



# Zbornik prispevkov

**GOLNIŠKI  
SIMPOZIJ  
2023**

UNIVERZITETNA KLINIKA  
ZA PLJUČNE BOLEZNI IN  
ALERGIJO GOLNIK  
5.–7. OKTOBER 2023  
BLED

Univerzitetna  
**Klinika Golnik**



## **Izdajatelj**

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## **Urednik zbornika**

Kristina Ziherl

## **Predsednik simpozija**

Aleš Rozman

## **Organizacija simpozija**

Izidor Kern

Bled, 5. – 7. oktober 2023

Prispevki niso recenzirani in lektorirani.

Za strokovne navedbe in jezikovne napake odgovarjajo avtorji.

Naklada: 200 USB Ključkov

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

616.24(082)(0.034.2)

GOLNIŠKI simpozij (2023 ; Golnik)

Golniški simpozij 2023 [Elektronski vir] : zbornik prispevkov : 5.- 7. oktober 2023, Bled / [urednik zbornika Kristina Ziherl]. - Golnik : Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2023

ISBN 978-961-6633-57-4

COBISS.SI-ID 166742787



**Organizacijski odbor:**

Predsednik Izidor Kern

Aleš Rozman

Irena Šarc

Kristina Ziherl

Katja Adamič

Lea Ulčnik

Barbara Jenko

Mirjana M. Pintar

**Strokovni odbor:**

Predsednik Aleš Rozman

Irena Šarc

Mateja Marc Malovrh

Katja Mohorčič

Peter Kopač

Katarina Osolnik

Mihaela Zidarn

**VABLJENA PREDAVANJA**

Navigacija, virtualna in elektromagnetna, samostojno in v kombinaciji <i>Mateja Marc Malovrh</i>	6
Računalniška tomografija s stožčastim snemanjem in obogatena resničnost <i>Aleš Rozman</i>	11
Stereotaktično obsevanje ali kirurško zdravljenje zgodnjega raka pljuč <i>Karmen Stanič</i>	13
Lobarne in sublobarne resekcije pljuč <i>Sabrina Petrovič, Marko Bitenc</i>	18
Od steroidov odvisna astma <i>Peter Kopač</i>	22
How does oscillometry help us in the diagnosis of obstructive diseases? <i>Marija Vukoja</i>	26
Multidisciplinarna obravnava KOPB <i>Irena Šarc</i>	31
Kronični bronhitis in bronhialna reoplastika <i>Aleš Rozman</i>	36
Rostralni premik tekočine v patogenezi obstruktivne spalne apneje <i>Andrej Erhartič</i>	38
Pasti pri interpretaciji respiratorne poligrafije <i>Vesna Nikolić</i>	43
Analiza krivulje pretoka zraka v diagnostiki obstruktivne spalne apneje <i>Kristina Ziherl</i>	48
Priporočila za terapijo OSA, ki ni CPAP <i>Vojko Didanovič, Tadej Dovšak, Luka Prodnik</i>	52
Uporaba aplikacije MASK air pri spremljanju bolnikov za alergijskim rinitisom <i>Mihaela Zidarn</i>	59
Preprečevanje in zdravljenje rinitisa s fitoterapijo <i>Luka Kristanc</i>	62
Nacionalna priporočila za obravnavo rinitisa <i>Tanja Soklič Košak</i>	69
Poklicni rinitis <i>Andrea Margan</i>	81
Diagnostika tumorjev pljuč pri starostnikih <i>Katja Adamič, Mateja Marc Malovrh</i>	87
Vodenje bolnika z rakom pljuč na domu <i>Katja Mohorčič, Mateja Lopuh, Anela Muratović, Marko Možina, Emina Hajdinjak</i>	92

## PROSTE TEME

Kriobiopsija mediastinuma – kdaj je indicirana? <i>Gal Rojc, Aleš Rozman</i>	97
Napovedni dejavniki uspeha programa rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov <i>Tomaž Hafner, Tinkara Pirc Marolt, Julij Šelb, Anja Grošelj, Tatjana Kosten, Anja Simonič, Mitja Košnik, Peter Korošec</i>	100
Kakovost življenja pacientov s preobčutljivostjo za strup kože: longitudinalna validacija slovenske različice vprašalnika “vespid allergy quality of life questionnaire” <i>Tea Močnik, Maja Zrnič, Karmen Perko, Karmen Lojčić, Lidija Oštir, Mitja Košnik</i>	101
Bolnik s sočasno okužbo s tuberkulozo in virusom SARS-CoV-2: Prikaz kliničnega primera <i>Blaž Vinter, Ilonka Osrajnik</i>	102
Bolnik z nekrotizirajočo pljučnico: Prikaz kliničnega primera <i>Špela Kosi, Ilonka Osrajnik</i>	103
Modificirani dejavniki nenadzorovane astme – ključna vloga pulmološke diplomirane medicinske sestre <i>Maja Zrnič, Mariana Paula Rezelj, Tea Močnik</i>	104
Sindrom DRESS povzročen z nitrofurantoinom <i>Maja Badovinac, Mateja Marc Malovrh</i>	105
Tujek ali tumor? Hemoptize ob aspiraciji tujka – prikaz primera <i>Tina Vrenko, Biljana Knežević, Vladimir Dimitrić</i>	108
Vpliv bisoprolola na funkcijo kardiovaskularnega sistema in simptomatiko pri odraslih bolnikih s pokovidnim sindromom <i>Matija Barba, Urban Učanjšek, Robert Marčun, Boštjan Rituper</i>	109
Sekvenciranje celotnega genoma kliničnih izolatov <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> v Laboratoriju za mikobakterije <i>Eva Sodja, Sara Truden, Manca Žolnir-Dovč</i>	110
Obravnava in zdravljenje pljučnega raka pri starostnikih <i>Tiva Nemanič, Katja Adamič, Mateja Marc Malovrh</i>	112
Raziskava stroškov zdravljenja z zdravili v času hospitalizacije na Kliniki Golnik <i>Tina Morgan, Meta Pirc, Larisa Hajdinjak, Mitja Kos</i>	113
Pilotna raziskava klinične prakse pri predpisu kisika in titracija kisika med naporom pri bolnikih z napredovalo KOPB in kronično dihalno odpovedjo <i>Jan Bitežnik, Irena Šarc</i>	114
Retrospektivna analiza zdravljenja pljučnice na Kliniki Golnik po epidemiji koronavirusne bolezni 19 <i>Tina Morgan, Špela Voljkar, Mojca Kerec-Kos</i>	116
Stimulacija hipoglosalnega živca – ocena števila bolnikov z obstruktivno spalno apnejo, ki so primerni kandidati za to obliko terapije <i>Kristina Zihlerl, Iris Gramc, Mateja Vevar Mali, Brigita Čadež, Adriana Jurjevec</i>	118
Zdravljenje netuberulozne mikobakterioze pljuč na UKPA Golnik <i>Manca Lavtižar, Petra Svetina</i>	120

# NAVIGACIJA, VIRTUALNA IN ELEKTROMAGNETNA, SAMOSTOJNO IN V KOMBINACIJI

Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### IZVLEČEK

Navigacijski sistemi so se razvili z namenom povečati diagnostični izplen bronhoskopije pri vzorčenju perifernih pljučnih lezij (PPL). Sistemi iz preproceduralnih podatkov CT slik oblikujejo tridimenzionalni model dihalnih poti in označijo najprimernejšo pot do izbrane tarče. Divergenca med CT in telesom je posledica gibanja parenhima pljuč med preiskavo in z ustvarjanjem diskrepance med izračunano in dejansko anatomsko pozicijo lezije predstavlja pomembno omejitev navigacijskih sistemov. Zaradi divergence ima navigacija brez sočasne uporabe lokacijskih metod slab uspeh, zato se praviloma uporablja v kombinaciji z lokacijskimi metodami (radialni-EBUZ - rEBUZ, diaskopija, cone-beam CT - CBCT). V metaanalizi poročan skupni diagnostični izplen elektromagnetne navigacije - EMN pri PPL je 71%, boljši ob uporabi novejših tehnologij, predvsem ob potrjevanju lokacije sonde s CBCT (78%). Najboljši uspeh virtualne bronhoskopske navigacije – VBN je bil poročan ob uporabi tanjših bronhoskopov, rEBUZ ali diaskopije, 67-74%.

**Ključne besede:** navigacija, bronhoskopija, periferne pljučne lezije, virtualna, elektromagnetna

### UVOD

Dve tretjini pljučnih nodulov je perifernih, njihov delež se bo še dodatno povečal z uvedbo presejanja pljučnega raka. Pred operativnim zdravljenjem nodulov, ki imajo zmerno tveganje za malignom, se priporoča tkivna potrditev izvora lezije, odvzem vzorcev pa z najmanj invazivno metodo (1). Bronhoskopija ima prednost pred TTNA, saj omogoča endobronhialni pregled, vzorčenje periferne lezije (TBB) z manj zapleti in izvedbo mediastinalne zamejitve (EBUZ-TBNA) v isti seansi. TTNA ima sicer več zapletov (pnevmotoraks), prednost pa v večjem diagnostičnem izplenu – 67-96% (2,3). Poročan diagnostični izplen različnih bronhoskopskih pristopov ima velik razpon od 39-88% (4-6). Izplen se skuša izboljšati z uporabo tanjših bronhoskopov, naprednih tehnik navigacije, prikaza lezij med vzorčenjem (lokacijske tehnike) in načini vzorčenja. Najboljši uspehi so doseženi s kombinacijo več tehnik.

### NAVIGACIJA

Navigacijski sistemi so pomembni predvsem pri preiskavah, kjer prodiramo s tanjšim bronhoskopom globlje v periferijo, ob čemer postane orientacija in pravilen izbor bronhov višjih generacij kompleksen izziv. Sistemi iz preproceduralnih podatkov CT slik oblikujejo tridimenzionalni model dihalnih poti in označijo najprimernejšo pot do izbrane tarče. Uspešnost navigacije je odvisna od kvalitete CT preiskave in natančnosti preproceduralnega označevanja tarčne lezije in mapiranja poti do tarče. Pomembna omejitev navigacijskih sistemov je diskrepanca med s sistemom ocenjeno in dejansko anatomsko pozicijo nodula, razliko med legama imenujemo divergenca med CT in telesom in je posledica gibanja parenhima pljuč med preiskavo ob ventilaciji in področnih atelektazah (7,8).

### VIRTUALNA BRONHOSKOPSKA NAVIGACIJA -VBN

Platforma virtualnega bronhoskopskega načrtovanja in navigacije (VBN, Archimedes) uporablja sistem LungPoint, ki ustvari virtualni endoskopski prikaz in na njem označi bronhe, ki vodijo do lezije, nima pa senzorja, ki bi zaznaval lego instrumenta med bronhoskopijo in ga simultano vodil do lezije (9,10). Sistem s pomočjo programske opreme in CT preiskave, ki mora imeti dovolj natančno ločljivost, ustvari endobronhialno 3D rekonstrukcijo in označi pot po bronhijih (mediana do 6.generacije) do tarčne lezije. Ta virtualni načrt se med preiskavo prikazuje na monitorju poleg monitorja z živim endoskopskim prikazom. Sistem glede na lego lezije in žil omogoča tudi oznako najprimernejšega mesta v bronhijih za vzpostavitev tunela skozi parenhim do lezije, ki je sicer preveč oddaljena od bronhov za uspešno vzorčenje (bronhoskopski transpulmonalni dostop do nodulov – NTPNA). Pomanjkljivosti tehnike so, da je potreben dodaten čas za pripravo VBN pred preiskavo – uvoz CT preiskave v sistem VBN, oznako žilnih struktur in tarčne lezije ter izračun najbolj optimalne poti do tarčne lezije. Sistem večinoma ni sinhroniziran s preiskavo, ki jo izvajamo, tako da zahteva dodatnega asistenta, ki sproti prilagaja sliko VBN endoskopski preiskavi.

### ELEKTROMAGNETNA NAVIGACIJA - EMN

Prvi navigacijski sistem je bila elektromagnetna navigacija (EMN, superDimension, SPiN Thoracic Navigation System, objave od 1.2005), ki zahteva generacijo elektromagnetnega polja okrog pacientovega telesa in po predhodni 3D rekonstrukciji anatomije na osnovi CT preiskave med bronhoskopijo vodi senzor po bronhih do lezije (GPS, global positioning system). Zadnje izboljšave vključujejo aktivne korekcije pozicije EMN sistema z diaskopom, ki zmanjšujejo diskrepanco med teoretično in dejansko pozicijo lezije (superDimension; Medtronic, digital tomosynthesis-electromagnetic navigational bronchoscopy) (11,12). EMN se lahko uporablja tudi kot navigacijo pri transtorakalnih biopsijah PPL. Pomanjkljivost EMN je v kompleksnosti, visoki ceni in potrebnem dodatnem času za predpripravo.

### USPEŠNOST NAVIGACIJSKIH METOD

Večina obstoječih študij uporabnosti naprednih navigacijskih tehnologij je retrospektivnih, brez standardiziranih ciljev in definicij izplenov. Redke študije vrednotijo posebej navigacijske in lokacijske tehnike (EMN brez EBUZ ali diaskopije).

Natančnost VBN sistema je zelo odvisna od kvalitete radioloških podatkov. Za najboljše rezultate je priporočena kombinacija tanjšega bronhoskopa, VBN in EBUZ, oz. diaskopa. V taki kombinaciji glede na izsledke metaanalize VBN skrajša čas preiskave, čas diaskopije ter izboljša diagnostični uspeh pri lezijah <20mm, ne pa pri večjih (13). Poročan diagnostični izplen VBN za PPL je 67-74% (13-15).

Metaanaliza 95 študij (10381 pacientov) je prikazala skupni diagnostični izplen navigacijskih metod pri diagnostiki PPL 70.9%, VBN 69.4%, EMN 70.3%. Izplen je bil višji (77.5%) pri uporabi novejših navigacijskih tehnik (tomosintetska EMN – fEMN, robotska bronhoskopija – RB in CBCT) v primerjavi z 68.8% pri uporabi starejših (EMN, VBN). Najboljši uspeh je bil dosežen ob uporabi CBCT 77.5%, ki je pomembno izboljšal diagnostični izplen, hkrati pa tudi podaljšal preiskavo za cca 20 minut in 10x povečal izpostavljenost ionizirajočemu sevanju (16). Pričakovano je bil diagnostični izplen boljši pri večjih lezijah (>20mm) 79.4% vs. 67.4% in pri prisotnem bronhialnem znaku 73.7% vs. 54.1%. Zaplete so poročali pri 5.6%, pnevmotoraks pri 2.5%, pnevmotoraks za drenažo pri 1.2%, krvavitev pri 2.1%, pljučnico/okužbo pri 0.2%, hipoksemijo pri 0.3%, aritmije pri 0.02%, en smrtni primer (17).

Prospektivna eno letna multicentrična študija NAVIGATE, ki je vključila 1215 pacientov iz 29 centrov (ZDA) je ugotovila diagnostični izplen EMN 73%. Izbor pacientov za EMN je bil prepuščen presoji interventnega pulmologa, študija je imela precej ohlapen protokol. V večini primerov je bila dodatno uporabljena diaskopija (v 91%)%, rEBUZ v 57%. Celotna preiskava je povprečno trajala 52 minut (EMN 30min). Boljši uspeh so ugotavljali pri uporabi manj kot treh diagnostičnih pripomočkov, vzorčenju bezgavk, prisotnem bronhialnem znaku, lezijah > 20mm, biopsiji več lezij in preiskavi krajši od 60 minut. rEBUZ in ROSE nista prispevala k izboljšanju diagnostičnega izplena (20).



Pri malih lezijah je diagnostični izplen povečala uporaba TB kriobiopsij (TBLC). Ob sočasni uporabi EMN, rEBUZ in diaskopije je bil uspeh pri lezijah <2cm ob izvedbi TBLC 69% v primerjavi z 38% pri klasičnih TBB, večina lezij ni imela bronhialnega znaka, pomembnih zapletov ob uporabi Fogartyjevega balona ni bilo (21).

EMN vodene transtorakalne biopsije (EMN-TTNA) so bile v retrospektivnih in pilotskih študijah prikazane kot uspešne z diagnostičnim izplenom 73-83% in sprejemljivimi deleži zapletov. Ugodni rezultati so verjetno posledica izbora populacije (velikost, lega lezij). Pilotska študija je prikazala 87% izplen pri PPL s kombinacijo ENB in EMN-TTNA, ki se je povečal na 92% s sočasno uporabo EBUZ-TBNA (18,19).

Rezultati letos objavljene prospektivne multicentrične ameriške študije, ki je vključila 160 pacientov iz 8 centrov (<3cm; 18+-6mm) in uporabo izključno EMN brez drugih tehnik za potrjevanje lokacije pripomočkov za vzorčenje lezij, ugotavljajo nižji diagnostični izplen samo ENB-TBB 49%, samo EMN-TTNA 27%, kombinacija obeh metod 53% (44-61%) in pogoste zaplete: pnevmotoraks v 10% (pri TTNA 30%), krvavitev v 2%. Na diagnostični izplen je pomembno vplivala velikost lezije: >20mm (71% vs 51%, p=0.01) in prisotnost bronhialnega znaka (66% vs 52%). Pomemben dejavnik neuspeha je intra-operativno premikanje lezije in diskrepanca izračunane in anatomske lege tarčne lezije (22).

### ZAKLJUČEK

EMN in VBN sta navigacijski metodi, ki za uspešno vzorčenje PPL nujno potrebujejo še vključitev lokacijskih tehnik. Najboljši rezultati so bili doseženi ob sočasni uporabi novejših navigacijskih tehnik in kombinaciji EMN z uporabo tankih bronhoskopov, CBCT, uspeh lahko dodatno poveča odvzem večjih vzorcev s tehniko zamrzovanja (TBLC). Taki pristopi podaljšajo čas preiskave, ionizirajoče sevanje, ni pa pomembnega povečanja zapletov.

### LITERATURA

1. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2013;143:e93S-e120S.
2. Susam S, Çinkooğlu A, Ceylan KC, et al. Diagnostic success of transthoracic needle biopsy and PET-CT for 1 to 2 cm solid indeterminate pulmonary nodules. The clinical respiratory journal 2020;14:453-61. 10.
3. Huang MD, Weng HH, Hsu SL, et al. Accuracy and complications of CT-guided pulmonary core biopsy in small nodules: a single-center experience. Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society 2019;19:51.
4. Tanner NT, Yarmus L, Chen A, et al. Standard Bronchoscopy With Fluoroscopy vs Thin Bronchoscopy and Radial Endobronchial Ultrasound for Biopsy of Pulmonary Lesions: A Multicenter, Prospective, Randomized Trial. Chest 2018;154:1035-43.

5. Ost DE, Ernst A, Lei X, et al. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQUIRE Registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016;193:68-77
6. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of Guided Bronchoscopy for the Evaluation of the Pulmonary Nodule. *Chest* 2012;142:385-93
7. Pritchett MA, Bhadra K, Calcutt M, Folch E. Virtual or Reality: Divergence between Preprocedural Computed Tomography Scans and Lung Anatomy during Guided Bronchoscopy. *J. Thorac. Dis.* 2020, 12, 1595–1611.
8. Sagar AES, Sabath BF, Eapen GA, et al. Incidence and Location of Atelectasis Developed During Bronchoscopy Under General Anesthesia: The I-LOCATE Trial. *Chest* 2020, 158, 2658–2666.
9. The Technology | Archimedes for Biopsy of Suspected Lung Cancer | Advice | NICE. Available online: <https://www.nice.org.uk/advice/mib211/chapter/The-technology> (accessed on 2 December 2022).
10. Ramzy J, Travaline J, Thomas J, Basile M et al. Biopsy through Lung Parenchymal Lesion Using Virtual Bronchoscopy Navigation (VBN) Archimedes with EBUS Sheath Tunneling. *Eur. Respir. J.* 2018, 52, PA876.
11. Fantin A, Manera M, Patruno V, Sartori G et al. Endoscopic Technologies for Peripheral Pulmonary Lesions: From Diagnosis to Therapy. *Life (Basel)*. 2023 Jan 17;13(2):254.
12. Kalchiem-Dekel O, Connolly JG, Lin IH, Husta BC et al. Shape-Sensing Robotic-Assisted Bronchoscopy in the Diagnosis of Pulmonary Parenchymal Lesions. *Chest* 2022, 161, 572–582.
13. Giri M, Puri A., Wang T, Huang G et al. Virtual Bronchoscopic Navigation versus Non-Virtual Bronchoscopic Navigation Assisted Bronchoscopy for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2021, 15, 17534666211017048.
14. Ishida T, Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N et al. Virtual Navigation in Japan Trial Group Virtual Bronchoscopic Navigation Combined with Endobronchial Ultrasound to Diagnose Small Peripheral Pulmonary Lesions: A Randomised Trial. *Thorax* 2011, 66, 1072–1077.
15. Asano F, Shinagawa N, Ishida T, Shindoh J et al. Virtual Bronchoscopic Navigation Combined with Ultrathin Bronchoscopy. A Randomized Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013, 188, 327–333.
16. Bondue B, Taton O, Tannouri F, Van de Velde N et al. High diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy performed under cone beam CT guidance: results of a randomized Belgian monocentric study. *BMC Pulm Med.* 2023 May 27;23(1):185.
17. Kops SEP, Heus P, Korevaar DA, Damen JAA et al. Diagnostic yield and safety of navigation bronchoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2023 Jun;180:107196.
18. Yarmus LB, Arias S, Feller-Kopman D, et al. Electromagnetic navigation transthoracic needle aspiration for the diagnosis of pulmonary nodules: a safety and feasibility pilot study. *J Thorac Dis* 2016;8:186-94
19. Mallow C, Lee H, Oberg C, et al. Safety and diagnostic performance of pulmonologists performing electromagnetic guided percutaneous lung biopsy (SPiNperc). *Respirology (Carlton, Vic)* 2019;24:453-8.
20. Folch EE, Pritchett MA, Nead MA, Bowling Mret al. NAVIGATE Study Investigators. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: One-Year Results of the Prospective, Multicenter NAVIGATE Study. *J Thorac Oncol.* 2019 Mar;14(3):445-458.
21. Taton O, Bondue B, Gevenois PA, Rimmelin et al. Diagnostic Yield of Combined Pulmonary Cryobiopsies and Electromagnetic Navigation in Small Pulmonary Nodules. *Pulm Med.* 2018 Nov 15;2018:6032974.
22. Thiboutot J, Pastis NJ, Akulian J, Silvestri GA et al. A Multicenter, Single-arm, Prospective Trial Assessing the Diagnostic Yield of Electromagnetic Bronchoscopic and Transthoracic Navigation for Peripheral Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Aug 15.

# RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA S STOŽČASTIM SNEMANJEM IN OBOGATENA RESNIČNOST

Aleš Rozman

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvedba računalniške tomografije s stožčastim snemanjem – cone beam CT (CBCT) v klinično prakso predstavlja enega izmed napredkov v interventni pulmonologiji v zadnjem desetletju. Ta tehnologija uporablja vrtljivo C-roko fluoroskopa za ustvarjanje visoko kakovostnih slik med samo preiskavo, ki se približujejo ravni resolucije, ki jo vidimo na tradicionalnem CT slikanju prsnega koša [1]. CBCT omogoča ustvarjanje 3D rekonstrukcij s kombinacijo koronalnih, sagitalnih in aksialnih ravnin, kar je zelo uporabno pri natančni navigaciji. S tem sistemom si pomagamo pri iskanju in potrditvi lokacije ciljnih perifernih pljučnih lezij (PPLs) med samim potekom bronhoskopske preiskave [2]. Poleg tega s CBCT lahko preverimo, če je "orodje v leziji" v realnem času, kar omogoča natančno postavitev biopsijskega (ali terapevtskega) pripomočka v PPL in učinkovito vodenje odvzema tkiva [3].

Še ena ključna lastnost CBCT je njegova sposobnost odkrivanja atelektaze, ki bi sicer lahko omejevala navigacijo in vizualizacijo cilja [2]. CBCT lahko sinergistično uporabimo hkrati z drugimi tehnikami, kot so ultratanki in tanki bronhoskopi, radialna endobronhialna ultrazvočna sonda (RP-EBUS) in elektromagnetna navigacija (EMN). Raziskave so pokazale, da lahko diagnostični izplen, kadar se CBCT uporablja v povezavi s tradicionalno bronhoskopijo in EMN, doseže do 70 % oziroma 87,5 % [3,4].

Številna podjetja so razvila tako prenosne kot stacionarne sisteme za CBCT, kar širi dostopnost te tehnologije [2,5,6]. Vendar pa je pri uporabi bistveno, da pri odločitvi za CBCT upoštevamo nekatere zadržke. Ta tehnika izpostavlja paciente in medicinsko osebje pomembnim nivojem sevanja, zahteva kompleksen postopek dela in podaljša trajanje posega [2]. Posledično je ustrezno usposabljanje nujno za varno in učinkovito uporabo, kot tudi tesno sodelovanje med interventnim pulmologom (PI) in ostalim timom. Ključno je pravilno preceniti specifične zahteve preiskave, koristi za bolnika in izpostavljenostjo sevanju [7].

Obogatena fluoroskopija (AF) je inovativna tehnologija, ki združuje osnovno sliko CT, pridobljeno bodisi iz CT slikanja prsnega koša pred bronhoskopijo ali iz skeniranja preko CBCT med bronhoskopsko preiskavo, s fluoroskopskim vodenjem v realnem času [8]. Ta tehnologija je bodisi integrirana v obdelovalno programsko opremo določenih naprav CBCT [9] ali pa je na voljo kot samostojna možnost (npr. LungVision, Body Vision Ltd., Ramat Ha Sharon, Izrael) [8]. AF omogoča dinamično 3D vodeno fluoroskopijo v živo, kar omogoča interventnim pulmologom, da najdejo celo najmanjše PPL-je in kompenzirajo dihalno gibanje med navigacijo in odvzemom vzorcev [9]. Kombinacija CBCT in AF je pokazala visok diagnostični izplen [10]. V nedavni študiji C.K. Lin in sodelavcev je retrospektivna analiza primerjala diagnostični izkoristek bronhoskopskih preiskav, izvedenih s CBCT in AF (CBCT-AF) s tistimi, ki so bili izvedeni brez AF. Kot pričakovano je

skupina CBCT-AF pokazala bistveno višji diagnostični izplen, še posebej pri manjših lezijah (68,8 % v skupini CBCT-AF v primerjavi s 0 % v skupini brez AF za lezije <10 mm, in 77,5 % v primerjavi s 46,4 % za lezije med 10 in 20 mm) [10].

V zaključku povzemamo, da je tehnologija CBCT-AF, ki je novost zadnjih nekaj let, pomemben napredek v diagnostiki malih PPL, njen potencial pa je v zgodnji diagnostiki lezij, odkritih naključno ali v presejalnem programu pljučnega raka. Sam CBCT je tehnično zahteven in povezan z večjo ekspozicijo ionizirajočemu sevanju, obogatena realnost (integrirana programska oprema) pa omogoča dinamično uporabo s ob pomoči fluoroskopije in zmanjšuje izpostavljenost ionizirajočemu sevanju. Vsekakor je treba metodo preizkusiti še v centrih z nižjim ekspertnim nivojem in v dnevni rutini.

### LITERATURA:

1. Chandrika S, Yarmus L. Recent Developments in Advanced Diagnostic Bronchoscopy. *Eur. Respir. Rev.* 2020, 29, 190184.
2. Setser R, Chintalapani G, Bhadra K, et al. Cone Beam CT Imaging for Bronchoscopy: A Technical Review. *J. Thorac. Dis.* 2020, 12, 7416–7428.
3. Verhoeven RLJ, Fütterer JJ, Hoefsloot W, et al. Cone-Beam CT Image Guidance with and Without Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Biopsy of Peripheral Pulmonary Lesions. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* 2021, 28,60–69.
4. Hohenforst-Schmidt W, Zarogoulidis P, Vogl T, et al. Cone Beam Computertomography (CBCT) in Interventional Chest Medicine—High Feasibility for Endobronchial Realtime Navigation. *J. Cancer* 2014, 5, 231–241.
5. DiBardino DM, Kim RY, Cao Y, et al. Diagnostic Yield of Cone-Beam-Derived Augmented Fluoroscopy and Ultrathin Bronchoscopy Versus Conventional Navigational Bronchoscopy Techniques. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* 2022.
6. Hohenforst-Schmidt W, Banckwitz R, Zarogoulidis P, et al. Radiation Exposure of Patients by Cone Beam CT during Endobronchial Navigation—A Phantom Study. *J. Cancer* 2014, 5, 192–202.
7. Verhoeven RLJ, van der Sterren W, Kong W, et al. Cone-Beam CT and Augmented Fluoroscopy-Guided Navigation Bronchoscopy: Radiation Exposure and Diagnostic Accuracy Learning Curves. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* 2021, 28, 262–271.
8. Cicienia J, Bhadra K, Sethi S, et al. Augmented Fluoroscopy: A New and Novel Navigation Platform for Peripheral Bronchoscopy. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* 2021, 28, 116–123.
9. Pritchett MA, Schampaert S, de Groot JAH, et al. Cone-Beam CT With Augmented Fluoroscopy Combined With Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Biopsy of Pulmonary Nodules. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* 2018, 25, 274–282.
10. Yu K-L, Yang S-M, Ko H-J, et al. Efficacy and Safety of Cone-Beam Computed Tomography-Derived Augmented Fluoroscopy Combined with Endobronchial Ultrasound in Peripheral Pulmonary Lesions. *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.* 2021, 100, 538–546.

### STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE ALI KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA PLJUČ?

Karmen Stanič

Onkološki Inštitut Ljubljana

#### IZVLEČEK

Standardno zdravljenje operabilnih bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč v zgodnjem stadiju je kirurška resekcija. SBRT je uveljavljeno zdravljenje za inoperabilne bolnike in tiste, ki operacijo odklonijo. Dosedanje raziskave kažejo, da je lokalna kontrola podobna za obe modaliteti zdravljenja, ravno tako so celokupna preživetja podobna po enem letu, po treh in petih letih pa so boljša za operiranih bolnikih. Veliko je podobnosti pa tudi razlik med zdravljenjema in pri odločitvi multidisciplinarnega konzilija o modaliteti zdravljenja je potrebno pretehtati več dejavnikov kot so lokacija in velikost tumorja, pridružene bolezni, potrebne diagnostične preiskave, vpliv na vsakodnevne aktivnosti bolnika in kvaliteta življenja, posledice zdravljenja, neželeni učinki in sledenje bolnikov. Primerjave obeh načinov zdravljenja za operabilne bolnike v randomiziranih raziskavah faze III še potekajo, rezultate pričakujemo v naslednjih letih.

**Ključne besede:** SBRT, operacija, lobektomija, stadij I, nedrobnocelični pljučni rak

### UVOD

Lokalno omejeno obliko pljučnega raka odkrijemo pri približno petini bolnikov. V Sloveniji je bilo po podatkih registra raka v letu 2019 v lokalnem stadiju pljučni rak odkrit pri 292 (18%) bolnikih. (1) Zgodnja oblika pljučnega raka vključuje stadij I in II. Standardno zdravljenje teh bolnikov je kirurška resekcija, vendar pa ta zaradi slabe pljučne funkcije, starosti ali pridruženih bolezni pri 20-25% bolnikov ni možna. (2) Podskupina bolnikov z zgodnjo obliko pljučnega raka brez tumorsko spremenjenih bezgavk (N0), je ocenjena na 15% vseh novoodkritih pljučnih rakov in se v državah, ki so uvedle presejanje pljučnega raka, še zvišuje. Ti bolniki imajo poleg operativnega tudi možnost zdravljenja s stereotaktičnim obsevanjem, pogosto poimenovanim s kratico SBRT (ang. Stereotactic Body Radiation Therapy). Tako lahko zdravimo tudi bolnike, ki operacijo odklonijo. V nadaljevanju se podatki nanašajo na nedrobnocelični pljučni rak, saj je bila pri tem histopatološkem tipu raka opravljena večina študij, poleg tega pa je zaradi svoje hitre rasti drobnocelični rak redko odkrit v zgodnjem stadiju, zahteva pa tudi večmodalno zdravljenje.

### RAZLIKE IN PODOBNOSTI ZDRAVLJENJA S SBRT IN KIRURGIJO

Stereotaktično obsevanje je natančno obsevanje, pri katerem je doza vsakega posameznega obsevanja in skupna doza zelo visoka, skupno število pa ne presega osem obsevanj. Doza in število frakcij sta odvisna od lege in velikosti tumorja. Ta način obsevanja je postal v zadnjih letih standard zdravljenja za inoperabilne bolnike z zgodnjim pljučnim rakom ali tiste, ki operacijo odklonijo. SBRT tehnika v nasprotju s kirurgijo omogoča le obsevanje tumorjev, ki so med obsevanjem vidni na CBCT (ang. Cone Beam Computer Tomography), ki torej niso obdani s plevralnim izlivom ali atelektazo, ravno tako ne dovoljuje obsevanja centralno ležečih tumorjev ter tistih, ki vraščajo v mediastinalne strukture. Tako kot pri kirurgiji smo zadržani pri obsevanju bolnikov s pljučno fibrozo, saj je pri teh bolnikih zabeleženih več zapletov. Kirurških pristopov je več. Standard zdravljenja je lobektomija z limfadenektomijo, pri bolnikih s tumorji pod 2 cm in starejših pa se je izkazalo, da je sublobektomija enako uspešna. (3) Ena izmed možnosti je tudi klinasta ekscizija, ki pa ni operacija izbora. Videotorakoskopska operacija (ang. Video Assisted Thoracoscopic Surgery) - VATS lobektomija predstavlja v Sloveniji že preko 50% tovrstnih operacij. (4) Pomemben del kirurškega zdravljenja, ki ga SBRT ne zagotavlja, je vzorčenje bezgavk, ki z molekularnimi označevalci in dokončnim stadijem bolezni lahko pomembno vpliva na nadaljnje onkološko zdravljenje. V stadiju I po operaciji poročajo o višjem patološkem stadiju bolezni v 20-35%. (5) Diagnostika pred zdravljenjem tako pri SBRT kot kirurgiji nujno vključuje PET/CT preiskavo. Pri PET/CT negativnih bezgavkah v stadiju I, je bil delež najdenih pozitivnih pri operaciji nizek, pod 6 odstotkov. Biopsija primarnega tumorja pred zdravljenjem ima pri SBRT pomembnejšo vlogo kot pri operaciji, saj ob opustitvi verifikacije kasneje ni možno zagotoviti histopatološke diagnoze. Vsekakor pa odločitev za verifikacijo ne pretehta možnosti, da bi s tem življenjsko ogrozili bolnika. Sledenje po zdravljenju je lažje za bolnike po operaciji, saj ocenjevanje postobsevalnih sprememb zahteva izkušnje in specifično radiološko znanje. Izguba pljučne funkcije je manjša pri SBRT in znaša do 7%, pri

lobektomiji je ocenjena na do 16%, po sublobektomiji pa na 11%. (6) Zgodnja smrtnost po operaciji je nekoliko večja kot pri SBRT, pozna pa ne kaže razlik. Tudi neželeni učinki so različni. Pri operaciji je večji delež bolečin, krvavitev in vnetij po zdravljenju, pri SBRT pa beležimo postobsevalni pnevmonitis in pozne bolečine pri legi tumorjev v bližini reber. Bolniki med SBRT lahko opravljajo vsa običajna dela, hospitalizacija ni potrebna, medtem ko je pri operaciji potrebna krajša hospitalizacija, k običajnim aktivnostim pa se bolniki vrnejo po 2-4 tednih.

### RAZISKAVE PRIMERJAV SBRT IN KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

Raziskave so pokazale, da je lokalna kontrola tumorjev s SBRT obsevanjem primerljiva z operacijo, vendar zaenkrat nimamo na razpolago rezultatov študij faze III, ki bi primerjale oba načina zdravljenja. Veliko retrospektivnih raziskav in metaanaliz je pokazalo, da je preživetje bolnikov z operacijo boljše kot s SBRT, vendar so ti rezultati težko primerljivi, saj je bilo v skupini s SBRT več starejših in komorbidnih bolnikov. Bolniki v stadiju I, ki jih ne zdravimo, imajo 5-letno preživetje le 20%. V raziskavi, ki je vključila ujemajoče se bolnike in so jim priporočali operacijo, pa so jo ti zavrnil in se odločili raje za SBRT, so imeli slednji slabše 5-letno preživetje v primerjavi z lobektomijo. (40% vs 58%).(7)

Prvi randomizirani raziskavi faze II sta poročali o 4-letnem celokupnem preživetju 56% (RTOG 0618), v raziskavi JCOG 0403 pa je bilo 5-letno preživetje 54%. Pri slednji je bil PET/CT opcijski, kar verjetno vpliva tudi na rezultate.(8,9)

Dve randomizirani študiji faze III primerjave SBRT z operacijo sta bili predčasno zaključeni (ROSEL in STARS) in objavljen članek je združil podatke iz obeh preskušanj. (10) V analizo so vključili 58 bolnikov. Randomizirana študija STARS je primerjala CyberKnife s kirurško resekcijo pri zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka stadija I, študija ROSEL pa operacijo in stereotaktično obsevanje pri bolnikih s stadijem IA. Združeni podatki poročajo o 95% celokupnem preživetju po 3 letih v SBRT skupini in 79% pri operiranih bolnikih, 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni pa je bilo 86% (SBRT) in 80% (operacija). Zaradi nenavadne odločitve o združitvi podatkov kljub nekaterim neenakostim v študijah ter s tem povezano pristranskostjo ni presenečenje, da je publikacija razvnela veliko polemike.

Tudi revidirana STARS študija z dodatno vključenimi bolniki (skupaj 80) in analizo ujemanja bolnikov objavljena 2021, ki je poročala o impresivnem 91% 3-letnem preživetju in 87% 5-letnem preživetju bolnikov zdravljenih s SBRT, ni odgovor na vprašanje o enakosti obsevanja in operacije.(11) Na to bodo morda odgovorile randomizirane raziskave, ki so v teku. STABLE-MATES primerja sublobarno resekcijo in SBRT pri tumorjih stadija I, ki so manjši od 4 cm in ležijo periferno. Primarni cilj raziskave je celokupno preživetje. Raziskovalci so že vključili več kot 90% bolnikov od predvidenih 272, zaključek raziskave pa je predviden za december 2024. Raziskava VALOR predvideva vključitev večjega števila bolnikov (670), bolnike pa bo stratificirala glede na stadij (IA vs IB) in lokalizacijo tumorja (centralni proti perifernim) ter anatomsko

## **SBRT ALI KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA PLJUČ**

pljučno resekcijo in SBRT. Zaključek raziskave je predviden konec leta 2027.(12) Študija izvedljivosti randomizirane faze III v Veliki Britaniji (SABRtooth) je pokazala, da le ta ni izvedljiva v okviru sedanjega zdravstvenega sistema NHS (National Health Service), saj imajo bolniki svoje preference, ki ovirajo vključevanje. V tej raziskavi je bilo število bolnikov, ki so želeli obsevanje enkrat večje kot tistih, ki so se odločili za operacijo (41% proti 18%).(13)

### **RAZISKAVE V SLOVENIJI**

V Sloveniji smo uvedli SBRT tehniko obsevanja pljučnih rakov leta 2016 in število tako zdravljenih bolnikov se iz leta v leto povečuje. Ocenjujemo, da je bila v letu 2022 tako zdravljena že več kot petina bolnikov z zgodnjim rakom pljuč. Pred kratkim smo objavili retrospektivno analizo 206 bolnikov, ki potrjuje dobro lokalno kontrolo po 1 letu (98%) in po 5 letih (95%). Preživetja pa so glede na dejstvo, da gre za inoperabilne polimorbidne bolnike slabša in znašajo po 1 letu 87%, po 5 letih pa 31%.(14) V letu 2022 je bila objavljena tudi retrospektivna raziskava zdravljenja bolnikov stadija I-IIIa s kirurškim pristopom.(15) Rezultati kažejo, da je v stadiju I celokupno 5-letno preživetje 70%, v stadiju II pa 60%. Zelo pomembna ugotovitev raziskave je le 69% ujemanje cTNM in pTNM stadija, ki je bila najvišja v stadiju I (81%), v stadiju II pa samo 55%, kar kaže na velik pomen in odgovornost multidisciplinarnih konzilijev pri odločitvah o dodatni diagnostiki in načinu zdravljenja.

### **ZAKLJUČEK**

Tako kirurško zdravljenje, ki je najpomembnejše pri operabilnih bolnikih kot SBRT, ki je nepogrešljivo pri inoperabilnih bolnikih, sta pomembni modaliteti zdravljenja bolnikov z nedrobnoceličnim zgodnjim rakom pljuč. Čeprav je lokalna kontrola pri obeh načinih zdravljenja podobna, je celokupno preživetje po treh in petih letih boljše pri operiranih bolnikih. Rezultate direktne primerjave zdravljenja operabilnih bolnikov v randomiziranih raziskavah faze III pričakujemo v naslednjih letih.



## LITERATURA:

1. Cancer in Slovenia 2019. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Slovenian Cancer Registry, 2022.
2. Ishikura, S. Optimal radiotherapy for non-small-cell lung cancer: Current progress and future challenges. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 60, 127–131.
3. Lee BE, Altorki N. Sub-Lobar Resection: The New Standard of Care for Early-Stage Lung Cancer. *Cancers* 2023; 15: 2914.
4. Zwitter M, Čufer T, Vrankar M, Kern I, Štupnik T, Rozman A, et al. Lung Cancer in Slovenia. *J Thorac Oncol* 2019; 14(8): 1327-31.
5. Mullins K. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: when and why is it appropriate therapy? *J Adv Pract Oncol* 2015; 6(4): 351-4.
6. Weder W, Moghanaki D, Stiles B, Siva S, Rocco G. The great debate flashes: surgery versus stereotactic body radiotherapy as the primary treatment of early-stage lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:295–305.
7. Rosen JE, Salazar MC, Wang Z, Yu JB, Decker RH, Kim AW, et al. Lobectomy versus stereotactic body radiotherapy in healthy patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 44–54.e9.
8. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for operable early-stage lung cancer: findings from the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA oncology* 2018; 4(9): 1263–66.
9. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. A phase II trial of stereotactic body radiation therapy for operable T1N0M0 non-small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403)—long term follow-up results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2018; 102(3):S9
10. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 630-637.
11. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, Verma V, Liao Z, Welsh JW, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revisedSTARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021; 22(10): 1448-1457.
12. [https://: www. clinicaltrials.com](https://www.clinicaltrials.com), dostop 20.9.2023
13. Franks KN, McParland L, Webster J, Baldwin DR, Sebag-Montefiore D, Evison M, et al. SABRTooth: a randomised controlled feasibility study of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) with surgery in patients with peripheral stage I nonsmall cell lung cancer considered to be at higher risk of complications from surgical resection. *Eur Respir J* 2020; 56(5): 2000118.
14. Stanic K, But-Hadzic J, Zagar J, Vrankar M. Local control and survival after stereotactic body radiation therapy of early-stage lung cancer patients in Slovenia. *Radiol Oncol* 2023; 57(3): 389-396.
15. Bitenc M, Cufer T, Kern I, Miklavcic M, Petrovic S, Groznik V, et al. Real-life long-term outcomes of upfront surgery in patients with resectable stage I-IIIa non-small cell lung cancer. *Radio Oncol* 2022; 56(3): 346-354.

