

} BOLNIŠNICA GOLNIK –
UNIVERZITETNA KLINIKA ZA
PLJUČNE BOLEZNI IN
ALERGIJO

Zbornik
Golniški
simpozij
2009

Golnik, Bled
1-3. oktober 2009

Izdajatelj
Bolnišnica Golnik - Klinika za pljučne bolezni in alergijo

Urednik zbornika
Mitja Košnik

Organizacija srečanja
Robert Marčun

Golnik, Bled
1-3 oktober 2009

Organizacijski odbor Golniškega simpozija 2009

Mitja Košnik
Robert Marčun
Nadja Triller
Rok Cesar
Saša Kadivec
Izidor Kern
Viktorija Tomič
Irena Dolhar
Majda Pušavec
Lea Ulčnik

Programski odbor

Mitja Košnik
Rok Cesar
Ema Mušič
Izidor Kern
Tanja Čufer
Nadja Triller
Matjaž Fležar
Sabina Škrgat
Mihaela Zidarn
Mitja Lainščak

Izvedbo Golniškega simpozija so omogočili tudi:

AstraZeneca
Eli Lilly
Medis

AGFA
Alcon
Bayer
Boehringer Ingelheim
Ewopharma
Glaxo SmithKline
Grunenthal
HAL
IRIS
Krka
Lek
LKB
Medias Int.
Merck
MSD
Novartis
Nycomed
Olimpus
Pfizer
Roche
Sapio plini
Siemens
Schering Plough
Torrex Chiesi

Program*

ura	Četrtek, 1. oktober	
9:00-13:00		Timski pristop v obravnavi intersticijskih pljučnih bolezni
	Moderator	Mušič E
9:00	Mušič E	Klinični pristop k obravnavi bolnika s sumom na IPB
9:15	Požek I	Vzorci HRCT sprememb pri IPB
10:00	Kern I	Vzorci patoloških sprememb pri IPB
10:45		ODMOR
11:15	Osolnik K	Klinična korelacija in dopolnilni diagnostični postopki
12:00	Mušič E, Cesar R, Fležar M, Šipek Dolničar A	Predstavitve primerov udeležencev
13:00		KOSILO
14:00-18:15		Timska delavnica z aktivnim sodelovanjem udeležencev
14:00	Mušič E, Fležar M, Šipek Dolničar A	Multidisciplinarna obravnava: Intersticijski konzilij
15:00	Osolnik K	Klinični primeri
16:00		ODMOR
16:15	Požek I	Radiološki primeri
17:15	Kern I	Patološki primeri
18:15		Zaključek
	Petek, 2 oktober	
9:00-11:00		Podporno in simptomatsko zdravljenje bolnikov z rakom pljuč na sistemskem zdravljenju
	Delovno predsedstvo	Čufer T, Triller N
9:00	Triller N	Simptomi bolnikov z rakom pljuč in njihovo obvladovanje
9:20	Čufer T	Neželeni učinki sistemskega zdravljenja in njihovo obvladovanje
9:40	Rozman A, Polak D, Debeljak D, Ovčariček T	Primeri bolnikov s simptomi zaradi bolezni in neželenimi učinki sistemskega zdravljenja.
10:40	Mohorčič K, Lunder U	Ocena in obravnava dispneje pri bolnikih s pljučnim rakom in KOPB v zadnjih dneh življenja
10:50	Vrzel M, Toni J	Vrednotenje protibolečinske terapije pri bolnikih z rakom v bolnišnici Golnik
11:00		Satelitski simpozij-Eli Lilly
11:20		ODMOR
11:50-13:20		Cistična fibroza
	Delovno predsedstvo	Fležar M, Breclj J.
11:50	Ana Kotnik Pirš	Podatki iz registra CF otrok in zgodnje eradikacijsko zdravljenje okužbe s PA
12:05	Bratanič	Osteoporozna in diabetes pri otrocih s CF
12:20	Breclj J	Diagnostika in zdravljenje bolezni trebušne slinavke pri bolnikih s CF
12:35	Marc Malovrh M	Odrasli bolniki s cistično fibrozo
12:50	Šubic T	Zdravljenje odraslega bolnika s cistično fibrozo
13:05	Fležar M.	Vodenje odraslih bolnikov s cistično fibrozo - naše izkušnje
13:20		KOSILO
14:30-16:10		Zdravljenje s kisikom in dihalno podporo
	Delovno predsedstvo	Škr gat Kristan S, Šifrer F
14:30	Šifrer F	Nadzor dihanja
14:50	Škr gat Kristan S	Mesto NIMV izven intenzivnega oddelka-naše izkušnje
15:10	Gabrijelčič J	Novejši načini zdravljenja kompleksnih motenj dihanja v spanju
15:30	Kadivec S	Spremljanje bolnika na NIMV na domu
15:45	Bratkovič M	Vodenje bolnika s KOPB na TZKD na domu
16:00		Razprava
16:10		Satelitski simpozij-Astra
16:30		ODMOR

17:00-19:00		Napovedna vrednost testov alergije
	Delovno predsedstvo	Zidarn M
17:00	Košnik M	Allergy tests: facts and fiction
17:10	Aberer W	Role of allergy tests in dermatology. General considerations and interpretation of patch tests.
18:00	Lunder T	Vloga epikutanega testiranja pri poklicnih boleznih kože
18:20	Mittermann I	Molecular basis of allergen cross reactivity
18:40	Korošec P	The link between IgE sensitization and allergic disease
19:30	Tomaž Prezelj	Jubilejno predavanje
20:30		Svečana večerja
	Sobota 3. oktober	
9:00-11:10		Vnetje; transplantacija
	Delovno predsedstvo	Mušič
9:00	Osolnik K	Kaj je novega: Pljučnice
9:20	Sanja Grm Zupan	Bezgavčna tuberkuloza
9:30	Nina Sobotkiewicz	TBC v UKC Maribor v letu 2008
9:40	Jasna Fürst	Etiološki dejavniki pri EABA (precipitini, ekspozicije)
9:50	Nika Lalek	Imunološke spremembe med imunoterapijo (bolj natančno sledi)
10:00	Peter Kopač	Epidemiologija reakcij po aminopenicilinih
10:10	Renata Režonja, Lea Knez	Ocena kakovosti dokumentiranja zdravljenja z zdravili v Bolnišnici Golnik.
10:20	Matevž Harlander	Kronična tromboembolična pljučna hipertenzija; obravnava in aktualne možnosti zdravljenja.
10:30	Turel M	Kaj je novega: Transplantacija pljuč
10:50		Satelitski simpozij-Medis
11:10		ODMOR
11:40-14:00		Rak; Obstruktivne bolezni
	Delovno predsedstvo	Fležar, Cufer
11:40	Šuškovič S	Kaj je novega: KOPB, astma
12:00	Katja Triller Vadnal	Kožne metastaze pljučnega raka
12:10	Mirko Lekić	Analiza bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč in možganskimi zasevki v naši klinični praksi
12:20	Nina Jankovec, Lea Knez	Vpliv starosti na učinkovitost in toksičnost zdravljenja s citostatiki pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom
12:30	Sebastjan Ašenberger	
12:40	Jasmina Dimitrijević	Analiza bolnikov zdravljenih s CPAP
12:50	Eva Topole	Analiza pozitivnih metaholinskih testov - ali je padec FVC poleg padca FEV 1 pomemben?
13:00	Marta Globočnik	Pogostost in dolžina hospitalizacij bolnikov s KOPB pred in med TZKD
13:10	Mateja Marc Malovrh	C5a and VEGF in acute exacerbation of COPD
13:20	Tomaž Hafner	Telesna sestava pri bolnikih s KOPB
13:30	Irena Šarc	Kardiovaskularne bolezni pri KOPB
13:40	Kristina Zihel	Ledvična funkcija pri bolnikih s KOPB
13:50	Tina Jerič	Jetrna funkcija pri bolnikih s KOPB
14:00		Zaključek

*Prispevki niso lektorirani in recenzirani. Prispevki odražajo stališča avtorjev in ne nujno tudi stališč ustanov, kjer so zaposleni.

Četrtek, 1. oktober

Timski pristop v obravnavi intersticijskih pljučnih bolezni

Moderator

Mušič E

Mušič E

Klinični pristop k obravnavi bolnika s sumom na IPB

Požek I

Vzorci HRCT sprememb pri IPB

Kern I

Vzorci patoloških sprememb pri IPB

Osolnik K

Klinična korelacija in dopolnilni diagnostični postopki

Salobir B, Dolenšek M, Lestan B

Predstavitve primerov udeležencev

Timska delavnica z aktivnim sodelovanjem udeležencev

Mušič E, Fležar M, Šipek Dolničar A

Multidisciplinarna obravnava: Intersticijski konzilij

Osolnik K

Klinični primeri

Požek I

Radiološki primeri

Kern I

Patološki primeri

Zaključek

KLINIČNI PRISTOP K OBRAVNAVI BOLNIKA S SUMOM NA INTERSTICIJSKO PLJUČNO BOLEZEN (IPB)

Prof. Ema Mušič, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Po zadnji **mednarodni klasifikaciji IPB s konsenzom ATS/ERS v letu 2002** se v klinični praksi držimo danih priporočil za obravnavo teh bolezni. Seznanili smo se tudi že s predlogom poenostavitve med IPB neznane in znane etiologije iz leta 2007. Tako med IPB znanih vzrokov štejemo EABA z inhalacijskimi in medikamentoznimi vzroki, po novem pa še RB-IPB in Histiocitozo Langerhansovih celic. Med IPB neznanih vzrokov ostajajo IPF, NSIP ter AIP. Posebej grupirane so granulomatoze in redke IPB. **V letu 2009 je v zadnji fazi obnova priporočil za obravnavo IPF**, ki jo konsenzualno vodi 22 pulmologov, 2 rentgenologa in 4 patologi iz združenj ATS/ERS/JRS/ALAT (zadnji dve sta japonsko in latinskoameriško).

Nova klasifikacija je poenostavila razmišljanje v smereh diferencialne diagnoze, postavila pa je tudi algoritme diagnoze in terapije, pri čemer se še vedno pojavljajo vprašanja in kontroverznosti, ki je najbolj značilna glede terapije IPF. Sprejeli smo izkustveno dejstvo, da je NSIP lahko le patomorfološki vzorec ene izmed IPF neznane etiologije ali pa samostojna entiteta z znatno boljšo prognozo kot IPF. Empirično smo potrdili tudi pojave akutne eksacerbacije IPF kot hudo poslabšanje sicer progresivne bolezni, ki zahteva intenzivnejšo, vsaj simptomatsko terapijo. **V najnovejši obnovi priporočil za IPF** se upoštevajo objave 5115 člankov zadnjih let, povzeto je načelo, da BAL ni obvezna diagnostična metoda, bronhoskopska biopsija ni primerna, pač pa le kirurška, funkcijski testi, med njimi zlasti FVC so uporabni bolj v sledenju IPF kot v diagnostiki, v HRCT pa mora biti prisoten vzorec UIP, kar se oceni s tremi sanji: **siguren, verjeten, možen UIP vzorec**. Tudi kirurška buiopsija ni potrebna, če je HRCT vzorec zanesljiv za IPF.

Klinični pristop usmerja anamneza dispneje pri naporu in suhega kašlja, ko moramo čim preje napraviti screening preiskave, ali gre za IPB, da ne zamudimo najzgodnejših stopenj. K temu nas zavezuje tudi avskultatorni izvid endinspiratornega pokanja. Kliničnemu pregledu sledi meritev FVC in difuzijske kapacitete in če je znižana, takoj HRCT, ker je v zgodnih stopnjah bolezni navadna RTG slika normalna. Rentgenologu je potrebno posredovati podatke iz anamneze, z njegovo pomočjo se nato odločimo za kirurško biopsijo pljuč ali pa bomo po konziliju ekspertov za IPB bolnika obravnavali brez histološke diagnoze. Čeprav je BAL nediagnostična, bo v primeru bronhoskopske biopsije pred slednjo pogosto izvršena in nam bo v pomoč pri opredeljevanju stadija IPB, pri redkih entitetah pa celo specifična za bolezen.

Genetski dejavniki in vzroki ter potek fibroplazije po neki epitelni okvari pljuč so predmet raziskav in iskanja učinkovitejše preventive ter terapije IPB.

Zadnji 2 leti se posveča pozornost tudi zasledovanju pulmonalne hipertenzije pri IPB. Samo fibroplazijo v pljučih pa moremo opredeljevati tudi z določanjem biomarkerjev v serumu, kar je v pomoč pri izboru terapije. Progres IPF funkcionalno spremljamo s 6-minutnim testom hoje ob spremljanju oksigenacije, ki pove več kot samo meritev difuzijske kapacitete. 6-minutni test hoje pomaga v napovedi prognoze in ev. odločitvi za transplantacijo pljuč.

Poenostavljeno moramo imeti naslednje cilje:

1. Klinična misel na IPB
2. Poskus klasifikacije-razvrstitve IPB po smernicah 2002/2007
3. Pri EABA za vsako ceno odkriti vzrok in ga odpraviti
4. Določitev stadija v intersticijskem dogajanju (HRCT, BAL, biopsija, biomarkerji): ali je aktualna imunološko-vnetna ali že fibroproliferativna faza, morda pa že ireverzibilna fibroza.
5. Konziliarno oblikovan plan terapije, sestava terapije, kraj spremljanja.
6. Načrt spremljanja, parametri regresije/persistence/progredience preostroja epitelno-fibroblastnega retikuluma pljuč.
7. Teamska obravnava IPB na intersticijskem konziliju je v terciarnih centrih ustaljena praksa, v isti nameri pa tudi neizogibna povezava z revmatologi. Te delovne pristope in povezave smo gojili, še preden nas je na tako potrebo opozoril svet.

Kljub vsej budnosti za zgodnjo diagnozo ostajajo IPB znane etiologije, zlasti EABA in IPB zaradi kajenja, če se ga opusti, boljše prognoze kot IPB neznane etiologije. IPF je bolezen neugodne prognoze, podobno kot je npr. pljučni karcinom. Možnosti najnovejše biološke-anti TNF- α in IFN- γ ,

nove citostatične, antioksidativne (vključno Etanercept-Enbrel, Mycophenolat mofetil-Cellcept, N-acetylcystein-Fluimukan) ter antifibroproliferativne terapije (Pirfenidon) napovedno do sedaj ne prinašajo signifikantno evidentiranih obetov. V zadnjih priporočilih tudi s kombinacijami navedenih zdravil niso evidentirani rezultati, ki bi narekovali strogo priporočene sheme zdravljenja. Podobno pri IPF velja tudi za transplantacijo pljuč. Skoraj težko je sprejeti dejstvo, da celo nekdanji zlati standard tega zdravljenja-glukokortikoidi, po metaanalizah ne izboljšajo preživetja bolnikov z IPF. S tako ugotovitvijo pa ne soglašajo popolnoma eksperti BTS, ki vendarle zagovarjajo kombinirane sheme zdravil npr. GK+Azathioprin+NAC. Tako ostajamo pri individualnih načrtih zdravljenja in spremljanja, ki jih oblikuje skupina posebej izkušenih v področju IPB.

LITERATURA

1. Behr J, Thannickal VJ: Update in Diffuse Parenchymal Lung Disease 2008. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179:439-444.
2. Mušič E: Dopolnjena klasifikacija in novi pristopi k difuznim intersticijskim pljučnim boleznim (DIPB). Golniški simpozij 2007.51-62
3. 19th Annual ERS Congress, Vienna 2009 (Lecturers: Raghu, Wells, Martinez, Egan)

VZORCI HRCT SPREMEMB PRI IPB

Asist. Igor Požek, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Pomembno vlogo pri odkrivanju in opredelitvi IPB imajo radiološke slikovne metode, predvsem visokoločljivostni CT (HRCT). Rentgenogram prsnih organov ima slabšo občutljivost za odkrivanje zgodnjih intersticijskih sprememb (v približno 10% je lahko normalen), poleg tega so spremembe pogosto nespecifične zaradi prekrivanja različnih vzorcev. Pomembni so predvsem za sledenje bolezni.

Diferencialna diagnoza intersticijskih pljučnih bolezni na rentgenogramu ali CT-ju temelji na prepoznavi vzorca in razporeditve pljučnih sprememb. Pomembni so še pridruženi znaki (npr. povečane bezgavke, plevralni izliv) in klinični podatki, ki pomagajo pri zožitvi diferencialno diagnostičnih možnosti.

Ločimo pet različnih radioloških vzorcev sprememb:

1. nodularni
2. septalni
3. retikularni/mrežasti
4. cističen
5. zgostitve mlečnega stekla
6. konsolidacija (Konsolidacija je možna manifestacija IPB, vendar je bolj pogosto posledica bolezni pljučnega parenhima.)

Vzorci se lahko med seboj prepletajo - pri eni bolezni je lahko vidnih več vzorcev hkrati ali je več vzorcev vidnih v različnem časovnem poteku ene bolezni. Opisani vzorci so včasih lahko spremenjeni zaradi pridružene druge pljučne bolezni (npr. emfizema).

Septalni vzorec

Septalni vzorec je posledica zadebelitve interlobularnih sept (vezivno tkivo, ki med seboj ločuje sekundarne pljučne lobule). Na HRCT-ju vidimo septalne linije kot kratke črtaste zgostitve, ki segajo pravokotno do plevre na periferiji pljuč ali kot poligonalne arkade, ki obrobajo enega ali več lobulov v centralnih delih.

Interlobularna septa so lahko zadebeljena kot posledica edema, celične infiltracije ali fibroze. Lahko so gladka, nodularno ali nepravilno zadebeljena.

Najpogostejši vzrok gladko zadebeljenih sept je hidrostatski pljučni edem. Manj pogosti vzroki so še: karcinomski limfangitis, limfom, leukemija, limfocitna intersticijska pljučnica, Churg-Strauss sindrom, kongenitalna limfangiektazija. Večkrat vidimo le lokalno zadebeljena septa - npr. ob zadebeljeni ali vnetno spremenjeni plevri, ob bronhiektazijah,...

Nodularno zadebeljena septa vidimo pogosto pri karcinomskem limfangitisu, sarkoidozi, pneumokoniozi,...

Nepravilno zadebeljena septa so vidna pacientih s pljučno fibrozo, azbestozo, tudi sarkoidozo.

Retikularni vzorec

Retikularni ali mrežasti vzorec je viden kot mreža drobnih linearnih in nepravilnih črtastih zgostitev, ki so med seboj oddaljene le nekaj milimetrov. Je posledica zadebeljenega intersticija v sekundarnem lobulu (intralobularni intersticij) in je največkrat posledica pljučne fibroze. Ob fibrozi običajno vidimo še spremenjeno arhitekturo pljuč, traksijske bronhiektazije in bronhiektazije.

Najpogostejši vzroki mrežastih sprememb so: idiopatska pljučna fibroza, nespecifična intersticijska pljučnica, pljučna fibroza ob sistemskih boleznih veziva, kronični preobčutljivostni pneumonitis, azbestoza.

Cistični vzorec

Ciste so okrogli ali ovalni zračni prostori v pljučih (lucence), ki so dobro razmejene od normalnih pljuč s tanko steno (< 2 mm). Ločiti jih moramo od emfizemskih svetlin, ki nimajo sten. Včasih so lahko izpolnjene s tekočino ali solidnim materialom. Izraz se uporablja za opis razširjenih zračnih prostorov pri Langerhansovi histiocitozi, limfangioleiomiomatozi, limfocitni intersticijski pljučnici, pri pljučni fibrozi (satasta pljuča), redko pri preobčutljivostnem pneumonitisu.

O satastih pljučih govorimo, kadar vidimo skupke manjših cist (premera od 0,3 do 1 cm), ki so nanizane v vrstah ali grozdasto, običajno v subplevralnih področjih, najizraziteje v bazalnih delih pljuč. Je ena od najpomembnejših značilnosti radiološkega vzorca UIP (običajna intersticijska pljučnica), ki ima svojo histološko korelacijo. Običajno ga vidimo pri idiopatski pljučni fibrozi, sistemskih boleznih veziva ali pri končni fibrozi zaradi katerega koli vzroka.

Nodularni vzorec

Pri nodularnem vzorcu so v pljučih vidni številni drobni noduli, ki merijo do 10 mm. Noduli so lahko posledica okroglega celičnega infiltrata, fibroze ali obojega. Glede na anatomsko lokacijo ločimo tri vzorce razporeditve nodulov na CT-ju:

1. perilimfatični noduli
2. centrilobularni noduli
3. naključno razporejeni noduli

Perilimfatični noduli se nahajajo v poteku limfatičnega žilja – v poteku žil, bronhov, vzdolž plevre, interlobarnih fisur in interlobularnih sept. Bolezni, ki se kažejo s tem vzorcem so sarkoidoza, karcinomski limfangitis, silikoza, pneumokonioze,...

Centrilobularni noduli ležijo v centru sekundarnega pljučnega lobula in so zato na CT-ju vidni nekaj mm stran od plevre, interlobarnih fisur in interlobularnih sept. Predstavljajo bronhiolocentrično intersticijsko prizadetost ali bronhiolitis, redko tudi prizadetost žilja. Najpogosteje jih vidimo pri preobčutljivostnem pneumonitisu, respiratornem bronhiolitisu, RB-ILD, infekcijskem bronhiolitisu (nespecifični ali TBC).

Naključno razporejeni noduli glede na sekundarni pljučni lobul so vidni v poteku sept, majhnih žil (centrilobularno) ali plevre, vendar brez prevladujočega vzorca. Takšno razporeditev najpogosteje vidimo pri miliarni tuberkulozi, hematogenih metastazah ali pneumokoniozah (silikoza, talkoza).

Vzorec mlečnega stekla

O vzorcu mlečnega stekla govorimo, kadar vidimo nejasno povečano denziteto pljuč, ne da bi bile zabrisane žile. Kadar so žile zaradi infiltrata zabrisane, govorimo o konsolidaciji. Na HRCT-ju vidno mlečno steklo predstavlja vse spremembe, ki so pod ločljivostjo CT-ja. Lahko je posledica prizadetsi intersticija ali pljučnega parenhima oz. alveolov ali povečanega kapilarnega volumna krvi pri srčnem popuščanju ali redistribuciji pretoka. Čeprav je vzorec nespecifičen, lahko diferencialno diagnozo močno zožimo glede na prisotne pridružene znake (npr. noduli ali nodularne zgostitve mlečnega stekla, mrežaste, fibrozne spremembe...) in predvsem ob upoštevanju klinične slike. Pri pacientu z akutno simptomatiko pomislimo predvsem na infekt s pneumocisto (pri imunokompromitiranem bolniku), alveolarno krvavitev ali ARDS. Pri pacientih s kroničnimi težavami prihajajo v poštev preobčutljivostni pneumonitis, NSIP, DIP, RB-ILD ali limfocitna intersticijska pljučnica (LIP), medikamentozni pneumonitis.

Vzorec »*crazy paving*« je sestavljen iz mreže gladkih linearnih oz. septalnih zadebelitev na podlagi difuznih ali žariščnih zgostitev mlečnega. Vzorec je bil najprej opisan pri alveolarni proteinozi, lahko pa je viden tudi pri številnih drugih boleznih kot so ARDS, pljučni edem, akutna intersticijska pljučnica, alveolarna krvavitev, pneumocistis pljučnica, akutna eozinofilna pljučnica, bronhioloalveolarni karcinom, lipoidna pljučnica.

Konsolidacija

O konsolidaciji govorimo, kadar gre za zvečano denziteto pljuč, ki je posledica zapolnjenja zračnih prostorov s tekočino, celicami ali drugim materialom. Žile v konsolidaciji niso vidne, lahko je prisoten zračni bronhogram.

Konsolidacija je prevladujoč vzorec pri naslednjih kroničnih pljučnih boleznih: kriptogena organizirajča pljučnica (COP), kronična eozinofilna pljučnica, bronhioloalveolarni karcinom, pljučni limfom.

VZORCI PATOLOŠKIH SPREMEMB PRI IPB

Asist. Izidor Kern, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Pristop k histopatološkemu ocenjevanju difuznih pljučnih bolezni lahko temelji na prepoznavi vzorca reakcije v pljučnem parenhimu. Govorimo o vzorcih sprememb, ki so vodilo ob pregledovanju različnih tkivnih vzorcev pljuč (transbronhialna biopsija, kirurška pljučna biopsija):

1. akutna okvara
2. fibroza
3. vnetnocelična intersticijska infiltracija
4. intraalveolarne spremembe
5. noduli
6. minimalne spremembe

Gre za šest osnovnih vzorcev sprememb, ki jih z mikroskopiranjem iščemo pod najmanjšo povečavo objekta. Temu sledi iskanje dodatnih histopatoloških sprememb, ki so ključ do zanesljive diagnoze. Upoštevanje takšnega algoritma olajša patologu zožiti diferencialno diagnostične možnosti IPB še posebej, če je seznanjen s klinično sliko, rezultati laboratorijskih in funkcionalnih testov ter spremembami vidnimi na HRCT.

Akutna okvara

Osnovni elementi te spremembe so difuzno razširjene alveolarne septe, v alveolih edem in fibrin ter reaktivno spremenjen alveolarni epitel. Spremembe so razporejene difuzno in so unimorfne. Dodatne spremembe, ki so ključ do pravilne diagnoze, so hialine membrane (difuzna alveolarna okvara), eozinofili v alveolih (akutna eozinofilna pljučnica), nekroza (okužba) ali siderofagi (vaskulitis). Nujna so dodatna barvanja in imunohistokemija za prikaz mikroorganizmov.

Klinični potek bolezni je akuten, bolnik je prizadet, zato se od patologa pričakuje čim hitrejši odgovor. Radiološki vzorec je bolj ali manj difuzna slika mlečnega stekla, lahko tudi konsolidacije. Diferencialno diagnostično je najpomembnejše opredeliti se do okužbe.

Fibroza

Ta vzorec je za patologa težaven, saj smo se naučili, da je brazgotinjenje ireverzibilen proces in znak trajne strukturne spremembe. Osnovni elementi tega vzorca sprememb so odlaga kolagena, strukturno preoblikovanje pljučnega parenhima z brazgotinjenjem in mikroskopsko sliko satastih pljuč. Dodatne spremembe so časovna in prostorska heterogenost fibroze (običajna intersticijska pljučnica UIP), enakomerna difuzna alveolarna septalna fibroza (nespecifična intersticijska pljučnica NSIP), satasta pljuča (končni stadij različnih fibrotičnih IPB) in pljučna fibroza s plevritisom (sistemske bolezni veziva).

Klinični potek je običajno kroničen, bolnikove težave postopoma napredujejo. Radiološki vzorec fibroze pomeni linearne in predvsem retikularne spremembe, ki jih spremlja lahko satasti preustroj. Diferencialno diagnostično je najpomembnejše prepoznati IPF/UIP.

