ohranjamo budnost med delovnim časom in socialnimi aktivnostmi, ter da omogočimo obnovitveni spanec, ko je to zaželeno. V sklopu tega je v prvi vrsti potrebno izbrati najprimernejšo obliko izmenskega dela. Fiziološko je bolj naravno prehajanje iz jutranje v popoldansko ter nato v nočno izmeno. Hitro rotirajoče izmene (največ 2 dni zapored v nočni izmeni) so bolj ugodne kot dolgo rotirajoče (tedenske). Krajše izmene (<12 ur) so manj naporne od dolgih (>24h). Idealno bi bilo, da bi prepoznali ljudi, ki so bolj dovzetni za razvoj motnje spanja zaradi izmenskega dela in bi jih z izmenskimi deli manj obremenjevali. Pomembno je zgodnje prepoznavanje pridruženih motenj spanja (OSAS, nespečnost) in motenj razpoloženja (5). Nujna je edukacija glede opozorilnih znakov prekomerne zaspanosti, nočnega dela, priporočil glede optimalne prilagoditve na izmensko delo(6).

Prilagoditev na nočno delo se prične z prilagoditvijo dneva pred nočno izmeno. Pomembno je, da nočnega dela ne začnemo po 12 urah budnosti; ključno je, da si neposredno pred nočno izmeno privoščimo krajši spanec (vsaj preventivno dremanje) (7). Enako pomembno je, da noč pred nočno izmeno spimo dovolj dolgo in kvalitetno ter da imamo priložnost za obnovitveni spanec po nočnem delu. (5).

Obstajajo različne strategije ohranjanja budnosti, med katerimi je najpomembnejše dremanje ali spanjem med dežurstvom. Dremanje lahko občutno zmanjša zaspanosti in izboljša storilnost, potrebno pa je dobro planiranje dremežev – od tega kdaj dremamo in koliko, je odvisno koliko z dremanjem pridobimo. Optimalen čas za dremanje ponoči je med 2. in 5. uro zjutraj ter med 14. in 17. uro popoldan. Dremež, ki traja manj kot 30 minut je okrepitev; kasneje lahko pride do pojave *spalne inercije*, ko imamo občutek, da smo še bolj zaspani. Kljub problemu spalne inercije se zdi, da dremanje naredi nočno delo bolj varno in bi ga bilo smiselno uvesti v nočno oz. izmensko delo (8). Planirani dremeži so koristnejši kot priložnostni, zato bi bila smiselna delitev noči med sodežurajočimi. Budnost lahko ohranjamo s pomočjo kofeinskih napitkov, vendar je ključna primerna strategija uporabe kofeina s poznavanjem razpolovnega časa (3-7ur) in stranskih učinkov (fragmentacija spanca in diuretik). Modafinil je zaenkrat edino zdravilo, ki je registrirano za ohranjanje budnosti pri izmenskih delavcih (9). V prilagoditvi na nočno delo je pomembna tudi primerna izpostavljenost svetlobi, ki ima od vsega največji vpliv na naš cirkadiani ritmovnik. Načrt izpostavljenosti svetlobi je potrebno prilagoditi načinu izmenskega dela. Praviloma naj bo izpostavljenost svetlobi čim večja zvečer ob začetku izmene, po koncu izmene pa naj bo čim bolj temno (7).

Zaradi varnosti bolnikov in preprečevanja napak je nujno, da prepoznamo opozorilne znake zaspanosti - občutek nemira in razdražljivost, pogosta potreba po kontroli svojega dela, težavno osredotočanje na delo z bolniki in občutek, da nam ni mar. V takih okoliščinah je počitek pomembnejši od manjših obveznosti (zdravniki pogosto opravljamo med dežurstvi administrativna dela, ki niso nujna), smiselno je tudi poprositi kolega za pomoč, če okoliščine to omogočajo. Ker so dežurstva nepredvidljiva in izčrpavajoča, je pomembno, da varčujemo z močmi in počivamo, ko le imamo za to priložnost.

LITERATURA

1. Maltese F, Adda M, Bablon A, Hraich S, Guervilly C, Lehingue S et al. Night shift decreases cognitive performance of ICU physicians. *Intensive Care Med.* 2016 Mar;42(3):393-400
2. Baldwin DC Jr, Daugherty SR. Sleep deprivation and fatigue in residency training: results of a national survey of first- and second-year residents. *Sleep.* 2004 Mar 15;27(2):217-23.
3. Persico N, Maltese F, Ferrigno C, Bablon A, Marmillot C, Papazian L et al. Influence of Shift Duration on Cognitive Performance of Emergency Physicians: A Prospective Cross-Sectional Study. *Ann Emerg Med.* 2018 Aug;72(2):171-180
4. Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Cronin JW, Rosner B, Speizer FE, Czeisler CA; Harvard Work Hours, Health, and Safety Group. Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med.* 2005 Jan 13;352(2):125-34
5. Rajaratnam SM, Howard ME, Grunstein RR. Sleep loss and circadian disruption in shift work: health burden and management. *Med J Aust* 2013; 199 (8): 11-15
6. Petrov ME, Clark CB, Molzof HE, Johnson RL, Cropsey KL, Gamble KL. Sleep Strategies of Night-Shift Nurses on Days Off: Which Ones are Most Adaptive? *Frontiers in Neurology.* 2014; 5:277
7. Chinoy ED, Harris MP, Kim MJ, Wang W, Duffy JF. Scheduled Evening Sleep and Enhanced Lighting Improve Adaptation to Night Shift Work in Older Adults. *Occupational and environmental medicine.* 2016;73(12):869-876. doi:10.1136/oemed-2016-103712.
8. Ruggiero JS, Redeker NS. Effects of Napping on Sleepiness and Sleep-Related Performance Deficits in Night-Shift Workers: A Systematic Review *Biol Res Nurs.* 2014 Apr; 16(2): 134–142.
9. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep.* 2007;30(11):1445-1459

OSAS IN PLJUČNE BOLEZNI

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Motnje dihanja v spanju so ena najpogostejših kroničnih bolezni dihal, med katerimi prevladuje obstruktivna spalna apneja (OSA). OSA in pljučne bolezni imajo prekrivajoče se simptome, podobne spremljajoče bolezni in negativen učinek druga na drugo. Raziskave kažejo, da zdravljenje OSA lahko vpliva na urejenost in prognozo sočasnih pljučnih bolezni. OSA je med astmatiki pogosta in lahko poslabšuje njeno urejenost. Zdravljenje s CPAP lahko izboljša nadzor nad astmo. Bolniki s KOPB in OSA imajo slabšo prognozo, zdravljenje s CPAP dokazano zmanjšuje pogostnost poslabšanj KOPB in podaljšuje preživetje bolnikov. Med bolniki z IPF je OSA zelo pogosta, zdravljenje s CPAP vpliva na simptome, potencialno pa tudi na prognozo bolnikov z IPF. Povezave raka in OSA pri človeku niso dokončno potrjene, na živalskih modelih pa je intermitentna hipoksemija, ki je bistvena komponenta OSA, vzročno povezana s progresom rakave bolezni. Med bolniki s pljučnim rakom je OSA pogosta.

Ključne besede: obstruktivna spalna apneja, astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, idiopatska pljučna fibroza, rak

UVOD

Motnje dihanja v spanju so ena najpogostejših kroničnih bolezni dihal, med katerimi prevladuje obstruktivna spalna apneja (OSA). Bolezen je prisotna pri cca 50% moških in 23% žensk, klinično je pomembna je pri vsaj 10 % moških in 5 % žensk (1). V zadnjih desetletjih so številne epidemiološke, klinične in eksperimentalne raziskave OSA prepričljivo opredelile kot dejavnik tveganja za srčnožilne, nevrokognitivne in presnovne bolezni. Vpliv OSA na druge bolezni dihal je zaenkrat manj čvrsto opredeljen in raziskan. OSA je tretja najpogostejša kronična bolezen dihal, za astmo in kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) (2). Pogosto imajo OSA in pljučne bolezni prekrivajoče se simptome, raziskave pa kažejo, da zdravljenje OSA vpliva tudi na urejenost in prognozo sočasnih pljučnih bolezni.

OSA IN ASTMA

Astma je najpogostejša kronična pljučna bolezen v razvitem svetu, kjer za njo trpi do 20% prebivalstva (3). OSA je med astmatiki pogostejša kot v splošni populaciji. Več patofizioloških mehanizmov povezuje astmo in OSA. Najpomembnejši dejavnik je debelost. V nedavni raziskavi so odkrili astmo pri 35% bolnikov z OSA, edini napovednik astme je bil povišan indeks telesne mase (4). Nosno vnetje in gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) pogosto spremljata obe bolezni in ju poslabšujeta. Astmatiki imajo pogosto razrušeno arhitekturo spanca zaradi pogostih mikroprebujanj, kar lahko razkrije ali poslabša OSA zaradi povečane kolapsabilnosti zgornje dihalne poti. Hipoksija v sklopu OSA, lahko povzroči refleksno bronhokonstrikcijo preko povišanega vagalnega tonusa in s tem poslabša astmo.

Glukokortikoidi so temelj zdravljenja astme, vendar lahko predisponirajo bolnike z astmo za razvoj OSA. Glukokortikoidi, resda predvsem v oralni obliki, povzročajo nalaganje maščobnega tkiva v področju vratu, kar povzroča večje tveganje za kolaps žrela (5). Glukokortikoidi povzročajo tudi kopičenje visceralnega maščevja, kar je pomemben povezovalni mehanizem med astmo in OSA(6). Kopičenje abdominalnega maščevja znižuje funkcionalno rezidualno kapaciteto (5).

OSA poslabšuje urejenost in prognozo astme. Pri otrocih, ki imajo slabo nadzorovano astmo, je OSA pogosta, zdravljenje OSA v tem primeru dokazano izboljša nadzor nad astmo (7). Slabo nadzorovana astma pri odraslih je povezana s hujšo stopnjo OSA. OSA poslabšuje nočne simptome astme, povezana pa je tudi z intenzivnejšimi dnevnimi simptomi (8). Že od leta 1988 raziskave kažejo, da CPAP terapija stabilizira astmo in je ne poslabša (9). Zanimive so raziskave, ki so proučevale učinek CPAP na dihalno pot, specifično na bronhialno preodzivnost (BP) bolnikov brez OSA. Nekatere take raziskave so ugotovljale, da uporaba CPAP znižuje stopnjo BP (10), druge pa so prišle do nasprotnih zaključkov, kar kaže, da je učinek CPAP na dihalno pot bolj kompleksen.

OSA IN KOPB – SINDROM PREKRIVANJA

Prevalenca KOPB znaša okoli 10% (11). Obstajajo številni patofiziološki mehanizmi, ki povezujejo KOPB z OSA. Kajenje je dejavnik tveganja za obe bolezni. Pri KOPB povzroča vnetje spodnjih dihalnih poti, pri OSA pa vnetje žrela, kar prispeva k v zoženju žrelnega prostora (12). Sama prisotnost KOPB zaradi hiperinflacije poveča trakcijske sile na zgornjo dihalno pot, kar zmanjša verjetnost kolapsa dihalne poti. Bolniki s pogostimi poslabšanji KOPB so pogosto zdravljeni z glukokortikoidi, kar povzroča večje tveganje za OSA po mehanizmu, ki je podoben kot pri bolnikih z astmo (opisano zgoraj). Pri težki stopnji KOPB se razvije *cor pulmonale*, zaradi posledične hipervolemije se nabira tekočina tudi v področju vratu v ležečem položaju, kar poslabša OSA (12). Skupni učinek vseh omenjenih mehanizmov je, da je OSA pri bolnikih s KOPB približno tako pogosta kot v splošni populaciji enako starih ljudi. Če sta prisotni obe bolezni pri istem bolniku, govorimo o sindromu prekrivanja.

Bolniki s sindromom prekrivanja razvijejo kronično hipoventilacijo in neujemanje ventilacije s perfuzijo, kar je posledica KOPB in apnejčnih desaturacij v sklopu OSA. Nočna hipoksemija je redka pri ljudeh brez OSA ali KOPB, in je izrazitejša, če gre za sindrom prekrivanja. Pri sindromu prekrivanja prihaja tudi do izrazitejše hipoventilacije, ki vodi v hiperkapnijo. Epizodni hiperkapnični dogodki vodijo tudi v pogostejša prebujanja, kar je vzrok za slabšo kvaliteto spanca (5). Hipoksemija, ki je izrazitejša pri sindromu prekrivanja kot pri vsaki posamezni bolezni, pomeni dodatni oksidativni stres in povzroča sistemsko vnetje (12). Bolniki z nočno hipoksemijo ali OSA brez druge patologije nimajo povečanega tveganja za razvoj pljučne hipertenzije. Nasprotno je sindrom prekrivanja povezan s povečano pojavnostjo pomembne pljučne hipertenzije. Zdi se, da je za razvoj pljučne hipertenzije potrebna hipoksemija tako preko dneva kot pomoči (13). Zdravljenje OSA in sindroma prekrivanja ne izboljša le prekomerne dnevne zaspanosti, temveč izboljša hipoksemijo in zmanjša hiperkapnijo ter srednji pljučni arterijski tlak (14), kar je v skladu z dognanjem, da ne OSA ne KOPB nista dovolj za razvoj pljučne hipertenzije. Sindrom prekrivanja je povezan s povečanim tveganjem za smrt in hospitalizacije zaradi AEKOPB. Ko bolnike s sindromom prekrivanja zdravimo s CPAP, se umrljivost in število hospitalizacij zaradi AEKOPB zniža na tisto raven kot pri bolnikih, ki imajo le KOPB (15).

OSA IN IDIOPATSKA PLJUČNA FIBROZA (IPF)

V zadnjih letih so raziskave nekoliko presenetljivo ugotovljale visoko prevalenco OSA (40-70%) med bolniki z IPF. Presenetljivo predvsem zato, ker bolniki z IPF ne ustrezajo običajnim značilnostim bolnikov z OSA, predvsem v smislu izrazite debelosti. Za povečano prevalenco OSA pri IPF obstajajo tudi drugi razlogi poleg debelosti; pri restriktivnih boleznih pljuč, kamor spada tudi IPF, znižani pljučni volumni vplivajo na zmanjšano stabilnost zgornje dihalne poti in posledično večjo kolapsibilnost zaradi zmanjšanja traksijskih sil nanjo. Dodatno pride do poslabšanja v REM spanju, ko se funkcionalna rezidualna kapaciteta zaradi atonije medrebrnih mišic še dodatno zniža (16). Z raziskovanjem na živalskih modelih so ugotovili, da kronična intermitentna hipoksemija (značilna za OSA) povzroča fibrozo v pljučih, najverjetneje preko oksidativnega stresa in intenziviranega vnetja (17). Odpira se vprašanje, če prisotnost OSA lahko vpliva na hitrejši progres IPF.

Odkar so se možnosti zdravljenja IPF z protifibrotičnim zdravljenjem in s tem prognoza bolnikov znatno izboljšale, postaja pomembno tudi zdravljenje pridruženih bolezni in njihovih simptomov. Mednarodne smernice so OSA že prepoznale kot pomembno pridruženo bolezen IPF (18), ki lahko vpliva na pridružene simptome ter na slabšo prognozo bolnikov z IPF s pridruženo OSA. Vedenje o OSA odpira nove možnosti zdravljenja IPF z namenom vplivati na simptome in izboljšati prognozo teh bolnikov (16).

OSA IN RAK

Več epidemioloških raziskav je ugotovilo povečano pojavnost in umrljivost za rakom pri bolnikih z OSA, čeprav povezava še ni dorečena (19). Kako sta bolezni povezani, ni pojasnjeno; namreč, ali gre le za naključno sočasno prisotni bolezni, ki sta v populaciji relativno pogosti, ali imata bolezni morebitni skupni dejavnik tveganja (debelost), ali pa morda med boleznima obstaja tudi vzročna povezanost oz. ali je OSA dejavnik tveganje za razvoj raka. Izkazalo se je, da je znižana povprečna oksigenacija pod 90% med spanjem povezana s povišano pojavnostjo raka (20). Podobno velja za fragmentacijo spanja in pojavnostjo raka. Tako znižana oksigenacija med spanjem kot fragmentacija spanja sta značilni za OSA. Raziskave na živalih in na in vitro modelih raka so potrdile, da intermitentna hipoksemija pospeši rast tumorski celic in napredovanje rakave bolezni (20). Možen mehanizem, ki to pojasnjuje, je vpliv intermitentne hipoksemije v mikrookolju tumorja na imunski odziv nanj, z vplivom na izločanje citokinov, kemokinov in drugih provnetnih molekul ter na vnetne celice, predvsem makrofage ter citotoksične in regulatorne limfocite.

Epidemiološke raziskave niso podale jasnega odgovora na vprašanje, ali imajo bolniki z OSA pogostejše pljučnega raka. V zadnjem letu objavljena raziskava ugotavlja, da je med bolniki z novo ugotovljenim pljučnim rakom prevalenca OSA visoka, prisotna je bila intermitentna hipoksemija in prekomerna dnevna zaspanost (21). Vpliv prisotnosti OSA na uspeh zdravljenja in prognozo bolnikov z rakom bo predmet bodočih raziskav.

LITERATURA

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310-8.
2. Bousquet J, Khaltaev N. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. *Dostopno na: <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf?ua=1>*.
3. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ* 2009 Oct;181: E181-90.
4. Alharbi M, Almutairi A, Alotaibi D, et al. The prevalence of asthma in patients with obstructive sleep apnoea. *Prim Care Respir J*. 2009;18:328-30.
5. Ezzie ME, Parsons JP, Mastrorade JG. Sleep and Obstructive lung diseases. *Sleep Med Clin* 2008; 3(4): 505-515.
6. Kim MY, Jo EJ, Kang SY, et al. Obstructive sleep apnea is associated with reduced quality of life in adult patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110:253-257.
7. Kheirandish-Gozal L, Dayyat EA, Eid NS, et al. Obstructive sleep apnea in poorly controlled asthmatic children: effect of adenotonsillectomy. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:913-918.
8. Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC, et al. Association of obstructive sleep apnea risk or diagnosis with daytime asthma in adults. *J Asthma*. 2012;49:620-628.
9. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(6):1502-1504.
10. Busk M, Busk N, Puntenney P, et al. Use of continuous positive airway pressure reduces airway reactivity in adults with asthma. *Eur Respir J* 2013; 41: 317–322.
11. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*. 2007 Nov;30:993-1013.
12. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:79-83.
13. Hiestand D, Philips B. The Overlap syndrome: Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. *Crit Care Clin* 2008;551-563.
14. Toraldo DM, De Nuccio F, Nicolardi G. Fixed-pressure nCPAP in patients with obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a 24-month follow up study. *Sleep Breath* 2010;14:115-123.
15. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Care Med* 2010;182:325-331.
16. Schiza S, Mermigkis C, Margaritopoulos GA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and sleep disorders: no longer strangers in the night. *Eur Respir Rev*. 2015; 24:327-39.
17. Gille T, Didier M, Rotenberg C, et al. Intermittent Hypoxia Increases the Severity of Bleomycin-Induced Lung Injury in Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1240192. doi: 10.1155/2018/1240192.
18. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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.
19. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2015;16:1289-94.
20. Campillo N, Torres M, Vilaseca A, et al. Role of Cyclooxygenase-2 on Intermittent Hypoxia-Induced Lung Tumor Malignancy in a Mouse Model of Sleep Apnea. *Sci Rep*. 2017;7:44693. doi: 10.1038/srep44693.
21. Dreher M, Krüger S, Schulze-Olden S, Keszei A, Storre JH, Woehrle H, Arzt M, Müller T. Sleep-disordered breathing in patients with newly diagnosed lung cancer. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):72.

POLIGRAFIJA NA DOMU V DIAGNOSTIKI MOTENJ DIHANJA V SPANJU – PRO

Marko Bombek, dr.med.,spec.interne medicine

Internistično pulmološka ambulanta dr.Bombek d.o.o.

IZVLEČEK

Sindrom obstruktivne spalne apneje ima vse lastnosti javnozdravstvenega problema, zato so osveščanje, hitra in učinkovita diagnostika ter uspešno zdravljenje ključnega pomena. Poligrafija na domu oziroma respiratorna poligrafija je ob ustrezni indikaciji dobra alternativa polisomnografiji v spalnem laboratoriju, saj je strokovno primerljiva, cenovno ugodnejša, dostopnejša, predvsem pa bolnikom prijaznejša diagnostična metoda.

Ključne besede: sindrom obstruktivne spalne apneje, javnozdravstveni problem, respiratorna poligrafija

OSAS – JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM

Sindrom obstruktivne spalne apneje (OSAS) ima visoko in naraščajočo prevalenco v odrasli populaciji, ocenjeno na 10-17% moške in 3-9% ženske populacije in s starostjo narašča (1). Še vedno gre v preveliki meri za neodkrito bolezen s vsemi značilnostmi javnozdravstvenega problema, poleg visoke prevalence zmanjšuje kvaliteto življenja, povečuje obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih, možganskožilnih in metabolnih zapletov in kot neodkrita in nezdravljena izrazito obremenjuje zdravstveno blagajno. Dodaten specifičen javnozdravstveni problem je povečana nevarnost prometnih in delovnih nesreč pri voznikih in delavcih z neodkritim OSAS, kar neposredno ogroža tudi vse ostale udeležence v prometu.

RESPIRATORNA POLIGRAFIJA NA DOMU – DOBRA ALTERNATIVA HOSPITALIZACIJI

V zadnjem desetletju se zaradi naraščanja prevalence OSAS, omejenih kapacitet in visokih stroškov obravnav v spalnih laboratorijih izraža potreba po ambulantni obravnavi bolnikov s sumom na OSAS, tako diagnostični kot tudi ambulantni uvedbi zdravljenja. Številne študije so pokazale, da je v ustreznih pogojih respiratorna poligrafija na domu pri bolnikih s sumom na obstruktivno motnjo dihanja v spanju strokovno primerljiva, cenovno ugodnejša, dostopnejša, predvsem pa bolnikom prijaznejša diagnostična metoda od polisomnografije v spalnem laboratoriju ali hospitalne poligrafije na bolnišničnem oddelku (2,3). Preiskava mora biti indicirana in opravljena s strani ustreznega specialista (s pridobljenim pooblastilom za samostojno izvajanje in vrednotenje poligrafije na domu) na podlagi visoke predtestne verjetnosti zmerne ali hude OSAS ob odsotnosti kontraindikacij. Med te sodijo pomembna pljučna bolezen s FEV1 pod 50% norme, zdravljenje s TZKD, srčno popuščanje NYHA III in IV, sum na druge motnje spanja (centralna spalna apneja, parasomnije, sum na periodične zgbke nog ipd.), sum na sindrom hipoventilacije zaradi debelosti, nevromišične bolezni, kontraindikacija je lahko tudi eventualna kognitivna bariera. Respiratorna poligrafija na domu mora beležiti vsaj tri ali več parametrov: pretok zgornjih dihal, dihalno delo oz. napor in

zasičenost periferne krvi s kisikom. Pravilno indicirana ima številne prednosti pred poligrafijo ali polisomnografijo spanja, opravljeno v bolnišnici oz. spalnem laboratoriju.

Bolniku prijaznejša

Respiratorna poligrafija na domu nudi vse udobje domače spalnice, vključno s spalnimi navadami, partnerjem in predstavlja optimalne pogoje spanja, ki so na diagnostično noč že zaradi same aparature, trakov in nosnih katetrov, lahko okrnjeni. Naprave so enostavnejše in manj moteče, bolnik je bolj mobilni. Možnost diagnostike na domu poveča bolnikovo sprejemanje in sodelovanje v diagnostičnem procesu.

Dostopnejša in cenovno ugodnejša

Respiratorna poligrafija na domu je cenejša od hospitalne polisomnografije. Aparature so preprostejše, cenovno dostopnejše, brez potrebe po dodatnem kadru za nadzor preiskave ali hospitalizaciji. Kapacitetne zmožnosti preiskave so tehnično odvisne le od števila razpoložljivih diagnostičnih aparatov. Zaradi tehnične nenadzorovanosti je tekom noči več možnosti artefaktov ali delnih izpadov posameznih parametrov, kar pa ne pomeni nujno nepovednosti in neustreznosti preiskave. V primeru tehnične neustreznosti ali slabe diagnostične noči bolnika je preiskava na domu lažje ponovljiva.

Dostopen potrditveni test, ocena zdravljenja OSAS

Pri ustrezno izbranih bolnikih z visoko verjetnostjo zmerne ali hude OSAS je respiratorna poligrafija na domu hitro dostopen potrditveni diagnostični test, na podlagi katerega lahko hitreje pristopimo k zdravljenju. Zaradi optimalnih pogojev domačega okolja je tudi primernejša metoda za oceno zdravljenja OSAS, predvsem ocene učinkovitosti CPAP terapije, kirurškega posega, čeljustne opornice, položajnih ukrepov ali učinka znižanja telesne teže (4).

Ko hospitalizacija ni zaželjena/možna

Hospitalno okolje pomeni določeno tveganje za bolnika, od možnosti kolonizacije z večodpornimi mikroorganizmi do stika z drugimi potencialno kužnimi bolniki. V kolikor indikacija dopušča, nekateri bolniki želijo opraviti diagnostiko v domačem okolju. Hospitalizacija lahko pomeni tudi organizacijski problem posameznika, v primeru skrbništva otrok ali ostarelih, težje nepokretnosti, razdalje do spalnega laboratorija.

Poligrafija spanja na domu – varčevalen ukrep

Že omenjene razsežnosti javnozdravstvenega problema neodkrite OSAS kličejo po boljšem prepoznavanju bolnikov s sumom na OSAS, potrebna je intenzivna edukacija in osveščanje tako na primarnem kot sekundarnem nivoju. Bolniki z neprepoznano OSAS se zatekajo in polnijo čakalnice družinskih zdravnikov in čakalne vrste številnih drugih specialističnih ambulant zaradi pester nespecifične in neprepoznane simptomatike OSAS, preden se potrdi pravilna diagnoza. Pravilno in pravočasno indicirana, predvsem pa dostopna respiratorna poligrafija na domu ima tako tudi vlogo pomembnega varčevalnega ukrepa in ukrepa zmanjšanja čakalnih dob. Hospitalno nadzorovano polisomnografijo na terciarnem nivoju moramo zaradi omejenih kapacitet s ciljem pravočasne obravnave prepustiti težjim in zapletenejšim bolnikom s sumom na motnje dihanja v spanju in druge oblike motenj spanja ter bolnikom s kontraindikacijami za ambulantno obravnavo na domu.