### LOBARNE IN SUBLOBARNE RESEKCIJE PLJUČ

Sabrina Petrovič, Marko Bitenc

Kirurgija Bitenc

#### IZVLEČEK

Leta 1933 je dr. Evarts Graham izvedel prvo uspešno pneumonektomijo pri bolniku s pljučnim rakom. 30 let kasneje so pokazali, da lobektomija ponuja podobne rezultate. Skupina za študijo pljučnega raka (Lung Cancer Study Group, LCSG) je leta 1995 na podlagi rezultatov uveljavila lobektomijo kot metodo izbora za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka (angl. Non-small cell lung cancer, NSCLC) s kliničnim stadijem T1N0 in imajo zadostno kardiorespiratorno funkcijo. V zadnjih letih se je povečalo odkrivanje bolnikov z NSCLC stadija cT1N0, kar je povečalo tudi zanimanje za sublobarne resekcije. Dve nedavno objavljene študiji (JCOG – Japanese Clinical Oncology Group in CALGB – Cancer and Leukemia group B) dokazujeta, da je sublobarna resekcija pljuč enakovredna ali celo boljša kot lobektomija in bi morala biti zdravljenje izbora za bolnike z NSCLC stadija cT1N0.

**Ključne besede:** lobektomija, sublobarna resekcija, NSCLC

## UVOD

Evolucija torakalnih kirurških resekcij je sledila trendu: od večjih k manjšim. Začelo se je leta 1933, ko je dr. Evarts Graham izvedel prvo uspešno pneumonektomijo pri bolniku s pljučnim rakom. 30 let kasneje, leta 1962, so pokazali, da lobektomija ponuja podobne rezultate, zato je postala nova standardna metoda za bolnike z operabilnim stadijem NSCLC. Petnajst let kasneje so bile narejene prve sublobarne resekcije. Začeli so primerjati uspešnost segmentnih in robnih resekcij z do takrat uveljavljeno lobektomijo. Prve objavljene študije so nakazovale, da so rezultati sublobarnih resekcij slabši od lobektomij, danes pa vse več študij favorizira prve (1).

## JEDRO

Anatomija pljuč vključuje 5 anatomskih lobusov (desni zgornji, srednji in spodnji, levi zgornji in spodnji lobus). Dalje, so lobusi razdeljeni na segmente: desni zgornji lobus ima tri segmente, srednji dva segmenta, spodnji pet segmentov. Leva lobusa pa imata vsak po pet segmentov. Anatomska resekcija z lobektomijo zahteva prekinitve vej pljučne arterije, drenažne pljučne vene in bronha pripadajočega lobusa. Pri anatomski segmentektomiji se prekinejo arterija, vena in bronh pripadajočega segmenta, odstrani se pljučni parenhim, ki pripada prekrvavitvi prekinjenih žil. Robna resekcija, kljub temu da ne prekinjamo arterij, ven in bronhov, prav tako spada med sublobarne resekcije. Tumor se odstrani skupaj z zadostnim (vsaj 2 cm) varnostnim robom normalnega pljučnega tkiva.

Leta 1995 je skupina za študijo pljučnega raka (LCSG) objavila prvo randomizirano študijo, ki je primerjala lobektomijo s sublobarno resekcijo pri bolnikih s kliničnim stadijem T1N0 NSCLC (1, 2.). Vključeni so bili bolniki, ki so imeli primarni pljučni tumor, manjši od 3 cm in pri katerih je bila intraoperativno izključena prizadetost mediastinalnih in hilusnih bezgavk. Rezultati so pokazali za 75 % več celokupnega recidiva, za 30 % povečano splošno smrtnost in za 50 % povečano smrtnost povezano s primarnim pljučnim rakom pri sublobarnih resekcijah. Zato se je lobektomija uveljavila kot zdravljenje izbora za klinični stadij T1N0 pri bolnikih, ki so bili sposobni resekcije celotnega režnja. Za kardiorespiratorno ogrožene je ostala alternativa sublobarna resekcija (segmentektomija ali robna resekcija tumorja) (1,3).

Danes so rezultati nadaljnjih študij drugačni. JCOG 0802 je bila prospektivna, randomizirana študija, objavljena leta 2022, ki je primerjala celokupno preživetje pri bolnikih z NSCLC kliničnega stadija T1aN0, pri katerih je bila narejena bodisi lobektomija ali sublobarna resekcija (samo segmentektomija). 5-letno celokupno preživetje v skupini, pri kateri je bila narejena sublobarna resekcija je bilo višje kot v skupini, pri kateri je bila narejena lobektomija (94.3 % vs. 91.1 %). 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni je bilo primerljivo med skupinama (88 % vs. 87.9 %), lokalnega recidiva pa je bilo več v skupini, pri kateri je bila

## LOBARNE IN SUBLOBARNE RESEKCIJE PLJUČ

narejena segmentektomija (10.5 % vs. 5.4%). Zaključili so, da so sublobarne resekcije primerljive, če ne celo boljše za bolnike s kliničnim stadijem T1aN0 (4).

Zadnja objavljena prospektivna, randomizirana študija, CALGB/Alliance 140503 je prav tako primerjala rezultate lobarne in sublobarne resekcije. Vključenih je bilo 697 bolnikov z NSCLC kliničnega stadija T1aN0 (tumor manjši od 2 cm in je ležal periferno, na zunanji tretjini pljučnega parenhima). Bolniki so bili intraoperativno naključno razporejeni v skupino, kjer so naredili bodisi lobektomijo ali sublobarno resekcijo po tem, ko so izključili prizadetost bezgavk (zmrzli rez hilusnih bezgavk in še vsaj dveh drugih regij). 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni je bilo primerljivo med skupinama (63.6 % pri sublobarnih resekcijah in 64.1 % pri lobektomiji). 5-letno celokupno preživetje je bilo nekoliko boljše v skupini, kjer je bila narejena sublobarna resekcija (80.3 % vs. 78.9 %). Primerljiv je bil tudi odstotek celokupnih ponovitev bolezni (30.4 % vs. 29.3 %), med tem, ko je bilo lokoregionalnih ponovitev več v skupini, kjer je bila narejena sublobarna resekcija (13.4 % vs. 10.0 %). Zaključili so, da je sublobarna resekcija enako učinkovita kot lobektomija (1,2).

Kaj pa pri bolnikih z majhnimi, perifernimi tumorji in patološkimi bezgavkami? Leta 2022 je bila objavljena študija, kjer so primerjali celokupno preživetje bolnikov s primarnim pljučnim tumorjem manjšim od 3 cm in radiološko nesuspektnimi bezgavkami. Vključenih je bilo 2419 bolnikov, pri katerih je bila narejena lobektomija ali sublobarna resekcija, histološki izvid pa je pokazal, da gre za prikrito N2 bolezen. Rezultati študije so pokazali, da sublobarna resekcija ni bila povezana s slabšim celokupnim preživetjem v primerjavi z lobektomijo (5-letno preživetje 46.6 % vs. 45.2 %). Tako so zaključili, da bolniki s prikrito N2 boleznijo ne potrebujejo reoperacije z dokončno lobektomijo, temveč lahko nadaljujejo z adjuvantnim zdravljenjem (5).

### ZAKLJUČEK

Iz nedavno objavljenih študij lahko rečemo, da dajejo sublobarne resekcije enako učinkovite, če ne celo boljše rezultate kot lobektomija. V naši kliniki vodimo register operiranih bolnikov, ki ga še dopolnjujemo, zato statističnih podatkov o celokupnem 5-letnem preživetju in preživetju brez ponovitve bolezni še nimamo. Med letoma 2020 in 2021 smo naredili 341 operacij pljučnega raka (brez pneumonektomij), od tega 64 sublobarnih resekcij z limfadenektomijo (28 segmentektomij in 36 robnih resekcij) ter 277 lobektomij z limfadenektomijo. V skupini, pri kateri je bila narejena lobektomija, je bilo za 4 % več zapletov. Do sedaj smo zabeležili le dve ponovitvi bolezni, obe v skupini, pri kateri je bila narejena lobektomija. Rezultati študije bodo objavljeni, ko bo register v celoti izpolnjen in ko bomo imeli podatke o 5-letnem celokupnem preživetju ter preživetju brez ponovitve bolezni.

### LITERATURA:

1. Lee E. B., Altorki N. Sub-Lobar Resection: The New Standard of Care for Early-Stage Lung Cancer. *Cancers*. 2023;15:2914.
2. Altorki N., Wang X., Kozono D., Watt C., Landrenau R., Wigle D., Port J., Jones D.R., Conti M., Ashrafi A.S., et al. Lobar or sublobar resection for peripheral stage 1A non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2023;388:489–498.
3. Ginsberg R.J., Rubinstein L.V., Lung Cancer Study Group Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;60:615–623.
4. Saji H., Okada M., Tsuboi M., Nakajima R., Suzuki K., Aokage K., Aoki T., Okami J., Yoshino I., Ito H., et al. Segmentectomy versus lobectomy in small sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): A multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;399:1607–1617.
5. Liou Z. D., Chan M., Bhandari P., Lui N. S., Bachkus L. M., Shrager J. B., Berry M. F. Lobar versus sublobar resection in clinical stage IA primary lung cancer with occult N2 disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*: 2022;62(5):ezac440.

### OD STEROIDOV ODVISNA ASTMA

Peter Kopač

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

#### IZVLEČEK

Cilji zdravljenja astme vključujejo zmanjšanje umrljivosti, števila poslabšanj, hospitalizacij ter porabe oralnih kortikosteroidov (OKS). Kljub temu so stranski učinki OKS, kot so osteoporoza, diabetes, kardiovaskularne motnje, izziv. Biološka zdravila, kot so mepolizumab, benralizumab in dupilumab, omogočajo zmanjšanje ali opustitev OKS pri bolnikih z od steroidov odvisno astmo. V kliničnih raziskavah je zdravljenje z biološkimi zdravili omogočalo popolno ukinitvev OKS pri 50-75%. Pri bolnikih, kjer je bil dosežen dober nadzor, je postopno zmanjševanje OKS možno, vendar je potrebno previdno spremljanje zaradi možnosti insuficience nadledvične žleze. Biološka zdravila so varna in učinkovita, vendar ne delujejo pri vseh bolnikih. Individualiziran pristop je ključen pri zdravljenju od steroidov odvisne astme.

### UVOD

Cilji zdravljenja astme so zmanjšanje umrljivosti, zmanjšanje števila poslabšanj ter posledično zmanjšanje hospitalizacij, omejitev porabe oralnih kortikosteroidov (OKS), zmanjšanje obiskov na urgenci. Dodatno je cilj tudi zmanjšati simptome, ki vplivajo na normalno življenje, in s tem izboljšati kakovost življenja bolnikov ter nenazadnje zmanjšanje odsotnosti z dela. Pri doseganju teh ciljev pa je potrebno na drugi strani stranske učinke zdravil in znižati porabo OKS. Najpogostejši resni sistemski stranski učinki, povezani z OKS so osteoporozna, diabetes, debelost, kardiovaskularne motnje in zaviranje osi hipotalamus-hipofiza-adrenalina. Poleg tega je tudi občasna uporaba sistemskih kortikosteroidov povezana z nevrološkimi simptomi, kot so nespečnost, manija, depresija, anksioznost ali agresivno vedenje. Možne so tudi dispepsija, hipertenzija, dislipidemija, povečana verjetnost okužb, mišična atrofija, siva mrežnica, glavkom, podplutbe, strije na koži in zvečan apetit.

Astma odvisna od sistemskih kortikosteroidov lahko predstavlja izziv tako za bolnika kot za zdravnika, vendar je z ustrezno obravnavo in skrbnim spremljanjem mogoče doseči dobro nadzorovano stanje bolezni ter zmanjšati potrebo po OKS. Sodobna biološka zdravila, odpirajo nove možnosti tudi za bolnike z od steroidov odvisno astmo, da dosežejo boljšo kakovost življenja in zmanjšajo tveganje za zaplete osnovne bolezni in njenega zdravljenja.

### EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih iz literature naj bi 5-10% pacientov z astmo imelo težko astmo. Nedavna presečna retrospektivna raziskava je preučevala značilnosti pacientov in potek zdravljenja, na podlagi podatkov pridobljenih iz 11 nacionalnih registrov za težko astmo, povezanih v mrežo SHARP (Severe Heterogeneous Asthma Research collaboration). Analiza podatkov iz 3236 pacientov je pokazala veliko razlik v klinični sliki in terapevtski obravnavi pacientov z težko astmo v Evropi. Med pacienti, vključenimi v raziskavo je bilo od 20 do 70% oseb, ki so prejeli vzdrževalno terapijo s sistemskimi kortikosteroidi. Razpon poprečnega odmerka stalnega OKS je bil velik, 4-20 mg ekvivalentov prednizolona dnevno. V Sloveniji je bilo na stalnem zdravljenju s sistemskimi kortikosteroidi 42% pacientov z težko astmo, v povprečju so prejeli 10 mg prednizolona dnevno. Te ugotovitve kažejo na heterogenost obravnave težke astme med evropskimi pacienti in potrebo po individualiziranem pristopu k zdravljenju.

### ZDRAVLJENJE Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI

Randomizirane klinične študije, ki so vključevale tudi bolnike z od steroidov odvisno težko astmo so pokazale, da dodatno zdravljenje z biološkimi zdravili: mepolizumabom, benralizumabom in dupilumabom omogoča zmanjšanje ali ukinitvev zdravljenja z sistemskimi steroidi. Mepolizumab je zmanjšal odmerek glukokortikoidov za mediano 50% v primerjavi s placebom, pri čemer je zmanjšal tudi letno stopnjo poslabšanj za 32% in izboljšal nadzor nad astmo, kar so podprle študije v realnem življenju. Po 2 letih

## OD STEROIDOV ODVISNA ASTMA

zdravljenja z mepolizuambom je lahko 57% bolnikov prekinilo z OKS. Benralizumab je znatno zmanjšal mediane odmerka peroralnih glukokortikoidov od začetka do 28. tedna v primerjavi s placebom (75% zmanjšanje v primerjavi s 25% zmanjšanjem). Letna stopnja poslabšanj se je prav tako zmanjšala, čeprav ni bilo trajnega izboljšanja v pljučni funkciji. V doslej največji študiji, ki je vključevala paciente z od steroidov odvisno astmo, je bilo vključenih 598 pacientov in so jih opazovali 32 tednov. Po 32 tednih je 62% bolnikov lahko ukinilo OKS, če pa upoštevamo še paciente ki so potrebovali OKS zaradi insuficience nadledvičnice, je teh pacientov 81%

Dodatno zdravljenje z dupilumabom pa je zmanjšalo odmerek peroralnih glukokortikoidov za 70% v primerjavi s 42% z placebom, popolnoma pa je ukinilo OKS 52% pacientov. Ob tem se je zmanjšalo število težkih poslabšanj in delno izboljšala pljučna funkcija.

V nasprotju s tem pa zdravljenje z reslizumabom ali tezepelumabom pri pacientih z od steroidov odvisno astmo zaenkrat ni zmanjšalo dnevnega odmerka peroralnih glukokortikoidov. Analize podskupin pacientov ki so bili zdravljeni z omalizumabom pa kažejo da imajo boljši nadzor nad astmo pri prejemanju omalizumaba, vendar je potrebna prospektivna ocena, da bi ugotovili, ali ima zdravljenje z omalizumabom učinek na zniževanje OKS pri najtežjih bolnikih.

### NAŠE IZKUŠNJE

Opravili smo analizo vseh pacientov pri katerih je bilo v letih 2015-2023 uvedena biološka terapija zaradi težke astme. V tem času smo uvedli biološko terapijo 118 pacientom (56 (47%) moški, starost 27-63 let, mediana starost 76 let). Od tega je bilo 32 (27%) pacientov na stalnem OKS pred uvedbo biološke terapije (15 (36%) moških, starost 35-76 let, mediana starost 61 let). Po enem letu zdravljenja smo lahko OKS ukinito pri 28 pacientih, 4 pacienti pa so še vedno potrebovali vzdrževalno zdravljenje z OKS.

Pri pacientih, pri katerih smo z biološkimi zdravili dosegli dober nadzor nad boleznijo, je možno postopno zmanjševanje in celo opustitev uporabe OKS. Pri tem je ključnega pomena skrbno spremljanje zaradi možnosti iatrogene insuficience nadledvične žleze.

Prav tako je potrebno zmanjševanje OKS izvajati previdno pri naslednjih skupinah bolnikov:

- Kadarkoli življenje ogrožajoče poslabšanje astme
- OKS odvisni več kot 6 m
- Pri bolnikih ki imajo lahko pridruženo drugo bolezen (npr eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom EGPA ali alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo ABPA), ki lahko akutno poslabša po ukinitvi OKS



### ZAKLJUČEK

Paciente z težko, od steroidov odvisno astmo torej lahko uspešno zdravimo z novimi biološkimi zdravili, anti-IL5, anti-IL5 R ter anti-IL4 R. Monoklonska protitelesa so varna in učinkovita. Do 70% bolnikov lahko ob zdravljenju z biološkimi zdravili zmanjša vzdrževalni odmerek OKS, med 40-60% bolnikov lahko popolnoma ukine vzdrževalni odmerek OKS. Nekateri pacienti pa kljub temu ne morejo opustiti OKS

### LITERATURA:

1. Lee H, Ryu J, Nam E, Chung SJ, Yeo Y, Park DW, et al. Increased mortality in patients with corticosteroid-dependent asthma: a nationwide population-based study. *Eur Respir J*. 2019 Nov 1;54(5):1900804.
2. Principe S, Richards LB, Hashimoto S, Kroes JA, Van Bragt JJMH, Vijverberg SJ, et al. Characteristics of severe asthma patients on biologics: a real-life European registry study. *ERJ Open Res*. 2023 May 1;9(3):00586–2022.
3. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. Taichman DB, editor. *N Engl J Med*. 2022 Jan 13;386(2):157–71.
4. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475–85.
5. Pilette C, Canonica GW, Chaudhuri R, Chupp G, Lee FEH, Lee JK, et al. REALITI-A Study: Real-World Oral Corticosteroid-Sparing Effect of Mepolizumab in Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Oct 1;10(10):2646–56.
6. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al. Adrenal function recovery after durable oral corticosteroid sparing with benralizumab in the PONENTE study. *Eur Respir J*. 2022 Dec 1;60(6):2103226.
7. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Apr 1;203(7):871–81.

### HOW DOES OSCILLOMETRY HELP US IN THE DIAGNOSIS OF OBSTRUCTIVE DISEASES?

Marija Vukoja

Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica

University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

#### ABSTRACT

Impulse oscillometry (IOS) is a simple and noninvasive method that uses sound waves superimposed on normal tidal breathing to measure airway resistance and compliance. Low sound frequencies at 5Hz travel further and deeper into lungs, while higher frequencies at 20Hz travel only through large airways which allows measuring the difference in total and central airway resistance and detecting small airway disease (SAD). IOS cannot be used to replace spirometry as it measures different aspects of lung mechanic and is currently being used as additional test or in cases where patient cannot perform forced expiratory maneuver. In patients with obstructive lung diseases, total (R5) and peripheral resistance (R5-R20) increase, while reactance at 5Hz (X5) decreases with disease severity. The IOS indices show moderate correlation to spirometry and low correlation to indices of emphysema on chest computer tomography. The IOS defined SAD is present in most symptomatic patients with asthma and preserved spirometry, predicts asthma control and exacerbation risk, is associated with persistent airway inflammation and inflammatory phenotypes, and predicts and correlates with the response to Th2 biologics. Recently, a minimally clinically important difference (MCID) of a decline of  $\geq 0.06 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  for R5-R20 and  $\geq 0.65 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1}$  for AX, was proposed to measure clinical response in asthma patients.

**Key words:** IOS, asthma, COPD, diagnosis, lung function

## INTRODUCTION

Impulse oscillometry (IOS) is a simple to perform, non-invasive method to assess lung function. Although oscillometry was described more than 50 years ago it has only recently entered clinical arena. This was caused by an increasing number of commercially available devices as well as an increasing number of studies on large populations of patients with different respiratory pathologies. IOS examines mechanical properties of the respiratory system (airways, lungs

parenchyma and chest wall) by applying a pulse consisting of a mixture of sound waves of different frequencies superimposed on the tidal volumes while the patient is breathing quietly. The measured waveform generates respiratory system impedance ( $z_{rs}$ ) which is a relationship of pressure to flow. Respiratory impedance has two components: the “inner phase”- resistance (R) and the “outer phase” (mirror image)-reactance (X). Low frequencies at 5Hz travel further and deeper into lungs, while higher frequencies at 20Hz travel only through large airways. By measuring the difference in total and central airway resistance (R5-R20) we can identify patients with small airway obstruction (frequency dependent resistance-FDR) (1). The reactance (X) is composed of inertance (mass force of the moving air column) and capacitance (C) that is primarily dependent on the elastic properties or compliance of lung periphery. Inertance and capacitance oppose each other with inertance being predominant at high frequencies and capacitance at low frequencies. Fibrosis, hyperinflation, and small airway disease make the capacitance increasingly negative (more negative  $X_5$  values). The frequency at which inertance and capacitance are equal is called resonant frequency ( $F_{res}$ ). The area under the reactance curve between  $X_5$  Hz and  $F_{res}$  is called reactance area (AX) (2). The latter two parameters are frequently used to assess changes in lung function following treatment.

Despite complexity of a signal analysis, IOS is characterized by simplicity in terms of equipment (portable devices are available), duration of the examination (at least three replicate measurements of 30 seconds) and the need for a minimum cooperation of the patient, which makes it attractive and suitable for use in pediatrics, elderly and patients who cannot perform forced spirometry maneuver. Although IOS has been studied in various clinical settings, it has been mostly used for diagnosis and monitoring of patients with asthma and chronic obstructive lung disease (COPD).

## IOS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES

It is important to understand that IOS cannot replace spirometry as it measures different aspects of lung mechanics, but it rather complements it by providing additional information on lung function, especially the presence of small airway disease that is not well assessed by conventional methods. In patients with obstructive lung diseases, total (R5) and peripheral resistance (R5-R20) increase, while reactance at 5Hz ( $X_5$ ) decreases with disease severity (3-4). In symptomatic patients without previous history of lung diseases and preserved spirometry IOS may detect structural abnormalities suggesting that IOS may be potentially more sensitive compared to spirometry (5). Conversely, in a recent study from China, IOS demonstrated lower

discriminative value between healthy subjects and patients with obstructive lung disease compared to spirometry, with high specificity and moderate sensitivity. This may be due to diagnostic criteria for COPD that include spirometry, as well as the overlap in some oscillometric parameters between healthy subjects and disease patients (6). The correlation coefficients between IOS and spirometry parameters are found to be moderate at best, while IOS parameters show poor correlation to the extent of emphysema on chest computer tomography (3,6).

In 2020, the European Respiratory Society technical standards defined cut-offs for significant bronchodilator response as a 40% decrease in  $R5$ , 50% increase in  $X5$  Hz and 80% decrease in  $AX$  relative to baseline (7). Recently upper and lower limits of normal and z-scores that define bronchodilation response have also been published (8). In latter study, IOS showed greater sensitivity in detection of positive response to bronchodilators compared to spirometry in smokers and symptomatic non-smokers with preserved baseline spirometry. The magnitude of effect of bronchodilation is greater when measured by IOS compared to spirometry and correlates better with patient symptoms (9) (Figure 1). IOS may also be used to assess bronchial hyperresponsiveness, but the cut-off values are not yet standardized. Currently, it is recommended that cut-offs for bronchial challenge tests should be assessed for the local population and should also be oscillometry device specific. Changes in IOS parameters show good correlation to spirometry and values of  $R5$  may precede changes in  $FEV_1$  during methacholine challenge (10).

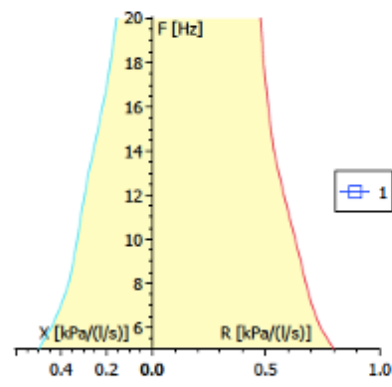
Perhaps the most promising feature of IOS is the possibility to measure small airway dysfunction. The longitudinal Assessment of small Airways involvement in asthma (ATLANTIS) study has demonstrated that small airways disease is common in asthma and is more prevalent in severe patients. In this study, SAD measured by IOS was associated with poorer asthma control and longitudinal risk of asthma exacerbations. A composite IOS ordinal score of resistance ( $R5$ - $R20$ ), and reactance ( $AX$  and  $X5$ ) predicted asthma control and exacerbations in a multivariate analysis, whereas the  $FEV_1$  did not remain significant after adjustment for the IOS ordinal score (11). IOS can also detect small airway disease in asthma patients with preserved spirometry (12). Moreover, in patients with preserved spirometry, the dynamic changes in SAD over time measured by increased  $R5$ - $R20$  are associated with persistent mixed granulocytic and eosinophilic asthma phenotype (13). In patients with severe eosinophilic asthma, biological therapy significantly improves SAD, with responders having significantly higher baseline  $R5$ - $R20$ , but similar  $FEV_1$  compared to partial or non-responders (14). Recently, a minimally clinically important difference (MCID) of a decline of  $\geq 0.06 \text{ kPa}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  for  $R5$ - $R20$  and  $\geq 0.65 \text{ kPa}\cdot\text{L}^{-1}$  for  $AX$ , was defined to evaluate clinical response in asthma patients (15). The use of extra-fine drug formulations has shown to improve small airway disease measured by impulse oscillometry, yet the clinical significance of this intervention remains to be determined.

In conclusion, in recent years the use of IOS has moved from research laboratories to clinical practice. Currently, IOS is recommended as a complementary test to spirometry, or in cases where patient cannot perform forced expiratory maneuvers. IOS has a unique feature of assessing small airway disease that is

## OSCILOMETRIJA V DIAGNOZI OBSTRUKTIVNE BOLEZNI

present in most symptomatic patients with asthma, is a predictor of asthma control and exacerbations, reflects the longitudinal changes in airway inflammatory phenotypes, and predicts and correlates with the response to asthma therapy, including Th2 biologics.

Date Time		Pred	Act1	% (A1/P)	Act2	% (A2/A1)
VT	[L]	0.39	0.62	161.9		
Z at 5 Hz	[kPa/(L/s)]	0.45	0.94	208.3		
R at 5 Hz	[kPa/(L/s)]	0.43	0.80	184.4		
R at 20 Hz	[kPa/(L/s)]	0.37	0.47	127.6		
X at 5 Hz	[kPa/(L/s)]	-0.13	-0.50	374.7		
Resonant frequency	[1/s]		30.52			
AX	[kPa/L]		5.23			



Date Time		Pred	Act1	% (A1/P)	Act2	% (A2/A1)
VT	[L]	0.39	0.63	164.5		
Z at 5 Hz	[kPa/(L/s)]	0.45	0.51	113.8		
R at 5 Hz	[kPa/(L/s)]	0.43	0.45	105.4		
R at 20 Hz	[kPa/(L/s)]	0.37	0.38	101.7		
X at 5 Hz	[kPa/(L/s)]	-0.13	-0.24	178.9		
Resonant frequency	[1/s]		14.67			
AX	[kPa/L]		0.89			

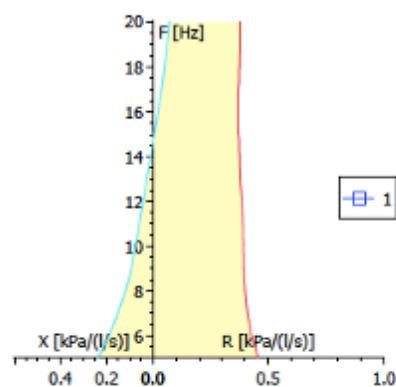


Figure 1. Response to triple inhaler therapy treatment (extra-fine LABA/LAMA/ICS) in patients with asthma and COPD overlap over one months. There is a marked reduction in resistance at 5Hz ( $\Delta R_5$  -56%), with reduction in frequency dependent resistance (red curve), reactance (blue curve), reactance at 5Hz ( $\Delta X_5$ - 48%) and reactance area ( $\Delta AX$  83%). The graph illustrates transition from wide “horn-like” to narrow “flute-like” area shape. The patient had significant symptom improvement and no change in FEV1.

## REFERENCES:

1. Brachier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* 2015; 11 (1):57-65.
2. Kaminsky DA, Simpson SJ, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dandurand R et al. Clinical significance and applications of oscillometry. *Eur Respir Rev*. 2022 Feb 9;31(163):210208.
3. Crim C, Celli B, Edwards LD, Wouters E, Coxson HO, Tal-Singer R et al; ECLIPSE investigators. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir Med*. 2011 Jul;105(7):1069-78.
4. Williamson PA, Clearie K, Menzies D, Vaidyanathan S, Lipworth BJ. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung*. 2011 Apr;189(2):121-9.
5. Chiu HY, Hsiao YH, Su KC, Lee YC, Ko HK, Perng DW. Small Airway Dysfunction by Impulse Oscillometry in Symptomatic Patients with Preserved Pulmonary Function. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):229-235.e3.
6. Liang X, Zheng J, Gao Y, Zhang Z, Han W, Du J et al. Clinical application of oscillometry in respiratory diseases: an impulse oscillometry registry. *ERJ Open Res*. 2022 Oct 17;8(4):00080-2022.
7. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020 Feb 27;55(2):1900753.
8. Jetmalani K, Brown NJ, Boustany C, Toelle BG, Marks GB, Abramson MJ et al. Normal limits for oscillometric bronchodilator responses and relationships with clinical factors. *ERJ Open Res*. 2021 Nov 8;7(4):00439-2021.
9. Cottee AM, Seccombe LM, Thamrin C, King GG, Peters MJ, Farah CS. Bronchodilator Response Assessed by the Forced Oscillation Technique Identifies Poor Asthma Control With Greater Sensitivity Than Spirometry. *Chest*. 2020 Jun;157(6):1435-1441.
10. Vink GR, Arets HGM, van der Laag J, van der Ent CK. (Impulse oscillometry: A measure for airway obstruction. *Pediatr. Pulmonol*.2023;35: 214-219.
11. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, Billheimer D, Van den Berge M, Fabbri LM et al. ATLANTIS study group. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):661-668.
12. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Sep;109(3):185-189.e2.
13. Abdo M, Pedersen F, Kirsten AM, Veith V, Biller H, Trinkmann F et al; ALLIANCE study group. Longitudinal Impact of Sputum Inflammatory Phenotypes on Small Airway Dysfunction and Disease Outcomes in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1545-1553.e2.
14. Abdo M, Watz H, Veith V, Kirsten AM, Biller H, Pedersen F et al. Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma: a longitudinal observational study. *Respir Res*. 2020 Oct 21;21(1):278.
15. Abdo M, Kirsten AM, von Mutius E, Kopp M, Hansen G, Rabe KF et al; ALLIANCE study group. Minimal clinically important difference for impulse oscillometry in adults with asthma. *Eur Respir J*. 2023 May 5;61(5):22017

### MULTIDISCIPLINARNA OBRAVNAVA KOPB

Irena Šarc

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

#### IZVLEČEK

Kronične bolezni dihal, kot sta astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), predstavljajo pomembne izzive za paciente in zdravstvene sisteme. Konvencionalen pristop, ki sledi načelu enakega načina zdravljenja za vse bolnike s posamezno boleznijo, pogosto ne zagotavlja optimalne oskrbe, posebej pri bolj kompleksnih bolnikih. Multidisciplinarni timski (MDT) pristop omogoča način, kako najbolj natančno opredelimo bolnikove individualne značilnosti bolezni in prilagodimo pristope zdravljenja. MDT vključuje strokovnjake iz različnih področij, kot so pulmolog, alergolog, medicinske sestre, respiratorni fizioterapevti, dietetiki, farmacevti in psihologi, vsak prispeva edinstveno strokovno znanje za obravnavo celostnih potreb pacientov. Strategija "terapevtskih tarč" predpostavlja, da kronične bolezni dihalnih poti niso enotne; namesto tega zajemajo pri posameznem bolniku individualni spekter značilnosti, ki zahteva prilagojeno, individualizirano zdravljenje. Precizna medicina, omogočena s pomočjo napredka v razumevanju patoloških mehanizmov, opredeljevanju bioloških označevalcev ter zdravljenja, omogoča usmerjene terapevtske posege. Multidisciplinarna ekipa sodeluje pri identifikaciji in obravnavi specifičnih značilnosti, terapevtskih tarč, kar omogoča optimizacijo izbire zdravil in priporočil o načinu življenja za posamezne bolnike. Strokovno znanje različnih profilov zdravnikov, medicinskih sester, respiratornih fizioterapevtov, dietetikov, psihologov in drugih strokovnjakov zagotavlja celovito in prilagojeno oskrbo, kar izboljšuje izide zdravljenja in kakovost življenja pacientov.

**Ključne besede:** multidisciplinarni tim, KOPB, terapevtske tarče.

### PRISTOP MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE

Na različnih področjih obravnave kroničnih bolezni, kot so sladkorna bolezen, srčno popuščanje in depresija ter obravnavi raka, je uvedba multidisciplinarnega pristopa privedla do napredka pri zdravljenju in izboljšanja izidov za bolnike (1). Na področju pljučnih bolezni se je tak pristop najprej uveljavil pri obravnavi cistične fibroze, kjer se je izkazalo, da specializirani multidisciplinarni timi (MDT) izboljšajo izide. Zato je tovrstna obravnava postala standard obravnave. V zadnjih letih se je korist MDT pokazala tudi pri obravnavi težke astme, kjer se je podobno izkazalo, da so bolniki, ki so prejeli oskrbo v specializiranih centrih z MDT, dosegli boljše klinične izide (1,2).

### PRECIZNA MEDICINA

Izraz precizna (natančna) medicina (*ang.* precision medicine) je opredeljen kot zdravljenje, usmerjeno v potrebe posameznih bolnikov na podlagi njihovih genetskih, bioloških, fenotipskih ali psihosocialnih značilnosti (3). Do nedavnega je zdravljenje slonelo predvsem na dokazih o povprečnih učinkih zdravil v populacijah bolnikov, proučevanih v kliničnih raziskavah (na dokazih temelječa medicina), čeprav vemo, da imajo znotraj raziskav nekateri bolniki znatno korist od zdravljenja, nekateri pa koristi sploh nimajo. V sodobni obravnavi se pri kompleksnih bolnikih oddaljujemo od preširokih diagnostičnih oznak, kot je "KOPB", in se osredotočamo na opredelitev individualnih "terapevtskih tarč", ki zahtevajo usmerjeno, na posameznika prilagojeno zdravljenje (4,5). Postavitev osnovne diagnoze je še vedno pomembna (denimo KOPB, astma), vendar natančna medicina predvideva, da bolnike čim podrobneje opredelimo, da identificiramo fenotipe in osnovne endotipe s pomočjo najnovejših molekularnih patoloških in genetskih pristopov, kar izboljša terapevtske izide.

### TERAPEVTSKE TARČE

Astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) sta najpogostejši obolenji dihalnih poti. Neredko sta obe bolezni sočasno prisotni pri istem bolniku in vplivata na kompleksno in zahtevnejšo klinično sliko. V zadnjih letih se za obravnavo takih bolnikov v klinični praksi uveljavlja strategija, ki temelji na prepoznavanju in zdravljenju tako imenovanih "značilnosti, ki jih lahko zdravimo" (*ang.* treatable traits), lahko pa jih imenujemo tudi terapevtske tarče (TT). Terapevtska tarča mora zadostiti trem merilom: mora biti **klinično pomembna** (TT je povezana s kliničnim izidom), **zaznati** jo je mogoče bodisi "fenotipsko" (npr. prisotnost emfizema ali bronhiektazij na HRCT) in/ali s pomočjo validiranih biomarkerjev (endotipi), **obstajati mora možnost učinkovitega zdravljenja** (na voljo je zdravljenje, ki če se izvaja, vodi do izboljšanja kliničnih izidov (4,6,7). Dober primer TT je eozinofilno vnetje dihalnih poti. To je endotip bolezni dihalnih poti (astme ali KOPB), ki ga posredujejo specifični citokini, med drugim interleukini IL-5, IL-13 in IL-4. Povečana raven eozinofilnega vnetja je povezana s povečanim tveganjem za poslabšanje bolezni pri obeh boleznih. To značilnost opredelimo posredno s številom eozinofilcev v periferni krvi ali bolj direktno iz bioloških vzorcev



iz pljuč. Učinkovito jo lahko zdravimo protivnetno z inhalacijskimi kortikosteroidi, oralnimi kortikosteroidi ali z biološkim zdravljenjem. Endotip eozinofilnega vnetja dihalnih poti izpolnjuje vsakega od treh meril, ki so potrebna za TT - je klinično pomemben, zaznaven in ga je mogoče zdraviti. Podoben primer TT je pri emfizemski KOPB huda hiperinflacija, ki jo izmerimo s telesno pletizmografijo in lahko zdravimo s posegi zmanjšanja pljučnega volumna, uspešnost zdravljenja pa je manj izrazita kot pri eozinofilnem vnetju (4,6). Strategija TT predvideva, da se pri vsakem posameznem bolniku s kronično boleznijo dihalnih poti raziščeta število in vrsta prisotnih posameznih značilnosti pljučne bolezni in izvenpljučnih bolezni in stanj. Ta strategija je primerna za kompleksnejše bolnike s hujšo klinično sliko. Vsako od značilnosti je treba zdraviti oz. nanjo pozitivno vplivati za doseganje optimalnih kliničnih izidov. Kot kaže primer eozinofilnega vnetja pri tej strategiji ni ključna osnovna diagnoza (astma, KOPB, bronhiektazije), zato jo lahko uporabimo pri vsakem bolniku z boleznijo dihalnih poti. Opredelitev TT pri posameznih bolnikih omogoča bolj personaliziran, usmerjen pristop k zdravljenju in s tem potencialno bolj učinkovito zdravljenje. Ker iskanje TT prepozna tudi odsotnost posameznih lastnosti pri bolniku, se s tem pristopom za razliko od načina enakega zdravljenja za vse izognemo nepotrebemu zdravljenju in prispevamo k manj stranskih učinkov zdravljenja (4,6,8).

### OBRAVNAVA V MULTIDISCIPLINARNEM TIMU

Celovita ocena bolnika s KOPB, posebej na napredovalem spektru resnosti bolezni omogoča identifikacijo vseh potencialno pomembnih značilnosti, ki predstavljajo TT pri posameznem bolniku. Mnogo bolj kot okvir tradicionalnega ambulantnega pulmološkega pregleda bolnika nam celovito obravnavo omogoča model obravnave v MDT za obravnavo bolnikov s kompleksno boleznijo dihalnih poti, ki je osredotočen na posameznika z uporabo strategije TT. Taka oblika obravnave omogoča večdimenzionalno opredelitev pljučne bolezni in izvenpljučnih pridruženih bolezni in stanj, saj je časovno daljša ter vključuje poleg specialista pulmologa tudi druge profile strokovnjakov, ki omogočajo opredelitev in zdravljenje vseh aspektov bolnikove bolezni. V tim so poleg pulmologa vključeni: diplomirana medicinska sestra, respiratorni fizioterapevt, dietetik, psiholog, funkcionalist, radiolog in klinični farmacevt, po potrebi pa tudi interventni pulmolog, alergolog, mikrobiolog, patolog, otorinolaringolog in gastroenterolog (1). Poleg testov pljučne funkcije opravimo tudi dodatne meritve in preiskave (HRCT, krvne raziskave, imunoserološki teste, oceno telesne sestave, oceno mineralne kostne gostote, psihološki pregled in oceno, mikrobiološke in citološke preiskave izmečka, teste telesne zmogljivosti, ultrazvočno preiskavo srca, pregled predpisanih zdravil v zadnjem obdobju, inhalacijske tehnike in morebitne interakcije med zdravili). Pri bolnikih, ki so vključeni v tako obravnavo, se opravi začetna ocena in klinični pregled, ki ga opravijo člani tima. Podatki, ki so pridobljeni med obravnavo, se uporabijo za postavitev diagnoze, opredelitev prisotnosti TT, ki so prisotne pri posameznem bolniku, in oblikovanje načrta zdravljenja.

Na ta način poskušamo ugotoviti prevladujoč vnetni profil bolezni dihalnih poti (krvni eozinofilci, eNO, eventuelno citološka analiza izmečka), preučimo simptome in njihove verjetne vzroke, nagnjenost k

poslabšanjem in pomembna spremljajoča stanja, ki vplivajo na pljučno bolezen. Poskušamo identificirati sprožilce poslabšanj in dejavnike tveganja za prihodnja poslabšanja (npr. baterijska kolonizacija, nezavzetost za zdravljenje, slaba inhalacijska tehnika, anksioznost in depresija). Optimizirati želimo farmakološko terapijo pljučne bolezni in izvenpljučnih stanj, z nefarmakološkimi ukrepi pa vplivati na urejenost bolezni in simptomov ter prihodnja tveganja. Ključen je pouk bolnika o bolezni, pomenu zavzetosti za zdravljenje in učenje pravilnega načina jemanja inhalacijskih zdravil (medicinska sestra, klinični farmacevt). Člani tima bolnika spodbujajo k pozitivnim spremembam življenjskega sloga in vedenja, denimo pri opustitvi kajenja, debelosti, telesni nedejavnosti (medicinska sestra, psiholog, fizioterapevt) (2,7).

Če je v ospredju bolnikove klinične slike izrazita nagnjenost k poslabšanjem, sprva opredelimo vzroke in sprožilce poslabšanj. Pri izraženem T2 vnetju v dihalnih poteh intenziviramo protivnetno zdravljenje in preučimo možnost biološkega zdravljenja. Bolnik potrebuje pouk o ukrepanju ob začetku poslabšanja, vključno s pisnim akcijskim načrtom. Če so razlog poslabšanj pridružene bronhiektazije in zagoni gnojnega vnetja, je treba opredeliti bakterijske povzročitelje, bolnika poučiti o fizioterapevtskih vajah za izkašljevanje, ga opremiti s pripomočki za izkašljevanje in razmisliti o eradikaciji povzročiteljev ali kronični terapiji z azitromicinom. Če so pogosta poslabšanja pridružena klinični sliki kroničnega bronhitisa, je smiselno poskusiti z roflumilastom. Potrebno je izobraževanje glede možnih sprožilcev poslabšanj, hitrega ukrepanja in preprečevanja s cepljenjem.