Vnetnocelična intersticijska infiltracija

Gre za vzorec celične intersticijske pljučnice, kar pomeni, da je pljučni parenhim (alveolarne septe ali fini intersticij) bolj celularen in zato daje modrikast videz v HE obarvanem preparatu. Dodatne spremembe, ki jih iščemo, so prevladujoči tip vnetnic v infiltratu: limfociti in plazmatke, histiociti (lahko slabše formirani granulomi v intersticiju), nevtrofilci, epitelioidnocelični granulomi, žarišča organizirajoče pljučnice. Lahko so prisotni v peribronhiolarni razporeditvi tudi limfoidni agregati (folikularni bronhiolitis). Limfoplazmocitni difuzni intersticijski infiltrat s slabše formiranimi granulomi v intersticiju bronhiolocentrično je značilnost preobčutljivostnega pnevmonitisa (EABA). Diferencialna diagnoza vključuje drobnocelični limfom tipa maltom, preobčutljivostni pnevmonitis zaradi zdravil, idiopatsko NSIP in organizacijo okužb. Če prevladujejo v infiltratu nevtrofilci, je prva možnost okužba, zato so potrebna dodatna barvanja. Ne smemo pozabiti na kapilaritis in s tem povezane sindroma difuzne alveolarne krvavitve. Granulomi brez nekroze, razporejeni vzdolž limfatičnih poti v pljučih so pri nas značilni za sarkoidozo. Z dodatnimi barvanji izključujemo možnost okužbe. Granulomi s tujo vsebino v svetlini alveolov ali bronhiolov so v prid možni aspiraciji. Intraluminalna organizacija z Massonovimi polipi ni specifična sprememba in jo najdemo v različnih situacijah. Sočasno vnetno infiltrirana plevra z veliko verjetnostjo pomeni prizadetost pljuč v sklopu sistemskih bolezni veziva.

Klinični potek je subakuten ali kroničen, bolnik ima dlje časa trajajoče težave, ki se lahko začnejo nenadno. Zelo pomembni so podatki o opravljenih seroloških testih, mikrobioloških preiskavah, jemanju zdravil, ... Radiološke spremembe vključujejo žarišča slike mlečnega stekla in ali konsolidacije, ki jih lahko spremlja mrežast vorec. Dodatne informacije dobimo tudi z radiološkim potekom sprememb.

Intraalveolarne spremembe

Osnovni element te spremembe je zapolnjen alveolarni prostor z edemom, fibrinom, krvjo, celičnim eksudatom, fibroplazijo, kostjo ali drugo snovjo. Makrofagni alveolitis imenujemo tudi DIP vzorec (vzorec deskvamacijske intersticijske pljučnice) in ga običajno povezujemo s kadijsko etiologijo, zato tudi govorimo o kadijskih IPB (RBILD, DIP, HX). Do kopičenja makrofagov v alveolah sicer prihaja ob vsaki bolezni, ki znižuje stisljivost pljuč. Prevladovanje nevtrofilcev pomeni predvsem možnost okužbe (pljučnica). Tudi pri kapilaritisu so žarišča nevtrofilnega eksudata (psevdoobronhopnevmonični vzorec). V praksi najpogostejši je vzorec organizirajoče pljučnice, ki ga prepoznamo po intraluminalnih miofibroblastnih polipih, imenovanih tudi Massonovi polipi. Z dodatnimi barvanji izključujemo okužbo, ki je najbolj verjeten vzrok. Acelularna eozinofilna vsebina v alveolah je edem (srčno popuščanje), fibrin (okužba) ali s proteini bogata zrnčasta snov (alveolarna proteinoza). Kri in siderofagi v alveolah so pogosta najdba in patolog je v dilemi ali gre za artefakt zaradi odvzema tkivnega vzorca ali za alveolarno krvavitev.

Klinični potek je večinoma subakuten, bolnik ima respiratorne težave tudi hujše stopnje. Radiološke spremembe vključujejo sliko mlečnega stekla in ali konsolidacije različne razporeditve. Zelo pomembni so anamnestični podatki in rezultati različni laboratorijskih testov in mikrobioloških preiskav.

Noduli

Gre za zelo prepoznaven vzorec žariščnih sprememb, med katerimi je struktura pljučnega parenhima ohranjena. V diferencialni diagnozi se je potrebno najprej in predvsem opredeliti do možnosti neoplastične etiologije (atipične celice v nodulu). Dodatne spremembe, ki pomagajo v prepoznavi bolezni, so usmerjene k celični sestavi nodula. Če prevladujejo limfatične celice, je prva možnost limfom, dokler ne dokažemo drugače. Nekrotizirajoče nodularne spremembe zahtevajo dodatna barvanja za prikaz mikroorganizmov. Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na možnost Wegenerjeve granulomatoze. Nodularne spremembe imajo lahko tudi izgled zvezdastih brazgotin, ki so običajno razporejene bronhocentrično (HX). Nodul je tudi žariščna slika organizirajoče pljučnice, ki lahko pomeni za počasno potekajočo okužbo v fazi organizacije, sistemsko bolezen veziva, reakcijo na zdravila ali celo organizacijo pljučnega infarkta. Konglomerat ali koalescenca granulomov daje podobo nodularne spremembe in odpira širšo diferencialno diagnostično področje pljučnih granulomatoz.

Klinični potek je subakuten ali kroničen, bolnik ima lahko malo težav. Radiološke spremembe so okrogle zgotitve (noduli ali »tumorji«) različnih velikosti, solitarne ali multiple.

Minimalne spremembe

Gre za vzorec, ki je za patologa klasična past, saj gre za histopatološko sliko navidezno normalne strukture pljučnega parenhima. V takšnih primerih moramo biti pozorni na male dihalne poti (bronhiolitis) in pljučne žile (vaskulopatija – pljučna hipertenzija). V primeru difuznih cističnih razredčitev pljučnega parenhima se odpirata možnosti limfangioleiomiomatoze in HX. Če smo izključili vse bolezenske možnosti, je seveda možno, da gre za problem vzorčenja (v poslanem ni zajetih histopatoloških sprememb).

Klinični potek je kroničen, bolnik ima vse hujše težave in pomembno funkcionalno okvaro. Na prvi pogled gre za neujemanje med resnimi bolnikovimi težavami in »blagimi« histopatološkimi spremembami. Radiološke spremembe so minimalne, največkrat vzorec mozaika z ujetjem zraka, včasih tudi cist.

Klinično-radiološka-patološka korelacija vzorcev sprememb IPB

Klinični potek	Radiološki vzorci	Patološki vzorci
akutno	Mlečno steklo±konsolidacija	Akutna okvara
kronično	mrežasto±sataste spremembe	Fibroza
Subakutno/kronično	Mlečno steklo, konsolidacija	Vnetocelična intersticijska infiltracija
subakutno	Mlečno steklo, konsolidacija	Intraalveolarne spremembe
Subakutno/kronično	Noduli/tumorji	Nodusi
kronično	Ujetje zraka/mozaik ali ciste	Minimalne spremembe

KLINIČNA KORELACIJA IN DOPOLNILNI DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

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

Intersticijske pljučne bolezni (IPB) predstavljajo veliko in heterogeno skupino bolezni, nekatere izmed njih sodijo tudi v skupino redkih bolezni. Pomembna odkritja v patogenezi IPB in nove slikovne tehnike so v zadnjih letih spremenile pogled na mnoge od njih, predvsem v smislu boljšega razumevanja in diagnosticiranja redkih med IPB, ki vsakič znova predstavljajo kliniku, rentgenologu in patologu nov izziv. Tudi klasifikacije IPB temeljijo na združevanju: kliničnih podatkov, slikovnih ugotovkov in histopatoloških vzorcev bronhoskopskih in kirurških pljučnih biopsij, kar predstavlja zlati standard diagnoze IPB.

Med IPB srečamo bolezni akutnega in kroničnega poteka, benigne in hitro napredujoče in tiste z dobrim in manj dobrim odgovorom na zdravljenje.

Zdravljenje IPB, kadar je smiselno, ima v večini primerov pomembne stranske učinke, zato je pravočasna postavitev prave diagnoze, ocena aktivnosti in poznavanje prognoze in naravnega poteka bolezni bistvenega pomena.

Odločitve o: dodatnih kliničnih, slikovnih, funkcionalnih, citoloških in histoloških preiskavah, uvedbi ali neuvvedbi zdravljenja, trajanju zdravljenja, uspešnosti zdravljenja

so ključne pri obravnavi bolnikov z IPB. Lečeči zdravnik jih sicer sprejema individualno, za pravilno odločanje pa nujno potrebuje natančno poznavanje klinične slike bolezni in preiskav, predvsem njihove omejitve, senzitivnost in specifičnost. Timski pristop in obravnavo bolnika z vseh potrebnih aspektov (klinik, rentgenolog, patolog, funkcionalist, revmatolog) omogoča, da kadarkoli v poteku diagnostike, vedno pa takrat, ko:

se pojavi dilema pri nadaljnjem ukrepanju,

dvom v diagnozo ali terapijo,

indikacija za dodatne preiskave,

odločitve podkrepimo z najširšim obsegom teoretičnega znanja in praktičnih izkušenj o boleznih in preiskavah s katerimi se ne srečujemo vsak dan.

Kdaj je določen diagnostični postopek dopolnjen in ne del rutinske obravnave bolnika je odvisno od vrste bolezni, stanja bolnika in terapevtskih posledic, ki jih od izvida lahko pričakujemo.

Natančna anamneza z vsebovanimi demografskimi podatki, poklicnimi in okoljskimi izpostavitvami, natančen klinični pregled, rentgenska slika, preiskava pljučne funkcije vključno z difuzijsko kapaciteto za CO, osnovne laboratorijske preiskave (KKS, CRP, retenti, urin) in visokoločljivostni CT so začetni in temeljni postopki obravnave vsakega bolnika z IPB.

Vzorec HRCT zoži diagnostično paleto in v nekaterih redkih primerih tudi diagnostični postopek zaključijo.

V večini primerov HRCT ni specifičen zato se diagnostika nadaljuje z invazivnimi postopki.

Bronhoskopija z bronhoalveolarnim izpirkom (BAL) in bronhoskopsko pljučno biopsijo je lahko diagnostična pri:

sarkoidozi,

pljučni granulomatozi Langerhansovih celic (potrebna so dodatna imunocitološka in imunohistološka barvanja),

limfangioleomiomatozi (potrebna so dodatna imunocitološka in imunohistološka barvanja),

eozinofilni pljučnici in

kriptogeni organizirajoči pljučnici.

BAL interpretiramo vedno v kontekstu kliničnih, rentgenskih in histoloških ugotovkov. BAL je redko diagnostičen (alveolarna proteinoza, eozinofilna pljučnica, alveolarna hemoragija, bronhioloalveolarni karcinom), v teh primerih lahko nadomesti biopsijo. BAL lahko poveča ali zmanjša stopnjo zaupanja v določeno diagnozo in skupaj z radiološkimi in kliničnimi ugotovki lahko pomaga pri odločitvi o potrebnosti histološke potrditve diagnoze.

Pretočna citometrija pri BAL z limfocitozo omogoča diferenciacijo limfocitov (določitev deleža NKT), izračun razmerja med CD4 in CD8 limfociti in tako usmeri razmišljanje v smer diferenciacije med EABA in sarkoidozo.

Zaradi premajhnih vzorcev bronhoskopske pljučne biopsije je za postavitev diagnoze IPB večkrat potrebna kirurška pljučna biopsija v kolikor zanjo ni kontraindikacij. Kirurška pljučna biopsija je diagnostična pri hipersenzitivnem pnevmonitisu, pnevmokoniozah, vaskulitisih, podprta z imunohistološkimi barvanji tudi pri LAM, SLE in pljučni granulomatozi Langerhansovih celic. Pred posegom je nujno, da kirurgu glede na izvid HRCT določimo dve najprimernejši mesti za odvzem vzorcev.

Kirurška pljučna biopsija je sicer zadnja v vrsti diagnostičnih invazivnih posegov pri IPB, vendar pa je vrednotenje tako dobljenega histološkega izvida nujno v korelaciji s kliničnimi, funkcionalnimi in slikovnimi ugotovitvami, ki jih ob pridobitvi izvida kirurške pljučne biopsije obvezno še enkrat reevaluiramo in na podlagi teh ugotovitev odločamo o smiselnosti in načinu zdravljenja.

Kirurška pljučna biopsija je smiselna v zgodnji fazi razvoja bolezni, ker ima takrat pomembne terapevtske posledice. Če je pri bolniku kot terapevtska možnost potencialno v izboru transplantacija pljuč, je nujna histološka potrditev diagnoze, torej pljučna biopsija.

Pri dokončno spremenjenih pljučih-satasta pljuča, kirurška pljučna biopsija ni več smiselna, ker etiopatogenetična opredelitev sprememb ni več mogoča.

Za kirurško pljučno biopsijo se ne odločamo, če le-ta ne bi imela terapevtskih posledic.

Imunsko povzročene bolezni pljuč so večinoma del avtoimunskih sistemskih bolezni, pri katerih gre za prizadetost več organov po istem patogenetskem mehanizmu. Zlasti pogosto so poleg pljuč prizadete ledvice, v tem primeru gre za pulmo-renalni sindrom.

Ob sumu na sistemsko naravo bolezni določamo HEp-2 test, anti ENA (presejalni preiskavi), ob sumu na miozitis aldolazo, CK, anti-Jo-1, ob sumu na sistemski vaskulitis ANCA, anti GBM in urinski sediment, ob sumu na antifosfolipidni sindrom aCL, sarkoidozo ACE in Ca, preobčutljivostni pnevmonitis precipitine za alergene, ki so glede na anamnestične podatke možni vzročni dejavniki. Sum na Sjogrenov sindrom ob pozitivni serologiji potrdimo z biopsijo žleze slinavke, ob sumu na miozitis opravimo EMG, biopsijo mišice, vse po predhodni obravnavi v multidisciplinarnem timu.

Kot dopolnilne postopke smatramo diagnostične posege in postopke, ki so namenjeni izključevanju posameznih možnih vzrokov: (npr. izključevanje okužbe, srčnega popuščanja, kronične narave sprememb: primerjava novih s starimi rentgenogrami omogoča natančnejšo časovno umestitev nastanka sprememb in oceno hitrosti napredovanja), posledično pa nas utrdijo v prepričanju, da sta diagnoza in zdravljenje pravilna.

Ob sumu na prisotnost pljučne hipertenzije se odločamo najprej za UZ meritev tlakov v desnem srcu. Če je pljučna hipertenzija ultrazvočno izmerjena se odločamo za invazivno merjenje-desnostranska srčna kateterizacija, ki omogoča tudi sočasno testiranje zdravil za zdravljenje pljučne hipertenzije. Jakost dispneje pri intersticijskih pljučnih boleznih opredeljujemo s 6 minutnim testom hoje katerega del je modificirana lestvica po Borgu, s katero bolnik po vzorcu analogne skale opiše jakost dispneje pred in po naporu. Spremljanje dinamike rezultatov tega testa je del kliničnega sledenja pri bolnikih z idiopatskimi intersticijskimi pljučnicami, desaturacija pod 88% je pomemben prognostični dejavnik.

Petek, 2 oktober

**9:00-11:00 Podporno in simptomatsko zdravljenje
bolnikov z rakom pljuč na sistemskem zdravljenju**

Delovno predsedstvo

Čufer T, Triller N

Triller N

Simptomi bolnikov z rakom pljuč in njihovo obvladovanje

Čufer T

Neželeni učinki sistemskega zdravljenja in njihovo obvladovanje

Rozman A, Polak D,

Primeri bolnikov s simptomi zaradi bolezni

Debeljak D, Ovčariček T

in neželenimi učinki sistemskega zdravljenja.

Mohorčič K, Lunder U

Ocena in obravnava dispneje pri bolnikih s pljučnim rakom in KOPB

Vrzel M, Toni J

v zadnjih dneh življenja

Vrednotenje protibolečinske terapije pri bolnikih z rakom v bolnišnici Golnik

SIMPTOMI BOLNIKOV Z RAKOM PLJUČ IN NJIHOVO OBVLADOVANJE

Prim. Nadja Triller, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

V Sloveniji vsako leto odkrijemo okoli 1200 novih bolnikov z rakom pljuč, ena četrtnina zbolelih je žensk. Pri moških je rak pljuč druga najpogostejša maligna bolezen, pri ženskah je na petem mestu. Petletno preživetje bolnikov z omejeno boleznijo ob diagnozi je 41%, petletno preživetje vseh pa le 12%. Rezultati študije EUROCARE 4 kažejo, da je povprečno preživetje slovenskih bolnikov z rakom pljuč značilno manjše od evropskega povprečja. Več kot polovica zbolelih je starejših od 65 let (1).

Simptomi raka pljuč v starosti nad 65 let so pogosto prekriti s simptomi drugih bolezni, Najpogosteje se pojavljajo kašelj, dispneja, hujšanje, prsna bolečina, bolečine v kosteh, hemoptize in hripavost.

Simptomi nastanejo zaradi lokalne rasti tumorja, zaradi regionalnih ali oddaljenih zasevkov ali zaradi simptomov, ki so posledica paraneoplastičnih učinkov. V času diagnoze ima bolnik enega ali več znakov bolezni.

Večina bolnikov ima ob diagnozi že napredovalo bolezen, asimptomatske bolnike odkrivamo naključno. V Sloveniji je ob diagnozi 80% bolnikov, ki imajo lokalno razširjeno ali razsejano bolezen (1).

Simptomi vezani na lokalno rast tumorja

Kašelj se pojavlja pri do 75 % bolnikov, najpogosteje pri bolnikih s ploščatoceličnim in drobnoceličnim rakom pljuč. (2,3) . Kašelj pri kadilcu, ki postaja intenzivnejši in se pojavlja preko celega dneva nas opozarja, da je verjetnost raka pljuč velika.

Postobstruktivna pljučnica se pojavi najpogosteje pri drobnoceličnem in nedrobnoceličnem raku pljuč. Pri počasni rastočih tumorjih, kot sta karcinoid in hamartom lahko nastanejo bronhiektazije. Smiselno je pred začetkom onkološkega zdravljenja odstraniti endobronhialne tumorske granulacije ali vstaviti stent kjer je dihalna pot zožena zaradi ektramuralne kompresije. Specifično onkološko zdravljenje je uspešnejše, če najprej pozdravimo postobstruktivno pljučnico, preživetje teh bolnikov se značilno podaljša (4).

Hemoptize se pojavljajo pri okoli 50% bolnikov. Izkašljevanje krvi ni vedno simptom maligne bolezni, najpogostejši vzrok hemoptiz je akutni bronhitis (2, 3). Pri bolnikih s hemoptizami in normalnim rentgenogramom pljuč bomo bronhoskopsko ugotovili raka pri 5 % teh bolnikov.

Prsna bolečina se pojavlja pri do 20% bolnikov (3,6). Pogosteje se pojavlja pri mlajših bolnikih in praviloma na strani primarnega tumorja. Zbadajoča, perzistentna bolečina ali bolečina vezana na dihanje in kašelj nastaneta zaradi prizadetosti mediastinuma ali plevre. Plevralna bolečina nastane zaradi direktnega vraščanja tumorja v plevro ali zaradi plevritisa ob postobstruktivni pljučnici ali pljučni emboliji.

Dispneja se pojavlja pri do 20% bolnikov (2,3) . Nastane zaradi zapore dihalne poti, postobstruktivnega pnevmonitisa ali atelektaze, zaradi limfogene razširjenosti tumorja, tumorskih embolusov, pnevmotoraksa, plevralnega izliva, perikardnega izliva s tamponado. Delne zapore bronhijev lahko povzročijo monofono lokalizirano piskanje, stridor pa se pojavi pri delni zavori velikih dihalnih poti.

Paraliza prepone nastane zaradi okvare n.frenikusa. Bolnik je običajno asimptomatski, ali občuti težavno dihanje ob naporu. Le pri 4% je za okvaro n.frenikusa kriv maligni proces (7)

Hripavost se pojavlja tako pri malignomih larinksa kot pri malignomih pljuč. Največkrat nastane zaradi prizadetosti povratnega žilca.

Bolniki s **plevralnimi izlivi** potrebujejo dodatno diagnostiko, znano je namreč da niso vsi izlivi na strani tumorja maligni. Izliv lahko nastane pri postobstruktivski pljučnici, atelektazi in obstrukciji limfnih poti. Čeprav so bolniki s plevralnim izlivom tudi dispnoični, so mnogi asimptomatski (8) .

Maligni plevralni izlivi so praviloma eksudati, ki so serozni, serosangvinozni ali hemoragični. Za dokaz etiologije izliva opravimo 3 krat citološki pregled izliva in nato še plevroskopijo. Omenjene preiskave so indicirane takrat, ko menimo da je tumor še resektabilen.

Sindrom zgornje votle vene je pogost pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom. Običajno po kemoterapiji in obsevanju hitro izzveni.

Pancoastov sindrom nastane zaradi rasti tumorja v pljučnem vrhu. Najpogosteje odkrijemo ploščatocelični karcinom. Bolnik ima bolečine v rami, redkeje v nadlahti, skapuli ali v prstih roke na isti strani, pojavi se tudi Hornerjev sindrom.

Zunajpljučni zasevki.

Pljučni rak lahko zaseva v katerikoli del telesa, najpogosteje pa v jetra, nadledvične žleze, kosti in v možgane.

Jetra — Simptomatski jetrni zasevki so v začetem stadiju bolezn redki. Odkrijemo jih z ultrazvokom, CT ali PET-CT. Med bolniki, ki jih smatramo za operabilne odkrijemo jetrne zasevke na CT pri 3% bolnikov in s PET ali PET/CT pri 4% bolnikov (9, 10). Na avtopsiji najdejo pri 50% bolnikov z razširjeno obliko bolezn tudi jetrne zasevke (11, 12).

Kosti — Kostni zasevki raka pljuč so običajno simptomatski. Bolečine v prsnem košu, hrbtu, ekstremitetah ter zvišana alkalna fosfataza, običajno pomenijo kostne zasevke. Pri obsežni kostni prizadetosti je povišan tudi serumski kalcij. Bolj kot scintigrafija skeleta ali CT sta za dokaz zasevkov občutljivejša PET ali PET/CT. (13).

Okoli 20% bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč ima kostne zasevke že ob diagnozi (14). Pogostejše so osteolitične spremembe, najpogosteje so prizadeta hrbtenična vretenca.

Nadledvične žleze — so pogosto mesto zasevanja, vendar so ti zasevki običajno asimptomatski, ali pa so najdene benigne spremembe. Ko so pregledovali 330 bolnikov z operabilnim rakom pljuč, so pri 10% (32 bolnikov) odkrili za zasevek suspektne spremembe v nadledvičnih žlezah. Le pri 8 bolnikih so potrdili zasevek raka pljuč, ostale spremembe so bile benigne (adenomi, nodularne hiperplazije, hemoragične ciste) (15). Vse spremembe v nadledvičnicah bi morali citološko verificirati, saj so ugotovili, da je bilo 17% na CT nesumljivih sprememb malignih zasevkov (16). PET je uporabnejši za ločevanje med benignimi in malignimi spremembami (17), vendar je zlati standard še vedno citološka diagnoza.

Možgani —so pogosto mesto zasevanja, zlasti pri drobnoceličnem in žlezem raku pljuč. 20% do 30% bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom naj bi imeli ob diagnozi že možganske zasevke (18). Bolniki najpogosteje tožijo zaradi glavobolov, bruhanja, motenj vida, pojavljajo se hemipareze, okvare možganskih živcev, in epileptični napadi.

Kadar je primarni rak pljuč operabilen, operiramo tudi solitarni možganski zasevek.

Kadar bolnikom ne obsevamo glave profilaktično je verjetnost, da se bodo pojavili možgansko zasevki v prvih dveh letih po odkritju bolezn kar 50%.

Paraneoplastični sindrom

odraža bolezensko povezavo med tumorskimi in gostiteljevimi celicami (19)

Hiperkalcemija — se pojavi pri obsežnih kostnih zasevkih ali manj pogosto pri raku pljuč, katerega tumorske celice izločajo parathormonu podobno snov, calcitriol ali druge citokine.

Večina bolnikov s hiperkalcemijo ima metastatsko obliko bolezn in je srednje preživetje teh bolnikov nekaj mesecev (20). Znaki hiperkalcemije so anoreksija, bruhanje, zaprtje, poliurija, polidipsija, dehidracija. Razdražljivost, zmedenost, glavobol, letargija in koma lahko simulirajo možganske zasevke. Redko se pojavi ledvična odpoved in nefrokalcinoza.

Simptomatski bolniki, ki imajo kalcij povišan ≥ 3 mmol/L potrebujejo hidracijo in bifosfanate (21).

SIADH ali sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona. Povečano nastajanje antidiuretičnega hormona so opazovali pri 70% bolnikov pretežno z drobnoceličnim rakom pljuč. Klinični znaki se pojavijo, ko pade koncentracija Na < 125 mmol/L, osmolarnost seruma je nizka, v urinu pa visoka. Pojavi se anoreksija, slabost in bruhanje. Zmedenost, psihotično obnašanje, krči in koma se pojavijo pri padcu Na < 110 mmol/L. Natrij se vrne v normalno območje običajno tri tedne po začetni kemoterapiji.

Kronično hiponatremijo zdravimo z infuzijami fiziološke raztopine z demeklociclinom ali z antagonisti receptorja vazopresina. Akutno in hudo hiponatremijo previdno korigiramo s hipertonično infuzijo fiziološke raztopine (3%), 1 to 2 mmol/L/ uro in ne več kot 8 do 10 mmol/L v 24 urah (22) .

Hipertrofična osteoartropatija — je povezana s pojavom artritisa gležnjev, kolen, zapestij in komolcev. Pojavijo se peristalne zadebelitve dolgih kosti, metatarzalnih, metakarpalnih in falangealnih kosti. Pojav betičastih prstov je običajno asimptomatski in ga bolnik niti ne opazi. Te težave imajo najpogosteje bolniki z velikoceličnim ali žleznim rakom. Mehanizem nastanka je nevrogen, hormonski (zvišan nivo estrogena in ravnega hormona) ali vaskularen (arteriovenski šanti). Simptomi hipertrofične osteoartropatije izzvenijo po resekciji tumorja, pri bolnikih z inoperabilno boleznijo pa uvedemo nesteroidne antirevmatike ali bifosfonate (23).

Dermatomiozitis and polimiozitis —

Se manifestirata z oslabelejšjo proksimalnih mišičnih skupin z značilno prizadetostjo kože obraza in rok. Obraz je rdeč in zabuhel. Biopsija prizadetih mišic pokaže nekroze z minimalno vnetno infiltracijo. Zvišan je nivo serumske aldolaze, pospešena je sedimentacija. Simptomi se lahko pojavijo mesece pred odkritjem raka pljuč. Enake težave se pojavljajo tudi pri malignomih ovarijev, cerviksa, pankreasa, mehurja in želodca.

Hematološke spremembe — se pojavijo v poznih stadijih bolezni.

Anemija — je pri raku pljuč pogosta in se lahko manifestira z utrujenostjo in dispnejo. Lahko je normokromna, normocitna ali hipokromna, mikrocitna. Nastane zaradi pomanjkanja železa, vpliva citostatske kemoterapije in zaradi tumorske infiltracije kostnega mozga . V eni izmed študij so ugotovili, da ima okoli 40% bolnikov, ki niso prejeli specifičnega onkološkega zdravljenja hemoglobin \leq 12 g/dL, in 80 % tistih bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo (24)

Levkocitoza — opisujejo jo pri 15% bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč in je najverjetneje povezana s povečanim nastajanjem granulocitne-kolonije stimulirajočim dejavnikom (25). Levkocitoza napoveduje slabo prognozo in je pogosto povezana s hiperkalcemijo .