LITERATURA:

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep disordered breathing in adults. *Am.J.Epidemiol.*2013;177(9):1006.
2. Kirsch DB.Pro: Sliding into home: portable sleep testing is effective for diagnosis of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.*2013;9(1):5-7.
3. Berry RB, Hill G, Thompson L, et al. Portable monitoring and autotitration versus polysomnography for the diagnosis and treatment of sleep apnea. *Sleep.*2008;31:1423-31.
4. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al.Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of The American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.*2007;3:737-47.

POLIGRAFIJA NA DOMU V DIAGNOSTIKI MOTENJ DIHANJA V SPANJU – CONTRA

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Motnje dihanja v spanju so zelo pogosta skupina bolezni dihal. Zlati standard diagnostike motenj dihanja v spanju je nadzorovana polisomnografija v laboratoriju za motnje spanja. Preiskava je kompleksna, draga in za potrebe diagnosticiranja širše populacije težko dosegljiva. Zaradi tega potrebujemo enostavnejšo in dostopnejšo diagnostično metodo, ki jo zaenkrat predstavlja vsaj trikanalna respiratorna poligrafija na domu. Metoda je namenjena izključno diagnosticiranju OSAS pri bolnikih z visoko predtestno verjetnostjo za zmerno do hudo OSAS, pri čemer lahko nadomešča polisomnografijo le v rokah izkušenega zdravnika, ki je specializiran v motnje spanja. Ima številne prednosti, prav tako pa tudi pomanjkljivosti, ki se jih mora zdravnik, ki preiskavo opravlja, zavedati.

Ključne besede: obstruktivna apneja v spanju, diagnostična polisomnografija, respiratorna poligrafija na domu

UVOD

Motnje dihanja v spanju so zelo pogosta skupina bolezni. Razdelimo jih v štiri skupine: sindrom obstruktivne spalne apneje (OSAS), sindromi centralnih spalnih apnej (CSAS), hipoventilacijski sindromi in hipoksemija v spanju (1). Zlati standard diagnostike motenj dihanja v spanju je nadzorovana polisomnografija (PSG) v laboratoriju za motnje spanja (2). Zaradi cene, kompleksnosti in nedostopnosti PSG, se vse bolj uveljavlja v diagnostiki OSAS respiratorna poligrafija na domu, ki je na prvi pogled atraktivna diagnostična metoda, vendar skriva številne pasti in lahko nadomešča polisomnografijo v diagnostiki OSAS le v rokah izkušenega zdravnika, ki je specializiran v motnje dihanja v spanju. Pasti se skrivajo tako v kompetencah izvajalca, ustreznemu izboru kandidatov kot v samem razumevanju omejitev diagnostične metode.

DIAGNOSTIČNA POLISOMNOGRAFIJA VS. RESPIRATORNA POLIGRAFIJA

Zlati standard diagnostike motenj dihanja v spanju in drugih motenj spanja je nadzorovana diagnostična PSG, s katero snemamo, analiziramo in interpretiramo več fizioloških parametrov (dihalne, srčno-žilne in nevrološke) zato, da dobimo celotno sliko arhitekture spanca. Preiskava mora minimalno beležiti sedem fizioloških parametrov, da je tehnično ustrezna: elektroencefalogram (EEG) – običajno 6 kanalni, elektrookulogram (EOG), elektromiogram brade (EMG brade), pretok zraka, dihalni napor, saturacijo s kisikom v krvi, elektrokardiogram (EKG) ali srčno frekvenco. Običajno pa med PSG snemamo še elektromiogram nog (EMG nog) in telesni položaj. Med preiskavo je ves čas prisoten usposobljen tehnik, ki spremlja in po potrebi korigira artefakte ali opazi nenavadna vedenja bolnika (3).

Pri respiratorni poligrafiji pa snemamo najmanj tri fiziološke parametre – pretok zraka, dihalni napor in nasičenost krvi s kisikom preko pulznega oksimetra. Pogosto imamo tudi podatek o srčni frekvenci in telesnem položaju. Preiskava nam torej da podatke o prekinitvah dihanja v času, ko ima bolnik nameščen poligraf, in ne razloča med spanjem in budnostjo. Lahko je nadzorovana ali nenadzorovana, poteka v bolnišničnem ali domačem okolju.

KOMPETENCE IZVAJALCEV DIAGNOSTIKE NA DOMU

Respiratorno poligrafijo na domu lahko izvaja le v motnje spanja specializiran zdravnik, ki ima ustrezen certifikat (v evropskem prostoru ESRS izpit ali nacionalni somnološki izpit) oziroma dolgoletne izkušnje z motnjami spanja in posledično priznane kompetence. Predhodno je potrebno opraviti obširno oceno spanja, potrebno je dobro poznavanje diferencialno diagnostičnih možnosti različnih simptomov, ki jih bolnik navaja ter prepoznavanje kontraindikacij za respiratorno poligrafijo na domu. Zdravnik, ki izvaja diagnostiko mora znati vrednotiti posnetke respiratornih poligrafij, jih interpretirati in povezati izvid z bolnikovimi težavami (4).

PASTI V IZVAJANJU RESPIRATORNE POLIGRAFIJE NA DOMU

Ker se zdi na prvi pogled respiratorna poligrafija na domu enostavna metoda, se zgoraj navedene zahteve po kompetencah pri zdravnikih pogosto obide. V kolikor izvaja respiratorno poligrafijo na domu zdravnik, ki ustreznega znanja nima, je lahko problem tako neustrezen izbor bolnikov za diagnostiko – neselektivnost, kot tudi napačna interpretacija diagnostične metode, zaradi česar kljub opravljeni diagnostiki bolnik ne prejme prave diagnoze. Klinična praksa, ko se bolniku najprej opravi respiratorna poligrafija na domu ter šele nato sledi klinični pregled, je v nasprotju z doktrino. Še večji problem je, ko preiskavo indicira in opravi en zdravnik (ki znanja, izkušenj in kompetenc nima), interpretira pa jo drug brez kliničnega pregleda bolnika. Pogosto izvajalci respiratornih poligrafij na domu niti ne vrednotijo dihalnih dogodkov, ampak se zanašajo na avtomatsko vrednotenje, kjer je možnost lažno negativnega izvida velika, predvsem pri bolnikih z blago do zmerno OSAS (5). V kolikor je izvid respiratorne poligrafije negativen (apneja-hipopneja indeks (AHI) <15/h) ali tehnično neustrezen (skupaj do 25% poligrafij), je potrebno opraviti nadzorovano PSG v laboratoriju za motnje spanja (3). V naši analizi se je izkazalo, da je kljub pravilni indikaciji 40% bolnikov, ki so imeli negativno respiratorno poligrafijo na domu, kasneje pozitivnih na PSG (6). Kadar je indikacija za respiratorno poligrafijo na domu neustrezna, je izplen še slabši. Kljub temu se izvajalci prepogosto zanašajo na negativne rezultate študij in tako spregledajo marsikaterega bolnika. Pogosto je pozabljeno dejstvo, da bolnik pride na pregled, ker ima težave s spanjem, naša naloga pa je, da te težave opredelimo in zdravimo, ne da opravimo respiratorno poligrafijo na domu in izključimo ali potrdimo OSAS.

KANDIDATI ZA DIAGNOSTIČNO POLIGRAFIJO NA DOMU

Respiratorna poligrafija je dobra alternativa PSG le v primeru, ko je izbor bolnikov ustrezen. Uporablja se pri bolnikih, pri katerih gre z veliko predtestno verjetnostjo za zmerno do hudo OSAS in le OSAS (4), ter, pomembno, ni namenjena izključevanju OSAS. Klinična slika bolnika z OSAS in CSAS je pogosto podobna, le da so bolniki z CSAS nekoliko manj simptomatski, zaradi česar je nujno upoštevati diagnostične kontraindikacije (7) - bolniki ne smejo imeti pomembnih pridruženih bolezni (klinično manifestno srčno popuščanje, živčno-

mišične bolezni, zmerna do huda pljučna bolezen). Respiratorna poligrafija na domu tudi ni primerna diagnostična metoda, če sumimo na kakšno drugo motnjo spanja (npr. centralne motnje dihanja v spanju, hipoventilacijski sindromi, periodični zgbki nog, nespečnost, parasomnije, cirkadiane motnje ritma, hipersomnije) in ni primerna metoda za presajanje splošne populacije. Izjema tem omejitvam so bolniki, pri katerih bi bila PSG v bolnišničnem okolju težko izvedljiva zaradi npr. nemobilnosti ali varnosti (4).

POMANJKLJIVOSTI RESPIRATORNE POLIGRAFIJE NA DOMU

Negativna stran spanja doma je, da si mora biti bolnik sposoben namestiti diagnostični poligraf ali pa ga mora obiskati tehnik na domu. Ker snemaje ni nadzorovano, je večja verjetnost odklopa katerega od senzorjev, zaradi česar je več tehnično neustrezno študij (pri polisomnografski diagnostiki 0.5%, na domu preko 10%, celo do 18%) (4, 8). Ni možna ocena količine in kvalitete spanja, zaradi česar je število prekinitev dihanja v spanju največkrat podcenjeno – pri poligrafiji ne upoštevamo hiponej, ki so vezane na mikroprebujanja (arousals) zaradi česar je v števcu pri izračunu AHI število prekinitev podcenjeno, hkrati pa v imenovalcu uporabimo celoten čas snemanja (TRT) in ne čas spanja (TST) kot pri PSG, posledično je večje število lažno negativnih izvidov (8). Pogosteje pride do okvar diagnostičnih aparatov, kar vodi v dodatne stroške. Če upoštevamo vsa dejstva, vključno s tem, da je zaradi lažno negativnih študij potrebno opraviti dodatno še diagnostično PSG, se stroški preiskave povečajo (4). Stroški se povečajo in učinkovitost diagnostike zniža, če je preiskava neselektivno indicirana (in je opravljenih več preiskav kot je potrebnih) ter če je neustrezno interpretirana in posledično zgrešimo bolnika z OSAS ali pa ga ne zdravimo, ko bi ga morali (bolnik zaradi tega lahko utрпи posledice). Dodatno se zaplete tudi zaradi razlik med različnimi poligrafi. Poligrafi uporabljajo različne algoritme in programsko opremo, nekateri ne omogočajo ročnega vrednotenja dihalnih dogodkov, vprašljiva je možnost uporabe poligrafov za deljeno noč (polovica noči diagnostika, druga polovica titracija) (9).

LITERATURA:

1. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Kushida CA et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005. *SLEEP* 2005;28(4):499-521.
3. Epstein LJ et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263-276.
4. Collop NA et al. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *JCSM* 2007
5. Aurora RN, Swartz R, Punjabi NM. Misclassification of OSA Severity With Automated Scoring of Home Sleep Recordings. *Chest*. 2015;147(3):719-727. doi:10.1378/chest.14-0929.
6. Zihlerl K, Podlipnik M, Gramc I, Sarc I. Outcomes in home sleep testing in patients with high pre-test probability for obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2018;27(Suppl. S1) (abstract 688).
7. Zihlerl K. Motnje dihanja v spanju. V: KOŠNIK, Mitja (ur.), et al. *Interna medicina*. 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča. 2018, str. 501-506.
8. Kirsch DB. Pro: Sliding into home: portable sleep testing is effective for diagnosis of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2013;9(1):5-7
9. Gay PC, Selecky PA. Are Sleep Studies Appropriately Done in the Home? *Respir Care* 2010;55(1):66 – 73.

PASTI V PRESEJANJU VOZNIKOV NA OSAS

Jasmina Gabrijelčič, dr.med, spec. interne medicine in pnevmologije

Klinični oddelek za pljučne bolezni, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je pogosta bolezen, katere eden glavnih simptomov je povečana dnevna zaspanost. Le-ta ima lahko hude posledice ob vožnji motornega vozila - tako za voznika, kot tudi druge udeležence v prometu. Ocenjuje se, da cca 80% bolnikov še ni diagnosticiranih in zdravljenih, hkrati pa obstajajo dolge čakalne dobe zaradi premajhne ga števila centrov za spanje. Zaenkrat se zdi uporaba validiranih vprašalnikov najprimernejša, čeprav neoptimalna metoda odkrivanja povečane zaspanosti in presejanja za OSA.

Ključne besede: obstruktivna spalna apneja, sposobnost za vožnjo, prekomerna dnevna zaspanost

OBSTRUKTIVNA SPALNA APNEJA

Obstruktivno spalno apnejo (OSA) določajo delni (hipopneja) ali popolni (apneja) kolapsi zgornje dihalne poti med spanjem, ki povzročajo intermitentno hipoksemijo in razdrobljenost spanja. Hlastanje za zrakom in smrčanje (največkrat izpričano s strani partnerja) ter povečana dnevna zaspanost (angl. excessive daytime sleepiness - EDS) so najpogostejši simptomi OSA. Težavnost OSA je definirana kot število dihalnih dogodkov na uro spanja (apneja-hipopneja indeks, AHI). Blaga, zmerna in težka OSA se določi na podlagi AHI manj kot 5, med 15 in 30, in več kot 30. EDS je opredeljena kot nezmožnost, da ostanemo budni in pozorni med glavnimi epizodami budnosti tekom dneva, kar vodi v nepredvidljive dremeže in srance (1).

OSA je najpogostejša motnja dihanja v spanju pri odraslih; glede na nedavno meta-analizo je prevalenca, upoštevajoč AHI indeks več kot 5/h, med 9 in 38%. Prevalenca OSA narašča s starostjo in indeksom telesne mase, in je višja pri moških kot pri ženskah, ter zelo korelira z drugo pandemijo - debelostjo (cca 80% bolnikov z OSA je debelih). Tako anatomski kot tudi funkcionalni faktorji prispevajo v patogenezi kolapsa zgornje dihalne poti med spanjem (2,3).

Huda OSA je nedvomno povezana z večjim tveganjem za srčno-žilne bolezni in z njimi povezanih smrti. Hkrati je EDS pogost, ne pa vedno (le v cca 50% bolnikov) prisoten simptom.

Motnje dihanja v spanju se v zadnjem času zaradi krajšanja časa do postavitve diagnoze/terapije pri ljudeh z visoko predtestno verjetnostjo OSA vse več diagnosticirajo na domu le s trikanalno poligrafijo (PG), namesto s klasično polisomnografijo (PSG) v laboratoriju. Problem te »hitre« diagnostike nastane, kadar PG ne pokaže OSA, bolnik pa navaja subjektivno povečano zaspanost.

Zdravljenje s CPAP (angl. continuous positive airway pressure therapy) aparatom, ki vzdržuje prosto dihalno pot in preprečuje kolaps ter desaturacije, predstavlja trenutno zlati standard

zdravljenja OSA. Dokazano učinkovita v preprečevanju zaspanosti (in srčno-žilnih dogodkov, če se jo uporablja vsaj 4 ure na noč), je za precej bolnikov nesprejemljiva, zato ne dosegajo potrebne compliance in učinkovitosti (4).

PREKOMERNA DNEVNA ZASPANOST

Glavni vzrok za hude prometne nesreče je prevelika hitrost, za njo pa prekomerna dnevna zaspanost (angl. Kratica EDS), ki je lahko posledica OSA, pomanjkanja spanja in turnusnega dela. Bolniki z OSA imajo po več analizah 2.5x večje tveganje za nesreče pri delu ali v prometu, pri čemer pa tveganje za nesrečo ne narašča s težo OSA (bolj kritični dejavniki: prevožena razdalja, EDS, povprečni čas spanja manj kot 5 ur, uporaba uspaval).

Hkrati so dokazali, da imajo tisti bolniki z OSA, ki redno uporabljajo CPAP, enako tveganje za nesreče kot zdravi (5).

Kako pogosta je zaspanost za volanom, so pokazali podatki pan-evropske študije, kjer je 17% anketirancev-neprofesionalnih voznikov-odgovorilo, da so čutili kinkanje med vožnjo v času dveh let. Možnost zaspanosti za volanom je bila večja pri mlajših, moških, tistih s slabšo kvaliteto spanja, po daljšem času vožnje, ob večjem tveganju za OSA.

Zaradi povezave med prometno varnostjo in motnjami dihanja v spanju je Evropska unija leta 2014 (z obveznim izvajanjem 1.1.2016) izdala direktivo z omejitvami izdaje voziškega dovoljenja za bolnike s sumom na zmerno in hudo obliko OSA, ki naj bi za podaljšanje dovoljenja za vožnjo nekomercialnega vozila potrebovali dokaz o redni uporabi CPAPa vsake tri leta, profesionalni vozniki pa vsako leto. Ob tem pa je potrebno vedeti, da simptomatski bolniki predstavljajo manjšino bolnikov z OSAS in se tako ocenjuje, da cca 80% bolnikov ostaja nediagnosticiranih (6).

Na kakšen način opravljati presejanje tako prevalentne bolezni, kot je OSA, v državah z zelo različnimi sistemi za izdajo voziškega dovoljenja in (večinoma) slabo razvejanimi mrežami specialistov za spanje, predstavlja izjemen izziv. Obenem testa prevelike zaspanosti in s tem nesposobnosti za vožnjo ni mogoče napraviti tako enostavno kot npr. test alkoholiziranosti.

Zato ni nenavadno, da je do danes le nekaj od vseh nacionalnih spalnih društev izdalo protokol glede ustreznosti za vožnjo, med drugim Slovenija.

V Sloveniji imamo zakonsko osnovo za dvostopenjsko presejanje, ki na prvi stopnji poteka v obliki vprašalnika, ki ga bolnik izpolni pri specialistu dela, prometa in športa; in ga v primeru, da kaže na OSA, napoti k specialistu (nevrologu, pulmologu), ki se ukvarja z motnjami dihanja v spanju.

Poseben problem predstavljajo profesionalni vozniki, kjer naj bi bila pojavnost OSA še višja (med 28 in 78%), in so zaradi narave dela že v osnovi bolj izpostavljeni tveganju za nesreče. Povečana dnevna zaspanost naj bi v tej populaciji bila prisotna v cca 20%, ne samo kot posledica OSA, marveč tudi pomanjkanja spanja in neredne spalne higijene. Ameriška akademija spalne medicine je poleg priporočil o presejanju, diagnostiki in zdravljenju te populacije jasno prikazala cost-effectiveness takega programa napram stroškom, ki jih povzročajo nesreče zaradi zaspanosti (7,8).

UGOTAVLJANJE PREKOMERNE DNEVNE ZASpanosti

Trenutna strategija presejanja se zanaša na validirane vprašalnike, ki merijo subjektivno (s strani bolnika ocenjeno) zaspanost, ali pa objektivne teste zaspanosti.

Od prvih so najbolj uporabljani Berlinski, STOP-Bang, STOP in Epworth sleepiness scale (ESS), ki vsi bazirajo na antropometričnih podatkih in simptomih. Od omenjenih imata ESS in STOP-Bang največjo senzitivnost, ki pa je še vedno precej neoptimalna.

Poleg tega je nujno treba upoštevati, da bo profesionalni voznik v strahu pred izgubo licence lažno negativno izpolnil vprašalnik.

Objektivno ocenjevanje EDS: obstaja več različnih testov, ki pa so zaradi kompliciranosti in cene težko dostopni. Najdlje se uporabljata test srednje latence uspavanja (MSLT) in test vzdrževanja budnosti (MWT), ki se izvajata v spalnih laboratorijih po polisomnografski noči, ki jo bolnik preživi v laboratoriju. Od obeh se zdi MWT, posebej, če se ga izvaja 40 namesto 20 minut, primernejši za ugotavljanje zmoglosti vožnje.

Obetavni so takoimenovani testi vigilance- budnosti; ki lahko merijo čas reakcije (PVT, Osler), simulatorji vožnje (DASS-meritve odstopov od predvidene smeri vožnje) in Vigimarjev test z monotonijo.

Kljub dobri korelaciji z ESS zaenkrat niso še v široki klinični uporabi.

Druge možnosti ugotavljanja objektivne zaspanosti so spektralna analiza EEGja ali senzorji v voznikovi kabini za detekcijo premikanja oči in zapiranja vek. Trenutno poteka združena »task force« Evropskega respiratornega združenja in Evropskega združenja za raziskovanje spanja za implementacijo najoptimalnejšega protokola za ugotavljanje povečane zaspanosti. Ob naraščanju različnih aplikacij na pametnih telefonih je verjetno le vprašanje časa, kako si bo lahko ozaveščen voznik sam pomagal pri zaznavanju (kritično) povečane zaspanosti. Ne glede na vse teste in aplikacije pa na koncu ostane moralna odgovornost vsakega voznika, da se ne usede za volan, ko se ne počuti zadosti spočitega in budnega.

ZAKLJUČEK

Vprašanje, ali je določen bolnik sposoben za vožnjo motornega vozila, ostaja eden ključnih in še nerazrešenih izzivov za zdravnika, ki se ukvarja z motnjami spanja. Zaenkrat se zdi utopično, da bi en sam test zadovoljivo opredelil večje tveganje za prometno nesrečo; upoštevati je namreč potrebno več faktorjev kot le možnost OSA za povečano dnevno zaspanost. Tako se v primeru, da vprašalnik zazna subjektivno povečano zaspanost, motnja dihanja v spanju, izmerjena objektivno (s poligrafijo), pa je ne izmeri, diagnostika precej zakomplicira in časovno podaljša, pa tudi podraži.

Zdi se, da je dandanašnji le malokatera (če sploh) država EU pripravljena na celotno implementacijo EU direktive presejanja in nadziranja zaspanih voznikov. Najprej morajo presejanja in zdravljenja ter kontrol biti deležni profesionalni vozniki, saj prebijejo veliko časa na cesti, hkrati pa predstavljajo najbolj kritično/tipično populacijo za OSA.

Skorajšnja prihodnost pa obeta tehnologijo avtomobilov z vse natančnejšimi senzorji, ki bodo omogočali samim voznikom bolj varno vožnjo.

LITERATURA:

1. Levy P, Kohler M, McNicholas WT, et al.: Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*.2015; 1: 15015
2. Eckert DJ: Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea-New pathways for targeted therapy.*Sleep Med Rev*. 2016;pii:S1087-0792(16)30154-X
3. Senaratna CV,Perret JL, Lodge CJ et al.: Prevalence of obstructive sleep apnoea in the general population: A systematic review.*Sleep Med Rev*.2017;34:70-81
4. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al: CPAP for prevention of cardiovascular events in Obstructive sleep apnea, *N Engl J Med*, 2016; 375 (10):919-31.
5. Bioulac S, Franchi JM, Amaud M et al: Risk of motor vehicle accidents related to sleepiness at the wheel: A systematic review and meta-analysis. *Sleep*,2017;40(10):zs x134
6. Commission Directive 2014/85/EU, July 1st, 2014, on Driving Licenses. Official J Eur Union.L194/10,2014
7. Gurubhagavatula I, Sullivan S, Meoli A, et al: Management of obstructive sleep apnea in Commercial motor vehicle operators:Recommendations of the AASM sleep and transportation safety awareness task force. *J Clin Sleep Med*.2017;13(5):745-58.
8. Garbarino S, Durando P, Guglielmi O, Dini G, Bersi F, Fornarino S, et al, 2016 Sleep apnea, sleep debt and daytime sleepiness are independently associated with road accidents. A cross-sectional study on truck drivers.*PLoS ONE* 11(11):e0166262,doi:10.1371/journal.pone.0166262
9. Bonsignore MR, Randerath W, Riha R, Smyth D, Gratiou C, Gonçalves M, et al. New rules on driver licensing for patients with obstructive sleep apnea: European Union Directive2014/85/EU. *J Sleep Res* 2016;25:3–4.

IZZIVI V DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU PERIFERNIH PLJUČNIH LEZIJ

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Sumljive periferne pljučne nodule je pred zdravljenjem potrebno citološko / histološko verificirati. Poseben izziv je endoskopski dostop in odvzem reprezentativnega vzorca, še posebej, če lezija ni vidna flouroskopsko. Novejše tehnologije, ki izboljšajo senzitivnost so endobronhialni ultrazvok, virtualna bronhoskopija in elektromagnetna navigacija. Nadaljnji razvoj prinaša možnost bronhoskopskega zdravljenja teh lezij, po možnosti v eni sami bronhoskopski seji.

Ključne besede: periferna pljučna lezija, endobronhialni ultrazvok, navigacija, virtualna bronhoskopija

UVOD

Pljučni rak je v svetu najpogostejša oblika raka pri ženskah in pri moških. Ozdravljivost je v veliki meri odvisna od razširjenosti bolezni (stadija): najvišja je v stadijih, ko je bolezen še omejena na pljučni reženj brez prisotnih zasevkov v bezgavke in v druge organe. Ponekod v svetu že opravljajo presejanje tveganih populacij, kar ob ustrezni obravnavi pripelje do znižanja smrtnosti ne le zaradi pljučnega raka, temveč do znižanja umrljivosti zaradi vseh razlogov (ustrezen izid presejalnega programa). Pri nas takšnega programa še nimamo, pač pa zaradi dobre dostopnosti CT preiskav naključno odkrivamo vse več malih lezij na pljučni periferiji. Verjetnost za malignom je pri velikosti lezije med 0.8 in 2 cm okrog 18%, kar je premalo za takojšnje kirurško zdravljenje in preveč, da bi lezijo zgolj sledili. Potrebna je diagnostična opredelitev.