Ko je osrednji problem težka sapa med naporom, opredelimo bistvene elemente, ki k temu prispevajo. Pri izraženi težki hiperinflaciji zaradi emfizema optimiziramo bronhodilatatorno zdravljenje, naučimo bolnika tehnik dihanja ter preučimo možnost posegov za zmanjšanje pljučnega volumna. Pri napredovali KOPB pogosto ugotavljamo kombinacijo sarkopenije in osteoporoze ter napredovalega emfizema. Bolniki potrebujejo zdravljenje osteoporoze, nutritivno podporo z enteralnimi dodatki ter prehranske nasvete ter vključitev v pljučno rehabilitacijo. Težko dihanje v napredovalih fazah bolezni lajšamo z morfinskimi preparati.

Pri bolnikih, kjer je v ospredju ne-eozinofilni produktiven kašelj poskušamo s tehnikami mukociliarnega klirensa, roflumilatom, mukolitikami. Pomembna so tudi spremljajoča stanja, ki poslabšujejo kašelj, denimo GERB, aktivno kajenje, kronični rinitis. Opustitev kajenja je bistvena sestavina obvladovanja vseh bolezni na spektru obstruktivnih bolezni dihalnih poti. Treba je tudi opredeliti pomembne srčno-žilne spremljajoče bolezni in stanja, denimo ishemična bolezen srca, srčno popuščanje in pljučna hipertenzija.

Na dejavnike tveganja in vedenja vplivamo z zdravstveno vzgojo. Bolnike educiramo o samozdravljenju bolezni, pomenu rednega zdravljenja, pravilne inhalacijske tehnike, redne fizične aktivnosti. Pisni akcijski načrti pomagajo pri obvladovanju poslabšanj. Telesna neaktivnost je pri bolnikih s KOPB posledica kombinacije omejitve pri telesni aktivnosti zaradi pljučne bolezni, dekonvencije skeletnih mišic, pogosto pa tudi depresije ter zmanjšane motivacije. Potrebna je napotitev v pljučno rehabilitacijo, ki vključuje vadbo, dihalne tehnike in izobraževanje, nutritivno in psihološko podporo. Telesna neaktivnost je značilna tudi za

bolnike z astmo, potrebno je izobraževanje in fizioterapevtska obravnava s strukturiranim načrtom vadbe. Pogosto fizično aktivnost omejuje disfunkcionalno dihanje, ki je lahko pridruženo vsaki od bolezni v skupini obstruktivnih bolezni pljuč. Težave identificira respiratorni fizioterapevt, ki bolnika pouči glede pravih vzorcev dihanja in predpiše ustrezne dihalne vaje in svetuje pripomočke.

Bolnike, pri katerih je prisotna debelost, ocenimo glede pridružene obstruktivne spalne apneje in jih prehransko svetujemo ter usmerimo v dodatno obravnavo debelosti (farmakoterapije, bariatrični poseg). Znižanje telesne teže pomembno vpliva na urejenost obstruktivne bolezni pljuč in izide pridruženih bolezni.

### ZAKLJUČEK

Kronične bolezni dihalnih poti so pogoste in predstavljajo veliko breme za bolnika in zdravstveni sistem. V zadnjem obdobju se uveljavlja nova strategija obravnave bolnikov z bolj kompleksnimi in hujšimi oblikami teh bolezni, ki predvideva opredelitev značilnosti pljučne bolezni in pomembnih izvenpljučnih bolezni in stanj pri posameznem bolniku neodvisno od osnovne diagnoze. V klinični praksi se je uveljavil model obravnave kompleksnejših bolnikov v multidisciplinarnem timu. Z opredelitvijo in usmerjanjem na prisotne značilnosti, na katere lahko pri posameznem bolniku ugodno vplivamo, je cilj strategije terapevtskih tarč izboljšati simptome, zmanjšati tveganje za poslabšanja in upočasniti napredovanje bolezni pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi pljuč. Gre za prilagojen pristop k obvladovanju bolezni, ki upošteva individualne potrebe in značilnosti vsakega bolnika in omogoča izboljšanje izidov zdravljenja.

### LITERATURA:

1. McDonald VM, Harrington J, Clark VL, Gibson PG. Multidisciplinary care in chronic airway diseases: the Newcastle model. *ERJ Open Res.* 2022;8(3):00215-2022
2. Pérez de Llano L, Miravittles M, Golpe R, et al. A Proposed Approach to Chronic Airway Disease (CAD) Using Therapeutic Goals and Treatable Traits: A Look to the Future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Sep 4;15:2091-2100.
3. Halpin DMG. Precision medicine in chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(10):1156-1162.
4. Agustí A, Gibson PG, McDonald VM. Treatable Traits in Airway Disease: From Theory to Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(3):713-723.
5. Reddel HK, Vestbo J, Agustí A, et al; NOVELTY study investigators. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort. *Eur Respir J.* 2021;58(3):2003927.
6. McDonald VM, Fingleton J, Agustí A, et al; participants of the Treatable Traits Down Under International Workshop; Treatable Traits Down Under International Workshop participants. Treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits Down Under International Workshop report. *Eur Respir J.* 2019 9;53(5):1802058.
7. Cardoso J, Ferreira AJ, Guimarães M, Oliveira AS, Simão P, Sucena M. Treatable traits in copd – a proposed approach. *International Journal of COPD.* 2021. p. 3167–82.
8. Khan MMKS, Cole AG, Mannino DM. Precision medicine in chronic obstructive pulmonary disease: how far have we come? *Curr Opin Pulm Med.* 2022 1;28(2):115-120.

### KRONIČNI BRONHITIS IN BRONHIALNA REOPLASTIKA

Aleš Rozman

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Kronični bronhitis je definiran s produktivnim kašljem, ki traja vsaj 3 mesece na leto in vsaj dve leti zapored. Bolezen je povezana s slabšimi kliničnimi izhodi, kot so večja limitacija v izdihu, večja obremenjenost z respiratornimi simptomi (dispneja, kašelj, piskanje in nosni simptomi) večja omejitev telesne aktivnosti in slabša kakovost življenja. Poleg tega je bilo dokazano, da sta kronični kašelj in izkašljevanje izmečka povezana z pogostimi poslabšanji KOPB, vključno z poslabšanji, ki zahtevajo hospitalizacijo. Po nedavno objavljenem pregledu se prevalenca kroničnega bronhitisa pri bolnikih s KOPB giblje med 12% in 35% [1]. Zdravljenje kroničnega bronhitisa je usmerjeno v zmanjšanje prekomernega izločanja sluzi, njene viskoznosti, kašlja, obnavljanje cilijarnega transporta in zmanjševanje vnetja. Trenutne možnosti zdravljenja kroničnega bronhitisa vključujejo prenehanje kajenja, fizikalne metode (izkašljevanje, respiratorna fizioterapija, itd.) in zdravljenje z zdravili (zdravila za izkašljevanje in mukolitiki, metilksantini ter kratko- in dolgo-delujoči  $\beta$ -adrenergični agonisti, antiholinergiki, glukokortikoidi, zaviralci fosfodiesteraze (PDE-4), antioksidanti in makrolidi). Prekomerno izločanje sluzi pri kroničnem bronhitisu večinoma povzročajo čašaste celice, ki se v največji meri nahajajo v prvih petih generacijah bronhov (nekje do nivoja subsegmentalnega bronhusa) [2], kar pa je področje, ki je enostavno dostopno za bronhoskopsko zdravljenje. V zadnjih letih je medicina naredila pomembne korake v iskanju inovativnih načinov zdravljenja kroničnega bronhitisa, eden takšnih obetavnih pristopov pa je bronhialna reoplastika.

Bronhialna reoplastika je postopek, pri katerem se uporablja ne-termična visokofrekvenčna impulzna električna energija za učinkovanje na tkivo vrne plasti dihalnih poti. Namen je uničiti celice, odgovorne za prekomerno izločanje sluzi, predvsem čašaste celice, in spodbuditi obnovo epitelija (resetirati epitelij). Ta poseg bronhoskopsko, v globoki sedaciji ali anesteziji celotno zdravljenje pa je v dveh korakih, med katerima je en mesec premora. Med posegom zdravimo vse dostopne dihalne poti od subsegmentalnega območja do glavne karine. To dosežemo s postopnim širjenjem in krčenjem elektrode, da zagotovimo stalen stik z sluznico [3].

Začetni podatki o izvedljivosti in varnosti so bili pridobljeni iz dveh multicentričnih kliničnih študij, ki so vključevale 30 bolnikov s kroničnim bronhitisom [3]. Učinek so dodatno kontrolirali s histološko oceno sluzničnih kriobiopsij. Bolnike so spremljali 12 mesecev, pri čemer so varnost ocenjevali do 6. meseca kot primarni izid. Drugi rezultati so vključevali oceno simptomov in histološke vidik hiperplazije čašastih celic. Reoplastiko so uspešno izvedli pri vseh bolnikih, brez resnih neželenih dogodkov, povezanih z uporabo naprave. Vseeno so poročali o štirih resnih neželenih dogodkih, povezanih s posegom znotraj prvih 6-ih

mesecev (ena pljučnica, ena sluznična brazgotina in dve poslabšanji KOPB), kasnejših resnih neželenih dogodkov pa ni bilo. Blage hemoptize so bila najpogostejši neželen dogodek, zabeležen pri 47% bolnikov.

Po zdravljenju se je pomembno zmanjšala hiperplazija čašastih celic ( $p < 0,001$ ), pomembno izboljšanje je bilo po točkovniku CAT (CAT; sprememba mediane  $-8,0$ ;  $p = 0,0002$ ) in St. George-ovem vprašalniku (SGRQ; sprememba mediane  $-7,2$ ;  $p = 0,0002$ ) po 6 mesecih. Podobni učinke zdravljenja so opazovali tudi med nadaljnjim spremljanjem. Začasni podatki iz še vedno trajajoče študije registra bolnikov, predstavljeni na Mednarodnem kongresu Evropskega respiratornega združenja (ERS) leta 2022, so prav tako pokazali dobre rezultate glede varnosti in klinično pomembno izboljšanje simptomov v obdobju sledenja [4].

Po podatkih s spletnega mesta ClinicalTrials.gov je v ZDA še vedno aktivna ena odprta študija (NCT03631472), ena je končana v Kanadi (NCT03385616), ena pa se pričinja na Kitajskem (NCT05641207). Poleg tega je že stekla randomizirana, multicentrična, dvojno slepa, lažnimi posegi kontrolirana (sham-controlled) študija (NCT04677465). Skupno gledano se zdi, da je bronhialna reoplastika obetavna in izvedljiva intervencija za bolnike s kroničnim bronhitisom, ki prinaša zmanjšanje bremena simptomov in izboljšanje kakovosti življenja ob dobrem varnostnem profilu po enoletnem spremljanju. Podatki iz potekajočih študij bodo prinesli več informacij o trajanju učinkov, dolgoročnih izidih in varnosti.

Žal pa smo v času ERS-a izvedeli, da se proizvajalec umika iz evropskega trga in ukinja evropsko predstavniško mrežo. Na ta način postaja dostopnost bronhialne reoplastike na evropskih tleh do nadaljnjega negotova.

### LITERATURA:

1. Dotan Y, So JY, Kim V. Chronic bronchitis: where are we now? *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6: 178–192.
2. Ross MH, Pawlina W. Figure 19.22 Divisions of the bronchial tree and summary of its histological features. In: *Histology: a Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*. 7th Edn. Baltimore, Wolters Kluwer, 2015.
3. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):681-689.
4. Mayr AK, Valipour A. Modern Bronchoscopic Treatment Options for Patients with Chronic Bronchitis. *J Clin Med*. 2023;12(5):1854.

# ROSTRALNI PREMİK TEKOČINE V PATOGENEZI OBSTRUKTIVNE SPALNE APNEJE

Andrej Erhartič

Univerzitetni klinični center Ljubljana

### IZVLEČEK

Prevalenca motenj dihanja med spanjem je pri bolnikih, kjer prihaja do retence tekočine, večja kot v splošni populaciji. Razlog je v povečanem nočnem rostralnem premiku tekočine, kjer prihaja do akumulacije tekočine v mehkih tkivih zgornje dihalne poti, ki je tako bolj povržena nastanku zapore. V prispevku so opisani mehanizmi rostralnega premika ter možnosti farmakološkega in nefarmakološkega terapevtskega ukrepanja.

**Ključne besede:** rostralni nočni premik tekočine, motnje dihanja med spanjem, obstruktivna spalna apneja, srčno popuščanje, odporna hipertenzija

### UVOD

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je bolezen, ki jo označujejo ponavljajoče se prekinitve dihanja med spanjem, do katerih pride zaradi zapore v predelu zgornjega dela dihalne poti. Njena prevalenca v populaciji je visoka, prevalenca klinično pomembna OSA je ocenjena na okoli 10% pri odraslih moških in 5% pri ženskah (1). Še pogostejša je ob pridruženih boleznih, ki so povezane z retenco tekočine oz. z otekanjem, kot npr. srčno popuščanje, napredovala ledvična bolezen ali kronična venska insuficienca (2, 3), pa tudi arterijska hipertenzija (4). V prispevku so opisani patofiziološki koncepti, ki povezujejo OSA s temi boleznimi ter navedeni načini zdravljenja.

### ROSTRALNI PREMIK TEKOČINE

Nočni rostralni (kranialni) premik tekočine lahko prispeva k patogenezi tako obstruktivne kot centralne spalne apneje (CSA). Mehanizem je opisal EH Starling že leta 1896 (5). Gibanje tekočine med kapilarami in intersticijem definirajo štiri Starlingove sile: hidrostatski in osmotski tlak v kapilarah in v intersticiju. Pri spremembi položaja iz ležečega v stoječega hidrostatski tlak v kapilarah spodnjih okončin zaradi učinka gravitacije preseže tistega v intersticiju, kar ima za posledico filtracijo tekočine iz kapilar v intersticij. Pri spremembi položaja iz stoječega v ležečega je proces obraten. V tem primeru pride do filtracije tekočine v intersticij v delih telesa, kjer je bil pred tem hidrostatski tlak nizek. V patofiziologiji OSA je pomembna akumulacija tekočine v predelu vratu, jezika, mehkega neba ter sluznici žrela (kar so dokazali v več bazičnih raziskavah). Vse naštetu vodi v zožitve dihalne poti, povečanje podajnosti stene žrela in zmanjšanje sile, potrebne za kolaps dihalne poti (6). Do akumulacije tekočine pride tudi v pljučih, kar ima za posledico hiperventilacijo in hipokapnijo. Posledica izrazite hipokapnije je zmanjšanje centralnega stimulusa za dihanje in nastanek centralnih apnej (6). Pri posameznikih, kjer je prisotna retenca tekočine, so ti procesi izrazitejši kot pri zdravih. Obe motnji dihanja, torej OSA in CSA, lahko pri bolnikih tudi sovpadata.

Drugi dejavniki tveganja za povečan nočni rostralni premik tekočine so starost, sedeči način življenja (dokazana neposredna povezava med indeksom apneja-hipopneja (AHI) in urami sedenja) ter telesna neaktivnost (krčenje golenskih mišic preprečuje ali zmanjša nastanek edemov) (6).

### NAČINI ZDRAVLJENJA OZ. PREPREČEVANJA PREKOMERNEGA NOČNEGA ROSTRALNEGA PREMIKA TEKOČINE

#### Optimizacija zdravljenja srčnega popuščanja

Glede na razpoložljive dokaze smernice v zadnjih letih pri vseh bolnikih s srčnim popuščanjem z znižanim iztisnim deležem levega prekata svetujejo kombinacijo štirih temeljnih skupin zdravil, t.i. štirih stebrov:

- zaviralci receptorjev angiotenzina/inhibitor neprilizina (ARNI)
- blokatorji beta

- antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev (MRA)
- zaviralci SGLT-2 (7, 8).

Glede na zadnje izsledke je pri vseh bolnikih priporočena čimprejšnja uvedba zdravil iz vseh štirih skupin in hitra titracija do ciljnih oz. največjih prenosljivih odmerkov. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem imamo podatke o zmanjšanju srčno-žilnih dogodkov le za zaviralce SGLT-2, za zdravila iz preostalih skupin se odločamo individualno oz. glede na etiologijo srčnega popuščanja. Med temeljnimi zdravili niso navedeni (potentni) diuretiki zanke, ki so nepogrešljivi pri zdravljenju pridružene hipervolemije in jih v tem primeru seveda priporočamo (9). Imamo dokaze, da zmanjšanje hipervolemije vpliva na stopnjo OSA (zniža AHI).

### **Doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka (predvsem pri odporni hipertenziji)**

Hipertenzijo definiramo kot odporno (rezistentno), kadar ob ustreznem zdravljenju, ki obsega farmakološke in nefarmakološke načine, ter ob dokazani dobri adherenci za zdravljenje, ob ustrezni kombinaciji vsaj treh antihipertenzijskih zdravil v optimalnih odmerkih ne dosežemo ciljnih vrednosti krvnega tlaka. Kot dodatno četrto zdravilo priporočamo MRA, največkrat spironolakton (10). Ob 8-tedenskm zdravljenju s slednjim (v sicer manjši raziskavi) so poleg znižanja krvnega tlaka dokazali tudi znižanje AHI za skoraj 50% (11). Kot dodatna možnost zdravljenja odporne hipertenzije je v zadnjem desetletju na voljo tudi renalna denervacija, ki omogoča dodatno (sicer dokaj majhno) znižanje krvnega tlaka, imamo pa nekaj podatkov, da se ob tem zniža tudi AHI (12).

### **Znižanje telesne teže in telesna vadba**

Znižanje telesne teže lahko zmanjša stopnjo OSA tako v splošni populaciji kot pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Znižanje telesne teže je tako pomemben del celostne obravnave bolnikov z OSA v splošni populaciji ter pri pridruženem srčnem popuščanju. Ob sočasnem zdravljenju s CPAP ima znižanje telesne teže tudi ugodne učinke na krvni tlak, inzulinsko rezistenco in koncentracijo trigliceridov.

Redna telesna vadba zniža AHI ne glede na spremembo telesne teže. Točen mehanizem ni znan, verjetno je razlog kombiniran: zmanjšan rostralni premik tekočine, stabilizacija občutljivosti kemoreceptorjev, izboljšanje moči mišic žrela, izboljšanje kvalitete spanja (13).

Opisanih je tudi nekaj načinov usmerjene krepitve mišic žrela, največ podatkov je na voljo glede igranja na pihala (glasbene instrumente). Redno igranje zmanjša smrčanje in AHI. Predvidevamo, da je mehanizem poleg izboljšanja mišičnega tonusa tudi zmanjšanje količine maščevja v jeziku in žrelu (13).

Učinek vseh teh ukrepov (lahko bi jim dodali še pozicijsko terapijo – spanje na boku) na stopnjo OSA je majhen v primerjavi s CPAP, tako da je njihovo mesto predvsem kot dopolnilno zdravljenje ob CPAP, je pa lahko tudi njihov učinek pomemben, predvsem pri tistih, ki CPAP ne prenašajo. Učinek teh ukrepov na srčno-žilno zboleznost in umrljivost ni znan (13).



### Zdravljenje s pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (PAP)

Zdravljenje s PAP je največkrat predpisovana terapija pri bolnikih z motnjami dihanja med spanjem. Deluje kot »pnevmatski splint« zgornjih dihalnih poti, verjetno pa ima tudi druge načine delovanja. V raziskavah so dokazali, da se že ob nekajtedenski uporabi zmanjša vsebnost vode v sluznici zgornjih dihal in posledično poveča njihov premer, pri bolnikih s srčnim popuščanjem pa tudi zmanjša obseg vratu (3). Ti podatki nam kažejo, da je eden od učinkov PAP zmanjšanje akumulacije tekočine v zgornjih dihalih zaradi povečanja tlaka v dihalni cevi, ki prevaga znotrajžilni hidrostatski tlak (13).

### ZAKLJUČEK

Pri spremembi telesnega položaja iz pokončnega v ležečega pride do sprememb v hidrostatskem tlaku v spodnjih okončinah, kar ima za posledico povečano absorpcijo tekočine iz intersticija, povečan venski priliv in redistribucijo tekočine v druge dele telesa. Pojav, ki ga imenujemo rostralni premik tekočine, je prisoten pri vseh ljudeh, tudi pri povsem zdravih. Zaradi nabiranja tekočine v zgornjih ali spodnjih dihalih, lahko vodi v pojav OSA ali CSA. Pri pridruženih boleznih ali stanjih, kjer pride do retence tekočine (npr. srčno popuščanje), je izrazitejši, zato je tudi prevalenca motenj dihanja v spanju pri teh bolnikih večja. Za preprečevanje in zdravljenje motenj dihanja med spanjem je pomembno vzdrževanje normovolemije.

## 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: 310-18.
2. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, Parker JD, Bradley TD. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2009; 15: 279–285.
3. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation.* 2010; 121(14): 1598-605.
4. White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens.* 2015; 29 (6): 342-50.
5. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 19 (1896), 312-326.
6. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol.* 2013; 1; 591(5): 1179-93.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
8. Voors AA. Novel recommendations for the treatment of patients with heart failure: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Heart Failure Guidelines. *J Card Fail.* 2023 Sep 2;S1071-9164(23)00314-7. Epub ahead of print. PMID: 37666294.
9. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132, 440–446.
10. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, et al.; Authors/Task Force Members: 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Jun 21. Epub ahead of print. PMID: 37345492.
11. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Coefield SS, Oparil S, Harding SM and Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 24 (2010), 532-537.
12. Daniels F, De Freitas S, Smyth A, Garvey J, Judge C, Gilmartin JJ, Sharif F. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnoea severity and metabolic indices: a prospective cohort study. *Sleep Med.* 2017 Feb; 30: 180-184.
13. Tsai M, Khayat R. Sleep Apnea in Heart Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018 Mar 22; 20 (4): 33.

### PASTI PRI INTERPRETACIJI RESPIRATORNE POLIGRAFIJE

Vesna Nikolić

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

#### IZVLEČEK

Motnje dihanja v spanju so pogosta skupina bolezni, med njimi je najpogostejša obstruktivna spalna apneja (OSA). Slednja ima vse značilnosti javnozdravstvenega problema. Še zmeraj je v dobri meri neprepoznana bolezen. Z zdravljenjem bolezni ugodno vplivamo na kvaliteto življenja, zmanjšujemo tveganje za kardiovaskularne dogodke, prav tako potrebo po hospitalizaciji. Polisomnografija (PSG) je zlati standard v diagnostiki motenj dihanja v spanju. Ker gre za kompleksno, tehnično ter stroškovno zahtevno preiskavo, so čedalje bolj v uporabi manj zahtevne metode, kot je respiratorna poligrafija (PG). Slednja je indicirana pri visoki predtestni verjetnosti za zmerno do hudo OSA. Respiratorna poligrafija ni izključitvena metoda, prav tako ni namenjena diagnostiki drugih motenj dihanja v spanju. Pri skrbni izbiri pacientov je dobra alternativa polisomnografiji. Poleg številnih prednosti, predvsem dostopnosti, ima tudi svoje pasti in pomanjkljivosti. Obvezno je, da bolnike na omenjeno preiskavo napoti zdravnik z določenim znanjem in izkušnjami s področja motenj dihanja v spanju, pred tem pa opravi klinični pregled ter oceni predtestno verjetnost za prisotnost motenj dihanja v spanju. Tako pravilno izbere bolnika in na enostaven način pride do morebitne diagnoze.

**Ključne besede:** obstruktivna spalna apneja, diagnostika na domu, polisomnografija.

## PASTI V INTERPRETACIJI RESPIRATORNE POLIGRAFIJE

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je najpogostejša med motnjami dihanja v spanju (80-90 % vseh motenj dihanja v spanju). Mednje sodijo še centralna spalna apneja (CSA), hipoventilacijski sindrom ter hipoksemija v spanju. Debelost je največji dejavnik tveganja za pojav OSA. Glede na podatke v literaturi je vsaj 70 % bolnikov z OSA debelih (indeks telesne mase > 30 kg/m<sup>2</sup>). Zgodovinsko gledano je OSA vezana na moški spol, čeprav se razlika v pogostosti z starostjo zmanjšuje. Pri ženskah je pojav obstruktivne spalne apneje povezana s nastopom menopavze. Med ostale dejavnike tveganja za pojav OSA štejemo še anatomske nepravilnosti obraza in žrela, nevrološke in endokrinološke bolezni, kajenje, alkohol, določena zdravila.

Poglavitna simptoma sta dnevna zaspanost ter smrčanje ponoči. Dnevna zaspanost je lahko posledica tudi drugih bolezni (psihiatrične bolezni, uporaba psihotropnih zdravil), njen pojav pa s prisotnostjo omenjenih komorbidnosti narašča, zato jo včasih težko pravilno naslovimo. Smrčanje je občasno lahko samo socialno moteč problem, brez pridružene OSA.

OSA je neodvisni dejavnik tveganja za možgansko kap, motnje srčnega ritma, arterijsko hipertenzijo ter metabolni sindrom. Posebej ogrožene populacije so sladkorni bolniki, profesionalni vozniki, perioperativni bolniki ter nosečnice. Glede na podatke v literaturi ima 58 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 tudi OSA, zato je ključnega pomena aktivno iskanje prisotnosti motenj dihanja v spanju pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Ocenjeno je, da ima kar 21-40 % splošne kirurške populacije visoko tveganje za prisotnost OSA, kar zvišuje tveganje za perioperativne zaplete.

OSA je pogosta tudi pri poklicnih voznikih, napovedni dejavniki tveganja so srednja leta, prekomerna telesna teža ter moški spol. Pri tej populaciji lahko nezdravljena bolezen pušča hude posledice tako za voznika kot tudi druge udeležence v prometu.

V literaturi je zabeleženo, da ima 10-32 % nosečnic pridruženo OSA, kar zvišuje tveganje za sladkorno bolezen v nosečnosti, nizko porodno težo ter preeklampsijo.

Pri telesnem pregledu večkrat ugotovimo povečan indeks telesne mase, visceralni tip debelosti ter povečan obseg vratu. Pri diagnostiki so nam v pomoč vprašalniki, najbolj uporaben je STOP BANG (tabela 1).

<b>STOP BANG vprašalnik</b>	
Ali glasno smrčite (glasneje kot govorite oz. se vas sliši v drug prostor)?	DA NE
Ali ste pogosto utrujeni, zaspani?	DA NE
Ali je kdo opazil, da prenehate dihati v spanju?	DA NE
Ali imate visok krvni tlak oz. se zdravite zaradi njega?	DA NE
Ali je vaš indeks telesne mase večji od 35?	DA NE
Ali ste starejši od 50 let?	DA NE
Je vaš obseg vratu večji od 40 cm?	DA NE
Ste moškega spola?	DA NE

Tabela 1: STOP BANG vprašalnik. Za vsak odgovor DA dodelimo 1 točko. Tri točke ali več pomenijo veliko predtestno verjetnost za zmerno do hudo obstruktivno spalno apnejo.

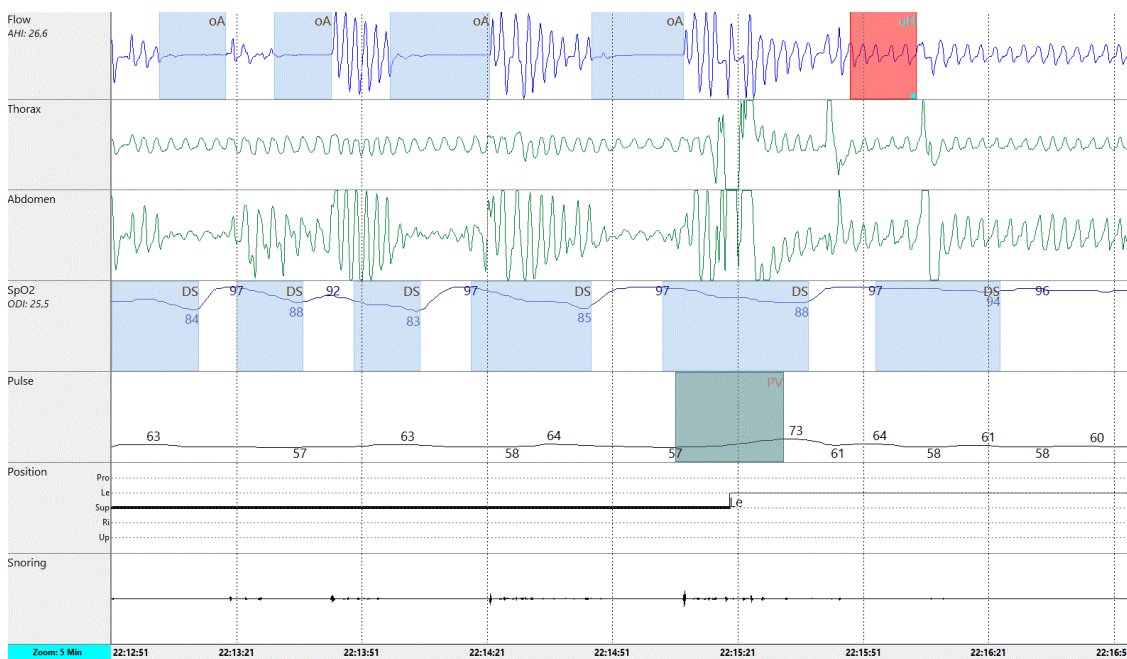
## PASTI V INTERPRETACIJI RESPIRATORNE POLIGRAFIJE

Zlati standard v diagnostiki OSA je polisomnografija.

**POLISOMNOGRAFIJA** je kompleksna metoda, s katero hkrati snemamo več fizioloških parametrov. Omogoča nam natančno analizo spanca, respiratornih dogodkov (apneja, hipopneja, mikroprebujanja) ter ugotavljanje periodičnih zgibkov nog. Izvajamo jo v laboratoriju za motnje dihanja v spanju pod nadzorom usposobljenega tehnika. Preiskava je draga ter tehnično zahtevna. Beležimo možgansko bioelektrično aktivnost, mišično aktivnost, respiratorne dogodke ter očesne premike. Med spanjem spremljamo tudi srčno frekvenco, nasičenost krvi s kisikom (saturacijo) ter položaj telesa.

**RESPIRATORNA POLIGRAFIJA** je enostavnejša metoda za diagnostiko pacientov s sumom na OSA. Lahko je nadzorovana in poteka v bolnišničnem okolju ali pa je nenadzorovana in poteka v domačem okolju. Snemamo minimalno štiri fiziološke parametre: pretok zraka, dihalni napor, nasičenost krvi s kisikom s pulznim oksimetrom, frekvenco pulza/EKG /elektrokardiogram). Pogosto nam je na voljo tudi podatek o položaju telesa (slika 1). Stroškovno je ugodnejša od polisomnografije, prav tako je bolj dostopna. Njena prednost je možnost izvajanja v domačem okolju, v katerem bolniki spijo kot so navajeni. Indicirana je pri bolnikih z visoko predtestno verjetnostjo za zmerno do hudo obstruktivno spalno apnejo. Kontraindicirana je v naslednjih primerih: pri bolnikih s pomembno pljučno boleznijo, FEV 1 pod 50 % norme, trajno zdravljenje s kisikom na domu, srčno popuščanje stopnje NYHA III in IV, sum na druge motnje spanja (centralna spalna apneja, parasomnije, sum na periodične zgibke nog ipd.), sum na sindrom hipoventilacije zaradi debelosti, živčnomišične bolezni. Kontraindikacija je lahko tudi morebitna kognitivna bariera z verjetnostjo nerazumevanja preiskave in nesodelovanja.

Slika 1: Prikaz beleženja parametrov med poligrafijo (posnetek iz Laboratorija za motnje dihanja v spanju).



### PASTI RESPIRATORNE POLIGRAFIJE

Največja past metode je, da ob negativnem izvidu bolnika kljub prisotnosti motnje dihanja v spanju spregledamo. Respiratorna poligrafija ni izključitvena metoda, v primeru negativne poligrafije bolnika s sumom na OSA obvezno pošljemo na polisomnografijo.

Z respiratorno poligrafijo lahko podcenimo število respiratornih dogodkov, z njo ne ločimo stanja budnosti od spanja. Pri poligrafiji se število prekrititev dihanja v spanju računa glede na trajanje študije oziroma posnetka, pri polisomnografiji pa na čas spanja. Pri poligrafiji prav tako ne beležimo mikroprebujanj.

Ne zanašamo se na avtomatsko vrednotenje poligrafije, ki ga ponuja aparat. Slednje nam je lahko v pomoč pri hudi OSAS, kljub temu pa vedno izvajamo ročno vrednotenje študije. Posebej moramo paziti pri blagi OSAS, saj lahko bolnika, če se zanašamo na avtomatsko beleženje dihalnih dogodkov, spregledamo.

Kljub preprostosti metode je lahko ob napačni presoji in izbiri pacientov nepovedna, zato je ključno, da bolnike razvrščajo in izbirajo izkušeni zdravniki, ki so usposobljeni tudi za vrednotenje preiskave.

### POMANJKLJIVOSTI RESPIRATORNE POLIGRAFIJE

Zavedati se moramo, da je metoda nenadzorovana, izvaja se lahko tudi v domačem okolju, zato je tehničnih napak pričakovano več, prav tako prihaja pogosteje do poškodbe aparatov, kar vodi v dodatne stroške. V uporabi je veliko različnih aparatov (poligrafov), nekateri nimajo možnosti ročnega beleženja dogodkov, kar metodo dodatno zapleta. Torej tehnične specifikacije dostopnih poligrafov se med sabo razlikujejo. Razlikujejo se tudi kvalitete senzorjev.

Če upoštevamo možnost številnih tehničnih napak, število fizičnih poškodb aparatov na domu, negativnih poligrafij in potrebe po dodatni polisomnografiji, ostaja stroškovna prednost poligrafije vprašljiva.

### ZAKLJUČEK

Respiratorna poligrafija je dobra metoda za diagnostiko obstruktivne spalne apneje le v primeru skrbno izbranih pacientov. Največja past ostaja možnost, da bolnika ob negativnem izvidu poligrafije in neustrezni oceni tveganja za prisotnost motnje dihanja v spanju zgrešimo. Respiratorna poligrafija ni izključitvena metoda, v rokah izkušenega zdravnika pa je lahko izjemno koristno orodje za cenejšo in enostavno pot do diagnoze motnje dihanja v spanju.

### LITERATURA:

1. American Academy of Sleep Medicine. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea, JCSM 2017
2. Zihlerl, K., 2018. Motnje dihanja v spanju. In: M. Košnik & Š. Dušan, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, pp. 501- 506
3. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479–504
4. Masa et al, Eur Respir J 2013; 41: 879–887
5. 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
6. Gottlieb DJ, et al. JAMA 2020;323:1389-1400
7. Renata L. Riha at al, 2022; Technical Standards for using Type III devices (limited channel studies) in the diagnosis of sleep disordered breathing in adults and children, European respiratory *journal*

### ANALIZA KRIVULJE PRETOKA ZRAKA V DIAGNOSTIKI OBSTRUKTIVNE SPALNE APNEJE

Kristina Ziherl

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

#### IZVLEČEK

Pri obstruktivni spalni apneji (OSA) prihaja intermitentno do zapore žrela na nivoju mehkega neba, jezika in poklopca. OSA je glede na patofiziološke mehanizme (t.i. endotipe) heterogena bolezen. Razločujemo štiri različne endotipe: ozko in/ali kolapsibilno žrelo, neučinkovita aktivacija dilatatorjev žrela, nestabilna kontrola ventilacije in znižan prag za prebujanja. OSA potrdimo z diagnostično polisomnografijo ali diagnostično respiratorno poligrafijo, z endoskopijo zgornje dihalne poti v sedaciji pa določamo nivo zapore žrela. Novejše raziskave nakazujejo možnost, da bi se dalo endotip OSA določiti iz parametrov diagnostične polisomnografije.

Zlati standard ocene kolapsibilnosti žrela je t.i. kritični zapiralni tlak – Pcrit. Na Pcrit vplivajo anatomske dejavniki in okrnjeni živčno-mišični odzivi. Pcrit korelira s stopnjo bolezni. Pcrit se odraža z upadom amplitude pretoka zraka. Oblika inspiratornega dela krivulje pretoka zraka je različna v odvisnosti od nivoja obstrukcije. Pri obstrukciji na nivoju jezika vidimo sploščeno krivuljo, ob obstrukciji na nivoju neba, lateralne stene žrela in posebej poklopca pa vidimo dvonivojsko obliko inspiratorne krivulje (vrh in plato). Pri nekaterih bolnikih prihaja do prolapsa mehkega neba navzgor, kar lahko vidimo na krivulji pretoka zraka kot sploščen del ekspiratornega dela krivulje. V patofiziologiji OSA ima pomembno vlogo tudi nestabilna kontrola dihanja. To v krivulji pretoka zraka vidimo kot periodično dihanje. Nestabilna kontrola dihanja pri OSA se kaže z višjim AHI in nižjim odstotek hipopnej. Nizek prag za prebujanja je eden od mehanizmov OSA. V klinični praksi ga je težko določiti. Obstaja model, ki omogoča izračun nizkega praga za prebujanja; nizek prag za prebujanja pričakujemo pri bolnikih z AHI <30/h, blažjimi desaturacijami in višjim hipopneja indeksom.

**Ključne besede:** obstruktivna spalna apneja, endotipi, krivulja pretoka zraka



### UVOD

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je motnja dihanja v spanju, kjer intermitentno prihaja do zapore žrela na nivoju mehkega neba, jezika in poklopca. To vodi v intermitentno hipoksemijo in pogosta mikroprebujanja, ki sledijo apnejam. Intermitentna hipoksemija in mikroprebujanja sta razlog za kardiovaskularne, metabolne in nevrokognitivne posledice OSA. Klinično pomembno OSA ima 10% odrasle populacije, bolezen je pogostejša pri moških (14%) kot pri ženskah (5%). (1)

OSA je glede na patofiziološke mehanizme (t.i. endotipe) heterogena bolezen. Razumevanje različnih endotipov ključno vpliva na nadaljnjo obravnavo bolnikov z OSA, saj nam bo v prihodnosti omogočalo personaliziran pristop k zdravljenju OSA. Razločujemo štiri različne endotipe, ki vodijo v OSA. Pri praktično vseh bolnikih obstaja anatomski vzrok (ozko žrelo in/ali večja kolapsibilnost žrela) za OSA, vendar je ta le pri slabi četrtini bolnikov poglaviti vzrok za OSA. Pri ostalih pa na pojavnost OSA pomembno vplivajo tudi naslednji mehanizmi: neučinkovita aktivacija dilatatorjev žrela, nestabilna kontrola ventilacije, znižan prag za prebujanja. (2)

Diagnostiko OSA opravimo s diagnostično polisomnografijo ali diagnostično respiratorno poligrafijo, vendar pa nam ti preiskavi ne data odgovora na katerem nivoju žrela je obstrukcija. Za ta namen je potrebno opraviti t.i. endoskopijo zgornje dihalne poti v sedaciji (angl. kratica DISE), ki je invazivna metoda. Zato se zdi zanimiv koncept, da bi lahko iz krivulje pretoka zraka določili novo obstrukcije in endotipe, kar bi lahko vodilo v primernejšo izbiro zdravljenja za posameznega bolnika.

### KOLAPSIBILNOST ŽRELA

Zlati standard ocene kolapsibilnosti žrela je t.i. kritični zapiralni tlak – Pcrit. To je tlak pri katerem se kolapsibilni del zgornje dihalne poti zapre. Višji kot je bolj je kolapsibilna dihalna pot. (3) Na Pcrit vplivajo anatomski faktorji, ki predstavljajo pasivno breme – skeletne strukture obraza, abnormalnosti žrelnih mehkih tkiv in posredni mehanski vplivi (abdominalna debelost). Na kolapsibilnost vplivajo tudi okrnjeni živčno-mišični odzivi, v prvi vrsti med temi neučinkovita aktivacija dilatatorjev žrela (m.genioglossus in m. tensor palatini), lahko pa tudi sedativi, vnetje in drugo. Pcrit korelira s stopnjo bolezn; tako imajo smrčachi nižji Pcrit kot bolniki z obstruktivnimi hipopnejami, ti pa nižji kot tisti z obstruktivnimi apnejami.(4) Pcrit se odraža z amplitudo pretoka zraka – nižja kot je višji je Pcrit in bolj je kolapsibilna dihalna pot. Ti bolniki bodo bolj verjetno slabi responderji za nonCPAP terapijo. (5) Nivo CPAP tlaka, ki ga potrebuje posameznik, da drži dihalno pot odprto, tudi odraža kolapsibilnost žrela.

### NIVO ZAPORE ŽRELA

Primerjava med DISE in inspiratornim delom krivulje pretoka zraka med polisomnografijo je dala v študiji Genta zanimivo opažanje, da je oblika inspiratornega dela krivulje pretoka različna v odvisnosti od nivoja obstrukcije. Tako pri obstrukciji na nivoju jezika vidimo sploščeno krivuljo ali plato, ob obstrukciji na nivoju

neba, lateralne stene žrela in posebej poklopca pa vidimo dvonivojsko obliko inspiratorne krivulje (vrh in plato). Značilno je povišan NED (negative effort dependance). To je klinično pomembno predvsem zato, ker se bolniki z OSA na nivoju poklopca slabše odzovejo na terapijo z CPAP in dobro s spalno opornico. (6) Pri nekaterih bolnikih prihaja do prolapsa mehkega neba navzgor, kar lahko vidimo na krivulji pretoka zraka kot sploščen del ekspiratornega dela krivulje. Ti bolniki imajo pogostejša prebujanja in izdihujejo zrak skozi usta.

### NESTABILNA KONTROLA VENTILACIJE

V patofiziologiji OSA ima pomembno vlogo tudi nestabilna kontrola ventilacije – t.i. povečana ojačitev zanke (angl. high loop gain). Kadar gre za povečano ojačitev zanke prihaja ob manjši motnji do pretiranega odziva. V primeru ventilacije to pomeni, da na relativno majhno spremembo pCO<sub>2</sub> kemoreceptorji odreagirajo z disproporcionalno preveliko spremembo ventilacije. To v krivulji pretoka zraka vidimo kot periodično dihanje. Pojačan odgovor zanke pri OSA se kaže z višjim AHI in nižjim odstotkom hipopnej (nižji HI). To pomeni, da ima pri teh bolnikih večjo možnost za uspeh zdravljenja farmakoterapija (acetazolamid, kisik) (7). Ti bolniki so slabi kirurški kandidati.