Trombocitoza — je prav tako pogosta pri napredovali bolezni in je neodvisni napovedni dejavnik slabšega preživetja (26). Nastane zaradi infiltracije kostnega mozga s tumorskimi celicami, zaradi tumorske produkcije ravnega dejavnika ali zaradi akutnih krvavitev.

Eozinofilija — se pojavlja redkeje predvsem pri velikoceličnem karcinomu

Motnje v strjevanju krvi —

- Trousseau-jev sindrom (migrirajoči površinski tromboflebitis)
- Globoka venska tromboza in pljučna embolija
- DIK
- trombotična mikroangiopatija
- netrombotična mikroangiopatija

Cushingov sindrom —

Najpogosteje se pojavi pri drobnoceličnem pljučnem raku in nastane zaradi čezmernega ektopičnega izločanja adrenokortikotropnega hormona. Bolnik čuti mišično oslabelelost, hujša, pojavi se arterijska hipertenzija, hirzutizem in osteoporoza. Opazujemo tudi motnje v presnovi ogljikovih hidratov in hipokalemično alkalozo. Po kemoterapiji običajno opazimo regres sprememb.

Nevrološki sindrom — Rak pljuč, predvsem drobnocelični, je najpogosteje povezan z nevrološkimi težavami. Večinoma nevroloških paraneoplastičnih manifestacij je povezanih z avtoimunimi reakcijami. Najdba paraneoplastičnih protiteles pri bolniku z nevrološkimi težavami mora voditi v iskanje malignoma. Zanimivo je, da ima kar 70% bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč in nevrološkimi težavami omejeno obliko bolezni (27).

Simptomi se lahko pojavijo več mesecev pred odkritjem bolezni.

Diagnozo paraneoplastične prizadetosti živčevja postavimo šele, ko izključimo zasevke v živčni sistem, elektrolitske motnje, cerebralne in spinalne žilne bolezni, zastrupitve in vnetja.

Lambert-Eaton miastenični sindrom se najpogosteje pojavlja pri ženskah z drobnoceličnim pljučnim rakom. Bolniki so utrujeni, čutijo oslabelelost proksimalnih mišic, težko vstanejo in hodijo po stopnicah.

Imajo občutek suhih ust, disartrijo, disfagijo, diplopijo, ptozo in mišične bolečine. Po uspešni kemoterapiji težave izzvenijo

Zaključek.

Klinični znaki raka pljuč so pogosto neznačilni. Prekrivajo se z znaki drugih kroničnih bolezni, zato moramo biti zlasti pri bivših ali aktualnih kadilcih še posebej pozorni. Pri asimptomatskih bolnikih odkrijemo pljučni rak zgolj po naključju.

Paraneoplastični znaki se pojavijo tedne ali mesece pred odkritjem bolezni. Dobro poznavanje teh znakov lahko pripomore k odkritju tumorja v stadiju, ko je le-ta še operabilen.

Delež zgodnejših oblik raka pljuč povečamo s skrbno anamnezo, dobro opravljenim telesnim pregledom ter s pravočasno napotitvijo bolnika v ustrežno ustanovo.

Literatura:

1. Incidenca raka v Sloveniji 2005, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo 2008.
2. Hyde, L, Hyde, CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65:299.
3. Chute, CG, Greenberg, ER, Baron, J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56:2107.
4. Macha HN, Becker KO, Kemmer HP. Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection. A matched pair study. *Chest* 1994;105(6):1668-72.
5. Colice, GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs. CT. *Chest* 1997; 111:877.
6. Kuo, CW, Chen, YM, Chao, JY, et al. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest* 2000; 117:354.
7. Piehler, JM, Pairolero, PC, Gracey, DR, Bernatz, PE. Unexplained diaphragmatic paralysis: a harbinger of malignant disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:861.
8. Chernow, B, Sahn, SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63:695.
9. van Tinteren, H, Hoekstra, OS, Smit, EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1388.
10. De Wever, W, Vankan, Y, Stroobants, S, Verschakelen, J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 2007; 29:995.
11. Stenbygaard, LE, Sorensen, JB, Olsen, JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung—a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. *Acta Oncol* 1997; 36:301.
12. Jereczek, B, Jassem, J, Karnicka-Mlodkowska, H, et al. Autopsy findings in small cell lung cancer. *Neoplasma* 1996; 43:133.
13. Cheran, SK, Herndon JE, 2nd, Patz, EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44:317.
14. Toloza, EM, Harpole, L, McCrory, DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:137S.
15. Oliver, TW Jr, Bernardino, ME, Miller, JI, et al. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1984; 153:217.
16. Pagani JJ. Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140:949.
17. Erasmus, JJ, Patz, EF Jr, McAdams, HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1357.
18. Doyle, TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. *Cancer* 1982; 50:752.
19. Triller N, Debeljak A. Paraneoplastični sindrom pri pljučnem raku. In: Lindtner J, Štabuc B, Žgajnar J, et al, editors. Pljučni rak. Rak ščitnice. Zbornik 14. onkološki vikend; 1998 nov 6-7; Laško. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Kancerološko združenje, 1998; 23-7.
20. Hiraki, A, Ueoka, H, Takata, I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43:301.
21. Thomas, L, Kwok, Y, Edelman, MJ. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5:51.
22. Ellison, DH, Berl, T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356:2064.
23. Amital, H, Applbaum, YH, Vasiliev, L, Rubinow, A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol* 2004; 23:330.
24. Kosmidis, P, Krzakowski, M. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer* 2005; 50:401.
25. Kasuga, I, Makino, S, Kiyokawa, H, et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2399.
26. Aoe, K, Hiraki, A, Ueoka, H, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration* 2004; 71:170.
27. Sillevs Smitt, SP, Grefkens, J, de Leeuw, B, van den Bent, M, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *J Neurol* 2002; 249:745.

LAJŠANJE NAJPOGOSTEJŠIH SIMPTOMOV PRI PLJUČNEM RAKU: DISPNEJA IN KAŠELJ

Nadja Triller, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Dispneja

Občutek težkega dihanja imenujemo dispneja in označuje neprijeten občutek napora pri dihanju. Dispneja je lahko kronična ali občasna, nastane akutno ali počasi (tedni, meseci), pojavi se ob naporu ali med mirovanjem. Občasno jo spremlja kašelj, ki je suh, dražeč ali produktiven, gnojen ali krvav. Natančna anamneza, skrben telesni pregled in preudarno indicirane diagnostične preiskave so nujne pri ugotavljanju vzroka težav.

Jakosti dispneje ne moremo izmeriti in jo ocenimo glede na bolnikov opis. Blago dispnejo opisujejo bolniki kot pomanjkanje zraka oz. težko sapo ob naporu, težko dispnejo pa kot pritisk ali stiskanje v prsnem košu že ob mirovanju. Bolniku se zdi, da ne more zajeti dovolj zraka, ob zelo hudi dispneji ga močno duši, preveva ga paničen strah pred zadušitvijo in bližajočo se smrtjo. Občutek težkega dihanja je pogost pri bolnikih s terminalno obliko raka, posebno raka pljuč, prisoten pa je tudi pri drugih boleznih in je pogosto posledica več vzrokov (Tabela 1). Pri pljučnem raku ima ob odkritju bolezni večje ali manjše težave z dihanjem okoli 15% bolnikov, v terminalnem stadiju pa je dispneja različne stopnje prisotna pri 65% bolnikov. Težko dihanje je posledica delne ali popolne zapore dihalne poti (Slika 1) in se stopnjuje ob bolečini in anksioznosti.

Tabela 1. Najpogostejši vzroki za dispnejo

Respiratorni vzroki

- Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)
- Astma
- Vnetne bolezni dihal
- Intersticijska pljučna bolezen
- Pljučna embolija
- Bronhiektazije
- Tumor v svetlini dihalne poti
- Infiltrativni in metastatični tumorji
- Plevralni tumor
- Stanje po pljučnih operacijah: lobektomija, pnevmonektomija
- Plevralni izliv
- Pnevmotoraks
- Pljučna fibroza po kemoterapiji
- Pljučna fibroza po radioterapiji
- Tujek v dihalni poti

Kardialni vzroki

- Popuščenje levega prekata
- Bolezni mitralne zaklopke
- Perikardni izliv

Drugi vzroki

- Anksioznost
- Bolečina
- Anemija
- Obsežen ascites
- Hepatomegalija
- Metabolna acidoza
- Hipotalamične motnje

Simptomatsko zdravljenje dispneje

Dispnejo zdravimo vzročno z zdravili - medikamentozno, z invazivnimi terapevtskimi posegi in z drugimi metodami.

Medikamentozno zdravljenje. Najpogosteje uporabljamo bronhodilatatorje, kortikosteroide, kisik, antibiotike, opijate, diuretike in druga zdravila.

Bronhodilatatorji. Inhalatorne kortikosteroide, β_2 -agoniste in antiholinergike običajno predpišemo bolnikom s pljučnim rakom, ki imajo tudi KOPB ali astmo.

Kortikosteroidi. Sistemske kortikosteroide zmanjšajo težave zaradi karcinomskega limfangitisa. S sistemskimi kortikosteroidi zavremo tudi toksične učinke kemo/radioterapije. Običajno predpišemo Dexamethason 8 mg/dan 7 dni, če pomaga, nadaljujemo s 4 mg dnevno.

Kisik. Zdravljenje s kisikom je najpogosteje predpisovano zdravljenje. Indicirano je pri bolnikih, ki imajo spremljajoče bolezni kot so KOPB, astma, pljučnica, srčno popuščanje... Zasičenost hemoglobina s kisikom spremljamo s perkutano oksimetrij, izogibamo se pogostih odvzemov arterijske krvi.

Analgetiki. Dispneja se poslabša pri bolnikih z bolečinami, zato jo lahko omilimo s primernim protibolečinskim zdravljenjem. Zdravljenje začnemo z nesteroidnimi analgetiki in po potrebi zdravljenje stopnjujemo do opijatov. Protibolečinsko zdravljenje vključuje tudi kemoterapijo in obsevanje kostnih metastaz itd...

Opijati. Z opijati lajšamo težave z dihanjem pri bolnikih z napredovalo obliko pljučnega raka, napredovalo obliko kronične obstruktivne pljučne bolezni in pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Bolnikom hkrati lajšamo bolečine. Uporabljamo široko paleto različnih opijatov (morfin, oksikodon, hidromorfon in druge), ki jih dajemo v obliki tablet, obližev, injekcij ali kot pršilo. Ni jasno ali so vse oblike opijatov enako uspešne za lajšanje dispneje. Kontinuirana i.v. infuzija morfina dispnejo običajno zmanjša, pomemben pojav pa je sedacija. Bolnike, svojce in negovalce moramo opozoriti na možnosti hipoventilacije, hiperkapnije in posledične smrti. Podobne stranske učinke so opisovali tudi ob uporabi morfina v inahalacijah.

Anksiolitiki. posebno benzodiazepini zmanjšujejo dispnejo zaradi anksiolitičnega in sedativnega učinka, nekateri menijo, da tudi zaradi vpliva na relaksacijo mišic.

Invazivne terapevtske metode:

Obilen pleuralni izliv razbremenilno punktiramo ali opravimo poskus pleurodeze s smukcem (najuspešnejša metoda). Včasih je smiselno opraviti plevroperitonealni šant.

Perikardni izliv izpraznimo s punkcijo ali s fenestracijo perikarda.

Tumorske granulacije, ki zapirajo centralno dihalno pot, odstranimo z laserjem, elektrokavterjem ali mehanično s togim bronhoskopom. Krioterapija ali radioterapija nista primerni za razreševanje ogrožujočih stenoz dihalnih poti, ker se učinek pokaže šele po nekaj dnevih.

Zoženo dihalno pot zaradi pritiska tumorja iz okolice premostimo z vstavitvijo stenta (Slika 2). Zdravljenje nadaljujemo s kemo ali radioterapijo.

Slika 1. Tumor popolnoma zapira levi glavni bronhij (a) s posledično atelektazo levega pljučnega krila s pleuralnim izlivom (b).

Zožena dihalna pot zaradi pritiska tumorja iz okolice (c)



Slika 2. S stentom premostimo zožitev v centralni dihalni poti



Druge metode. Razen opisanih medikamentoznih in invazivnih ukrepov lajšanja dispneje uporabljamo tudi druge metode: dihalne vaje, pravilen položaj bolnika v postelji, različne tehnike sproščanja, omejevanje oz. prilagajanje telesne aktivnosti, psihoterapijo, itd. Bolnike, svojce in negovalni kader naučimo kako, kdaj in pri katerih bolnikih bomo uporabili katero od omenjenih metod.

Kašelj

Kašelj je refleksen ali hoten fiziološki dogodek, ki ga izzove draženje receptorjev v velikih dihalnih poteh in je pogost simptom primarnega ali sekundarnega raka pljuč, astme, KOPB, respiratornih infektov, levostranskega srčnega popuščanja, ter drugih manj pogostih vzrokov (Tabela 2). Kašelj je lahko suh, dražeč ali produktiven, gnojen, občasno krvav in povzroči številne dodatne težave kot so dispneja, bruhanje, bolečine, zlome reber, sinkope ali motnje spanja.

Tabela 2. Najpogostejši vzroki kašlja
Respiratorni vzroki

- KOPB
- Astma
- Vnetje dihal
- Aspiracija
- Primarni in sekundarni tumorji
 - Pljuč
 - Plevre
 - Perikarda
 - Prepone
- Fibroza po kemoterapiji
- Fibroza po radioterapiji
- Traheozofagealna fistula

Drugi vzroki

- Kajenje
- Popuščanje levega prekata
- ACE inhibitorji
- Dehidracija
- Gastroezofagealni refluks
- Psihogeni

Zdravljenje kašlja

Glede na bolnikovo splošno telesno stanje in prognozo zdravimo kašelj vzročno ali simptomatsko.

Supresorji kašlja-antitusiki

Supresorje kašlja predpišemo bolnikom s suhim, dražečim kašljem. Produktiven kašelj blažimo le, če moti bolnika v spanju ali pri umirajočem bolniku. Najučinkovitejši antitusiki so opijati. Če bolnik že prejema opijat kot protibolečinsko terapijo, dozo zvišamo in ne dodajamo drugega opijata (kodeina). Pomembno je, da predišemo zdravilo v rednih časovnih intervalih. Za lajšanje nočnega kašlja je primeren metadon, ker ima dolg razpolovni čas.

Bronhodilatatorji (salbutamol, ipratropium bromid, teofilin...) kašelj omilijo ali ga prekinejo pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo ali astmo.

Lokalne anestetike nekateri priporočajo, kadar je vzrok kašlja draženje žrela, čeprav še nobena študija ni potrdila uspešnosti takega zdravljenja. Lokalni anestetik inhibira refleks požiranja, zato bolnikom odsvetujemo uživanje hrane in pijače še eno uro po inhalaciji. Uporaba lokalnega anestika lahko povzroči tudi bronhospazem.

Kortikosteroidi zmanjšajo peritumorski edem, zato jih predpišemo bolnikom, ki kašljajo zaradi tumorske kompresije.

Antibiotike predpišemo bolnikom z akutnim vnetjem, tako zmanjšamo produktiven kašelj in bolečino.

Fizioterapija in pomoč pri toaleti dihalnih poti. S primerno hidracijo in inhalacijo fiziološke raztopine olajšamo izkašljevanje gostega vlečljivega izmečka. Poskrbimo za primerno fizioterapijo, položajno drenažo in pomoč pri izkašljevanju. Aspiracije izvajamo izjemoma pri bolnikih, ki sami ne morejo izkašljevati, obilna sekrecija pa jih hudo draži in duši.

Zaključek

Terminalnemu bolniku, ki težko diha in kašlja pomagamo z vsemi razpoložljivimi sredstvi do take mere, da mu zmanjšamo težave in izboljšamo kakovost njegovega življenja. Izogibajmo se invazivnim diagnostičnim in terapevtskim postopkom, ki bolniku povzročajo dodatne težave. Kadarkoli je mogoče se o vseh postopkih, ki jih nameravamo izvajati, pogovorimo z bolnikom ter vedno upoštevamo njegove želje. Bolnik naj bo aktivni sodelavec v paliativni oskrbi in naj sam odloča o svojem zdravljenju in lajšanju simptomov.

Literatura

1. MuersMF, Round CE. Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. Thorax 1993; 48:339-43.
2. Reuben DB, Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. Chest 1986; 89:234-6.
3. Dudgeon DJ, Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. J Pain Symptom Manage 1998; 16:212-19.
4. Boyd KJ, Kelly M. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnoea in patients with advanced cancer. Palliative Med 1997; 11:277-81.
5. Cohen MII, Anderson AJ, Krasnow SII. Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. South Med J 1991; 84:229-34.
6. Lang E, Jedeikin R. Acute respiratory depression as a complication of nebulized morphine. Can J Anaesth 1998; 45:60-2.
7. Davis CL. Breathlessness, cough, and other respiratory problems. In: Fallon M, O'Neill B. ABC of Palliative care. London: BMJ Books, 2000: 8-11.
8. Bredin M, Corner J, Krishnasamy M. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. Pallit Med 1996; 10:299-305.
9. Fallon M, O'Neill B. ABC of Palliative care. London: BMJ Books 1998: 68.
10. Hagen NA. Management of cough in cancer Patients: J Pain Sympt Manage 1991; 6: 257-62.

Paliativni posegi pri dušenju

1. Osnovni ukrepi

1. bolnika poskušamo pomiriti
2. pogovorimo se z bolnikom in svojci
3. zagotovimo primeren položaj bolnika v postelji
4. odpremo okno – svež zrak
5. vaje sproščanja
6. inhalacija fiziološke raztopine

2. Bronhodilatatorji

1. Salbutamol
2. Ipratropium bromid

3. Opijati

1. Morfini p.o.
2. Morfin s.c. ali v kontinuirani infuziji

4. Kisik

Samo pri hipoksemiji

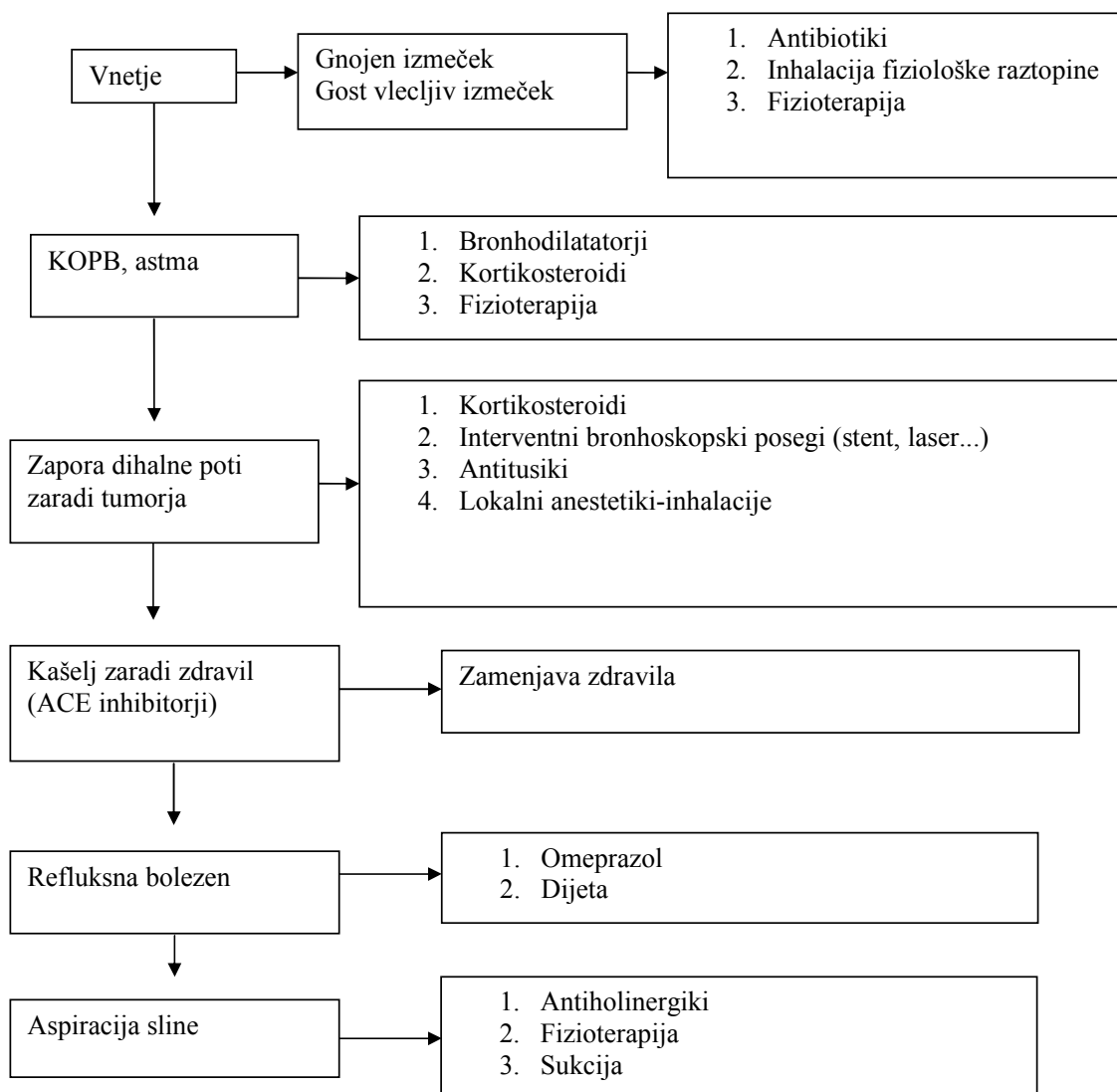
5. Benzodiazepini

Anksioznost

6. Hropeče dihanje

1. Položajna drenaža
2. Aspiriranje zaostalega sekreta

Paliativni ukrepi pri kašlju



NEŽELENI UČINKI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA IN NJIHOVO OBVLADOVANJE

Prof. Tanja Čufer, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvod

Sistemsko zdravljenje raka pomeni zdravljenje raka z zdravili: citostatiki (kemoterapijo), hormonskimi in biološkimi oziroma tarčnimi zdravili. To zdravljenje je v zadnjih desetletjih izboljšalo možnosti ozdravitve številnim bolnikom z rakom. Vendar pa za res učinkovito zdravljenje rak in boljša preživetja bolnikov ob dobri kakovosti življenja nikakor ni dovolj, da je zdravilo učinkovito. Zdravilo mora biti tudi varno. Prav vse oblike sistemskega zdravljenja raka lahko spremljajo neželeni učinki (NU), ki pa jih, če jih predvidimo, lahko preprečimo oziroma uspešno zdravimo s podpornimi zdravili. Na pojav neželenih učinkov pri bolniku poleg vrste in odmerka zdravila za zdravljenje raka vplivajo tudi bolnikove lastnosti, kot so stanje zmogljivosti (performans status), starost, razširjenost rakave bolezni, infiltracija kostnega mozga z rakom, spremljajoče bolezni, delovanje organov, prek katerih se zdravilo presnavlja in izloča, ter nenazadnje medsebojno delovanje uporabljenega zdravila z drugimi zdravili.

Neželene učinke sistemskih zdravil za zdravljenje raka razdelimo v tri skupine: 1. akutne, ki nastopijo v nekaj minutah ali urah; 2. subakutne, ki jih opažamo po nekaj dneh in 3. kasne, ki se lahko pojavijo po nekaj tednih, mesecih ali letih (tabela 1). Za vrednotenje stopnje in resnosti posameznega neželenega učinka pa uporabljamo CTC kriterije CTC (Common toxicity criteria), na podlagi katerih ločimo več stopenj, od blagega do življenja ogrožajočega NU (stopnje 0–4). Neželene učinke zdravljenja lahko v veliki meri omilimo ali povsem preprečimo s pravočasnim in pravilnim podpornim zdravljenjem, kar bistveno izboljša bolnikovo kvaliteto življenja in tudi učinkovitost specifičnega zdravljenja. Podporno zdravljenje je v zadnjem desetletju doživelo velik razmak in napredek, v vsakodnevno klinično uporabo so prišli novi, učinkoviti antiemetiki iz skupine setronov, dobili smo učinkovite rastne dejavnike za neutrofilne leukocite. Zdravljenje pogostega življenja ogrožajočega zapleta sistemskega zdravljenja, febrilne neutropenije, je mnogo učinkovitejše in prijaznejše, ne redko se lahko izvaja na domu.

Najpogostejši neželeni učinki citostatikov

Neželeni učinki na gastrointestinalni trakt

Neželeni učinki citostatskega zdravljenja, ki se odražajo na gastrointestinalnem traktu (GIT) so slabost in bruhanje, izguba apetita, sprememba okusa, stomatitis, ezofagitis, diareja in zaprtje. Slabost in bruhanje sta posledica delovanja citostatikov na sluznico v predelu GIT in centralnega delovanja na kemoreceptorsko cono in centra za bruhanje v podaljšanem hrbtnem delu. Vsi citostatiki ne povzročajo slabosti in bruhanja v enaki meri, bolj nagnjeni k slabosti in bruhanju pa so mlajši bolniki in ženske. Tem dejstvu prilagodimo podporno zdravljenje. S preventivnim zdravljenjem pričnemo že pred aplikacijo citostatikov in nadaljujemo še 2-3 dni, odvisno od vrste in odmerka citostatika, ki ga bolnik prejema. Za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja uporabljamo pri manj emetogenih shemah še vedno metoklopramid, pri bolj emetogenih citostatskih shemah pa setrone (ondansetron, tropisetron, granisetron, dolasetron, palonosetron) same ali v kombinaciji z glukokortikoidi. Pri visoko emetogenih shemah, kot so sheme s cisplatinom, setronom in kortikoidom dodamo še NK1 antagonist, aprepitant. Kadar gre za anticipatorno slabost, ki je navadno psihično pogojena, poleg antiemetika zdravimo z anksiolitikom.

Zdravljenje s citostatiki pogosto spremljajo okvare sluznic. Najpogostejše je vnetje ustne sluznice - stomatitis. Okvara ustne sluznice se pojavi nekaj dni po zdravljenju s citostatiki. Sprva se kaže z rdečino ustne sluznice, kasneje pa se največkrat razvijejo razjede, ki se lahko inficirajo z bakterijami in glivami. V primeru pojava stomatitisa v času hude nevtropenije je ta lahko izvor sistemske okužbe, ki bolnika življenjsko ogroža. Bolnika že pred začetkom zdravljenja s citostatiki opozorimo na pomembne ukrepe za preprečevanje stomatitisa, kot so sanacija zobovja, skrbna ustna nega z mehko zobno ščetko, izpiranje ust z adstringenci kot je npr. žajbljev čaj in uporaba blagih antiseptikov. Ob razvitem stomatitisu pa je poleg teh ukrepov potrebna še intenzivna ustna nega z lokalnim antimikotikom in antibiotikom, zaradi bolečin pa tudi z analgetikom. Do vnetja sluznice požiralnika pride ponavadi ob dodatnem obsevanju predela požiralnika. Znaki ezofagitisa so bolečine pri požiranju hrane in v poteku požiralnika. Bolnika preventivno zdravimo z sukralfatom, ob težavah pa uvedemo lokalni antimikotik, antacide in analgetik.