DIAGNOSTIKA PERIFERNIH LEZIJ PLJUČ

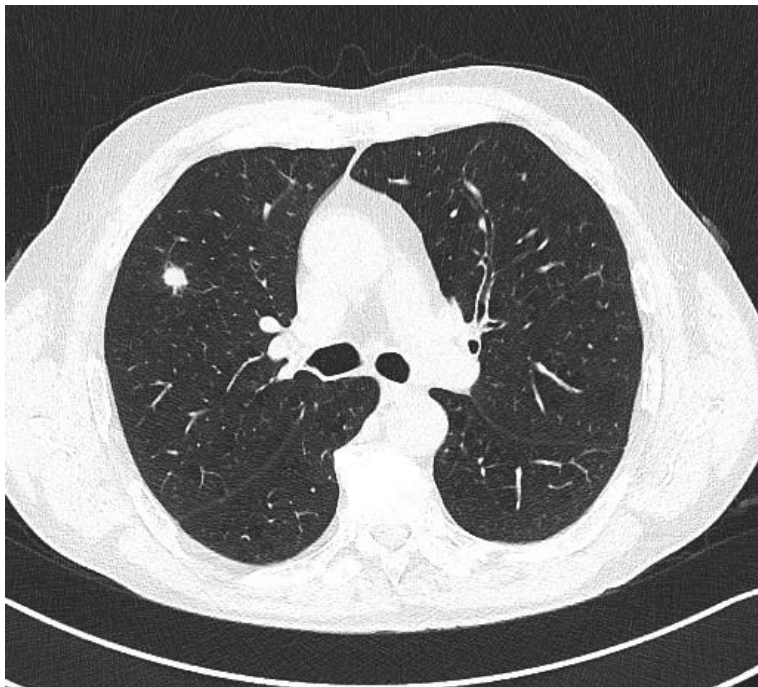
V diagnostiki perifernih pljučnih lezij sta v veljavi dva standardna pristopa: pertorakalna igelna punkcija (PIP), običajno pod kontrolo CT-ja in bronhoskopija s transbronhialnim odvzemom vzorca. Prednost CT vodene PIP je v dobri občutljivosti metode, ki je med 74 in 96%, slabost pa v visokem deležu zapletov. Najpogostejši je pnevmotoraks, ki se pojavlja v 15% primerov, drenaža pa je potrebna v več kot 6% primerov. Bronhoskopijo tradicionalno opravimo pod kontrolo fluoroskopa, občutljivost metode pa je okrog 63% pri lezijah, večjih od 2 cm in zgolj 33% pri lezijah, manjših od 2 cm. Prednost je nizek delež zapletov, saj pnevmotoraks opažamo v manj kot 3% primerov. To je zlasti pomembno pri bolnikih s slabo pljučno funkcijo in pridruženimi boleznimi.

BRONHOSKOPIJA S POMOČJO NAVIGACIJSKIH METOD

Občutljivost bronhoskopije pri diagnostiki perifernih pljučnih lezij lahko povečamo na dva načina: z uporabo kombinacije biopsijskih metod in z uporabo navigacije na poti do mesta odvzema biopsijskega vzorca. Podatki kažejo, da uporaba aspiracijskega katetra, kriosonde, biopsijskih kleščic, predvsem pa bronhoskopske igelne punkcije povečajo verjetnost, da bo biopsijski material ustrezen. Med navigacijske tehnike štejemo endobronhialni ultrazvok (EBUS) in metode na osnovi tridimenzionalnih rekonstrukcij CT slik prsnega koša (virtualna bronhoskopija, elektromagnetna navigacija (EMN)).

Endobronhialni ultrazvok

Metoda vključuje uporabo radialne ultrazvočne sonde, ki jo uvedemo prek delovnega kanala bronhoskopa; lahko jo uporabljamo z ali brez vodilnega katetra (guiding sheath), ki nam služi kot podaljšani delovni kanal bronhoskopa. S sondo preiskujemo predel pljuč, kjer na osnovi CT posnetkov pričakujemo lezijo (Slika 1). V pljučnem parenhimu zaradi visoke vsebnosti zraka zaznavamo zgolj difuzne odboje, ko pa naletimo na solidno lezijo, zaznamo njeno strukturo, običajno obdano s hiperehogenim robom (Slika 2). V primeru uporabe vodilnega katetra ultrazvočno sondo zamenjamo z biopsijskimi pripomočki in odvezamo vzorce, brez katetra pa ob pomoči fluoroskopa skušamo uvesti biopsijske pripomočke na isto mesto, kjer smo predhodno locirali lezijo. Uporaba fluoroskopije tudi ob tehniki z vodilnim katetrom poveča senzitivnost. Občutljivost metode, ki locira periferno lezijo je glede na objavljeno metaanalizo 73%, prednost pa je podatek, da velikost lezije ne vpliva znatno na senzitivnost. Ker gre za bolj kontroliran odvzem tkiva, je tudi delež pnevmotoraksov nižji in se vrti okrog 1%.



Slika 1. Periferni pljučni nodul na samem robu desnega zgornjega pljučnega režnja, viden na CT-ju pljuč.



Slika 2. Pogled na isto lezijo z radialno endobronhialno ultrazvočno sondo.

Virtualna bronhoskopija

V zadnjih letih imamo na voljo bronhoskope z zunanjim premerom 3 ali 4 mm in zadosti velikim delovnim kanalom (1.7 mm, 2.0 mm), ki omogoča uporabo EBUS in biopsijskih pripomočkov za zadosten odvzem tkiva. Prednost novih bronhoskopov je možnost uvajanja inštrumenta 3 do 4 generacije bronhov naprej od segmentnega nivoja, koder pa je anatomija zelo variabilna in s tem zelo zahtevna izbira poti do lezije. Virtualna bronhoskopija omogoča rekonstrukcijo tridimenzionalnega modela bronhov na osnovi CT posnetka prsnega koša, na sami rekonstrukciji pa lahko označimo lezijo in dostop do nje. Tako lahko vzporedno z bronhoskopsko sliko na monitorju spremljamo virtualni model na vzporednem monitorju in si pomagamo z iskanjem prave poti skozi bronhialno vejevje. Virtualna bronhoskopija poveča senzitivnost fluoroskopske bronhoskopije celo do 78,7%, najbolj opazno pri malih lezijah, velikih pod 2 cm. Dodatno pa senzitivnost poveča še uporaba EBUS, ki pogosto verificira položaj lezije tudi, če je s fluoroskopom ne zaznamo.

Elektromagnetna navigacija

EMN je v osnovi virtualna bronhoskopija v magnetnem polju, ki ga ustvarja posebna deska, ki jo položimo pod bolnika. Tako lahko zaznavamo položaj posebne bronhoskopske sonde s pomično konico, projicirano v 3D model virtualne bronhoskopije. Tehnika je podobna vožnji vozila s pomočjo GPS signala. Pomanjkljivost metode je, da je 3D model statičen (na osnovi CT posnetka), bolnikova pljuča pa se med preiskavo zaradi dihanja pomikajo, kar lahko privede do napake velikosti 2 cm in več. Druga slabost je tudi visoka cena preiskave. Diagnostična vrednost EMN same je okrog 65%, v kombinaciji z EBUS in fluoroskopijo pa se lahko dvigne do 80%.

TERAPEVTSKE MOŽNOSTI

Kljub zgodnjemu odkrivanju in diagnostiki perifernih lezij pa je dobršen delež bolnikov zaradi spremljajočih bolezni in / ali slabe pljučne funkcije tvegan za kirurške posege. V zadnjih letih intenzivno proučujejo možnost diagnoze in lokalnega zdravljenja malih pljučnih malignomov v eni bronhoskopski seji. V osnovi se opravi odvzem vzorca, hitra citološka verifikacija med preiskavo, nato pa bi lezijo dosegli in uničili prek endobronhialne poti. S tem v zvezi se najpogosteje omenjajo bronhoskopska radiofrekvenčna ablacija ali ablacija s pomočjo mikrovalov, bronhoskopska krioterapija, transbronhialna brahiterapija ter direktno injiciranje kemoterapevtikov in genske terapije. Nekateri tehnologije so že v fazi preizkušanja. Danes sicer lahko že uporabimo perkutani pristop pod kontrolo CT-ja (ablacija z mikrovalovi, radiofrekvenčna ablacija, krioterapija), ki ima dobre rezultate pri izbranih bolnikih. Terapevtska možnost z dobrim varnostnim profilom je stereotaktično ablativno obsevanje (SABRT).

ZAKLJUČEK

Danes odkrivamo vse več malih perifernih pljučnih malignomov, ki imajo dobro prognozo, če jih diagnosticiramo in zdravimo v zgodnji fazi rasti. Interventna pulmologija postaja na tem področju vse bolj kompleksna z naprednimi načini navigacije, verifikacije, odvzemanja vzorcev in hitrim citološkim pregledom. Naslednji korak v razvoju bo najverjetneje tehnologija uničevanja teh malih lezij znotraj ene bronhoskopske seje, za kar poteka intenziven razvoj na področju novih tehnologij.

LITERATURA

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409.
2. Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, et al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2016; 48: 196–204.
3. Ye J, Zhang R, Ma S, et al. Endobronchial ultrasound plus fluoroscopy-guided biopsy compared to fluoroscopy-guided transbronchial biopsy for obtaining samples of peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Med* 2017; 12: 114–120.
4. Asano F, Shinagawa N, Ishida T, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with ultrathin bronchoscopy. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 327–333.
5. Gex G, Pralong JA, Combescure C, et al. Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: a systematic review and meta-analysis. *Respiration* 2014; 87: 165–176.
6. Harris K, Puchalski J, Serman D. Recent Advances in Bronchoscopic Treatment of Peripheral Lung Cancers. *Chest* 2017; 151: 674–685.

DIAGNOSTIČNI PRISTOP K BOLNIKU S POVEČANIMI MEDIASTINALNIMI IN HILARNIMI BEZGAVKAMI

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Povečane intratorakalne bezgavke so lahko posledica številnih bolezni, tako benignih kot malignih. Slikovne preiskave (CT, PET CT, endo-ultrazvok) nam poleg velikosti in lokacije prikažejo tudi število pomnoženih bezgavk, njihovo obliko, homogenost, prisotnost kalcinacij, nekroze - lastnosti, ki do neke mere nakazujejo na malignen, oz. benignen vzrok bolezni. Pri opredeljevanju etiologije so pomembne tudi morebitne pridružene spremembe v pljučnem parenhimu (solidna lezija, konsolidacija, absces, intersticijske spremembe, znaki kardiogenega zastoja). V večini primerov slikovne metode pri opredeljevanju limfadenopatije niso dovolj zanesljive, potrebno je invazivno vzorčenje bezgavk, ki omogoča patološko diagnozo. Med invazivnimi preiskavami ima prednost bronhoskopska transbronhialna punkcija pod kontrolo ultrazvoka (EBUZ-TBNA), ki je manj invazivna in varna preiskava z visokim diagnostičnim izplnom tako pri malignih kot benignih vzrokih. V primerih, ko z EBUZ-TBNA ne pridobimo dovolj materiala za zanesljivo diagnozo, prihaja v poštev kirurška mediastinoskopija.

Ključne besede: intratorakalna limfadenopatija, CT, EBUZ-TBNA, mediastinoskopija

UVOD

Pulmologi se v klinični praksi pogosto srečujemo z bolniki, pri katerih CT preiskava prikaže povečane intratorakalne bezgavke (limfadenopatija). Za povečano mediastinalno, oz. hilarno bezgavko smatramo tisto, ki ji na CT preiskavi izmerimo krajšo os daljšo od 10mm (na velikost bezgavke vpliva tudi lokacija in starost) (1). Spekter vzrokov limfadenopatije je širok, vključuje tako maligne kot benigne bolezni. Pogosto so povečane bezgavke posledica aktivacije in proliferacije limfocitov v njih ob prepoznavanju tujih antigenov in so le odraz dogajanja v organih, iz katerih se vanje drenira limfa. Poleg velikosti bezgavk nam slikovne preiskave podajo koristne podatke o številu povečanih bezgavk, lokaciji, obliki, strukturi, prisotnosti kalcinacij, nekroze, zamejenosti, invaziji v sosednja tkiva, elastičnosti (CT, EBUZ), metabolni aktivnosti (PET CT) (2). Včasih so pri postavitvi diagnoze ključne dodatne patološke spremembe v pljučnem parenhimu (solidna lezija, konsolidacija, absces, intersticijske spremembe), pomembna je klinična slika. V večini primerov so slikovne preiskave premalo zanesljive in je za opredelitev vzroka nujen patološki pregled vzorcev bezgavk, ki jih pridobivamo bronhoskopsko z EBUZ-TBNA ali s kirurško mediastinoskopijo (4).

VZROKI LIMFADENOPATIJE

Bezgavke se lahko povečajo zaradi aktivacije (ob okužbi - virusni, bakterijski, mikobakterijski ali glivični, avtoimuni bolezni - sarkoidoza, reakciji na tumorske antigene, zdravila), zaradi pomnoženih limfomskih celic (primarni rak bezgavk) ali zasevkov rakavih celic drugih organov. Možni vzroki povečanja so tudi povečan pritisk v sistemskih venah, ki upočasni limfatični pretok v mediastinumu (zastoj v cirkulaciji ob srčnem popuščanju, pljučni emboliji), nalaganje struktur (amiloidoza, antrakozna), ali fibroze (silikoza). V nekaterih primerih vzrok ostaja nepojasnen (IPF, Castlemanova bolezen) (2,3). Včasih je lahko prisotnih več stanj, ki povzročajo limfadenopatijo (sarkoidoza in limfom, rak in sarkoidna reakcija na tumorske celice ali zdravila). Na to dejstvo moramo biti posebej pozorni ob netipični prezentaciji sicer že ugotovljene bolezni.

DIAGNOSTIČA OBRAVNAVA LIMFADENOPATIJE

Mediastinalna zamejitev pri pljučnem raku

V primerih pljučnega raka je zelo pomembna natančna opredelitev morebitnih zasevkov v mediastinalne in hilarne bezgavke, s katero opredelimo N stadij bolezni (mediastinalna zamejitev), ki vpliva na prognozo in odločitev o vrsti zdravljenja, določa možnost ev. operativnega ali stereotaktičnega zdravljenja. CT in PET CT sta v večini primerov premalo zanesljivi metodi za ustrezno mediastinalno zamejitev. Ključna je patološka opredelitev, ki zahteva uporabo invazivnih metod, v prvi vrsti EBUZ-TBNA. Potreben je sistematičen pregled mediastinuma in vzorčenje bezgavk več regij v primerih, ko je povečana katera koli bezgavka v mediastinumu (N2 ali N3) ali hilusu (N1), prisoten centralni tumor ali je periferni tumor večji od treh centimetrov. Mediastinalna zamejitev z uporabo bronhoskopske EBUZ-TBNA je visoko senzitivna (senzitivnost v meta-analizah 88-93%), poleg tega omogoča še UZ oceno morebitnega preraščanja bezgavk (2,4,5). Pred operacijo je potrebno bezgavke, ki so bile EBUZ-TBNA negativne, slikovno pa visoko sumljive, opredeliti še z mediastinoskopijo.

Diagnostika ob sumu na limfoproliferativne bolezni

Po naših in tujih izkušnjah je EBUZ-TBNA smiselna prva preiskava pri bolnikih s sumom na mediastinalni limfom, saj zmanjšuje potrebo po uporabi bolj invazivnih pristopov. Poročana senzitivnost, predvsem pa sposobnost subtipizacije limfoma z EBUZ-TBNA, se med raziskavami precej razlikuje. Precej bolje se je EBUZ-TBNA izkazala pri potrditvah ponovitve že znanega limfoma, ne pridobi pa vedno dovolj vzorca za natančno opredelitev podtipa novo odkritega limfoma, kar je ključen podatek za odločitev glede vrste zdravljenja (6). V primeru, ko z EBUZ-TBNA pridobljenega materiala ni dovolj za natančno opredelitev podtipa limfoma, je diagnostiko potrebno nadaljevati z mediastinoskopijo.

Diagnostika benignih vzrokov limfadenopatije

Patološka opredelitev bezgavk je potrebna v večini primerov solitarnih ali multiplih povečanih bezgavk. Pogosto je pomembna za izbiro zdravljenja, pa tudi zaradi izključevanja morebitne maligne prizadetosti. EBUZ-TBNA z odvzemom vzorcev za patološke in mikrobiološke preiskave je preiskava prvega izbora (7,8). Mejno povečane bezgavke pri bolnikih z znanimi napredovalimi kroničnimi boleznimi (KOPB, bronhiektazije, pljučna fibroza, zastojno srčno popuščanje) lahko sprva tudi spremljamo, odločitev o času invazivnega vzorčenja sprejemamo individualno, pomembno je sodelovanje klinika in radiologa. Pri KOPB in fibrozi sicer obstaja večje tveganje za razvoj karcinoma.

ZAKLJUČEK

Slikovne metode podajo sum na dogajanje v eni ali več bezgavkah različnih regij, diagnoza pa mora biti v večini primerov patološka. EBUZ-TBNA je v diagnostiki mediastinalne limfadenopatije metoda prvega izbora, v nejasnih primerih se diagnostiko nadaljuje z bolj invazivno mediastinoskopijo. Ob znani kronični bolezni včasih zadošča slikovno spremljanje ob zavedanju, da se patologije lahko prekrivajo (sarkoidoza in limfom, fibroza, KOPB in karcinom, malignom in sarkoidne reakcije), tako da se moramo v primeru netipične prezentacije pravočasno odločiti za ponovno vzorčenje.

LITERATURA

1. K. Kiyono, et al. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1988;50:771
2. Jenssen C, Annema JT, Clementsen P, Cui XW, Borst MM, Dietrich CF. Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part 2: mediastinal lymph node anatomy and diagnostic reach of ultrasound techniques, clinical work up of neoplastic and inflammatory mediastinal lymphadenopathy using ultrasound techniques and how to learn mediastinal endosonography. *J Thorac Dis.* 2015;7:E439-58.
3. Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH, Schuhmacher Neto R, Alves GR, Hochegger B et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. *Respir Med.* 2016; 112:10-7.
4. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Detterbeck FC et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143: e211S-e250S.
5. Vilman P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J* 2015; 46: 40-60.
6. Moonim MT, Breen R, Fields PA, Santis G. Diagnosis and subtyping of de novo and relapsed mediastinal lymphomas by endobronchial ultrasound needle aspiration. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1216-23.
7. S. Asano, "Granulomatous lymphadenitis," *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology.* 2012; 52: 1-16.
8. Prasse A: The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis : *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 565-74

REBIOPSIJA IN TEKOČA BIOPSIJA

Prim. Izidor Kern, dr.med., spec. patologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

V prispevku je predstavljena tekoča biopsija, možnosti in indikacije za njeno uporabo v rutinski praksi in študijah. Tekoča biopsija ni izpodrinila rebiopsije, uveljavila se je kot prvi možni pristop, še posebej pri bolnikih s pljučnim rakom, pri katerih bi invazivni poseg pridobivanja tkivnega vzorca tumorja ogrožal bolnika. Na Kliniki Golnik tekočo biopsijo uporabljamo v okviru klinične študije spremljanja bolnikov s pljučnim rakom in odkritimi mutacijami EGFR od leta 2014. Zadnji dve leti je metoda tekoče biopsije vpeljana v rutinsko diagnostično obravnavo za vse bolnike s pljučnim rakom, pri katerih ni možno opraviti testiranja mutacij EGFR v vzorcu tumorskega tkiva. S tekočo biopsijo iščemo pojav rezistenčne mutacije EGFR T790M pri bolnikih, ki so zdravljeni z zaviralci tirozinskih kinaz EGFR in pride do napredovanja bolezni.

Ključne besede: pljučni rak, tekoča biopsija, biomarker

UVOD

V zadnjem desetletju je v zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč prišlo do velikih sprememb, ki temeljijo na odkrivanju molekularnih lastnosti tumorja. Določevanje prediktivnih biomarkerjev (mutacije gena EGFR, genska preureditev ALK in ROS1, izražanje PD-L1) pljučnega raka je del priporočene diagnostične obravnave bolnika (1). Dokazana prisotnost prediktivnega biomarkerja v vzorcu tumorja omogoča izbor učinkovitega tarčnega zdravljenja z zaviralci tirozinskih kinaz in imunskih stikal. Omenjeno zdravljenje bolniku pomembno izboljša kakovost življenja, podaljša čas do napredovanja bolezni in preživetja. Tekom zdravljenja se razvije odpornost na tarčna zdravila. Za nadaljevanje zdravljenja je pomembno odkriti mehanizem odpornosti na zdravilo, ob katerem je prišlo do napredovanja bolezni.

TEKOČA BIOPSIJA

Tekoča biopsija je izraz, ki se je uveljavil, za določevanje tumorskih lastnosti, npr. prediktivnih biomarkerjev v vzorcu periferne krvi. Tumor je sistemska bolezen, ki predvsem v napredovalem stadiju bolezni izloča v krvni obtok poleg tumorskih celic tudi nukleinske kisline. Tumorsko prosto DNK določamo v plazmi, ki jo dobimo iz bolnikove periferne krvi vzorčene in transportirane v posebnih epruvetah, ki zavirajo razgradnjo DNK. Prednost tekoče biopsije je, da odraža tumor v celotnem organizmu in na tak način presežemo problem heterogenosti tumorja znotraj ene tumorske mase ali med več tumorskimi masami. Biopsija tkivnega vzorca tumorja, običajno primarne lokalizacije, omogoča celostno analizo tumorske mase, ki je bila vzorčena, predvsem njene morfološke lastnosti in tumorsko mikrookolje. S tekočo biopsijo se izognemo invazivnim diagnostičnim postopkom, da bi pridobili določene informacije, ki omogočajo optimalni izbor zdravljenja. Tekoča biopsija je dostopnejša, neinvazivna metoda, ki

jo je možno ponavljati. Tekoča biopsija ne more nadomestiti tkivne biopsije. Če s tekočo biopsijo ne dobimo pričakovanih rezultatov, je potrebno pristopiti k invazivnejši diagnostični metodi pridobivanja tkivnega vzorca tumorja - rebiopsija. Tekoča biopsija ima določene slabosti: številne, med seboj neprimerljive metode, občutljiva predanalitična faza, majhna količina proste tumorske DNK, lažno negativni rezultati ob uporabi metod z nižjo občutljivostjo, lažno pozitivni rezultati ob uporabi izjemno občutljivih metod, metoda ni zanesljiva za odkrivanje genskih preureditev ali pomnožitev.

Tekoča biopsija se je uveljavila v diagnostični obravnavi bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (1,2). S tekočo biopsijo določamo aktivirajoče mutacije EGFR v primeru, ko testiranja ni možno izvesti v vzorcu tumorskega tkiva. S tekočo biopsijo spremljamo učinek zdravljenja z zaviralci tirozinskih kinaz EGFR. Ko pride ob zdravljenju z zaviralci tirozinskih kinaz EGFR do napredovanja bolezni, iščemo pojav rezistenčne mutacije EGFR T790M (točkovna mutacija v eksonu 20). Za našete primere imamo na voljo validirane, visoko specifične metode, ki se med seboj razlikujejo v občutljivosti. Posamične standardizirane in validirane metode izkazujejo visoko stopnjo primerljivosti med laboratoriji (3). S tehnološkim razvojem se področje tekoče biopsije širi na druge vzorce (urin, cerebrospinalni likvor), potrjevanje minimalnega ostanka bolezni in odkrivanje drugih genetskih sprememb (mutacije ALK). Tekoča biopsija je bila lani izbrana med 10 najbolj obetavnih tehnologij. Dva komercialna testa (Therascreen, Cobas) tekoče biopsije za odkrivanje mutacije EGFR pri bolnikih s pljučnim rakom sta bila potrjena s strani evropske in ameriške agencije (European Medicine Agency, US Food and Drug Administration).

NAŠE IZKUŠNJE S TEKOČO BIOPSIJO

Na Kliniki Golnik smo tekočo biopsijo začeli uporabljati leta 2014 v klinični študiji spremljanja bolnikov s pljučnim rakom, ki smo jim v tumorskem tkivu dokazali prisotnost mutacije EGFR. Metodo smo pred dvema letoma vpeljali v rutinsko diagnostiko in je na voljo vsem bolnikom s pljučnim rakom v državi za odkrivanje mutacij EGFR v primeru diagnoze adenokarcinoma ali nedrobnoceličnega karcinoma brez natančnejše opredelitve ter odkrivanja rezistenčne mutacije EGFR T790M, ko pride do napredovanja bolezni ob zdravljenju z zaviralci tirozinskih kinaz EGFR. V obdobju petih letih smo opravili več študij, ki smo jih predstavili na mednarodnih srečanjih (4-9), vključili smo se v mednarodne projekte (3) in zunanjo kontrolo kakovosti.

Na Kliniki Golnik uporabljamo metodo alelno specifične kvantitativne verižne reakcije s polimerazo, ki je ista za vzorce tekoče in tkivne biopsije (cobas EGFR Mutation Test v2, Roche Molecular Systems, ZDA) (6, 7). Prednost metode je visoka specifičnost in občutljivost za odkrivanje aktivirajočih mutacij EGFR tako v vzorcih tekoče biopsije kot v različnih celičnih in tkivnih tumorskih vzorcih. Občutljivost metode za odkrivanje rezistenčne mutacije EGFR T790M ni optimalna, vendar uspemo s tekočo biopsijo odkriti omenjeno mutacijo v 40% bolnikov zdravljenih z zaviralci tirozinskih kinaz EGFR. Z naknadno izvedeno rebiopsijo, s katero pridobimo tkivni vzorec rastoče tumorske mase, potrdimo prisotnost rezistenčne mutacije EGFR T790M še v dodatnih 20% bolnikov (4). Tako v rutinski praksi potrjujemo dejstvo ugotovljeno v kliničnih študijah, da je pojav rezistenčne mutacije EGFR T790M najpomembnejši mehanizem odpornosti ob napredovanju bolezni zdravljene z zaviralci tirozinske kinaze. Metoda, ki jo uporabljamo, izkazuje visoko stopnjo ponovljivosti znotraj laboratorija in med laboratoriji (3, 5).