### PRAG ZA PREBUJANJA

Nizek prag za prebujanja je eden od mehanizmov OSA. V klinični praksi ga je težko izmeriti. Naredili so model, ki omogoča izračun nizkega praga, v katerega so vključeni trije parametri (AHI <30/h, min.sat>82.5%, %HI >58.3%), za vsakega je možno dobiti 1 točko. Več kot 2 točki v 84% napovesta nizek prag za prebujanja (8). Bolniki z nizkim pragom za prebujanja niso dobri kandidati za UPPP, pa tudi ne za CPAP terapijo, lahko pa jim pomagamo s sedativi.

### ZAKLJUČEK

Diagnostična polisomnografija je metoda, ki nam lahko da več odgovorov na patofiziološke mehanizme OSA, kar je prikladno, saj gre za neivazivno metodo. To je pomembno, ker bomo v prihodnosti imeli več oblik terapije OSA in bomo na ta način lahko že v osnovi prilagodili terapijo OSA glede na bolnikov endotip.

### LITERATURA:

1. McNicholas WT, Korkalainen H. Translation of obstructive sleep apnea pathophysiology and phenotypes to personalized treatment: a narrative review. *Front Neurol.* 2023 Aug 24;14:1239016.
2. Edwards BA, Redline S, Sands SA, Owens RL. More Than the Sum of the Respiratory Events: Personalized Medicine Approaches for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Sep 15;200(6):691-703.
3. Kazemeini E, Van de Perck E, Dieltjens M, Willemen M, Verbraecken J, Op de Beeck S, Vanderveken OM. Critical to Know Pcrit: A Review on Pharyngeal Critical Closing Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Front Neurol.* 2022 Feb 22;13:775709.
4. Pham LV, Schwartz AR. The pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015 Aug;7(8):1358-72.
5. Azarbarzin A, Sands SA, Taranto-Montemurro L, Oliveira Marques MD, Genta PR, Edwards BA, Butler J, White DP, Wellman A. Estimation of Pharyngeal Collapsibility During Sleep by Peak Inspiratory Airflow. *Sleep.* 2017 Jan 1;40(1):zsw005.
6. Genta PR, Sands SA, Butler JP, Loring SH, Katz ES, Demko BG, Kezirian EJ, White DP, Wellman A. Airflow Shape Is Associated With the Pharyngeal Structure Causing OSA. *Chest.* 2017 Sep;152(3):537-546.
7. Schmickl CN, Orr JE, Kim P, Nokes B, Sands S, Manoharan S, McGinnis L, Parra G, DeYoung P, Owens RL, Malhotra A. Point-of-care prediction model of loop gain in patients with obstructive sleep apnea: development and validation. *BMC Pulm Med.* 2022 Apr 25;22(1):158.
8. Edwards BA, Eckert DJ, McSharry DG, Sands SA, Desai A, Kehlmann G, Bakker JP, Genta PR, Owens RL, White DP, Wellman A, Malhotra A. Clinical predictors of the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Dec 1;190(11):1293-300.

### PRIPOROČILA ZA TERAPIJO OSA, KI NI CPAP

Vojko Didanovič, Tadej Dovšak, Luka Prodnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana

#### IZVLEČEK

Zgornji aerodigestivni trak (ZADT) si lahko predstavljamo kot čvrsti kostni okvir v katerega so suspendirana mehka tkiva. Skozi ta mehka tkiva potekata skupna dihalna in prebavna pot, ki se na nivoju spodnjega žrela ločita. Široko odprta dihalna pot je ključna za dobro dihanje in zmanjšanje možnosti za zaporo dihalnih poti med spanjem. V budnem stanju dihalno pot drži odprto tonus miškulature in položaj spodnje čeljustnice. V spanju, ko se tonus miškulature spremeni, telo pa je v ležečem položaju, je volumen dihalne poti, kot ga ocenimo s pomočjo slikovne diagnostike, odvisen predvsem od razmerja velikosti okvirja trdih tkiv in količine mehkih tkiv. Terapija s pozitivnim pritiskom v zgornjih dihalih (CPAP) je danes standard za zdravljenje zapore dihal med spanjem (OSA), vendar jo zaradi nepraktičnosti bolniki večkrat slabo prenašajo, odklanjajo, pri njej slabo sodelujejo in iščejo druge rešitve. Prispevek predstavlja kirurške možnosti, ki jih imamo pri zdravljenju OSA in se navezuje na priporočila Evropskega pulmološkega združenja (ERS)<sup>1</sup> ter izkušnje Kliničnega oddelka za maksilofacialno in oralno kirurgijo (MAFA).

**Ključne besede:** Kirurško zdravljenje OSA, spalna opornica, MAD, ortognatska kirurgija, stimulacija nervus hipoglosusa

### UVOD

Področje glave in vratu je anatomsko raznoliko, prilagojeno pokončni hoji, načinu življenja in predvsem načinu hranjenja sodobnega človeka. Zmanjšanje obrazne projekcije, v primerjavi z našimi predniki<sup>2</sup> in zvišanje telesne teže pri današnjem človeku je slaba popotnica za dober spanec. Kontrola telesne teže in aktivno življenje sta zato pomembna faktorja pri zmanjšanju možnosti za nastanek OSA. Terapija s CPAP je uveljavljena metoda zdravljenja pri simptomatskih bolnikih z zmerno in hudo obliko OSAS, vendar se velikokrat pokaže, da bolniki CPAP aparate slabo prenašajo in pri terapiji s CPAP slabo sodelujejo. Pri takih pacientih se pojavi vprašanje ali jim lahko ponudimo enako uspešno zdravljenje brez CPAP aparata in kakšno to je.

### KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

#### Uvulopalatofaringoplastika

Kirurgi glave in vratu (maksilofacialni kirurgi in otorinolaringologi) poskušamo že od zgodnjih 80 let prejšnjega stoletja paciente z OSA zdraviti tudi kirurško. Klasična takrat predlagana operacija je bila t.i. uvulopalatofaringoplastika (UPPP). To je poseg, pri katerem odstranimo odvečno tkivo v ustnem žrelu (nebnici, tonzilektomija) ter preoblikujemo mehko nebo tako, da na nivoju ustnega žrela dobimo več prostora za dihanje v vertikalni in horizontalni ravnini, ter stabilnejše mehko nebo. Operacija je od prvih opisov<sup>3</sup> dobila veliko variant tako pri sami kirurški tehniki, kot tudi v načinu izvedbe (skalpel, radiofrekvenčni nož, različni laserji). Ne glede na tehniko izvedbe in uporabljene kirurške instrumente pa je cilj ostal nespremenjen: dobiti več prostora za dihanje in stabilno dihalno pot na nivoju mehkega neba. Poseg zmanjša nihanje predela, zmanjšanje števila prekinitev dihanja (padeč AHI) je pa majhno. To je razumljivo, saj vemo, da je večina obstrukcij na nivoju korena jezika oz. posledica nestabilne spodnje čeljusti ter njenega zapadanja. V nekaterih primerih lahko dodatno težavo predstavlja še dolg in nestabilen epiglotis. UPPP je zato indicirana le pri izbranih bolnikih z blago OSA in smrčanjem. Operacijo opravimo skupaj z odstranitvijo hiperplastičnih nebnic. Če sta nebnici majhni, je smiselno pred klasičnim operativnim posegom opraviti lasersko fibrozacijo neba z Er:YAG laserjem. Pri terapiji z Er:YAG laserjem vedno hkrati izvajamo terapijo na celotnem področju ustnega žrela – tudi na korenu jezika!

#### Tonzilektomija

Limfatično tkivo v področju ustnega žrela z leti atrofira. Velike nebnice pri odraslem so zato redke in če jih odkrijemo, je potrebno vedno izključiti bolezen limfatičnega tkiva. Sicer pa jih pogosto vidimo pri otrocih in mladostnikih in jih je v primeru simptomatske OSA vedno smiselno odstraniti. Tonzilektomijo je smiselno narediti tudi v primeru, ko so prisotne obstrukcije na drugih nivojih oz. je pri pacientu predvideno tudi nekirurško zdravljenje, saj bo odstranitev v vsakem primeru povečala volumen dihalnih poti ter izboljšala uspeh nekirurškega zdravljenja.

### **Nos in nosni pretin**

Zaprta usta in stik zob preprečita zapadanje čeljusti. Ker so jezik, žrelo in grlo preko mišičnih in vezivnih povezav suspendirani na spodnjo čeljust, jih zaprta usta fiksirajo v položaju, ki ohranja dihalno pot odprto. Pri ljudeh z normalno okluzijo, normalno velikostjo in razmerjem čeljustnic ter normalno telesno težo, zaprta usta večinoma zadoščajo, da je dihalna pot široko odprta tudi pri ležanju. Zaprta usta stimulirajo dihanje skozi nos, kar je v mirovanju fiziološko. Slabo dihanje skozi nos, ki zahteva dihanje z odprtimi usti pri otroku onemogoča normalni razvoj obraznega skeleta, pri odraslem pa povzroča nestabilno dihalno pot. Ureditev dihanja skozi nos je zato pomemben predpogoj za uspešno zdravljenje OSA, ne glede na to ali pacienta zdravimo s CPAP ali drugače. Zgolj omogočeno dihanje skozi nos ni dovolj za ozdravitev OSA, vendar so brez urejenega dihanja skozi nos tudi ostale metode zdravljenja manj uspešne.

### **Jezik**

Jezik sestavlja 12 mišic. Štiri so parne (genioglossus, hyoglossus, styloglossus, palatoglossus) in so ločene za levo in desno stran jezika s septumom. Štiri mišice so skupne za levo in desno stran (longitudinalis superior & inferior, verticalis, transversalis). Jezik pokriva ustno dno in leži, ko je normalne velikosti, v nivoju zob spodnje zobne vrste. Pripenja se na mandibulo, hyoidno kost, styloidni izrastek ter tvori del lateralne in sprednje steno ustnega žrela. Je dominantna struktura v ustni votlini in najpogostejši povzročitelj zapore dihanja med spanjem. Velik jezik je pri bolnikih z OSA vedno problem, vendar je njegova relativna velikost glede na kostni okvir, ki ga predstavlja spodnja čeljustnica, še pomembnejša kot absolutna velikost jezika. Redukcija jezika ne izboljša bistveno OSA, zato je kontraindicirana. Predvsem starejši pacienti imajo po redukciji jezika nesprejemljivo velike težave pri govorjenju, lahko tudi pri hranjenju. Otroci operacije zmanjšanja jezika bolje prenašajo, vendar operacije niso indicirane za obvladovanje OSA. Koren jezika vedno tretiramo, ko se odločimo za radiofrekvenčno oz lasersko (Er:YAG) terapijo mehkega neba pri blagi OSA in socialnem smrčanju. Težave pri govoru in hranjenju so po takem posegu le prehodne narave.

### **Epiglotis**

Epiglotis je hrustančni poklopec med radiksom jezika in grlom. Pasivno štrli v lumen ustnega žrela in pri požiranju prekrije grlo. Lahko je različno oblikovan. Dolg in tanek epiglotis je nestabilen ter lahko v toku zraka pri dihanju vibrira oz celo kot pokrov prekrije vhod v grlo. V takih primerih je smiselno z endoskopskim posegom epiglotis skrajšati. Poseg razen nekajdnevni pooperativni bolečin nima posledic, ga je pa smiselno izvesti le v okviru celostne obravnave bolnika z OSA.

### **Hioidna kost**

Ozka in dolga in dolga cev ima zaradi Bernullijevega efekta tendenco h kolapsu ter vibriranju. Najožja dela ZADT na prečnem prerezu sta na nivoju mehkega neba in korena jezika. Zožitvi na teh mestih pomembno pripomoreta k smrčanju in zaporam dihanja. Posebno pomembna ovira dihanju je koren jezika. Vse uspešne kirurške metode za zmanjševanje obstrukcij v ZADT morajo urediti tudi položaj jezika. Vezni člen med

kompleksom mandibule in jezika ter grlom in spodnjim delom žrela s prehodom v požiralnik, je hioidna kost. Ker se nanjo pripenja več mišic jezika, spodnje čeljustnice in zunanja laringealna miškulatura, položaj hioida neposredno vpliva na širino in dolžino dihalne poti. Zaradi tega smo na obliko dihalne poti kirurgi poskušali vplivati s spremembo položaja hioida. Naredili smo mandibulo-hioidno ali tiro-hioidno suspenzijo. Operaciji sta dali dobre začetne rezultate pri izbranih bolnikih s smrčanjem in blago do zmerno OSA. Na dolgi rok pa so se vrednosti AHI vrnile na začetne. Večkrat je prišlo do poznih vnetij ob neresorbilnem kirurškem materialu uporabljenim med posegom. Na Kliničnem oddelku za maksilofacialno in oralno kirurgijo teh posegov ne izvajamo več.

### **Obrazni skelet**

Obrazni skelet je čvrst okvir v katerem so suspendirana mehka tkiva. Večji kot je ta okvir, več je prostora za mehka tkiva oz. je pri istem volumnu mehkih tkiv več prostora za dihalno pot. Iz tega logično sledi, da s kirurškim premikom obraznega skeleta naprej (ortognatska operacija, s premikom zgornje, spodnje ali največkrat obeh čeljustnic) lahko pričakujemo tudi povečanje prostora v področju žrela. Študije so pokazale, da je to res<sup>4</sup>, zato je ortognatska kirurgija med najuspešnejšimi metodami zdravljenja OSA. Tudi v priporočilih ERC<sup>1</sup> je ortognatska kirurgija (MMO, maxillo-mandibular osteotomy) obravnavana kot uspešna alternativna metoda zdravljenja pri pacientih z OSA. O njej je smiselno razmišljati pri mlajših pacientih, pri tistih, ki slabo sodelujejo pri terapiji s CPAP in pri tistih, ki imajo nepravilnosti obraznega skeleta in motnje stika zob. Na Kliničnem oddelku za maksilofacialno in oralno kirurgijo v Ljubljani naredimo več kot 100 ortognatskih posegov letno, le posamezne med njimi primarno zaradi izboljšanja OSA. Računamo, da se bo to spremenilo in da bo ortognatsko kirurško terapijo dobilo več bolnikov po 1.10.2023, ko bo na MAFA pričel delovati multidisciplinarni konzilij za bolnike z OSA. Pri ortognatski kirurgiji je pomembno razumeti, da kostni premiki ne pomenijo enakih premikov mehkih tkiv. Premik zgornje in spodnje čeljustnice v bloku naprej za 15mm, kar je pri večini bolnikov maksimalni priporočen premik, pomeni približno pol manjši premik jezika naprej oz povečanje prostora za jezikom (PAS) za 8mm. Drugo pomembno dejstvo je, da se po ortognatski kirurgiji obraz spremeni, na kar morajo biti pacienti opozorjeni in pripravljani. Taki bolniki ob kirurški obravnavi potrebujejo tudi sodelovanje ortodonta, protetika, endodonta ali paradontologa. Včasih kar vse. Zato je pomembna predstavitev takih bolnikov na multidisciplinarnem konziliju, saj je potrebno doseči konsenz o načinu, cilju in zaporedju zdravljenja.

### **NERVUS XII**

Nervus hypoglossus je 12 možganski živec, ki inervira jezično miškulaturo. Jezik je najpomembnejši faktor, ki povzroča obstrukcijo dihanja med spanjem, predvsem pri ležanju na hrbtu, ko je jezik velik, brez tonusa in je spodnja čeljust majhna. Ideja stimulacije sprednjega dela n.XII je povečanje tonusa jezične miškulature, ki izvaja protruzijo jezika (m. genioglossus). Prvi aparat v ta namen je bil odobren 2014<sup>5</sup>. Od takrat je prišlo na

trg več drugih aparatov tako transkutanih kot implantabilnih. V Sloveniji trenutno potekajo priprave, urejanje dokumentacije za ZZZS in pogovori s proizvajalci implantabilnega stimulatorja n.XII »Genio«. V priporočilih ERS je stimulacija n.XII omenjena kot perspektivna in opcijska terapija. Ne kot terapija prvega izbora pač pa kot rešilna terapija pri pacientih z  $AHI < 50/h$  in  $BMI < 32\text{kg}/\text{m}^2$ , ki ne prenašajo CPAP aparata ali spalne opornice oz jim to zdravljenje ne zadošča. Kot tako bi jo radi uvedli tudi v Sloveniji za cca 10 bolnikov letno.

### **SPALNA OPORNICA (MAD)**

Spalna opornica (MAD, mandibular advancement device) je najpogostejša oblika zdravljenja OSA, ki jo izvajamo na MAFA. Letno izdelamo 80 opornic. Gre za individualno izdelano opornico, ki jo naredimo na podlagi odtisa pacientovih zob in registracije griza v položaju zob na zob ali celo obrnjeni sagitalni stopnici. Opornico izdelamo kot silikonski monoblok, s čimer imamo dobre izkušnje. Opornice so lahko izdelane na različne načine (dual-block, dvodelna, povezana s plastičnimi ali kovinskimi vodili) in iz različnih materialov (akrilat, različno trda plastika), vendar mora biti princip povsod enak: s položajem spodnje čeljustnice, ki jo potisnemo naprej, povečamo prostor za jezikom in potegnemo naprej mehko nebo, ter tako razširimo dihalno pot in preprečimo kolaps. Evropska priporočila omenjajo spalno opornico kot terapijo izbora pri blagi in zmerni OSA pri pacientih, ki ne prenašajo oz ne želijo CPAP aparata. Po naših izkušnjah spalna opornica pri višjih AHI ni zadostna terapija in jo je potrebno kombinirati s CPAP aparatom oz drugimi zdravljenji. Za spalno opornico tudi niso primerni bolniki brez zob, s pomanjkljivim in nesanimiranim zobovjem, slabim odpiranjem ust, težavami s čeljustnimi sklepi, napredovalo paradontalno boleznijo ter veliko inklinacijo zob. Pred izdelavo spalne opornice mora pacient opraviti slikanje zob in čeljusti (ortopan) ter opraviti vsa planirana zobozdravniška dela, saj je sicer potrebno opornico pri spremembi oblike zobnih kron zamenjati. Zaradi možnih težav s čeljustnimi sklepi in premikov zob, mora (zobo)zdravnik, ki je opornico izdelal, pacienta kontrolirati.

### **KLINIČNI PREGLED IN DIAGNOSTIKA**

Vsak bolnik z OSA potrebuje pred pričetkom terapije klinični pregled glave in vratu ter zgornjega aerodigestivnega trakta. Že klinični pregled lahko pokaže anatomske posebnosti, asimetrije, motnje griza, deformacije obraznega skeleta, nesorazmerja v velikosti čeljustnic, slabo projekcijo obraza, hiperplastična in hipertrofična mehka tkiva ter ostala potencialna mesta obstrukcij.

Klinični pregled ustne votline vedno dopolni ortopan. Ostalo slikovno diagnostiko naredimo po presoji. Slikovno diagnostiko obraznega skeleta z meritvami vedno opravimo pri nesorazmerju čeljustnic oz pred predvideno ortognatsko operacijo. Premike skeleta pri ortognatskih operacijah danes planiramo virtualno, pri čemer uporabljamo orodja za segmentacijo slik v DICOM formatu (CT, MRI, CBCT). Za potrebe planiranja opravimo računalniško tomografijo s stožčastim snopom (CBCT). Sodobni programi za segmentiranje



omogočajo tudi oceno potencialno problematičnih mest – zožitev v dihalni poti ter oceno volumna dihalnih poti. Primerjava volumnov dihalnih poti pred in po kirurškem posegu nam ponuja možnost ocene uspešnosti kirurškega posega.

Dogajanje v ZADT med spanjem še zdaleč ni samo statično, ampak gre za seštevek anatomskih razmer, položaja med spanjem in nevro-fizioloških vzorcev gibanja oz tonusa mišic ZADT. Dinamiko dogajanja med spanjem na hrbtu si poskušamo prikazati z endoskopskim pregledom ZADT med sedacijo. Pregled omogoča natančno oceno anatomskih razmer v ZADT pa tudi dinamično dogajanje pri ležanju na hrbtu med dihanjem. Na MAFA tak pregled ne spada med preiskave, ki jih opravimo pri vseh pacientih, pač pa le pri tistih, kjer z odpravo očitnih ovir dihanja (septoplastika, tonzilektomija) ter CPAP aparatom in/ali spalno opornico ne dosežemo zadovoljivega stanja.

### ZAKLJUČEK

Kot družba se vedno bolj zavedamo pomena spanja za zdravje. Žal današnji način življenja in hranjenja ni najboljša popotnica za miren spanec, zato je ljudi z motnjami spanja vedno več. Spalna medicina se razvija, naše znanje o vzorcih spanja in dogajanjem med spanjem prav tako. Obravnava bolnikov z motnjami spanja postaja vedno bolj kompleksna zato je prav, da smo kirurgi, ki se ukvarjamo s kirurgijo glave in vratu ter zgornjega aerodigestivnega trakta pri obravnavi udeleženi. Kirurg mora na podlagi anamneze in kliničnega pregleda opredeliti potencialno problematična mesta ter opraviti osnovno slikovno diagnostiko. Na podlagi tega predlaga enostavne kirurške posege za ureditev dihanja ter širjenje dihalne poti (septoplastika, tonzilektomija, laserski oz radiofrekvenčni posegi v ustnem žrelu,...). V primeru očitnih obraznih anomalij opravi ustrezno diagnostično obdelavo po protokolu za kraniofacialne anomalije. Nujni del obdelave pred pričetkom zdravljenja je objektivizacija težav v spalnem laboratoriju, prav tako je analiza spanja potrebna tudi pred izdelavo MAD. Uspešnost vsakega izvedenega zdravljenja objektiviziramo s kontrolnimi pregledi v spalnem laboratoriju in se v primeru nezadovoljivega rezultata odločimo glede nadaljnjih ukrepov. Zapletene bolnike, ki se slabo odzivajo na izvedeno zdravljenje predstavimo na multidisciplinarnem konziliju za paciente z OSA, ki bo zaenkrat ob ponedeljkih na KO za maksilofacialno kirurgijo, UKCLJ.

### LITERATURA:

1. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL et al. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnea. *Eur Respir Rev* 2021; 30:210200
2. Lieberman D. *The story of the human body*. Pantheon Books. 2013.
3. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981;89(6):923-934.
4. Soroush Z, Jon-Erik C. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea. A meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(1):58-66.
5. Olson MD, Junna MR. Hypoglossal nerve stimulation therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Neurotherapeutics*. 2021;18:91-99.

### UPORABA APLIKACIJE MASK AIR PRI SPREMLJANJU BOLNIKOV ZA ALERGIJSKIM RINITISOM

Mihaela Zidarn

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani,

Alergijski rinitis (AR) je globalno ena najbolj pogostih bolezni, v Evropi ima vsaj 25 % odraslih oseb AR. AR vpliva na delo, šolsko uspešnost in socialno življenje ter je povezan z velikimi stroški za zdravstveni sistem in družbo.

Za bolnike, ki so alergični za pelod, je ključno, da so pravi čas obveščeni o začetku sezone cvetenja, da lahko nadzorujejo svoje simptome. Napovedovanje sezone cvetenja je pomembno pri načrtovanju potovanj in počitnic. Poleg količine peloda v zraku ima pomembno vlogo pri intenzivnosti simptomov tudi onesnaženost zraka. Pri napovedovanju sezone cvetenja so pomembni tudi meteorološki podatki.

Za dober nadzor simptomov AR je lahko koristen sistem pa podporo kliničnim odločitvam, ki dnevno spremlja dejavnike, ki vplivajo na simptome AR in predlaga optimalno zdravljenje. Takšen sistem lahko pripomore tudi k boljši zavzetosti bolnika za zdravljenje.

Bolniki z AR imajo pogosto tudi astmo, konjunktivitis in rinosinusitis.

V letu 2015 so ARIA (angl. Allergic rhinitis and its impact on asthma) smernice za AR že vključile uporabo MASK Air v obvladovanje bolezni. Gre za aplikacijo, ki je bolnikom brezplačno na voljo na pametnih telefonih. Bolnik označi kateri simptomi AR, astme in konjunktivitisa so prisotni. Nato pa na vizualni analogni lestvici (VAL) dnevno zabeleži, koliko ga motijo posamezni simptomi in katera zdravila uporablja. Aplikacija vključuje sistem za podporo pri kliničnih odločitvah, ki zdravniku pomaga pri odločitvi o farmakoterapiji, ki jo predpiše bolniku. Hkrati ima bolnik na voljo informacijo o količini peloda in kakovosti zraka v svoji okolici, če aplikaciji dovoli uporabo geolokalizacije. Ob začetku predvidene sezone cvetenja dobi bolnik opozorilo, da naj začne spremljati svoje simptome preko aplikacije na svojem telefonu.

V letu 2019 je bila aplikacija prevedena v slovenščino.

Aplikacija je bila validirana za AR v raziskavi, ki so jo opravili pri bolnikih v Španiji. Večina uporabnikov je bila zadovoljna z aplikacijo. Izkazalo se je tudi, da je teža simptomov AR upadla bolj kot pri primerljivih uporabnikih, ki so simptome beležili s pisnim vprašalnikom. Pokazali so tudi korelacijo med VAL za astmo in ACT testom.

Aplikacijo lahko uporabljajo lekarniški farmacevti kot pomoč pri svetovanju o samo zdravljenju AR. Uporabna je tudi na primarnem, sekundarnem in terciarnem nivoju za oceno teže bolezni, adherence pri

## **MASK AIR APLIKACIJA PRI SPREMLJANJU BOLNIKOV Z RINITISOM**

zdravljenju in kot pomoč pri odločitvi o najboljši farmakoterapiji glede na dosedanje zdravljenje in intenzivnost težav.

Aplikacija nam lahko pomaga tudi pri izbiri in vodenju bolnikov na imunoterapiji za alergeni (AIT). Pri sezonskih alergenih lahko preverimo skladnost sezone težav in intenzivnosti bolezni, kar je ključno za izbiro najbolj pomembnega alergena za izvedbo AIT. Preverimo lahko ali bolnik uporablja farmakoterapijo v skladu s priporočili in predlagamo AIT tistim bolnikom, ki imajo neurejeno bolezen kljub ustrezni farmakoterapiji. Aplikacija je zelo uporabna tudi za spremljanje in oceno učinkovitosti AIT.

## LITERATURA:

1. Bousquet, Jean, Schünemann, Holger J., Fonseca, Joao A., Samolinski, Boleslaw, Bachert, Claus, Canonica, Giorgio Walter, Casale, Thomas, Cruz, Alvaro A., Demoly, P., Zidarn, Mihaela, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy* 2015;70(11):1372-1392.
2. Sastre, J., del Cuvillo, A., Colás, C., Navarro, A.M., Bousquet, J., Valero, A. and Mullol, J. (2020), Validation of the MASK-air app for assessment of allergic rhinitis. *Allergy*, 75: 2958-2961.
3. Bousquet J, Jutel M, Pfaar O, Fonseca JA, Agache I, Czarlewski W, Bachert C, Bergmann KC, Cruz AA, Klimek L, Kvedariene V, Larenas-Linnemann DE, Papadopoulos NG, Patella V, Regateiro FS, Scichilone N, Shamji MH, Sheikh A, Valovirta E, Ventura MT, Zuberbier T. The Role of Mobile Health Technologies in Stratifying Patients for AIT and Its Cessation: The ARIA-EAACI Perspective. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 May;9(5):1805-1812.
4. Bédard A, Sofiev M, Arnavielhe S, Antó JM, Garcia-Aymerich J, Thibaudon M, Bergmann KC, Dubakiene R, Bedbrook A, Onorato GL, Annesi-Maesano I, Pépin JL, Laune D, Zeng S, Bousquet J, Basagaña X. Interactions Between Air Pollution and Pollen Season for Rhinitis Using Mobile Technology: A MASK-POLLAR Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Mar;8(3):1063-1073.
5. Sousa-Pinto B, Louis G, Rodrigues J, Giuliano AFM, Baiardini I, Braido F, Czarlewski W, Bedbrook A, Haahtela T, Valiulis A, Brussino L, Cecchi L, Cruz AA, Gemicioglu B, Fokkens WJ, Ivancevich JC, Klimek L, Kraxner H, Kuna P, Kupczyk M, Kvedariene V, Larenas-Linnemann D, Louis R, Nadif R, Niedoszytko M, Okamoto Y, Ollert M, Papadopoulos NG, Patella V, Pawankar R, Pham-Thi N, Pfaar O, Regateiro FS, Roche N, Rouadi PW, Samolinski B, Sastre J, Savaouré M, Scichilone N, Sheikh A, Taborda-Barata L, Toppila-Salmi S, Yorgancioglu A, Zidarn M, Anto JM, Zuberbier T, Canonica GW, Ventura MT, Fonseca JA, Pétré B, Bousquet J. Impairment of EQ-5D-5L Domains According to Allergic Rhinitis and Asthma Control: A MASK-air Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Aug 10:S2213-2198(23)00906-6.
6. Bousquet J, Shamji MH, Anto JM, Schünemann HJ, Canonica GW, Jutel M, Del Giacco S, Zuberbier T, Pfaar O, Fonseca JA, Sousa-Pinto B, Klimek L, Czarlewski W, Bedbrook A, Amaral R, Ansotegui IJ, Bosnic-Anticevich S, Braido F, Chaves Loureiro C, Gemicioglu B, Haahtela T, Kulus M, Kuna P, Kupczyk M, Matricardi PM, Regateiro FS, Samolinski B, Sofiev M, Toppila-Salmi S, Valiulis A, Ventura MT, Barbara C, Bergmann KC, Bewick M, Blain H, Bonini M, Boulet LP, Bourret R, Brusselle G, Brussino L, Buhl R, Cardona V, Casale T, Cecchi L, Charpin D, Cherrez-Ojeda I, Chu DK, Cingi C, Costa EM, Cruz AA, Devillier P, Dramburg S, Fokkens WJ, Gotua M, Heffler E, Ispayeva Z, Ivancevich JC, Joos G, Kaidashev I, Kraxner H, Kvedariene V, Larenas-Linnemann DE, Laune D, Lourenço O, Louis R, Makela M, Makris M, Maurer M, Melén E, Micheli Y, Morais-Almeida M, Mullol J, Niedoszytko M, O'Hehir R, Okamoto Y, Olze H, Papadopoulos NG, Papi A, Patella V, Pétré B, Pham-Thi N, Puggioni F, Quirce S, Roche N, Rouadi PW, Sá-Sousa A, Sagara H, Sastre J, Scichilone N, Sheikh A, Sova M, Suppli Ulrik C, Taborda-Barata L, Todo-Bom A, Torres MJ, Tsiligianni I, Usmani OS, Valovirta E, Vasankari T, Vieira RJ, Wallace D, Wasserman S, Zidarn M, Yorgancioglu A, Zhang L, Chivato T, Ollert M. Patient-centered digital biomarkers for allergic respiratory diseases and asthma: The ARIA-EAACI approach - ARIA-EAACI Task Force Report. *Allergy.* 2023 Jul;78(7):1758-1776.

### PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE RINITISA S FITOTERAPIJO

Luka Kristanc

Zdravstveni dom Kranj

Univerza v Novem mestu, Fakulteta za zdravstvene vede

Zavod za uporabno botaniko Divji vrt

#### IZVLEČEK

Zeliščni pripravki nam lahko lajšajo marsikatero tegobo, povezano z vnetjem sluznic nosu, obnosnih sinusov in žrela. S prevretki iz zeli in korenin osladov ali vrbove skorje znižujemo vročino ter blažimo bolečine v žrelu in obnosnih votlinah. S poparki iz saponinskih in eteričnih drog, kot so listi milnice in bršljana ter zeli grebenuš in timijana, olajšujemo izkašljevanje, s hladnimi izvlečki iz sluznatih drog pa umirjamo suh, dražeč kašelj. Poleg tega lahko z ustrezno uporabo zeliščnih pripravkov in vključevanjem nekaterih divje rastočih rastlin v prehrano spodbudimo imunski odziv in okrepimo splošno odpornost na stres, s čimer delujemo preventivno. Omenjeno samozdravljenje z zelišči pri vnetju sluznic zgornjih dihal bi morali poznati tako laiki kot zdravstveni delavci. V tem sestavku za ilustracijo na kratko opisujemo tudi celostni fitoterapevtski pristop zdravljenja alergijskega rinitisa, temelječ na splošni krepitvi psihofizične odpornosti in modulaciji imunskega sistema z glivami in zelišči.

**Ključne besede:** fitoterapija, inteligentne mešanice, prehlad, alergijski rinitis

### LAJŠANJE PREHLADNIH SIMPTOMOV Z ZELIŠČNIMI PRIPRAVKI

Ko prebolevamo prehlad, je bistveno, da počivamo in dovolj pijemo, da skrbimo za prehodnost nosu in da ne zbijamo povišane temperature po nepotrebnem. Slednjo je smiselno zniževati šele, ko se dvigne nad 38.5 °C, saj je vročina eden izmed temeljnih obrambnih odzivov organizma. Za zniževanje povišane temperature lahko uporabljamo tudi zeliščne pripravke, ki so dokaj učinkoviti in zaradi vsebnosti čreslovin, flavonoidov in sluzi v splošnem le redko povzročajo dispeptične težave (1).

Najizraziteje antipiretično ter protibolečinsko med pri nas rastočimi zdravilnimi rastlinami delujejo listi in korenine osladov ter posušena skorja vrb in topolov, saj vsebujejo predstopnje salicilne kisline, npr. salicin, tremulin in populin. Oslade največkrat nabiramo v naravi, brestovolistnega (*Filipendula ulmaria*) najdemo ob potokih in na močvirnatih rastiščih, navadnega (*Filipendula vulgaris*) pa na suhih traviščih (2). Iz njunih listov in korenin lahko pripravimo sveži sok ali sirup ali pa drogo posušimo za kasnejšo pripravo prevretkov. Staro naravno sredstvo za zbijanje vročine so tudi brsti in lubje vejic topolov in vrb - nabiramo lahko lubje katere koli izmed več kot 25 vrst, rastočih v Sloveniji (2). Prevretke za zniževanje vročine pripravimo tako, da v vrelo vodo dodamo ustrezno pripravljeno drogo ter vremo še okrog 5 do 10 minut. Dodajamo jim čreslovinske droge, ki delujejo protivnetno, npr. hrastovo lubje ali liste, zeli sreten (rod *Geum*), malinjaka (*Rubus idaeus*), ranjakov (rod *Anthyllis*), jagodnjakov (rod *Fragaria*), trpotcev (rod *Plantago*), strašnic (rod *Sanguisorba*), petoprstnikov (rod *Potentilla*), bele mrtve koprive (*Lamium album*), bršljanaste grenkuljice (*Glechoma hederacea*) ter liste orehov in pravega kostanja (1, 2). V tovrstne čajne mešanice sodijo tudi eterična olja vsebujoče droge z antiseptičnim učinkovanjem, npr. listi žajblja in hrena, brinove jagode ter zeli timijana (rod *Thymus*), dobre misli (*Origanum vulgare*), navadne melise (*Melissa officinalis*) in različnih met (rod *Mentha*) (2). Paziti moramo le, da antiseptične droge dodamo ob koncu vretja in da posodo pokrijemo, sicer bodo eterična olja hitro izhlapela. Salicilatov, tako sintetičnih kot naravnih, ne smemo uporabljati pri otrocih do približno 15 leta starosti, da ne bi povzročili potencialno zelo nevarnega Reyevega sindroma, in pri tistih, ki ne prenašajo acetilsalicilne kisline.

Z zelišči si lahko precej pomagamo tudi pri lajšanju kašlja. Pri tem pa moramo ločevati suh in dražeč kašelji od produktivnega. Če gre za produktiven kašelji, ga ne smemo zavirati z zaviralci kašlja (t. i. antitusiki), temveč v poštev pridejo olajševalci izkašljevanja (t. i. ekspektoransi). Slednji naredijo sluz redkejšo in na ta način povečajo učinkovitost izkašljevanja. Zelišča za olajševanje izkašljevanja kot osnovne učinkovine vsebujejo različne saponine in eterična olja, ki z draženjem sluznice dihalnih in prebavnih poti spodbujajo izločanje sluzi. Mednje sodijo denimo listi bršljana in evkaliptusov, korenine jegličev (rod *Primula*), navadne milnice (*Saponaria officinalis*) in golostebelnega sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra*), cvetovi lučnikov (rod *Verbascum*), zeli materinih dušic oz. timijanov in grebenuš (rod *Polygala*) ter plodovi komarčka (*Foeniculum vulgare*) in bedrencev (rod *Pimpinella*) (1, 2). Izkašljevanje olajšajo tudi listi pravega kostanja, ki vsebujejo precej flavonoidov in čreslovin. Iz omenjenih drog si pripravimo poparke, tako da svežo ali posušeno zelišče

prelijemo z vrelo vodo. Odsvetuje pa se uporabo inhalacij eteričnih olj, saj le še dodatno dražijo že tako vnete sluznice zgornjih dihal in lahko povzročijo bronhospazem.

V primeru suhega, neproduktivnega kašlja pa si pomagamo z antitusično-protivnetno delujočimi drogami. Zelišča za blaženje kašlja vsebujejo večje količine zlasti sluzi, ki obložijo vnete sluznice ter s tem zaščitijo izpostavljene živčne končiče. Na tem mestu lahko izpostavimo korenine in liste slezenovcev (rod *Malva*) in slezov (rod *Althaea*), steljko islandskega lišaja (*Cetraria islandica*), liste in socvetja trpotcev, lapuha (*Tussilago farfara*) in repuhov (rod *Petasites*), socvetja kamilice (rod *Chamomilla*), zeli rosik (rod *Drosera*), zebratov (rod *Galeopsis*) in smetlik (rod *Euphrasia*) ter korenike perunik (rod *Iris*) (1, 2). Iz njih si pripravimo hladni izvleček (macerat), tako da svežo ali posušeno drogo namakamo v hladni vodi približno 12 ur, nakar jo segrejemo le do pitne temperature. Iz nekaterih zgoraj naštetih rastlin (iz trpotcev, timijanov, lapuha, komarčka in janeža) lahko pripravimo tudi sirup za lajšanje kašlja, tako da sveže rastlinske dele v izmeničnih slojih s sladkorjem naložimo v steklenico in jo nato za nekaj tednov postavimo na toplo. Ob uporabi lapuha in repuhov pa moramo poznati navodila in zadržke v zvezi s pirolizidinskimi alkaloidi, ki jih te rastline vsebujejo (3, 4). Njihove izvlečke namreč lahko uporabljamo le krajši čas. Pri otrocih, nosečnicah in doječih materah se uporabo rastlin s pirolizidinskimi alkaloidi odsvetuje. V lekarnah se za lajšanje kašlja dobi tudi različne zeliščne pastile.

### PREPREČEVANJE IN SKRAJŠEVANJE PREHLADOV S KREPITVIJO IMUNSKEGA SISTEMA

Na trajanje in resnost poteka okužb ima ključen vpliv posameznikov imunski sistem. Pri v osnovi zdravem človeku je imunski odziv največkrat učinkovit, zgodba pa je povsem drugačna pri kroničnih, imunsko tako ali drugače oslabljenih bolnikih. Pri teh je ob prehladih smiselna uporaba rastlin, ki vsebujejo kremenčevo kislino, npr. njivske preslice (*Equisetum arvense*) in pljučnikov (rod *Pulmonaria*) (2). Kremenčeva kislina naj bi namreč izboljšala učinkovitost imunskega odziva, saj naj bi privabljala levkocite v obolele predele. Poudariti je sicer treba, da gre za tradicionalno rabo (njivsko preslico so v preteklosti uporabljali celo pri zdravljenju tuberkuloze), učinek glede na obstoječe raziskave ni izrazit. Uporabljamo posušene nadzemne dele zelenih poganjkov njivske preslice in pljučnikov ter jih dodajamo čajnim mešanicam za pripravo prevretkov, izločanje kremenčeve kisline pa izboljšamo z dodatkom medu v vodo. Če bomo njivsko preslico nabirali v naravi, jo moramo znati prepoznati, kajti med našimi 11 divje rastočimi vrstami so ji nekatere skoraj na las podobne, zlasti travniška (*Equisetum pratense*) in gozdna (*Equisetum sylvaticum*) (2). Sta pa obe vrsti mnogo redkejši in šibko strupeni, saj vsebujeta zanemarljivo malo piridinskih alkaloidov.

Seveda je tudi v primeru prehladov preventiva boljša kot kurativa. **Da bi skrajšali potek bolezni, predvsem pa da bi preprečili ponovitve, je smiselno uporabljati rastlinske pripravke za dvig psihološke in fizične zmogljivosti ter za spodbujanje imunskega odziva. Rastline, ki imajo takšno učinkovanje, imenujemo adaptogene rastline.** Mnoge izmed njih že tisočletja uporabljajo vzhodnjaški narodi, npr. ginsenge (rod



*Panax*), vitanijo (*Withania somnifera*) in šisandro (*Schisandra chinensis*), njihovo učinkovitost pa vsaj deloma potrjujejo tudi sodobne raziskave (1). Med adaptogene glede na raziskave lahko razvrstimo še nekatere druge rastline, npr. navadni rožni koren (*Rhodiola rosea*), ameriške slamnike (rod *Echinacea*), mačjo travo (*Uncaria tomentosa*), elevterokok (*Eleutherococcus senticosus*) in gotu kolo (*Centella asiatica*), ter glivne vrste svetlikavo pološčenko (*Ganoderma lucidum*), orjaško zraščenko (*Grifola frondosa*) in glivatce (rod *Cordyceps*) (1, 2). Pripravke vseh omenjenih vrst je moč dobiti tudi v slovenskih lekarnah, med njimi so glede uporabe pri prehladih in gripi še najtemeljiteje preučeni ameriški slamniki. Pokazalo se je, da jemanje izvlečkov njihovih korenin in nadzemnih delov v času obolevanja zmanjša jakost simptomov in skrajša trajanje bolezni. Ameriške slamnike marsikdo vzgoji sam in si doma pripravi tinkturo, vendar pa so tovrstni pripravki praviloma manj učinkoviti od standardiziranih, ki so izdelani v galenskih laboratorijih. Enako velja glede pripravkov iz korenin navadnega rožnega korena, ki jih lahko nabereмо v našem sredo- in visokogorju (2).