Driska je pri bolniku z rakom lahko posledica zdravljenja s citostatiki (npr. visoke doze metotreksata, 5-fluorouracil, irinotekan, taksani) ali pa je vzrok okužba, neredko zlasti pri hospitaliziranih bolnikih. Način zdravljenja je odvisen od stopnje diareje in prizadetosti bolnika. V primeru blage diareje bolniku svetujemo dieto in pitje večje količine tekočin. V primeru hujše driske, ko grozi bolniku dehidracija pa je

potrebna hospitalizacija. Poleg ustreznih ukrepov za preprečitev dehidracije, bolnika v primeru okužbe zdravimo z antibiotiki glede na povzročitelja.

Zavora delovanja kostnega mozga - mielosupresija

Mielosupresija je posledica zmanjšane tvorbe krvnih celic v kostnem mozgu. Vzrok mielosupresije je lahko zdravljenje s citostatiki ali infiltracija kostnega mozga. Posledica okvare v dozorevanju krvnih celic so anemija, trombocitopenija in nevtropenija. Najpogosteje se razvije leukopenija in to 7-14. dan po zdravljenju, redkeje trombocitopenija in šele po dalj časa trajajočem citostatskem zdravljenju je pogostejša anemija. V času leukopenije bolnika ogrožajo okužbe. Tveganje za okužbo je zlasti veliko pri znižanju absolutnega števila nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/l$. Leukopenijo lahko preprečimo s sočasno uporabo rastnega dejavnika za granulocite G-CSF, preventivna uporaba se priporoča zlasti ob citostatskih shemah z velikim, več kot 20% tveganjem za febrilno nevtropenijo, pri bolnikih, ki so že imeli febrilno nevtropenijo ter pri starejših bolnikih s sočasnimi drugimi obolenji. Namen preventivne uporabe rastnih dejavnikov je skrajšati trajanje nevtropenije in s tem zmanjšati tveganje za okužbo in FN ter pri bolnikih, pri katerih je rak ozdravljiv, zagotoviti zdravljenje s polnimi odmerki citostatikov v rednih časovnih intervalih. S subkutanimi aplikacijami filgrastima navadno začnemo 2.–5. dan po končani kemoterapiji in nadaljujemo do porasta absolutnega števila nevtrofilcev na vrednost $10 \times 10^9/l$. Novejše zdravilo pegfilgrastim zaradi načina delovanja zahteva le enkratno aplikacijo zdravila. Preventivna uporaba antibiotikov se ne priporoča zaradi razvoja rezistence na antibiotike.

Zmanjšanje števila trombocitov zaradi zdravljenja s citostatiki, infiltracije kostnega mozga ali splenomegalije je lahko vzrok za krvavitve (v kožo, sluznice, notranje organe). V primeru krvavitve zaradi trombocitopenije ali hudih trombocitopenij bolnike zdravimo s transfuzijami trombocitov. Anemijo definiramo kot stanje, kjer je zmanjšana celotna masa eritrocitov v obtoku. Simptomi so odvisni od hitrosti nastanka anemije. Najpogostejši simptomi so s strani srca in ožilja (palpitacije, dispnoe, stenokardija, hipotenzija, klavdikacije) in centralnega živčnega sistema (glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspanost). Če so prisotni simptomi anemije zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Anemijo, ki nastane kot posledica zdravljenja s citostatiki lahko korigiramo z uporabo sintetičnih eritropoetinov (EPA). Po začetnem navdušenju nad sintetičnimi eritropoetini (EPA), ki so se pokazali učinkoviti v smislu izboljšanja kvalitete življenja rakavih bolnikov z anemijo pa je bilo v zadnjih letih objavljenih kar nekaj velikih raziskav, ki so pokazale več neželenih učinkov, predvsem tromboemboličnih zapletov in trend k slabšemu preživetju pri bolnikih na EPA. To je privedlo do močno okrnjenih priporočil za njihovo uporabo. Danes se uporaba EPA za korekcijo anemije priporoča samo pri bolnikih na specifičnem zdravljenju raka, katerega namen ni ozdravitev. Zdravilo se uvede le ob simptomatski anemiji, odmerek se skrbno titrira do tarčnega Hb 120 g/L, pri višjih vrednostih Hb se EPA ne uporablja. Uporabo EPA je treba skrbno premisliti pri bolnikih z tveganjem tromboemboličnih zapletov

Febrilna nevtropenija

Če pri bolniku z nevtropenijo pod $0,5 \times 10^9/l$ enkrat izmerimo temperaturo nad $38,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ali temperatura $38 \text{ }^{\circ}\text{C}$ traja več kot eno uro ali jo izmerimo dva- ali večkrat v 12 urah, govorimo o **febrilni nevtropeniji** (FN). To je urgentno stanje zaradi možnih zapletov okužbe, kot sta septični šok ali sindrom dihalne stiske (ARDS), katerih smrtnost je kljub zdravljenju še vedno prek 50-odstotna. Po natančni anamnezi, kliničnem pregledu bolnika in odvzemu kužnin nevtropenične bolnike zdravimo izkustveno, s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjenimi proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe. O načinu zdravljenja febrilne nevtropenije se odločimo, potem ko pretehtamo tveganje za nastanek zapletov ob FN. Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od 7 dni in so brez vnetja ustne in drugih sluznic, driske, spremljajočih bolezni in so hemodinamsko stabilni, lahko zdravimo ambulantno, s peroralno dvotirno antibiotično terapijo, vendar jih skrbno nadzorujemo. Trenutno priporočena kombinacija peroralnih antibiotikov za zdravljenje febrilne nevtropenije je ciprofloksacin in amoksilin/klavulanska kislina. Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije daljše od 7 dni in so hemodinamsko nestabilni ali pa imajo vnetje sluznic ali drisko, zdravimo v bolnišnici s parenteralnimi antibiotiki, najpogosteje s kombinacijo cefalosporina tretje generacije in aminoglikozidnega antibiotika, le izjemoma pri začetnem zdravljenju uporabimo vankomicin (npr. resna okužba, povezana z venskim katetrom). Pomembno je seveda, da bolnika med zdravljenjem tako doma kot v bolnišnici skrbno nadzorujemo in glede na potek bolezni in izsledke kužnin zamenjamo antibiotike, če je potrebno, pa uvedemo antimikotik. Z antibiotičnim zdravljenjem navadno nadaljujemo še 5–7 dni, potem ko absolutno število nevtrofilnih granulocitov zraste nad $0,5 \times 10^9/l$ in je bolnik brez zvišane temperature in znakov okužbe. Rastne dejavnike za nevtrofilne granulocite (npr. filgrastim) pri zdravljenju FN uporabljamo, kadar pričakujemo daljšo nevtropenijo in pri bolnikih z neobvladano okužbo.

Neželeni učinki na sečila

Citostatiki z izraženim toksičnim delovanjem na ledvice so: cisplatin, metotreksat, ifosfamid in ciklofosfamid. Ti citostatiki lahko neposredno okvarijo glomerulno in tubulno funkcijo ledvic ali pa do le te pride posredno zaradi hitrega razpada tumorja.

Do poslabšanja ledvične funkcije lahko pride zelo hitro pri dehidriranem bolniku (npr. zaradi bruhanja, diareje), pri bolnikih z prej znanimi ledvičnimi boleznimi, pri starejših bolnikih in ob sočasni uporabi nefrotoksičnih antibiotikov.

Ledvično okvaro lahko preprečimo, če ob zdravljenju s citostatiki skrbimo za primerno hidracijo bolnika in diurezo. Zlasti ob zdravljenju s cisplatinom moramo biti pozorni na ustrezno diurezo, ki jo spodbujamo z hidracijo, manitolom in po potrebi tudi s furosemidom.

Metaboliti citostatikov ciklofosfamida in ifosfamida povzročijo draženje sluznice mehurja, lahko se razvije hemoragični cistitis. Preprečujemo ga z obilno hidracijo, pogostim uriniranjem in s sočasnim zdravljenjem z zdravilom mesno, ki ščiti sluznico mehurja tako, da spremeni škodljiv metabolit citostatikov v neškodljivega.

Neželeni učinki na kožo

Kožne spremembe, ki so posledica citostatskega zdravljenja so: ispuščaj, hiperpigmentacija, fotosenzitivnost, spremembe nohtov, alopecija, sindrom roka-noga in preobčutljivost predhodno obsevanih predelov kože. Hiperpigmentacija kože in nohtov je pogost neželen učinek zdravljenja s citostatiki, številni citostatiki lahko povzročajo fotosenzitivno reakcijo, zato bolnikom v času zdravljenja z njimi odsvetujemo izpostavljanje soncu.

Alopecija je nedvomno neželen učinek, ki mnoge bolnike najbolj psihično prizadene. Pojavi se 2-4 tedne po uporabi za lasne folikle toksičnega citostatika. Alopecija je začasna, odvisna je od vrste citostatika, odmerka in načina aplikacije. Ob zdravljenju z nekaterimi citostatiki izpadejo vse dlake, ne le lasje.

Preobčutljivostne reakcije

Praktično vsak citostatik lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo, ki se kaže največkrat tudi z težkim dihanjem, občutkom strahu in tiščanja v prsih ter hipersenzitivnim ali urtikarijelnim ispuščajem. Hipersenzitivna reakcija je še posebej pogosta pri zdravljenju s taksani, bleomicinom, etopozidom. V času aplikacije zdravila je potreben skrben nadzor in takojšnje prenehanje z aplikacijo in zdravljenje preobčutljivostne reakcije z antihistaminikom in glukokortikoidi, da preprečimo anfilaktični šok. Zaradi pogostosti preobčutljivostnih reakcij se pred uporabo taksanov standardno uporablja premedikacija s kortikosteroidi, katerim se v primeru paklitaksela dodata še antihistaminik in inhibitor protonske črpalke.

Neželeni učinki na živčevje

Neželeni učinki citostatikov se najpogosteje kažejo kot z učinki na periferno živčevje (polinevropatija). Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov so poleg cisplatina in taksanov najpogostejši povzročitelji polinevropatije. Znaki periferne nevropatije so parastezije rok in nog, lahko tudi mišične bolečine, težave pri hoji, senzorične motnje. Polinevropatija je reverzibilna v nekaj mesecih, če, takoj ko ugotovimo izgubo refleksov, zdravljenje z citostatiki prekinemo.

Sindrom kronične utrujenosti

Poleg vseh prej omenjenih neželenih učinkov na različne organske sisteme je v času zdravljenja pogost tudi takoimenovan sindrom kronične utrujenosti "fatigue". Znaki so: utrujenost, motnje spanja, pomanjkanje energije, depresija, zmanjšana potrpežljivost, slabo počutje, pomanjkanje apetita. Mehanizem nastanka ni znan, znano pa je, da ni le posledica specifičnega zdravljenja ali napredovanja bolezni, ampak so temu nemalokrat pridruženi še psihični in socialni vzroki. Tak bolnik poleg zdravljenja depresije, anemije in drugih simptomov potrebuje tudi pogovor, bližino in pomoč svojcev, poučitev, da potrebuje lažja vsakodnevna opravila in fizično aktivnost kot so npr. sprehodi v naravi, ob tem pa tudi čez dan pogostejši počitek.

Neželeni učinki bioloških zdravil

Z vedno večjim poznavanjem molekularnih mehanizmov raka pa je za zdravljenje raka tudi vedno več necitotoksičnih zdravil, ki delujejo tarčno na rakavo celico. Primeri takih zdravil, ki jih že redno

uporablamo za zdravljenje nekaterih rakov sta monoklonski protitelesi rituksimab za zdravljenje limfomov, trastuzumab za zdravljenje raka dojke, cetuksimab za zdravljenje raka debelega črevesa ter male molekule, kot sta erlotinib in gefitinib za zdravljenje raka pljuč ter sunitinib in sorafenib za zdravljenje raka ledvic. V zdravljenju številnih rakov se danes uporablja tudi antiangiogeno zdravilo bevacizumab. Zdravljenje z monoklonskimi protitelesi zlasti ob prvi aplikaciji zdravila lahko povzroči hudo preobčutljivostno reakcijo z mrzlico, zvišano temperaturo, bronhospazmom in hipotenzijo, kar zahteva takojšnje ukrepanje, vsekakor pa to ni kontraindikacija za nadalnje zdravljenje, potreben je le večji nadzor in preventivna uporaba antihistaminika in glukokortikoidov. Monoklonska protitelesa imajo lahko tudi kasne neželene učinke, ob sočasni uporabi trastuzumaba s citostatiki zlasti antraciklinskega tipa pogosto povzročajo okvare srca. Cetuksimab povzroča pogosto hujše kožne spremembe katere je mogoče omiliti z uporabo masti, ki vsebuje 5% ureo, dodatno naj bi blažilno deloval tudi K vitamin v takem mazilu. Najpogostejši neželeni učinki inhibitorja tirozin kinaznih inhibitorjev so edemi, retenca vode, kožne spremembe, slabost, driska, mišični krči, in blaga mielosupresija. Le redko je potrebno zaradi njih zdravljenje prekiniti, minejo spontano po prvih dveh mesecih zdravljenja oziroma po znižanju odmerka zdravila in simptomatskem zdravljenju. Najpogostejši neželen učinek bevacizumaba sta proteinurija, večinoma asimptomatska ter zvišan krvni tlak, redek a resen neželen učinek zdravljenja z bevacizumabom pa je povečano tveganje za trombembolične zaplete. Ob zdravljenju z bevacizumabom so opazovali tudi več krvavitev, zlasti v GIT pri raku debelega črevesa in v pljuča pri raku pljuč, ki se je razrasel v mediastinum.

Zaključek

Vsako sistemsko zdravljenje je povezano z neželenimi učinki, ki pa so najbolj izraženi pri zdravljenju z citostatiki. Nova biološka zdravila, tarčna zdravila so v uporabi šele kratek čas in še nimamo popolnih podatkov o njihovi toksičnosti, zlasti kasni toksičnosti ob dolgotrajni uporabi teh zdravil. Poznavanje neželenih učinkov zdravljenja tako s strani zdravnikov, negovalnega osebja, farmacevtov in nenazadnje tudi bolnika samega, je nujno, saj le tako lahko nekatere neželene učinke preprečimo oziroma jih pravočasno in pravilno zdravimo. Pravilno podporno zdravljenje izboljša kvaliteto življenja bolnikov med in po zdravljenju in omogoči izpeljavo optimalnega specifičnega zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku, družbi pa omogoči najboljše možne obvladovanje rak v vsakem trenutku.

Viri

1. Adverse Effects of Treatments. V: DeVitta VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer-principles and practice of oncology. Philadelphia Lippincot; 2005 2515–615.
2. Pajk B. Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka. Onkologija 2007; 11: 131-139.
3. Napotki za premagovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka. Kaj morate vedeti? V: Pajk B, Borštnar S, Čufer T, Skela Savič B, Zakotnik B (uredniki); Onkološki Inštitut Ljubljana 2007.
4. Humar M, Cufer T. Priporočila za uporabo rastnih dejavnikov za eritrocite pri bolnikih z rakom na sistemskem zdravljenju. Onkologija 2009; 14 (v tisku).
5. Bris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. J Clin Oncol, 2006; 20: 2932–47.
6. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007; 109: 820–831.
7. Hughes W, Armstrong D, Bodey GP, Boy E et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. CID 2002, 3: 730–51.
8. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006; 42: 2433–53.
9. Riddle JR, Peebles B, Alden C, Gillaspay KG et al. Recognizing and managing side effects associated with novel targeted therapies. Oncology 2006; 20 (suppl 12).

Tabela 1: Neželeni učinki sistemskih zdravil.

Akutni	Subakutni	Kasni
<i>Takojšnji (v minutah)</i>	<i>Po nekaj dneh</i>	<i>Po nekaj tednih, mesecih, letih</i>
hipersenzitivne reakcije	mukozitis	alopecija
motnje ritma	zaprtje	hiperpigmentacija kože
hipo-/hipertenzija	akutna odpoved ledvic	izpuščaj
ekstravazacija	zavora kostnega mozga	okvare nohtov
<i>Zgodnji (v nekaj urah)</i>	periferna nevropatija	okvara organov
slabost/bruhanje	anoreksija	↓ reproduktivna sposobnost
gripozno stanje	kronična utrujenost (fatigue)	teratogenost
sindrom hitrega razpada tumorja		sekundarni malignomi
flebitis		
cistitis		
zmedenost		

DISPNEJA PRI BOLNIKI V PALIATIVNI OSKRBI

Katja Mohorčič, asist.Urška Lunder, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Definicija in patofiziologija dispneje

Dispneja je subjektivni občutek oteženega dihanja in je zelo pogost simptom pri bolnikih z napreduvalno kronično boleznijo. Dispneja vpliva na fiziološki in psihološki vidik kakovosti življenja bolnikov. Mehanizem nastanka dispneje ni v celoti pojasnjen, zato ostaja dispneja eden najbolj refraktarnih simptomov pri napreduvalnem raku. Mehanizem nastanka vključuje različne receptorje (respiratorni center v meduli, korteks možganov, dihalne mišice, periferne in centralne kemoreceptorje). Dispneja nastane kot neujemanje med eferentno respiratorno motorično aktivnostjo in aferentno povratno zvezo iz kemo in mehanoreceptorjev. Vzrokov za nastanek dispneje je lahko več: obstrukcija dihalnih poti (tujek, tumor, infekt,...), zmanjšanje pljučnega tkiva (kirurški poseg, tumor, plevralni izliv, pnevmotoraks, emfizem...), zmanjšano ventilatorno delo (šibkost mišic prsne stene, bolečine v prsih, tumor v prsni steni, elevirana diafragma), kardiovaskularne (sindrom zgornje vene kave, zastojno srčno popuščanje, lperikardialni izliv, konstr. perikarditis, šok, krvavitev...) in ostali (anemija, vročina, anksioznost, ascites, psihološki vzroki...). Vzrokov za dispenjo je pogosto več hkrati: v prospektivni študiji 100 bolnikov z napreduvalim rakom sta avtorja skušala bolje osvetliti vzroke za dispnejo pri raku. Ugotovila sta, da je bilo povprečno 5 potencialnih vzrokov za dispnejo na posameznega bolnika (1).

Ocena dispneje

Edino zanesljivo merilo za dispnejo je poročilo bolnika, saj noben test ne korelira dobro z občutkom težke sape. Frekvenca dihanja, saturacija kisika v krvi, PAAK in meritev pljučne funkcije ne merijo dispneje, ki je po definiciji subjektivno doživljanje bolnika. VAL in Borgova lestvica sta najpogosteje uporabljena orodja pri oceni subjektivnega zaznavanja dispneje pri paliativnih bolnikih. Mnogi bolniki pa v zadnjih urah in dneh življenja niso sposobni odgovorov v obliki specifičnih odgovorov s števili, takrat pa je primernejši klinični pristop k dispneji, ki vključuje ugotavljanje stopnje subjektivnega motečega simptoma po zmožnosti opravljenih korakov in poleg telesne ravni upošteva tudi psihološko doživljanje simptoma.

Prevalenca dispneje

Pri bolnikih z napreduvalima KOPB in/ali pljučnim rakom je dispneja pogost simptom. Prevalenca dispneje pri paliativnih bolnikih s KOPB je ocenjena na 95%, pri bolnikih z rakom več mesecev pred smrtjo pa 46-70, odvisno od stadija raka in vključitvenih kriterijev - tudi če tumor ne zajema pljuč (2). Lutz je s sodelavci ugotovil 73% prevalenco dispneje pri bolnikih z napreduvalim rakom pljuč lokalno, ob pljučnem raku z metastazami v pljučih ali pri ponovitvi raka na pljučih. V zadnjih treh mesecih življenja je bila frekvenca dispneje in težavnost lajšanja še višja (3).

Farmakološki pristopi paliativnega zdravljenja dispneje

Ob takojšnjem simptomatskem zdravljenju je potrebno zdraviti tudi vzroke za nastanek dispneje, vendar je v času zadnjih dni in ur življenja potrebno pretehtati, če je medicinsko usmerjeno ukrepanje v odpravljanje vzroka dispneje v korist bolnikovi kakovosti življenja. Za simptomatsko zdravljenje dispneje uporabljamo naslednja zdravila:

Kisik

Kisik ponavadi apliciramo, če ugotovimo hipoksemijo. Ni pa neposredne povezave med dispnejo in hipoksemijo, saj je bolnik je lahko dispnoičen in pri tem ni hipoksemičen. Pogosto bolniki poročajo o izboljšanju dispneje ob aplikaciji kisika, tudi če niso hipoksemični ali če ostanejo hipoksemični kljub zdravljenju s kisikom. Razloga bi lahko bila placebo efekt ali »pihanje hladnega zraka v obraz kot stimulacija n.trigeminusa«... Pri aplikaciji moramo biti pozorni pri bolnikih, ki retinirajo CO₂.

Inhalacije

NaCl v obliki inhalacij deluje kot mukolitik, ob bronhokonstrikciji je priporočljiva uporaba bronhodilatatorjev v obliki inhalacij (ipratropijev bromid – Berodual ali salbutamol – Ventolin).

Anksiolitiki

Veliko število študij potrjuje vznemirjenost neprosedno v korelaciji z jakostjo doživljanja dispneje pri bolnikih z napreduvalim rakom (4, 5, 6). Anksiolitiki dodatno v kombinaciji z opioidi olajšajo subjektivni občutek težkega dihanja, kadar je bolnik ob dispneji močno vznemirjen. Pri odmerjanju anksiolitikov je potrebno preveriti, če jih je bolnik do sedaj že jemal – če jih je, odmerek povečamo. Uporabljamo Lorazepam (0.5-1mg p.p./1 uro do olajšanja ob respiratornih paničnih napadih), Diazepam (5-10mg/1

uro p.p. do olajšanja), Midazolam (0,5mg sc/15 minut do olajšanja dispneje). Benzodiazepini so zdravila, ki vplivajo na respiracijo tako, da zmanjšajo respiratorni drive in zmanjšajo pljučno ventilacijo, zato je potrebna previdnost pri aplikaciji predvsem pri hiperkapničnih bolnikih s KOPB.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi lahko pomagajo bolnikom z dispnejo, ki jim tumor povzroča pritisk zaradi povečanih mediastinalnih bezgavk, pri bolnikih z limfatično karcinomatozo, s pnevmonitisom po RT ali s sindromom vene kave zaradi rasti tumorja. Uporabljajo se tudi pri eksacerbacijah KOPB. Dokazi o učinkovitosti pri paliativnih bolnikih z obema diagnozama izhajajo večinoma iz kliničnih izkušenj. Priporočljiva je uporaba dexametazona, ker ima manj stranskih učinkov kot metilprednisolon. Odmerek: Dexametazon 4mg-8mg /dan.

Opioidi:

Veliko zdravnikov in medicinskih sester je prepričanih, da uporaba opioidov pri dispneji skrajša življenje bolnikov, za kar pa ni nobenih dokazov ob pravilni uporabi opioidov. Nasprotno – uporaba opioidov pri dispneji v terminalnem stadiju rakave bolezni celo olajša izčrpanost zaradi dispneje, kar lahko nekoliko podaljša življenje bolnikov, predvsem pa je izboljšana kakovost življenja. Opioidi so dokazano najučinkovitejšo zdravilo za simptomatsko zdravljenje dispneje. Mehanizem delovanja še ni dokončno opredeljen, gre pa za zapleten mehanizem delovanja na receptorje mi in kappa, ki so v perifernem in centralnem živčevju. Opioidi pri bolnikih z rakom dokazano zdravijo občutek dispneje in ob pravilni uporabi ne povzročajo depresije dihanja (7). Mazzato je s sodelavci (8) dokazal, da so učinkoviti že zelo majhni odmerki (5 mg morfina per os) opioidov za zdravljenje dispneje pri bolnikih s KOPB in pljučnim rakom (primarnim ali metastatskim). Dinamika zdravljenja dispneje je identična z bolečinsko – 24 urna kontinuirana terapija z opioidi + rešilni odmerek po potrebi, ki predstavlja 25% dnevnega odmerka in učinkovito lajša dispnejo 4 ure. (Morfijev sulfat 5mg per os/4 ure + 5mg po potrebi na 1-2h do olajšanja). Preparati s podaljšanim sproščanjem so po izkušnjah nekaterih študij manj učinkoviti. Vedno obenem preprečujemo zaprtje, slabost pa po potrebi.

RAZISKAVA: DISPNEJA PRI BOLNIKI S PLJUČNIM RAKOM IN KOPB V ZADNJIH DNEH ŽIVLJENJA

Namen raziskave

Ugotoviti dokumentiranje dispneje pri bolnikih z pljučnim rakom in/ali KOPB ter ocenjevanje dispneje in njeno zdravljenje v Bolnišnici Golnik v zadnjih desetih dneh življenja.

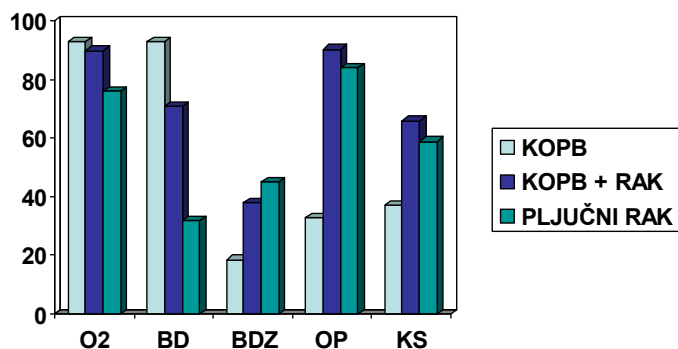
Metode

Iz računalniškega sistema BIRPIS smo poiskali dokumentacijo bolnikov v Bolnišnici Golnik, ki so umrli od 1.1.2008 do 23.6.2009 in pri katerih je bil vzrok smrti pljučni rak (C34) ali/in KOPB (J44). Iz popisov bolnikov smo pridobili podatke o: bolezni, zaradi katere so umrli (rak in /ali KOPB), starosti in spolu bolnikov, o beleženju dispneje v anamnezi, beleženju VAL ocene dispneje in o zdravljenju za zdravljenje dispneje v zadnjih desetih dneh življenja: morfina, benzodiazepini, kortikosteroidi, dodani kisik, inhalacije z bronhodilatatorji).