V klinični študiji spremljanja bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom zdravljenih z zaviralci tirozinskih kinaz EGFR, pri katerih smo potrdili v tkivnem vzorcu tumorja prisotnost aktivirajočih mutacij EGFR, smo ugotovili, da se v tekoči biopsiji še pred kliničnimi ali

radiološkimi znaki napredovanja bolezni znova pojavi in narašča prisotnost aktivirajočih mutacij EGFR, potem ko jih v večini bolnikov po uvedenem tarčnem zdravljenju nismo več dokazali v vzorcih tekoče biopsije (8, 9). Ponovni pojav in porast aktivirajočih mutacij EGFR je dober napovedni označevalec za napredovanje bolezni oziroma pojav odpornosti na uvedeno tarčno zdravljenje z zaviralci tirozinskih kinaz. V skupini bolnikov s pljučnim rakom in ugotovljenimi mutacijami EGFR, zdravljenih z zaviralci tirozinskih kinaz EGFR, ki so ob napredovanju bolezni nadaljevali zdravljenje z inhibitorjem tirozinskih kinaz EGFR tretje generacije, smo v tekoči biopsiji potrdili prisotnost rezistenčne mutacije EGFR T790M v 71%. Pri ostalih smo omenjeno mutacijo dokazali v tkivnem vzorcu rebiopsije.

KDAJ JE POTREBNA REBIOPSIJA?

Če pri bolnikih z ugotovljenimi aktivirajočimi mutacijami EGFR in tarčno zdravljenimi z zaviralci tirozinskih kinaz EGFR ne odkrijemo rezistenčne mutacije EGFR T790M, je edina možnost rebiopsija in iskanje drugega mehanizma odpornosti z metodo sekvenciranja naslednje generacije v vzorcu tumorskega tkiva. Za nekatere od mehanizmov odpornosti so na voljo možnosti usmerjenega, tudi tarčnega zdravljenja (npr. pojav drobnoceličnega raka, pomnožitev genov EGFR, MET ali HER2)

Pri bolnikih z ugotovljeno gensko preureditvijo ALK ali ROS1 ter tarčno zdravljenih z zaviralci tirozinskih kinaz ALK in ROS1 ob napredovanju bolezni zaenkrat nimamo na voljo standardizirane in validirane metode ugotavljanja mehanizma odpornosti v vzorcih tekoče biopsije. Pri teh bolnikih, če so sposobni invazivnih posegov, prihaja v poštev rebiopsija z vzorčenjem rastoče tumorske mase in odkrivanja mehanizma odpornosti običajno z novejšo metodo sekvenciranja naslednje generacije. Bolniki z ugotovljeno gensko preureditvijo ALK imajo na voljo več zaviralcev tirozinskih kinaz ALK, pri katerih se mehanizmi odpornosti razlikujejo, kakor tudi učinkovitost glede na ugotovljen vzrok odpornosti.

LITERATURA

1. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(3):321-346.
2. Scholl L, Aisner D, Allen TC, Beasley MB, Cagle P, Capelozzi V, et al. Liquid biopsy in lung cancer: a perspective from members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:825–29.
3. Keppens C, Palma JF, Das PM, Scudder S, Wen W, Normanno N, et al. Detection of EGFR Variants in Plasma: A Multilaboratory Comparison of a Real-Time PCR EGFR Mutation Test in Europe. *J Mol Diagn.* 2018;20(4):483-494.
4. Mohorčič K, Kern I, Rot M, Čufer T. EGFR mutations in circulating tumor DNA (ctDNA) and tissue rebiopsy at progression on treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI). *J Thorac Oncol.* 2016;11(4):S123.
5. Kern I, Rot M, Palma J. Reproducibility of plasma based detection of EGFR mutations. *Virchows Archiv.* 2015;467(S):S43.
6. Kern I, Rot M, Palma J. Detection of EGFR mutations in tissue and plasma from Slovenian patients with NSCLC prior to and during treatment. *Virchows Archiv.* 2015;467(S1):S43.
7. Rot M, Kern I, Čufer T, Mohorčič K. Detectability of activating and resistance EGFR mutations in plasma. *Virchows Archiv.* 2017;471(S1):S982.
8. Mohorčič K, Kern I, Janžič U, Turnšek Hitij N, Rot M, Čufer T, et al. Monitoring plasma EGFR mutations during first line treatment with EGFR TKIS in NSCLC patients. *J Thorac Oncol.* 2017;12(S1):S197.
9. Kern I, Rot M, Oman J, Mohorčič K, Čufer T, Das P, et al. 2-year single institution experience with EGFR plasma testing in advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017;12(S1):S25

IMUNOTERAPIJA PRI RAKU PLJUČ: OD OSNOV DO NEZNANEGA

Doc.dr.Mirjana Rajer,dr.med. spec. radioterapije in onkologije

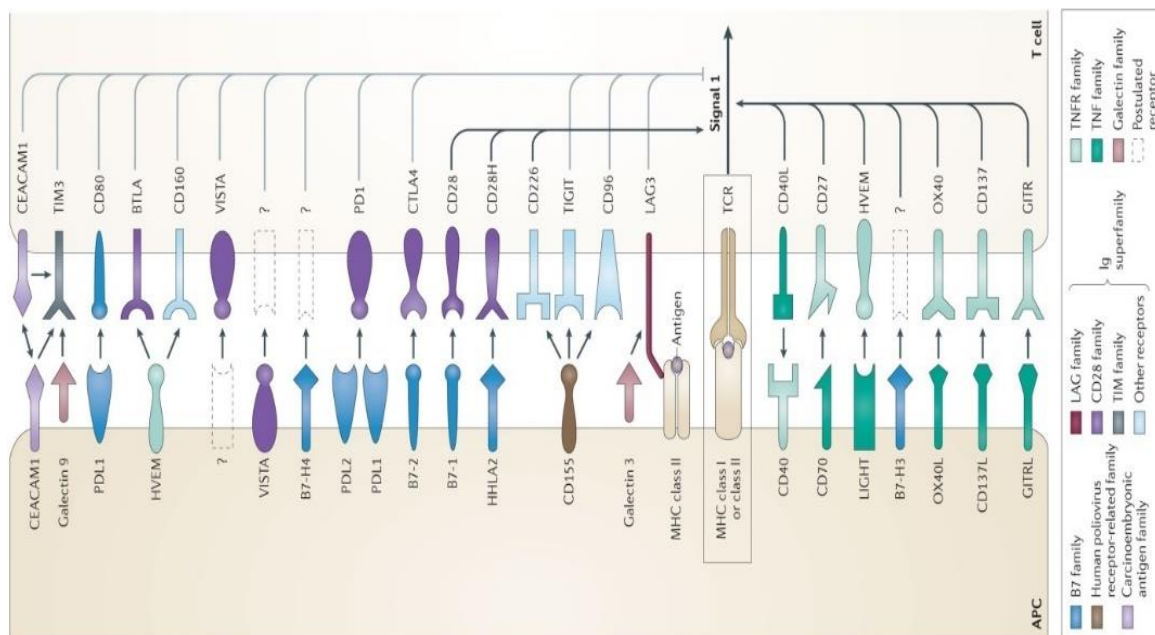
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK:

Rak pljuč predstavlja je velik javno-zdravstveni izziv. Zaradi njega vsako leto v svetu umre več ljudi kakor zaradi raka dojke, prostate ter debelega črevesa skupaj. Imunoterapija je pri raku pljuč v zadnjih letih prinesla revolucijo na področju zdravljenja. Njen pomen je še najbolj izražen pri bolnikih, pri katerih že več kakor dvajset let ni bilo novosti v zdravljenju in sicer so to kadilci s ploščatoceličnim podtipom. Stalen razvoj odpira tudi nova vprašanja. Odgovor na zdravljenje je lahko drugačen, kakor pri klasičnem zdravljenju s kemoterapijo, ko povečanje tumorja nedvomno pomeni napredovanje bolezni. Ob imunoterapiji pa je lahko povečanje tumorja znanilec njene učinkovitosti-čemu pravimo psevdoprogres. Nova zdravila seveda s seboj prinašajo tudi nove-imunsko pogojene stranske učinke. Imunoterapija predstavlja bodočnost zdravljenja raka pljuč, saj se njen razvoj širi v zdravljenje ne samo metastatske bolezni, temveč tudi lokalno napredovale. Raziskave pa potekajo tudi v smeri njene dobrobiti kot dodatek kirurškemu in obsevalnemu zdravljenju pri začetnih rakih pljuč.

Ključne besede: rak pljuč, imunoterapija, inhibitorji kontrolnih točk

Celična delitev in replikacija DNK predstavljata stalno nevarnost, da bodo mehanizmi celične delitve naredili napake. Le te lahko ogrozijo celovitost genoma in povzročijo nastajanje raka. Rak je genetska bolezen, ki nastane z evolucijskim procesom, kjer somatske celice pridobijo več mutacij in s tem premagajo ovire, ki običajno omejujejo nenadzorovano širitev malignih celic. Mehanizmi, ki ustavljajo rast in razvoj raka so v sami celici (intrinzični) in izven nje (ekstrinzični). Eden izmed ekstrinzičnih mehanizmov je naš imunski sistem. Povezavo med imunskim sistemom in rakom lahko poenostavljeno opišemo tako: tumor sprošča različne antigene. Le-te prevzamejo t.i. antigen prezentirajoče celice, ki so običajno dendritične celice. Dendritične celice potujejo v bezgavke in tam antigene preko MHC kompleksa predstavijo limfocitom. Da bi le ti pravilno delovali potrebujejo še ko-stimulatorne in ko-inhibitorne signale (Slika 1), katerim pravimo »imunske kontrolne točke ali imunska stikala« (1).



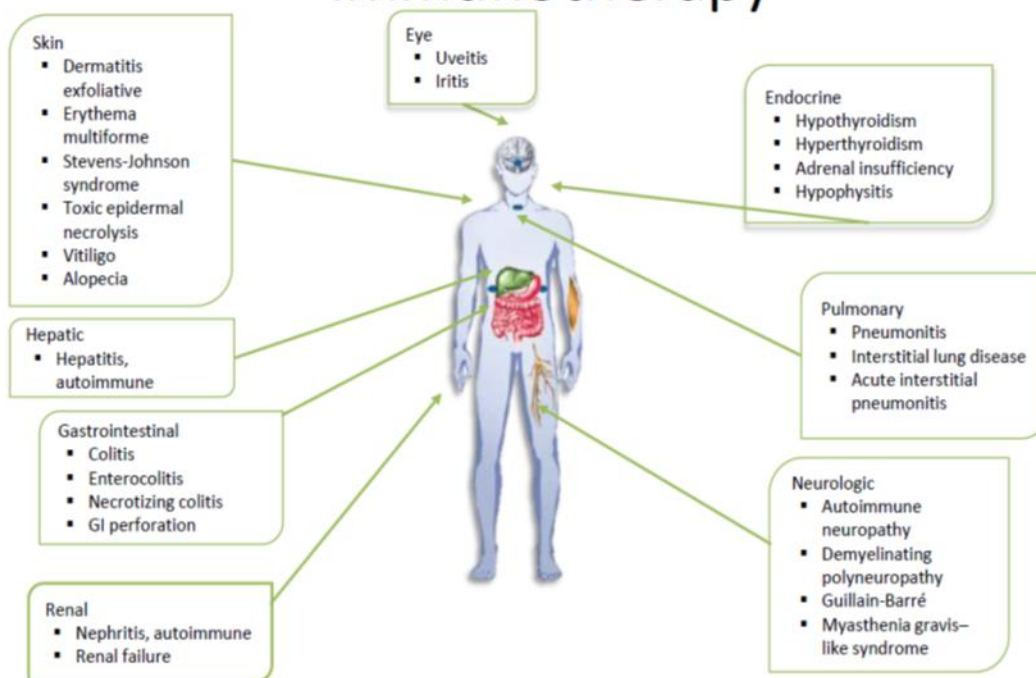
Slika 1. Imunske kontrolne točke (imunsko stikala) (2)

Trenutno smo v onkologiji usmerjeni v dve inhibitorni kontrolni točki. Zdravila ki jih trenutno uporabljamo pri zdravljenju raka pljuč so monoklonska protitelesa proti PD-1 (receptor) in njegov ligand PD-L1. Ta zdravila so pembrolizumab (anti PD-1), nivolumab (anti PD-1) in atezolizumab (anti PD-L1) (3).

Pembrolizumab se je kot boljši v primerjavi s kemoterapijo (KT) izkazal v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih, ki imajo v samih tumorjih izraženost PD-L1 v >50% tumorskih celicah, medtem ko v drugi liniji zdravljenja boljši v primerjavi s standardno KT pri bolnikih s PD-L1 izraženostjo >1%. Nivolumab in atezolizumab uporabljamo v drugi liniji zdravljenja na glede na izraženost PD-L1, saj imata oba boljše rezultate v kliničnih raziskavah prav tako v primerjavi s standardno KT. Razvoj imunoterapije pa gre s svetlobno hitrostjo naprej. Prvi naslednji koraki, ki se nam obetajo, so kombinacije imunoterapija-kemoterapija, imunoterapija-imunoterapija (zaviralca dveh različnih imunskih stikal), pričakujemo pa tudi, da bo imunoterapija dobila svoje mesto pri zdravljenju rakov pljuč v nižjih stadijih bolezni, kakor tudi pri zdravljenju drobnoceličnega raka pljuč, pri katerem do sedaj imunoterapije še nismo uspešno uporabljali (3-).

Nova zdravila s seboj prinesejo nove sopojave in na področju le teh, je še veliko neznanega. Gre za imunsko pogojene sopojave (Slika 2), ki se lahko pojavijo praktično na vseh delih telesa. Na srečo jih pa, v hujši obliki, srečujemo redko. Večina bolnikov ob imunoterapiji ne občuti nobenih sopojavov in ob prejemanju imunoterapije ne potrebuje nobenega dopolnilnega zdravljenja (4-7).

Immune-Related AEs With Immunotherapy



Adapted of clinicaloptions.com

Slika 2: Možni sopojavi zdravljenja z imunoterapijo

Zdravljenje sopojavov je odvisno od same vrste sopojava ter prizadetosti bolnika. Pri blago izraženih sopojavih, le te zdravimo simptomatsko, pri huje izraženih je pa potrebno zdravljenje z imunoterapijo začasno ali trajno prekiniti. Izjema so določeni sopojavi, kjer je možno z drugimi zdravili uravnati delovanje prizadetega organa in je dobrobit imunoterapije večja od škode, ki jo le ta povzroči (npr. hiper ali hipotiroza). V primeru hujše izraženih sopojavov moramo v zdravljenje uvesti kortikosteroide in v kolikor le ti ne zadostujejo, dodati imunosupresive (npr. mofetilmikofenolat). V takih primerih nam je zelo dobrodošla pomoč kolegov drugih specialnosti in trudimo se vzpostaviti tesno sodelovanje z njimi (3).

Poleg novih sopojavov, se pri imunoterapiji lahko (sicer redko) srečamo tudi z nenavadnimi odgovori na zdravljenje. Do sedaj je v onkologiji veljalo, da če se tumor in/ali metastaze slikovno zmanjšajo po pričetku terapije, gre za dober odgovor na zdravljenje, v nasprotnem pa ne. Ob imunoterapiji smo pa prvič priča tako imenovanim psevdo-progresom, ko slikovna preiskava pokaže povečanje tumorja, v resnici gre pa to na račun tega, da so tumor »preplavili« limfociti, ki opravijo svojo nalogo-uničenje tumorja. To nas lahko hitro zavede in odgovor ocenimo kot neuspeh imunoterapije, medtem ko le ta deluje (3). Izjemno pomembna je anamneza, kajti če se bolnik dobro počuti, mi pa vidimo povečanje tumorjev, nikakor ne moremo zaključiti, da imunoterapija ni učinkovita. Tako se vedno znova vrnemo v bistvo medicine, ki je bolnik sam in dober pogovor z njim.

LITERATURA

1. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-71.
2. Melero I, Berman DM, Aznar MA, Korman AJ, Pérez Gracia JL, Haanen J. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(8):457-72.
3. Bylicki O1, Paleiron N2, Rousseau-Bussac G3, Chouaïd C3. New PDL1 inhibitors for non-small cell lung cancer: focus on pembrolizumab. *Onco Targets Ther.* 2018;11:4051-46.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et.al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et.al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
6. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
7. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, et.al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-265.

TARČE IN TARČNA TERAPIJA PRI NAPREDOVALEM NEDROBNOCELIČNEM RAKU PLJUČ

Katja Mohorčič, dr.med., spec. pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Rak pljuč je eden najpogostejših rakov in je najpogostejši vzrok umrljivosti zaradi raka v svetu. Je zelo maligni rak, ki hitro raste in zaseva, zato pri skoraj treh četrtinah obolelih odkrijemo bolezen v lokalno-napredovalnem ali razsejanem stadiju bolezni. Največji napredek v zdravljenju razsejanega neploščatoceličnega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP) je bil v zadnjih dveh desetletjih dosežen z odkritjem molekularnih označevalcev (»tarč«), ki kot onkogeni voznički vodijo raka v nenadzorovano rast in zasevanje. Nato je sledilo odkritje tarčnih zdravil, ki proti tem tarčam delujejo. Aktivirajoče mutacije v genu za EGFR ter genske prerazporeditve v genih za anaplastično limfomsko kinazo (ALK) in v ROS protoonkogen 1 receptorski tirozinski kinazi (ROS1) so trenutno najbolj poznani onkogeni voznički pri NDRP. Uvedba tarčnih zdravil v vsakodnevno klinično prakso in njihova sekvenčna uporaba je pomembno izboljšala srednja preživetja bolnikov s prisotno molekularno tarčo v primerjavi s kemoterapijo. Tarčna zdravila so zelo učinkovita in imajo malo sopojevov, zazdravitve so lahko dolge s praviloma dobro kvaliteto življenja. Žal pa se tudi na tarčna zdravila slej ko prej razvije odpornost (rezistenca). Raziskave pri NDRP so zato usmerjene v iskanje vedno novih tarč in tarčnih zdravil.

Ključne besede: molekularni označevalci, EGFR mutacije, ALK in ROS1 genske prerazporeditve

UVOD

Rak pljuč (RP) je zelo heterogena skupina bolezni, ki se razlikujejo po histološkem podtipu, genetskem profilu in imunofenotipu. Odkrivanje vedno novih podvrst in nanje vezanih terapij omogoča vedno bolj individualen pristop k zdravljenju teh bolnikov. Največji napredek predstavlja odkritje molekularnih označevalcev (»tarč«) pri neploščatoceličnem nedrobnoceličnem raku pljuč (NDRP), ki so najpomembnejši prediktivni marker za podaljšanje preživetja bolnikov s to boleznijo. Molekularne tarče so pri tem podtipu prisotne v približno 60-70%. Največkrat se medsebojno izključujejo. Po najnovejših priporočilih se priporoča rutinsko testiranje vseh napredovalih neploščatoceličnih NDRP za EGFR, ALK in ROS1, po možnosti pa se lahko testirajo še geni BRAF, MET, RET, ERBB2(HER 2) in KRAS (1). Najpogostejše molekularne tarče in pogostost njihovega pojavljanja v eni od ameriških študij so pri so prikazane v Tabeli 1 (2). Podatki za slovenske bolnike diagnosticirane v UKPA Golnik pa so dostopni na internetu v letnem poročilu Bolnišničnega registra tumorjev prsnega koša (3).

MOLEKULARNA TARČA	POGOSTOST POJAVLJANJA (%)
KRAS	25
EGFR	17
ALK	8
HER2	3
BRAF	2
MET	1

Tabela1: Pogostost molekularnih tarč pri adenokarcinomu pljuč v eni od ameriških študij (2).

EGFR POZITIVEN RAK PLJUČ

Prva odkrita tarča so bile EGFR mutacije leta 2004. Bolniki z EGFR mutiranim RP so praviloma mlajši, več je žensk, pogosteje so nekadilci, Azijati (azijati: 30-40%, kavkazijci: 16%) in pogosteje razvijejo tekom bolezni zasevke v CŽS v primerjavi s splošno populacijo bolnikov z RP. Male molekule, proti EGFR usmerjeni inhibitorji tirozinskih kinaz (EGFR TKI) se kompetitivno vežejo na receptor EGFR in s tem zavrejo avtofosforilacijo ter celotno signalno pot, ki sicer omogoča preživetje in rast tumorja. Obstaja več vrst EGFR mutacij. Najpogostejši sta t.i. »klasični mutaciji«- aktivirajoči mutaciji delecija v exonu 19 in L858R točkasta mutacija v exonu 20 (predstavljata 85-90% vseh EGFR mutacij). Zdravljenje z EGFR TKI je proti tema dvema vrstama mutacij tudi najuspešnejše. Obstajajo tudi primarno rezistenčne mutacije kot je insercija v exonu 20. Metodologija določanja mutacij se je v zadnjih letih razvija – od klasičnega sekvencioniranja DNA na vzorcih tumorja do »liquid« biopsije, ki pomeni določanje EGFR mutacij v cirkulirajoči tumorski DNA (cDNA) iz vzorca periferne krvi. Ta novejša metoda tako zaobide mnoge ovire pri jemanju vzorcev tumorja (npr. slaba kondicija bolnika za bronhoskopijo). Bolnike z razsejanim RP s prisotno EGFR mutacijo zdravimo z EGFR TKI. Razvitih je že več generacij zdravil: 1. generacija (erlotinib, gefitinib), 2. generacija (afatinib, dacomitinib) in 3. generacija (osimertinib). V zadnjih letih je bilo objavljenih več študij faze III, ki so primerjale zdravljenje s 1. ali 2. generacijo EGFR TKI proti kemoterapiji na bazi platine in vse so potrdile dobrobit TKI. Odgovor na zdravljenje dosežemo v približno 80% ter preživetja brez napredovanja bolezni 9-13 mesecev ob dobri kvaliteti življenja. Srednja preživetja teh bolnikov so se povzpela na okrog 30 mesecev. Posamezni bolniki so v remisiji tudi po več let. (4,5). Med 1. in 2. generacijo EGFR TKI je dokazana dobrobit dacomitiniba proti gefitinibu, ne pa afatiniba proti gefitinibu. Ireverzibilni inhibitor TKI osimertinib ima proti 1. generaciji EGFR TKI v študiji FLAURA dokazano dobrobit v preživetju v 1. liniji zdravljenja EGFR mutiranih bolnikov z razsejanim RP. Osimertinib tudi dobro prehaja skozi hematoencefalno bariero, kar je pomembno za bolnike s prisotnimi CŽS metastazami (6). Ne glede na dober odgovor na zdravljenja pa pri bolnikih po približno letu dni pride do pojava pridobljene rezistence. V približno 60% je vzrok rezistenčna mutacija EGFR T790M v exonu 20. Proti tej mutaciji poznamo uspešna zdravila - 3. generacijo EGFR TKI (osimertinib, študija AURA 3) z odgovorom na zdravljenje v 60%. Ostali mehanizmi so sprememba histologije tumorja (npr. transformacija v drobnocelični RP) ali aktivacija drugih signalnih poti. Zelo pomembno je, da v času progressa na 1. linijo EGFR TKI aktivno iščemo mehanizem rezistence v cDNA ali v tkivu z rebiopsijami. Rezistenčni mehanizmi in zdravila po progresu na osimertinib so še v razvoju (4,5).

ALK POZITIVEN RAK PLJUČ

Druga pomembna tarča so genske prerazporeditve ALK. Odkrite so bile odkrite leta 2007 in so prisotne pri okoli 3-7% bolnikov z neploščatoceličnim NDRP. Tudi bolniki z ALK pozitivnim RP so praviloma mlajši in nekadilci, vendar se za testiranje ne odločamo glede na klinične karakteristike (3,4). Obstajajo različne metode detekcije mutacij kot so imunohistokemično testiranje, FISH ali gensko sekvencioniranje (NGS). Tudi pri teh bolnikih je mogoče s tarčnim zdravljenjem še nezdravljenih bolnikov z razsejano boleznijo sproti ALK usmerjenimi zdravili doseči okoli 80% remisij, s časom do napredovanja bolezni od 11-25 mesecev. Poznamo ALK TKI 1. generacije (krizotinib), 2. generacije (ceritinib, alektinib in brigatinib) ter 3. generacije (lorlatinib). ALK TKI 2. in 3. generacije so bolj potentni od 1. generacije, poleg tega je dokazano, da lahko delujejo tudi proti rezistenčnim mutacijam, ki se razvijejo po zdravljenju z ALK TKIji. Zdravila nove generacije dobro prehajajo tudi preko hematoencefalne bariere in so učinkovita pri zasevkih v možganih, ki se pri bolnikih z ALK pozitivnim RP zelo pogosti. Uporaba ALK TKI je sekvenčna, kar pomeni, da ob progresu zdravljenja na eno zdravilo uporabimo drugega. Za 1. linijo zdravljenja lahko uporabimo krizotinib, ceritinib ali alektinib. Ni še popolnoma jasno, katera sekvenca uporabe je najboljša v smislu podaljšanja celokupnega preživetja. Mehanizmi razvoja rezistence pri tej obliki raka so slabše raziskani kot pri EGFR mutiranih rakih. V grobem se lahko pojav aktivacija drugih signalnih poti (EGFR, KRAS, MET..) ali spremembe v signalni poti ALK (npr. ALK mutacije ali amplifikacije). Proti ALK mutacijam delujejo ALK inhibitorji nove generacije. V bližnji prihodnosti bosta tako postali tkivna rebiopsija in tudi »liquid« biopsija pomembni zaradi vse bolj personalizirane ga zdravljenja tudi za bolnike s to obliko bolezni (4,5,7).

ROS1 POZITIVEN RAK PLJUČ

ROS1 genske prerazporeditve se pojavljajo v 1-2% bolnikov z neploščatoceličnim NDRP. Metodologiji določanja ROS1 in ALK genskih prerazporeditev sta si podobni. Ker je teh bolnikov zelo malo, je malo tudi kliničnih študij. Krizotinib je ефекtno zdravilo tudi pri tem tipu raka z odgovorom na zdravljenje okrog 70% in časom do napredovanja bolezni kar 19 mesecev (8). Druga zdravila (lorlatinib, kabozantinib, entrectinib) so zaenkrat še v fazi kliničnih preiskovanj (4,5).