Za ohranjanje dobro delujočega imunskega sistema ter odpornosti v splošnem je navsezadnje zelo pomembno, da imamo v redni prehrani dovolj snovi, ki delujejo antioksidativno, imunostimulativno in povečajo učinkovitost mehanizmov za popravljanje posledic vnetja. Tako delujejo določeni vitamini (A, C in E), karotenoidi in flavonoidi. Največ jih je v divje rastočih rastlinah, bistveno več kot v doma pridelanih ali kupljenih. Izpostaviti velja nekatere pri nas samonikle zelnate rastline, ki v vsebnosti zdravju koristnih snovi prednjačijo, npr. navadno vodno krešo (*Nasturtium officinale*), česnovko (*Alliaria petiolata*), navadno smrdljivko (*Aposeris foetida*) in navadno regačico (*Aegopodium podagraria*) (2). V prehrano je priporočeno vključevati tudi gojene in divje plodove, kot so marelice, šipek, plodove rumenega dreva (drnulje) in plodove črnega trna (trnulje).

### CELOSTNA FITOTERAPEVTSKA STRATEGIJA OBRAVNAVE ALERGIJSKEGA RINITISA

Pri postavljanju načrta zdravljenja moramo imeti pred seboj človeka kot bitje s fizičnimi, psihičnimi in socialnimi značilnostmi. S svoji intervencijami se ne usmerimo le na specifične patološke odklone, temveč iščimo vzroke v ozadju in jih skušajmo povezati v celoto. Skušajmo ugotoviti, zakaj je določena bolezen nastala in kaj jo vzdržuje ali celo ojačuje. Naš cilj ne sme biti le začasna kompenzacija pacientovega bolezenskega stanja, temveč trajna odstranitev vzrokov in okrepitev organizma, ki nujno zajema bolnikovo opolnomočenje. To večinoma vključuje bolj ali manj korenite spremembe življenjskega sloga in vključuje med drugim tudi pristope s področij kineziologije, dietetike in ekoterapije.

Vzemimo za primer pristop k zdravljenju alergijskega rinitisa. Klinično gre za bolezen, ki na prvi pogled prizadene predvsem zgornja dihala. Človek ima zamašen nos z izcedkom, kiha ali kašlja, ima boleče žrelo in hripav glas. Pogosto se tem težavam pridruži še neprijeten glavobol, srbeče in vnete veznice, bolečine v mišicah in splošno slabo počutje. Simptomatiko poslabšajo virusna in bakterijska vnetja, nekateri pacienti pa

imajo zaradi splošne atopijske konstitucije tudi težave zaradi poslabšanja astme ali atopijskega dermatitisa. Če bi se osredotočili zgolj na zdravljenje simptomov in morebitnih pridruženih okužb, bi simptomatika resda izzvenela, a vzroki oz. sprožilci bi ostali, zato bi se opisane težave venomer vračale. Vprašati se moramo, kaj je vzrok ponavljajočih se težav in ga, če je le možno, odstraniti ali vsaj kompenzirati. Pri razmisleku nam lahko pomaga tako imenovana vzročna veriga:

1. Kajenje in pomanjkanje gibanja. → 2. Nespečnost. → 3. Znižana vitalnost in oslABLJENA imunost. → 4. Izpostavitve alergenom in/ali okužba. → 5. Vnetje sluznic. → 6. Kihanje, srbež nosu in veznic, glavobol.

Zgoraj predstavljeni vzročni verigi prilagodimo terapevtski pristop. Prvi trije členi v verigi v spregi z atopijsko naravnostjo pripravijo podlago za bujno simptomatiko ob izpostavitvi alergenom in/ali okužbam. Njihovo zdravljenje zahteva več navora kot zdravljenje okužbe in obsega:

1. Opustitev kajenja, npr. s pomočjo psihoterapije in medicinske hipnoze ter zdravljenje za zmanjšanje želje po nikotinu, in vpeljava redne in dovolj intenzivne telesne dejavnosti.

2. Povečanje telesne dejavnosti bo izboljšalo kakovost spanca, priključimo lahko še antidepresivna, pomirjevalno-uspavalna ter adaptogena zelišča in glive, na primer šentjanževko, baldrijan, pasijonko, navadni hmelj, ginsenge in svetlikavo pološčenko.

3. Redna gibalna aktivnost in kakovosten spanec bosta dvignila vitalnost, za spodbuditev imunskega sistema pa lahko uporabimo kombinacijo imunostimulativnih zelišč in gliv, na primer izvlečkov ameriških slamnikov in resastega bradovca.

Seveda pa je treba sočasno nasloviti tudi simptomatiko rinosinuzitisa ter neposredne vzroke za vnetje sluznic:

4. Uporabimo zelišča in glive s protivirusnim in protibakterijskim delovanjem, npr. meliso, česen, hren, plazečo pirnico (*Elytrigia repens*), oves, sladki koren in veliko zraščenko. V primeru bakterijskega vnetja pridejo v poštev tudi izokinolinski alkaloidi češminov (rod *Berberis*) in navadne mahonije (*Mahonia aquifolium*) ter seveda sintetični antibiotiki.

5. Predpišemo čaje, kapljice, nosna pršila, kapsule ali tablete zelišč in gliv, ki stabilizirajo mastocite, zmanjšajo tvorbo protiteles tipa E in znižajo proizvodno levkotrienov (5). Neposredno ugodne učinke na alergijski rinitis imajo glede na randomizirane, kontrolirane klinične študije izvlečki čajevca (*Camellia sinensis*) (6), navadnega repuha (*Petasites hybridus*) (7), sladkega pelina (*Artemisia annua*) (8), sladkih korenov (rod *Glycyrrhiza*) (9) in velike koprive (*Urtica dioica*) (10). Protivnetni učinek na sluznice imajo tudi mnoga druga zelišča in glive, ki vsebujejo čreslovine, flavonoide in eterična olja, na primer kamilice, smetlike, mete, bori, timijani, grebenuše, brezova kresilača (*Fomitopsis betulina*) in lekarniška macesnovka (*Laricifomes officinalis*) (1, 2).

6. Ob suhem, dražečem kašlju uporabimo antitusike (sluznate droge), ob produktivnem kašlju pa ekspektoranse (saponinske in eterične droge). Glavobol lajšamo s sintetičnimi ali naravnimi analgetiki, kot so osladi, vrbe, topoli in drobnocvetni vratič (*Tanacetum parthenium*) (1, 2).

Bolniku smo torej podali usmeritve, kako bi lahko izboljšal svoj življenjski slog. Sedaj pa se moramo odločiti še, katera zelišča/gobe bi mu predpisali in v kakšni obliki. Lahko mu priporočimo pitje zdravilnih čajev z ugodnim vplivom na kašelj, vnetje sluznic in glavobol, smiselno pa je priključiti še kombinacijo tekočih, gostih in/ali suhih izvlečkov.

Med terapiji so priljubljeni tekoči izvlečki in tinkture, saj je njihova priprava preprosta in vključuje minimalno procesiranje rastlinskega materiala. V tem primeru bi lahko uporabili recepturo za kombinirani tekoči pripravek (t. i. inteligentno mešanico) za dvig odpornosti ter protivnetno oz. protialergijsko delovanje. Za spodaj našete izvlečke je priporočen režim doziranja 1 mL trikrat dnevno, torej bo skupni odmerek 5 mL trikrat dnevno. Če bo zdravljenje trajalo 10 dni, predpišemo 150 mL kombiniranega pripravka:

<i>Echinacea</i> spp.	(korenine, 1:2)	30 mL
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	(korenine, 1:1)	30 mL
<i>Hericium erinaceus</i>	(trosnjak, 1:2)	30 mL
<i>Artemisia annua</i>	(listi, 1:3)	30 mL
<i>Urtica dioica</i>	(cvetoče zelišče, 1:4)	30 mL

### SKLEPI

Samozdravljenja prehladnih obolenj ter spodbude splošne in imunske odpornosti z rastlinskimi in drugimi pripravki se poslužuje velik delež ljudi v razvitem svetu, s čimer ni pravzaprav nič narobe. Vendarle pa je v določenih primerih škodljivo predolgo čakati na pregled pri zdravniku, o čemer bi morali biti naši pacienti prav tako dobro podučeni. Zgodnjo zdravniško obravnavo potrebujejo bolniki z oslabelem imunskim sistemom in starejši bolniki s slabše urejenimi kroničnimi pljučno-srčnimi obolenji. Tudi ob vztrajanju vročine dlje kot tri dni, ob poslabševanju splošnega počutja in izrazitih simptomih ter ob pojavu gnojnega izmečka ali izcedka iz nosu je nujen posvet pri zdravniku, prehlad se namreč lahko zaplete z gnojno okužbo obnosnih sinusov ali pa preide v pljučnico. Izvlečki rastlin in gliv lahko v rokah veččega fitoterapevta pridejo prav celo v obravnavi bolj specifičnih oblik rinitisa, kot je alergijski rinitis, pri čemer je prav tako pomemben celostni pristop.

## LITERATURA:

1. Kreft S, Kočevar Glavač, N, ur. *Sodobna fitoterapija: z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin*. Univerzitetni učbenik, 2., dopolnjena izdaja. Ljubljana, Slovensko farmacevtsko društvo, 2013.
2. Kristanc, L. *Samonikle zdravilne in užitne rastline Slovenije*. Univerzitetni učbenik, 1. izdaja. Kranj, izdano v samozaložbi, 2022.
3. Kristanc L, Kreft S. European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part I: Plants with carcinogenic, teratogenic and endocrine-disrupting effects. *Food Chem Toxicol*. 2016 ;92:150-64.
4. Kristanc L, Kreft S. European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part II: Plants with hepato-, neuro-, nephro- and immunotoxic effects. *Food Chem Toxicol*. 2016;92:38-49.
5. Rahim NA, Jantan I, Said MM, Jalil J, Abd Razak AF, Husain K. Anti-allergic rhinitis effects of medicinal plants and their bioactive metabolites *via* suppression of the immune system: s mechanistic review. *Front Pharmacol*. 2021;12:660083.
6. Maeda-Yamamoto M, Ema K, Monobe M, Shibuichi I, Shinoda Y, Yamamoto T, et al. The efficacy of early treatment of seasonal allergic rhinitis with benifuuki green tea containing O-methylated catechin before pollen exposure: an open randomized study. *Allergol Int*. 2009;58:437-44.
7. Thomet OAR, Schapowal A, Heinisch IVWM, Wiesmann UN, Simon HU. Anti-inflammatory activity of an extract of *Petasites hybridus* in allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol*. 2002;2:997-1006.
8. Lou H, Wang X, Wei Q, Zhao C, Xing Z, Zhang Q, et al. *Artemisia annua* sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized trial. *World Allergy Organ. J*. 2020;13:100458.
9. Chang GH, Yang PR, Cheng YC, Hsu KH, Wu CY, Yang YH, et al. Nasal irrigation with licorice extract (*Glycyrrhiza glabra*) in treating nasal polyps by reducing fibroblast differentiation and extracellular matrix production in TGF- $\beta$ 1-stimulated nasal polyp-derived fibroblasts by inhibiting the MAPK/ERK-1/2 pathway - an in vitro and in clinic study. *BMC Complement Med Ther*. 2022;22(1):313.
10. Bakhshae M, Mohammad Pour AH, Esmaeili M, Jabbari Azad F, Alipour Talesh G, Salehi M, et al. Efficacy of supportive therapy of allergic rhinitis by stinging nettle (*Urtica dioica*) root extract: a randomized, double-blind, placebo- controlled, clinical trial. *Iran J Pharm Res*. 2017;16:112.

## NACIONALNA PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO RINITISA

Tanja Soklič Košak<sup>1,2</sup>, Klemen Jenko<sup>1,2</sup>, Maja Jošt<sup>3</sup>, Mitja Košnik<sup>2,3</sup>, Karmen Kramer Vrščaj<sup>4</sup>, Anja Koren Jeverica<sup>1,2</sup>, Samo Kreft<sup>5</sup>, Luka Kristanc<sup>6,7</sup>, Irma Rozman Sinur<sup>8</sup>, Elena Pelivanova<sup>9</sup>, Jure Urbančič<sup>1,2</sup>, Jan Travenšek<sup>2</sup>, Mihaela Zidarn<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

<sup>3</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>4</sup>Internistična ambulanta za pljučne in alergijske bolezni Celje

<sup>5</sup>Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani

<sup>6</sup>Zdravstveni dom Kranj

<sup>7</sup>Fakulteta za zdravstvene vede, Univerza v Novem mestu

<sup>8</sup>Splošna bolnišnica Novo Mesto

<sup>9</sup>Univerzitetni klinični center Maribor

### METODE

Nacionalna priporočila temeljijo na mednarodnih smernicah za alergijski in nealergijski rinitis: alergijski rinitis in njegov vpliv na astmo - ARIA revizija leta 2010 in 2016, ARIA za farmacevte 2018, evropski dokument o stališčih za rinosinuzitis in nosne polipe - EPOS 2020, smernice EAACI za zdravljenje z imunoterapijo z alergeni ter smernice EAACI za nealergijski rinitis 2017. Oblikovala jih je večdisciplinarna skupina farmacevtov, specialistov družinske medicine, otorinolaringologov (ORL), pnevmologov, alergologov in pediatrov.

### OPIS TEME IN DEFINICIJE

Rinitis in sinuzitis sta pogosto sočasna, rinosinuzitis je vnetje nosne sluznice in sinusov z vsaj 2 simptomoma:

- obvezno
  - zamašenost nosu in/ali
  - nosni izcedek naprej ali nazaj,
- lahko še
  - obrazna bolečina in/ ali
  - izguba voha, (pri otrocih pa lahko kašelj).

Akutni rinosinuzitis (ARS) traja do 12 tednov, to so prehlad, akutni postvirusni rinosinuzitis in akutni bakterijski rinosinuzitis. Zgoraj omenjenim simptomom so lahko pridružene bolečine v žrelu, hripavost, kihanje in prozoren izcedek iz nosu, ki postopoma postane rumeno-zelen. Pri mlajših otrocih se lahko pojavi vročina, pri starejših otrocih in odraslih pa običajno ni vročine. Suh kašelj lahko nastopi po nekaj dneh in vztraja tudi do 12 tednov. Pri produktivnem kašlju, ki traja več kot tri tedne po začetku ARS, je potrebna pulmološka obravnava.

Kronični rinosinuzitis (KRS) traja več kot 12 tednov, je obojestranski, z nosnimi polipi ali brez njih.

Kronični rinitis je lahko alergijski (AR) s simptomi izcedka iz nosu, kihanja, srbenja in zamašenosti nosu, lahko konjunktivitisom. Poslabša se ob stiku z alergeni in dražljivci. Nealergijski kronični rinitisi (NAR) imajo druge mehanizme nastanka.

### **SAMOZDRAVLJENJE RINITISA S POMOČJO NASVETA FARMACEVTA V LEKARNI**

Samozdravljenje lahko magistri farmacije priporočajo pri prehladu in AR, vendar ne pri otrocih do 2 let, slabotnih starostnikih, kroničnih boleznih dihal ali srčnem popuščanju, zapletih ARS in težji obliki AR. Če po 3 do 5 dneh samozdravljenja ni izboljšanja, je potreben pregled pri zdravniku.

Pri bolnikih z aspirinsko intoleranco se odsvetujejo vsa zdravila iz skupine nesteroidnih antirevmatikov, pirazolon (metamizol) in pripravki iz rastlin, ki vsebujejo salicilate, npr. osladov (rod *Filipendula*), topolov (rod *Populus*) in vrb (rod *Salix*).

### **Zdravila za samozdravljenje rinitisov**

Za simptomatsko zdravljenje uporabljamo fiziološko raztopino.

#### ***Zdravljenje rinitisa z zdravilnimi rastlinami in glivami***

Za zdravljenje ARS in KRS je z več kliničnimi študijami potrjeno učinkovito zdravilo BNO1016 (Sinupret®), zmes 5 uprašenih rastlinskih drog, v obliki kapljic, sirupa in tablet.

ARS učinkovito zdravimo s pripravki iz nekaterih zdravilnih rastlin, zlasti ameriških slamnikov (rod *Echinacea*), navadnega bršljana (*Hedera helix*) in sladkih korenov (rod *Glycyrrhiza*), medtem ko učinkovitost izvlečkov iz svetlikave pološčenke (*Ganoderma lucidum*) potrjujejo zgolj študije na glodalcih. Največja stopnja dokazov učinkovitosti je potrjena za pripravke iz zeli škrlatnega ameriškega slamnika (*Echinacea purpurea*, *herba recens*). Evropska agencija za zdravila (EMA) je pri dobro uveljavljeni uporabi to rastlino priznala za kratkotrajno preventivo in zdravljenje ARS, EPOS smernice pa ne.

Randomizirane, kontrolirane klinične študije so prikazale zmanjšanje teže in pogostosti simptomov za različne pripravke (nosna pršila, kapljice, kapsule, tablete in čaje) iz čajevca (*Camellia sinensis*), navadnega repuha (*Petasites hybridus*), sladkega pelina (*Artemisia annua*) in velike koprive (*Urtica dioica*).

V ljudski medicini se uporablja eterično olje evkaliptusa, poprove mete in borov, poparke timijanov, grebenuš, brezove kresilače in lekarniške macesnovke ter hladne namoke iz korenin slezov in slezenovcev ter steljke islandskega lišaja. Eterična olja lahko vklopimo v gele ali mazila za nos, ki jih uporabljamo topikalno - najbolje jih je nanesti pod nos ali na kožo nosnega preddvora takoj za vhodom v nosnici 0,5 centimetra daleč, saj se globlje že začne nosna sluznica. Uporaba povzroči občutek bolj prehodne dihalne poti in tako olajša dihanje. Mazil in gelov z eteričnimi olji ne smemo nanašati neposredno na nosno sluznico. Vdihavanje vodne pare prav tako ni priporočljivo, saj lahko sproži poslabšanje astme. Eterična olja pri dovzetnih osebah lahko sprožijo kontaktni dermatitis.

### ***Antihistaminiki (AH)***

Lahko se uporabljajo ob nastanku simptomov ali profilaktično, eno uro pred pričakovano izpostavljenostjo alergenu. Učinkoviti so za srbenje, kihanje, konjuktivitis in rinorejo, ne pa za zamašenost nosu. Uporabljamo jih v peroralni ali intranazalni obliki; nastop učinka je hiter, v 30 minutah pri intranazalnih AH (uporaba dvakrat dnevno), v 2 urah pri peroralnih AH (uporaba enkrat dnevno). AH 2. generacije (cetirizin, loratidin, feksofenadin) imajo manjšo verjetnost neželenih učinkov, povezanih s centralnim živčnim sistemom. Bolnikom, ki po peroralni uporabi AH opažajo zaspanost, svetujemo jemanje zvečer.

### ***Lokalni nosni glukokortikoidi (LNGK)***

LNGK so najmočnejša protivnetna zdravila, maksimalni učinek dosežejo po dveh tednih redne uporabe. Najbolj učinkoviti so za kongestijo, malo manj za kihanje, srbenje, rinorejo in očne simptome. Uporabljajo se pri akutnem postvirusnem rinosinusitisu. So temeljno zdravilo za KRS. Neželeni učinki so suha nosna sluznica, draženje, epistaksa; sistemski stranski učinki so izjema. Pred uporabo je treba nos izprati s fiziološko raztopino, pretresti pršilo, glavo skloniti naprej, nastavek vstaviti na začetek nosnice in aktivirati pršilo. Pri tem je treba pršilo držati z desno roko, ko pršimo v levo nosnico in obratno. S tem dosežemo, da se učinkovina aplicira na lateralno nosno steno in se hkrati izognemo aplikaciji na pretin, s čimer zmanjšamo verjetnost epistaks. Med nosečnostjo se lahko uporabljajo LNGK, ki imajo zanemarljivo sistemsko biorazpoložljivost.

### ***Dekongestivi***

Učinkujejo na zamašenost nosu in izcedek. Uporabljamo jih predvsem lokalno, pri ARS tudi v peroralni obliki v kombiniranih zdravilih, ki vplivajo tudi na druge simptome ARS. Kontraindikacije so huda ishemična bolezen srca, nenadzorovana hipertenzija, hipertiroidizem, diabetes. Lokalna uporaba je zaradi razvoja medikamentoznega rinitisa omejena na 7 dni. Dekongestivi niso primerni za uporabo v nosečnosti. Uporaba ni priporočena pri otrocih.

### ***Izogibanje alergenom in dražljivcem***

Osebam, alergičnim za pršico hišnega prahu, svetujemo ukrepe za zmanjševanje števila pršic v bivalnem okolju (protialergijske prevleke za vzmetnico, pranje posteljnine, odstranitev plišastih igrač in preprog, mokro

čiščenje tal...). Cochrane metaanaliza je pokazala, da je koncentracijo pršic možno zmanjšati z ustreznimi ukrepi, vendar ni jasno, koliko to vpliva na simptome AR.

Osebam, alergičnim za živalsko dlako, odsvetujemo živali v bivalnih prostorih, predvsem spalnih.

Bolnikom, alergičnim za plesni, svetujemo sanacijo plesnivih površin v bivalnem okolju.

Odsvetujemo težje fizične napore v času visoke koncentracije cvetnega prahu. Zračenje bivalnih prostorov je smiselno po dežju in ponoči, ko je v zraku najmanj cvetnega prahu. V času sezone se odsvetuje sušenje perila na prostem. Pri dejavnostih zunaj lahko koristi uporaba tesno prilegajočih se očal in nosno masko.

Vsem bolnikom z rinitisom odsvetujemo kajenje, vključno s pasivnim.

### ***Prehranska dopolnila***

C vitamin lahko skrajša trajanje in težo prehlada. Cink v obliki acetata ali glukonata v odmerku  $\geq 75$  mg na dan, ki ga je potrebno začeti jemati prej kot 24h po začetku prehlada, skrajša trajanje prehlada. Pri prehranskih dopolnilih je nadzor nad kakovostjo izdelkov slabši kot pri farmacevtskih proizvodih.

## **OBRAVNAVA RINITISA NA PRIMARNEM NIVOJU**

### **Akutni rinosinusitis**

ARS zdravimo z analgetiki, fiziološko raztopino predvsem pri otrocih, dekonjestivi, izbranimi zeliščnimi pripravki, cinkom, vitaminom C. Če ne pride do izboljšanja v desetih dneh ali se po petih dneh stanje slabša (bifazni potek bolezni), lahko dodamo LNGK. Akutni bakterijski rinosinusitis (ABRS) je verjeten, če bolezen traja več kot 10 dni ali se še slabša po 5. dnevu in so prisotni vsaj trije od naslednjih simptomov/znakov: močna bolečina ali pritisk v predelu prizadetega sinusa, enostranska lokalizirana bolečina, zvišana telesna temperatura (nad 38 °C), zvišan CRP/SR, dvofazni potek bolezni. Nezapleten ABRS zdravimo s sistemskimi antibiotiki pri odraslem 5-7 dni, pri otroku pa 10 do 14 dni.

Napotitev k specialistu ORL je indicirana v primeru 3 ali več epizod ABRS v preteklem letu, ob neuspešnem zdravljenju ARS ali v primeru suma na očesne ali možganske zaplete.

### **Kronični rinitis in kronični rinosinuzitis**

Sem spadajo alergijski rinitis (AR), nealergijski rinitisi (NAR) in kronični rinosinuzitis (KRS) z nosnimi polipi ali brez njih.

### ***Alergijski rinitis***

Ob jasni klinični sliki AR so indicirani kožni testi alergije ali preiskava specifičnih IgE za osumljen inhalacijski alergen, saj je to pomembno za načrtovanje izogibanja alergenom in pravočasni začetek uporabe LNGK. Teste alergije lahko naroči osebni zdravnik v laboratorijih, kjer delajo teste in-vitro, lahko pa bolnika napoti zgolj na kožne vbodne teste v specialistično ambulanto. Pogosto so testi alergije klinično nepomembno pozitivni, možni pa so tudi lažno negativni rezultati testiranja. Klinično pomembnost senzibilizacije pri sezonskih alergenih ocenimo glede na skladnost senzibilizacije in obdobja težav. Pelod breze in alergološko



sorodnih dreves (leska, jelša, bukev, kostanj, hrast) je v zraku prisoten od konca zime do konca aprila. Pelod trav ima vrhunec sezone maja in junija. Pelod zeli je v zraku poleti in v začetku jeseni, med njimi moramo posebej izpostaviti ambrozijo, ki cveti od sredine avgusta do konca septembra. Prisotnost in količina plesni v zunanjem zraku niha glede na vremenske razmere, večje količine pričakujemo v spomladanskem in jesenskem času. Če izvid testiranja ni skladen s klinično sliko, je indiciran alergološki pregled.

Zdravljenje AR v ambulanti družinske medicine prilagodimo simptomom in bolnikovi oceni teže bolezni na vizualni analogni lestvici (VAL). Če simptomi kljub zdravljenju ovirajo dnevne dejavnosti in/ali motijo spanje, je smiselna napotitev k alergologu ali ORL specialistu.

Uporabljamo zdravila, ki so opisana zgoraj pri samozdravljenju AR. Antilevkotrieni v peroralni obliki se uporabljajo pri bolnikih s sočasno blago astmo. Če LNGK v monoterapiji ne zadošča za umiritev simptomov, ga zamenjamo za kombinacijo LNGK z intarnazalnim ali peroralnim AH. Pri spremljajočem alergijskem konjunktivitisu dodamo kapljice za oči z antihistaminičnimi učinki (po potrebi) in učinki na stabilizacijo membrane mastocitov (redno).

### *Nealergijski rinitis (NAR)*

Pri simptomih, ki niso značilni za AR, svetujemo toaleta nosu s fiziološko raztopino in bolnika napotimo k specialistu ORL. Do pregleda lahko, kot terapevtski poskus, uvedemo LNGK. Pri sočasnih simptomih AR in NAR sta indicirani napotitvi k specialistu ORL in alergologu.

## OBRAVNAVA PRI SPECIALISTU ALERGOLOGIJE

### **Diagnostika alergijskega rinitisa**

Diagnostika AR se izvaja na sekundarnem nivoju, napotitev na terciarni nivo je indicirana za provokacijske teste za opredelitev poklicnega alergijskega rinitisa.

### *Kožni vbodni testi alergije*

Pri klinični sliki AR testiramo s standardno serijo inhalacijskih alergenov. Ugotovili so, da v Sloveniji s serijo 8 alergenov ugotovimo senzibilizacijo pri 95,7% bolnikov. Za klinično uporabo je primerna serija, povzeta po evropski standardni seriji, in vsebuje alergene, ki so pozitivni pri več kot 3% testiranih bolnikov.

### *Testi alergije in vitro*

Za prisotnost specifičnih IgE s testi in vitro običajno ciljano testiramo manjše število alergenov.

Testi za profil senzibilizacije proti epitopom alergenov, na primer ISAC test, so zaradi visoke cene in nekoliko manjše občutljivosti manj primerni za primarno diagnostiko. Pri selekciji alergenov za imunoterapijo pa z njimi lahko ločimo, kateri kožni testi so pozitivni zaradi primarne senzibilizacije z alergenom, kateri pa le zaradi senzibilizacije z navzkrižnimi alergeni.

### *Provokacijski testi z alergeni*

Provokacijski testi (nosni ali konjunktivalni) so klinično uporabni v diagnostiki poklicne alergije.

Kar nekaj bolnikov s sugestibilno klinično sliko AR ima negativne kožne teste in sIgE, vendar nekateri reagirajo pri nosnem provokacijskem testu z alergenom. Gre za lokalni AR z lokalno tvorbo sIgE le v nosni sluznici.

Pri nejasni alergiji za letošnje alergene je za odločitev o imunoterapiji z alergenom smiselno opraviti provokacijski test z alergenom.

### **Imunoterapija z alergeni (AIT)**

AIT je priporočljiva za bolnike z AR, ki imajo kljub izogibanju alergenom in ustrezni farmakoterapiji še vedno zmerne do težke simptome. Uporabljati je treba standardizirane alergenske pripravke, ki so bili dokazano učinkoviti v kliničnih študijah. AIT je učinkovita pri alergiji na pelod (trav, breze, zeli) in pršice in je indicirana, če je bolnik vsaj eno sezono (pri celoletnem rinitisu pa vsaj 2 meseca) redno ter pravilno uporabljal farmakoterapijo za zdravljenje rinitisa, a ima ob tem še vedno moteče simptome, ki ovirajo običajne dnevne aktivnosti in/ali spanje. AIT se priporoča za dolgoročne ugodne učinke imunoterapije in kot preprečevanje potencialne astme pri imunoterapiji s pelodom trav. Izvaja se v obliki podkožne (SCIT) ali podjezične (SLIT) terapije.

Ključne kontraindikacije za AIT so težka in neurejena astma, sistemske avtoimunske bolezni, aktivne maligne bolezni, zdravljenje z betablokatorji, težke kardiovaskularne bolezni, težke psihiatrične bolezni, slaba aderenza in imunodeficienca. AIT naj se ne začne med nosečnostjo, vendar se lahko nadaljuje med nosečnostjo in dojenjem, če je do takrat potekala brez zapletov.

Priporoča se uporaba homolognih mešanic alergenov, kot je pelod več vrst trav ali pelod sorodnih dreves, ne pa mešanic nehomolognih alergenov. Pri polizenzibiliziranih bolnikih se priporoča uporaba do dveh klinično pomembnih nehomolognih alergenskih pripravkov oz. dve različni homologni mešanici v razmiku 30–60 minut.

SLIT s sezonskimi alergeni za sezonski AR se začne najmanj dva (idealno štiri) mesece pred začetkom sezone in traja od 4 – 6 mesecev.

Pri bolnikih, ki imajo sočasno AR in blago astmo, se od AIT pričakuje zmanjšanje simptomov astme oziroma manjšo potrebo po inhalacijskem glukokortikoidu. Neurejena ali težka astma je absolutna kontraindikacija za AIT.

Adherenca je ključnega pomena za uspešnost AIT. Redne kontrole v ambulanti ali preko telemedicinskih kanalov povečajo aderenza. Učinek AIT se pričakuje že v prvi sezoni, pri celoletnem rinitisu pa po enem letu. Za oceno učinkovitosti AIT na simptome uporabljamo VAL in beležimo porabo zdravil. Imunoterapijo ocenimo za učinkovito, če se simptomi izboljšajo za več kot 30% glede na izhodišče. Neučinkovito AIT, pri kateri po prvi sezoni ali šestih mesecih ni učinka, prekinemo. Ob učinkoviti AIT je priporočljivo postopno zmanjšanje farmakoterapije, izvajamo jo tri leta, izjemoma dlje; v primeru relapsa lahko AIT uvedemo še za eno ali dve leti.

Sistemske stranske učinki SCIT se pojavijo pri 0,1 % vseh injekcij, zaradi možnosti hujše sistemske reakcije je potrebno opazovanje vsaj 30 minut po vsaki uporabi. Med prebolevanjem akutne okužbe SCIT ni priporočljiva, ker se poveča verjetnost stranskih učinkov. V primeru zapletov je treba prilagoditi odmerek ali terapijo prekiniti. Lokalne reakcije so pogoste, pri oteklini s premerom več kot 10 cm se priporoča profilaksa z antihistaminiki in lokalnimi glukokortikoidi. V primeru pojava granulomov pri SCIT, ki vsebuje aluminij, se priporoča prehod na AIT brez dodatka aluminija.

Sistemske reakcije so pri pravilnem izvajanju SLIT redke, težje sistemske reakcije so izjema. Bolnik naj bo na opazovanju 30 minut po prejemu prvega odmerka. V primeru zapletov je treba prilagoditi odmerek ali terapijo prekiniti. Lokalne reakcije po SLIT v obliki srbeža ali otekanja v ustih so pogoste, predvsem v začetku zdravljenja. SLIT je potrebno začasno, za teden dni, prekiniti v primeru rane v ustih ali pri okužbi zgornjih dihal pri bolnikih z astmo.

Osebe, ki izvaja AIT, mora biti usposobljeno in imeti ustrezno opremo za reševanje sistemskih preobčutljivostnih reakcij.

### OBRAVNAVA PRI SPECIALISTU ORL

#### Nealergijski rinitis

Za diagnostiko NAR je nujna endoskopija nosu, da najdemo anatomske nepravilnosti ter deformacije, zaradi katerih je lahko zdravljenje kroničnega rinitisa neuspešno in ki povečujejo težo simptomov: hiperplastična sluznica spodnjih nosnih školjk, bulozna (pnevmatizirana) srednja nosna školjka, deviacija ali perforacija nosnega pretina, hipertrofija žrelnice, preozka nosna valvula.

Pri NAR mikrobiološki bris ni indiciran, citološka analiza nosnega izcedka ali biopsija sluznice nista nujno potrebni

#### *Podtipi nealergijskega rinitisa*

##### *Senilni rinitis*

Pri starejših od 65 let so simptomi senilnega rinitisa pogosti zaradi neravnovesja avtonomnega živčevja s prevlado parasimpatičnega učinka nad simpatičnim. Značilen je obilen, redek, prozoren, obojestranski nosni izcedek, a ni patoloških sprememb sluznice ali anatomskih nepravilnosti.

##### *Gustatorni rinitis*

Značilna je hiperreaktivnost aferetnih živčnih končičev trigeminusnega živca, posledično se zviša tudi parasimpatična aktivnost, ki posreduje slinjenje in obojestranski obilen, prozoren nosni izcedek že nekaj minut po uživanju začinjene in vroče hrane, a brez kihanja, srbenja, bolečin ali zamašenosti nosu.

### *Hormonski rinitis*

Zvišani estrogeni povzročijo nabreklost žil v nosni sluznici, zvišani progesteroni pa vazodilatacijo, zamašenost in nosni izcedek, privabljajo eozinofilce in jih degranulirajo. Bakterijske superinfekcije so do 6-krat pogostejše. Prizadene eno petino nosečnic kadar koli v nosečnosti, preneha 2 tedna po porodu. Pojavlja se tudi v puberteti, zaradi hormonske kontracepcije in perimenopavzalno. Zdravilo izbora je LNGK.

Z zdravili povzročen rinitis

Delimo ga v dve podskupini:

- Rinitis kot stranski učinek systemskega zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatiki, beta blokatorji, sedativi, antidepresivi ali zdravili za erektilno disfunkcijo. Peptidrgična zdravila (opioidi, analogi somatostatina, antagonisti angiotenzina II idr.) lahko aktivirajo in degranulirajo mastocite, sledi psevdoalergijska reakcija in vnetje.
- Medikamentozni rinitis zaradi predolge uporabe ali zlorabe dekongestivov ali kokaina. Pojavi se povratni učinek s hipertrofijo nosne sluznice zaradi recidivne hipoksije, tahifilaksije  $\alpha$ -adrenergičnih receptorjev (potrebe po vedno pogostejših odmerkih za dosego dekongestije), ploščatocelične metaplazije in izgube migetalk s poslabšanjem mukociliarnega transporta, pomnožitvijo mukoznih žlez, vnetjem in edemom. Sluznica je živordeča, granulirana, z redkim izcedkom. Zaradi ishemije sluznice in hrustanca je možna perforacija hrustančnega nosnega pretina.

### **Poklicni rinitis**

V delovnem okolju je možen poklicni AR ob izpostavljenosti visoko- in nizkomolekularnim alergenom ali NAR ob izpostavljenosti dražljivcem (smog, cigaretni dim in drugi kemični dražljivci). Lahko napreduje v poklicno astmo.

### **Idiopatski rinitis**

Nejasna etiologija je pri polovici NAR. Značilna je nosna hiperreaktivnost. To diagnozo postavimo, ko izključimo ostale fenotipe kroničnega rinitisa.

*Diferencialna diagnoza NAR* je rinolikvoreja, na katero posumimo pri anamnezi poškodbe glave ali upornem enostranskem redkem izcedku. Rinolikvorejo dokažemo z zvišanim nivojem  $\beta$ -trace proteina v nosnem izcedku v primerjavi s serumom.

### **Zdravljenje NAR**

Glede na etiologijo in patogenezo podtipa NAR:

- pri gustatornem rinitisu izogibanje vzročni hrani, ki povzroča simptome;
- izogibanje dražečim snovem in cigaretnemu dimu;

- pri z zdravili povzročinem rinitisu opustitev vzročnega zdravila oz. zamenjava vzročnega zdravila;
- pri senilnem in gustatornem rinitisu ipratropijev bromid (antiholinergik) - za zmanjšanje parasimpatične aktivnosti;
- LNGK - pri hormonskem rinitisu, eozinofilnem vnetju in kot terapevtski poizkus pri idiopatskem rinitisu.

### **Kronični rinosinusitis (KRS)**

#### ***Diagnostika KRS***

*Endoskopija nosu* lahko razkrije obojestranske nosne polipe in/ali oteklino sluznice in/ali mukopurulenten izcedek v srednjem nosnem hodniku). *Računalniško tomografsko* (computer tomography, CT) ali *magnetno resonančno* (MR) slikanje obnosnih votlin pokaže zadebeljeno sluznica ostiomeatalnih kompleksov in/ali sinusov. Slikovna diagnostika je indicirana v primeru odsotnosti endoskopskih znakov ob značilnih simptomih KRS, pred endoskopsko operacijo sinusov, pri spremljajočih nevroloških znakih pri bolniku s KRS in ob sumu na grozeče očesne ali možganske zaplete ARS ali KRS.

*Fenotipizacija KRS* je pomembna zaradi razvoja fenotipu prilagojenega zdravljenja. Pri eozinofilnem KRS, ki ga pogosto spremlja eozinofilna astma, je histopatološko v nosni sluznici več kot 10 eozinofilcev na polje velike povečave.

#### ***Zdravljenje KRS***

*LNGK* so osnovno zdravljenje KRS. Zmanjšajo polipe, preprečujejo ponovitev polipov po endoskopski operaciji, zmanjšajo zamašenost nosu, izcedek in kihanje. Kapljice so v primeru polipov bolj učinkovite od pršil (stopnja dokazov Ib), pri uporabi je treba glavo nagniti čim bolj nazaj.

Za z aspirinom in ostalimi zaviralci ciklooksigenaze 1 poslabšano prizadetostjo dihal je učinkovita *desenzibilizacija z aspirinom* in nadaljevanje zdravljenja z aspirinom. Nujna je dobra complianca.

*Nosni dekongestivi* se lahko uporablja do sedem dni ob akutnem poslabšanju.

*Sistemske antibiotike* za kratkotrajno ali dolgoročno zdravljenje niso priporočljivi. Pri bolnikih s težko obvladljivim KRS in motečimi simptomi jih predpisujemo pulzno za eliminacijo biofilma bakterij in/ali njihovega dodatnega protivnetnega učinka.

*Sistemske glukokortikoidi* so priporočljivi za kratkotrajno pulzno zdravljenje KRS do največ dvakrat letno. Imajo lahko pomembne stranske učinke.

*Biološko zdravilo dupilumab* (anti IL-4R $\alpha$ ) je indicirano za zdravljenje pri bolnikih s KRS in obojestranskimi nosnimi polipi, ki so bili v preteklosti že endoskopsko operirani ali niso sposobni za operacijo ter imajo vsaj tri od naslednjih značilnosti:

- Dokaz T2 vnetja:
  - Sluznična eozinofilija  $\geq 10$  eozinofilcev v sluznici nosu ali sinusov na polje visoke povečave ali
  - $\geq 250 \times 10^6$  serumskih eozinofilcev ali

- Celokupni serumski IgE  $\geq$  100 IU/ml
- Potreba po vsaj dveh epizodah pulznega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi letno ali kontraindikacije za uporabo sistemskih steroidov
- Znatno zmanjšana kakovost življenja
- Pomembna izguba voha (anosmia)
- Hkratna astma, ki potrebuje redno terapijo z inhalacijskimi glukokortikoidi

### ***Alergijski glivični rinosinuzitis***

Pri preobčutljivosti za glivične antigene po tipu I se razvije podvrsta KRS z nosnimi polipi, alergijski glivični rinosinuzitis, značilno je zastajanje izredno gostega alergičnega mucina v sinusih, pregrajevanje kostnih sten sinusov s širjenjem pritiska v očnici ali proti možganski kotanji.

### **Diferencialna diagnoza KRS**

#### ***Odontogeni sinusitis***

Več kot 10% vseh maksilarnih sinusitisov je povezanih z zobno patologijo po predhodnih posegih na zobeh, zaradi širjenja bakterij iz periodontitisa ali nekroze pulpe, periapikalnega osteitisa in abscesa.

*Izoliran glivični micetom* pa se najpogosteje razvije v maksilarnem sinusu kot posledica zobozdravstvenih intervencij, ostankov koreninskega polnitvenega materiala.

*Invazivni glivični rinosinusitis* je skoraj vedno povezan z okrnjeno imunostjo.

### **Rinosinusitis pri nekaterih redkih sistemskih boleznih**

#### ***Cistična fibroza***

Cistična fibroza (CF) je avtosomno recesivno dedna genetska bolezen z okvarjenim transportom klorovih ionov (Cl<sup>-</sup>) preko celičnih membran zaradi mutacije gena (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, CFTR). Zastaja sluz, ki se sekundarno bakterijsko kolonizira in ponavljajo se zagoni vnetja KRS z nosnimi polipi. 60-80% bolnikov ima CT ali MRI znake KRS, a le do 20% bolnikov spontano navaja simptome KRS. Pri otrocih z nosnimi polipi je treba pomisliti na CF ali primarno ciliarno diskinezijo (PCD).

#### ***Primarna ciliarna diskinezija***

PCD je genetsko in klinično raznolika bolezen, ki se običajno deduje avtosomno recesivno. Nefunkcionalne cilije povzročijo počasi nastalo dihalno stisko pri novorojencih, stalen vlažen kašelj, bronhiektazije, KRS, neplodnost in prevodno izgubo sluha. Do 50% bolnikov ima situs inverzus, polovica hipo- ali aplazijo sinusov, polovica odraslih nosne polipe. Diagnosticiramo jo s high-speed video mikroskopijo, elektronsko mikroskopijo migetalk, genetskim testiranjem in imunoflorescenčnim barvanjem proteinov migetalk.

#### ***Imunske pomanjkljivosti***

KRS imajo predvsem bolniki s pomanjkljivo humoralno imunostjo (hipogamaglobulinemijo). Ne odzivajo se na terapijo, poslabšanja KRS se hitro povrnejo po ukinitvi antibiotika, značilne pa so še druge okužbe

(pljučnice, bronhiektazije, vnetja srednjih ušes). Večina primarnih imunskih pomanjivosti se manifestira v otroštvu, razen pogosta variabilna imunska pomanjkljivost (ang. »common variable immunodeficiency«, CVID), ki se lahko manifestira šele v odrasli dobi.

### ***Vaskulitisi malih žil***

Bolniki imajo na začetku nespecifične znake (slabo počutje, hujšanje, vročino in nočno potenje), kasneje prizadetost zgornjih dihal - KRS z gnojnim izcedkom, razjedami, krvavitvami bolečinami.