Rezultati

Vseh umrlih bolnikov je bilo 229, v analizo jih je bilo vključenih 193. Izključili smo tiste, ki so umrli zaradi nenadne smrti, pri 9 bolnikih pa ni bilo mogoče pridobiti popisa. Vključenih je bilo 137 moških (71%) in 56 žensk (29%). Povprečna starost umrlih je bila 70.3 leta. Od 193 bolnikov je imelo KOPB 29 bolnikov(15%), pljučnega raka 143 bolnikov(74%), obe diagnozi pa 21 bolnikov(11%). Bolnike smo za analizo razdelili v 3 skupine: bolniki s KOPB, bolniki s KOPB in pljučnim rakom ter bolniki s pljučnim rakom. V skupini bolnikov s KOPB je bila dispneja v anamnezi zabeležena pri 25 bolnikih (86%), VAL je bil pri bolnikih z opisano dispnejo v anamnezi ocenjen le pri enem bolniku. Pri bolnikih s KOPB-jem in sočasnim pljučnim rakom smo dispnejo v anamnezi zapisali pri 18 bolnikih (86%), pri šestih bolnikih smo ocenili VAL za dispnejo (33%). Pri bolnikih s pljučnim rakom smo dispnejo v anamnezi zapisali pri 82 bolnikih (57%), pri 25(30%) bolnikih smo ocenili VAL.

Farmakološko zdravljenje: Pri bolnikih s KOPB smo kisik in inhalacije v zadnjih desetih dneh predpisali v 93%, benzodiazepine v 18.5%, sistemske opioide v 33 % in kortikosteroide v 37 %. Pri bolnikih z obema diagnozama (KOPB in pljučni rak) smo kisik predpisali v 90%, inhalacije v 71%, benzodiazepine v 38.%, sistemske opioide v 90.5 % in kortikosteroide v 66 %. Pri bolnikih s pljučnim rakom smo kisik predpisali v 76%, inhalacije v 32%, benzodiazepine v 45%, sistemske opioide v 84 % in kortikosteroide v 59 % (Graf 1).



Graf 1. Farmakološka terapija uporabljena v zadnjih desetih dneh življenja pri bolnikih s KOPB, KOPB in pljučnim rakom in bolnikih s pljučnim rakom. Os x – O2-kisik, BD-bronhodilatator v inhalacijah, BDZ – benzodiazepini, OP – opioidi, KS – kortikosteroidi; Os y – delež uporabe zdravil (v %) pri bolnikih z dispnejo v anamnezi.

Diskusija

Primerjava podatkov iz literature in podatkov iz naše raziskave pokaže manjšo prevalenco dispneje pri bolnikih s KOPB v zadnjih desetih dneh življenja v Bolnišnici KOPA Golnik (95% v literaturi, 86% pri naših bolnikih) in manjšo prevalenco dispneje pri bolnikih s pljučnim rakom (73% v literaturi in 56% na KOPA Golnik). VAL za dispnejo je bil dokumentiran le pri enem bolniku s KOPB ter približno pri tretjini bolnikov s pljučnim rakom ali obema diagnozama. Ocena VAL se uporablja za vse subjektivne moteče simptome in ne samo za bolečino in ocena po VAL bi morala biti del standardne obravnave bolnika z dispnejo zaradi spremljanja uspešnosti zdravljenja. Kisik predpisujemo v visokem odstotku pri vseh bolnikih, bronhodilatatorje pa pri bolnikih s KOPB. Benzodiazepine predpisujemo v majhnem odstotku pri vseh bolnikih (18.5-45%). Opioido predpisujemo pri bolnikih s pljučnim rakom v več kot 90%, pri KOPB bolnikih pa smo bolj zadržani (33%) zaradi premalo izkušenj s predpisovanjem opioidov pri teh bolnikih in zato strahu za stranske učinke. Glede na podatke iz literature so opioidi najuspešnejša terapija za zdravljenje dispneje in pravilna titracija majhnih odmerkov ne povzroča depresije dihanja niti pri bolnikih s KOPB.

Iz razultatov in primerjave z literaturo lahko glede standarda ocenjevanja dispneje sklepamo, da je dispneja v anamnezi pri obeh skupinah napredovale bolezni bolj vestno ocenjena kot nato v vsakodnevnih bolnišničnih obravnavi. Kljub temu tudi za bolnike z napredovalim pljučnim rakom po primerjavi z literaturo ne ugotovimo enake prevalnce dispneje kot v omenjenih študijah. Odločitev za odmerjanje opioidov za lajšanje dispneje je mnogo lažja pri bolnikih s pljučnim rakom kot pri bolnikih z napredovalim KOPB. Najverjetneje je zaradi neizkušenosti ob natančnem titriranju morfina pri napredovali KOPB veliko strahu pri predpisovanju opioidov.

Zaključek

Iz kratke raziskave lahko sklepamo, da bolnikom z napredovalim pljučnim rakom bolj pogosto ocenimo jakost dispneje kot bolnikom z napredovalo KOPB in ob tem bolnikom s pljučnim rakom in dispnejo v zadnjih dneh pogosteje predpišemo opioide. Iz navedenih rezultatov in primerjave z literaturo izhaja, da bolniki z napredovalo KOPB najverjetneje velikokrat trpijo dispnejo ob koncu življenja v obravnavi Bolnišnice Golnik.

1. Jay T, von Gunten C. Management of Dyspnea. *Supp Oncol* 2003; 1:23-34.
2. Dudgeon DJ, Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 212-219.
3. Lutz ST, Norrell R, Bertucio C, Kachnic L, Johnson C, Arthur D et al. Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: A prospective study using the lung cancer symptom scale in a community hospital. *J Palliat Med* 2001; 4(2):157-65.
4. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else? *J Pain Symptom Manage* 2002;23(6):490-500.
5. Dudgeon DJ, Lertzman M, Askew GR. Psychological changes and clinical correlations of dyspnea in cancer outpatients. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(5):373-9.
6. Bruera E, Schmitz B, Pither J, Neumann CM, Hanson J. The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(5):357-62.
7. Bruera E., MacEacheron T, Ripamonti C, et.al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Int Med* 1993; 119:906-7.
8. Mazzato C, Buclin T, Rapin C-H. The effect of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double blind controlled trial. *Ann Oncol* 1999; 10:1511-4.

VREDNOTENJE PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE PRI BOLNIKI Z RAKOM V BOLNIŠNICI GOLNIK

Vrzel M^{1,2}, Toni J¹, Morgan T¹, Košnik M¹, Čufer T¹, Mrhar A²

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

²Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

Namen raziskave in ozadje. Za zdravljenje močne bolečine pri bolnikih z rakom že vrsto let uporabljamo enaka zdravila, na voljo so tudi posodobljene smernice, vendar bolečina pri teh bolnikih vedno ni ustrezno lajšana. Namen raziskave je ugotoviti skladnost predpisovanja močnih opioidnih analgetikov in podporne terapije s sprejetimi smernicami. Ovrednotili smo, v kolikšni meri lahko s protibolečinsko terapijo skladno s smernicami zagotovimo zadovoljivo analgezijo pri večini bolnikov, ter ocenili učinkovitost odvajal, saj je zaprtje najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z opioidi.

Metode. V retrospektivno študijo smo vključili bolnike hospitalizirane v Bolnišnici Golnik od januarja do oktobra v letih 2007 in 2008 z odpustno diagnozo rak. Vključili smo le bolnike z nociceptivno bolečino, ki so imeli v odpustnici zabeležen močni opioidni analgetik.

Rezultati. V raziskavo smo vključili 267 hospitalizacij, od teh jih je bilo 141 v letu 2007 ter 126 v letu 2008. V primerjavi z letom 2007 so leta 2008 merili in dokumentirali jakost bolečine v večjem deležu hospitalizacij (69,5 % oziroma 73,8 %), vendar v manjšem deležu hospitalnih dni bolnika (65,4 % oziroma 59,8 %). Ob odpustu se je v obeh letih povečal delež hospitalizacij z večjo skladnostjo protibolečinske terapije s smernicami glede na predpisano terapijo pred sprejemom bolnika v bolnišnico. V obeh letih so bolnikom ob sprejemu in odpustu najpogosteje predpisovali fentanil (64,2 % ob sprejemu oziroma 55,7 % ob odpustu). Med letoma se je ob odpustu povečala pogostost predpisovanja morfina, z 22,4 % na 28,2 %. Titracije odmerka opioida niso izvajali skladno s smernicami. V primerjavi z letom 2007 se je leta 2008 povečal delež rotacij, ko je bila upoštevana terapevtsko primerljiva jakost, s 64,3 % na 81,3 %. Povečal se je delež hospitalizacij z večjo stopnjo sledenja smernicam pri predpisovanju močnih analgetikov. Kljub temu se je povečal delež hospitalizacij z manjšo stopnjo urejenosti bolečine ob odpustu bolnikov. Statistično značilne odvisnosti stopenj urejenosti bolečine od stopenj skladnosti protibolečinske terapije s smernicami nismo potrdili. Povečal se je delež odvajal predpisanih skladno s smernicami iz 1,2 % na 13,0 %. Bolniki, ki so sočasno z opioidnimi analgetiki dobivali odvajala, so bili redkeje zaprti (hi-kvadrat = 4,888, p = 0,022). Kombinacija stimulatивnega odvajala in mehčalca se je izkazala za učinkovitejšo od stimulatивnega odvajala ali mehčalca v monoterapiji (hi-kvadrat = 5,301, p = 0,018 oz. hi-kvadrat = 10,347, p = 0,001). Med antiemetiki so najpogosteje predpisovali tietilperazin (52,9 %), ki ga smernice ne priporočajo.

Zaključki. Po rezultatih raziskave bolečina pri bolnikih z rakom ni optimalno obravnavana. Večjo pozornost bi morali posvetiti merjenju in dokumentiranju jakosti bolečine. Skladnost predpisovanja močnih opioidnih analgetikov in odvajal s smernicami se je v klinični praksi sicer izboljšala, vendar bolečina ni bila povsem urejena, niti povsem lajšano zaprtje. S prospektivno načrtovano študijo bi bilo potrebno nadgraditi ugotovitve naše raziskave o vodenju protibolečinske in njene podporne terapije pri bolnikih z rakom.

11:50.13:20 Cistična fibroza

Delovno predsedstvo Fležar M, Breclj J.

Ana Kotnik Pirš	Podatki iz registra CF otrok in zgodnje eradikacijsko zdravljenje okužbe s PA
Bratanič	Osteoporozna in diabetes pri otrocih s CF
Breclj J	Diagnostika in zdravljenje bolezni trebušne slinavke pri bolnikih s CF
Marc Malovrh M	Odrasli bolniki s cistično fibrozo
Šubic T	Zdravljenje odraslega bolnika s cistično fibrozo
Fležar M.	Vodenje odraslih bolnikov s cistično fibrozo - naše izkušnje

SLOVENSKI REGISTER OTROK S CISTIČNO FIBROZO IN ZGODNJE ERADIKACIJSKO ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z BAKTERIJO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Ana Kotnik Pirš, Andreja Borinc Beden, Služba za pljučne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika

Izvleček

Slovenski register otrok s cistično fibrozo, voden na Pediatrični kliniki v Ljubljani, je od leta 2006 vključen v Evropski register bolnikov s cistično fibrozo. V članku predstavljamo pomen vodenja registrov in podatke o naših bolnikih.

Okužbe dihal so najpomembnejši vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov s cistično fibrozo. Zgodnje eradikacijsko zdravljenje okužbe z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov s to boleznijo in dokazano zmanjšuje njihovo obolevnost ter posledično podaljšuje pričakovano življenjsko dobo.

Uvod

Register je baza kliničnih in epidemioloških podatkov o bolnikih vodenih v določenem centru. Združevanje podatkov iz posameznih centrov v skupni register omogoča primerjavo načinov vodenja, zdravljenja, doseganja življenjske dobe bolnikov in sprememb epidemiologije bolezni. Registri so pomembni pri ocenjevanju obravnave bolnikov, poenotene metode ocenjevanja kliničnega stanja in zdravljenja potrebne za njihovo vodenje pa omogočajo oblikovanje učinkovitih mednarodnih smernic in so osnova za nadaljnje klinične raziskave (1).

Slovenski otroci s cistično fibrozo so do devetnajstega leta starosti vodeni in zdravljeni v Centru za otroke s cistično fibrozo na Pediatrični kliniki v Ljubljani, ki je del Univerzitetnega Kliničnega centra.

V sklopu delovanja centra smo že leta 1985 vzpostavili register novoodkritih bolnikov s cistično fibrozo, ki je bil osnova za ustanovitev sedanjega registra. Poleg osnovnih demografskih podatkov spremljamo podatke o genetiki, pljučni funkciji, mikrobiološkem in prehranskem statusu, akutnem in preventivnem zdravljenju, inhalacijskem zdravljenju ter zapletih kot so sladkorna bolezen, zmanjšanje kostne gostote, boleznijeter in nosna polipoza (2).

Slovenski register je leta 2006 postal del Evropskega registra, ki vnaša podatke o slovenskih bolnikih glede na poslana letna poročila, medtem ko podatke za naš register posodabljam na 3 do 4 mesece, torej ob rednih ambulantnih kontrolnih pregledih, večino preiskav pa ob rednih letnih pregledih.

Naši bolniki

V slovenskem registru je trenutno vodenih 54 otrok, 30 deklic in 24 dečkov. Najmlajša je stara 0,3, najstarejši 20,9 let. Povprečna starost je 11 let (± 5 SD). Letna incidenca CF v Sloveniji je po podatkih našega registra 1:8118, letno so povprečno na novo odkriti 3 otroci s to boleznijo.

Otroke z boleznijo odkrivamo zgodaj. Mediana starost ob odkritju bolezni je 0,6 let ($\pm 3,85$ SD). Od trenutno vodenih je bilo 33 otrok (64,7%) odkritih do starosti 1 leta. 7,8% otrok je imelo ob odkritju znake mekonijeskega ileusa. Med najpomembnejšimi preiskavami v diagnostiki CF je jontoforeza, s katero pri otrocih s CF ugotavljamo značilno povišane vrednosti kloridov v znoju. Pri naših otrocih je bila povprečna vrednost kloridov 93 mEq/l, najnižja 38 mEq/l in najvišja 304 mEq/l.

Genetske preiskave so pokazale, da ima večina naših otrok (43 otrok oz. 84%) mutacijo gena CFTR delta F508, 53% (27 otrok) je za to mutacijo homozigotov. 5% ima mutacijo R1162X, 4% G542X, 2% Q685X, po 1% pa mutacije 3905insT, R553X, W1282X, N1303K, Q552X, 121delTT, 2184insA, 3272-16T>A, 3664_3667dupTCAA, 713delGA, 3905insT in 121delTT.

Pljučna funkcija je pomemben kazalec teže bolezni in prognoze. FEV1 (forsiran ekspiratorni volumen v 1. sekundi) se je izkazal kot dober objektivni kazalec pljučne funkcije (3). Spirometrijo so otroci večinoma zmožni opraviti po 5. letu starosti, pri mlajših je ocena možna z drugimi preiskavami (4). Naši bolniki imajo dobro pljučno funkcijo. 9 otrok je za spirometrijo še premladih. 21 otrok (41%) ima vrednost FEV1 nad 80% predvidene za njihovo višino in spol, 15 otrok (29%) med 60 in 80% predvidene vrednosti po Polgarju, 6 otrok (12%) med 35 in 60%. Nobeden od trenutno vodenih nima FEV1 nižjega od 35% (slika 1).

Slika 1. Pljučna funkcija pri slovenskih otrocih s cistično fibrozo.

Kot najboljši kazalec prehranskega statusa se uporablja indeks telesne mase (BMI - angl. *Body mass index*). 14 otrok (29%) iz našega registra ima BMI nad 50. percentilo za starost in spol, 10 otrok (20%) med 25. in 50. percentilo, 15 otrok (31%) med 10. in 25. percentilo, 2 (4%) med 5. in 10. percentilo ter 8 otrok (16%) pod 5. percentilo za starost in spol (2).

Podatki o zapletih osnovne bolezni so naslednji. Od redno pregledovanih pri ORL specialistih ima 20 otrok (54,1%) nosno polipozo, 10 otrok (27%) je imelo polipe operativno odstranjene.

Zmanjšana kostna gostota ter povečano tveganje za zlome se pri bolnikih s CF običajno pojavi v adolescentnem obdobju. Zato pričnemo z oceno kostne gostote z dvofotonsko absorpciometrijo (denzitometrijo oz. DXA) pri otrocih starejših od 8 let, bolnikih pri katerih je telesna teža nižja od 90% idealne in tistih z vrednostjo FEV1 nižjo od 50% pričakovane vrednosti za telesno višino. Preiskavo ponavljamo na dve do pet let, odvisno od izhodiščnega izvida (5). 37 otrok sodi v skupino pri kateri redno spremljamo kostno gostoto z denzitometrijo. 13 otrok (35,1%) ima osteopenijo, 4 otroci (10,8%) osteoporozo.

S cistično fibrozo pogojena sladkorna bolezen (CFSB) se pojavlja najpogosteje med 20. in 30. letom starosti in je resen zaplet osnovne bolezni. Ker simptomi hipoglikemije, povečana koncentracija krvnega sladkorja na tešče in povečana koncentracija glikoziliranega hemoglobina niso zanesljivi pokazatelji CFSB, pri vseh bolnikih od 10. oz. 14. leta dalje naredimo ob letnem pregledu tudi oralni glukozo tolerančni test (OGTT) (5, 6).

Vrednosti krvnega sladkorja smo ugotavljali pri 29 otrocih. Od teh 4 otroci (13,8%) potrebujejo zdravljenje CFSB, 3 (10,3%) imajo moteno toleranco za glukozo.

5 otrok (9,8%) od vseh vodenih otrok ima jetrno cirozo. Večina naših otrok potrebuje nadomestno zdravljenje s pankreatičnimi encimi, 2 otroka (3,9%) pa imata ohranjenjo eksokrinno delovanje trebušne slinavke.

Presaditve jeter ali pljuč med trenutno vodenimi bolniki ni potreboval nihče (2).

Okužbe in eradikacijsko zdravljenje

Okužbe dihal so med glavnimi vzroki slabšanja pljučne funkcije in obolevnosti ter posledične umrljivosti bolnikov s CF (1-4, 7-10). Glavni oportunistični patogen je bakterija *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotično zdravljenje je bistveno izboljšalo klinično stanje in kakovost življenja okuženih, le redko pa dosežemo eradikacijo bakterije pri kronično okuženih bolnikih (7).

Režimi eradikacijskega zdravljenja se med različnimi centri razlikujejo. Zaenkrat še ni splošno sprejetega dogovora glede kombinacije predpisanih antibiotikov, odmerkov zdravil, trajanja zdravljenja in načina prejetja zdravil. Prav tako se med centri razlikuje sledenje učinka eradikacijskega zdravljenja, predvsem časa med doseženo eradikacijo in novo okužbo, način ugotavljanja in zdravljenja obeh ter vpliva na pljučno funkcijo obolelih (8).

Aprila 2008 je center v Leedsu v Veliki Britaniji objavil svojo metodo ugotavljanja in zdravljenja okužbe s *Pseudomonas aeruginosa*. Tako imenovani Kriteriji iz Leedsa uvrščajo bolnike v 4 skupine: kronično okužene, intermitentno okužene, trenutno neokužene in nikoli okužene (9). Kriteriji se danes uporabljajo pri opisu večine študij eradikacijskega zdravljenja ali registrov bolnikov s CF.

Tabela 1. Kriteriji iz Leedsa (9).

Kronično okuženi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> izoliran v več kot 50% kužnin dihal odvzetih v zadnjih 12 mesecih
Intermitentno okuženi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> izoliran v manj kot 50% ali 50% kužnin dihal odvzetih v zadnjih 12 mesecih
Trenutno neokuženi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> izoliran predhodno, vendar ne v zadnjih 12 mesecih
Nikoli okuženi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> nikoli izoliran

Ne glede na način zdravljenja pa se vsi strinjajo, da je pomembno zgodnje zdravljenje, najbolje takoj ob prvi ugotovljeni okužbi. Značilnost *Pseudomonasa* je, da se v anaerobnih razmerah hitro razrašča in tvori makrokolonije v obliki sluznih biofilmov. Zdravljenje kronične okužbe s sluznim tipom je praktično vedno neuspešno, saj je ta zaradi tvorbe biofilma bolj odporen na fagocitozo, hkrati pa tudi otežuje preboj antibiotikov na mesto okužbe (10). Z novimi metodami ugotavljajo, da kronične okužbe verjetno povzročajo tudi hipermutageni tipi bakterije, ki razvijajo hitro rezistenco na uporabljane antibiotike (7).

Tudi v našem centru se že od začetka zavedamo pomena pravočasnega in temeljitega zdravljenja bakterijskih okužb dihal. Okužbe smo sprva iskali pri otrocih s kliničnimi znaki poslabšanja bolezni. Od leta 2006 pa okužbe dihal, predvsem okužbo z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, aktivno iščemo pri vseh pregledanih otrocih ne glede na klinične simptome. Otroke pri katerih v mikrobioloških vzorcih dokažemo omenjeno bakterijo, takoj zdravimo s kombinacijo peroralnega antibiotika ciprofloksacina in inhalatornega tobramicina ali kolistina.

Med bolniki vodenimi v našem registru smo od leta 2006 do 2009 okužbo ugotavljali pri 25 od 52 otrok. 8 otrok je kronično okuženih, 27 nikoli okuženih. Eradikacijo smatramo kot uspešno, če sta po zdravljenju negativna dva zaporedna vzorca v 6 mesecih. Eradikacija je bila v našem centru uspešna pri vseh, razen kronično okuženih otrocih.

Zaključek

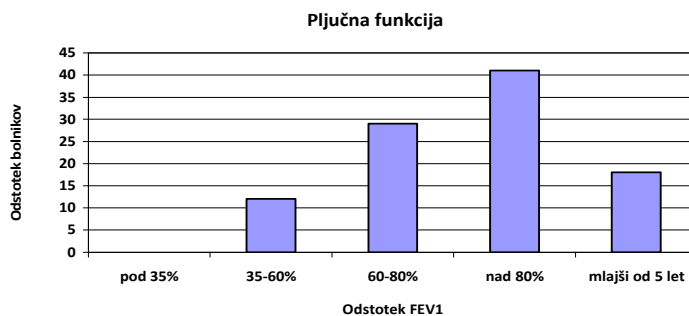
Registri bolnikov s kroničnimi boleznimi se vse bolj uveljavljajo, saj so zmogljive tehnične povezave omogočile hitro in zanesljivo primerjavo podatkov med posameznimi centri. Iz zbranih podatkov lahko

primerjamo, ocenjujemo in izboljšujemo načine vodenja in zdravljenja bolnikov ter spremljamo epidemiologijo bolezni. Vse to je osnova za oblikovanje mednarodnih smernic.

Okužbe dihal so glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov s cistično fibrozo. Osrednjo vlogo igra kronična okužba z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*. Smernice za eradikacijsko zdravljenje zaenkrat še niso oblikovane. Kljub temu je jasno, da je pomembno aktivno iskanje morebitne okužbe in zgodnje agresivno zdravljenje.

Literatura

1. G. Döring, et al. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004(3); 67-91.
2. A. Borinc Beden, J. Breclj, N. Bratanič, M. Homan, M. Homšak, K. Jenko, A. Kenig, M. Oštir, L. Skočir, A. Širca Čampa, M. Vintar Spreitzer, A. Kotnik Pirš. Smernice za obravnavo otrok c cistično fibrozo. In: C. Kržišnik, T. Battelino. 21. izbrana poglavja iz pediatrije. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2009. p. 137-56.
3. E. Kerem, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005(4); 7-26.
4. A. Borinc Beden, et al. Smernice za obravnavo otrok s cistično fibrozo. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 679-92.
5. N. Bratanič, et al. Endokrinološke posledice cistične fibroze. In: Cistična fibroza – smernice sodobnega zdravljenja. Ljubljana, Klinični center Ljubljana, 2007. p 32-7.
6. I. Balfour - Lynn. Cystic fibrosis related diabetes. In: Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 4th ed. Royal Brompton Hospital, 2007. p 67-73.
7. G. Tacetti, S. Campana, F. Festini, M. Mascherini, G. Döring. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Resp J* 2005; 26: 458-61.
8. C. R. Hansen, T. Pressler, N. Høiby. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 523-30.
9. The Leeds Method of Managment. Cystic fibrosis and eradication therapy for early and reccurent *Pseudomonas aeruginosa* infection [on line]. 2008 April. Available from www.cysticfibrosismedicine.com
10. G. Döring, S. P. Conway, H. G. M. Heijerman, M. E. Hodson, N. Høiby, A. Smyth, D. J. Touw, for the Consensus Committee. Antibiotic therapy against *Pseudomonas Aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-67.



Slika 1. Pljučna funkcija pri slovenskih otrocih s cistično fibrozo.

SLADKORNA BOLEZEN IN ZMANJŠANA MINERALNA KOSTNA GOSTOTA PRI BOLNIKI S CISTIČNO FIBROZO

Nina Bratanič, Nataša Bratina, Mojca Žerjav Tanšek, Primož Kotnik, Magdalena Avbelj, Tadej Battelino, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

UVOD

Preživetje bolnikov s cistično fibrozo se je v zadnjem času z novjšimi načini zdravljenja podaljšalo daleč v odraslo dobo, kar je omogočilo nastanek dodatnih komplikacij, kot sta sladkorna bolezen in zmanjšana mineralna kostna gostota. Pogostnost obeh se povečuje s starostjo bolnikov in trajanjem osnovnega obolenja.

Sladkorna bolezen je posledica pomanjkanja inzulina, zaradi poslabšanja pljučne simptomatike in bolnikovega splošnega stanja ob njej, jo spremlja povečana umrljivost. Zdravimo jo z inzulinom, s čemer izboljšamo pljučno simptomatiko in preprečimo nastanek mikrovaskularnih zapletov.

Podaljšanje preživetja bolnikov s cistične fibroze spremlja tudi zmanjšanje mineralne kostne gostote in s tem povečano tveganje za zlome. Pri njenem nastanku sodelujejo številni dejavniki: podhranjenost, malabsorpcija, pomanjkanje vitaminov D in K ter kalcija, zmanjšana telesna aktivnost, zdravljenje s kortikosteroidi, pozna puberteta, primarni hipogonadizem, sladkorna bolezen in kronično vnetje. Zaradi zlomov dolgih kosti, vretenc in reber nastane kifoza in deformacije prsnega koša kar privede do poslabšanja pljučne bolezni

Zdravljenje osteoporoze se sestoji iz splošnih preventivnih ukrepov kot so zagotovitev primerne dnevnega vnosa kalcija in D vitamina, primerne telesne aktivnosti, in zdravil, med katerimi so se najbolj uveljavili bisfosfonati.