OSTALE TARČE

BRAF V600 mutacija se pojavlja pri manj kot 5% NDRRP. Za zdravljenje teh bolnikov je odobrena kombinacija zdravil dabrafeniba (RAF inhibitor) in trametiniba (MEK inhibitor) z odgovorom na zdravljenje okrog 65% in s časom do napredovanja bolezni 11 mesecev. KRAS mutacije so sicer najpogostejše pri NDRP, predvsem pri kadilcih, vendar proti tej obliki raka še ne poznamo uspešnih tarčnih zdravil (4,5).

ZAKLJUČEK

Zadnji dve desetletji smo pri RP priča zares hitremu odkrivanju novih tarč in nanje vezanih tarčnih zdravil, zaradi česar se nekajkrat letno spreminjajo tudi algoritmi zdravljenja. Zaenkrat še ni videti, da bi se razvoj pričel ustavljati. Za bolnike, ki zbolijo za to težko in še vedno za večino bolnikov neozdravljivo boleznijo, pa personaliziran pristop k zdravljenju že zdaj pomeni možnost nekaj letnega kvalitetnega življenja z boleznijo, kar je bila še pred nekaj leti samo iluzija. Prihodnost je usmerjena v raziskave za odkrivanje vedno novih tarč in novih zdravil in upamo, da bo s tem tudi razsejani RP počasi postal manj smrtna in bolj kronična bolezen.

LITERATURA:

1. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2018 Mar;20(2):129-159.
2. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014 May 21;311(19):1998-2006.
3. Poročilo bolnišničnega registra tumorjev prsnega koša Klinike Golnik, 2010 – 2016 [internet]. Golnik: Klinika Golnik; 2017 [citirano 23.08.2018]. Dosegljivo na: <http://www.klinika-golnik.si>
4. Vecchiarelli S, Bennati C. Oncogene addicted non-small-cell lung cancer: current standard and hot topics. *Future Oncol.* 2018 Jun;14(13s):3-17.
5. Bui KT, Cooper WA, Kao S, Boyer M. Targeted Molecular Treatments in Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Guide for Oncologists. *J Clin Med.* 2018 Jul 31;7(8).
6. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):113-125.
7. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016 Oct;6(10):1118-1133.
8. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014

POVZETEK EAACI SMERNIC ZA IMUNOTERAPIJO ALERGIJSKEGA RINITISA

Doc.dr. Mihaela Zidarn, dr.med., spec. interne medicine in pnevmologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

V letu 2017 so izšle nove smernice za imunoterapijo z alergeni – allergn immunotherapy (AIT) Evropske akademije za alergologijo in klinično imunologijo (EAACI)(1). Imunoterapija z alergeni se uporablja že več kot 100 let. V sedanjih smernicah so zbrani najnovejši znanstveni dokazi, upoštevano je ekspertno mnenje klinikov in preference bolnikov ter potrebe družbe. Pri nastanku je bil upoštevan pristop ocenjevanje smernic za raziskovanje in evalvacijo – Appraisal of guidelines for Research and Evaluation (AGREE II). V prispevku so povzeta najpomembnejša priporočila, ki so pomembna za optimalno zdravljenje bolnikov z AIT.

Ključne besede: alergen, subkutana imunoterapija, sublingvalna imunoterapija

UVOD

Alergijski rinitis (AR) ima približno četrtina prebivalstva. Simptome lahko blažimo z izogibanjem alergenom in farmakoterapijo. Kljub temu ima mnogo pacientov še vedno simptome, ki slabšajo kvaliteto življenja. AR povzroča izgubo produktivnosti in uspešnosti v šoli. Imunoterapija z alergeni je usmerjena na patofiziološki proces in ima lahko vpliv na potek bolezni. Diagnozo AR postavimo, če ima bolnik tipične simptome ob izpostavitvi alergenom in lahko potrdimo senzibilizacijo s tem alergenom. Alergijskemu rinitisu je pogosto pridružena katera od oblik nealergijskega rinitisa. Imunoterapija z alergeni je učinkovita samo za zdravljenje alergijskega rinitisa. Uporabljamo lahko subkutano (SCIT) ali sublingvalno obliko (SLIT) imunoterapije z alergeni. Obe obliki zmanjšata simptome in imata tudi dolgoročen učinek, ki traja še več let po prekinitvi zdravljenja.

METODOLOGIJA

V smernicah je vsako priporočilo ocenjeno glede na nivo dokazov, stopnjo priporočila in moč priporočila.

PRIPOROČILA

Splošna priporočila pred uvedbo

Ključno je identificirati alergen, ki povzroča simptome. Pri nekaterih bolnikih s pomočjo kožnih testov alergije in določanjem sIgE ne moremo jasno definirati ključnih alergenov, ki povzročajo AR pri polisenzibiliziranih osebah. Koristi lahko diagnostika s pomočjo rekombinantnih alergenov, vendar raziskav, ki bi to nedvoumno potrdile še ni.

AIT je indicirana pri bolnikih z zmernim do težkim AR kadar AR vpliva na dnevne aktivnosti ali moti spanje, kljub izogibanju alergenom in farmakoterapiji.

O uporabi AIT se lahko razmisli tudi pri bolniki, ki ne izpolnjujejo zgornjih kriterijev, če je bolnik zainteresiran, zaradi dolgoročnih učinkov imunoterapije ali vpliva na manjšo verjetnost za nastanek astme.

Uporabiti je potrebno proizvode za AIT za katere obstajajo dokazi o učinkovitosti.

Absolutne kontraindikacije

Glede na trenutne dokaze AIT ni priporočljiva pri:

- težki ali slabo nadzorovani astmi,
- aktivni sistemski avtoimunske bolezni, predvsem, če se ne odziva na terapijo
- aktivni maligni bolezni

AIT ne začnemo v nosečnosti, medtem ko lahko z AIT v nosečnosti nadaljujemo, če jo je bolnica v preteklosti dobro prenašala.

Relativne kontraindikacije so:

- delno nadzorovana astma
- zdravljenje z betablokatorji
- težje kardiovaskularno obolenje (recimo koronarna bolezen)
- sistemske avtoimunske bolezni v remisiji in organsko specifične avtoimunske bolezni
- slaba aderenza
- primarne in sekundarne imunske pomanjkljivosti
- anamneza resnih sistemski reakcij na AIT

Klinična priporočila

AIT zmanjša simptome in porabo zdravil. Zaenkrat ni zadostnih dokazov s katerimi bi bilo možno primerjati učinkovitost subkutane (SCIT) in sublingvalne (SLIT) imunoterapije z alergeni.

Meta analize so pokazale veliko heterogenost rezultatov učinkovitosti AIT. Delno je to razložljivo z razlikami v protokolih študij, izpostavljena pa je tudi velika razlika med različnimi pripravki. Poudarjeno je, da je pri individualni izbiri pripravka za imunoterapijo potrebno preveriti podatke o učinkovitosti specifičnega pripravka. Ne smemo torej upoštevati rezultato v metaanalize o učinkovitosti AIT na splošno, ko izbiramo alergen za imunoterapijo. Nekateri pripravki nimajo zadostnih dokazov o učinkovitosti v klinični praksi.

Dokazi u kratkoročni učinkovitosti kontinuirane SCIT so močnejši za sezonski rinitis v primerjavi s celoletnim. Ena raziskava, ki je neposredno primerjala kontinuirano SCIT z pred in med sezonsko SCIT, je pokazala, da je kontinuirana SCIT verjetno bolj učinkovita. Uporabljajo se lahko nemedicirani (naravni alergeni) in modificirani pripravki (alergoidi). Do sedaj nobena študija ni vključevala neposredne primerjave med naravnimi alergeni in alergoidi.

SLIT v obliki tablet ali kapljic je učinkovita za sezonski rinitis. Uporablja naj se minimalno dva meseca, idealno štiri mesece pred začetkom imunoterapije. Za celoletni rinitis obstaja dovolj dokazov o učinkovitosti le za SLIT v obliki tablet.

Dejavniki, ki lahko vplivajo na učinkovitost AIT s strani alergenov

Standardizacija alergenov

Priporočljivo je, da se vedno uporablja samo standardizirane proizvode alergenov.

Predvsem pri plesnih je problem kompleksnost, variabilnost in stabilnost alergena, zaradi česar ni na voljo standardiziranih, dobro opredeljenih alergenov plesni za diagnostiko in terapijo.

Uporaba mešanic

Smiselna je uporaba mešanice trav in mešanice drevesnih pelodov. Učinkovitost mešanic alergenov, ki niso taksonomsko sorodne do sedaj ni bila dovolj opredeljena v raziskavah. Uporaba teh mešanic se odsvetuje.

Specifični alergeni

Učinkovitost je bila do sedaj potrjena za pršice, pelod trav, dreves in zeli.

Dejavniki, ki vplivajo na učinkovitost AIT s strani bolnikov

AIT ni učinkovita pri vseh bolnikih. Potrebno je upoštevati dejavnike s katerimi lahko predvidimo odziv.

Polisenzibilizirani bolniki

Pri polisenzibiliziranih bolnikih se je potrebno predeliti do tega ali je bolnik klinično alergičen samo na en alergen – monoalergičen ali več alergenov – polialergičen. Pri bolnikih, ki so polisenzibilizirani in polialergični je imunoterapija manj učinkovita. Kadar anamneza ni jasna, se je do tega možno opredeliti z določitvijo rekombinantnih sIgE in/ali s provokacijskimi testi (nosni, konjunktivalni). Pri polialergičnih bolnikih, kadar ne gre za alergijo za homologne alergene, je smiselno uporabiti en ali dva pripravka za AIT v razmaku 30-60 minut.

Starostniki

Simptomi nealergijskega rinitisa lahko posnemajo nealergijski rinitis, ki je pogostejši pri starejših. Zaradi tega je poudarjena natančna ocena rinitisa pri starejših. Pogostejše so komorbidnosti, ki so lahko absolutna ali relativna kontraindikacija. Ob upoštevanju teh omejitev je AIT lahko učinkovita za AR tudi pri starejših.

Nosečnost

Sistemske reakcije med AIT lahko povzročijo škodo plodu in nosečnici, sicer je imunoterapija v nosečnosti varna.

Adherenca

Neoptimalna adherenca je pogosta pri AIT. Za povečanje adherence koristijo opomniki, edukacija bolnikov, dobra komunikacija med zdravnikom in bolnikom ter bolj pogoste kontrole (vsake 3 mesece v primerjavi z enkrat letno).

Trajanje AIT

Priporočeno trajanje je vsaj 3 leta.

Stranski učinki SCIT

SCIT je varna in jo bolniki dobro prenašajo, če se izvaja v medicinskem okolju, kjer je na voljo izkušeno osebje in je zagotovljena zgodnja prepoznavna sistemskih reakcij.

Študije in prikazi primerov opisujejo tudi smrtne izhode sistemskih reakcij. Več kot 80% reakcij se zgodi v prvih 30 minutah po prejeti injekciji. Kasnejše reakcije so izjemoma težje stopnje. Bolniki naj torej vedno počakajo 30 minut po injekciji v ambulantni, kjer je omogočeno reševanje sistemskih zapletov.

Poznani dejavniki tveganja za sistemsko reakcijo so: uporaba nemodificiranih alergenov, astma, alergen živali in pelodov, skrajšana uvajalna shema (v primerjavi s konvencionalno), predhodna epizoda anafilaksije, trenutni simptomi alergijske bolezni, aktivna okužba, bolezen mastocitov, visok nivo senzibilizacije, napake v odmerjanju in injiciranju, uporaba beta blokatorjev, visoko intenzivna fizična aktivnost. V primeru sistemske reakcije je potrebno ponovno pretehtati koristi uporabe imunoterapije glede na tveganje ponovne sistemske reakcije.

Za blaženje lokalnih reakcij, ki se zgodijo pri približno polovici bolnikov, se priporoča hlajenje, uporaba lokalnih kortikosteroidov in per oralnih antihistaminikov. Le te se lahko uporabi tudi kot premedikacija, ki pa ne vpliva na verjetnost sistemske reakcije. Nekateri proizvajalci priporočajo tudi znižanje odmerka. Pri pripravkih, ki vsebujejo aluminijev hidroksid lahko pride do granulomov na mestu aplikacij, v tem primeru se predlaga nadaljevanje s pripravkom brez aluminija.

Stranski učinki SLIT

Sistemske reakcije so pri SLIT veliko manj verjetne. Bolnike je potrebno opazovati najmanj 30 minut po prvem odmerku.

Bolnike je potrebno natančno informirati o ukrepanju v primeru sistemske reakcije v nadaljevanju terapije doma, o ukrepanju v primeru pozabljenega odmerka in začasne prekinitve. Teden dni začasne prekinitve je svetovano v primeru kakršnekoli rane v ustih ter pri bolnikih z astmo med prebolevanjem virusne okužbe dihal

40-75% bolnikov ima lokalne reakcije omejene na sluznico ustne votline (srbež, oteklina, draženje v grlu) ali bolečine v trebuhu. Za blaženje se lahko uporabljajo per os antihistaminiki.

LITERATURA:

1. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, van Wijk RG, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2017;(September 2017):765–98.

ALERGENI ZA KOŽNE VBODNE TESTE

asist. Maja Jošt, mag. farm., spec.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Kožno vbodni testi (KVT) so osnovna diagnostična metoda pri ugotavljanju z IgE posredovanih alergijskih bolezni. Testiranje poteka za inhalacijske alergene, alergene iz hrane rastlinskega in živalskega izvora in nekatere t.i. alergene iz okolja. Z namenom standardizacije in poenotenja postopkov, ki se uporabljajo za diagnosticiranje in obravnavno alergijskih bolezni, je bilo zasnovano združenje The Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). GA2LEN priporoča enoten, standarden nabor 18 inhalacijskih alergenov, ki se v lokalno prilagojeni obliki uporablja tudi v Sloveniji (1,2).

Raztopine izvlečkov alergenov za KVT so pripravljene iz biološkega materiala, zato je postopek za njihovo standardizacije zelo zahteven. V zadnjem času se nabor dostopnih testov na tržišču vztrajno krči. Pomanjkljive alergene enega proizvajalca na tržišču je treba nadomestiti z alergenom drugega proizvajalca, pri čemer pogosto niso na voljo podatki glede primerljivosti vsebnosti. Trenutno se izvajajo v Sloveniji KVT, priporočeni po naboru GA2LEN, s testi treh različnih proizvajalcev.

V bližnji prihodnosti moramo stremeti k bolj strukturiranemu vključevanju različnih pripravkov za KVT v minimalne nabore standardnih testov, ki ne bo odvisno zgolj od dostopnosti na tržišču.

Ključne besede: GA2LEN, primerljivost izvlečkov alergenov, pomanjkanje inhalacijskih alergenov

UVOD

Kožno vbodni testi so hitro izvedljiva, enostavna, minimalno invazivna diagnostična metoda za diagnosticiranje preobčutljivostnih reakcij, posredovanih z IgE protitelesi. Za dobro ponovljivost testov jih mora izvajati dobro usposobljen zdravstveni delavec po standardiziranem postopku s kvalitetnimi izvlečki alergenov. Izvlečki alergenov so običajno mešanice različnih proteinov, glikoproteinov in polisaharidov, zato je včasih težko doseči enakomerno vsebnost alergena že med različnimi serijami istega proizvajalca, še bolj pa med različnimi proizvajalci. V raziskavah je bilo ugotovljeno, da izvlečki alergenov za kožne vbodne teste različnih proizvajalcev med seboj niso primerljivi glede vsebnosti alergena (1,3,4).

Pri izboru testov za ugotavljanje senzibiliziranosti za inhalacijske alergene v Sloveniji sledimo priporočilom skupine raziskovalcev s področja alergije in astme - GA²LEN. Skupina GA²LEN svetuje 18 inhalacijskih alergenov, ki so se v evropskih epidemioloških raziskavah izkazali kot pomembni pri sumu za določeno alergijsko bolezen. Nabor 18 inhalacijskih alergenov vsebuje: navadno lesko (*Corylus avellana*), sivo jelšo (*Alnus incana*), brezo (*Betula Alba*), platano (*Platanus vulgaris*), cipreso (*Cupressus sempervirens*), mešanico 6 trav (*Poa pratensis*,

ALERGENI ZA KOŽNE VBODNE TESTE

Dactylis glomerata, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Festuca pratensis*, *Helictotrichon pratense*), oljko (*Olea europaea*), navadni pelin (*Artemisia vulgaris*), ambrozijo (*Ambrosia artemisifolia*), alternario (*Alternaria alternata*), *Cladosporium* (*Cladosporium herbarum*), *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*), navadno krišino oz. mrtvo koprivo (*Parietaria*), mačjo dlako, pasjo dlako, hišnega kožojeda oz. hišno pršico (*Dermatophagoides pteronyssinus*), moknatega kožojeda oz. pršico moke (*Dermatophagoides farinae*) in alergen nemškega ščurka (*Blatella germanica*) (1).

Priporočila GA²LEN služijo kot osnova, ki jo je treba dopolniti glede na lokalne podatke o pomembnih inhalacijskih alergenih. Na osnovi analize lokalnih podatkov iz 13 slovenskih alergoloških centrov je bilo predlagano, da se evropska serija v Sloveniji dopolni še z izvlečki alergenov trpotca (*Plantago lanceolata*), velike koprive (*Urtica dioica*) in male kislice (*Rumex Actosella*) (2).

ALERGENI ZA KOŽNO VBODNE TESTE V SLOVENIJI

Dosledna regulativa kakovosti in vsebnosti izvlečkov alergenov, ki je s strokovnega vidika nujna, je povzročila zaplete pri proizvodnji in registraciji KVT ob dodatni podražitvi (1). V zadnjih nekaj letih smo imeli v Sloveniji na voljo KVT treh različnih proizvajalcev. KVT enega proizvajalca so registrirani kot zdravilo, medtem ko imajo KVT drugih dveh proizvajalcev le začasno dovoljenje za promet. Po Zakonu o zdravilih so testi z začasnim dovoljenjem za promet lahko na tržišču le, kadar testov, ki so registrirani kot zdravilo z dovoljenjem za promet, ni na voljo.

V praksi to pomeni, da ob nenadnem pomanjkanju registriranih testov, izvajalci alergoloških testiranj pogosto brez pravočasnih obvestil ostanejo brez testov, ki so sprejeti v evropski standardni nabor inhalacijskih alergenov.

Iz preglednice trenutne dostopnosti nabora inhalacijskih alergenov, zasnovanega po GA²LEN, (Tabela 1), lahko vidimo, da le en proizvajalec lahko zagotavlja celoten nabor alergenov. Pri preostalih dveh proizvajalcih so bodisi stalno, bodisi začasno nekatere ključne alergene iz nabora GA²LEN umaknili iz ponudbe. Le sedem od 18 KVT iz nabora GA²LEN, je dostopnih pri vseh treh proizvajalcih, sicer imajo zaradi zakonskih določil dovoljenje za promet le registrirani pripravki.

Pri treh od 18 testov so tudi razlike glede vrste inhalacijskega alergena (npr. jelša, ambrozija) ali v njihovem številu (npr. mešanica trav).

Cenovno se pripravki prav tako precej razlikujejo, razlika med najcenejšim in najdražjim je lahko tri do štirikratna (5).

ALERGENI ZA KOŽNE VBODNE TESTE

Tabela 1: Pregled trenutne dostopnosti alergenov iz priporočene slovenske standarne serije inhalacijskih alergenov, zasnovani po GA²LEN pri treh različnih dobaviteljih v Sloveniji (5).

GA ² LEN	Dobavitelj 1	Dobavitelj 2	Dobavitelj 3
pozitivna kontrola 0,1% histaminijev diklorid	-	+	+
negativna kontrola 0,9% NaCl	+	-/ ?	-/ ?
navadna leska <i>Corylus avellana</i>	+	-/ ?	-/ ?
siva jelša <i>Alnus incana</i>	črna jelša <i>Alnus glutinosa</i>	-/ ?	-/ ?
breza <i>Betula Alba</i>	+	-/ ?	-/ ?
platana <i>Platanus vulgaris</i>	-	-	+
cipresa <i>Cupressus sempervirens</i>	-	-	+
mešanica 6 trav <i>Poa pratensis, Dactylis glomerata,</i> <i>Lolium perenne, Phleum pratense,</i> <i>Festuca pratensis, Helictotrichon</i> <i>pretense</i>	-	+ mešanica 10 trav	+ mešanica 5 trav
oljka <i>Olea europaea</i>	+	-/ ?	-/ ?
navadni pelin <i>Artemisia vulgaris</i>	+	-/ ?	-/ ?
ambrozija <i>Ambrosia artemisifolia</i>	-	Ambrosia elatior	Ambrosia artemisifolia
alternaria <i>Alternaria alternata</i>	-	+	+
Cladosporium <i>Cladosporium herbarum</i>	-	-	+
Aspergillus <i>Aspergillus fumigatus</i>	-	+	+
navadna krišina/ mrtva kopriva <i>Parietaria</i>	-	+	+
mačja dlaka	-	+	+
pasja dlaka	+	-/ ?	-/ ?
Dermatophagoides pteronyssinus hišni kožojed/ hišna pršica	+	-/ ?	-/ ?
Dermatophagoides farinae moknati kožojed/ pršica moke	-	+	+
nemški ščurek <i>Blatella germanica</i>	-	-	+

Razlaga oznak: (+) -test je na voljo na tržišču, (-) -testa ni na voljo v prodajnem programu, (-/ ?) - test trenutno ni dobavljiv zaradi motenj v dobavi ali poteka začasnega dovoljenja

RAZMISLEKI O NADALJNJI UPORABI IZVLEČKOV ALERGENOV

V postopku izvajanja KVT je zagotavljanje dela s kakovostnimi izvlečki alergenov ena najbolj kritičnih točk. Dostopnost izvlečkov alergenov je trenutno pogojena predvsem s stabilno proizvodnjo in dovoljenji za promet s strani Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Pri standardnih inhalacijskih alergenih je na slovenskem tržišču na voljo le test enega ali največ dveh proizvajalcev. Dostopnost vseh pripravkov za KVT na tržišču bi morala biti poenotena, najverjetneje preko seznama esencialnih zdravil, ki je določen s strani pristojnega ministrstva na podlagi utemeljenih mnenj strokovnjakov s tega področja.

Odločitev glede primerljivosti in zamenljivosti posameznih izvlečkov alergenov težko sprejme posamezen center. Prav tako je ugotavljanje primerljivosti posameznih izvlečkov alergenov

težko izvajati tudi s strani regulatornih organov v manjših državah, boljša rešitev so skupni evropski projekti standardizacije izvlečkov različnih proizvajalcev.

Glede na to, da so KVT eni izmed najbolj pogostih testov v alergologiji, je smiselno ponoviti in razširiti raziskavo zaradi poenotenja minimalnega seznama posameznih inhalacijskih alergenov v različnih centrih v Sloveniji. Dostopnost testov bi nato morala temeljiti na osnovi strokovnega stališča.

LITERATURA

1. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.-C., Bresciani M., Burbach G., Darsow U. et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy* 2013, 3:3. <http://www.ctajournal.com/content/3/1/3>
2. Zidarn M. Sensitization to inhalant allergens in patients with allergic airway disease in Slovenia. *SlovMedJour* [Internet]. 82(6). 1Jun.2013 [dostopano 2018 19 Sep.]. Dosegljivo na: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/647>
3. Kespohl S., Maryska S., Bungler J., Hagemeyer O., Jakob T., Joest M. et al. How to diagnose mould allergy? Comparison for skin prick tests with specific IgE results. *Clinical et Experimental Allergy* 2016; 46: 981-991.
4. van Ree R., Chapman M.D., Ferreira F., Vieths S., Bryan D., Cromwell O. et al. The CREATE Project development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy*. 2008, 63: 310-326.
5. Centralna baza zdravil: V04CL alergijski testi. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D=_prick+test*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=_prick+test*)&SearchOrder=4&SearchMax=301)

UPORABNOST REKOMBINANTNIH ALERGENOV ZA RUTINSKO DIAGNOSTIKO

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Rekombinantna tehnologija je prinesla izjemni razvoj, tako na nivoju poznavanja alergenov, kot tudi na nivoju razumevanj imunoloških mehanizmov, povezanih z alergijskimi reakcijami. Ta razvoj je omogočil napredek *in-vitro* diagnostike, saj se sedaj lahko ugotavlja IgE senzibilizacija na nivoju posameznih rekombinantnih alergenov ali pa na nivoju mikromreže. Za določene alergene ali pri obravnavi kompleksnih primerov je ta napreden pristop postal eden od poglavitnih načinov rutinske *in-vitro* diagnostike.

Ključne besede: IgE senzibilizacija, alergijske bolezni, anafilaksija, rekombinantni alergeni, mikromreža

V zadnjih letih so nove *in-vitro* diagnostične metode prešle iz raziskovalnih laboratorijev v rutinsko laboratorijsko in klinično alergološko prakso. Pri tem ločimo dve osnovni večji področji: to sta področje rekombinantnih alergenov in področje celičnih testov. Ključni pogoj za ta razvoj je poglobljeno znanje in razumevanje molekularne osnove alergijskega odgovora, predvsem na nivoju alergenov (struktura, skupine, epitopi, navzkrižnost, CCD-ji, alergogenost) ter nova spoznanja in načini testiranja na nivoju efektorskih celicah, predvsem bazofilcev. Pri tem razvoju aktivno in zelo uspešno sodelujemo tudi slovenski raziskovalci iz Klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik, še posebej na nivoju rekombinantnih alergenov za strup kožekrilcev (1-7), pa tudi njihove širše rutinske klinične uporabnosti (8).