Diagnozo vaskulitisa potrdimo s histopatološko preiskavo.

### ***S kokainom povzročena medialna destruktivna lezija***

Redni uživalci kokaina imajo lahko s kokainom povzročeno medialno destruktivno lezijo, epistakse, nosni izcedek in zasušene kruste v nosu.

### **Kirurške indikacije za zdravljenje alergijskega in nealergijskega rinitisa**

Indikacija za kirurško zdravljenje kroničnega rinitisa je neuspešnost obvladovanja simptomov z zdravili. Korigiramo strukturne nepravilnosti, ki ovirajo dihanje skozi nos in dostop nosnih zdravil do sluznice: deviacija nosnega pretina, kriste in spine pretina, hiperplastični spodnji in / ali srednji nosni školjki, pnevmatizirani srednji nosni školjki, povečana žrelnica.. Najpogostejša operacija je radiofrekvenčna mukotomija (skrčitev podsluznice) spodnjih nosnih školjk.

### **Kirurško zdravljenje kroničnega rinosinuzitisa**

Namen endoskopske operacije sinusov in polipov pri KRS je široko odprtje vseh prizadetih sinusov, odstranitev kostnih pregrad v etmoidnih sinusih, vzpostavitev dostopa fiziološke raztopine v vse sinuse za odstranjevanje goste sluzi in biofilma bakterij ter omogočanje dostopa nosnih glukokortikoidov do sluznice v sinusih. Posledice predhodnih operacij ali poškodb sinusov so tudi mukokele, to so večje votline z zastajanjem goste sluzi in pregrajevanjem kostnih sten, ki ovirajo drenažo sosednjih sinusov ali se bočijo proti očnici, tudi te zdravimo endoskopsko kirurško.

## **POSEBNOSTI OBRAVNAVE RINITISA PRI OTROCIH**

Hipertrofija žrelnice je pogosta pri otrocih, lahko povzroči slabši odgovor na zdravljenje kroničnega rinitisa, spremlja pa jo lahko še kronično izlivno vnetje srednjega ušesa s slabšim sluhom. Žrelnico lahko kirurško odstranimo, z nosnimi glukokortikoidi pa jo le malo zmanjšamo. Uporaba LNGK ne vpliva na otrokovo rast in ne zavira osi hipotalamus-hipofiza-adrenalna žleza.

### **Imunoterapija z alergeni pri otrocih**

Za AIT se odločamo pri otrocih, starih pet let ali več. Raziskave so še posebej pri otrocih potrdile dolgotrajno učinkovitost AIT tudi po končanem zdravljenju, zmanjšanje verjetnosti novih senzibilizacij in astme.

### Preventiva alergijskega rinitisa

Alergijske bolezni pri starših ali sorojencih so dejavnik tveganja za pojav AR pri otroku. Pri dojenčkih in majhnih otrocih z višjim tveganjem za razvoj alergijskih bolezni so smiselni preventivni ukrepi za zmanjšanje izpostavljenosti pršicam hišnega prahu .

Za vse dojenčke se svetuje dojenje prvih 4-6 mesecev življenja in uvajanje goste hrane (vključno s potencialnimi alergeni) od starosti 4 mesecev naprej . Kajenje (med nosečnostjo, aktivno in pasivno kajenje) pomeni veliko tveganje za pojav alergijskih bolezni dihal (astme in AR) pri otrocih in mladostnikih .

Metaanaliza 32 študij je pokazala nižjo prevalenco AR med osebami, ki imajo doma dlakave živali in nižjo prevalenco astme med osebami, ki imajo stike z mačkami.

### LITERATURA:

1. Broek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;
2. Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug;138(2):367-374.e2.
3. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, Lourenço O, Novellino E, Bialek S, et al. <scp>ARIA</scp> pharmacy 2018 “Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy.” *Allergy.* 2019 Apr;all.13701.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, et al. EPOS 2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;(Supplement 29):1–464.
5. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp M V., et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2012.
6. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2017 Nov;72(11):1657–65.



### POKLICNI RINITIS

Andrea Margan, Neva Metelko Janša, Metoda Dodič Fikfak, Martin Kurent

Univerzitetni klinični center Ljubljana

#### IZVLEČEK

Poklicna bolezen je bolezen, ki se nastane zaradi neposrednega vpliva delovnega procesa in delovnih pogojev na določenem delovnem mestu. Pravilnik o poklicnih boleznih opredeljuje postopek ugotavljanja, potrjevanja in prijavljanja poklicnih bolezni in navaja seznam poklicnih bolezni. Na možnost, da gre za poklicno bolezen mora obolelega med ostalimi, opozoriti tudi lečeči specialist. Na seznam poklicnih bolezni je uvrščen tudi alergijski rinitis. Poklicni rinitis je le izjemoma vzrok delovne invalidnosti ali daljšega absentizma, kljub temu vpliva na kvaliteto življenja in delazmožnost obolelega. Poklicni rinitis, zlasti tisti, ki ga povzročajo alergeni visoke molekulske mase, predstavlja večje tveganje za nastanek poklicne astme, zato predstavlja pravočasno odkrivanje poklicnega rinitisa tudi učinkovito preventivo za poklicno astmo. Ob odsotnosti specifičnih diagnostičnih postopkov je pot do potrditve poklicnega rinitisa pogosto zapletena, zato je nujno sodelovanje med specialistom medicine dela in ostalim specialisti, ki takega pacienta obravnavajo.

**Ključne besede:** poklicne bolezni, potrjevanje poklicnih bolezni, poklicni alergijski rinitis

### UVOD

Pri raziskovanju vpliva delovnega mesta na nastanek bolezni ločimo med poklicno boleznijo, sumom na poklicno bolezen in boleznijo povezano z delom. Pri poklicni bolezni z veliko verjetnostjo lahko potrdimo, da je le-ta nastala zaradi izpostavljenosti škodljivim dejavnikom na delovnem mestu, medtem ko v primeru bolezni povezane z delom, izpostavljenost na delovnem mestu poleg drugih dejavnikov le sovpliva na nastanek bolezni. Gre torej za tista stanja, ki se zaradi izpostavljenosti v delovnem okolju poslabšajo, delovno mesto pa ni edini vzrok za njihov nastanek.

V letu 2023 smo v Sloveniji po 30tih letih dobili nov Pravilnik o poklicnih boleznih (1). V Pravilniku o seznamu poklicnih bolezni iz leta 2003 je bil postopek ugotavljanja vzročne povezave med boleznijo in izpostavljenostjo kemičnim, fizikalnim in biološkim dejavnikom na delovnem mestu precej pomanjkljiv. Nov Pravilnik o poklicnih boleznih, ki je stopil v veljavo 1. maja 2023, omogoča delavcu, da komisiji za ugotavljanje poklicne bolezni sam poda vlogo. Sedež komisije je na Kliničnem inštitutu za medicino dela, prometa in športa, UKC Ljubljana. Posameznik, ki ima potrjeno poklicno bolezen, ima večji obseg pravic iz invalidskega zavarovanja in pravico do stoddotnega nadomestila osebnega dohodka v času bolniške odsotnosti zaradi te iste bolezni.

Pravilnik o poklicnih boleznih opredeljuje postopek ugotavljanja, potrjevanja in prijavljanja poklicnih bolezni in navaja seznam poklicnih bolezni. Na možnost, da gre za poklicno bolezen, mora obolelega med ostalimi opozoriti tudi lečeči specialist in to zapisati v izvid, ki je nato lahko priloga vloge za ugotavljanje poklicne bolezni. O tem ali gre za poklicno bolezen odloča tričlanska interdisciplinarna skupina strokovnjakov katere člani so: dva specialista medicine dela, prometa in športa in specialist s področja obravnavane bolezni. Interdisciplinarna skupina strokovnjakov preuči dokumentacijo in opravi osebno obravnavo delavca. Kadar je potrebno opravi še ogled delovnega mesta, delovnih prostorov in delovnega okolja in razgovor s strokovnim delavcem za varnost pri delu, izvajalcem medicine dela ali drugo osebo, ki sodeluje pri zagotavljanju varnosti pri delu. Interdisciplinarna skupina lahko obolelega delavca napoti tudi na diagnostične preiskave. Možni izidi ugotovitev interdisciplinarne skupine so: poklicna bolezen, sum na poklicno bolezen ali poklicna bolezen ni ugotovljena (1).

V skladu z zakonodajo je poklicna bolezen tista, ki se pojavi zaradi daljšega neposrednega vpliva delovnega procesa in delovnih pogojev na določenem delovnem mestu ali na delu, ki sodi v neposredni okvir dejavnosti, na podlagi katere je delavec zavarovan v skladu s predpisi, ki urejajo obvezno zdravstveno zavarovanje oziroma pokojninsko in invalidsko zavarovanje. Da bi bila bolezen pri zaposlenem priznana kot poklicna mora, ob dokazani neposredni vzročni povezanosti med boleznijo in izpostavljenostjo na delovnem mestu, biti tudi navedena na seznamu poklicnih bolezni. Med poklicne bolezni sodi tudi *alergijski rinitis, ki ga povzroči vdihavanje snovi, za katere se dosledno priznava, da povzročajo alergije, in ki je neločljivo povezan z vrsto dela* (zaporedna številka 304.07, Priloga 1 Pravilnika o poklicnih boleznih).

### PATOGENEZA

Poklicni rinitis je vnetna bolezen nosu, ki se klinično kaže s stalno ali začasno kongestijo nosu, rinorejo, kihanjem in srbenjem in je posledica izpostavljenosti dejavnikom na delovnem mestu. Patogeneza poklicnega rinitisa je povsem enaka patogenezi kroničnega rinitisa, loči ju zgolj dejstvo, da poklicni rinitis povzroča določena izpostavljenost na delovnem mestu.

Glede na patogenezo delimo rinitis na alergijski in nealergijski rinitis. Nealergijski rinitis bi bil lahko priznan za poklicno bolezen v primeru, da bi ga nedvomno povzročila katera izmed kemičnih snovi navedenih v seznamu poklicnih bolezni: *Bolezni, ki jih povzročajo kemični dejavniki (skupina 1)*. V vseh ostalih primerih nealergijskega rinitisa govorimo o bolezni povezani z delom. Predhodni kronični rinitis, ki se poslabša ob izpostavljenosti dražljivcem na delovnem mestu, ni poklicna bolezen.

Poklicni rinitis lahko povzročajo proteini z visoko molekularno maso (high molecular weight – HMW), ki povzročajo rinitis preko specifičnih IgE in proteini z nizko molekularno maso (low molecular weight – LMW), ki lahko povzročajo odziv preko specifičnih IgE ali delujejo kot dražljivci (2). Rinitis povzročen preko IgE imunosti ima običajno latentno dobo, kar pomeni, da simptomi rinitisa ne nastopijo takoj ob prvi izpostavljenosti, pač pa šele po senzibilizaciji delavca na alergen.

Breme poklicnega rinitisa se velikokrat podcenjuje zaradi »relativno nepomembnega« vpliva na zdravje delavca. Vendar so študije pokazale, da rinitis močno vpliva na kvaliteto življenja delavca in je pogosto povezan tudi z drugimi boleznimi kot na primer poklicno astmo, ponavljajočimi sinuzitisi, glavoboli, disfunkcijo Evstahijeve cevi, motnjami spanja (3). Sistematični pregled študij, ki ocenjujejo učinek alergijskega rinitisa, kaže na pomemben vpliv tega na utrujenost in zmanjšano delazmožnost, kljub minimalnemu vplivu na absentizem (4).

Študije tudi kažejo, da je poklicni rinitis do trikrat pogostejši od poklicne astme in vendar je poklicni astmi v do 58,4 % pridružen tudi poklicni rinitis (5). Klinično pomemben podatek je, da poklicni rinitis, predvsem, če je povzročen z alergeni z veliko molekularno maso, ob nadaljnji izpostavljenosti lahko predstavlja večje tveganje za nastanek poklicne astme, zato je pomembno, da dovolj zgodaj ločimo poklicni rinitis od rinitisa, ki se poslabša zaradi dejavnikov na delovnem mestu (3). Čas med pojavom rinitisa in razvojem astme, ki traja 5-6 mesecev nam omogoča, da s pravočasno ugotovljenim poklicnim rinitisom lahko preprečimo nastanek poklicne astme (5).

Prevalenca poklicnega alergijskega rinitisa ni povsem opredeljena predvsem zaradi pomanjkanja longitudinalnih študij. Presečne študije pri različnih delavcih so pokazale velik razpon pojavljanja poklicnega rinitisa med 3% in 87%, vendar prevalenca poklicnega rinitisa v splošni populaciji zaenkrat še ni znana (5).

### POVZROČITELJI

Za poklicni rinitisom pogosteje obolevajo peki, mlinarji, frizerji, živinorejci, veterinarji, vrtnarji, zdravstveni in laboratorijski delavci. Snovi, ki bi lahko povzročile poklicni rinitis, se pojavljajo tudi v lesnopredelovalni in farmacevtski industriji, proizvodnji in predelavi kovin, živilski in tekstilni industriji, gradbeništvu, proizvodnji plastike, proizvodnji epoksi smol, proizvodnji detergentov, proizvodnji čaja in kave, elektronski in avtomobilski industriji.

Najbolj pogosti poklicni alergeni visoke molekulske mase so moka, žita, lateks, razni encimi, morska hrana/ribe in laboratorijske živali, med tem ko so najbolj pogosti alergeni z nizko molekulsko maso izocianati, persulfati, kovine, anhidridi in lesni prah (3). V zadnjih letih so se s spreminjanjem delovnih mest pojavili novi do sedaj še neopisani poklicni alergeni (6). Novi prehrambni trendi tako spreminjajo tudi potencialne alergene v živilski industriji. Poleg že znanih (moka,  $\alpha$ -amilaza, aditivi, mlečni proteini) se kot nov poklicni alergen omenjata moka ajde in indijski trpotec, ki se pogosto uporabljata v brezglutenskih in veganskih izdelkih (7). Trendi, ki narekujejo uporabo čimbolj naravnih snovi spreminjajo tudi frizersko industrijo, kot novi alergeni se omenjajo naravna indigo barva za lase (8) in rumena ter rdeča hena (9).

Zaradi novih do sedaj v literaturi še neopisanih alergenov je pomembno, da ob pojavu novo nastalega rinitisa pri delovno aktivni populaciji, pomislimo na rizične poklicne skupine in potencialni vir alergenov na delovnem mestu.

### ANAMNEZA

Del anamneze pri bolnikih z rinitisom, ki zbolijo v delovni dobi, morajo biti tudi vprašanja povezana z delovnim okoljem. Poleg osnovnega podatka o delovnem mestu, je pomembno vprašati tudi, koliko časa je delavec že zaposlen na trenutnem delovnem mestu in s katerimi snovmi prihaja v stik. Velikokrat delavci ne vedo s katerimi snovmi prihajajo v stik, zato je včasih bolje spraševati po procesih, ki jih izvajajo na delovnem mestu in iz njih sklepati na potencialne povzročitelje. Posebna pozornost je potrebna pri tistih bolnikih, ki navajajo klinično izboljšanje po umiku z delovnega mesta, npr. znatno izboljšanje med vikendi in dopustom. Značilnost poklicnega rinitisa je, da se simptomi po umiku iz delovnega okolja izboljšajo.

Na poklicni rinitis velja pomisliti pri bolnikih pri katerih simptomi vztrajajo kljub ustrezni terapiji. Sezonsko pojavljanje rinitisa še ne izključuje poklicne etiologije. Tudi na delovnem mestu se namreč izpostavljenost alergenu lahko sezonsko spreminja (npr. vrtnarji, živinorejci, delavci v kmetijstvu).

Če je delavec že dlje časa zaposlen na istem delovnem mestu in se je rinitis pojavil na novo, je pomembno vprašati, če se je spremenil delovni proces, oziroma ali je bila v delovni proces uvedena kakšna nova snov. Potencialni sum, da gre za poklicno genezo bolezni, je potrebno jasno navesti tudi v izvidu.

## VERIFIKACIJA POKLICNE BOLEZNI

Klinični inštitut za medicino dela prometa in športa, UKC Ljubljana, je leta 2009 pripravil predlog verifikacije poklicnega alergijskega rinitisa s kriteriji, ki morajo biti izpolnjeni za potrditev poklicne bolezni.

Tabela 1: Kriteriji za potrditev poklicne bolezni (10)

Zap. št.	KRITERIJI VERIFIKACIJE	POKLICNA BOLEZEN	Poklicni alergijski rinitis
1.0	Objektivizirana vzročna zveza med izpostavljenostjo poklicnemu dejavniku tveganja in reaktivnostjo delavca		
<b>IZPOSTAVLJENI DELAVEC</b>			
1.1	Anamneza: delovna (ciljana), osebna, družinska (alergična obolenja v družini)		+
1.2	Klinična slika alergijskega vnetja nosne sluznice		+
1.3	Diferencialno diagnostično izključeno nepoklicno vnetje nosne sluznice		+
1.4	Pozitivni testi specifičnega IgE odziva: kožni vbodni test, zvišani specifični IgE v serumu		+
1.5	Drugi usmerjeni pregledi in preiskave, ki potrjujejo diagnozo: test sproščanja histamina iz bazofilcev, nosni provokacijski test, rinomanometrija, akustična rinometrija, citologija in biopsija, mediatorji alergijskega vnetja, pregled ORL in drugi		
1.6	Epidemiološke raziskave, ki dokazujejo večjo pogostost poklicnega alergijskega rinitisa		
<b>DELOVNO MESTO</b>			
2.0	Ocena tveganja		+
2.1	Najnižja intenziteta izpostavljenosti		Ni opredeljena, ker ni neposredne zveze doza - učinek
2.2	Najkrajše trajanje izpostavljenosti		Od 2 mesecev do 18 let +
2.3	Latentna doba	Dva dneva	+
2.4	Indukcijska doba	1-5 let	

**Opomba:** Obvezno izpolnjen specifični kriterij za verifikacijo je označen s +, prazna polja pomenijo fakultativni kriterij.

V skladu s smernicami za potrditev poklicnega rinitisa potrebujemo pozitiven kožni vbodni test in zvišane specifične IgE v serumu. Pri izvedbi vbodnega kožnega testa moramo uporabiti alergen, ki mu je delavec izpostavljen v delovnem okolju, kar pa se v praksi pogosto pokaže kot problem. Nekatere alergene ni mogoče ločiti, ker so zaposleni izpostavljeni mešanici alergenov ali pa se pojavljajo zgolj v obliki aerosola. Tudi povišani IgE morajo biti specifični za alergen, ki mu je delavec izpostavljen na delovnem mestu. Problem specifičnih IgE protiteles je v tem, da za nekatere nove alergene teh nimamo. Problem standardizacije kožnih vbodnih testov in dostopnosti specifičnih IgE za poklicne alergene je izpostavljen tudi v Evropskih priporočilih za verifikacijo poklicnih bolezni, zato se kot podporna diagnostična metoda priporočajo rinomanometrične meritve pretoka zraka skozi nos in nosni provokacijski testi, vendar tudi ti dve metodi nista

brez pomanjkljivosti. Pri izvedbi nosnih provokacijskih testov je vredno omeniti, da delavci pogosto težko pridobijo vzorce za testiranje (5).

### ZAKLJUČEK

Poklicni rinitis običajno ni razlog za priznavanje kategorije invalidnosti in tudi ni pogost vzrok za podaljšan absentizem, vendar je njegovo zgodnje odkrivanje pomembno zaradi pravočasnega umika delavca iz delovnega okolja. Nadaljevanje nekontrolirane izpostavljenosti na delovnem mestu predstavlja tveganje za nastanek poklicne astme, ki pomeni veliko večje zdravstveno breme za bolnika in družbo od poklicnega rinitisa.

Za uspešno obravnavo zaposlenih, ki zbolijo za poklicnim rinitisom, je potrebno sodelovanje specialistov medicine dela in kliničnih specialistov, saj je ob odsotnosti specifičnih diagnostičnih postopkov pot do potrditve diagnoze poklicnega rinitisa pogosto zapletena.

Klinični specialisti drugih vej medicine, poleg specialistov medicine dela prometa in športa, so nepogrešljivi tudi pri informiranju bolnikov, da gre pri njihovi bolezni lahko za poklicno genezo bolezni. Ob kliničnem sumu, da gre za poklicni rinitis je vsak zdravnik, ki zdravi bolnika, dolžan o tem bolnika tudi informirati.

### LITERATURA

1. Pravilnik o poklicnih boleznih, Uradni list RS, št. 25/2023, stran 1377; <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV14889>
2. Shao Z, Bernstein JA. Occupational Rhinitis: Classification, Diagnosis, and Therapeutics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019 Nov 27;19(12):54.
3. Vandenas O, Hox V, Bernstein D. Occupational Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Nov-Dec;8(10):3311-3321.
4. Vandenas O, et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jul-Aug;6(4):1274-1286.e9.
5. Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023 Apr;13(4):293-859.
6. Zamora-Sifuentes J, Poole JA. Occupational Rhinitis: An Update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023 Oct;23(10):579-587.
7. Jungewelter S, Airaksinen L, Pesonen M. Occupational buckwheat allergy as a cause of allergic rhinitis, asthma, contact urticaria and anaphylaxis-An emerging problem in food-handling occupations? *Am J Ind Med.* 2020 Nov;63(11):1047-1053.
8. Haltia T, et al. Occupational asthma, rhinitis, and contact urticaria from indigo (*Indigofera tinctoria*) hair dye. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep;9(9):3500-3502.
9. Villalobos V, et al. Occupational Asthma and Rhinitis due to Yellow and Red Henna in a Hairdresser. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2020 Apr 24;30(2):133-134.
10. Črnivec R, Kos Kržan J, Dodič Fikfak M, Poklicni alergijski rinitis 54.2. In: Dodič Fikfak M, Črnivec R, ur. Verifikacija poklicnih bolezni v Republiki Sloveniji. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa; 2009.

### DIAGNOSTIKA TUMORJEV PLJUČ PRI STAROSTNIKI

Katja Adamič, Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

#### IZVLEČEK

Osemdesetletniki s pljučnim rakom niso homogena populacija bolnikov. Mnogi bolniki so dolgoletni kadilci in imajo s tem povezane kardiovaskularne, pljučne in druge bolezni. Drugi pa so fizično aktivni in dobro funkcionirajo. Če je diagnoza pljučnega raka postavljena v zgodnjem stadiju, jim lahko omogočimo uspešno zdravljenje. Pri metastatski bolezni pa je njihova najboljša možnost zdravljenje s tarčnimi zdravili v primeru, da jim potrdimo ustrezno mutacijo.

**Ključne besede:** osemdesetletniki, pljučni rak

### UVOD

Pljučni rak je bolezen starejših ljudi, srednja starost obolelih je nad 65 let. Poseben izziv v diagnostiki in kasneje v zdravljenju predstavljajo starejši od 80 let, ki so zaradi starosti in pridruženih bolezni pogosto krhki ter so pri njih tako diagnostični postopki kot tudi zdravljenje povezani z več zapleti.

Namen diagnostičnih postopkov je, da po postavitvi diagnoze bolniku ponudimo zdravljenje. Za diagnostiko in zdravljenje se odločamo glede na oceno telesne zmogljivosti (PS, angl. Performance status), pridružene bolezni in klinični stadij pljučnega raka. Načeloma diagnostiko delamo pri  $PS \leq 2$  po WHO. Pri bolnikih s slabšim PS smo manj agresivni v invazivni diagnostiki. Iščemo predvsem mutacije, ki bi tudi bolnikom s slabšim PS (4/3 po WHO) omogočila zdravljenje s tarčno terapijo.

### NEDROBNOCELIČNI RAK PLJUČ

Pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (NDPR) stadija I in II bolnike ocenjujemo za zmožnost radikalnega zdravljenja - operativnega zdravljenja ali stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč (SBRT, angl. Stereotactic Body Radiation Therapy). Operativno zdravljenje osemdesetletnikov, ki so izpolnjevali pogoje, se je izkazalo za uspešno zdravljenje, med- in po-operativni zapleti ter 2-3-letno preživetje so primerljivi z mlajšimi od 80 let. (1) Se pa pri njih izogibamo pulmektomije, boljše rezultate imajo videotorakoskopske operacije (VATS, angl. Video Assisted Thoracoscopic Surgery). Segmentektomija ima manjšo umrljivost in boljše 3-letno preživetje od lobektomije.(2)

Radioterapija, predvsem SBRT, pri omejenih NDPR pri osemdesetletnikih je prav tako uspešno zdravljenje glede na izključno podporno zdravljenje, zapletov je malo.(3) Se pa v stadiju I / II pri starejših nad 80 let pogosteje odločimo za SBRT kot pri mlajših, ki so večinoma v boljši splošni kondiciji in so primerni za operativno zdravljenje. SBRT je torej izbira zdravljenja NDPR stadija I in II pri starejših nad 80 let, ko le ti niso zmožni operativnega zdravljenja.(1) Rezultati dveh randomiziranih študij in metaanalize, v kateri so uskladili skupini glede na starost, zmogljivost, oz. primernost za operacijo, pa so prikazali primerljivo uspešnost obeh radikalnih zdravljenj, poleg tega pa celo manj zapletov in manjše bolnišnično breme pri zdravljenju s SBRT v primerjavi s kirurškim zdravljenjem. (12,13)

V študijah ni podatkov o adjuvantni kemoterapiji pri starejših od 80 let. Večinoma se onkologi zanjo ne odločijo, saj je povezana s stranskimi učniki in le malo doprinese k zdravljenju.

Zdravljenje lokalno napredovalega pljučnega raka stadija III je radikalna kemo-radioterapija. V študijah kemo-radioterapije je pomanjkanje podatkov o uspešnosti omenjenega zdravljenja pri starejših od 80 let, ker so le-ti običajno zaradi slabega PS in pridruženih bolezni izključeni iz raziskav. Večja retrospektivna raziskava v ZDA je pokazala, da 63% starejših od 80 let s stadijem III NDPR ni dobilo specifične onkološke terapije. V tej skupini so prednjačili ne-belci, višja starost, slabše izobraženi, adenokarcinomi, slabo diferencirani tumorji in stadij IIIb. 28% jih je dobilo klasično kemo-radioterapijo – v tej skupini prednjačijo moški, ki živijo v



urbanem okolju, brez pridruženih boleznih in ne-adenokarcinomi. Ti so imeli tudi najboljše 2-letno preživetje (31%) napram skupini, ki je dobila samo RT (24%) in skupini s simptomatskim zdravljenjem (7%).(4)

Prav tako so starostniki pogosto izvzeti iz kliničnih študij pri razširjenem NDPR stadij IV. Kemoterapija je namreč povezana s številnimi stranskimi učinki, ki so pri starejših povezani z večjo umrljivostjo. Številne raziskave so potrdile dobrobit zdravljenja z mono-kemoterapijo pri starostnikih z napredovalim NDPR v dobrem splošnem stanju zmogljivosti. Pri starostnikih se pred uvedbo sistemskega zdravljenja priporoča celovita geriatrična ocena, ki vključuje oceno stanja zmogljivosti, spremljajočih boleznih in stanj, socialnoekonomskih razmer, kognitivno in emocionalno oceno, oceno prehranjenosti, farmakološko oceno (število zdravil, možne interakcije) in oceno geriatričnih sindromov (demenca, delirij, depresija, padci, spontani zlomi kosti). (5, 6)

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZIKT) pri starejši populaciji obeta bolj optimalno zdravljenje zaradi manjše stopnje hude toksičnosti v primerjavi s tradicionalno citotoksično kemoterapijo. Vendar pa s staranjem ljudi pojav, znan kot imunosenesenca, povzroči večjo dovzetnost za raka, okužbe in druge avtoimunske bolezni. Imunosenesenca povzroči premik imunskega sistema v pro-vnetni fenotip s proizvodnjo pro-vnetnih citokinov, kar lahko privede do protivnetnih stanj. Neposreden vpliv imunoterapije pri starejših je večinoma neznan, vendar so podatki iz številnih raziskav pokazali, da so ZIKT pri tej populaciji še vedno zelo učinkoviti, čeprav obstaja večje tveganje za toksičnost v primerjavi z mlajšimi bolniki. (7)

Učinkovitost tarčnih zdravil je pri starostnikih primerljiva učinkovitosti teh zdravljenj pri mlajših, podobna je tudi incidenca stranskih učinkov. (8)

Paliativna obsevanja so učinkovit način zdravljenja bolnikov z razširjenimi ali lokoregionalno napredovalimi oblikami pljučnega raka, ko je bolezen neozdravljiva, sistemskega zdravljenja izčrpano ter sta obvladovanje (ali preprečevanje) simptomov bolezni in kakovost življenja bolnikov najpomembnejši cilj zdravljenja. Najpogosteje so paliativno obsevani kostni in možganski zasevki ter primarni pljučni tumor. Pri večini teh bolnikov se pričakuje, da paliativna radioterapija ne bo podaljšala preživetja, pač pa le moteče simptome. (9, 10)

### **DROBNOCELIČNI RAK PLJUČ**

Tudi pri drobnoceličnem raku pljuč (DRP) ima zdravljenje osemdesetletnikov koristi, vendar jih v obsežni kitajski retrospektivni analizi skoraj polovica ni bila deležna aktivnega zdravljenja. Zaključili so, da visoka starost ( $\geq 80$  let) sama po sebi ne sme biti izključujoč dejavnik zdravljenja. (11)

### ZAKLJUČEK

Agresivnejše terapije običajno povzročajo več stranskih učinkov in niso primerne za krhke starejše bolnike s slabim PS in pridruženimi boleznimi. Starejši se tudi sami pogosteje odločijo za manj agresivno zdravljenje. Pred odločitvijo za invazivno diagnostiko je zato še toliko bolj pomembno, da zelo dobro opredelimo pacientove pridružene bolezni, natančno ocenimo psihofizično zmogljivost (npr. G8 geriatrično orodje za oceno pred zdravljenjem (14)) in pacientove želje, ki morda predstavljajo kontraindikacijo za onkološko zdravljenje.

## LITERATURA:

1. Blanchard EM, Arnaoutakis K, Hesketh PJ. Lung cancer in octogenarians. *J Thorac Oncol*. 2010 Jun;5(6):909-16. doi: 10.1097/jto.0b013e3181d89b48. PMID: 20521358.
2. Schuchert MJ, Pettiford B, Kilic A, et al. Clinical impact of age on outcomes following anatomic lung resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:15s (suppl;abstr 7515).
3. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007;132:193-199.
4. Cassidy RJ, Zhang X, Switchenko JM, Patel PR, Shelton JW, Tian S, Nanda RH, Steuer CE, Pillai RN, Owonikoko TK, Ramalingam SS, Fernandez FG, Force SD, Gillespie TW, Curran WJ, Higgins KA. Health care disparities among octogenarians and nonagenarians with stage III lung cancer. *Cancer*. 2018 Feb 15;124(4):775-784. doi: 10.1002/cncr.31077. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29315497; PMCID: PMC5801133.
5. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1824-1831.
6. Vrankar, Martina, idr. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Posodobljena 2. izd., Elektronska, Onkološki inštitut, 2022, <https://www.onko-i.si/priporocila>.
7. Chau B, LaGuardia J, Hui C, Ye L, Xing Y, Massarelli E, Amini A. Narrative review of immunotherapy and radiation therapy in elderly patients. *Transl Cancer Res*. 2021 May;10(5):2620-2631. doi: 10.21037/tcr-20-2637. PMID: 35116575; PMCID: PMC8799032.
8. Couderc AL, Tomasini P, Rey D, Nouguerède E, Correard F, Barlesi F, Thomas P, Villani P, Greillier L. Octogenarians treated for thoracic and lung cancers: Impact of comprehensive geriatric assessment. *J Geriatr Oncol*. 2021 Apr;12(3):402-409. doi: 10.1016/j.jgo.2020.10.005. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33097456.
9. Temel JS, Greer JA, Admane S, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2319-2326.
10. Nieder C, Yobuta R, Mannsåker B, Dalhaug A. How Should Palliative Thoracic Radiotherapy Be Fractionated for Octogenarians with Lung Cancer? *In Vivo*. 2018 Mar-Apr;32(2):331-336. doi: 10.21873/invivo.11242. PMID: 29475917; PMCID: PMC5905202.
11. Zhou B, Li Q, Qin L, Li Z, Jin K, Dai J, Zhu Y, Yang Y, Jabbour SK, Tartarone A, Ng CSH, Navarro A, Pompili C, Jiang G. Octogenarians may benefit from stage-specific small cell lung cancer treatment. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Oct;10(10):3973-3982. doi: 10.21037/tlcr-21-839. PMID: 34858785; PMCID: PMC8577968.
12. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):630-637.
13. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(3):603-611.
14. Toshiya Maebayashi<sup>1</sup>, Naoya Ishibashi<sup>2</sup>, Takuya Aizawa<sup>3</sup>, Masakuni Sakaguchi<sup>4</sup>, Tsutomu Saito<sup>5</sup>, Jiro Kawamori<sup>6</sup>, Yoshiaki Tanaka<sup>7</sup> Significance of stereotactic body radiotherapy in older patients with early stage non-small cell lung cancer *J Geriatr Oncol*. 2018 Nov;9(6):594-599.

### VODENJE BOLNIKA Z RAKOM PLJUČ NA DOMU

Katja Mohorčič<sup>1</sup>, Mateja Lopuh<sup>2</sup>, Anela Muratović<sup>1</sup>, Marko Možina<sup>3</sup>, Emina Hajdinjak<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup>Center za interdisciplinarno zdravljenje bolečine in paliativno oskrbo, Splošna bolnišnica Jesenice

<sup>3</sup>Center za interdisciplinarno zdravljenje bolečine in paliativno oskrbo, Splošna bolnišnica Jesenice, Ambulanta Šubic, d.o.o.

<sup>4</sup>Zdravstveni dom dr. Julija Polca Kamnik

#### VIDIK ONKOLOGA (KATJA MOHORČIČ)

Rak pljuč je velja za vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti zaradi raka po svetu. V Sloveniji je 3. najpogostejši rak, vsako leto zboli okrog 1600 novih bolnikov. Na Kliniki Golnik vsako leto diagnosticiramo 40% vseh slovenskih bolnikov in ji tudi zdravimo s sistemsko terapijo in operacijo. Več kot polovica bolnikov ima že ob diagnozi metastatsko obliko raka in pri tretjini vseh diagnosticiranih bolnikov že ob diagnozi ni možno nobeno specifično onkološko zdravljenje, temveč simptomatsko podporno zdravljenje. 5-letno preživetje še vedno slabo in znaša okrog 23%. Bolniki z rakom pljuč se tekom bolezni srečujejo s številnimi simptomi raka na eni strani (kašelj, dispneja, utrujenost, izguba telesne teže, bolečine, nevrološki simptomi, depresija, anksioznost...), po drugi strani pa imajo dodatno lahko veliko težav zaradi neželenih učinkov specifične onkološke terapije, tako sistemske terapije kot tudi radioterapije. Ker je na Gorenjskem paliativna mreža s specialistično paliativno enoto (SPE) in mobilno paliativno enoto (MPE) zelo dobro razvita in ima že dolgo tradicijo, smo se leta 2020 odločili za skupno sodelovanje med Enoto za internistično onkologijo Klinike Golnik (EIO Golnik) in MPE. Bolnike, ki so doma na Gorenjskem in imajo na kliniki Golnik diagnosticirano neozdravljiv rak pljuč, že ob diagnozi vključimo v obravnavo MPE. Bolnik je vključen ne glede na to, ali je v EIO lahko zdravjen s sistemsko terapijo ali ne, torej se paliativna oskrba na začetku lahko prepleta s sistemskim onkološkim zdravljenjem. MPE presodi, ali je bolnik glede na simptomatiko in ostale okoliščine lahko voden ambulantno, ali potrebuje specialistično oskrbo tima na domu. Tako se bolnikom ob težavah ni potrebno obračati na urgentno službo ali osebnega zdravnika, ker ga na domu obišče zdravnik paliativnega tima, ki se lahko tudi posvetuje direktno z lečečim onkologom. V obravnavi imamo ves čas približno 30-40 skupnih bolnikov. V ta namen imamo redne skupne timske sestanke na 14 dni, sicer pa komunikacija poteka preko telefona. To je tako imenovani pristop zgodnje paliativne oskrbe, ki ima v svetu pri raku pljuč dokazane številne dobrobiti za bolnika.

## LITERATURA:

1. Vrankar M, Boc N, Kern I et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. , *Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom* [na spletu]. 2022. Ljubljana : Onkološki inštitut. [Dostopano 10 september 2023]. ISBN 978-961-7029-50-5. Pridobljeno s: <https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?lang=slv&id=15847>
2. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
3. Poročilo bolnišničnega registra tumorjev prsnega koša Klinike Golnik, 2010–2020 [internet]. Golnik: Klinika Golnik; 2020 [citirano 2023 Sept 10]. Dosegljivo na : [POROČILO 2010 - 2020.pdf \(klinika-golnik.si\)](#)
4. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):733-42.

## VIDIK SPECIALISTA PALIATIVNE ENOTE (MATEJA LOPUH)

Bolniki in njihovi bližnji, ki se soočajo z pljučnim rakom, so v različnih obdobjih bolezni obremenjeni z večjim ali manjšim številom simptomov, ki močno zmanjšujejo kvaliteto njihovega življenja in zaradi tega lahko vplivajo tudi na preživetje.

Časovno dobro načrtovana vključitev specialistične paliativne enote (SPE) pri bolnikih, ki imajo tako zahtevne simptome, da osnovno paliativno zdravljenje ne zadošča, je izjemno pomembna. SPE Splošne bolnišnice Jesenice aktivno sodeluje z EIO Golnik. Redna srečanja obeh ekip omogočajo hitro in učinkovito vključevanje bolnikov in skupno vodenje le-teh. Z zgodnjo vključitvijo bolnikov je prehod v celotno paliativno vodenje bolj gladek, bolnik in njegova družina že med zdravljenjem sodelujejo tudi s paliativno ekipo in se tako navadijo na oskrbo v domačem okolju. Največjo korist imajo bolniki z močno izraženimi telesnimi simptomi, hudimi čustvenimi stiskami, s krizo vrednot, bolniki, ki si želijo čimprejšnje smrti ali imajo težave z načrtovanjem ukrepov v fazi napredovale bolezni, bolniki s hudimi nevrološkimi zapleti in delirantni bolniki. Zgodnjo vključitev potrebujejo tudi bolniki z ocenjenim medianim preživetjem manj kot leto dni po treh mesecih zdravljenja napredovale maligne bolezni in bolniki, pri katerih bolezen napreduje po drugi liniji systemskega zdravljenja. Skupna srečanja omogočajo redno preverjanje in ocenjevanje simptomov pri bolnikih in ocenjevanje potreb tudi pri svojcih. Na osnovi ocenjenih potreb se določi tudi ritem obiskov s strani SPE. Bolniki, ki imajo majhno breme bolezni in dobro socialno mrežo, lahko v nadaljevanju preidejo tudi v osnovno paliativno oskrbo, ki jo vodita osebni zdravnik in patronažna služba. Dobra paliativna mreža omogoča tudi svetovanje specialista na osnovnem nivoju.

V skupno spremljanje je stalno vključeni okrog 40 bolnikov. Po predstavitvi s strani specialista onkologa so bolniki vključeni v časovnem obdobju enega tedna. Čas spremljanja je do enega leta. Število obiskov v domačem okolju je zelo različno. Skoraj 90 % na tak način spremljanih bolnikov umre v domačem okolju. Zgodnje odkrivanje motečih simptomov in sodelovanje obeh ekip omogoča tudi zgodnejše onkološke intervencije.

SPE je pomembna dopolnitev dejavnosti v zdravstvenem sistemu. Mobilnost enote omogoča zagotavljanje oskrbe v domačem okolju bolnika in razbremeni svojce. Sprotno poročanje onkologu o razmerah v domačem okolju pa omogočajo tudi pravočasno onkološko ukrepanja.

### LITERATURA:

1. Hui D, Hannon BL, Zimmermann C, Bruera E. Improving patient and caregiver outcomes in oncology: Team-based, timely, and targeted palliative care. *CA Cancer J Clin.* 2018 Sep;68(5):356-376. doi: 10.3322/caac.21490. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30277572; PMCID: PMC6179926.
2. Hui D, Bruera E. Models of Palliative Care Delivery for Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Mar 20;38(9):852-865. doi: 10.1200/JCO.18.02123. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32023157; PMCID: PMC7082156.

### VIDIK KOORDINATORJA ENOTE ZA INTERNISTIČNO ONKOLOGIJO (ANELA MURATOVIĆ)

Vloga medicinske sestre koordinatorja je stalno vzdrževanje stikov med bolniki, medicinskim osebjem in paliativnim timom. Bolniki tudi v bolnišnici potrebujejo nekoga, ki je dosegljiv in pripravljen svetovati, jim nuditi podporo. Za samega koordinatorja je vključitev bolnika v paliativno obravnavo ključnega pomena, saj s tem pridobimo dodatno pomoč in vpogled v bolnikovo domače okolje. Pri onkoloških bolnikih si želimo zmanjšati hospitalizacije in številne druge zaplete, ki so lahko posledica stranskih učinkov zdravlil. Zavedati se moramo, kako pomembno je za bolnika obravnava doma, kako pomembna je dosegljivost paliativnega tima za bolnika in svojce, predvsem pa pravočasno ukrepanje in lajšanje težav, preden se bolnikovo stanje nepopravljivo poslabša. Prav naša praksa je dokaz kako lahko hitro ukrepanje različnih timov vpliva na izboljšanje bolnikovega počutja tako psihično kot fizično. Ob sami vključitvi bolnika v paliativno obravnavo se večkrat pojavijo predsodki, saj ljudje doživljajo paliativno oskrbo kot zadnjo fazo življenja. V resnici pa je paliativna podpora namenjena lajšanju bolnikovih težav in podpori njihovim svojcem tekom in tudi po zaključku specifičnega onkološkega zdravljenja, kot tudi lajšanju trpljenja ob koncu življenja.

### LITERATURA:

1. Monas L, Toren O, Uziely B, Chinitz D. The oncology nurse coordinator: role perceptions of staff members and nurse coordinators. *Isr J Health Policy Res.* 2017 Nov 30;6(1):66. doi: 10.1186/s13584-017-0186-8.

### VIDIK DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA (MARKO MOŽINA)

Glede na incidenco pljučnega raka v povprečni ambulanti družinske medicine na novo odkrijemo 1-2 bolnika s to boleznijo letno. Prvi korak v obravnavi bolnikov s pljučnim rakom v ambulanti družinske medicine je ustrezno prepoznavanje in zgodnja usmeritev diagnostike. V tem obdobju po potrebi dopolnimo poznavanje bolnikovega odnosa do bolezni in zdravja, virov upanja, moči in pomoči, socialne mreže, kar nam v nadaljevanju pomaga načrtovati oskrbo.