S CISTIČNO FIBROZO POGOJENA SLADKORNA BOLEZEN

S cistično fibrozo pogojena sladkorna bolezen (CFSB) je resno bolezensko stanje, saj ga največkrat spremlja tudi poslabšanje pljučne simptomatike in bolnikovega splošnega stanja, kar je lahko tudi vzrok smrti. Pojavlja se pri približno 50% odraslih s CF po 30 letu (1). Pogosteje se pojavlja pri osebah ženskega spola, pri bolnikih z motnjo v delovanju eksokrinega dela pankreasa in pri homozigotih za $\Delta F508$ mutacijo v genu za CF transmembranski protein, ki regulira prevodnost kloridnih kanalčkov v epitelnih membranah (CFTR gen)(1, 2). Glavna značilnost CFSB je pomanjkanje inzulina, ki je posledica fibroze in maščobne infiltracije eksokrinega dela pankreasa, kar poruši zgradbo Langerhansovih otočkov in uniči večje število beta celic. Posledica tega dolgotrajnega dogajanja s postopnim propadanjem beta celic je tudi počasen nastanek bolezni, ki poteka od normoglikemije preko intolerance za glukozo (faza prediabetesa) do sladkorne bolezni brez hiperglikemije na tešče in nazadnje s hiperglikemijo na tešče. To je tudi vzrok, da prevalenca bolezni narašča s starostjo in trajanjem bolezni, približno 5% letno, in je pred 10. letom starosti manj kot 10%, po 30. letu pa lahko tudi več kot 40%(3). CFSB se lahko kaže s značilnimi kliničnimi znaki kot sta poliurija in polidipsija, z nenapredovanjem ali izgubo telesne teže kljub primernemu kaloričnemu vnosu ter poslabšanjem pljučne simptomatike ali pa samo s povečano koncentracijo krvnega sladkorja (KS). Prospektivne študije so pokazale, da pride do poslabšanja pljučnih funkcij že več let pred postavitvijo diagnoze, hkrati z zmanjšanim izločanjem inzulina (4). Pomanjkanje inzulina vpliva na razgradnjo beljakovin in s tem zmanjšanje mišične mase (5). Hiperglikemija pospešuje glikozilacijo kolagena s čemer vpliva na elastičnosti pljuč, hkrati pa povzroča zadebelitev alveolarne membrane in spremembe na malih žilah kar vpliva na difuzijsko kapaciteto (6). Diagnozo CFSB lahko postavimo kadar ugotovimo povečano koncentracijo KS na tešče (> 7.0 mmol/l) pri dveh ali več meritvah ali pa kadar poleg povečane koncentracije KS na tešče (> 7 mmol/l) ugotovimo še povečano koncentracijo KS > 11 mmol/l pri naključni meritvi (7). Simptomi hiperglikemije, povečana koncentracija KS na tešče in povečana koncentracija HbA1c niso dovolj zanesljivi pokazatelji za dokaz CFSB, zato je potrebno pri vseh bolnikih s CF narediti OGTT enkrat letno od 10 leta (8), oziroma 14 leta dalje (7). Za zgodnejše odkrivanje motene presnove ogljikovih hidratov prideta v poštev še intravenozni glukoza tolerančni test in metoda kontinuiranega merjenja glukoze v intersticijski tekočini (CGMS, Guardian) (9, 10). Z metodo kontinuiranega merjenja glukoze v intersticijski tekočini (CGMS) so pri 30% bolnikov s CF z normalno glukozo toleranco ugotovili večkrat porast krvnega sladkorja preko 11.1 mmol/l (10). Po do sedaj veljavni doktrini je sredstvo izbora za zdravljenje CFSB inzulin. Uporabljajo se različne sheme zdravljenja. V zadnjem času se najpogosteje uporablja shema zdravljenja po principu funkcionalne inzulinske terapije (FIT) s hitro delujočimi inzulinskimi analogi pred glavnimi obroki in dolgo delujočimi analogi za kritje bazalnih potreb, ki si jih bolniki injicirajo v večernem času, v kombinaciji s štetjem ogljikovih hidratov. V začetni fazi CFSB, ko je izločanje inzulina za kritje bazalnih potreb še zadovoljivo, je potrebno nadomeščati inzulin le v času obrokov, ponoči pa le kadar ima bolnik dopolnilno hranjenje po nazogastrični sondi ali gastrostomi. Opisane so tudi že prve izkušnje z

zdravljenjem z inzulinsko črpalko (11). Še boljše presnovno urejenost omogoča uporaba senzorske inzulinske črpalke (12). Zelo pomembno je, da bolniki upoštevajo dietna navodila, ki so prvenstveno prilagojena povečanim potrebam zaradi osnovnega obolenja. Pri zdravljenju bolnikov s CF/CFB mora sodelovati tim strokovnjakov, ki ga sestavljajo zdravniki specialisti pulmologi, gastroenterologi, endokrinologi, medicinske sestre – edukatorke s področja diabetesa, dietetiki, ki imajo izkušnje z vodenjem bolnikov s CF in SB ter psihologi. Z zdravljenjem želimo pri bolnikih doseči normalen prehranski status, pri otrocih tudi normalno rast in razvoj, preprečiti napredovanje pljučne bolezni in nastanek kasnih mikrovaskularnih zapletov SB ter hipoglikemije.

Bolniki s CF/CFB imajo šestkrat večjo umrljivost v primerjavi z bolniki s CF brez sladkorne bolezni (7). Ker se slabšanje pljučnih funkcij, splošnega stanja in izguba telesne teže pojavljajo že več let pred patološkim OGTT, ki potrdi diagnozo CF/CFB, nekateri avtorji priporočajo pričetek zdravljenja z inzulinom že prej, saj s tem preprečimo nadaljne poslabšanje (13).

Glede na to, da imajo bolniki s CF/CFB tudi inzulinsko rezistenco, bi prišlo v poštev tudi zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki. Zaenkrat je izkušenj premalo, tako da se za rutinsko uporabo zaenkrat ne priporočajo (7).

ZMANJŠANJE MINERALNE KOSTNE GOSTOTE

Podaljšanje preživetja bolnikov s CF spremlja tudi zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) in s tem povečano tveganje za zlome. Ponavadi se zmanjšana MKG pojavi najprej pri bolnikih v adolescentnem obdobju, število bolnikov se s starostjo povečuje, tako da ima zmanjšano MKG od 50% do 75% odraslih bolnikov (14-16). Zmanjšana MKG je posledica povečane razgradnje in zmanjšane tvorbe kosti. Pri njenem nastanku sodelujejo številni dejavniki: podhranjenost, malabsorpcija, pomanjkanje vitaminov D in K ter kalcija, zmanjšana telesna aktivnost, zdravljenje s kortikosteroidi, pozna puberteta, primarni hipogonadizem, CF/CFB in kronično vnetje. Zmanjšano MKG ugotovimo pogosteje pri bolnikih moškega spola (16), pri homozigotih za $\Delta F508$ mutacijo v genu za CF transmembranski protein, ki regulira prevodnost kloridnih kanalčkov v epitelnih membranah (16, 17) pri bolnikih s težjo obliko osnovne bolezni (15, 16) in slabšo prehranjenostjo (16). Zelo pomembno vlogo pri njenem nastanku imajo vnetni citokini (TNF α , IL-1, IL-6), ki vzpodbujajo nastanek in delovanje osteoklastov ter zavirajo diferenciacijo in delovanje osteoblastov (16, 18).

MKG merimo najpogosteje z dvofotonsko absorpciometrijo (DXA). Klinična opredelitev svetovne zdravstvene organizacije opredeljuje osteoporozo kot zmanjšanje MKG za več kot 2.5 standardna odklona pod priporočeno starostno vrednost.

Pri otrocih in mladostnikih definiramo osteoporozo kot znižanje MKG za več kot 2 standardna odklona pod povprečno vrednostjo za starost in spol in prisotnostjo zlomov, sicer govorimo o osteopeniji. Pri bolnikih s CF govorimo o osteoporozi le takrat, kadar imajo zlome kosti. Pri bolnikih s CF se pogosto srečujemo z zastojem rasti in zapoznelim pubertetnim razvojem ter zapoznelo kostno starostjo, kar moramo upoštevati pri interpretaciji izvidov (15).

Pri bolnikih s CF je zaradi zmanjšane MKG povečano tveganje za zlome dolgih kosti, vretenc in reber, zaradi česar nastane kifoza in deformacije prsnega koša. Posledično se zmanjša pljučna funkcija in sposobnost izkašljevanja ter čiščenja dihalnih poti, kar privede do poslabšanja pljučne bolezni (19). Presejanje z DXA je potrebno narediti pri vseh odraslih bolnikih s CF ter otrocih starejših od 8 let, pri bolnikih katerih telesna teža je manjša od 90% idealne, vrednost FEV1 nižja od 50% pričakovane vrednosti, kadar je predvideno zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku ekvivalentnemu 5 mg pronisona dnevno za obdobje treh mesecev na leto, pri bolnikih z zapoznelo puberteto in/ali podatku o zlomih. DXA ponavljamo na določene intervale od enega do pet let odvisno od izhodiščne vrednosti MKG, od katere so odvisni tudi priporočeni ukrepi.

Bolnikom je potrebno zagotoviti primeren kalorični vnos s pravilnim razmerjem med maščobami (40%), beljakovinami (20%) in ogljikovimi hidrati (40%), dodatek vitaminov D in K, ter kalcija. Redna telesna aktivnost naj bo sestavni del vsakodnevnega življenjskega ritma, če je le mogoče. Zdravljenje akutnih poslabšanj mora biti hitro in agresivno, tako da je čim bolj učinkovito. Kadar je zdravljenje s kortikosteroidi nujno, se odločimo za zdravljenje z novejšimi pripravki, ki imajo manj stranskih učinkov v čim manjših odmerkih, čim krajši čas. Potrebno je nadomeščanje spolnih hormonov pri bolnikih s hipogonadizmom in v posameznih primerih za zdravljenje pozne pubertete. Pri bolnikih z zlomi kosti ali tistih, pri je katerih MKG v predelu ledvenega dela hrbtenice ali levega kolka znižana bolj kot dva standardna odklona od povprečja (z score < -2) in pri katerih se MKG zmanjšuje za več kot 3% do 5% letno, če je pri njih je predvideno dalj časa trajajoče peroralno zdravljenje s kortikosteroidi ali pa presaditev pljuč, je indicirano zdravljenje z bifosfonati (14, 20, 21).

Literatura

1. Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 2001; 2: 253-9.
2. Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A, et al. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 389-93.

3. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;133:10-7.
4. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis Correlate with the Degree of Glucose Intolerance at Baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 891-5.
5. Rafii M, Chapman K, Stewart C, Kelly E, Hanna A, Wilson DC, et al. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 421-6.
6. Goldman MD. Lung Dysfunction in Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1915-8.
7. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz C, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. A consensus conference report. *Diab Res Clin Pract* 1999; 45: 61-73.
8. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: a five-year prospective study. *Br Med J* 1995;311:655-8.
9. Tofé S, Moreno JC, Máiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:241.
10. Dobsin L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 2004;21:691-6.
11. Sulli N, Bertasi S, Zullo S, Shasaj B. Use of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with cystic fibrosis related diabetes: Three case reports. *J Cyst Fibros* 2006 (Epub ahead of print).
12. Klupa T, Małeckı M, Katra B, Cyganek K; Skupień J, Kostyk E, et al. Use of Sensor-Augmented Insulin Pump in Patient with Diabetes and Cystic Fibrosis: Evidence for Improvement in Metabolic Control. *Diabetes Technol Therap* 2008; 10: 46-9.
13. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002; 87: 430-1.
14. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Consensus statement: Guide to Bone Health and Disease in cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1888-96.
15. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, Haigh I. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*; 2000; 55:798-804.
16. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, Niven R Mcl, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 961-7.
17. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW. Reduced bone density in cystic fibrosis: ΔF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J* 2005; 25: 54-61.
18. Aris RM, Stephens AR, Ontjes DA, Blackwood AD, Lark RK, Hensler MB, et al. Adverse Alterations in Bone Metabolism Are Associated with Lung Infection in Adults with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1674-8.
19. Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, Ontjes DA. Increased Rate of Fractures and Severe Kyphosis: Sequelae of Living into Adulthood with Cystic Fibrosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 186-93.
20. Haworth CS, Selby PL, Adams JE, Mawer EB, Horrocks AW, Webb AK. Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 314-6.
21. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AD, Hensler M, Lark RK, et al. Efficacy of Alendronate in Adults with Cystic Fibrosis with Low bone Density. *Am J Resp Critical Care Med* 2004; 169: 77-82.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLEZNI TREBUŠNE SLINAVKE PRI BOLNIKI S CF

asist. Jernej Brečelj, KO za otroško gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana, E: jernej.brecelj@kclj.si

Uvod

Cistična fibroza (CF) je avtosomno-recesivna bolezen, ki jo povzroča okvara gena za membransko beljakovino (CFTR), ki uravnava prehod kloridnih ionov in vode. Poleg pljuč in jeter prizadene pogosto tudi trebušno slinavko, kar se pri približno 85 % otrok kaže kot eksokrina insuficienca.

Gostejši izločki eksokrinih pankreatičnih žlez zamašijo izvodila. Okvara acinarnih celic vodi v vnetje s posledično fibrozo. Funkcionalno tkivo eksokrinega dela trebušne slinavke se manjša. Znaki nezadostnega delovanja se pokažejo, ko deluje manj kot 5 % eksokrinega dela trebušne slinavke.

Trebušna slinavka izloča več kot 20 različnih encimov, ki cepijo beljakovine (proteaze), maščobe (lipaze) in ogljikove hidrate (glikozidaze). Sprva so v obliki proencimov, ki jih aktivira šele enterokinaza v dvanajstniku, ki cepi tripsinogen v tripsin, ta pa aktivira vse ostale proencime.

Encimi eksokrinega dela trebušne slinavke cepijo vse 3 glavne skupine makrohranil. Pri nezadostnem delovanju pa je v ospredju predvsem pomanjkljivo vsrkavanje maščob. To vpliva tudi na vsrkavane vitaminov, topnih v maščobah, in kalcija.

Pri 15 % bolnikov, ko pankreas še zadostno deluje, pa lahko prisotnost mutacije gena CFTR poveča verjetnost za akutni pankreatitis. Tega zdravimo po ustaljenih smernicah, ki jih v tem prispevku ne bom obravnaval. Osredotočili se bomo na pogostejšo eksokrino insuficienco pankreasa.

Klinična slika

Pomanjkljivo delovanje eksokrinega pankreasa se kaže z znaki steatoreje, tj. pogostim obilnim odvajanjem mastnega, svetlega in zelo smrdčega blata. Otroci imajo večji trebuh in so pogosto podhranjeni.

Pri 20 % nezdravljenih otrok se ponavlja rektalni prolaps.

Pri dolgotrajni steatoreji se lahko izrazijo tudi znaki pomanjkanja vitaminov, topnih v maščobah:

- vitamin A (nočna slepota, dermatitis),
- vitamin D (rahitis, osteoporoza),
- vitamin E (hemolitična anemija, nevrološke spremembe),
- vitamin K (motnje strjevanja krvi, osteoporoza).

Diagnostika

Najenostavnejši test je določanje elastaze v blatu - pri eksokrini insuficienci trebušne slinavke je ta znižana.

Natančnejšo oceno mogoča 72-urna analiza vnosa in iznosa maščob, ko preiskovanec 3 dni beleži vso zaužito hrano in pijačo, z dnevom zamika pa zbira blato v neprodušno posodo in ga sproti zmrzuje. O steatoreji govorimo, kadar je delež nevsrkanih maščob večji od 7 % (pri dojenčkih 15 %). Bolj kot za diagnostiko eksokrine insuficiencie trebušne slinavke, je preiskava uporabna za ocenjevanje ustreznosti zdravljenja z nadomestki encimov trebušne slinavke.

Novejši test je dihalni, ki temelji na določanju ogljikovega izotopa ¹³C, s katerim so označeni trigliceridi v testnem obroku, ki ga zaužije preiskovanec. Izotop ogljika določamo z metodo masne spektrometrije v izdihanem zraku.

Centri, ki se poglobljeno ukvarjajo z boleznimi trebušne slinavke predvsem raziskovalno, uporabljajo tudi neposredno merjenje izločkov pankreasa, ki jih zberejo s cevko po stimulaciji izločanja s sekretinom in/ali holecistokininom.

Zdravljenje

Eksokrino insuficienco pankreasa zdravimo z nadomestki encimov, ki so v pakirani v mikrosfere z ovojem, odpornim na želodčno kislino, te pa še dodatno v kapsule. Pomembno je, da so v pripravkih natančne količine encimov (lipaza, proteaza, amilaza). Za pravilno odmerjanje izšolamo bolnike ali njihove starše, da približno ocenijo predvideno količino zaužitih maščob. Gram zaužite maščobe "pokrijejo" s 300 - 3.000 enotami lipaze, odvisno tudi od stopnje insuficiencie pankreasa. Encime nadomeščamo na začetku obroka in (pri večji količini zaužitih maščob ali pri otroku, ko je težko predvideti, koliko bo pojedel) po prvi tretjini, ko pojedjo kapsulo/e ali (pri otrocih, mlajših od 8 let) vsebino kapsule, ne da bi mikrosfere drobili. Pazimo, da ne prekoračimo dnevnega odmerka 10.000 enot lipaze na kilogram telesne teže (oz. na obrok 2.500 enot lipaze na kilogram telesne teže).

Pri bolnikih s CF in insuficienco pankreasa dodajamo, v skladu s priporočili, večje odmerke vitaminov, topnih v maščobah (Tabela); ob tem pa tudi multivitaminski pripravek z minerali v običajnem ali

dvojnem odmerku. Koncentracije vitaminov, topnih v maščobah, kontroliramo ob letnem pregledu in odmerke prilagajamo.

Tabela. Dodajanje vitaminov, topnih v maščobah, pri različnih starostih (povzeto po Borowitz D et al. Glej priporočeno literaturo).

vitamin/ starost	0 - 12 mes.	1 - 3 let	4 - 8 let	> 8 let
A retinol (IE)	1.500	5.000	5 - 10.000	10.000
D 25-OH D (IE)	400	400 - 800	400 - 800	400 - 800
E α -tokoferol (IE)	40 - 50	80 - 150	100 - 200	200 - 400
K fitomenadion (mg)	glede na	protrombinski	čas ali	PIVKA-II

Neželeni učinki zdravljenja

Kot neželeni učinki se redko pojavijo bolečine v trebuhu in zaprtje. Možne so tudi alergijske reakcije. Redek zaplet je fibrozirajoča kolonopatija - fibroza in posledična zožitev konca tankega črevesa in začetnih delov debelega črevesa. Vzrok ni jasen. Nekateri jo povezujejo s previsokimi odmerki lipaze v starejših pripravkih. Drugi pa opozarjajo na možno povezavo s kopolimerjem v mikrokapsulah. Fibrozirajoča kolonopatija se kaže z bolečinami in drugimi znaki zapore prebavil. Zdravljenje je operativno. Pomembno je preprečevanje. Največji dnevni odmerek lipaze je 10.000 enot/kg TT. Kadar je potrebnih več kapsul, jih vzame bolnik na začetku in po prvi tretjini obroka.

Ukrepi ob neuspehu zdravljenja

Najprej preverimo, če bolnik jemlje nadomestke pankreatičnih encimov. Druga stopnja je preverjanje ustreznosti nadomeščanja. Kot tretji ukrep dodamo inhibitor protonske črpalke, ki zmanjša kislost želodčne vsebine in zmanjša inaktivacijo pankreatičnih encimov v želodcu. Če se kljub temu stanje ne izboljša, iščemo druge vzroke nenapredovanja telesne teže ali malabsorpcije (celiakija, Crohnova bolezen, infestacija z *Giardia lamblia*, drugo); nekateri od njih so pri bolnikih s CF pogostejši.

Naše izkušnje

V Centru za cistično fibrozo Pediatrične klinike vodimo približno 50 bolnikov s cistično fibrozo. Morebitno eksokrinno insuficienco pankreasa ugotavljamo ob začetni diagnostiki CF. Takrat tudi svetujemo glede nadomestnega zdravljenja z encimi trebušne slinavke - starši opravijo Šolo štetja maščob pod vodstvom kliničnega nutricionista. Nato gastroenterolog in klinični nutricionist obravnavata bolnika natančneje najmanj enkrat letno, običajno pa na krajšem kontrolnem pregledu tudi po 6. mesecih. Dojenčke in tiste z več težavami s strani prebavil ali jeter pa pogosteje. Bolnike tehtamo ob vsakem pregledu na naši kliniki, najmanj na 3 mesece.

Prehod na odmerjanje nadomestkov pankreatičnih encimov glede na maščobe v prehrani namesto stalnih enakih odmerkov, je izboljšal nadzor steatoreje in simptomov s strani prebavil. Posledično je tudi vplival na boljše prehranjenost.

Zaključki

Nadomeščanje pankreatičnih encimov glede na količino zaužitih maščob je za bolnike in njihove starše v začetku bolj zahtevno. Zato je zelo pomembno tesno sodelovanje bolnika, kliničnega nutricionista, gastroenterologa, medicinske sestre in stalno izobraževanje vseh vpletenih.

Priporočena literatura

- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246-59.
- Širca Čampa A, Kopriva S, Breclj J, Sedmak M. Novosti v prehrani otrok s cistično fibrozo. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. Izbrana poglavja iz pediatrije. Ljubljana: Katedra za pediatrijo; 2005: 43-61.
- Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
- Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care - consensus conference report. *Chest* 2004; 125 (Suppl 1): 1S-39S.

ODRASLI BOLNIKI S CISTIČNO FIBROZO

Asist. Mateja Marc Malovrh, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Življenjska doba bolnikov s cistično fibrozo (CF) se vztrajno podaljšuje. Z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem več kot 95% bolnikov s CF v razvitih državah doživi odraslo dobo. Povprečno preživetje bolnikov s CF je v razvitih državah 35-40 let, pričakovana življenjska doba novorojenih otrok s CF pa je okrog 50 let.

S podaljševanjem življenjske dobe bolnikov s CF naraščajo potrebe po zdravstveni oskrbi. Podatki iz mednarodnega registra bolnikov s CF (CFF patient registry) kažejo, da odrasli bolniki s CF letno opravijo povprečno 4,7 obiskov pri zdravniku, potrebujejo eno bolnišnično zdravljenje in 1,5 krat doživijo akutna poslabšanja. Prizadetost organov (predvsem pljuč) je resnejša kot pri otrocih, število in težavnost pričakovanih zapletov narašča. Preživetje po 40. letu pa dodatno odpira nove probleme, kot so vplivi CF na proces staranja, na pojav običajnih s starostjo povezanih bolezni in obratno.

Glede na čedalje večje potrebe po zdravljenju in vodenju teh bolnikov, se povečuje število centrov za odrasle bolnike s CF. Po priporočilih Evropskega združenja za CF naj bi potekal prehod bolnika iz pediatričnega centra v center za odrasle bolnike s CF v starosti med 16. in 19. letom. Zelo pomembna je dobra povezanost med obema centroma, ki zagotavlja nepretrgano nadaljevanje rednega vodenja bolnika tudi v čustveno labilnem starostnem obdobju.

Glede na kompleksnost bolezni je za optimalno delovanje CF centra potrebno timsko delo, v katerega so vključeni zdravnik specialist, medicinska sestra, fizioterapevt, dietetik, socialni delavec, psiholog, klinični farmacevt, mikrobiolog.

Pri vodenju odraslega bolnika s CF moramo biti pozorni predvsem na delovanje pljuč, trebušne slinavke, jeter, žolčnega in prebavnega trakta. Pomembne pa so tudi motnje v plodnosti, nosečnosti, kostni strukturi in povezave z malignimi boleznimi. Zavrta telesni razvoj vpliva na psiho-socialni razvoj. Priporočeno je, da ima bolnik redne preglede vsaj enkrat letno (zaželeni so obiski na vsake tri mesece). Ob vsakem pregledu je potrebno preverjati simptome in znake pljučne bolezni, opraviti spirometrijo. Letno pa je potrebno opraviti krvne preiskave (hemogram, krvni sladkor, teste jetrne in ledvične funkcije), izmeriti pljučne volumne, pri hujši obliki izmeriti zasičenost hemoglobina s kisikom, mikrobiološko pregledati izmeček, natančno klinično pregledati trebušne organe, opraviti razgovor/šolo z respiratornim fizioterapevtom, dietetikom in psihologom/socialnim delavcem.

Prizadetost dihal: Zastajanje goste sluzi v dihalnih poteh in kronične bakterijske okužbe vodijo do nastanka trajnih okvar dihalnih poti (bronhiektazije, bronhiektazije) in pljuč, kar postopno privede do upada pljučne funkcije. Stanje dihal je potrebno stalno spremljati z nadzorovanjem simptomov, telesnim pregledom in spirometrijo. Najbolj uporaben objektivni merilec pljučnega statusa je FEV1. FEV1 je v populaciji odraslih bolnikov s CF zelo variabilen (pri 36% bolnikov je FEV1 > 70%; pri 25% bolnikov FEV1 < 40%, povprečni FEV1 je 60,8%). Pri bolnikih z zmerno do hudo pljučno boleznijo so potrebne redne meritve zasičenosti hemoglobina s kisikom. Pri stabilnih bolnikih zadošča rentgensko slikanje pljuč na 2-4 leta. Vsaj enkrat letno je nujen mikrobiološki pregled izmečka. Najpogostejši bakterijski povzročitelji kroničnih okužb spodnjih dihal so *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* in *Burkholderia cephalica*. Pri tretjini odraslih bolnikov s CF so prisotni po Gramu negativni odporni organizmi (*Burkholderia cephalica*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*). Pogostejši zapleti, ki se pojavljajo pri bolnikih z napredovalo pljučno boleznijo so hemoptize, pnevmotoraks in dihalna odpoved.

Prizadetost trebušne slinavke: 85-90% bolnikov s CF ima okvarjeno eksokrino delovanje trebušne slinavke in potrebujejo nadomeščanje pankreatičnih encimov. Ena izmed posledic motenj v delovanju trebušne slinavke je slabša prehranjenost. Prehranjenost bolnikov je zelo pomembna, saj vpliva na pljučno bolezen in preživetje. Pri diagnostiki in zdravljenju je potrebno sodelovanje z dietetikom. Priporočena je dieta s 35-40% kalorij v maščobah. Pankreatitis se pojavlja pri 1,25% bolnikov, ki imajo še ohranjeno delovanje trebušne slinavke.

Glukozna intoleranca in s CF pogojena sladkorna bolezen (CFpSB) sta s starostjo povezana zapleta CF. Več kot 15% bolnikov, starejših od 35 let, ima CFpSB in se zdravi z inzulinom. Dodatno ima 43% bolnikov s CF starejših od 30 let glukozno intoleranco. Vzrok pomanjkanju inzulina je rušenje zgradbe Langerhansovih otočkov in propadanje celic beta zaradi fibroze in maščobne infiltracije eksokrinega dela trebušne slinavke. CFpSB je povezana s povečano obolevnostjo in umrljivostjo. Rezultati raziskave so pokazali, da je zdravljenje z inzulinom izboljšalo indeks telesne mase in pljučno funkcijo.

pri bolnikih s CFpSB. Priporočene so redne letne kontrole vrednosti krvnega sladkorja, v nejasnih primerih OGTT.

Prizadetost jeter in biliarnega sistema: Prizadetost jeter in biliarnega sistema pri CF lahko vodi v postopno napredujočo biliarno fibrozo in cirozo. Do 17% otrok s CF ima klinično pomembno jetrno bolezen. Pri 24% odraslih (starejših od 15 let) pa so ugotavljali povečana jetra ali nenormalne teste jetrne funkcije. Ob vsakem obisku je potrebna natančna palpacija in perkusija trebuha, letno pa kontrola krvnih testov jetrne funkcije. Ob sumu na hepatobiliarno prizadetost se odločamo za dodatne krvne preiskave, UZ trebuha, hepatično scintigrafijo, ERCP, MRI holangiografijo, ezofago-gastroskopijo, biopsijo jeter.