TEHNOLOGIJA REKOMBINANTNIH ALERGENOV

Rekombinantna tehnologija se je razvila v 80. letih, ko je kloniranje cDNA iz mRNA omogočilo produkcijo prvega rekombinantnega alergena (prvi tak primer je bil r Der p 1). Sedaj rekombinante lahko pridobivamo v dveh različnih bioloških sistemih. V primeru prokariotskega sistema (večinoma *E. coli*) so rezultat alergeni, ki niso glikozilirani. Po eni strani je prokariotska produkcija relativno preprosta in cenovno ugodna, izogneš se tudi potencialno navzkrižno reaktivnim in/ali klinično nepomembnim ogljikohidratnim epitopom (CCDji). Po drugi strani pa izguba glikozilacije v določenih primerih lahko vpliva na zvižanje proteinov ter s tem na njihovo terciarno strukturo, ki je osnova za epitopsko funkcionalnost. Posledično imajo nekateri taki alergeni lahko nizko senzitivnost (2). Druga možnost je produkcija rekombinantnih alergenov v evkariotskih sistemih, predvsem v z bakulovirusom okuženih celičnih linijah žuželk, lahko pa tudi v kvasovkah. Ta produkcija je dražja in mnogo bolj kompleksna. Produkt je glikoziliran in ima enake epitopske značilnosti kot naravne determinante. Vendar vezava IgE na klinično nepomembne ogljikohidratne epitope, ki jih

vsebujejo tako naravni kot tudi glikozilirani rekombinantni alergeni, lahko povzroči lažno pozitivne rezultate, kar potencialno lahko zmanjšuje njihovo specifičnost. Da bi se izognili tej omejitvi, se je pred kratkim pojavila tudi tretja, najbolj napredna možnost. To je proizvodnja rekombinantnih alergenov brez N-glikozirajočega vezavnega mesta, ki se prav tako izvaja v celičnih linijah žuželk. V tem primeru ima rekombinant primerljive epitopske značilnosti kot naravne determinante, a je brez navzkrižno reaktivnih in/ali klinično nepomembnih ogljikohidratnih epitopov (4). Četrta povsem ločena možnost pa je produkcija rekombinantnih alergenov za terapevtsko uporabo, torej za imunoterapijo. Gre za to, da so ti rekombinantni alergeni modificirani (hipoalergeni npr. zaradi fuzije z nealergogenimi peptidi, fragmentacije, polimerizacije, različne terciarne strukture itd.) v smer nizke IgE aktivnosti in spodbujanja visokega IgG odziva (9).

Rutinski proizvajalci so pri produkciji rekombinantnih alergenov stopenjsko orientirani. To pomeni, če ima neglikoziliran rekombinantni alergen primerno terciarno in epitopsko strukturo, kot so primeri Bet v 1, Phl p 5 ali Ara h 2, se rekombinant proizvaja v prokariotskem sistemu, kot je *E. coli*. Če pa je ta struktura neprimerna, kot sta primera Ves v 5 ali Ves v 1, pa se proizvaja v kompleksnejših celičnih linijah žuželk, za ta dva alergena gre celo za obliko brez N-glikozirajočega vezavnega mesta (4). Včasih je problem, da proizvajalci ne deklarirajo, v kateremu biološkem sistemu se rekombinant proizvaja, kar je lahko ključno za interpretacijo senzitivnosti oziroma specifičnosti produkta.

RUTINSKI NAČINI IGE TESTIRANJA ZA REKOMBINANTNE ALERGENE

Specifični IgE za rekombinantne alergene se lahko ugotavljajo kvantitativno na nivoju ImmunoCAP ali Immulite sistemu, ali pa semi-kvantitativno na nivoju ISAC mikromreže. Proizvajalci trenutno ponujajo več kot 100 različnih rekombinantnih alergenov za rutinsko uporabo. Predvsem za določene pogostejše vrstno specifične alergene za hrano (npr. jajca, mleko, delno soja) se rekombinantni alergeni niso uveljavili in se uporablja nativne komponente, ki pa vsebujejo CCDje.

ISAC (ang. *Immuno Solid-phase Allergen Chip*) je napredna *in vitro* diagnostična metoda, ki temelji na tehnologiji proteinskih mikromrež. Omogoča simultano določanje prisotnosti specifičnih protiteles IgE proti 112-im rekombinantnim alergenom in nativnih komponent iz 51 različnih virov. Za ta test zadostuje že izredno majhna količina bolnikovega seruma ali plazme (30 μ l). Prednost ISAC metode je, da nam istočasno poda natančno informacijo o primarni in/ali pan-alergenski oziroma navzkrižni senzibilizaciji z raznolikimi viri alergenov. Večinoma se trenutno uporablja za določanje IgE profila pri bolnikih z idiopatsko anafilaksijo oziroma anafilaksijo po hrani, v primeru polisenzibiliziranih bolnikov z nekonsistentno anamnezo ali pa pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje s specifično imunoterapijo. V primeru zniževanja cene predvidevamo, da se bo ta tehnologije širila tudi v širšo rutinsko uporabo, saj se trenutno uporablja tretja generacije ISAC mikromreže, z zrelo tehnologijo in brez večjih metodoloških pomanjkljivosti. ISAC je semi-kvantitativna metoda, rezultati so izraženi v arbitrarnih enotah ISU (v območju od 0,3 do 100). Velika količina podatkov, pridobljenih s testiranjem z alergo čipom, je lahko kompleksna za analizo, zato so za lažjo interpretacijo rezultati porazdeljeni po skupinah, in sicer najprej vrstno specifični alergeni, nato pan-alergeni in na koncu na navzkrižno reaktivne komponente, vključno s CCD-ji. Samo interpretacijo rezultatov je močno olajšal izredno praktični in rutinsko usmerjeni EAACI vodič molekularne alergologije (8), pri katerem je sodeloval tudi avtor tega prispevka. Gre za najbolj

popoln vir o rekombinantnih alergenih, prosto dostopen pa je na web strani EAACI; https://www.eaaci.org/documents/Molecular_Allergology-web.pdf.

KONCEPT PAN-ALERGENOV

Osnova za postavitve tega pomembnega koncepta sta pan-alergena LTP in PR-10. LTP je povezana z reakcijami za različno sadje, oreške in zelenjavo, predvsem v Mediteranski regiji (prve publikacije so jo vezale na breskev), te reakcije pa se pojavljajo tudi v centralnem in v severnem delu Evrope. Pomembno je razumevanje, da je LTP senzibilizacija lahko povezana z anafilaktičnimi reakcijami (v določenih mediteranskih delih je najpogostejši prožilec anafilaksije) in da je LTP stabilen protein, odporen na visoko temperaturo, zato je alergena tudi kuhana hrana. Važni predstavniki LTP skupine so rPru p 3 iz breskev (paziti je treba na zamenjavo z rPru p 1, ki spada v PR-10 skupino), rAra h 9 iz arašidov, rCor a 8 iz lešnikov, pa tudi rTria a 14 iz bele moke.

V Severni in Centralni Evropi je pelod breze in sorodnih dreves poleg peloda trav najpogostejši vzrok za IgE senzibilizacijo, povezano z respiratornimi simptomi. Poglavitni alergen breze je rBet v 1, ki pa spada v skupino PR-10 pan-alergenov. PR-10 se nahaja v zelo različni hrani rastlinskega izvora (sadje, oreščki, zelenjava) in zaradi svoje navzkrižnosti povzroča lokalne simptome, kot je oralni alergijski sindrom. PR-10 proteini so termolabilni, torej s kuhanjem njihova alergogenost izveni. Poglavitni predstavniki PR-10 skupine so rMal d 1 iz jabolka, rPru p 1 iz breskev, rGly m 4 iz soje, rCor a 1 iz lešnikov, rDau c 1 iz korenja, rAct d 8 iz kivija, rAra h 8 iz arašidov in rApi g 1 iz zelene.

POMEN REKOMBINANTNIH ALERGENOV ZA UGOTAVLJANJE PROŽILCA ZA ANAFILAKTIČNO REAKCIJO

Rekombinantni alergeni so omogočili ključen preboj pri ugotavljanju prožilcev anafilaksije, povezanih z alergeni v hrani. Ker pri teh bolnikih ni učinkovitih terapevtskih možnosti, je pravilna identifikacija vzročnega alergena izjemno pomembna, saj le-ta omogoča izogibanje vzročnim alergenom. Tu gre predvsem za alergen, vezan na LTP ali shrambene proteine, kot je na primer rAra h 2 (10). Nedavno je bila prepoznana in potrjena tudi vloga IgE protiteles za ogljikohidratno alfa-1,3-galaktozo, ki so povezani z anafilaksijo, povzročeno z rdečim mesom in navzkrižno reaktivnostjo z ogljikohidrati, ki se sprostijo ob piku klopa (8). V primeru alergij za pike kožekrilcev pa zadnje študije jasno kažejo, da se kljub razširitvi rutinskega spektra na rApi 2, 3, 5 in 10 alergene njihova klinična uporabnost ni bistveno izboljšala (6, 7).

LITERATURA

1. Mittermann I, Zidarn M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W, Korosec P, Kosnik M, Valenta R. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1300-1307
2. Korosec P, Valenta R, Mittermann I, Čelesnik N, Eržen R, Zidarn M, Kosnik M. Low sensitivity of commercially available rApi m 1 for diagnosis of honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):671-3.
3. Korošec P, Valenta R, Mittermann I, Čelesnik N, Silar M, Zidarn M, Košnik M. High sensitivity of CAP-FEIA rVes v 5 and rVes v 1 for diagnosis of *Vespula* venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1406-8.
4. Šelb J, Kogovšek R, Šilar M, Košnik M, Korošec P. Improved recombinant Api m 1- and Ves v 5-based IgE testing to dissect bee and yellow jacket allergy and their correlation with the severity of the sting reaction. *Clin Exp Allergy*. 2016 Apr;46(4):621-30.
5. Šelb J, Bidovec Stojković U, Bajrović N, Kopač P, Eržen R, Zidarn M, Košnik M, Korošec P. Limited ability of recombinant Hymenoptera venom allergens to resolve IgE double sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 May 23; Epub ahead of print
6. Gattinger P, Lupinek C, Kalogiros L, Silar M, Zidarn M, Korosec P, Koessler C, Novak N, Valenta R, Mittermann I. The culprit insect but not severity of allergic reactions to bee and wasp venom can be determined by molecular diagnosis. *PLoS One*. 2018 Jun 25;13(6):e0199250.
7. Vachová M, Panzner P, Kopac P, Stojkovič UB, Korošec P. Routine clinical utility of honeybee venom allergen components. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Aug 31. Epub ahead of print
8. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Eigenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May;27 Suppl 23:1-250.
9. Niederberger V, Neubauer A, Gevaert P, Zidarn M, Worm M, Aberer W, Malling HJ, Pfaar O, Klimek L, Pfützner W, Ring J, Darsow U, Novak N, Gerth van Wijk R, Eckl-Dorna J, Focke-Tejkl M, Weber M, Müller HH, Klinger J, Stolz F, Breit N, Henning R, Valenta R. Safety and efficacy of immunotherapy with the recombinant B-cell epitope-based grass pollen vaccine BM32. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;142(2):497-509.
10. Homšak M, Silar M, Berce V, Tomazin M, Skerbinjek-Kavalar M, Čelesnik N, Košnik M, Korošec P. The relevance of basophil allergen sensitivity testing to distinguish between severe and mild peanut-allergic children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(4):310-7.

SMERNICE ZA PREDPIS AVTOINJEKTORJA ADRENALINA

Prof. dr. Mitja. Košnik. dr. med., spec. interne medicine in pnevmologije

Medicinska Fakulteta Univerze v Ljubljani

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Adrenalin je temeljno zdravilo pri anafilaksiji. Bolniki, ki so ogrožen za anafilaksijo, imajo adrenalin v obliki samoinjektorja pri sebi, da si ga lahko aplicirajo v mišico še pred prihodom zdravnika. Glede na svetovne smernice za obravnavo anafilaksije se samoinjektor adrenalina predpiše bolnikom, ki so preboleli anafilaksijo in je utemeljen sum, da se bo epizoda anafilaksije še kdaj pojavila ter bolnikom s sistemsko mastocitozo, tudi če še niso imeli anafilaksije. Nekateri bolniki z absolutno indikacijo za samoinjektor adrenalina naj bi pri sebi imeli dva samoinjektorja. Splošno pravilo je, da bolniki med imunoterapijo s strupi žuželk in po končani imunoterapiji ne potrebujejo samoinjektorja adrenalina. Izjema so bolniki z mastocitozo in bolniki z velikim tveganjem za neučinkovito imunoterapijo ali relaps.

Ključne besede: anafilaksija, samoinjektor adrenalina, alergija za strup žuželk, imunoterapija

UVOD

Adrenalin je temeljno zdravilo pri anafilaksiji. Aplicirati ga je treba čimprej, najbolje že ob prvih znakih anafilaksije (1-3). Čim prej se ga aplicira, tem učinkoviteje deluje (4,5). Pri večini bolnikov zaustavi anafilaksijo. Bolniki, ki so ogrožen za anafilaksijo, imajo adrenalin v obliki samoinjektorja pri sebi, da si ga lahko aplicirajo v mišico še pred prihodom zdravnika. Bolnik uporabi samoinjektor takoj ob pojavu anafilaksije, kadar čuti simptome prizadetosti dihal (hripavost, oteženo dihanje) ali kardiovaskularnega sistema (občutek omotičnosti, kadar ga noge ne držijo). Če je imel bolnik zelo hudo anafilaksijo, si adrenalin aplicira že ob pojavu simptomov, s katerimi se je začela predhodna anafilaksija (npr. bolečine v trebuhu po izpostavljenosti alergenom). Nižji prag za uporabo samoinjektorja adrenalina je tudi okoliščina, ko bolnik ve, da zdravniška pomoč ni dostopna (na primer v hribih, v čolnu, na potovanju po državah s slabo zdravstveno oskrbo) in pri bolnikih, ki imajo astmo.

KOMU PREDPISATI SAMOINJEKTOR ADRENALINA

Glede na svetovne smernice za obravnavo anafilaksije se samoinjektor adrenalina predpiše bolnikom, ki so preboleli anafilaksijo in je utemeljen sum, da se bo epizoda anafilaksije še kdaj pojavila (1-3). Zanesljivo samoinjektor adrenalina potrebujejo sledeči bolniki:

- anafilaksija, sprožena z alergeni, ki se jim je težko izogniti (nekatera hrana, lateks ali inhalacijski alergeni),
- anafilaksija po piku kožekrilcev, če bolnik ni zdravljen s specifično imunoterapijo,
- idiopatska anafilaksija,
- anafilaksija sprožena z naporom ali hladom,
- prehranska alergija pri bolniku z nestabilno ali srednjo do hudo astmo (torej z zaužito hrano sproženo poslabšanje astme),
- sistemska mastocitoza (tudi če ni anamneze anafilaksije).

Poleg teh absolutnih indikacij je smiselno samoinjektor adrenalina predpisati tudi v sledečih situacijah:

- povečana bazalna koncentracija triptaze (brez mastocitoze) pri bolniku s predhodno sistemsko alergijsko reakcijo po piku žuželke (6,7),
- sistemska alergijska reakcija (SAR)* po zelo majhni količini hrane,
- oddaljenost od zdravniške pomoči in prejšnja zmerna sistemska alergijska reakcija na hrano, strup, lateks ali inhalacijske alergene,
- pogoste SAR, na primer čebelarji, kmetovalci... Pri teh je tudi velika verjetnost pika več žuželk hkrati, kar poveča verjetnost, da se razvije klinična slika anafilaksije.

*SAR pomeni sistemsko reakcijo, ki še ne izpolnjuje kriterijev anafilaksije, na primer alergijska urtikarija, angioedem, krči v trebuhu.

Samoinjektorja adrenalina ne predpišemo bolnikom, ki so imeli anafilaksijo zaradi alergena, ki se mu je zelo lahko izogniti, na primer intraoperativna anafilaksija, anafilaksija po zdravlilu, anafilaksija po živilu, ki se mu je lahko izogniti.

Nekateri bolniki z absolutno indikacijo za samoinjektor adrenalina naj bi pri sebi imeli dva samoinjektorja (1,2). V avtoinjektorju je namreč relativno majhen odmerek adrenalina (0,3 mg):

- mastocitoza /povišana bazalna triptaza,
- bolnik, ki je pri izvorni reakciji rabil več kot en odmerek adrenalina,
- anamneza skoraj smrtne anafilaksije (če bolnik ni zdravljen z imunoterapijo),
- otežen dostop do medicinske pomoči (geografska ali jezikovna bariera),
- bolnik z izrazito povečano telesno maso.

PREDPIS SAMOINJEKTORJA ADRENALINA BOLNIKOM, KI PREJEMAJO IMUNOTERAPIJO S STRUPOM ŽUŽELK (VIT, ANGL. VENOM IMMUNOTHERAPY)

Splošno pravilo je, da bolniki med VIT ne potrebujejo samoinjektorja adrenalina (8). Izjema so bolniki z velikim tveganjem za neuspešno VIT. Taki primeri so

- alergen ni čvrsto identificiran,
- anafilaksija po injekciji ali po pikju v času VIT
- povišana bazalna triptaza/mastocitoza.

Tudi po končani VIT se samoinjektorja adrenalina po navadi ne predpiše. VIT pri >80% zdravljenih zagotavlja trajno zaščito, pri večini relapsov pa so reakcije blage (9). Po drugi strani predpis samoinjektorja adrenalina po VIT negativno vpliva na kakovost življenja. Navodilo, da morajo nositi avtoinjektor adrenalina, veliko bolnikov dojame kot breme oziroma razumejo kot sporočilo, da VIT verjetno ne bo učinkovita.

- Samoinjektor po koncu VIT lahko ponudimo bolnikom
 - pri katerih je večje tveganje za relaps (zelo težka reakcija pred VIT, SAR med vzdrževalno fazo po injekciji ali po pikju v času VIT),
 - s težko reakcijo pred VIT. Ta sicer ni čvrst napovedni dejavnik za relaps, je pa večja verjetnost težke reakcije v primeru relapsa. Zanesljivo prepisemo samoinjektor adrenalina bolnikom s težko reakcijo pred VIT in povišano bazalno triptazo, tudi če nimajo mastocitoze.
- Absolutno pa samoinjektor adrenalina predpišemo bolnikom z mastocitozo.

Bolnikom z velikimi lokalnimi reakcijami po pikih žuželk se ne predpisuje samoinjektorjev adrenalina. Pri teh bolnikih je verjetnost anafilaksije enako velika kot to velja za splošno populacijo (10).

ŠE NEKAJ OPOMNIKOV GLEDE SAMOINJEKTORJEV ADRENALINA

Poleg recepta za samoinjektor adrenalina mora zdravnik bolnika tudi naučiti tehnike uporabe avtoinjektorja. Primerno je, da indikacije in način uporabe avtoinjektorja poznajo tudi bolnikovi svojci in osebe, ki so ob bolniku v situacijah, kadar je večja verjetnost anafilaksije (vzgojitelji v vrtcih, učitelji...).

Adrenalin si bolnik aplicira v zgornjo lateralno stran stegna. Pred, med in po aplikaciji adrenalina s samoinjektorjem je potrebno, da bolnik leži ali je vsaj v posledočem položaju. Bolnik mora kljub uporabi adrenalina poiskati zdravniško pomoč, če je to le mogoče. Bolnika, ki je uporabil samoinjektor adrenalina, moramo sprejeti na opazovanje, tudi če se zdi, da nima več simptomov anafilaksije.

Če je ob anafilaksiji na voljo adrenalin le v samoinjektorju s pretečenim rokom, naj se ga vseeno uporabi.

Pozorni moramo biti, da bolnik zamenja samoinjektor, ko mu poteče rok uporabe, kar je približno enkrat letno. Recept za zamenjavo samoinjektorja napiše osebni zdravnik.

LITERATURA

1. Košnik M, Zidam M, Glavnik V in sod. Dogovor o obravnavi anafilaksije. Golnik 2015. 32 str. <http://www.szum.si/media/uploads/files/ANAFILAKSIJA%20BROSURA.pdf>.
2. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
3. Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
4. Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:367-75.
5. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**:1144-50.
6. Onnes MC, Tanno LK, Elberink JN. Mast Cell Clonal Disorders: Classification, Diagnosis and Management. *Curr Treat Options Allergy* 2016;3:453-464.
7. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, van Hagen PM, Kluijn-Nelemans HC, Oude Elberink HNG, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:304-309.
8. Bilò MB, Cichočka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude-Elberink JN, Lange J, Kosnik M, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings-an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy*. 2016;71:931-43.
9. Hafner T, DuBuske L, Kosnik M. Long-term efficacy of venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Feb;100(2):162-5.
10. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1635-43.

VLOGA KRIOBIOPSIJE V DIAGNOSTIKI DIFUZNIH INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNI

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Za dokončno potrditev diagnoze fibrozirajočih intersticijskih pljučnih bolezni potrebujemo histološko diagnozo, če spremembe na visoko ločljivostnem CT ne govorijo za definitivno fibrozo tipa UIP (angleško: usual interstitial pneumonia). Za to največkrat potrebujemo kriobiopsijo, včasih tudi kirurško pljučno biopsijo, ker so s transbronhialno biopsijo med bronhoskopijo odvzeti vzorci pljuč, največkrat premajhni.

Postavitev diagnoze je mogoča le s timskim pristopom (multidisciplinarno) – nujno je sodelovanje klinika pulmologa, patologa, radiologa. Vsi morajo imeti primerno teoretično znanje in dovolj kliničnih izkušenj na področju intersticijskih pljučnih bolezni.

Kriobiopsija je nova biopsijska metoda, ki ima pomemben vpliv na multidisciplinarno postavitev diagnoze, predvsem pri fibrozirajočih intersticijskih pljučnih boleznih. Naše izkušnje to potrjujejo, ob upoštevanju dejstva, da se za kriobiopsije odločamo vedno po predhodni obravnavi bolnikov na intersticijskem konziliju.

Ključne besede: bronhoskopska kriobiopsija, diagnostika, intersticijske pljučne bolezni

UVOD

Postavitev diagnoze intersticijske pljučne bolezni vedno predstavlja diagnostični in terapevtski izziv. Tudi ob upoštevanju priporočil za multidisciplinarno obravnavo je razločevanje med posameznimi boleznimi, še posebej, če nimamo na voljo histologije pljuč, težko, včasih tudi nemogoče. Odkar imamo možnost bronhoskopske kriobiopsije, ki kot nova, manj invazivna metoda, pomembno vpliva na zanesljivost multidisciplinarno na intersticijskem konziliju postavljene diagnoze (1), je tudi postavitev diagnoze idiopatske pljučne fibroze, kot najpogostejše in prognostično najneugodnejše med idiopatskimi intersticijskimi pljučnicami, bolj zanesljiva. Omogoča namreč večje in manj poškodovane vzorce, ki so podlaga za zanesljivejšo histološko diagnozo.

Napotitev bolnika na kriobiopsijo mora temeljiti na predhodni multidisciplinarni obravnavi, ki je potrebna tudi po pridobitvi histološkega izvida. Ponovna obravnavo bolnika namreč omogoča spremembo do takrat postavljene diagnoze. Po dostopnih študijah (1) je vpliv izvidov kriobiopsij na spremembo diagnoze po ponovni obravnavi v multidisciplinarnem timu primerljiv z vplivom izvidov kirurških pljučnih biopsij.

NAŠE IZKUŠNJE

Ob pregledu naših bolnikov, ki so imeli opravljeno bronhoskopsko kriobiopsijo ugotavljam, da je pri veliki večini bolnikov indikacija za kriobiopsijo postavil intersticijski konzilij (bodisi na Gorniku ali telekonferenčni konzilij z UKC Maribor ali Bolnišnico Topolšica), po multidisciplinarni obravnavi vsakega posameznega bolnika z intersticijsko pljučno patologijo. Velika večina od njih je imela glede na HRCT za fibrozirajoče intersticijske bolezni suspektne spremembe, ki pa z do takrat poznanimi kliničnimi, funkcionalnimi, radiološkimi in patološkimi najdbami niso bile razjasnjene. Pri veliki večini bolnikov je bila pred kriobiopsijo opravljena klasična bronhoskopska pljučna biopsija, ki je, tudi pri 20% - 30% bolnikov s fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi, lahko diagnostična, če je v korelaciji s kliničnimi in radiološkimi izvidi (2).

Najpogostejša dilema, ki jo z indikacijo kriobiopsije želimo razrešiti je ločevanje med idiopatsko pljučno fibrozo in spremembami pri kronično potekajočem preobčutljivostnem pnevmonitisu. Ta dilema ima konkretne terapevtske posledice in za bolnika tudi pomembno prognostično vrednost. Še posebej za vse tiste bolnike, ki so, glede na svoja leta, spremljajoče bolezni in psihofizično stanje, kandidati za presaditev pljuč.

Za kriobiopsijo se odločimo tudi v primerih, ko ocenimo, da bi bila za bolnika kirurška pljučna biopsija preveliko tveganje - vedno, kadar je po multidisciplinarni obravnavi na konziliju možnost diagnoze idiopatske pljučne fibroze na prvem mestu. Upoštevamo namreč možno nevarnost z operativnim posegom sprožene akutne eksacerbacije idiopatske pljučne fibroze.

Po prejemu histološkega izvida kriobiopsije vse bolnike ponovno obravnavamo na intersticijskih konzilijih, kjer se v luči pridobljenih histoloških izvidov ponovno odločamo o diagnozi (le-ta je vedno lahko postavljena samo kot seštevek kliničnih, funkcionalnih, radioloških in patoloških ugotovitev) in zdravljenju (3). Prav terapevtske posledice so eno od najpomembnejših vodil za vztrajanje pri invazivni diagnostiki na področju fibrozirajočih intersticijskih pljučnih boleznih, tako v smislu medikamentoznega in simptomatskega zdravljenja, še posebej pa odločanja glede presaditve pljuč.