V nadaljevanju diagnostični postopek običajno vodijo specialisti pulmologi, ki po zaključeni diagnostiki bolnika predstavijo na kirurško-onkološkem konziliju.

Pomembno je, da pri bolniku z diagnozo pljučnega raka že zgodaj v poteku bolezni specialist družinske medicine vpelje paliativni pristop, saj je sprejemanje diagnoze kronične neozdravljive bolezni za bolnika dolgotrajen proces, skozi katerega jih mora aktivno voditi lečeči specialist v vseh obdobjih bolezni. Bolnike, ki potrebujejo osnovno paliativno oskrbo tudi v nadaljevanju vodi specialist družinske medicine. Tiste bolnike, pri katerih pričakujemo zahtevnejši potek bolezni in simptome, pa je smiselno predati v vodenje enoti specialistične paliativne oskrbe.

Vsi bolnike z napredovalo boleznijo rak pljuč, ki prihajajo iz Gorenjske regije in so diagnosticirani na Kliniki Golnik, so predstavljeni mobilni paliativni enoti (MPE) Gorenjske. Glede na to, da gre za bolezen, ki je že v času specifičnega zdravljenja lahko povezana s kompleksnimi težavami in zapleti zdravljenja, v obdobju napredovale bolezni pa pogosto nastopijo moteči simptomi, ki od lečečega zdravnika zahtevajo poglobljeno znanje o simptomatski in podporni terapiji, je tako sistematično vključevanje smiselno. Odločitev o vodenju bolnika v okviru MPE sprejme zdravnik specialist iz MPE ob prvi obravnavi bolnika na podlagi ocene potreb in tudi strinjanja bolnika in njegovih bližnjih z načinom vodenja. Pomembno je, da specialist družinske medicine preveri, če je bolnik v vodenje s strani MPE vključen. Pri bolnikih, ki iz različnih vzrokov po prvi obravnavi niso vključeni v vodenje s strani MPE, paliativno vodenje nadaljuje specialist družinske medicine. Ta se lahko o vprašanjih, s katerimi se srečuje pri paliativnem vodenju svojih bolnikov, vedno posvetuje z zdravnikom MPE. Če specialist družinske medicine oceni, da se pri katerem od bolnikov, ki še niso vključeni v vodenje MPE, kasneje pojavi potreba po specialistični paliativni oskrbi, lahko bolnika ponovno predstavi zdravniku MPE. Pomembno je pri vsakem bolniku jasno opredeliti, kateri zdravnik ali enota vodi paliativno podporno zdravljenje, s čimer se izognemo podvajanju dela, preprečimo izgubljanje informacij in zagotovimo pogoje za aktivno vodenje bolnika skozi obdobja bolezni in tudi po zdravstvenem sistemu. Specialist družinske medicine pri mlajših bolnikih ali njihovih svojcih, ne glede na to, kdo vodi paliativno in podporno zdravljenje, skrbi za vodenje bolniškega staleža in urejanje morebitnih reševalnih prevozov.

Pri bolnikih s pljučnim rakom je specialistična paliativna oskrba pogosto koristna in učinkovita. V tej luči se sistematično vključevanje bolnikov z napredovalim pljučnim rakom v paliativno obravnavo ob sami diagnozi bolezni izkazuje za zelo smiseln pristop.

### **VIDIK SPECIALISTA URGENTNE MEDICINE (EMINA HAJDINJAK)**

Bolniki z rakom pljuč se ob eskalaciji simptomov (predvsem težkega dihanja) večkrat obrnejo po pomoč na urgentne službe, vendar je na področjih, kjer je paliativna oskrba utečena in dobro delujoča, takih primerov izjemno malo. Tudi sicer je težko dihanje simptom, ki sodi med najpogosteje obravnavane težave, zaradi katerih bolniki potrebujejo ukrepanje Nujne medicinske pomoči (NMP), vzroki težke sape pa so lahko zelo različni. Med številnimi akutno zbolelimi se srečujemo tudi s kroničnimi bolniki. V ospredju so predvsem bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in napredovalim srčnim popuščanjem, torej bolniki z nemalignimi paliativnimi boleznimi. Le-ti so pogosto in večkrat obravnavani s strani NMP. Utečeni ukrepi in zdravljenje s strani NMP pa predvsem v napredovali fazi bolezni takim bolnikom niso nujno samo koristni. Vsekakor je velika razlika v dojetanju malignih in nemalignih paliativnih bolezni in to r ne samo med laiki, marveč tudi med strokovno javnostjo. Na tem mestu imamo še veliko prostora za napredovanje.



### KRIOBIOPSIJA MEDIASTINUMA – KDAJ JE INDICIRANA?

Gal Rojc, Aleš Rozman

Univerzitetna klinika za bolezni dihal in alergije Golnik

#### UVOD

Ultrazvočno vodena transbronhialna igelna aspiracija (EBUS-TBNA) je preiskava izbora za diagnostiko bolezni mediastinuma in oceno razširjenosti pljučnega raka. EBUS-TBNA ima odličen diagnostični izplen in zelo visoko negativno napovedno vrednost pri diagnostiki zasevkov pljučnega raka v bezgavke, slabše pa se izkaže pri benignih lezijah, limfomih in infiltrativnih pljučnih boleznih. Poskusi izboljšanja diagnostičnega izplena EBUS-TBNA z različnimi iglami in metodami niso bili uspešni. V primeru neustreznih vzorcev in potrebe po nadaljnji diagnostiki smo bili primorani opraviti mediastinoskopijo. Nedavna iznajdba nove kriosonde s premerom 1,1 mm omogoča, da jo uvedemo preko EBUS bronhoskopa in pod kontrolo ultrazvoka opravimo kriobiopsijo mediastinalnih lezij. Prednost omenjene preiskave je odvzem večjega histološkega vzorca, možnost pregleda arhitekture odvzetega tkiva in opravljanje molekularne diagnostike. V primerjavi z mediastinoskopijo je preiskava bolj varna in manj invazivna. V naši raziskavi nas je zanimalo, koliko bi pri izbranih pacientih z lezijo mediastinuma, pri katerih z EBUS-TBNA postavitev dokončne diagnoze ni bila možna, doprinesla opravljena kriobiopsija.

#### METODE

Retrospektivno smo analizirali kriobiopsije patoloških lezij v mediastinumu, ki smo jih opravili na Kliniki Golnik v letu 2023 po uvedbi EBUS - vodene kriobiopsije mediastinalnih lezij. Kriobiopsija je bila opravljena pri izbranih pacientih: kot sinhrona preiskava ob EBUS-TBNA v primeru suma na limfomsko obolenje ali kot ponovljena preiskava ob nepovednem citološkem izvidu EBUS-TBNA. Opravili smo primerjalno analizo dobljenih podatkov pri citologiji / histologiji ob opravljeni EBUS-TBNA s »histološko« 19G iglo in nato še pri histološkem izvidu kriobiopsije.

#### REZULTATI

V letu 2023 smo opravili EBUS – vodeno kriobiopsijo mediastinuma pri 10 pacientih. V 6 primerih smo ob nereprezentativnem/nеспецифичnem izvidu igelne biopsije s kriobiopsijo postavili dokončno diagnozo. V 3 primerih, kjer je bila iz igelne biopsije sicer postavljena diagnoza, smo dodatno na histološkem vzorcu opravili imunohistokemične preiskave za bolj natančno postavitev diagnoze. Samo v 1 primeru se je EBUS-TBNA izkazala za boljšo metodo, saj smo iz igelne biopsije dobili diagnozo drobnoceličnega karcinoma, iz histologije pa nekrozo. Zapletov pri opravljenih kriobiopsijah nismo beležili.

## KRIOBIOPSIJA MEDIASTINUMA – KDAJ JE INDICIRANA?

Pacient	Mesto odvzema	Igelna biopsija (19G igla)	Kriobiopsija (1,1 mm kriosonda)
1	3p	Skvamoznocelični karcinom, zasevek	Neopredeljen nedrobnocelični karcinom, KRAS G12c, PD-L1 90%, opravljena imunofenotipozacija
2	7	Atipične celice	Hodgkinov limfom, opravljena imunohistokemija
3	4R	Normalna citološka slika	Hodgkinov limfom, opravljena imunohistokemija
4	4R	Drobnocelični karcinom, zasevek	Nekroza
5	7	Nereprezentativni vzorec	Zasevek prostate, opravljena imunohistokemija
6	7	Atipične celice	Antrakoza
7	7	Nereprezentativni vzorec	Granulomski limfadenitis sarkoidnega tipa
8	4R	B-celični limfom, verjetno difuzni velikocelični	Difuzni velikocelični B-celični limfom, opravljena imunohistokemija
9	4R	Atipične celice	Zasevek karcinoma dojke, opravljena imunohistokemija
10	7	Adenokarcinom, zasevek	Adenokarcinom, zasevek, origo verjetno v črevesju, opravljena imunohistokemija

### ZAKLJUČKI

EBUS vodena kriobiopsija mediastinuma ima po začetni analizi prvih primerov dodano vrednost pri diagnostiki bolezni mediastinuma. Glede na dosedanjo literaturo in zbrane izkušnje menimo, da ni smiselno, da bi se metoda uporabljala rutinsko pri vseh bolnikih s sumom na bolezen mediastinuma, saj se v skupini bolnikov s pljučnim rakom izkaže EBUS-TBNA za ustrezno preiskavo. Doprinos kriobiopsije vidimo pri izbranih pacientih, kjer je bila citologija nepovedna, oziroma je potrebnega več materiala za postavitve diagnoze (granulomatoze, benigne lezije, redki pljučni raki, zasevki drugih rakov, limfomi). Pri teh bolnikih bi bila sicer kot druga linija preiskav indicirana mediastinoskopija, ki pa je bolj invazivna preiskava z več možnimi zapleti. Tem bolnikom lahko po novem ponudimo varnejšo in cenejšo kriobiopsijo mediastinuma.

### LITERATURA:

1. Fan Y, Zhang AM, Wu XL, Huang ZS, Kontogianni K, Sun K, Fu WL, Wu N, Kuebler WM, Herth FJF. Transbronchial needle aspiration combined with cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal diseases: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2023 Mar;11(3):256-264
2. Zhang J, Guo JR, Huang ZS, Fu WL, Wu XL, Wu N, Kuebler WM, Herth FJF, Fan Y. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. *Eur Respir J.* 2021 Dec 9;58(6):2100055.
3. Venkata N, Maturu MD, Virener P, Prasad MD, Chetan R, Vaddepally MD, Raghotham R, Dommata MD, Shweta Sethi MD. Endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph nodal cryobiopsy in patients with nondiagnostic/inadequate rapid on-site evaluation. *J Bronchol Intervent Pulmonol.* 2023; 00:000-000.
4. Wener RRL, Van Schil PE. Evolving diagnostic techniques in mediastinal lymphadenopathy: is mediastinal cryobiopsy the new kid on the block? *Eur Respir J.* 2021 Dec 9;58(6):2101496.
5. Gonuguntla HK, Shah M, Gupta N, Agrawal S, Poletti V, Nacheli GC. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial cryo-nodal biopsy: a novel approach for mediastinal lymph node sampling. *Respirol Case Rep.* 2021 Jul 8;9(8):e00808.

## NAPOVEDNI DEJAVNIKI USPEHA PROGRAMA REHABILITACIJE KRONIČNIH PLJUČNIH BOLNIKOV

Tomaž Hafner<sup>1,2</sup>, Tinkara Pirc Marolt<sup>1</sup>, Julij Šelb<sup>1,2</sup>, Anja Grošel<sup>1</sup>, Tatjana Kosten.<sup>1</sup>, Anja Simonič<sup>1</sup>, Mitja Košnik<sup>1,2</sup>, Peter Korošec<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup> Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

<sup>3</sup> Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani

### NAMEN

Programi rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov (PR) so pomemben del celostne obravnave bolnikov s kroničnimi pljučnimi boleznimi. Pacienti se različno odzovejo na PR. Namen študije je identificirati napovedne dejavnike uspeha PR, da bi prepoznali bolnike, ki imajo od PR večjo korist, in odkriti možne razloge nekaterih za slabši odziv na PR.

### BOLNIKI IN METODE

Vključili smo 121 bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), ki so zaključili naš 4-tedenski bolnišnični PR brez poslabšanj bolezni med samim programom, ki bi lahko vplivala na rezultate. Primerjali smo izhodiščne klinične značilnosti, medikamentozno terapijo, pljučno funkcijo, vstopno fizično zmogljivost, telesno sestavo in laboratorijske preiskave krvi med skupinama bolnikov z dobrim in slabim odzivom. Izboljšanje razdalje  $\geq 30$  m pri 6-minutnem testu hoje (6MTH) po PR je bilo izbrano kot primarni pokazatelj fizičnega uspeha. 91 bolnikov je doseglo izboljšanje za  $\geq 30$  m pri, 30 bolnikov pa je imeli slabši odziv na PR z izboljšanjem razdalje  $< 30$  m pri 6MWT.

### REZULTATI

Najpomembnejše razlike med skupinama so bile v osnovni telesni sestavi in laboratorijskih parametrih povezanih z eritrociti. Osebe z več pridobljene telesne zmogljivosti po PR so imele pomembno nižjo vsebnost vode v telesu ( $p = ,042$ ) in višjo telesno težo ( $p = ,036$ ), vsebnost telesne maščobe ( $p = ,049$ ), večjo suho pusto maso ( $p = ,021$ ), ravni hemoglobina ( $p = 0,040$ ), število eritrocitov ( $p = 0,017$ ), hematokrit ( $p = 0,030$ ) in nivo serumskega železa ( $p = 0,028$ ).

### ZAKLJUČKI

Bolj mišičasta telesna sestava in večja sposobnost transporta kisika iz krvi v mišice bi lahko vplivali na pridobljeno telesno zmogljivost po PR.

## KAKOVOST ŽIVLJENJA PACIENTOV S PREOBČUTLJIVOSTJO ZA STRUP KOŽEKRILCA: LONGITUDINALNA VALIDACIJA SLOVENSKE RAZLIČICE VPRAŠALNIKA “VESPID ALLERGY QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE”

Tea Močnik<sup>a</sup>, Maja Zrnica<sup>a</sup>, Karmen Perko<sup>a</sup>, Karmen Lojica<sup>a</sup>, Lidija Oštir<sup>a</sup>, Mitja Košnik<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>b</sup>Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

### UVOD

Pacienti s preobčutljivostjo za strup kožekrilca imajo slabšo kakovost življenja, predvsem zaradi strahu pred ponovnim pikom. Vprašalnik o kakovosti življenja (VQLQ) je bil razvit za oceno psihološke obremenitve zaradi preobčutljivosti za strup ose (Oude Elberink JN. JACI, 2002). V presečni raziskavi iz leta 2018 se je slovenska različica vprašalnika (HRQLH-S) izkazala za učinkovito orodje pri oceni kakovosti življenja pri pacientih s preobčutljivostjo za strup ose in čebele. Cilj longitudinalne raziskave je dokončno potrditi veljavnost slovenske različice vprašalnika »Vespid allergy Quality of Life Questionnaire« in oceniti vpliv zdravljenja s specifično imunoterapijo na kakovost življenja pacientov s sistemskimi alergijskimi reakcijami po pikih čebel, os in/ali sršenov.

### METODE

V longitudinalni raziskavi je bil vprašalnik razdeljen 49 odraslim pacientom, zdravljenih s specifično imunoterapijo s strupom kožekrilca. Vsi pacienti so izpolnili HRQLH-S pred zdravljenjem in po 5 letih oziroma ob zaključku zdravljenja. Rezultati so prikazani kot mediane vrednosti (Me), kjer 1 pomeni dobro in 7 slabo QoL.

### REZULTATI

Ugotovljena je bila visoka, statistično značilna stopnja korelacij med vsemi vprašanji HRQLH-S in med vprašanji 1-14 ter kontrolnimi vprašanji (EoQ) (Q15  $r=0,87$ ; Q16  $r=0,77$ ; Q17  $r=0,71$ ). Z dobro notranjo konsistentnostjo (Cronbach  $\alpha=0,97$ ) smo dokazali visoko zanesljivost vprašalnika. Poleg tega smo ugotovili pomembno razliko ( $p<0,001$ ) v QoL med pacienti pred začetkom zdravljenja (Me=3,91) v primerjavi z oceno po 5 letih zdravljenja (Me=2,06).

### ZAKLJUČEK

HRQLH-S je zanesljiv in veljaven instrument za ocenjevanje kakovosti življenja pri pacientih z alergijo tako za osji kot za čebelji strup. Rezultati raziskave kažejo, da zdravljenje s specifično imunoterapijo vpliva na kakovost življenja pacientov, ki so preobčutljivi za strup kožekrilca.

### BOLNIK S SOČASNO OKUŽBO S TUBERKULOZO IN VIRUSOM SARS-COV-2

#### Prikaz kliničnega primera

Blaž Vinter, Ilonka Osrajnik

Univerzitetni klinični center Maribor

#### UVOD

V času pandemije COVID-19 je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) poročala o 4,5 % porastu primerov dokazane tuberkuloze (TBC). To je po mnogih letih padanja incidence, prvi porast števila novoodkritih primerov tuberkuloze. Prav tako so opažali porast števila na rifampicin rezistentnih sevov *M. tuberculosis*.

Iz 7,1 milijona novo diagnosticiranih primerov TBC leta 2019, je število v letu 2020 upadlo na 5,8 milijona, leta 2021 pa je število v primerjavi s prejšnjim letom porastlo na 6,4 milijona primerov.

V Sloveniji je bilo v vseh četrtinah leta 2020 moč opaziti nižje število prijavljenih primerov bolezni glede na prejšnja leta. Upad pojavljanja bolezni tako ni posledica uspešnega zdravljenja, ampak predvsem posledica zgoraj omenjenih težav s slabšo dostopnostjo do zdravnikov in ostalih zdravstvenih storitev.

V naslednji letih je tako pričakovati, da se bo število primerov in posledično smrti zaradi tuberkuloze povečalo tako v svetu kot v Sloveniji, ne glede na stopnjo socialnih stikov med ljudmi.

Prikazali bomo primer 68-letnega bolnika, ki je bil v UKC Maribor zdravljen zaradi tuberkuloze ob sočasni dokazani okužbi s SARS-CoV-2.

### BOLNIK Z NEKROTIZIRAJOČO PLJUČNICO

#### Prikaz kliničnega primera

Špela Kosi, Ilonka Osrajnik

Univerzitetni klinični center Maribor

Nekrotizirajoča pljučnica je redek in hud zaplet zunajbolnišnične pljučnice, ki je povezan z veliko umrljivostjo. Vodi v nastanek nekroze in trajne okvare pljučnega tkiva. Označujejo jo vnetje pljučnega tkiva z zgostitvami in perifernimi nekrozami ter oblikovanje številnih manjših votlin v pljučnem tkivu. Najpogostejši povzročitelji so *S. aureus*, *S. pneumoniae*, streptokoki skupine A, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus spp.* in *Pseudomonas aeruginosa*. Klinična slika zajema produktiven kašelj, hemoptize, povišano telesno temperaturo in mrzlico. Značilno je hitro slabšanje bolnikovega kliničnega stanja, pogosto pride do razvoja septičnega šoka in do potrebe po mehanski ventilaciji pljuč. Sum na nastanek nekrotizirajoče pljučnice lahko postavimo že z RTG prsnih organov, vendar je za dokončno postavitev diagnoze potreben CT prsnega koša. Pomemben je hiter začetek zdravljenja s širokospektralnimi antibiotiki in nato nadaljevanje z usmerjeno antibiotično terapijo glede na izoliranega povzročitelja. V primeru neuspeha antibiotične terapije pride v poštev kirurško zdravljenje.

Prikazali bomo primer 59-letnega bolnika, ki se je zdravil v UKC Maribor zaradi nekrotizirajoče pljučnice s septičnim potekom, povzročene s *Streptococcus pyogenes*. Tekom zdravljenja smo opazovali številne zaplete – paroksizem atrijske undulacije, infekcijski endokarditis, obsežnejše hemoptize, ki so se po dolgotrajnem zdravljenju umirile.

# MODIFICIRANI DEJAVNIKI NENADZOROVANE ASTME – KLJUČNA VLOGA PULMOLOŠKE DIPLOMIRANE MEDICINSKE SESTRE

Maja Zrnić, Mariana Paula Rezelj, Tea Močnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## UVOD

Problematična astma pomeni, da je astma nenadzorovana kljub visokim odmerkom inhalacijskih zdravil. Pacienti so preusmerjeni v terciarno ustanovo, kjer se izvede multidisciplinarna obravnava bolezni (MDT). Pogosti vzroki za nenadzorovano astmo sta nepravilna tehnika jemanja vdihovalnikov ter nizka aderenza. Pri obravnavanju teh dejavnikov ima pulmološka diplomirana medicinska sestra večplastno in nepogrešljivo vlogo.

## METODE

Analizirali smo paciente, ki so bili sprejeti v obravnavo MDT zaradi problematične astme na Univerzitetni Kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Zajeli smo paciente, ki so bili obravnavani v obdobju od januarja 2021 do novembra 2022. Cilj raziskave je oceniti dejavnike, ki prispevajo k nenadzorovani astmi ter jih je možno odpraviti z ustrežno obravnavo s strani pulmološke diplomirane medicinske sestre.

## REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 89 pacientov (47 moških in 42 žensk), kjer je bila povprečna starost 54,4 let. Nizka aderenza je bila ugotovljeno pri 34,5 % pacientov. Nepravilna tehnika jemanja vdihovalnikov je bila ugotovljena pri 65,8% pacientov. Opustitev kajenja je bilo svetovano 13,4 % kadilcem. Najpogostejše ugotovljene napake pri uporabi vdihovalnikov so bile: prehiter vdih (54,3%), neustrezen izdih pred vdihom zdravila (40%), neustrezna koordinacija (4,3%) in nepravilna namestitev vdihovalnika v usta (1,4%).

## ZAKLJUČKI

Glavni vzrok za nenadzorovano astmo je bila nepravilna tehnika jemanja vdihovalnikov, sledita ji nizka aderenza ter kajenje. Večina pacientov ima težave z pravilno uporabo vdihovalnikov, kar lahko privede do neučinkovitega absorbiranja inhalacijskih zdravil. Najpogostejša napaka pri rokovanju z vdihovalniki, je bil prehiter vdih inhalacijskega zdravila. Te dejavnike lahko korigira pulmološka diplomirana medicinska sestra in omogoči pacientom, da imajo bolezen pod nadzorom. Zato je njena vloga v MDT ključna za kakovostno ter varno obravnavo pacientov z nenadzorovano astmo.



## SINDROM DRESS POVZROČEN Z NITROFURANTOINOM

Maja Badovinac<sup>1</sup>, Mateja Marc Malovrh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### IZVLEČEK

Z zdravili povzročena eozinofilia in sistemski simptomi (sindrom DRESS) je lahko življenje ogrožujoče stanje. V prispevku je predstavljen klinični primer sindroma DRESS s povišano telesno temperaturo, obojestranskimi plevralnimi izlivmi, perikardialnim izlivom in periferno eozinofilijo po uporabi nitrofurantoina.

### UVOD

Nitrofurantoin se uporablja za zdravljenje okužbe sečil. Med pogostimi stranskimi učinki sta slabost in glavobol, redkeje se pojavijo resne težave, kot so aplastična anemija, periferna nevropatija, okvara jeter in pljuč ter Stevens-Johnson sindrom. V zelo redkih primerih se lahko pojavijo tudi življenje ogrožajoči stranski učinki<sup>[1]</sup>. Pomembno je omeniti, da nitrofurantoin le redko povzroči stanje, znano kot z zdravili povzročena eozinofilija in sistemski simptomi (sindrom DRESS, *angl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome*). V literaturi je objavljenih manj kot ducat tovrstnih primerov, zaradi česar je postavitve diagnoze lahko pravi izziv<sup>[1-3]</sup>.

### KLINIČNI PRIMER

56-letna bolnica, bivša kadilka s tahikardijo, je septembra 2022 zbolela z mrzlico, povišano telesno temperaturo do 39°C ter bolečinami v mišicah. Ob sumu na okužbo sečil je pričela jemati nitrofurantoin in simptomi so po dnevu jemanja izzveneli. Naslednji dan se je pojavil suh kašelj, nato spet povišana telesna temperatura. Pregledana je bila v urgentnem centru, kjer so ugotavljali obojestranski plevralni in perikardialni izliv ter periferno eozinofilijo (število eozinofilcev v periferni krvi 1040 10<sup>6</sup>/L). S CTA je bila izključena pljučna embolija. Zaključili so, da gre za poliserozitis ob okužbi in ji predpisali doksiciklin. Zaradi takrat ugotovljenega plevralnega izliva je bila po manj kot mesecu dni obravnavana na Kliniki Golnik, kjer smo ugotavljali popoln regres plevralnih izlivov in ostanek minimalnega perikardialnega izliva. Revmatologi niso ugotavljali revmatološkega vzroka poliserozitisa. Januarja 2023 je ponovno prebolevala okužbo sečil z bakterijo *Escherichia coli*. Po šest dnevem neučinkovitem zdravljenju s ciprofloksacinom je bilo uvedeno zdravljenje z nitrofurantoinom. Drugi dan po uvedbi se je pojavil suh, dražeč kašelj, močan glavobol, povišana telesna temperatura do 39°C, večkrat je bruhala, po koži spodnjih okončin in trupa se ji je pojavil pikčast, nersrbeč izpuščaj. V urgentnem centru so ponovno ugotavljali RTG znake plevralnega izliva in infiltrat, ki je bil suspekten za pljučnico, laboratorijsko pa periferno eozinofilijo (število eozinofilcev v periferni krvi 760 10<sup>6</sup>/L). Nitrofurantoin so zamenjali za cefiksim. Kašelj je v nekaj dneh izzvenel, vztrajala pa je težka sapa

ob manjših naporih. Konec februarja je ob pregledu na Kliniki Golnik navajala težje dihanje ob naporih, druge težave je zanikala. S preiskavami (RTG prsnega koša, UZ plevralnega prostora, spirometrija) nismo ugotavljali posebnosti, izstopala je le periferna eozinofilija (število eozinofilcev v periferni krvi  $760 \cdot 10^6/L$ ). Ugotovljeno je bilo, da gre pri gospe za sindrom DRESS, kasno alergijsko reakcijo na nitrofurantoin, ki se kaže z eozinofilijo, pnevmonitisom, plevralnimi izlivmi, povišano telesno temperaturo in izpuščajem. Težave so v nekaj tednih povsem izzvenele brez dodatnih ukrepov.

### RAZPRAVA

V zadnjem stoletju so bili zabeleženi številni primeri posameznikov z zdaj prepoznanimi znaki sindroma DRESS. Kljub temu je bil termin »sindrom DRESS« in skupek simptomov, ki sodijo zraven, poimenovan in prepoznan šele leta 1996<sup>[4]</sup>.

Za postavitev diagnoze sindroma DRESS, morajo biti prisotni vsi obvezni kriteriji (označeni s števkami) in trije od štirih pomožnih (označeni s črkami)<sup>[5]</sup>:

- 1) hospitalizacija
- 2) reakcija, ki naj bi bila povezana z zdravili
- 3) akutni izpuščaj
  - a) povišana telesna temperatura  $>38^{\circ}C$
  - b) povečane bezgavke na vsaj 2 mestih
  - c) vključitev vsaj enega notranjega organa
  - d) nepravilnosti v krvni sliki:
    - limfociti izven običajnih meja
    - eozinofili nad mejo laboratorijskih vrednosti
    - trombociti pod mejo laboratorijskih vrednosti

Praviloma se klinična slika pojavi v osmih tednih od uvedbe medikamentoznega zdravljenja<sup>[2,6]</sup>. Zanimivo pri našem primeru je, da so se klinični znaki vsakokrat pojavili že v prvih dveh dneh. Zaradi tega kratkega obdobja in anamneze zaporednega prejemanja nitrofurantoina v ozkem časovnem oknu, je bila postavitev diagnoze lažja. Nitrofurantoin namreč ni pogost povzročitelj sindroma DRESS.

Patogeneza sindroma DRESS ni povsem jasna; domnevno je posledica zapoznele IVb preobčutljivostne reakcije s celicami T-pomagalkami, predvideva pa se, da so vpletene tudi predhodne virusne infekcije, predvsem s humanim herpes virusom, in genetska predispozicija<sup>[4]</sup>. Pomembno je razlikovati med sindromom DRESS in drugimi sindromi, ki se pojavijo po jemanju zdravil in jih spremljajo podobni simptomi, npr. sindrom Stevens-Johnson in toksična epidermalna nekroliza. Nekoliko se razlikujejo kožni izpuščaji, ki spremljajo posamezne bolezni, pri sindromu DRESS pa je zelo pomembna laboratorijska ugotovitev periferne eozinofilije<sup>[7]</sup>. Ta je sicer povezana z različnimi boleznimi v pulmologiji, vendar je potrebno, ko je periferna

eozinofilija posledica jemanja zdravil in so prisotni sistemski znaki, vselej pomisliti tudi na DRESS sindrom. Smrtnost pri sindromu DRESS je namreč 10 %<sup>[7]</sup>.

Pri zdravljenju je ključnega pomena zgodnja prepoznavna in prekinitvev zdravljenja z zdravilom, ki povzroča zapoznelo preobčutljivostno reakcijo. Pri bolnikih s klinično sliko brez hude prizadetosti organov se izvaja simptomatsko zdravljenje, najpogosteje lajšanje srbeža. V primeru hude prizadetosti ledvic ali pljuč (težka sapa, nepravilnosti na RTG pljuč, hipoksija, hematurija, proteinurija ali porast kreatinina >150 odstotkov osnovnega vrednosti) se priporoča predpis glukokortikoidov v odmerku 0,5-2 g/kg telesne mase prednizolona na dan, dokler se klinična slika ali laboratorijski izvidi ne izboljšajo<sup>[8,9]</sup>. V primeru akutnega hepatitisa ni dokazov o učinkovitosti glukokortikoidov, zato se svetuje le prekinitvev zdravljenja in simptomatska podpora<sup>[10]</sup>. V primeru, ki ga predstavljamo, je prišlo do hude prizadetosti pljuč, vendar se je stanje izboljšalo brez uporabe glukokortikoidne terapije. Razlog za to je najverjetneje hitra prepoznavna in prekinitvev zdravljenja z zdravilom, ki je povzročilo sindrom DRESS, kar še dodatno poudarja pomembnosti zgodnje prepoznavne in ukrepanja.

### ZAKLJUČEK

Med povzročitelje DRESS sindroma se uvršča tudi nitrofurantoin. Pomembna je edukacija bolnikov o možnih stranskih učinkih, zgodnja prepoznavna in ukrepanje, saj lahko le tako izboljšamo prognozo.

### LITERATURA

1. Leão RN, Barreto P, Leão RR, et al. Nitrofurantoin: cause of DRESS syndrome. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
2. Velema MS, Voerman HJ. dress syndrome caused by nitrofurantoin. 2009.
3. Singh J, Dinkar A, Atam V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome associated with Nitrofurantoin. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(1):70.
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15(4):250–7.
5. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156(3):609–11.
6. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology.* 2003;206(4):353–6.
7. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J.* 2002;8(1):147–58.
8. Um SJ, Lee SK, Kim YH, et al. Clinical Features of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in 38 Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:556.
9. Uhara H, Saiki M, Kawachi S, et al. Clinical course of drug-induced hypersensitivity syndrome treated without systemic corticosteroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(6):722–6.
10. Carter Febres M, Abbott J, Cipriano SD, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), an important and underrecognized HLH mimic: A case report. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(2).

### TUJEK ALI TUMOR? HEMOPTIZE OB ASPIRACIJI TUJKA – PRIKAZ PRIMERA

Tina Vrenko, Biljana Knežević, Vladimir Dimitrić

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

#### UVOD

Aspiracija tujka je pri odraslih redka, njena pogostost je po 60. letu starosti in ob določenih bolezenskih stanjih (motnje zavesti, bolezni živčevja ipd.) višja. Najpogosteje je vzrok nepazljivost pri jedi ali motnje požiranja, ljudje dogodek pogosto pozabijo. Klinično se dlje časa prisotni tujki kažejo podobno kot tumor – kroničen suh ali produktiven kašelj, dispneja, vročina, hemoptize, piskanje v prsnem košu. Natančna anamneza in ustrezen plan diagnostike je ključnega pomena.

#### KLINIČNI PRIMER

73-letna bolnica, zdravljena zaradi sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije in hiperlipidemije, v odlični psihofizični kondiciji, ki je junija 2023 zbolela s sprva suhim, nato produktivnim kašljem, slišala je piskanje v prsnem košu. Konec julija je bila zaradi hemoptiz sprejeta na UKPA Golnik, na RTG prsnih organov je bilo videti nehomogeno zgostitev desno bazalno – sum na tumor. Opravila je CT trojček, opisan je bil nehomogen, centralno nekrotičen infiltrat v desnem spodnjem režnju z delno zaporo lobarnega in segmentnih bronhov. Diferencialno diagnostično tumor (stadij T3N2MO) ali kronične vnetne spremembe, lahko aspiracijske. Zaradi obsežnih hemoptiz je prejela traneksamično kislino, med prvo bronhoskopijo so bili odstranjeni koaguli iz desnega hemisistema, ob ponovni je bil viden in odstranjen zelen rastlinski tujek (feferon) v DB7. Anamneza aspiracije tujka je bila do takrat negativna.

#### ZAKLJUČEK

Tujki v dihalnih poteh so pri odraslih pogostejši po 60. letu starosti. Pogosto se bolniki dogodka ne spomnijo, saj so se težave razvile kasneje in jih ne povežejo z aspiracijo hrane. Slikovno se tujki in njihove posledice kažejo podobno kot tumor, zato jih pogosto zanje tudi zamenjamo. Zaradi podobne klinične slike pri obeh patologijah je tako zgodnja diferenciacija med enim in drugim stanjem ob negativni anamnezi otežena, pred izvedbo bronhoskopije, ki je edina diagnostična metoda za dokončno ločevanje med tujkom in malignomom, pa tako pacient pogosto opravi še obsežno radiološko diagnostiko, s čimer je izpostavljen večjim količinam sevanja.

## VPLIV BISOPROLOLA NA FUNKCIJO KARDIOVASKULARNEGA SISTEMA IN SIMPTOMATIKO PRI ODRASLIH BOLNIKI S POKOVIDNIM SINDROMOM

Matija Barba<sup>1</sup>, Urban Učanjšek<sup>1</sup>, Robert Marčun<sup>1</sup>, Boštjan Rituper<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

### IZHODIŠČE

Pri številnih bolnikih se po preboleli okužbi s SARS-CoV-2 pojavijo nespecifični simptomi, kot so težko dihanje, bolečina v prsih, hitro bitje srca, omotica in občutek zmanjšane telesne zmogljivosti, kar imenujemo dolgi covid. Ta predstavlja diagnostični in terapevtski izziv, saj se simptomi in njihovo trajanje med bolniki precej razlikujejo. Etiologija dolgega covidia ni popolnoma pojasnjena. Med drugim se v patogenezo verjetno vpleta disfunkcija avtonomnega živčevja. Bisoprolol je kardioselektivni blokator beta, ki se je izkazal kot učinkovita terapija za lajšanje simptomov pri nekaterih kliničnih sindromih, povezanih z disfunkcijo avtonomnega živčevja.

### METODE

V opazovalno klinično raziskavo smo vključili 34 odraslih preiskovancev z dolgim covidom (povprečna starost  $46 \pm 12$ , 95% CI 42 – 50, 53 % moških). Vsi preiskovanci so opravili cikloergometrijo, UZ srca s posnetki deformacije (GLS) miokarda in 24-urni EKG. Pridobili smo subjektivno oceno intenzivnosti simptomov dolgega covidia. Dvema tretjinama bolnikov smo naključno uvedli terapijo z bisoprololom ter čez ca. 7 mesecev ponovili vse preiskave. Statistično analizo smo opravili v programu GraphPad Prism. Vrednost  $p \leq 0,05$  smo opredelili kot statistično značilno.

### REZULTATI

Ob kontrolnem pregledu smo pri preiskovancih, ki so prejeli bisoprolol, beležili statistično značilno višjo maksimalno porabo kisika ( $VO_2$  max), nižje vrednosti troponina T, višji GLS, znižanje končnega diastoličnega volumna levega prekata (LVEDVi) ter manj intenzivno simptomatiko. Tudi pri netretiranih preiskovancih je prišlo do postopnega izboljšanja simptomatike in GLS, te pa tudi  $VO_2$  max, LVEDVi in troponina.

### ZAKLJUČKI

Pri večini bolnikov simptomi dolgega covidia izzvenijo v pol leta. Bisoprolol zmanjša intenzivnost simptomov in izboljša nekatere od fizioloških parametrov, kar je verjetno povezano s protivnetnimi učinki zdravila in posrednimi učinki na sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

## SEKVENCIRANJE CELOTNEGA GENOMA KLINIČNIH IZOLATOV *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* V LABORATORIJU ZA MIKOBakterIJE

Eva Sodja, Sara Truden, Manca Žolnir-Dovč

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### UVOD

Hiter razvoj metod sekvenciranja celotnega genoma (WGS; angl. whole-genome sequencing) omogoča interpretacijo genetskih sprememb, ki so odgovorne za razvoj odpornosti pri *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Namen raziskave je bil ovrednotiti metodo WGS za določanje odpornosti na antibiotike pri kliničnih izolatih MT v Laboratoriju za mikobakterije Univerzitetne klinike Golnik.

### METODE

Metodo WGS smo ovrednotili tako, da smo iz Nacionalne zbirke mikobakterijskih izolatov retrospektivno izbrali 66 izolatov MT z domnevno odpornostjo na različne antibiotike. Poleg tega smo v letih 2021-2023 prospektivno vključili 125 izolatov MT. Z vsemi kliničnimi izolati MT smo izvedli fenotipski test določanja občutljivosti (pDST; phenotypical drug susceptibility testing) z metodo Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, ZDA). Pri vseh izolatih smo prav tako izvedli analizo WGS. Knjižnice DNA smo pripravili z Illumina DNA Prep Kit in jih nato sekvencirali na platformi Illumina Miseq z Miseq Reagent Micro kit v2 glede na priporočila proizvajalca (Illumina, San Diego, CA, ZDA). FASTQ smo analizirali s spletnim orodjem PhyResSe v1.0 in orodjem MTBseq v1.0.4.

### REZULTATI

V retrospektivni kohorti z visokim deležem odpornih izolatov MT (97%; 64/66) smo za različne antibiotike opazili različne stopnje ujemanja med pDST in WGS (rifampicin 98,5 %, etambutol 92,3 %, pirazinamid 90,9 %, etionamid 84,1 %, izoniazid 81,8 %). Pri devetih izolatih MT (9/66; 14 %), ki so bili sicer fenotipsko občutljivi na izoniazid smo z metodo WGS zaznali promotersko mutacijo -57c>t v genu *oxyR-ahpC*. Za ostale antibiotike je bila podobna primerjava omejena zaradi nižjega števila izolatov MT z izvedenim pDST in/ali zaradi zaznave manj poznanih mutacij z do sedaj še neznanim vplivom na razvoj odpornosti.

V prospektivni kohorti je bil delež odpornih izolatov MT precej nižji. Le pri šestih (6/125; 5%) izolatih MT smo odkrili različne mutacije povezane z odpornostjo na antibiotike, kar smo potrdili tudi z pDST. Ujemanje med obema metodama je tako znašalo 100%. Najpogosteje odkrita mutacija je bila c-15t v genu *fabG1*, ki smo jo zaznali pri štirih izolatih MT z dokazano odpornostjo na etionamid in nižjim nivojem odpornosti na izoniazid.

### ZAKLJUČKI

Metoda WGS se je izkazala kot učinkovita za zaznavanje odpornosti vsaj na antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze v prvem redu. Da bi povečali uporabno moč WGS, moramo v sam WHO (angl. world health organization) katalog mutacij vključiti izolate MT z manj znanimi mutacijami in iz različnih geografskih območji.

## OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA PRI STAROSTNIKI

Tiva Nemanič, Katja Adamič, Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### UVOD

Povprečna starost bolnikov s pljučnim rakom znaša 67 let. S staranjem prebivalstva lahko pričakujemo povišanje deleža starostnikov obolenih s pljučnim rakom. Kljub temu imamo na voljo malo raziskav in smernic glede diagnostike in zdravljenja starostnikov s pljučnim rakom. Namen raziskave je ugotoviti, kakšno zdravljenje smo predlagali bolnikom s pljučnim rakom, starejšim od 80 let na Kliniki Golnik in kakšno je bilo njihovo preživetje.

### METODE

V retrospektivno raziskavo smo vključili 352 bolnikov, ki so bili od leta 2015 do 2020 predstavljeni na kirurško-onkološko-pulmološkem konziliju Klinike Golnik in so ob diagnozi imeli več kot 80 let. Podatke smo pridobili iz Kliničnega registra bolnikov z rakom pljuč Klinike Golnik. Za oceno preživetja smo uporabili Kaplan-Meierjevo metodo.

### REZULTATI

Od leta 2015 do 2020 smo obravnavali 114 bolnikov z omejeno obliko (stadij I in II), 69 z lokalno napredovalo obliko (stadij III) in 169 bolnikov z razširjeno obliko pljučnega raka. Specifično onkološko zdravljenje je bilo po mnenju konzilija indicirano pri 86.8% (operacija pri 48,2%) bolnikov s stadijem I in II, 73.9% s stadijem III (operacija pri 7,2%) in 36.1% s stadijem IV (od tega sistemsko zdravljenje pri 17.8%, pri ostalih paliativno obsevanje). Mediana preživetja s stadijem pada (stadij I in II 1142 dni, 347 dni stadij III, 108 dni stadij IV). Pri stadiju I in II so imeli najboljše preživetje bolniki, zdravljeni z operacijo, razlika med krivuljama preživetja bolnikov zdravljenih z obsevanjem ali podpornim zdravljenjem je bila manjša. Obsevanje ni pomembno vplivalo na krivuljo preživetja bolnikov s stadijem III.

### ZAKLJUČEK

Pomembna ugotovitev je, da je bila skoraj polovica bolnikov z rakom pljuč, starejših od 80 let, zdravljena samo podporno. Najboljše preživetje so imeli ne glede na stadij bolezni bolniki, ki so bili zdravljeni operativno. Pomembno boljše preživetje so imeli tudi bolniki, ki so prejeli tarčno zdravljenje, vpliv obsevanja na preživetje bolnikov pa je bil omejen. Zaradi retrospektivnega pristopa je interpretacija rezultatov močno omejena. Za postavitev bolj čvrstih temeljev za smernice obravnave in zdravljenja starostnikov s pljučnim rakom so nujne prospektivne raziskave.