Prizadetost prebavil: Pogosto je pri bolnikih s CF prisotna bolečina v trebuhu. Med številnimi vzroki sta za CF specifična sindrom distalne intestinalne obstrukcije (DIOS) in fibrozirajoča kolonopatija (posledica zdravljenja s pankreatičnimi encimi). Pomembna je hitra prepoznavna vzroka bolečine v trebuhu in upoštevanje dodatnih vzrokov in zapletov, ki se pojavljajo pri CF. Pogosti vzroki za epigastrično bolečino so gastroezofagealna refluksna bolezen, bolezen biliarnega trakta (holelitiaza pri 12%), pankreatitis (večinoma le pri bolnikih brez motenj v delovanju trebušne slinavke), želodčna razjeda. Bolečina okrog popka je lahko posledica malabsorpcije, DIOS (3,5%), apendicitisa, vkleščanja dela črevesa. Bolečino v hipogastriju lahko povzroči DIOS, Clostridium difficile kolitis, fibrozirajoča kolonopatija ali rak debelega črevesa.

Malignomi: Pri bolnikih s CF je povečano tveganje za malignome prebavnega trakta (požiralnik, želodec, tanko in debelo črevo, jetra, pankreas).

Plodnost, nosečnost: Večina moških s CF je funkcionalno sterilnih zaradi anatomskih nenormalnosti vas deferens, 1-2% bolnikov pa je lahko plodnih. Ženske imajo normalno razvite reprodukcijske organe – letno zanosi več kot 100 žensk s CF. Nosečnost se pri bolnici s CF vedno obravnava kot nosečnost z velikim tveganjem. Fiziološko povečanje minutne ventilacije, porabe kisika in porast minutnega volumna srca so lahko za nosečnico s CF huda obremenitev.

Kosti in sklepi: Nizko kostno gostoto so ugotavljali pri 38-77% odraslih bolnikov s CF in je povezana z nizkim indeksom telesne mase (BMI) in slabo pljučno funkcijo. Med vzroki za pomanjkanje osteoblastov in povečanje števila osteoklastov so nizka vsebnost vitamina D, slaba absorpcija kalcija, hipogonadizem in nizke vrednosti ravnega faktorja, iatrogeno delovanje glukokortikoidov, manjša telesna aktivnost in kronično vnetje spodnjih dihal. Merjenje kostne gostote naj bi pri tistih, ki imajo še normalne vrednosti, opravljali vsakih 2-5 let.

Prizadetost sklepov (arthritis, hipertrofična pulmonalna osteoartropatija) so ugotavljali pri 12% odraslih bolnikov s CF in je verjetno imunološko pogojena.

Kljub natančnemu vodenju in intenzivnemu zdravljenju pljučna funkcija pri bolnikih s CF progresivno upada in privede do prezgodnje kardiorespiratorne odpovedi in smrti. Znotraj centra za CF morajo biti strokovnjaki sposobni reševati pričakovane zapete CF, pravočasno sprejeti odločitev in uvrstiti bolnika na listo za transplantacijo pljuč ter poskrbeti za bolnika v končnem stadiju bolezni.

Literatura:

JR Yankaskas, BC Marshall, B Sufian et al. Cystic fibrosis adult care. Chest 2004;125:1S-39S.
E Kerem, S Cinway, S Elborn et al. ME Hodson, NJ Simmonds, WJ Warwick et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J of Cystic Fibrosis 4. 2005: 7-26.
ME Hodson, NJ Simmonds, WJ Warwick et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. J Cystic fibrosis 7. 2008:537-542.

ZDRAVLJENJE ODRASLIH BOLNIKOV S CISTIČNO FIBROZO

Mag. Tjaša Šubic, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Cistična fibroza (CF) je bolezen, ki prizadene več organov, povzročena pa je z mutacijo gena CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), lociranega na kromosomu 7. Posledica mutacije je moteno delovanje klorovih kanalčkov. Pljučno obolenje je glavni vzrok obolevnosti in smrtnosti pri bolnikih s CF.

Glede na prizadetost več organov je zdravljenje široko, za potek in prognozo bolezni pa je najpomembnejše zdravljenje pljučnih obolenj. V prispevku so po vrsti navedeni načini zdravljenja pljučnih obolenj, nato zdravljenja prizadetosti drugih organov, splošni ukrepi ter možnosti zdravljenja v prihodnosti.

ANTIBIOTIKI

Ponavljajoče okužbe (virusne in bakterijske), pretirano vnetje ter neučinkovita imunost vodijo v kronične okužbe, katerih najpogostejši povzročitelji so *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, sčasoma pri velikem deležu bolnikov (70%) *Pseudomonas aeruginosa*, pri nekaterih *Burkholderia cepacia* sp.

Uporabljajo se antibiotiki glede na občutljivost izoliranih mikroorganizmov ob akutnih poslabšanjih, preventivna uporaba antibiotikov se ne svetuje. Izjema so inhalacije tobramicina pri bolnikih, koloniziranih s *Pseudomonas aeruginosa* ter uporaba makrolidnih antibiotikov zaradi protibakterijskega in /ali protivnetnega delovanja.

BRONHODILATORJI

Obstrukcija pretoka zraka je pomembna pri CF bolnikih, delež bolnikov ima celo bronhialno hiperreaktivnost (z znaki astme), nekateri od teh alergično bronhopulmonalno aspergilozo. Vsem bolnikom se svetuje uporaba kratkodelujočih bronhodilatatorjev (beta – 2 adrenergični agonisti, antiholinergiki): tik pred fizioterapijo ali fizično aktivnostjo, tik pred inhalacijo hipertonične raztopine NaCl, antibiotika ali DNaze za zmanjšanje nespecifične bronhialne konstrikcije ter boljše razporeditev teh snovi. Svetuje se tudi redna uporaba inhalacij pri bolnikih, pri katerih izboljšajo pljučno funkcijo.

ZDRAVILA ZA OLAJŠANO IZLOČANJE SLUZI– DNasa , hipertonična NaCl

Bolniki imajo težave z izločanjem goste, viskozne, pogosto gnojne sluzi.

DNaza I (dornaza alfa) – endonukleaza, ki zmanjša viskoznost sluzi z cepitvijo dolgih verig denaturirane DNA, ki je sproščena iz degeneriranih nevtrofilcev. Pride do izboljšanja FEV1, skrajša se čas hospitalizacij. Priporoča se vsem odraslim bolnikom, še posebej tistim, ki imajo dnevne simptome kašlja, upad FEV1. Uporablja se v obliki inhalacij enkrat dnevno.

Hipertonična raztopina NaCl – hidrira sluz v dihalih bolnikov. Visoka osmolalnost raztopine potegne vodo iz stene dihal. Tako se izboljša izkašljevanje sluzi, FEV1 in pride do zmanjšanja simptomov, manj poslabšanj bolezni. Inhalacije se uporabljajo 2x na dan, še posebej so primerne za bolnike s kroničnim kašljem, izmečkom, zmanjšanim FEV1.

Svetovano zaporedje inhalacijske terapije: bronhodilatator, hipertonična raztopina NaCl, fizioterapija/telesna aktivnost in/ali DNaza, druge inhalacije (npr. antibiotik v inhalacijah).

Inhalacijske terapije se ne meša med seboj v istem pršilu ali nastavku (še posebej ne DNaza, ki jo hipertonična raztopina NaCl denaturira).

N – acetylcystein se ne uporablja.

FIZIOTERAPIJA

Kopičenje sluzi v dihalih vodi v stopnjevanje obstrukcije, okvare dihal, zagone okužb. Fizioterapija lahko poteka ob pomoči druge osebe npr. posturalna drenaža, perkusijske tehnike, vsekakor pa je potrebno poučiti bolnika o samostojnih tehnikah (dihalne tehnike in tehnike izkašljevanja, uporaba številnih pripomočkov). Svetuje se vsem bolnikom, ki imajo produktiven kašelj, tisti z blago boleznijo ponavadi zaradi manj izrazitih težav slabše sodelujejo.

TELESNA VADBA: koristna, najboljša je kombinacija fizioterapije in telesne vadbe.

PROTIVNETNA TERAPIJA

Intenzivno nevtrofilno vnetje je pomemben patološki proces v dihalih bolnikov s CF – do neke mere seveda koristno kot obramba pred mikroorganizmi, vendar se prevesi v pretirano in škodljivo.

Zdravljenje z makrolidi (azitromycin) zmanjša število poslabšanj ter izboljša FEV1. Mehanizem delovanja: direkten učinek na bakterije in zmanjšanje vnetja. Mikrobicidno delujejo na *Pseudomonas aeruginosa*, če rastejo v pogojih, v katerih tvorijo biofilm, poleg tega zmanjšajo sposobnost *Pseudomonas aeruginosa* za tvorbo biofilma, ki je eden od načinov obrambe pred delovanjem antipseudomonasnih antibiotikov. Poleg tega zavirajo pretiran imunski odziv.

Priporočila niso enotna. Indikacija je bodisi pri bolniku, starejšem od 6 let z znižanim FEV1 ali znaki kroničnega vnetja (npr. kroničen kašelj), večinoma pa je pogoj za uvedbo makrolidnega

antibiotika kronična okužba s *Pseudomonas aeruginosa*, predvsem ob pogostih poslabšanjih. Predpiše se 500 mg 3x na teden ali 250 mg vsak dan (pod 40 kg telesne teže polovico manj). Pred uvedbo je potreben pregled izmečka na netuberkulozne mikobakterije zaradi nevarnosti razvoja makrolidne rezistence

Glukokortikoidi: preučevani so bili pri bolnikih s CF glede na njihovo protivnetno delovanje in pretiran vnetni odziv pri bolnikih s CF. Beležili so boljši FEV1 in manj poslabšanj, a prisotni so bili pomembni stranski učinki. Zato velja, da se sistemski glukokortikoidi ne uporabljajo za kronično zdravljenje, kratkotrajna uporaba pa pride v poštev pri bolnikih z izstopajočimi simptomi astme ob poslabšanju. Prav tako se splošna uporaba ne svetuje za inhalacijske glukokortikoide, izjema sta dodatni indikaciji (astma, alergična bronhopulmonalna aspergiloza).

KISIK

Napredovanje bolezni sčasoma vodi v dihalno odpoved. Zdravljenje s kisikom se uporablja ob hipoksemiji – ob poslabšanjih bolezni ali kronično (enako kot v priporočilih za bolnike s KOPB). Neinvazivna ventilacija s pozitivnim tlakom pride v poštev za bolnike s hiperkapnijo.

ZDRAVLJENJE V INTENZIVNI ENOTI

Potreba po intenzivni terapiji z napredovanjem bolezni narašča, saj se razvije napredovala dihalna odpoved, zapleti kot pnevmotoraks, masivne hemoptize. Dandanes naj bi kar okrog 50% bolnikov, ki potrebujejo intenzivno zdravljenje, doživelo odpust iz bolnice.

Potreba po invazivni terapiji napoveduje slabo dolgoročno prognozo, najbolj koristna je za bolnike, ki so kandidati za transplantacijo pljuč.

Pri intubiranih bolnikih je ne glede na starost potrebna odločitev o končanju zdravljenja, povezana s predvideno kvaliteto življenja ter odločitev o eventualni možnosti za transplantacijo, če pride do ekstubacije.

TRANSPLANTACIJA

Kljub boljšemu zdravljenju bolezni z leti napreduje. Večina bolnikov umre prezgodaj zaradi dihalne odpovedi. Možnost za daljše preživetje omogoča presaditev pljuč. Potrebna je presaditev obeh pljučnih kril. Najboljši izhod je predviden, če ima bolnik ocenjeno 5 letno preživetje brez presaditve manj kot 30% in verjetno tudi, če je ta ocena že pod 50%.

Pri bolnikih redno spremljamo pojav oz. razvoj določenih kriterijev za transplantacijo: upad pljučne funkcije (FEV1 < 30% predvidene), huda hipoksemija ali hiperkapnija po ozdravitvi akutnega poslabšanja, povečano število in trajanje poslabšanj, življenje ogrožujoči zapleti - npr. masivna hemoptiza. Indikacije in kontraindikacije med različnimi transplantacijskimi centri niso enotne. Kljub presaditvi pljuč bolniku ostanejo druge težave (kronični sinuzitis, jetrna ciroza, holelitiaza, nezadostno delovanje trebušne slinavke in sladkorna bolezen, sindrom distalne črevesne obstrukcije) pomemben razlog obolenj in tudi smrti. Kljub temu predstavlja uspešna presaditev pljuč način za podaljšanje in izboljšano kvaliteto življenja.

ZDRAVLJENJE PRIZADETOSTI DRUGIH ORGANOV

Trebušna slinavka – 85% bolnikov s CF ima nezadostno delovanje eksokrinega dela trebušne slinavke. Posledica je motena absorpcija predvsem maščob, tudi beljakovin, kar vodi v steatorejo, nedohranjenost, pomanjkanje maščobotopnih vitaminov. Zdravljenje je nadomeščanje encimov trebušne slinavke (lipaza, proteaza, amilaza), dodajanje vitaminov.

Pri deležu bolnikov se razvije s CF povezana sladkorna bolezen, potrebno je zdravljenje z inzulinom.

Osteopenija, osteoporozna, pogosti zlomi, kifoza – vzrok za kostne težave so poleg pomanjkanja encimov trebušne slinavke tudi pomanjkljiva absorpcija Ca, Mg, vit. D, vit. K., hepatobiliarna bolezen, pomanjkanje določenih fizičnih aktivnosti, premajhen vnos hranil...

Pomembno je spremljanje prehrabnega statusa, antropometrične meritve, zadosten vnos maščobotopnih vitaminov (A, D, E, K), dodatki kalcija, zadosten vnos kalorij, lahko tudi s pomočjo dodatkov v obliki koncentriranih pripravkov.

GERB, obolenje jeter in žolčnih vodov (asimptomatsko povišanje jetrnih encimov, hepatosplenomegalija, jetrna ciroza, holecistitis, holedoholitiaza, holelitiaza), sindrom distalne črevesne obstrukcije - se zdravijo pri specialistih gastroenterologih, v kolikor do zapletov pride. Pomembno je redno spremljanje jetrne funkcije. Pomembno je tudi urejanje prehrabnega statusa.

Neploidnost – pri moških > 95% zaradi motenega transporta semenčic, ki same po sebi niso prizadete. Zato pride v poštev mikrokirurška aspiracija sperme in umetna oploditev. Ženska neploidnost se pojavlja v 20% zaradi nedohranjenosti, sprememb cervikalnega mukusa. Če ženska zanosi, ponavadi ni težav, če je FEV1 pred nosečnostjo nad 50-60% predvidene. Potrebno pa je genetsko svetovanje, saj bodo vsi otroci nosilci mutacije, možnost za dejansko obolenje je velika.

SPLOŠNI UKREPI

Zaradi teže bolezni same je potrebna psihosocialna podpora, še posebej pa je psiholog potreben pri pogovorih o možnosti transplantacije. Zelo pomembne so redne kontrole, redno spremljanje poteka bolezni, saj je zelo pomembno zaznati čas, optimalen za transplantacijo.

GENSKA TERAPIJA

Pogoj za idejo o genski terapiji CF je bilo odkritje in kloniranje gena CFTR leta 1989. Napori za gensko zdravljenje CF so se večinoma osredotočili na zdravljenje pljučne prizadetosti. Trenutno najbolj izstopa poskus vnosa normalnih kopij CFTR gena v epitelijske celice dihalnih poti, brez namena menjave prizadetih genov.

SODOBNE IN V PRIHODNOSTI OBETAJOČE TERAPIJE

- Druge mutacije CFTR gena – poprava nenormalnosti spremenjenih proteinov, izboljšanje delovanja ionskih kanalčkov
- Spodbuda ribosomov za selektivno branje skozi nezrele CFTR stop kodone
- Indukcija dodatnih ionskih kanalčkov
- Zaviranje pretiranega vnetnega odziva
- Razvoj antibiotikov

VODENJE ODRASLIH BOLNIKOV S CISTIČNO FIBROZO - NAŠE IZKUŠNJE

Doc. Matjaž Fležar, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvod

Cistična fibroza je najpogostejša dedna bolezen belcev in nastane zaradi defekta v motenem transportu elektrolitov (natrija in klora) preko različnih epitelijev. Kar 80 do 90% bolnikov s cistično fibrozo preživi 17 let in vstopi v odraslo dobo. Z odraščanjem se odnos otroka in kasneje mladostnika do bolezni spreminja, ne počuti se več enako v družbi z najmlajšimi, predvsem v bolnišnicah in pri obravnavi pri zdravniku. Želi si sam odločati o poteku svoje bolezni. Pojavljajo se nova vprašanja, kot so partnerstvo, spolnost, zakon, zanositev, iskanje primerne zaposlitve, ipd. Pojavljajo se tudi bolezni, ki so z odraslo dobo pri cistični fibrozi pogostejše: sladkorna bolezen, osteoporoza, jetrna okvara, pogostejše pljučnice, pnevmotaraksi in hemoptize. Idealno je, če se vodenje otroka s cistično fibrozo preda pulmologu za vodenje v odrasli dobi, po zdravniški plati, na skupnem sestanku ali v okviru Klinike za cistično fibrozo, ki obravnava tako otroke kot odrasle.

Obravnava odraslega bolnika s cistično fibrozo – priporočila

Ker je bolezen redka in imamo v Sloveniji registriranih komaj nekaj čez 80 bolnikov s cistično fibrozo je zelo pomembno, da se ti bolniki obravnavajo na istem mestu v sklopu multidisciplinarnega tima. Zelo napačno je namreč, če bolnika obravnava zdravnik, ki ima v vsej svoji populaciji bolnikov samo en ali dva primera te bolezni. Tudi po svetu je obravnava v sklopu multidisciplinarnih timov prinesla ustrezne rezultate. Na podlagi nekaj letnega dela z bolniki s cistično fibrozo v odrasli dobi na naši Kliniki – Bolnišnici Golnik – KOPA, smo izdelali nekaj priporočil in priporočljivo je da se otroci po prehodu v odraslo dobo predajo v obravnavo multidisciplinarnemu timu, ki to obravnavo izvaja rutinsko.

V Bolnišnici Golnik smo pričeli z obravnavo odraslih bolnikov s cistično fibrozo v letu 2006. Postopoma se je oblikovala ekipa psihologa, fizioterapevskega tima, dijetetika, zdravnikov in sestrskega tima nadstandardnih enoposteljnih sob oddelka 300. Enoposteljna soba za te bolnike je namreč velika prednost in preprečuje prenos bolnišničnih klic in okuž iz sosednjih bolnikov. Konziljarno vključujemo gastroenterologe izven hiše in po potrebi endokrinologe. Vse bolnike imamo zbrane v enotnem seznamu, z elektronsko mailing listo in zbranimi telefonskimi številkami. Vsi bolniki imajo možnost konzultacije z lečečim specialistom preko elektronske pošte. Trenutno imamo v evidenci 23 bolnikov, dva sta iz tujine. Povprečna starost je 31,5 let. V teh treh letih so trije bolniki umrli, s starostjo 23, 30 in 51 let. Štirje bolniki so bili transplantirani in ena bolnica je rodila. Pri posttransplantacijskem vodenju sodeluje ekipa pulmološkega centra KC v Ljubljani.

Bolniki prihajajo iz cele Slovenije. V letu 2008 smo izdelali standarde obravnave teh bolnikov, zato ker je bolezen redka in zato ker se včasih zgodi sprejem bolnika v času dežurstva, ko lečeči dežurni zdravnik nima toliko izkušenj pri obravnavi teh bolnikov. To je vodilo do kvalitetnejše oskrbe. V toku ambulantne obravnave se bolniki vodijo v naši pulmološki ambulanti na Golniku, na tri ali več mesecev, po presoji specialista. V ambulanti se opravi tudi večino predtransplantacijskih preiskav. Bolniki velikokrat prinesejo vzorce svežega jutranjega sputuma s seboj. Ambulanta funkcionira tako, da so bolniki naročeni proti koncu delovnega časa in da niso v ambulanti več kot eden s to boleznijo naenkrat. V kolikor pride do poslabšanja bolezni imajo vsi bolniki navodilo, da kontaktirajo specialista po elektronski pošti, zato da je možna pravočasna rezervacija sobe z možnostjo izolacije, bolnik tudi dobi navodila o sprejemu, ki je planiran in o začetku samozdravljenja doma. V času hospitalizacije bolnika vodi zdravnik tima za obravnavo cistične fibroze, ki aktivira ob sprejemu tudi ostale člane tima. Reden je tudi kontakt s starši, v kolikor si bolnik to želi. Hospitalizacije pa trajajo praviloma več kot 10 dni, predvsem zaradi prolongirane venozne antibiotične terapije in spremljajočih postopkov. V toku priprav na transplantacijo pljuč sodelujemo z ekipo KC v Ljubljani na tak način, da se vse transplantacijske preiskave opravijo ali ambulantno ali na oddelku v stabilni fazi bolezni, potem pa bolnik z dokumentacijo obišče transplantacijskega zdravnika, ki s svojim strinjanjem omogoči pregled v Univerzitetni kliniki na Dunaju (AKH) oz. pridobitev ustrezne dokumentacije s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. V prihodnje bomo poskušali vzpostaviti sistem zdravljenja poslabšanja na domu, kar pomeni organizacijo dela medicinske službe za pripravo infuzij na domu.

Slika 1. Standardiziran nabor preiskav in postopkov pri ambulantnih pregledih bolnikov s CF

PREISKAVA – enkrat v obravnavi	PLANIRANI DATUM / URA ODVZEMA / IZVEDBE
Genetika (bolnik in svojci)	
Ocena življenjske dobe	
Pilokarpinski test	
Test plodnosti	
Genetsko svetovanje – načrtovanje družine	

PREISKAVA – enkrat na leto	PLANIRANI DATUM / URA ODVZEMA / IZVEDBE
OGTT in Hb1c	
Vitamin D v krvi	
Sputum – mikobakterije	
Urin – mikroalbumini	
Prebavljivost blata (Chymotripsin, Elastaza 1)	
DPX	
CT pljuč	
Psihološki profil, vprašalnik o kakovosti življenja	
UZ jeter	
Dietetik – učenje o pravilni prehrani in nutritivnih dodatkih	
Učenje fizioterapevtskih postopkov	
ORL pregled	
Celokupni IgE, aspergillus protitelesa	
Ocena za transplant	
BodyStat	
6 min test hoje ali ergospirometrija	
Klirens kreatinina	

Ambulantni obisk	PLANIRANI DATUM / URA ODVZEMA / IZVEDBE
Pregled – status, saturacija	
Pljučna funkcija	
Plinska	
Teža, višina, ITM	
Kri: osnova + hepatogram + proteinogram	
Preveri terapijo: 4,5% NaCl, pulmozime, bronhodilatator, amilorid, tobramicin, sumamed, prehranski dodatki	

Zaključek

Standardizirano obravnavo odraslega bolnika s cistično fibrozo je potrebna tudi v Sloveniji, čeprav je teh bolnikov malo. Z upoštevanjem smernic, ki veljajo v svetu, ter možnosti izolacije in oskrbe v hospitalu, ki jo ti bolniki potrebujejo, imamo več možnosti da kakovost obravnave dvignemo na nivo ostalih centrov po svetu.

14:30-16:10 Zdravljenje s kisikom in dihalno podporo

Delovno predsedstvo

Škrbat Kristan S, Šifrer F

Šifrer F

Nadzor dihanja

Škrbat Kristan S

Mesto NIMV izven intenzivnega oddelka-naše izkušnje

Gabrijelčič J

Novejši načini zdravljenja kompleksnih motenj dihanja v spanju

Kadivec S

Spremljanje bolnika na NIMV na domu

Bratkovič M

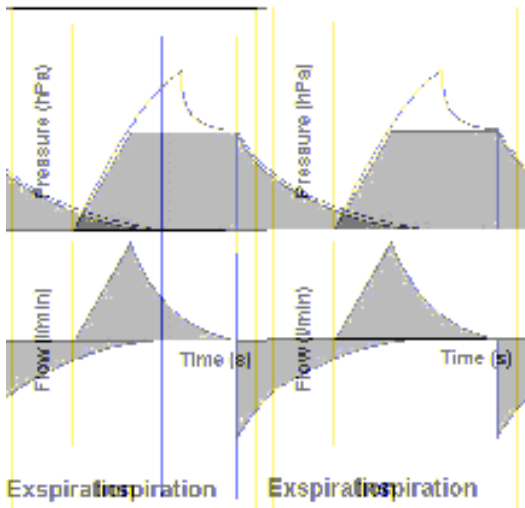
Spremljanje bolnika s KOPB na TZKD na domu

NADZOR DIHANJA - POMEN IN ODČITAVANJE RESPIRATORNIH KRIVULJ PRIKAZANIH NA VENTILATORJU

Franc Šifer, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

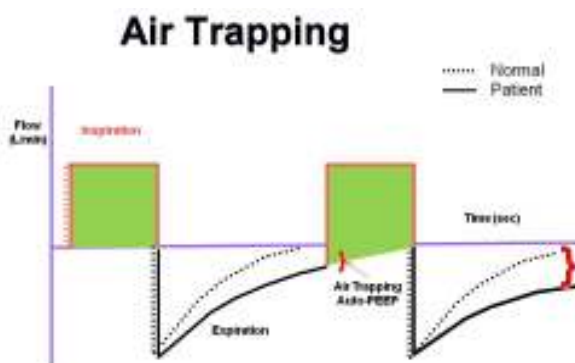
Sodobni ventilatorji ne le zagotavljajo mehanično podporo dihanju temveč tudi omogočajo nadzor mehanike dihanja. Respiratorne krivulje so grafični prikaz sprememb v volumnu, tlaku in pretokih med dihalnim ciklom. Te spremembe imajo lahko ključen pomen v vodenju bolnika na mehanični ventilaciji. Osnovna korist spremljanja respiratornih krivulj je v pravočasnem zaznavanju neželenih sprememb v dihanju in posledičnem ukrepanju. Respiratorne krivulje omogočajo analizo patofiziologije bolezni dihalnega sistema, optimiranje načina ventilacije in spremljanje odziva na zdravljenje. Uporabljamo jih za ugotovitev bolniku prijaznega načina ventilacije, ugotavljanje povečanega upora v dihalnih poteh, ujetja zraka v pljučih, določanje raztegljivosti pljuč (1).

Obstajata dva tipa respiratornih krivulj: skalarne in zanke. Skalarne krivulje so zapisi parametrov v času: spremljamo tlak v dihalnih poteh, volumen in pretok. Zanke prikazujejo dva parametra drugega proti drugemu: tlak proti volumnu in pretok proti volumnu (slika 1).