ZAKLJUČEK

Kriobiopsija je dosegljiva in v izkušenih rokah varna invazivna diagnostična metoda, ki ob upoštevanju kliničnih in radioloških podatkov pri bolnikih s fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi, vendar brez tipičnega radiološkega vzorca UIP (običajne intersticijske pljučnice), pomembno prispeva k postavitvi diagnoze (4). Po do sedaj znanih ugotovitvah predstavlja potencialno alternativo kirurški pljučni biopsiji. Ob tem ne gre pozabiti, da se za histološko potrditev odločamo takrat, kadar klinična in radiološka slika nista diagnostični. V zadnjih ATS/ERS smernicah za diagnostiko idiopatske pljučne fibroze (5) je stališče do kriobiopsije kot diagnostične metode nevtravno.

LITERATURA:

1. Tomassetti, Wells, Costabel, et al.: Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: *Am J Respir Crit Care Med* 2016; Vol 193, Iss 7, pp 745–752.
2. Jamie S. Sheth, John A. Belperio, Michael C. Fishbein, et al: Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease: *CHEST* 2017; 151(2):389-399.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733–748.
4. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, et al. (2014) Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Diagnosis of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *PLoS ONE* 9(2): e86716. doi:10.1371/journal.pone.0086716
5. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198

VLOGA KRIOBIOPSIJE V DIAGNOSTIKI DIFUZNIH INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNI – IZVEDBENI VIDIK

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Transbronhialna kriobiopsija pljuč se je v zadnjem času uveljavila kot varna alternativa za kirurško biopsijo pljuč v diagnostiki difuznih bolezni pljučnega parenhima. V prispevku bomo obravnavali indikacije za transbronhialno kriobiopsijo pljuč, diagnostično vrednost, kontraindikacije in varno izvedbo preiskave.

Ključne besede: bronhoskopija, intersticijske bolezni, varnost

UVOD

Difuzne bolezni pljučnega parenhima (DBPP) predstavljajo zahteven diagnostičen izziv. Uveljavljen pristop k obravnavi danes obvezno vključuje multidisciplinarni konzilij (pnevmolog, radiolog, patolog), kvaliteta in velikost histološkega vzorca pljučnega parenhima pa je ključni element pri postavitvi diagnoze, kadar CT visoke razločnosti (HRCT), klinična slika in laboratorijski podatki niso zadostni. Bronhoskopska transbronhialna pljučna biopsija (TPB) s pomočjo biopsijskih kleščic je sicer uporabna pri boleznih, ki so bronhocentrično ali perilimfatično razporejene, manj pa v primerih, kjer je histološka slika heterogena ali kjer se glavnina patološkega dogajanja nahaja na periferiji sekundarnega pljučnega lobula, kot je primer pri običajni intersticijski pljučnici. V primerih slednjih bolezni je bila kot zlati standard uveljavljena kirurška pljučna biopsija (KPB), vendar pa smo jo tako pri nas, kot v svetu redkeje uporabljali zaradi nesprejemljivega razmerja med tveganjem in koristjo pri večini bolnikov. Zapleti in tudi smrtnost so pri KPB pomembni, še posebej v luči polimorbidnih in starejših bolnikov, ter pri bolnikih s pomembno funkcionalno okvaro pljuč. Kot pomembna izboljšava v diagnostiki DBPP se v zadnjih petih letih vse bolj uveljavlja bronhoskopska transbronhialna kriobiopsija pljuč (TKB), kjer vzorec pljuč pridobimo z bronhoskopsko ekstrakcijo vzorca, primrzjenega na kriosondo. Takšni vzorci so večji, bolj ohranjeni, kar pa je najpomembnejše – imajo večjo diagnostično vrednost, kot vzorci, pridobljeni s TPB in manj zaletov, kot KPB. V medicinski literaturi o TKB pa obstaja velika raznolikost pri izvajanju metode in tudi pri številu zapletov. V nadaljevanju bomo opisali metodo v luči dobre prakse, ki optimizira diagnostično vrednost in zmanjša število zapletov, kot je bilo povzeto v stališču strokovnjakov v nedavni objavi revije *Respiration*.

OSNOVNI OPIS TEHNIKE TRANSBRONHIALNE BRONHOSKOPSE KRIOBIOPSIJE PLJUČ

Cilj TKB je pridobitev reprezentativnega histološkega vzorca pljučnega parenhima s pomočjo upogljivega bronhoskopa in kriosonde. Kriosondo uvedemo prek delovnega kanala upogljivega bronhoskopa na periferijo pljuč in jo aktiviramo. Konica kriosonde se v nekaj sekundah shladi na temperaturo nekaj deset stopinj Celzija pod ničlo in zmrzne tudi okoliški del pljučnega parenhima. S kontroliranim potegom nato ekstrahiramo inštrument in primerzjen del parenhima, ki ga zunaj bolnika stalimo in obravnavamo po standardnem postopku za histološke biopsijske vzorce. Najpomembnejša zapleta sta krvavitev in pnevmotoraks.

INDIKACIJE ZA TKB

V splošnem lahko rečemo, da so indikacije za TKB iste, kot indikacije za KPB, torej, gre za bolnike, ki po opravljeni klinični, laboratorijski in radiološki obravnavi nimajo jasne diagnoze difuzne intersticijske prizadetosti pljuč. V to obravnavo običajno prištevamo tudi bronhoskopijo z bronhoalveolarnim izpirkom (BAI) in TPB. Vprašanje pa je, če je klasična bronhoskopija potrebna pred bronhoskopijo s TKB, če na osnovi HRCT-ja in drugih kazalcev razvidno, da so možnosti za pridobitev reprezentativnega histološkega vzorca nizke. Indikacije za TKB so v primerjavi s KPB širše, ko gre za skupino bolnikov s pomembnimi pridruženimi boleznimi in tveganji. Sem prištevamo tudi bolnike z akutno in subakutno DBPP, ki ne napreduje naglo in kjer je verjetnost za akutni zagon intersticijske pljučne fibroze nizka.

DIAGNOSTIČNA VREDNOST VZORCEV

Diagnostična vrednost TKB pri običajni intersticijski pljučnici dosega 75 – 80%, kar je sicer manj, kot pri KPB (>95%), vendar znatno več, kot pri klasični bronhoskopski biopsiji (<50%). Upoštevati je treba, da KPB praviloma ne opravimo pri bolnikih z večjim tveganjem za zaplete. Približno 20% TKB ni uspešnih zaradi neustreznosti vzorca (dihalna pot), biopsije na napačnem mestu (normalni pljučni parenhim) ali zaradi biopsijskega vzorca, ki ima minimalne ali nespecifične patološke spremembe. Verjetnost za diagnozo je večja, če vzorci na prerezu merijo vsaj 40 mm² (dva vzorca s prememrom 5 mm). Prav tako se verjetnost za diagnozo poveča, če jemljemo vzorce iz več segmentov in ne zgolj iz enega mesta. Običajno število odvzetih vzorcev je bilo v objavljenih študijah med 3 in 5. Pomembno je tudi ravnanje z odvzetim vzorcem, saj grobo odstranjevanje tkiva iz kriosonde poveča verjetnost za poškodbe vzorca in slabšo reprezentativnost.

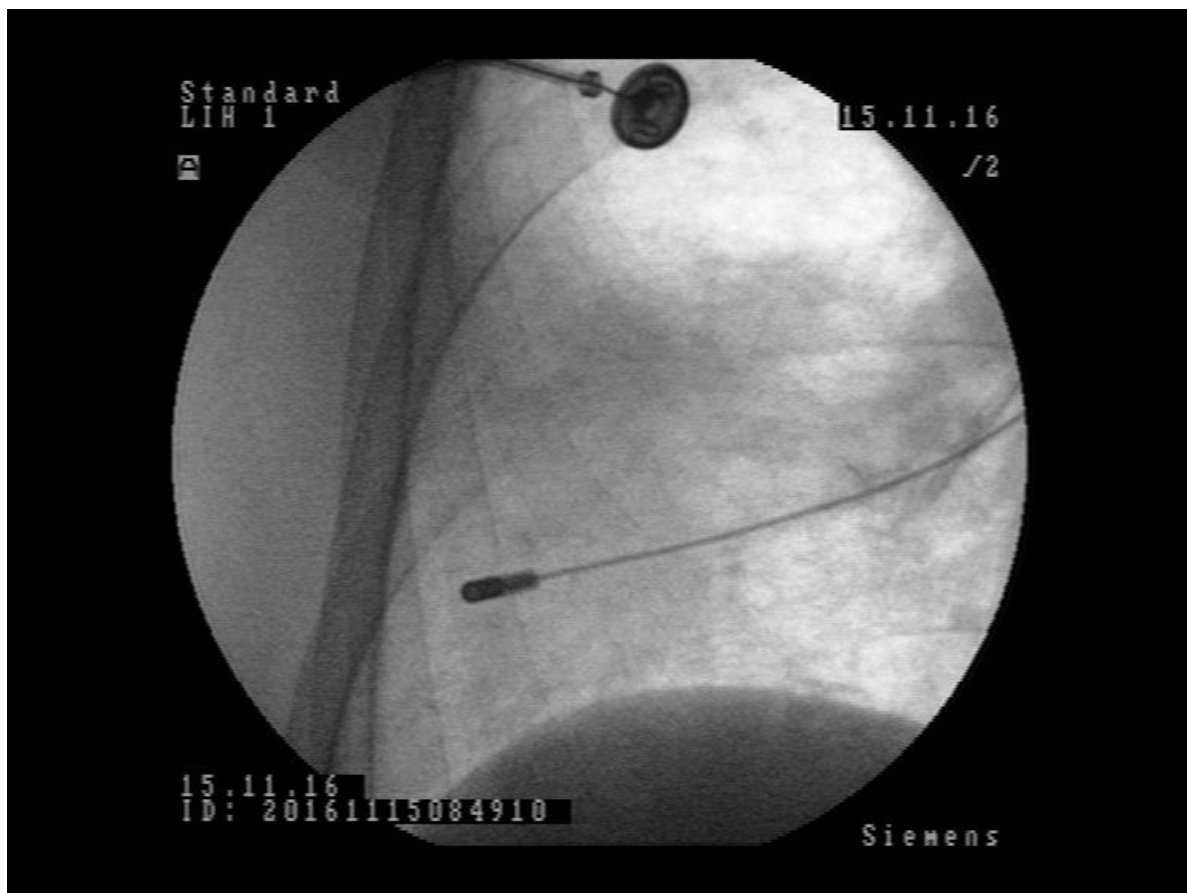
KONTRAINDIKACIJE IN VARNOST

Glavna zapleta preiskave sta pnevmotoraks in krvavitev. Povprečen delež pnevmotoraksov je bil v objavljenih študijah okrog 10% (od 0 do 30%), povezan pa je z odvzemom vzorca preblizu plevre, satasto fibrozo na HRCT-ju in histološkim vzorcem običajne intersticijske pljučnice. Oddaljenost od plevre lahko dobro kontroliramo, če preiskavo opravljamo pod kontrolo

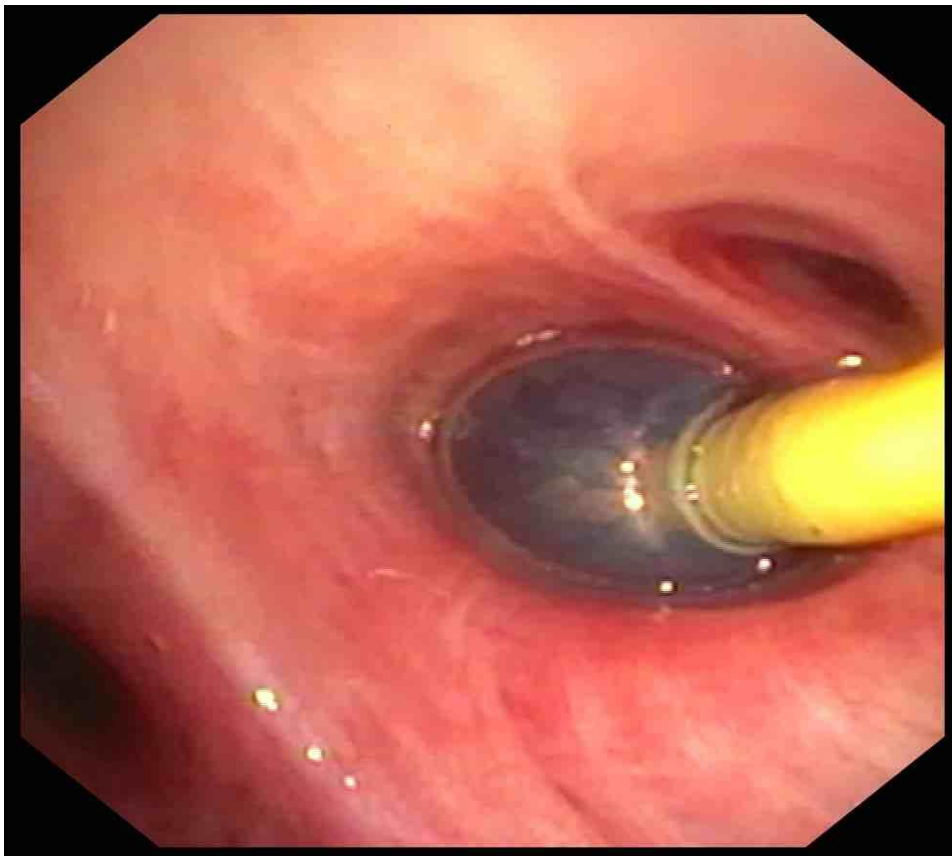
fluoroskopa (Slika 1). Optimalna oddaljenost od plevre je 1 cm: bližje narašča tveganje za pnevmotoraks, če pa je razdalja večja, pa raste tveganje za večjo krvavitev in za nereprezentativnost vzorca.

Zmerna krvavitev se pojavlja v deležu okrog 17% vseh preiskav. Pomankljivost bronhoskopske kriobiopsije je, da vzorec izvlečemo skupaj z bronhoskopom in za okrog 30s izgubimo nadzor nad dogajanjem v dihalih. V ta namen že pred biopsijo v pripadajoči bronh namestimo zaporni balonček, ki ga napihnemo takoj po ekstrakciji in zadržuje morebitno krvavitev do povratka z bronhoskopom, ko lahko ocenimo, če je prišlo do zapleta (Slika 2). Tako tudi v primeru hude krvavitve kri ne preplavi dihal in je omejena zgolj na segment, kjer smo opravili biopsijo. Priporočamo, da se zaradi nadzora nad dihalno potjo kriobiopsija ne opravi na neintubiranih bolnikih. Če gre za endotrahealni tubus, je obvezna uporaba zapornega balončka, če pa preiskavo opravljamo s pomočjo rigidne intubacije, uporaba sicer ni obvezna, se pa močno priporoča.

Pri bolnikih je v postopku priprave na TKB treba prekiniti z antikoagulantno in antitrombotično terapijo. Tveganje za krvavitev predstavlja tudi jemanje aspirina. Koncentracija trombocitov pod $50 \times 10^6/l$ je kontraindikacija za TKB. Relativne kontraindikacije so še pljučna hipertenzija in slaba pljučna funkcija ($FVC < 50\%$ in $Dlco < 35\%$).



Slika 1. Fluoroskopska kontrola odvzema kriobiopsije pljuč, kjer je sonda 1 cm oddaljena od plevre



Slika 2. Prikaz profilaktične uporabe zapornega balona v bronhih, kar zameji potencialno hujšo krvavitev.

KAKO IN KJE OPRAVLJAMO TKB

TKB opravljamo v bolnišničnem okolju, kjer lahko obvladamo morebitne najtežje zaplete. Preiskovalec mora poleg bronhoskopske tehnike in intubacije obvladati tudi razrešitev tenzijskega pnevmotoraksa na mestu in masivno krvavitev v dihalih. V primeru zapleta je bolnika potrebno premestiti na intenzivni oddelek.

Preiskava se opravi na intubiranih bolnikih v globoki sedaciji ali v splošni anesteziji. Omenili smo že profilaktično uporabo endobronhialnega zapornega balončka. 3 - 5 vzorcev vzamemo iz različnih pljučnih segmentov pod kontrolo fluoroskopa.

Ker je preiskava relativno nova je potrebno voditi prospektivni register za vse vključene bolnike in sproti analizirati zaplete. Danes že obstajajo centri z zadostnim nivojem znanja in izkušenj, ki pomagajo pri učenju, tako da samoučenje tehnike ni več dopusten način uvajanja metode.

ZAKLJUČEK

TKB je novost v diagnostiki DBPP. Dobre diagnostične lastnosti in varnostni profil jo uvrščajo praktično ob bok KPB, če jo izvajamo na pravilen in varen način. Omogoča nam, da postavimo diagnozo tudi pri tistih bolnikih, ki niso kandidati za KPB. To je še posebej pomembno v času, ko so že na voljo prva specifična zdravila za nekatere bolezni pljučnega intersticija, prihajajo pa tudi nova.

LITERATURA

1. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration*. 2018;95:188-200.
2. Gershman E, Fruchter O, Benjamin F, Nader AR, Rosengarten D, et al. Safety of cryo-transbronchial biopsy in diffuse lung diseases: analysis of three hundred cases. *Respiration* 2015; 90: 40–46.
3. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016; 91: 215–227.
4. Iftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, Berkowitz D, Musani AI: Transbronchial lung cryobiopsy and video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1197–1211.
5. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Dubini A, Cavazza A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments - diagnostic yield and complications. *Respiration* 2017; 93: 285–292.

PRIMERJAVA HISTOLOŠKIH VZORCEV KRIOBIOPSIJ IN VATS BIOPSIJ PRIDIFUZNIH INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNIH

Gregor Vlačić, dr.med, spec. patologije

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Transbronhialna kriobiopsija postaja vse bolj uporabljen način, kako pridobiti vzorec pljučnega tkiva za oceno difuznih intersticijskih pljučnih bolezni. V primerjavi s klasično tranbronhialno biopsijo s kleščicami je pri kriobiopsiji manj artefaktov, količina tkiva pa je bistveno večja, kar omogoča zanesljivejšo interpretacijo sprememb in postavitve diagnoza v približno 90%. VATS kirurška biopsija je bolj invazivna metoda in ni primerna za vse bolnike, zato je tranbronhialna kriobiopsija za take bolnike veliko bolj primerna.

Ključne besede: kriobiopsija, VATS, intersticij

V diagnostiki difuznih intersticijskih pljučnih bolezni se poleg VATS oz kirurške biopsije v zadnjih letih uveljavlja nova, manj invazivna metoda, tako imenovana transbronhialna kriobiopsija. Ta je v osnovi bronhoskopska metoda pridobivanja tkiva s to razliko, da se tkivo odvzame z zmrzovanjem pljučnega parenhima preko sonde in ne z odščipom. To omogoča, da je količina pridobljenega tkiva večja in z manjšim številom morebitnih artefaktov, kar prispeva k zanesljivejši interpretaciji morfoloških sprememb.

V naši ustanovi smo opravili že več kot 60 kriobiopsij. Pacienti so bili povprečno stari 67 let. Pri več kot polovici je bila pred kriobiopsijo opravljena klasična transbronhialna biopsija, ki se je izkazala za nediyagnostično. Za razliko od klasične metode, pri kateri je po literaturi pričakovana stopnja diyagnostičnosti pri difuznih intersticijskih pljučnih bolezni okoli 40%, pri kriobiopsiji je le-ta nad 80%. V naši ustanovi je uspešnost trenutno okoli 90%.

Kriobiopsija je odlična alternativa VATS kirurški biopsiji, saj je pri določenih pacientih kirurški poseg lahko razlog akutne eksacerbacije osnovnega obolenja ali je njihovo splošno stanje preslabo za takšno invazivno preiskavo. Prednost VATS kirurške biopsije je nekoliko višja diyagnostična vrednost pri UIP vzorcu histopatoloških sprememb in pri oceni sprememb na plevri, ki je praviloma ne vidimo v kriobiopsiji, kjer se vzorec odvzame 1 do 2 cm stran od visceralne plevre. Površina je prav tako večja pri kirurški biopsiji, vendar kriobiopsija zajame tudi nekoliko bolj centralne predele pljučnega parenhima. Dodatna prednost je, da imamo več vzorčenih segmentov iz enega režnja.

V naši seriji kriobiopsij je najpogostejša histološka diyagnoza UIP, nato sledijo NSIP in kronični preobčutljivostni pnevmonitis.

PRIMERJAVA HISTOLOŠKIH VZORCEV KRIOBIOPSIJ IN VATS BIOPSIJ

Transbronhialna kriobiopsija je zagotovo primernejša diagnostična preiskava pri sumu na difuzne intersticijske pljučne bolezni od klasične transbronhialne biopsije s kleščicami ter je odlična alternativa VATS kirurški biopsiji.

RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA CPFE

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

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Kombinacija pljučne fibroze in emfizema je pogosta pri kadilcih. Diagnoza temelji na radioloških spremembah. Radiološko razločevanje med UIP in drugimi oblikami fibroze je pomembna zaradi različne prognoze bolezni.

Ključne besede: emfizem, pljučna fibroza, CPFE

CPFE je relativno nova entiteta, ki ima kljub številnim študijam v zadnjem času še vedno nekaj neodgovorjenih vprašanj glede patogeneze, epidemiologije, naravnega poteka in prognoze, ne povsem jasni so tudi diagnostični kriteriji (1).

Že več desetletij je znano, da je emfizem pogosto prisoten pri pacientih s pljučno fibrozo in da se to funkcionalno odraža z ohranjenimi ali manj znižanimi pljučnimi volumni in močnejše znižano difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid (DLco) kot pri pacientih, ki imajo samo pljučno fibrozo. V letu 2005 je V. Cottin (2) kombinacijo emfizema in fibroze opredelil kot poseben sindrom (CPFE), ki se najpogosteje pojavlja pri starejših kadilcih in se kaže s hudo dispnejo, posebej med naporom, značilno funkcionalno motnjo z ohranjenimi pljučnimi volumni in močno znižano difuzijsko kapaciteto, na CT-ju vidnim emfizemom in fibrozo ter pogostejšim pojavom pljučne hipertenzije, kot pri pacientih samo z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF) ali samo z emfizemom ter slabšim preživetjem od pacientov z IPF. Skoraj polovica pacientov s CPFE v njegovi študiji je imela izmerjeno pljučno hipertenzijo z UZ-kom ali z desnostransko kateterizacijo srca, kar je nakazovalo možen sinergistični učinek emfizema in fibroze na razvoj pljučne hipertenzije. Nedavni študiji J. Jaboba in sod. (3, 4), ki sta kvantificirali stopnjo emfizema in fibroze v pljučih na podlagi vizualne ocene CT posnetkov in s posebnim računalniškim programom CALIPER sta pokazali, da se učinek emfizema in fibroze le sešteje in da glede na skupni obseg bolezni pljučna hipertenzija pri CPFE ni pogostejša kot pri pacientih z IPF brez emfizema. Podobno se je ovrгло predvidevanja, da emfizem vpliva na hitrost poteka bolezni IPF, pač pa je prognoza odvisna od skupnega obsega bolezni, ki jo najbolj odraža difuzijska kapaciteta (DLco). Diagnostični kriteriji za CPFE so bili postavljeni še pred ATS/ERS prenovljeno klasifikacijo UIP/IPF (l. 2013), kar je verjetno razlog za nasprotujoče podatke različnih študij o preživetju pacientov s CPFE. Prej omenjena študija je odkrila tudi funkcionalni vpliv razporeditve emfizema in fibroze v pljučih; kadar sta vidna na istih mestih je to povezano z ohranjenimi pljučnimi volumni (FVC), sicer pa emfizem vpliva le na upad difuzije.

RADIOLOŠKA SLIKA CPFE

Diagnoza CPFE temelji na HRCT sliki, ki pokaže kombinacijo emfizema (najpogostejši je paraseptalni in bulozni emfizem zgoraj) in fibrozo (satasta pljuča, mrežaste spremembe, traksijske bronhiektazije) spodaj, ki običajno ustreza sliki UIP (1,5). Zaradi različnih oblik emfizema in spremenjene slike pljučne fibroze ob emfizemu je radiološka slika lahko zelo pestra. Opisanih je več fenotipov: ločena emfizem zgoraj in fibroza spodaj, ki se ne prekrivata, postopen prehod emfizema v fibrozo spodaj in pretežno paraseptalni emfizem z večjimi debelorobimi subpleuralnimi bulami. Znano je, da je kajenje povezano tudi z drugimi oblikami pljučne fibroze kot je NSIP, ki jo ob emfizemu težje razločimo od UIP ter bolj benignimi oblikami fibroze kot sta SRIF ali AEF, ki lahko imitirata radiološko sliko UIP (6). Poleg tega so lahko prisotne še druge intersticijske pljučne bolezni povezane s kajenjem (DIP, RB-ILD) (1,5). Razločevanje med UIP in ostalimi spremembami je pomembno zaradi ocene prognoze in zdravljenja.

LITERATURA:

1. Ciccarese F, Attinà D, Zompatori M. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): what radiologist should know. *Radiol Med.* 2016 Jul;121(7):564-72.
2. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26:586–93.
3. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Karwoski R, Nair A, Walsh SLF, Barnett J, Cross G, Judge EP, Kokosi M, Renzoni E, Maher TM, Wells AU. Likelihood of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology.* 2018 Jun;23(6):593-599.
4. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Maher TM, Nair A, Karwoski R, Renzoni E, Walsh SLF, Hansell DM, Wells AU. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017 Jul 5;50(1).
5. Cottin V, Cordier JF, Richeldi L. *Orphan Lung Diseases. A clinical guide to rare lung diseases.* Springer-Verlag London 2015.
6. Watanabe Y, Kawabata Y, Kanauchi T, Hoshi E, Kurashima K, Koyama S, Colby TV. Multiple, thin-walled cysts are one of the HRCT features of airspace enlargement with fibrosis. *Eur J Radiol.* 2015 May;84(5):986-92.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se vam za podporo pri izvedbi
Golniškega simpozija 2018.

Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana
AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji
Roche d.o.o.
GSK d.o.o., Ljubljana
Chiesi Slovenija, d.o.o.
Sapio plini d.o.o.
Merck Sharp & Dohme, d.o.o.
Berlin-Chemie AG, podružnica Ljubljana
Medis, d.o.o.
Pliva Ljubljana d.o.o., Ljubljana
Pulmodata d.o.o.
AbbVie d.o.o.
Iris d.o.o.
Novartis Pharma Services Inc. podružnica v Sloveniji
Pfizer, podružnica Ljubljana
Vivisol Adria d.o.o.
Olympus Czech Group, podružnica Ljubljana
Sind, Ljubljana, d.o.o.
Messer Slovenija d.o.o.

Doc. dr. Aleš Rozman, dr. med.
Direktor




UNIVERZITETNA KLINIKA ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO GOLNIK



**16. GOLNIŠKI
SIMPOZIJ**

Univerzitetna klinika za pljučne
bolezni in alergijo

Bled, 5. in 6. oktober 2018



- Vsako jutro.*
 Vsak večer.
 Po potrebi.

VZDRŽEVALNO IN OLAJŠEVALNO zdravljenje:

Symbicort® Turbuhaler® je EDINA IGK/LABA kombinacija, ki se lahko uporablja za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje tudi pri mladostnikih (od 12 let naprej).^{1,2,3,4}

80/4,5 in 160/4,5

1-2 VDIHA 2x na dan + po potrebi

do 12 vdihov na dan



Manj poslabšanj

39 % manj hudih poslabšanj** z zdravilom Symbicort® Turbuhaler® 160/4,5 µg, 2x na dan + dodatni vdih po potrebi, kot s kombinacijo salmeterol/flutikazon 50/250 µg, 2x na dan + SABA po potrebi.⁵

Nadzor nad simptomi

7x več dni nadzorovane astme* kot ob izhodišču.⁵

Manjši odmerek steroidov kot pri kombinaciji salmeterol/flutikazon + SABA

Z zdravilom Symbicort® Turbuhaler® dosežete boljšo učinkovitost ob 25 % manjšem povprečnem odmerku IGK kot s kombinacijo salmeterol/flutikazon + SABA.^{5**}

** Hudo poslabšanje je bilo definirano kot poslabšanje astme, ki zahteva hospitalizacijo, obisk urgence ali OCS za več 3 dni.
 * Dnevi nadzorovane astme so definirani kot dnevi brez simptomov (podnevi ali ponoči), brez nočnih zbujanj zaradi astme in brez uporabe olajševalca.
 ** Povprečni skupni dnevni odmerek IGK v ekvivalentnem odmerku BDP je bil približno 750 µg v skupini, ki je prejela Symbicort® SMART® in 1000 µg v skupini, ki je prejela salmeterol/flutikazon + SABA.

IGK: inhalacijski glukokortikoid
 BDP: beklometazon propionat

SABA: kratkodelujoči β₂-agonist
 OCS: oralni kortikosteroid

Lilientun:

1. Povzeta iz glavnih značilnosti zdravila Symbicort Turbuhaler 80/4,5 µg (junij 2007)
2. Povzeta iz glavnih značilnosti zdravila Symbicort Turbuhaler 160/4,5 µg (junij 2007)
3. Povzeta iz glavnih značilnosti zdravila Flixair 160 µg/4 µg, marec 2007

4. Povzeta iz glavnih značilnosti zdravila DuoResp. Salmeterol 160 µg/4,5 µg, dostopno na <http://www.ema.europa.eu>, dostopno novembra 2007
5. Xmas P et al. Int. J Clin Pract 2007; 61(1): 726-732





2v1^{1*}

akludinij + formoterol¹

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

Datum prijave: avgust 2018, Datum veljavnosti: avgust 2020, SI BR 07-07-2018

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

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

¹ Filna kombinacija dveh zdravilnih učinkovin v eni inhalaciji.
¹ Brimica[®] Genuair[®]. Povzsek glavnih značilnosti zdravila. Februar 2018

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstveni delavci naprosto, da poročajo o katerikoli domnevni neželeni učinki zdravila. Glejta poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

Brimica Genuair 340 mikrogramov/12 mikrogramov, prašek za inhaliranje

Sestava: En doziravni odmerek (odmerek, ki pride iz usnikaj vsebuje 340 mikrogramov akludinijevga bromida (kar ustreza 340 mikrogramom akludinija) in 11,8 mikrogramov formoteroljvega fumarata dihidrata. To ustreza izmerjenemu odmerku 400 mikrogramov akludinijevga bromida (kar ustreza 348 mikrogramov akludinija) in izmerjenemu odmerku 12 mikrogramov formoteroljvega fumarata dihidrata. En doziravni odmerek vsebuje približno 11 mg laktoze (v obliki monohidrata).

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

Odmiranje in način uporabe: Priporočen odmerek 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. Redkostične populacije: Ni primerno 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 katero koli pomožno snov.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: **Asma:** Zdravilo ni namenjeno uporabi pri astmi; klinične študije z zdravilom Brimica Genuair pri astmi niso bile izvedene. **Paradokсни bronhospazem:** V kliničnih študijah z zdravilom Brimica Genuair v priporočenem odmerku niso opazili paradoksnega bronhospazma. Paradokсни bronhospazem pa se opazi 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 epizod bronhospazma. **Kardiovaskularni učinki:** Zdravilo morate pri bolnikih, ki so imeli v zadnjih 8 mesecih miokardalni infarkt, nestabilno angino pektoris, na novo diagnosticirano aritmijo

v zadnjih 8 mesecih, interval QTc (metoda po Bazetu) nad 470 ms ali so bili v zadnjih 12 mesecih hospitalizirani zaradi odpovedi srca funkcijskega razreda III in IV po razvrstitvi NYHA, uporabljati previdno. Agonisti β₂ adrenergičnih receptorjev lahko pri nekaterih bolnikih zvežajo srčni utrip in krvni tlak, povzročijo spremembe v elektrokardiogramu (EKG). Agonista β₂ adrenergičnih receptorjev z dolgotrajnim delovanjem je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QTc ali znanim podaljšanjem tega intervala in pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vplivajo na interval QTc. **Sprejemni učinki:** Zdravilo je treba pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi boleznimi, koronarnimi motnjami, strokatskizo in feokromocitomom uporabljati previdno. Pri visokih odmerkih agonistov β₂ adrenergičnih receptorjev se lahko pojavijo presnovni učinki hiperglikemije in hipokalemije. **Arziholinerški učinki:** Suha usta, učinek, ki opazajo pri zdravljenju z amifolinergiki, so lahko dolgoročno povezana z zobnim kariesom. Zaradi njegovega antiholinergičnega delovanja je treba z zdravilo Brimica Genuair uporabljati previdno pri bolnikih s simptomatno hiperplazijo prostate, zadrževanjem urina ali glavkomo z zaprtim zrakom. **Poročena stanja:** Bolniki redko didno intoleranco za fruktozo, intoleranco za galaktozo, kot je npr. galaktozemija, ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smajo jemati tega zdravila.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: **Zdravila za zdravljenje KOPB:** Sočasno dajanje akludinijevga bromida z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergika, ni bilo raziskano, zato ni priporočeno. **Hipokalemija:** **Sobasno zdravljenje:** Sobasno hipokalemično zdravljenje z magnezijevimi pripravki, steroidi ali diuretiki, ki ne ohranjajo kalija, lahko spodbuja močni hipokalemični učinek agonistov β₂ adrenergičnih receptorjev, zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost. **Zdravila β₂ adrenergičnih receptorjev:** Zdravila, ki vsebujejo zaviralce β₂ adrenergičnih receptorjev, lahko oslabilo ali amagorizirajo učinek agonistov β₂ adrenergičnih receptorjev. **Druga zdravila:** Zdravilo Brimica Genuair je treba pri bolnikih, ki prejemanjo zdravila, ki dokazano podaljšujejo interval QTc, kot so zaviralci MAO, trciklinski antidepresivi, antiaritmiki ali makrolidi, uporabljati previdno zaradi njihove močne okrepitve 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 odražajo morebitna tveganja. Dojenje: Ni znano, ali se akludinij (v) ali njegovi presnovki ali formoterol izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale izločanje majhne količine akludinija (v) ali presnovkov in formoterola v materino mleko, zaso je treba o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Brimica Genuair pri doječih materah razmisliti samo, če se pričakuje, da koristi za mater odražajo morebitna tveganja za novorojenca. **Plodnost:** Ni varjeno, 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 zamagljenega vida ali omotice lahko vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

Neželeni učinki: Pogosti: nazofaringitis, okužba sečil, sinusitis, zobni absces, nespečnost, glavobol, omotica, tresavica, tesnoba, kašelj, diareja, navzea, suha usta, mialgija, mišični krči, periferni edem, zvišana vrednost kreatinina, tofoidneza v krvi. **Redki:** neželeni učinki so navedeni v Povzroku glavnih značilnosti zdravila.

Vrsta in vsebina ovojnine: Skatla, ki vsebuje 1 inhalator s 60 odmerki. Uporabite v 60 dneh od odprtja vrečke.

Imenik dovoljenja za promet: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska

Način in režim izdaje: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

Datum zadnje revizije besedila: 02/2018

Dodatne informacije so na voljo pri: BERLIN-CHEMIE/MENARINI DISTRIBUTION LJUBLJANA, D.O.O., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2180, telefaks 01 300 2184; slovenia@berlin-chemie.com

Pri predpisovanjem preberite celoten Povzsek glavnih značilnosti zdravila.

Samo za strokovno javnost.



PoMANJkanje sape...



SPIOLTO® Respimat® zmore VEČ

Edina kombinacija LABA/LAMA, ki vsebuje tiotropij (aktivno učinkovino zdravila Spiriva®),^{1,2} naredi za vaše bolnike več:



- Izboljša pljučno funkcijo,^{1,3-4}
- zmanjša težko sape,^{1,4}
- izboljša kakovost življenja večjemu številu bolnikov.^{1,4}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Spiolto® (tiotropij) 2,5 mikrograma o β₂ 5 mikrogramovih zdravila inhalirajo

▼ Za to zdravilo se lahko dodatno uporabljajo zdravila:

Indikacije in kontraindikacije zdravila je 2,5 mikrograma tiotropij (v obliki bronhodilatatorja) in 5 mikrograma olodaterol (v obliki beta₂ agonista) v eni odmerki. Največji odmerki je lahko, ki jo bolnik prejme po preloži zdravila. Za otroke in mladoletnike, ki so mlajši od 12 let, je uporaba zdravila omejena samo za inhaliranje. Vrednosti, ki jih vsebuje zdravilo Spiolto Respimat, ne vsebujejo nobene druge učinkovine. Zdravilo Spiolto Respimat je namenjeno za uporabo pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (COPD, običajno) in s hudo obstruktivno pljučno boleznijo (OABP, običajno) in s hudo obstruktivno pljučno boleznijo (OABP, običajno) in s hudo obstruktivno pljučno boleznijo (OABP, običajno). Zdravilo Spiolto Respimat ne smejo uporabljati bolniki s srčnimi, pri katerih je potrebno zdravilo Spiolto Respimat, če je potrebno, da se izognemo neželenim učinkom. Zdravilo Spiolto Respimat ne smejo uporabljati bolniki s srčnimi, pri katerih je potrebno zdravilo Spiolto Respimat, če je potrebno, da se izognemo neželenim učinkom. Zdravilo Spiolto Respimat ne smejo uporabljati bolniki s srčnimi, pri katerih je potrebno zdravilo Spiolto Respimat, če je potrebno, da se izognemo neželenim učinkom. Zdravilo Spiolto Respimat ne smejo uporabljati bolniki s srčnimi, pri katerih je potrebno zdravilo Spiolto Respimat, če je potrebno, da se izognemo neželenim učinkom.

1. Spiolto® (tiotropij) 2,5 mikrograma o β₂ 5 mikrogramovih zdravila inhalirajo. Revue 2017. 2. <http://www.doi.org/10.1186/s12933-016-0298-9>. 3. Spiolto® (tiotropij) 2,5 mikrograma o β₂ 5 mikrogramovih zdravila inhalirajo. Revue 2017. 4. Spiolto® (tiotropij) 2,5 mikrograma o β₂ 5 mikrogramovih zdravila inhalirajo. Revue 2017.



Boehringer Ingelheim RCV, Podružnica Ljubljana, Šlandrova 4b, Ljubljana

Semva za si rokavico jemati. Datum priložne informacije: junij 2018 9/501/0510/022

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Anoro Ellipta se nahaja na zadnji strani materiala.



Za zdravstvene delavce

Pridružite se nam na poti napredka



ANORO ELLIPTA
umeklidinij/vilanterol

V podjetju GSK smo nadaljevali z inovacijami za vaše bolnike s KOPB.¹⁻¹²

Deset let smo vložili v razvoj vdihovalnika Ellipta in izboljšanje njegove enostavnosti uporabe za bolnika.

Nato smo primerjali zdravilo Anoro...

...z njegovimi monokomponentami.⁶

... z ostalimi bronhodilatatorji, tako z monoterapijami^{7-9,11} kot z dvojnimi kombinacijami^{10,12}

Danes je zdravilo Anoro edina kombinacija LAMA/LABA enkrat na dan z dokazano superiornim izboljšanjem pljučne funkcije v primerjavi z LAMA in v primerjavi z drugo kombinacijo LAMA/LABA (Spiolto) enkrat na dan, ter s primerljivim varnostnim profilom.^{5,4,7,8,12}

Oglejte si razvoj zdravila Anoro Ellipta

<https://gskpro.com/sl-si/terapevtska-podrocja/respiratorij/>



Po uporabi antagonistov muskarinskih receptorjev in simpatomimetikov, vključno s kombinacijo umeklidinij/vilanterol, se lahko pojavijo učinki na srce in ožilje, npr. motnje srčnega ritma. Zato je zdravilo Anoro Ellipta potrebno uporabljati previdno pri bolnikih s hudo kardiovaskularno boleznijo.⁴

Zaradi antimuskarinskega delovanja (t.i. efekt družne zdravil LABA) je potrebno učinkovni umeklidinij in tiotropij uporabljati previdno pri bolnikih z retenco urina ali glavkomom z ozkim zakotjem.

Zdravilo **ANORO** je indicirano za vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje za olajšanje simptomov pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).⁵

¹**Monoterapije:** Maleki-Yazdi MR et al. 2014: Anoro Ellipta 62.5/25mcg (n=454) vs. tiotropij 18mcg (n=451). Primarni opazovani dogodek: končni FEV₁ na dan 169.⁷ Decramer M et al. 2014: UMEKVI 125/25mcg ali Anoro Ellipta 62.5/25mcg vs. tiotropij 18mcg. Primarni opazovani dogodek: končni FEV₁ na dan 169. (n=843 populacija z namenom zdravljenja).⁸ Maleki-Yazdi MR et al. 2016: Post-hoc združena analiza. Anoro Ellipta 62.5/25mcg (n=230) vs. tiotropij 18mcg (n=216). Primarni opazovani dogodek: končni FEV₁ na dan 169.⁹ Kerwin EM et al. 2017: Anoro Ellipta 62.5/25mcg vs. tiotropij 18mcg. Primarni opazovani dogodek: končni FEV₁ na dan 85. (n=494 v populaciji z namenom zdravljenja).¹¹

²**Dvojne kombinacije:** Kalberg C et al. 2016: 12-tedenska, randomizirana, slepa, s tremi paralelnimi skupinami, raziskava neinferenčnosti pri 867 bolnikih s KOPB. Anoro Ellipta 62.5/25mcg vs. tiotropij 18mcg + Indakaterol 150mcg. Primarni opazovani dogodek: končni FEV₁ na dan 85.¹⁰ Feldman GJ et al. 2017: 8-tedenska, randomizirana, navzkrižna, odprta raziskava z dvema obdobjema pri simptomatskih bolnikih s KOPB. Anoro Ellipta 62.5/25mcg (n=225) vs. tiotropij olodaterol 5/5mcg (n=224). Primarni opazovani dogodek: končni FEV₁ po 8 tednih.¹²

Zdravili Anoro in Spiolto so bolniki na splošno dobro prenašali. Obe zdravili sta imeli primerljiv varnostni profil.

VDIHNITE KOŠČEK ZDRAVJA



Aparat za motnje dihanja v spanju
Devilbiss Auto CPAP

Prednosti: zaseda najmanjšo površino, eden izmed najtišjih na trgu, oblikovan v sodelovanju s pacienti, stroške poravna ZZZS.

Sistem za dovajanje tekočega kisika
Companion, Helios, Libertaor, Stroler

Prednosti: Lahke prenosne enote, ki omogočajo mobilnost pacientom. Stroške poravna ZZZS.

Koncentrator kisika
Devilbiss Home oxygen

Prednosti: kompakten, enostaven za uporabo, cenovno ugoden, nizki stroški obratovanja, stroške poravna ZZZS.

Sistemi za oskrbo s kisikom na enem mestu

Koncentratorji kisika predstavljajo eno izmed ključnih kompetenc skupine Messer, seveda poleg oskrbe z medicinskimi plini, napravami za centralno oskrbo z medicinskimi plini ter priključnimi amaturami za odvzem.

Za vse dodatne informacije pokličite našo sodelavko, odgovorno za področje medicinske opreme:

Barbara Lisjak,
GSM: 051 685 955
barbara.lisjak@messergroup.com

Messer Medical 

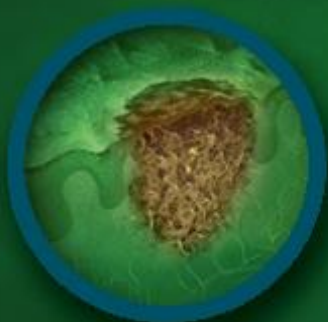
MESSER 
Gases for Life

Messer Slovenija, d. o. o.
Jugova 20, 2342 Ruše
telefon: 02 669 03 00
faks: 02 661 60 41
info.si@messergroup.com
www.messer.si

Part of the Messer World 

KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)



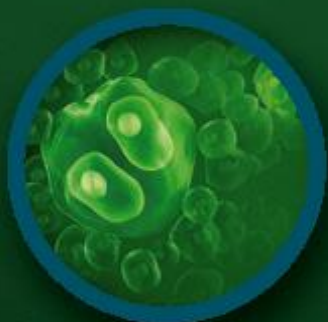
Melanom¹



Nedrobnocelični
pljučni rak¹



Ploščatocelični
karcinom
glave in vratu¹



Hodgkinov
limfom¹



Urotelijski
karcinom¹



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana
tel: +386 1/520 42 01, fax: +386 1/520 43 50
Pripravljeno v Sloveniji, september 2018 ONCO-1234252-0003 EXP: 09/2020
Samo za strokovno javnost.

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

Reference:
1. Keytruda - Povzetek glavnih
značilnosti zdravila

PleurX - Sodobni pristop k paliaciji malignega plevralnega izliva

Kaj obsega prodajni program PleurX?

PleurX program obsega specialni drenažni plevralni kateter in t.i. bučke (vakuumski zbiralniki za plevralno drenažo). Kateter PleurX se vstavi v bolnišnici; bolnik gre z njim domov, kjer sam ali ob pomoči patronažne službe občasno zamenja bučko, v katerem se zbira plevralna tekočina. To je s humanega in strokovnega stališča bolj primerno, finančno pa bolj racionalno, saj je ta metoda v primerjavi z drugimi metodami obravnave plevralnega izliva (upoštevajoč uporabljen material, stroške strokovnega dela in oskrbe ter prolongiranih oziroma ponavljajočih se hospitalizacij) bistveno cenejša.



PleurX kateter kat.št.50-7050, PleurX bučka 1000ml kat.št.50-7510

Režim predpisovanja in izdaje MTP

PleurX bučke so uvrščene na "pozitivno" listo ZZS - šifrant se uporablja od 26.4.2014 naprej. Bučke so torej predpišejo bolniku na MTP naročilnico in jih je potrebno označiti z šifro **0303211351**, bolniku pripadeta 2 kosa na teden-predpisati pa je možno največ 10 kosov naenkrat. Cenovni standard je določen tako, da v celoti pokrije stroške izdelka in maloprodaje.

Kje lahko bolnik prevzame bučko?

V kolikor ima bolnik takšno naročilnico, lahko bučke prevzame v naslednjih trgovinah z medicinskimi pripomočki:

- **Lekarna Mlaka**, Golniška cesta 105, Kranj, tel: 04 204 91 70
- **Proloco Medico**, Hrvatski trg 1, Ljubljana, tel: 01 439 83 00
- **Simps'S Trzin**, Motnica 3, Trzin, tel.: 01 562 13 52
- prodajalne **Sanolabor** /po dogovoru/

Kje vstavlja katetre PleurX?

PleurX kateter vstavlja na **Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik**, na **Onkološkem inštitutu Ljubljana**, v **Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana - KO za torakalno kirurgijo** in v **Univerzitetnem kliničnem centru Maribor - Oddelek za torakalno kirurgijo**.

Za vse dodatne informacije smo dosegljivi na telefonski številki + 386 1 360 1140, GSM številki + 386 41 841 324 ali po elektronski pošti: info@sind.si.

Ekskluzivni zastopnik in uvoznik:

SIND, Ljubljana, d.o.o.

Verovškova ulica 064, 1000 Ljubljana

Tel.: + 386 1 360 1140, Fax: + 386 1 360 1144, email: info@sind.si

PHILIPS

SMISELNO IN PREPROSTO



www.pulmodata.si



Intuitivno oblikovanje
za nedvoumno uporabo.

- Nagrajeno oblikovanje¹
- Nared za uporabo zgolj z dvigom pokrovska
- Za uporabo pri astmi in KOPB^{2*}

1. MDA 2015. Dodatne informacije o nagradi za odličnost pri oblikovanju v medicini so na voljo na <http://www.cambridgehubs.com/awards/awards>. Dostopno: september 2017.
2. SmFC DuoResp Spiromax 320 mcg/6,5 mcg, 120 odmerkov & DuoResp Spiromax 320 mcg/9 mcg, 60 odmerkov

* Uporaba zdravila DuoResp Spiromax[®] je dovoljena zgolj pri bolnikih, starih 18 let ali več.



DuoResp[®]
Spiromax[®]
budezondil/terbutalol

Po navdihu intuitivne zasnove.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA DUORESP[®] SPIROMAX[®]

Še enkrat je farmacevtska družba DuoResp Spiromax 320 mcg/6,5 mcg, 120 odmerkov prišlo za oblikovanje in izdelavo DuoResp Spiromax 320 mcg/6,5 mcg, 120 odmerkov ter DuoResp Spiromax 320 mcg/9 mcg, 60 odmerkov. Če je to zdravilo, ki ga proizvede farmacevtska družba Pliiva, je bila izbrana med številnimi drugimi zdravili. Če je to zdravilo, ki ga proizvede farmacevtska družba Pliiva, je bila izbrana med številnimi drugimi zdravili. Če je to zdravilo, ki ga proizvede farmacevtska družba Pliiva, je bila izbrana med številnimi drugimi zdravili.

Še enkrat je farmacevtska družba DuoResp Spiromax 320 mcg/6,5 mcg, 120 odmerkov prišlo za oblikovanje in izdelavo DuoResp Spiromax 320 mcg/6,5 mcg, 120 odmerkov ter DuoResp Spiromax 320 mcg/9 mcg, 60 odmerkov. Če je to zdravilo, ki ga proizvede farmacevtska družba Pliiva, je bila izbrana med številnimi drugimi zdravili. Če je to zdravilo, ki ga proizvede farmacevtska družba Pliiva, je bila izbrana med številnimi drugimi zdravili.

Še enkrat je farmacevtska družba DuoResp Spiromax 320 mcg/6,5 mcg, 120 odmerkov prišlo za oblikovanje in izdelavo DuoResp Spiromax 320 mcg/6,5 mcg, 120 odmerkov ter DuoResp Spiromax 320 mcg/9 mcg, 60 odmerkov. Če je to zdravilo, ki ga proizvede farmacevtska družba Pliiva, je bila izbrana med številnimi drugimi zdravili. Če je to zdravilo, ki ga proizvede farmacevtska družba Pliiva, je bila izbrana med številnimi drugimi zdravili.

Še enkrat je farmacevtska družba DuoResp Spiromax 320 mcg/6,5 mcg, 120 odmerkov prišlo za oblikovanje in izdelavo DuoResp Spiromax 320 mcg/6,5 mcg, 120 odmerkov ter DuoResp Spiromax 320 mcg/9 mcg, 60 odmerkov. Če je to zdravilo, ki ga proizvede farmacevtska družba Pliiva, je bila izbrana med številnimi drugimi zdravili. Če je to zdravilo, ki ga proizvede farmacevtska družba Pliiva, je bila izbrana med številnimi drugimi zdravili.

Samo za strokovno javnost.

Dodatne informacije: september 2018

Za dodatne informacije o zdravilu, proizvedem, proizvedite, odlične Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Ki je objavljen na spletni strani Evropske agencije za zdravila (www.ema.europa.eu) ali se obrnite na zakonpripa in lastnika dovoljenja za promet z zdravili v Sloveniji, Pliiva (Ljubljana, d.o.o., Pot 1 s.pri izhodu 35, 1215 Ljubljana-Črnuče, tel. 01 59 90 350, e-mail: info@plivaa.si).

SM/DUORESP/19/0034

*Že več kot 29 let
omogočamo dostop do
sodobnega, učinkovitega
in varnega zdravljenja
bolnikom v srednji in
jugovzhodni Evropi.*



*Zagotavljamo več kot 100
inovativnih zdravil najboljših
svetovnih proizvajalcev
za terapevtska področja:*

*kardiologija, pulmologija, nevrologija,
revmatologija, oftalmologija, bolečina,
odvisnost, diabetologija, endokrinologija,
onkologija, gastroenterologija idr.*

 **M E D I S**

*Naše poslanstvo je omogočati dostop do
zdravil vsem bolnikom, ki jih potrebujejo.*

Naše vrednote so zdrave vrednote.

 Medis, d.o.o.
Birnčičeva 1, Ljubljana

 www.medis.si

 info@medis.si

10000