## RAZISKAVA STROŠKOV ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI V ČASU HOSPITALIZACIJE NA KLINIKI GOLNIK

Tina Morgan, Meta Pirc, Larisa Hajdinjak, Mitja Kos

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### IZHODIŠČA

Strošek za zdravila, uporabljena v času akutne bolnišnične obravnave (v nadaljevanju: hospitalizacije), predstavlja neznan delež povračila za hospitalizacijo. Povod za izvedbo naše analize je odločitev ZZS o izvedbi Nacionalne stroškovne analize in napovedi, da bomo v bolnišnicah na posamičnega pacienta tudi brez informacijske podpore knjižili vsa prejeta zdravila.

### METODE

Izvedli smo retrospektivno analizo stroškov zdravil za reprezentativen vzorec hospitalizacij v letu 2019. Izključili smo obravnave, v katerih so pacienti prejeli zdravila s seznama B, onkološke, alergološke in obravnave na oddelku za motnje spanja. Posamične in skupne stroške za zdravila smo primerjali s povračilom, ki smo ga prejeli za obračunan SPP brez pribitka za terciar.

### REZULTATI

Analizirali smo 414 hospitalizacij, kar predstavlja 4,5% vseh hospitalizacij. Lastnosti analiziranih hospitalizacij: 42% žensk, mediana starosti 66 let (MR 58-75 let), mediana ležalne dobe 6,1 dni (MR 2,3-10,7). Zabeležili smo 30.119 aplikacij zdravil v skupni vrednosti 56.273 EUR. Pri največ hospitalizacijah (n=146/35%) je strošek zdravil znašal med 15,01 in 100 EUR, pri 45 (11%) hospitalizacijah je ta znašal več kot 300 EUR, pri 117 (28%) pa manj kot 5 EUR. Glede na delež od vrednosti SPP pa je bila porazdelitev naslednja: za 52% hospitalizacij (n=214) je strošek za zdravila znašal manj kot 2% vrednosti povračila, za 12% hospitalizacij (n=50) pa več kot 10% povračila. Nesorazmerno visoke deleže od povračila predstavlja strošek za posamična zdravila, npr. ehinokandine (89% vrednosti SPP za anidulafungin) in draga peroralna onkološka zdravila iz rednega zdravljenja. Osemdeset odstotkov aplikacij najcenejših zdravil (n= 24.095) predstavlja skupni strošek 8.286 EUR, kar je 15% celokupnega stroška vseh zdravil.

### ZAKLJUČKI

Ob večini hospitalizacij je delež stroškov za zdravila zelo majhen, 12% pa je takih, kjer je delež 10% ali več. Te podatke je težko vrednotiti, če ni znan razrez ostalih stroškov hospitalizacije. Beleženje vsake aplikacije vseh zdravil z namenom stroškovne analize brez celovite informatizacije ni smiselno, saj z velikim deležem vnosov pokrijemo manjšino stroškov.

**PILOTNA RAZISKAVA KLINIČNE PRAKSE PRI PREDPISU KISIKA IN  
TITRACIJA KISIKA MED NAPOROM PRI BOLNIKI Z NAPREDOVALO KOPB  
IN KRONIČNO DIHALNO ODPOVEDJO**

Jan Bitežnik<sup>a</sup>, Irena Šarc<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Medicinska fakulteta Maribor

<sup>b</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>c</sup>Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

**UVOD**

Za kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) sta značilni progresivna obstruktivna motnja ventilacije in nizka toleranca za napor. Zdravljenje s kisikom med vadbo zmanjša desaturacijo med naporom in vpliva na izboljšanje zmogljivosti za napor. Nedavne raziskave kažejo, da je za izboljšanje treba pretok kisika titrirati in da so za klinični učinek potrebni višji pretoki. Najboljše rezultate s pomembnim izboljšanjem zmogljivosti med telesno aktivnostjo so dosegli s pomočjo avtomatske titracije kisika (O<sub>2</sub>) med vadbo. Dostopnost avtomatske titracije kisika je nizka zaradi visokih stroškov opreme, kar narekuje raziskovanje alternativnih metod, kot je ročna titracija, še posebej ob začetku in spremljanju trajnega zdravljenja s kisikom (TZKD). Namen naše pilotne raziskave je bil oceniti klinično prakso pri predpisovanju kisika in vpliv ročne titracije kisika na 6 minutnim testom hoje (6MTH) pri bolnikih s KOPB.

**METODE**

Vključili smo bolnike z napredujočo KOPB s predpisanim TZKD ali z dokazano hudo desaturacijo med naporom (Sat.O<sub>2</sub> ≤80%). Osnovni 6MTH je bil opravljen na dodatku O<sub>2</sub> kot v domačem okolju. Kisik je bil med titracijskim 6MTH manualno titriran, ko je Sat.O<sub>2</sub> padla pod 88%, s postopnim povečevanjem za 1 L/min vsakih 60 sek, dokler ni dosegla 88%. Rezultate osnovnega in titracijskega 6MTH smo primerjali glede prehojene razdalje, minimalne Sat.O<sub>2</sub> med testom ter zaznane dispneje, izmerjeno z Borgovo lestvico.

**REZULTATI**

V raziskavo smo vključili šest bolnikov (5 moških) s povprečno starostjo 66 let, povprečnim FEV<sub>1</sub> 22 % in povprečnim DLCO 31 %. Povprečen pretok kisika med osnovnim 6MTH je bil 1,2±1 L/min, povprečen dosežen pretok kisika med titracijskim 6MTH 5±1 L/min. Minimalna Sat.O<sub>2</sub> med osnovnim 6MTH je bila 76±6%, kar se je izboljšalo na 83±1% med titracijskim 6MTH. Povprečna prehojena razdalja med osnovnim 6MTH je bila 313±113 m, medtem ko se je med titracijskim 6MTH povečala na 331±90 m. Pri 3 bolnikih (50%) se je prehojena razdalja povečala za vsaj 50 metrov. Zaznana dispneja, ocenjena z Borgovo lestvico, se je zmanjšala s povprečnih 8/10 pred titracijo na 6/10 po titraciji.

### ZAKLJUČKI

Začetni rezultati pilotne študije kažejo, da rutinsko predpisani pretoki kisika med naporom pri bolnikih s KOPB niso bili zadostni za preprečevanje hude desaturacije pri vseh testiranih bolnikih. Ročna titracija med telesno aktivnostjo, kot je bilo prikazano v tej študiji, predstavlja izvedljivo alternativo dosednji klinični praksi in avtomatični titraciji, opisani v znanstveni literaturi. Z ročno titracijo smo dosegli izboljšano oksigencijo in razdaljo na 6MTH ter signifikantno zmanjšan občutek dispneje pri vseh bolnikih. Razmislek o izboljšanih protokolih titracije kisika in izobraževanju bolnikov je pomemben za izboljšanje učinkovitosti terapije s kisikom med telesno aktivnostjo pri bolnikih s KOPB. Nadaljnje raziskave z večjim vzorcem so potrebne za potrditev teh ugotovitev in izboljšanje postopka titracije, predvsem glede izbire trajanja testa hoje.

# RETROSPEKTIVNA ANALIZA ZDRAVLJENJA PLJUČNICE NA KLINIKI GOLNIK PO EPIDEMIJI KORONAVIRUSNE BOLEZNI 19

Tina Morgan, Špela Voljkar, Mojca Kerec-Kos

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## IZHODIŠČE

V času epidemije koronavirusne bolezni-19 se je v Kliniki Golnik povečala poraba zdravil nasploh, med njimi tudi protimikrobnih zdravil (PMZ). Slednje je zaskrbljujoče zlasti z vidika odpornosti mikroorganizmov. Z analizo smo želeli pridobiti vpogled v vzorce predpisovanja te skupine zdravil za najpogostejšo indikacijo za uporabo v naši kliniki- pljučnico.

## METODE

Retrospektivno smo analizirali vse odpuste marca 2022 z diagnozo pljučnice (z izjemo sočasne diagnoze covid-19 in zdravljenja na intenzivnem oddelku). Zbrali smo klinične in laboratorijske podatke o okužbah ter o trajanju, vrsti in poti prejemanja protimikrobnih zdravil.

## REZULTATI

Analizirali smo 145 hospitalizacij. Devetinšestdeset odstotkov je bilo moških, mediana starosti je bila 72 let (MR 66–81 let), mediana trajanja hospitalizacije pa 7 dni (MR 5–10, razpon 0-46 dni). Delež umrlih je bil 9,0%. Najpogostejša sočasna obolenja so bila srčno popuščanje (34%), KOPB (31%) in sladkorna bolezen tipa 2 (30%). Izmeček je bil odvzet pri 50,3 %, v večini primerov (84,9 %) po že pričetem PMZ. V ustreznih vzorcih (66% vseh odvzetih, n=48) smo med pogostejšimi izolati ugotovili *H.Influenzae* (brez izl. laktamaze beta) v 10%, *Klebsiella pneumoniae* v 6,3% in *S.pneumoniae* v 4,2%. V 44% je bil rezultat običajna flora. Okužbo s *S.pneumoniae* smo dodatno ugotovili na podlagi pozitivnega antigeneskega testa v urinu (skupno pri 14 oz. 10% bolnikih). Povzročitelj pljučnice je ostal neopredeljen v 72 % primerov. Osemdeset odstotkov bolnikov je imelo blago do zmerno hudo pljučnico (seštevek CURB-65 0 do 2). Med empirično predpisanimi zdravili so bili najpogostejši amoksicilin s klavulansko kislino v 62%, moksifloksacin v 14% in piperacilin s tazobaktamom v 10% primerov. Amoksicilin s klavulansko kislino v kombinaciji z makrolidom je prejelo 8% bolnikov. Z upoštevanjem časa zaključka antibiograma smo izračunali, da so bolniki zaradi umanjkanja zoženja spektra PMZ prejeli dodatnih 87 dni širokospektralne terapije. Mediana trajanja zdravljenja je bila 9 dni v skupini bolnikov brez zamenjave PMZ (t.j. brez poslabšanja stanja).

### ZAKLJUČEK

Zelo visok delež pljučnic v naši ustanovi ostaja etiološko neopredeljen. Med bolniki s pljučnico prevladujejo starostniki z visoko stopnjo komorbidnosti, kar deloma razloži relativno širokospektralno začetno zdravljenje te okužbe. Cilj racionalizacije uporabe PMZ bi lahko bilo zoženje spektra ob mikrobiološkem izvidu, trajanje zdravljenja in uporaba kombinacije beta laktamov z makrolidi pri blagi do srednje hudi bolezni.

# STIMULACIJA HIPOGLOSALNEGA ŽIVCA – OCENA ŠTEVILA BOLNIKOV Z OBSTRUKTIVNO SPALNO APNEJO, KI SO PRIMERNI KANDIDATI ZA TO OBLIKO TERAPIJE

Kristina Zihlerl, Iris Gramc, Mateja Vevar Mali, Brigita Čadež, Adriana Jurjevec

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## UVOD

Stimulatorji hipoglosalnega živca (HNS) se uporabljajo pri bolnikih z zmerno do hudo OSA, ki so za CPAP neadherentni. Smiselna je vgradnja pri bolnikih, ki imajo apneja-hiponeja indeks(AHI) nižji od 65/h in niso predebeli (indeks telesne mase (ITM)  $<35\text{kg/m}^2$ ). Namen te analize je ugotoviti koliko bolnikov z OSA bi v Sloveniji bilo primernih za vgraditev HNS.

## METODE

Pregledali smo medicinsko dokumentacijo vseh bolnikov, ki so bili v zadnjih petih letih obravnavani v CPAP ambulanti UKPA Golnik. Vključili smo le bolnike, ki so mlajši od 60 let. Na podlagi zgoraj opisanih kriterijev (neadherenca za CPAP ob AHI  $>15/\text{h}$  in  $<65/\text{h}$  ter ITM $<35\text{kg/m}^2$ ) smo naredili primarni izbor bolnikov. Iz te skupine bolnikov smo izločili tudi tiste, ki so zdravljeni s spalno opornico, bariatrično operacijo ali kirurško terapijo, da smo dobili potencialne kandidate za terapijo s HNS. Pridobili smo podatke o številu predpisanih CPAP v Sloveniji.

## REZULTATI

V naši CPAP ambulanti se je od leta 2017 do 2022 vodilo 5845 bolnikov, od tega jih je bilo novembra 2022 5635(96%) še živih. Mlajših od 60 let je 2227 (40%) bolnikov. 261 (12%) ima blago, 624 (28%) zmerno hudo in 1332 (60%) hudo OSA. Ženske imajo blažjo stopnjo OSA (19% vs.10% za blago, 37% vs 26% za zameno hudo, 44% vs 64% za hudo OSA,  $p<0.0001$ ). 61% bolnikov je adherentnih za CPAP terapijo. Ni razlike v adherenci med spoloma (M 61% vs Ž 58%), je pa dobra adherenca odvisna od teže bolezni (25% blaga OSA, 52% zmerno huda OSA in 70% huda OSA,  $p<0.0001$ ). Neaderentnih bolnikov za CPAP z zmerno do hudo OSA, ki niso zdravljeni z drugimi oblikami terapije, je 545 (24%), 86 (16%) žensk, AHI  $41.7/\text{h} \pm 24/\text{h}$ , ESS  $10.5 \pm 5.3$ , ITM  $34.7 \pm 7.1\text{kg/m}^2$ . Zaradi previsokega AHI ( $>65/\text{h}$ ) smo izločili 101 bolnike, ko smo izločili še bolnike z ITM preko  $35\text{kg/m}^2$ , je ostalo 242 (11%) kandidatov za stimulator hipoglosalnega živca. Od teh jih je 167 (7%) slabo adherentnih (adherenca nižja od 50%), pri ostalih je adherenca slabša (med 50% in 70%). V Sloveniji je trenutno cca 7600 predpisanih CPAP aparatov, tako ocenjujemo, da bi bilo v Sloveniji približno 240 kandidatov za stimulacijo hipoglosalnega živca.

### ZAKLJUČEK

Mladi bolniki z OSA izkazujejo dokaj dobro adherenco CPAP terapiji, posebej tisti z hudo OSA. 7-11% bolnikov mlajših od 60 let z zmerno do hudo OSA je potencialnih kandidatov za terapijo s stimulatorjem hipoglosalnega živca.

## ZDRAVLJENJE NETUBERULOZNE MIKOBakterioZE PLJUČ NA UKPA GOLNIK

Manca Lavtižar, Petra Svetina

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### UVOD

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) so raznolika skupina bakterij, ki so prosto živeče v okolju. So različno patogene, večina je nepatogenih za človeka. Način prenosa še ni popolnoma raziskan, le izjemoma se prenašajo s človeka na človeka. Najpogosteje so prizadeta pljuča (pljučna mikobakterioza – NTM – PB). Zdravljene NTM – PB je težavno. Zdravimo jih z več protimikrobnimi zdravili. Režimi zdravljenja so dolgotrajni. Pri NTM – PB se priporoča vsaj 12-mesečno zdravljenje.

### METODE

V retrospektivno raziskavo smo vključili 55 bolnikov, ki so bili obravnavani na Kliniki Golnik pod šifro diagnoze A13 – Pljučna mikobakterioza v letih 2017 – 2021. Preverili smo porazdelitev izolatov NTM. Zanimalo nas je, kolikšen delež bolnikov je bil zdravljen in kakšen je bil uspeh zdravljenja.

### REZULTATI

*M. avium* je bila najpogosteje izolirana NTM. 43/55 (78%) bolnikov smo začeli zdraviti. 12 bolnikov nismo zdravili zaradi različnih vzrokov. 34/43 bolnikov (79%) je zdravljenje NTM – PB zaključilo, 2/43 (5%) se še vedno zdravita, 7/43 (16%) pa zdravljenja ni zaključilo. Pri 28/34 bolnikih, ki so zdravljenje zaključili, je bilo zdravljenje uspešno. Pri 6/34 osebah je bilo zdravljenje neuspešno, od tega pri 4 bolnikih vztraja pozitivna kultura izmečka, pri 2 bolnikih smo izolirali drugo klinično pomembno NTM. Uspešnost zdravljenja pri naših bolnikih je bila 82 %.

### ZAKLJUČEK

Uspeh zdravljenja na Kliniki Golnik je dober, predvsem zaradi individualne obravnave vsakega bolnika z klinično pomembno netuberkulozno mikobakteriozo. Potrebna je celostna obravnava bolnika. Gre za timsko delo, v obravnavo vključen zdravnik, medicinska sestra, respiratorni fizioterapevt, klinični farmacevt in dietetik.





# ZDRAVILO JARDIANCE SEDAJ ODOBRENO tudi za zdravljenje kronične ledvične bolezni<sup>1</sup>

## Indikacije zdravila Jardiance<sup>1</sup>



Sladkorna  
bolezen tipa 2<sup>1\*</sup>



Srčno  
popuščanje<sup>1\*\*</sup>



Kronična ledvična  
bolezen<sup>1\*\*\*</sup>

Odmerjanje zdravila JARDIANCE: 1 tableta enkrat na dan



**Jardiance® 10 mg**  
Peroralno **1X** dnevno



ob katerikoli uri



s hrano ali brez nje



brez titracije



uvedba do oGF  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
 za vse indikacije

**BREZ  
OMEJITVE  
PREDPISOVANJA**

s strani ZZS<sup>2</sup>  
Sprememba liste  
zdravil 12.2.2020

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prenašajo empagliflozin 10 mg odmerek, z oGF  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in pri katerih je potrebna boljša urejenost glikemije, lahko odmerek povečamo na 25 mg enkrat na dan. Največji dnevni odmerek je 25 mg.<sup>1</sup>

Pri bolnikih z oGF  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je dnevno odmerek empagliflozina 10 mg.<sup>1</sup>

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z oGF  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je učinkovitost empagliflozina pri zniževanju ravni glukoze zmanjšana, pri tistih z oGF  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pa verjetno odsotna. Zato je v primeru, da oGF pade pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, treba razmisliti o dodatnem zdravljenju za zniževanje ravni glukoze, v kolikor je to potrebno.<sup>1</sup>

Če se empagliflozin uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, bo morda potrebno zmanjšati odmerka sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje hipoglikemije.<sup>1</sup>

**Jardiance®**  
(empagliflozin)



## Indikacije zdravila Jardiance®<sup>1</sup>:

### \* Sladkorna bolezen tipa 2:

Zdravilo Jardiance je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti:

- za samostojno zdravljenje, kadar metformin ni primerno zdravilo, ker ga bolniki ne prenašajo
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.

### \*\* Srčno popuščanje:

Zdravilo Jardiance je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s simptomatskim kroničnim srčnim popuščanjem.

### \*\*\*Kronična ledvična bolezen:

Zdravilo Jardiance je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično ledvično boleznijo.

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### Jardiance® 10 mg filmsko obložene tablete, Jardiance® 25 mg filmsko obložene tablete

**Kakovostna in količinska sestava:** ena tableta vsebuje 10 mg ali 25 mg empagliflozina. Vsebuje laktozo monohidrat. Ena tableta vsebuje 154,3 mg (Jardiance 10 mg) ali 107,4 mg (Jardiance 25 mg) brezvodne laktoze. **Terapevtske indikacije:** **Sladkorna bolezen tipa 2:** za zdravljenje odraslih bolnikov z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti za samostojno zdravljenje, kadar metformin ni primerno zdravilo, ker ga bolniki ne prenašajo in v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. **Srčno popuščanje:** za zdravljenje odraslih bolnikov s simptomatskim kroničnim srčnim popuščanjem. **Kronična ledvična bolezen:** za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično ledvično boleznijo. **Odmerjanje in način uporabe:** **Sladkorna bolezen tipa 2:** priporočeni začetni odmerek je 10 mg empagliflozina enkrat na dan kot samostojno zdravljenje in kot dodatno kombinirano zdravljenje z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. Pri bolnikih, ki prenašajo empagliflozin 10 mg enkrat na dan, z oGF  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in pri katerih je potrebna boljša urejenost glikemije, lahko odmerek povečamo na 25 mg enkrat na dan. Največji dnevni odmerek je 25 mg. **Srčno popuščanje:** Priporočeni odmerek je 10 mg empagliflozina enkrat na dan. **Kronična ledvična bolezen:** Priporočeni odmerek je 10 mg empagliflozina enkrat na dan. Vse indikacije: Če se empagliflozin uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, bo morda potrebno zmanjšati odmerek sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje hipoglikemije. Če bolnik odmerek izpusti, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, vendar v istem dnevu ne sme vzeti dvojnega odmerka. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje; pogoltnejo se cele z vodo. **Ledvična okvara:** Zaradi omejenih izkušenj, zdravljenja z empagliflozinom ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z oGF  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pri bolnikih z oGF  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je dnevni odmerek empagliflozina 10 mg. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z oGF  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je učinkovitost empagliflozina pri zniževanju ravni glukoze zmanjšana, pri tistih z oGF  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pa verjetno odsotna. Zato je v primeru, da oGF pade pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, treba razmisliti o dodatnem zdravljenju za zniževanje ravni glukoze, v kolikor je to potrebno. **Jetрна okvara:** Prilagoditev odmerka pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebna. Izpostavljenost empagliflozinu je pri bolnikih s hudo jetrno okvaro povečana. **Starejši:** Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Pri bolnikih, starih 75 let in več, je treba upoštevati večje tveganje za zmanjšanje volumna. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost empagliflozina pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. **Za natančnejša navodila glede odmerjanja glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.** **Kontraindikacije:** preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, vključno z empagliflozinom so poročali o primerih ketoacidoze, vključno z življenjsko ogrožujočimi in smrtnimi primeri. Ni znano, ali je pri večjih odmerkih empagliflozina verjetnost za pojav ketoacidoze povečana. Čeprav je pojav ketoacidoze pri bolnikih brez sladkorne bolezni manj verjeten, so o primerih poročali tudi pri teh bolnikih. Pred uvedbo empagliflozina je treba oceniti dejavnike v bolnikovi anamnezi, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi. Pri bolnikih s sumom ali diagnozo ketoacidoze je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z empagliflozinom. Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila diabetična ketoacidoza, ponovna uvedba zaviralca SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik. Zdravila Jardiance se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Podatki iz programa kliničnih preskušanj pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 so pokazali povečano število primerov ketoacidoze, ki se je pri bolnikih, zdravljenih z 10 mg in 25 mg empagliflozina kot dodatka k insulinu, pojavljala pogosto v primerjavi s placebom. **Za natančnejša navodila glede ketoacidoze glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Za navodila pri ledvični okvari glejte poglavje **Odmerjanje in način uporabe**. Priporoča se spremljanje delovanja ledvic pred uvedbo empagliflozina in nato redno med zdravljenjem, tj. vsaj enkrat letno in pred uvedbo katerega koli sočasnega zdravila, ki lahko negativno vpliva na delovanje ledvic. Zaradi načina delovanja, lahko povzroči manjše znižanje krvnega tlaka, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z znano boleznijo srca in ožilja, bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi s hipotenzijo v anamnezi ali bolnikih, starih 75 let ali več. V primeru stanj, ki lahko povzročijo izgubo tekočine, je priporočljivo skrbno spremljanje stanja volumna in elektrolitov. Pri bolnikih, starih 75 let in več, obstaja povečano tveganje za zmanjšanje volumna, zato je treba pri teh bolnikih posebno pozornost nameniti vnosu tekočin v primeru sočasnega zdravljenja z zdravili, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna. Pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom, so poročali o primerih zapletenih okužb sečil, vključno s pielonefritisom in urosepsom. Pri bolnikih z zapleteno okužbo sečil je treba razmisliti o začasni prekinitvi empagliflozina. Poročali so o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierova gangrena) pri bolnikih in bolnicah s sladkorno boleznijo, ki so jemali zaviralce SGLT2. To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ten zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki. Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierovo gangreno, je treba zdravilo Jardiance ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje. V dolgoročnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2, so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da jih poducimo o rutinski preventivni negi stopal. V kliničnih preskušanjih z empagliflozinom so poročali o primerih poškodb jeter. Terapevtske izkušnje pri bolnikih s hudo jetrno okvaro so omejene, zato se uporabe pri tej populaciji ne priporoča. Pri zdravljenju z empagliflozinom so opazili zvišanje hematokrita. Bolniki z albuminurijo imajo lahko več koristi od zdravljenja z empagliflozinom. Bolnikov z infiltrativno boleznijo ali s kardiomiopatijo takotsubo niso posebej preučevali. Učinkovitost pri teh bolnikih zato ni bila dokazana. Zaradi mehanizma delovanja bodo rezultati testov glukoze v urinu pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Jardiance, pozitivni. Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo 1,5-AG ni priporočljivo, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem vrednosti 1,5-AG ni mogoče zanesljivo oceniti urejenosti glikemije. Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Med nosečnostjo se je bolje izogibati uporabi zdravila Jardiance, med dojenjem pa ga ne smemo uporabljati. Zdravilo Jardiance ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **Interakcije:** diuretiki (tiazid in diuretiki Henlejeve zanke), insulin in sekretagogi insulina, probencid, induktorji encimov UGT, gemfibrozil, prenašalci OATP1B1/1B3, rifampicin, verapamil, digoksin in litij. **Neželeni učinki:** zelo pogosti: hipoglikemija (pri uporabi s sulfonilsečnino ali insulinom), zmanjšanje volumna. Pogosti: vaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis in druge okužbe spolovil, okužbe sečil (vključno s pielonefritisom in urosepsom), žeja, zaprtje, pruritus (generaliziran), izpuščaj, pogostejše uriniranje, zvišana raven lipidov. **Občasni:** ketoacidoza, urtikarija, angioedem, disurija, zvišana raven kreatinina v krvi/zmanjšana hitrost glomerularne filtracije, zvišan hematokrit. **Redki:** nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierova gangrena). **Zelo redki:** tubulointersticijski nefritis. **Način in režim izdaje:** Rp. **Imetnik dovoljenja za promet:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija. **Za podrobnejše informacije glejte** Povzetek glavnih značilnosti zdravila 07/2023.

ZZZS - zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, oGF - ocenjena hitrost glomerularne filtracije

LITERATURA: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Jardiance, julij 2023, 2. ZZZS Spremembe liste zdravil, 12.2.2020

V kolikor imate medicinsko vprašanje v povezavi z zdravilom podjetja Boehringer Ingelheim, Podružnica Ljubljana, Vas prosimo, da pokličete na telefonsko številko 01/5864-000 ali pošljete vaše vprašanje na elektronski naslov: medinfo@boehringer-ingelheim.com.



## EDINA fiksna kombinacija IGK/LABA/LAMA z IZREDNO MAJHNIMI delci učinkovin<sup>1</sup>

Trimbow<sup>®</sup> **87/5/9**  
inhalacijska raztopina pod tlakom  
**180 odmerkov**



ZDRAVLJENJE KOPB IN ASTME<sup>1</sup>

Trimbow<sup>®</sup> **88/5/9**  
prašek za inhaliranje  
**120 odmerkov**



ZDRAVLJENJE KOPB<sup>1</sup>

Trimbow<sup>®</sup> **172/5/9**  
inhalacijska raztopina pod tlakom  
**120 odmerkov**



ZDRAVLJENJE ASTME<sup>1</sup>

**BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Trimbow 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom, Trimbow 172 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom, Trimbow 88 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov prašek za inhaliranje** Kakovostna in količinska sestava: Trimbow 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom: En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 87 mikrogramov beklometazonidipropionata, 5 mikrogramov formoterolijskega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida). Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazonidipropionata, 6 mikrogramov formoterolijskega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida). **Trimbow 172 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom:** En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 172 mikrogramov beklometazonidipropionata, 5 mikrogramov formoterolijskega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida). Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 200 mikrogramov beklometazonidipropionata, 6 mikrogramov formoterolijskega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida). **Trimbow 88 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov prašek za inhaliranje:** En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 88 mikrogramov beklometazonidipropionata, 5 mikrogramov formoterolijskega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida). Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazonidipropionata, 6 mikrogramov formoterolijskega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida). **Indikacije:** **Trimbow 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom:** Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB); Vzdrževalno zdravljenje pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko KOPB, ki ni ustrezno zdravljen s kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta, ali s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta, in dolgodelujočega antagonist muskarinskih receptorjev. **ASTMA:** Vzdrževalno zdravljenje astme pri odraslih, pri katerih astma ni ustrezno nadzorovana z vzdrževalnim zdravljenjem s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta, ter srednjih odmerkov inhalacijskega kortikosteroida in ki so imeli v preteklem letu eno ali več poslabšanj astme. **Trimbow 172 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom:** Vzdrževalno zdravljenje astme pri odraslih, pri katerih astma ni ustrezno nadzorovana z vzdrževalnim zdravljenjem s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta, ter velikih odmerkov inhalacijskega kortikosteroida in ki so imeli v preteklem letu eno ali več poslabšanj astme. **Trimbow 88 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov prašek za inhaliranje:** Vzdrževalno zdravljenje pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko KOPB, ki ni ustrezno zdravljen s kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta, ali s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta, in dolgodelujočega antagonist muskarinskih receptorjev. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek sta dve inhalaciji zdravila dvakrat na dan. Največji odmerek sta dve inhalaciji dvakrat na dan. Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) odmerka ni treba prilagajati. Zdravilo se lahko uporablja v priporočenem odmerku pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic. Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo, ki zahteva dializno zdravljenje, zlasti v povezavi s pomembnim zmanjšanjem telesne mase, je možna le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj. Relevantnih podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni, zato je treba zdravilo pri teh bolnikih uporabljati previdno. Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji. **Način uporabe:** Za inhaliranje. Za zagotovitev pravilne uporabe zdravila mora zdravnik ali drug zdravstveni delavec bolniku pokazati, kako se inhalator pravilno uporablja, nato pa redno preverjati ustreznost bolnikove tehnike inhaliranja. Bolniku je treba svetovati, da natančno prebere Navodilo za uporabo in sledi napotkom v navodilu. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilo ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazmov ali za zdravljenje akutnega poslabšanja bolezni (tj. kot rešilno zdravljenje). Po jemanju zdravila so poročali o takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah. Če se pojavijo znaki, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti angioedem (vključno s

težavami pri dihanju ali požiranju, oteklostjo jezika, ustnic in obraza), urtikarijo ali kožni izpuščaji, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti drugo zdravljenje. Paradokсни bronhospazem se lahko pojavi s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in kratke sape po odmerjanju. To je treba takoj zdraviti s hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem (olajševalcem). Zdravljenje je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je to potrebno. Priporoča se, da se zdravljenje ne prekine nenadoma. Povečana uporaba olajševalnih bronhodilatatorjev kaže na slabšanje osnovne bolezni, zato je treba zdravljenje ponovno oceniti. Nenadno ali napredujoče slabšanje simptomov je lahko življenjsko ogrožajoče, zato mora bolnika nujno pregledati zdravnik. Zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih s boleznimi srca in ožilja. Če je načrtovana anestezija s halogeniranimi anestetiki, je treba zagotoviti, da se zdravilo ne uporabi vsaj 12 ur pred začetkom anestezije, saj obstaja tveganje srčnih aritmij. Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s tirotoksikozo, sladkorno boleznijo, feokromocitomom in nezdravljeno hipokaliemijo. Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opažali večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti ob visokih odmerkih, ki se jih jemlje dolgo časa. Dnevni odmerek zdravila Trimbow ustreza srednjemu odmerku inhalacijskega kortikosteroida. Ti učinki so bistveno manj verjetni med uporabo inhalacijskih kortikosteroidov kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo ter glivično in virusno okužbo dihal. Zdravljenje z agonistom adrenergičnih receptorjev beta2 lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. Posebna pozornost se svetuje pri bolnikih s hudo boleznijo, ker lahko hipoksija stopnjuje ta učinek. Inhaliranje formoterola lahko povzroči povišanje ravni glukoze v krvi. Glikopironij je treba pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem, prostatično hiperplazijo ali zastajanjem urina uporabljati previdno, bolnike pa obvestiti o znakih in simptomih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem in jim naročiti, naj prenehajo zdravljenje in se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo ti znaki ali simptomi. Zaradi antiholinergičnega učinka glikopironija se ne priporoča dolgotrajnega sočasnega dajanja zdravila Trimbow z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter se lahko zdravilo uporablja le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj. Z namenom zmanjšanja orofaringealnih okužb s kandido je treba bolnikom svetovati, da si usta izperejo z vodo ali jo grgrajo, a naj je ne pogoltnejo, ali da si po inhaliranju predpisane odmerka umijejo zobe. Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamagljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna hiororetinopatija. **Interakcije:** Cimetidin, močni zaviralci CYP3A (npr. ritonavir, kobicistat), nekardioselektivni zaviralci beta-adrenergičnih receptorjev (vključno s kapljicami za oko), druga beta-adrenergična zdravila, kinidin, dizopiramid, prokainamid, antihistaminiki, zaviralci MAO, triciklični antidepresivi, fenotiazini, L-dopa, L-tiroksin, oksitocin, alkohol, zdravila, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, anestetiki iz skupine halogeniranih ogljikovodikov, derivati ksantina, steroidi, diuretiki, digitalisovi glikozidi. Dodatno za zdravilo Trimbow inhalacijska raztopina pod tlakom: disulfiram in metronidazol. Ne priporoča se dolgotrajnega sočasnega dajanja zdravila Trimbow z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike. **Neželeni učinki:** Pljučnica (pri bolnikih s KOPB), faringitis, dizopiramid, prokainamid, oksitocin, zaviralci MAO, triciklični antidepresivi, fenotiazini, L-dopa, L-tiroksin, oksitocin, alkohol, zdravila, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, anestetiki iz skupine halogeniranih ogljikovodikov, derivati ksantina, steroidi, diuretiki, digitalisovi glikozidi. **Način in režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italija. **Datum zadnje revizije besedila:** 24.03.2022. **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.** Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji: Chiesi Slovenija, d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana.

Vir: 1. Trimbow SmPC.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST  
Datum priprave informacije: september 2023.  
TR BR 5/23



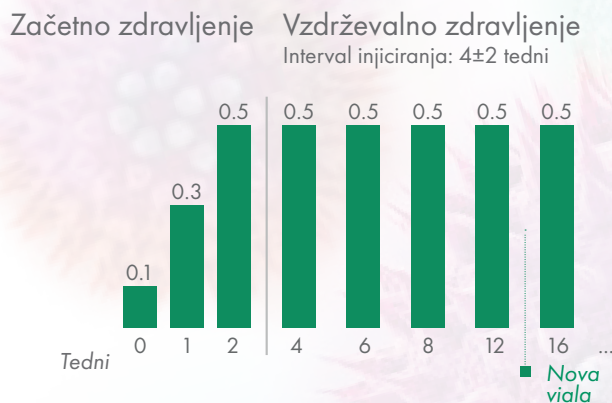


# PURETHAL<sup>®</sup> 1 viala – 1 koncentracija

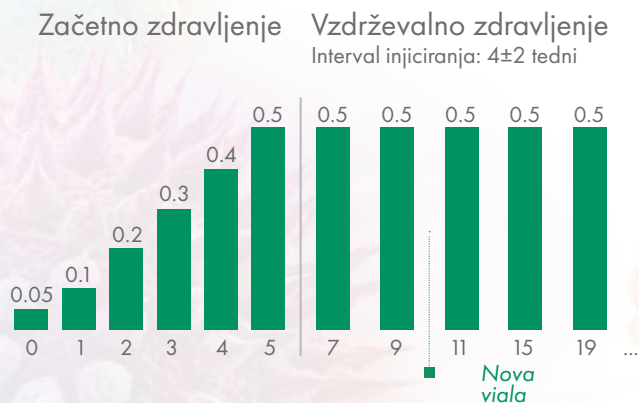
Subkutana Imunoterapija

Priporočeno odmerjanje

## RUSH\* v 3 korakih do vzdrževalnega odmerka



## Shema odmerjanja za pelode + pršice



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

Terapijo je potrebno izvajati 3 do 5 let.

- 1 viala s 3ml
- Zadostuje za približno 6 mesecev
- Odmerjanje s samo eno koncentracijo
- Hitro doseganje terapevtske doze



# PURETHAL<sup>®</sup> 1 viala – 1 koncentracija

## Subkutana Imunoterapija

### Osnovne informacije za PURETHAL<sup>®</sup> Pollen

**Setava:** Suspenzija za subkutano injiciranje vsebujejo 20,000 AUM/ml alergenih snovi, ki so kemično spremenjene z glutaraldehidom iz cvetnih prahov trav, breze, dreves, plevelov ali njihovih mešanic in absorbirane na aluminijev hidroksid. Pomožne snovi: natrijev klorid, fenol, aluminijev hidroksid, voda za injekcije. **Indikacije:** zdravljenje takojšnjih alergijskih reakcij (poteka po sistemu protiteles IgE), kot so alergijski rinitis, alergijski konjunktivitis in alergijska bronhialna astma, ki se sprožijo s preobčutljivostjo na alergene snovi iz peloda pri odraslih, mladostnikih in otrocih mlajših od 5 let. **Odmerjanje in uporaba:** Zdravljenje se začne s subkutano injekcijo 0.05 ml, ki se nato poveča s tedenskimi odmerki (običajna ali hitra shema) do mesečnega vzdrževalnega odmerka 0,5 ml. Zdravljenje je treba izvajati v obdobju 3-5 zaporednih let. **Kontraindikacije:** Akutne vnetne bolezni / okužba ciljnega organa, ki jo spremlja vročina, sekundarne spremembe ciljnega organa (emfizem, bronhiektazija in druge), avtoimunska obolenja, imunske pomanjkljivosti in uporaba imunosupresivov, huda nenadzorovana astma (zlasti s FEV<sub>1</sub>, ki je stalno pod 70 % predvidene vrednosti), odpoved kardiovaskularnega sistema s povečanim tveganjem, če uporabljate adrenalin, uporaba beta-zaviralcev (vključno z beta-zaviralci, ki jih vsebujejo očesni pripravki), klinično aktivni maligni tumor, začetek zdravljenja med nosečnostjo ali preobčutljivost na katero koli pomožno snov. **Neželeni učinki:** Do reakcij običajno pride v roku 30 minut po prejemu injekcije, vseeno pa se lahko neželeni učinki pojavijo celo nekaj ur po injiciranju. Po injiciranju se lahko na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije. Poleg tega se lahko pojavijo sistemske reakcije, od blagega kihanja do življenjsko nevarnega anafilaktičnega šoka. Najpogostejše omenjene sistemske reakcije so: kihanje, kašelj, (alergijski) rinitis, draženje žrela, astma, dispneja, orofaringealna bolečina, zamašen nos, nelagodje v nosni votlini, nazalni edem, rinoreja, nazofaringitis, konjunktivitis, alergijski rinokonjunktivitis, draženje oči, srbenje oči, povečano solzenje, angioedem, atopijski dermatitis, urtikarija, srbenje, eritem, oteklina, vročina, astenija, slabost, bolečine v trebuhu, driska, omotica, glavobol, zaspanost, slabša koncentracija. Celotne informacije o izdelku so na voljo na zahtevo. HAL Allergy BV, Postbus 1204, 2302 BE Leiden, the Netherlands. **Datum: Februar 2015.** Opomba: PURETHAL Pollen je na voljo kot registriran izdelek ali na recept, neposredno predpisan pacientu. V primeru registriranega izdelka se lahko informacije o lokalno odobrenem izdelku nekoliko razlikujejo od zgornjih informacij.

### Osnovne informacije za PURETHAL<sup>®</sup> Mites

**Setava:** Suspenzija za subkutano injiciranje, vsebuje 20,000 AUeq/ml alergenih snovi, ki so kemično spremenjene z glutaraldehidom iz Dermatophagoides pteronyssinus (50%) in Dermatophagoides farina (50%) in absorbirane na aluminijev hidroksid. Pomožne snovi: natrijev klorid, fenol, aluminijev hidroksid, voda za injekcije. **Indikacije:** zdravljenje takojšnjih alergijskih reakcij (poteka po sistemu protiteles IgE), kot so alergijski rinitis, alergijski konjunktivitis in alergijska bronhialna astma, ki se sprožijo s preobčutljivostjo na alergene snovi iz pršic pri odraslih, mladostnikih in otrocih mlajših od 5 let. **Odmerjanje in uporaba:** Zdravljenje se začne s subkutano injekcijo 0.05 ml, ki se nato poveča s tedenskimi odmerki do mesečnega vzdrževalnega odmerka 0,5 ml. Zdravljenje je treba izvajati v obdobju 3-5 zaporednih let. **Kontraindikacije:** Akutne vnetne bolezni / okužba ciljnega organa, ki jo spremlja vročina, sekundarne spremembe ciljnega organa (emfizem, bronhiektazija in druge), avtoimunska obolenja, imunske pomanjkljivosti in uporaba imunosupresivov, huda nenadzorovana astma (zlasti s FEV<sub>1</sub>, ki je stalno pod 70 % predvidene vrednosti), boleznih srca in ožilja s povečanim tveganjem, če uporabljate adrenalin, uporaba beta-zaviralcev (vključno z beta-zaviralci, ki jih vsebujejo očesni pripravki), klinično aktivni maligni tumor, začetek zdravljenja med nosečnostjo ali preobčutljivost za katero koli pomožno snov. **Neželeni učinki:** Do reakcij običajno pride v roku 30 minut po prejemu injekcije, vseeno pa se lahko neželeni učinki pojavijo celo nekaj ur po injiciranju. Po injiciranju PURETHAL Mites mešanice se lahko na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije. Poleg tega se lahko pojavijo sistemske reakcije, od blagega kihanja do življenjsko nevarnega anafilaktičnega šoka. Najpogostejše omenjene sistemske reakcije so: oteklina, eritem, občutek toplote, parestezija, bolečina, zatrdlina, krvavitve in srbenje na mestu injiciranja. Najpogostejše omenjene sistemske reakcije so: preobčutljivost, glavobol, slabo počutje, utrujenost, slabost, konjunktivitis, srbenje oči, povečano solzenje, dispneja, zamašen nos, kihanje, alergijski rinitis, rinoreja, eritem, srbenje, oteklina, atopijski ekcem, angioedem. Celotne informacije o izdelku so na voljo na zahtevo. HAL Allergy BV, Postbus 1204, 2302 BE Leiden, the Netherlands. **Datum: Avgust 2015.** Opomba: PURETHAL Mites mešanica je na voljo na recept, neposredno predpisan pacientu.

HAL Allergy B.V. | J.H. Oortweg 15 - 17 | 2333 CH Leiden | The Netherlands

Tel.: +31 (0)88 1959 000 | Fax: +31 (0)88 1959 001 | info@hal-allergy.com | www.hal-allergy.com