Slika 1. Krivulji tlak in pretok v času

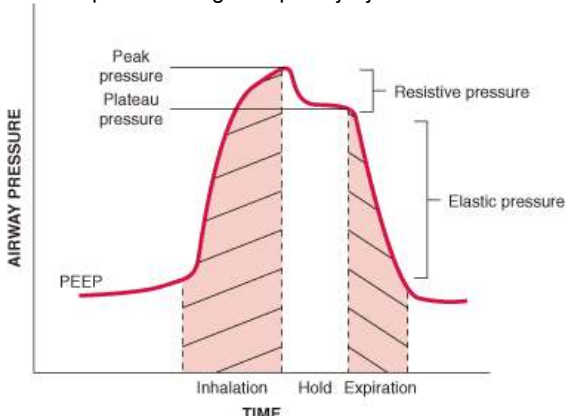
Krivulja pretok – čas prikaže obliko pretoka zraka in omogoča prepoznavo načina ventilacije in ločevanje bolnikovih od ventilatorjevih ciklov. Prezgodnja zaustavitev pretoka v izdihu kaže na ujetje zraka v pljučih (slika 2)



Slika 2. grafični prikaz ujetja zraka v pljučih (auto PEEP) v krivulji pretoka v času

Krivulja tlak – čas kaže dinamično pljučno mehaniko. Z dodatkom inspiratorne pavze omogoča izračun statične mehanike. Maksimalni ali vrhnji inspiracijski tlak («PIP – peak inspiratory pressure«)

pokaže tlak v pljučih po vpihu nastavljenega volumna. Z zadržanjem vdih (»inspiratory hold«) odčitamo statični tlak, imenovan tudi alveolarni ali nivojski (»plateau«) tlak. Ko je ekspiratorna valvula zaprta se namreč volumen zadrži v pljučih in odčitani tlak pravzaprav odseva alveolarni tlak. Če delimo dihalni volumen z alveolarnim tlakom, ki smo mu odšteli morebitni pozitivni tlak na koncu izdih (»PEEP - peak end expiratory pressure«) dobimo statično raztegljivost pljuč (komplianso). Povečana razlika med maksimalnim in alveolarnim tlakom kaže na motnjo v pretoku zraka – obstrukcijo v dihalnih poteh. Omogoča spremljanje odziva na bronhodilatatorno zdravljenje (slika 3)



Slika 3. prikaz tlakov na krivulji tlaka v času.

Krivulja volumen – čas grafično prikaže volumen zraka, ki ga je ventilator posredoval bolniku, bolnikov prispevek k vdihu oziroma velikost volumna ob spontanem bolnikovem vdihu, fazo vdih in izdih ter čas vdih.

Zanka tlak – volumen prikaže spremembe tlaka ob hkratnih spremembah volumna. Vdih se prične na nivoju funkcionalne rezidualne kapacitete (FRC) in konča, ko je dosežen nastavljeni parameter – volumen ali tlak. Zapis se nadaljuje skozi izdih in konča ob koncu izdih na FRC. Z zanke odčitamo maksimalni inspiracijski tlak (PIP) in vpihani dihalni volumen. S krivulje lahko razberemo ali so pljuča premalo ali preveč napihnjena. S tako imenovano spodnjo naklonsko točko (»lower inflection point«) določimo optimalno nastavitvev PEEP-a. Zgornja naklonska točka (»upper inflection point«) pokaže območje, ko je za majhno povečanje volumna pljuč potrebno dodajati veliko tlaka, kar označuje prenapihnenost pljuč oziroma njihovo slabo raztegljivost. Premik krivulje v desno označuje zmanjšano raztegljivost pljuč (za doseg enakega volumna pljuč so potrebni večji pritiski). Premik krivulje v levo pomeni zvečano raztegljivost pljuč (sliki 4 in 5).

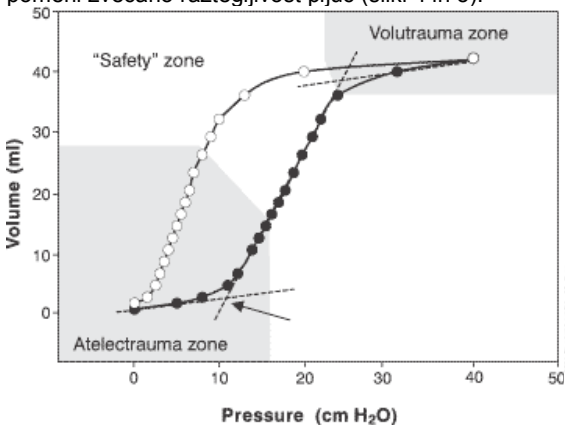
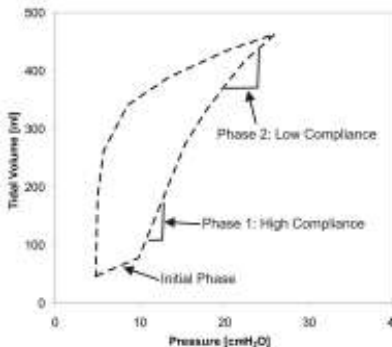
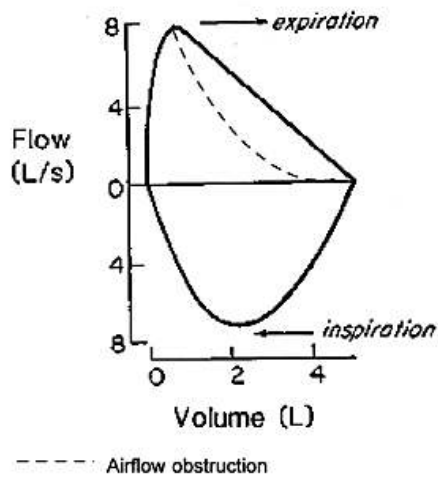


Figure 2 - Static pressure-volume relationship of the respiratory system in an animal model of ARDS (rabbits). The arrow indicates the lower inflection point

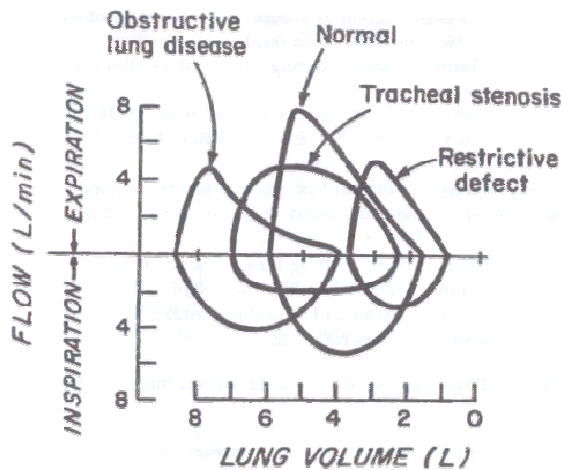


Slika 4 in 5. Zanka tlak volumen z oznakami spodnje in zgornje naklonske točke ter opredelitvijo raztegljivosti pljuč.

Zanka pretok – volumen prikazuje hkratne spremembe pretoka in volumna pljuč (2, 3). Omogoča prikaz največjega pretoka v vdihu, največjega pretoka v izdihu, dihalni volumen konec izdihla in pričetek vdihla. Oblika krivulje razločuje med restriktivno in obstruktivno motnjo ventilacije (4). Zaznamo ujetje zraka v pljučih in izločke v dihalnih poteh (sliki 6 in 7) (5, 6).



Slika 6. Zanka pretok volumen s prikazom obstrukcije v izdihu.



Slika 7. Značilne oblike zank pretok volumen pri različnih boleznih.

LITERATURA

1. Ramirez JB. Monitorizacion de la funcion respiratoria: curvas de presion, volumen y flujo. An Pediatr (Barc) 2003; 59(3): 252 – 85.
2. Jubran A, Tobin MJ. Use of flow-volume curves in detecting secretions in ventilator-dependent patients. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 766 – 9.
3. Tobin MJ. Ventilator monitoring and sharing the data with patients. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 810 – 1.
4. Guntupalli KK et al. Usefulness of flow volume loops in emergency and ICU settings. Chest 1997; 111: 481 – 8.
5. Koutsoukou A et al. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure at zero positive end-expiratory pressure in patients with adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1590 – 6.
6. Jonson B et al. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1172 – 8.

MESTO NEINVAZIVNE MEHANIČNE VENTILACIJE IZVEN INTENZIVNEGA ODDELKA-NAŠE IZKUŠNJE

Asist. Sabina Škr gat Kristan, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvod

V letu 2005 smo znotraj pulmološkega oddelka KOPA Golnik pričeli uvajati neinvazivno mehanično ventilacijo (NIMV). Dejavnost je bila vpeljana z namenom celostne obravnave bolnikov z akutnim poslabšanjem KOPB in posledično akutno hiperkapnično respiracijsko insuficienco. Izziv za obravnavo z NIMV pa so postali tudi bolniki z drugo etiologijo hiperkapnične respiracijske insuficience. V prvem letu smo NIMV izvedli pri 3 bolnikih, v letu 2006 pri 9 bolnikih in leta 2007 pri 6 bolnikih. V obdobju junij 2008-julij 2009 smo na pulmološkem oddelku izvajali NIMV pri 50 bolnikih. Kakor je razvidno iz tabel 1 in 2, to niso bili le bolniki s KOPB, temveč v večji meri bolniki, ki so imeli hiperkapnično respiracijsko insuficienco iz drugih razlogov.

V obdobju junij 2008-julij 2009 smo v enoti za neinvazivno mehanično ventilacijo (NIMV) obravnavali 50 bolnikov. Akutno NIMV smo izvajali pri 22 bolnikih, kronično NIMV pa smo uvajali pri 28 bolnikih. Enota za NIMV ima za sedaj načeloma 4 postelje.

V ekipi sodelujemo (po abecednem vrstnem redu):

Jasmina Gabrijelčič, dr. med, Sabina Škr gat Kristan, dr. med in Darinka Trinkaus, dr. med.
Medicinske sestre in tehniki oddelka 600 KOPA Golnik.

Rezultati našega kliničnega dela

1. Akutna NIMV

Tabela 1. Bolniki pri katerih smo izvajali akutno NIMV:

št.bolnikov	diagnoza	izzid zdravljenja z NIMV
1	cistična fibroza	neuspešna, napredovala oblika bolezni
4	apKOPB	3 uspešne, 1 neuspešna
2	apKOPB+ fibrotoraks	neuspešni
1	kifoskolioza po TBC	uspešna
1	mišična ditrofija	neuspešna, bulbarna simptomatika, traheostoma
13	debelost/pridružena OSA/srčno popuščanje	prikazano v poglavju o kompleksnih motnjah dihanja med spanjem

Legenda: KOPB : kronična obstruktivna pljučna bolezen
apKOPB: akutno poslabšanje KOPB
OSA: obstruktivna sleep apneja

Povprečna starost bolnikov s KOPB je bila 61,7 let (min 46 let, max.76 let). Povprečna vrednost pH pred pričetkom ventilacije je bila 7,27 kPa (min.7,25 kPa, max. 7,31), znotraj 24 ur po pričetku ventilacije pa je bila povprečna vrednost 7,35 kPa (min. 7.30 kPa, max. 7.40 kPa). Povprečna vrednost pCO₂ pred pričetkom NIMV je znašala 10,3 kPa, po 24 urah pa 8,6 kPa. Bolniki so bili bolnišnično zdravljeni v povprečju 11 dni, z ventilacijo smo vztrajali povprečno 4,5 dni. Uspešni smo bili pri 3 bolnikih z ap KOPB, kjer uvodno z maksimalnim medikamentoznim zdravljenjem nismo dosegli izboljšanja klinične slike in parametrov PAAK (plinska analiza arterijske krvi).

1a) Neuspešne NIMV:

Pri eni bolnici, kjer smo ocenili, da NIMV ni uspešna je šlo za napredovalo obliko KOPB z izrazitim emfizemom, motila je anksioznost bolnice.

Dva bolnika sta imela KOPB in pridružen fibrotoraks po TBC. V akutnem obdobju smo z NIMV premostili akutno poslabšanje kronične hiperkapnične respiracijske insuficience s prehodnim izboljšanjem klinične slike in parametrov PAAK. Pri obeh primerih je zaradi hudo napredovale bolezni v nekaj dnevih prišlo do ponovne poglobitve hiperkapnije, ponobna uvedba NIMV pa se je pri obeh primerih nato izkazala kot neuspešna. Oba bolnika sta umrla.

Pri bolniku z mišično distrofijo je bila NIMV uvedena na nevrološki kliniki. Bolnik je imel pridruženo bulbarno simptomatiko in požiranje zraka, kar je onemogočalo varno in uspešno ventilacijo. Po premostitvi na intenzivni oddelek je bila uvedena ventilacija preko traheostome.

1b) Metodologija

V vseh primerih smo uporabili tlačno ventilacijo (PACV-pressure assisted controlled ventilation) in ustno nosno masko. V prvih urah uvajanja NIMV je bolnik ves čas nadzorovan, merijo se RR (na eno uro ali pogosteje glede na klinično sliko), saturacija, pulz (oboje merimo 24 ur dnevno preko monitorja), spremlja se stanje zavesti, gibanje prsnega koša in ujemanje bolnika z ventilatorjem (1a). Aktivno iščemo možne stranske učinke ventilacije, ki so:

-vezani na masko (leak na stiku med masko in kožo obraza, eritem na koži obraza ali razjeda na korenu nosu, klavstrofobija, neugodje)

-vezani na ventilacijo (aerofagija, draženje oči, kongestija nosu, bolečina v ušesih ter suha usta in nos).

-hudi zapleti (pnevmotoraks, hipotenzija, aspiracijska pljučnica).

Bolnika spodbujamo.

Parametre ventilatorja in parametre, ki jih bolnik dosega vpisujemo v obrazec za spremljanje bolnika na NIMV. Podatki se zapisujejo vsako uro. Uspešnost NIMV obvezno preverjamo s PAAK.

Med bolniki, kjer smo prehodno uvedli akutno NIMV, jih je 6 prešlo na kronično NIMV na domu (1 bolnik s hudo deformacijo prsnega koša po TBC hrbtenice in 5 bolnikov z debelostjo in pridruženimi boleznimi).

2. Trajna NIMV

Kronično NIMV smo uvajali pri 28 bolnikih.

Tabela 2. Bolniki pri katerih je bila zaradi kronične izvajana kronična NIMV

Št. bolnikov	Diagnoza	uspešnost NIMV
17	debelost/OSA	predstavljeno v poglavju o kompleksnih motnjah dihanja med spanjem
1	KOPB	Uspešna (predstavljena kot klinični primer)
2	KOPB/OSA/debelost	predstavljeno v poglavju o kompleksnih motnjah dihanja med spanjem
4	Kifoskolioza	uspešna
2	Disfunkcija prepone	uspešna
1	fibrotoraks, disfunkcija prepone	neuspešno-klavstrofobija
1	Periodično dihanje srčno popuščanje	predstavljeno v poglavju o kompleksnih motnjah dihanja med spanjem

Uvajanje kronične NIMV poteka podobno kot uvajanje akutne NIMV. Dogodek je manj stresen, bolnik, zdravnik in medicinska sestra imajo več časa za privajanje na NIMV. Pri nas za sedaj z nekaj izjemami uporabljamo ustno nosne maske tudi pri kronični ventilaciji na domu. Zaradi odpiranja ust pri uporabi nosne maske namreč prihaja do asinhronije in neuspešne ventilacije. Uspešnost vedno preverjamo s PAAK, pomembno je spremljanje pCO₂ tudi v času, ko bolnik ni na NIMV. Cilj je doseči čim manjša nihanja pCO₂ v PAAK preko 24 ur. Tako določimo potreben čas ventilacije znotraj 24 ur za vsakega bolnika posebej. Na ta način dosežemo, da je v 24 urah razmerje med bolnikovim spontanin dihanjem in dihanjem z NIMV pravšnje, kvaliteta bolnikovega življenja pa ob zmanjšanju stopnje hiperkapnije boljša. Vsi bolniki se ventilirajo preko noči, nekateri med njimi dodatno npr. 2 uri preko dneva. Bolniki prihajajo na bolnišnične kontrole na 3-6 mesecev.

2.1. Trajna neinvazivna mehanična ventilacija pri bolnikih deformacijo prsnega koša in hiperkapnično respiracijsko insuficienco

Po podatkih iz literature so bili bolniki zaradi dihalne odpovedi ob deformaciji prsnega koša v preteklosti ventilirani preko traheostome. Od leta 1980 dalje pa se v obravnavo teh bolnikov vključuje neinvazivno mehanično ventilacijo. Po nedavnih podatkih za Evropo ima več kot 80% bolnikov iz te skupine neinvazivno ventilacijo, le 5% pa se jih ventilira preko traheostome (1).

Komplianca za NIMV je med bolniki s kifoskoliozo najvišja. Delež bolnikov, ki po uvedenem zdravljenju prekinejo z NIMV je med bolniki s kifoskolozo 20%, sekvelami po TBC 24%, najvišji pa pri bolnikih s KOPB - 44% (2).

2.1.1. Fiziološki učinki neinvazivne mehanične ventilacije pri bolnikih z deformacijo prsnega koša

Poleg zmanjšane moči dihalnih mišic prsnega koša je eden od mehanizmov nastanka hiperkapnije pri tej skupini bolnikov tudi motnja dihanja med spanjem. V fazi REM spanja je dihanje zelo odvisno od funkcije prepone. V primeru kifoskolioze ali npr. torakoplastike po TBC je zaradi deformacije prsnega koša funkcija diafragme motena zaradi česar nastane hipoventilacija. Pred pojavom hipoventilacije preko dneva in v fazi NREM spanja se registrira hipoventilacijo s posledično hiperkapnijo in hipoksemijo v fazi REM spanja (3).

Uporaba NIMV preko noči izboljša simptome hiperkapnije in parametre v plinski analizi arterijske krvi tudi preko dneva, ko bolnik ne uporablja NIMV. Sami fiziološki mehanizmi, ki omogočajo ta pojav so pri tem slabo raziskani. Kaže, da ima pri tem najmočnejši pomen povečana občutljivost dihalnega centra za CO₂ (4). Hipotezi o izboljšanju moči dihalnih mišic in izboljšanju mehanike dihanja sta manj podprti.

Stopnja pljučne hipertenzije se v tej skupini bolnikov na NIMV zmanjša, česar pa ni bilo mogoče dokazati pri bolnikih s KOPB na NIMV(5).

Ti bolniki imajo boljše preživetje v primerjavi s tistimi, ki so le na TZKD (6).

Bolniki imajo boljšo kvaliteto življenja z zmanjšanjem števila bolnišničnih obravnav (7,8,9).

2.1.2. Priporočila za uvedbo NIMV pri bolnikih z deformacijo prsnega koša (povzeto po 10,11)

NIMV pri tej skupini bolnikov lahko priporočimo **motiviranim** bolnikom, ki imajo:

Simptome hiperkapnije in/ali

enega od sledečih fiziološki kriterijev:

-PaCO₂ > 6.0 kPa

-nočne desaturacije < 88% za več kot 5 minut.

Maksimalni inspiratorni tlak < 60 cmH₂O

FVC < 50%

Priporočila se v literaturi nekoliko razlikujejo. V klinični praksi uvedemo NIMV motiviranim bolnikom, ki imajo simptomatsko hiperkapnijo ali se le ta ob aplikaciji kisika preko nosnega katetra v stabilnem obdobju celo poglobi. Z NIMV vztrajamo, ko z NIMV zmanjšamo stopnjo hiperkapnije in njene simptome in ko bolnik tako zdravljenje sprejme.

2.2. Trajna neinvazivna mehanična ventilacija pri bolnikih s KOPB

Trajno zdravljenje s kisikom na domu je za sedaj edino zdravljenje, za katerega je bilo dokazano izboljšanje preživetja bolnikov s KOPB in kronično hipoksemijo ter pljučnim srcem (12). Potem, ko se je neinvazivna mehanična ventilacija (NIMV) ugodno izkazala pri obravnavi bolnikov z nevro-mišičnimi boleznimi in deformacijami prsnega koša, se sedaj stroka ukvarja z opredelitvijo skupine bolnikov s KOPB, pri kateri bi lahko dokazali dolgoročne ugodne učinke NIMV. Ideja o uvajanju NIMV pri bolnikih s KOPB je nastala na osnovi dejstva, da pojav hiperkapnije pomeni slabo prognozo teh bolnikov. S tega stališča se tudi NIMV pri bolnikih s KOPB umešča kot način zniževanja stopnje hiperkapnije. Čeprav nekateri izsledki raziskav ne potrjujejo hiperkapnije kot neugodnega prognostičnega dejavnika (13), pa po drugih podatkih iz literature pojav hiperkapnije pomeni 30-40% umrljivost bolnikov v naslednjih dveh letih (14).

2.2.1. Ugodni učinki trajne NIMV pri bolnikih s KOPB

Nekateri bolniki s KOPB imajo hipoventilacijo ponoči v času NREM in REM spanja zaradi zmanjšanja dihalnega volumna s posledično hiperkapnijo in nočno desaturacijo. Ta pojav je izrazitejši v času REM spanja in je toliko bolj izrazit takrat, ko je bolnikova saturacija že izhodno blizu ali pa že na strmem delu disociacijske krivulje. Takrat že majhen padec pO₂ pomeni veliko zmanjšanje izmerjene saturacije (14a).

Obstaja več hipotez, ki razlagajo ugodne učinke kronične NIMV pri bolnikih s KOPB in kronično hiperkapnično respiracijsko insuficienco.

Prva hipoteza temelji na trditvi, da z ventilacijo preko noči dosežemo korekcijo nočne hipoventilacije s posledičnim zmanjšanjem stopnje hiperkapnije. Zmanjšana stopnja hiperkapnije vztraja tudi v delu dneva, ko se bolnik ne ventilira zaradi prehodno izboljšane občutljivosti respiracijskega centra za CO₂ (15). Kaže, da ima ta teorija med navedenimi najmočnejši pomen (16).

Druge razlage, ki temeljijo na izboljšani complianci prsnega koša in pljuč in zmanjšanem utrujanju dihalne miškulature so manj podprte (17,18).

Ni dokazano, da bi NIMV vplivala na zmanjšanje pljučne hipertenzije (5).

2.2.2. Priporočila za uvedbo NIMV pri bolnikih s KOPB (10,19)

Trajna NIMV se lahko uporablja le pri nekaterih bolnikih s KOPB. Pri hiperkapničnih bolnikih s KOPB neinvazivne mehanične ventilacije za sedaj ne moremo priporočiti kot terapijo izbora. Kronična uporaba NIMV se lahko priporoči bolnikom, ki:

- so hiperkapnični preko dneva, imajo pogosta poslabšanja (več kot 2 v 12 mesecih) in slabšanje parametrov plinske analize arterijske krvi kljub optimalni medikamentozni terapiji in TZKD.
- imajo simptomatsko hiperkapnijo kljub natančnemu titriranju kisika (TZKD)
- so za zdravljenje motivirani
- imajo z NIMV izboljšano kontrolo nočnih hipoventilacij.

Bolniki naj imajo ob tem enega od naslednjih fizioloških kriterijev:

- PaCO₂ >7.3 kPa
ali
- PaCO₂ med 6.7-7.2 kPa in nočne desaturacije < 88% za > 5 minut.

Klinični primer

Bolnica, rojena 1936. Dolgoletna kadilka 40 let/20 cigaret dnevno. Na KOPA Golnik spremljana od leta 2002 zaradi kronične obstruktivne pljučne bolezni, blaga kifoza.

Parametri pljučne funkcije leta 2007: VC 1350 (51%), FEV1 580 (27%), DICO 30%. Bronhodilatatorni test negativen. Bolnica je zaradi hiperkapnične respiracijske insuficience na trajnem zdravljenju s kisikom na domu od leta 2005. Ob prejetju TZKD so bili parametri v plinski analizi arterijske krvi sledeči:

pH 7,35 kPa, pCO₂ 7,8 kPa, pO₂ 8,7 kPa (3 l O₂ preko koncentradorja).

Število bolnišničnih obravnav zaradi poslabšanja hiperkapnične respiracijske insuficience:

- leto 2003-1X
- leto 2005-2X
- leto 2007-1X

Redno zdravljenje z zdravili: inhalacijski glukokortikoid + LABA, tiotropij, retardni teofilin, bronhodilatator po potrebi.

UZ srca: tlak v desnem prekatu 44 mmHg+CVP

V letu 2008: anamneza večmesečnega utrujanja, zaspanosti, otekanja v obe spodnji okončini.

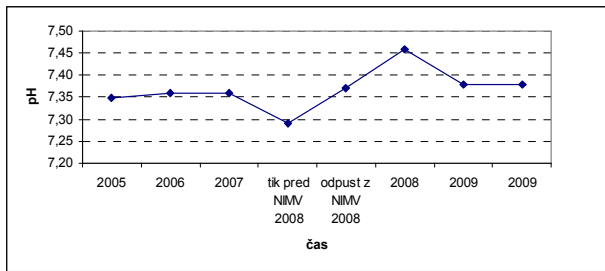
Hospitalizirana zaradi poslabšanja KOPB. Kljub maksimalnem medikamentoznem zdravljenju je vztrajala nekompenzirana hiperkapnična respiracijska insuficienca, ob čemer je specialist, ki je bolnico spremljal določil, da za to ni več reverzibilnih razlogov oziroma, da je medikamentozna terapija izčrpana.

Parametri PAAK so bili takrat sledeči: pH 7.29, pCO₂ 13,6 kPa, HCO₃ dejanski 48,5 kPa, HCO₃ standardni 41.3, pO₂ 8,7 kPa (na 2L kisika).

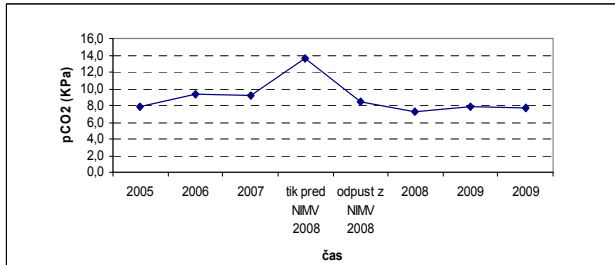
Zaradi dobrega preformans statusa bolnice in ohranjenih kognitivnih funkcij smo se odločili za poskus uvedbe trajne NIMV. Izbrali smo tlačno ventilacijo (PACV-pressure assisted controlled ventilation) z naslednjimi nastavitvami: IPAP 19 cmH₂O, EPAP 4 cm H₂O, ustno nosna maska in dvocevni sistem na ventilatorju za nadzor izdihanega volumna. Ves čas med uvedbo NIMV smo pri bolnici spremljali saturacijo (merjeno na prstu in pulz). S plinskimi analizami arterijske krvi smo titrirali ventilacijske parametre in tudi potreben čas ventilacije v 24 urah. Določili smo, da bolnica potrebuje NIMV preko noči in dve uri popoldne. V času, ko bolnica ni bila na ventilatorju in tudi v času ventilacije je potrebovala dodatek 1.5 litra kisika. Bolnica je bila zaradi titracije in učenja NIMV hospitalizirana 10 dni. Uvedbo NIMV je prenašala dobro, že tekom hospitalizacije so edemi izzveneli, bistveno manj je bilo zaspanosti, saturacije ponoči (merjeno ves čas preko noči) so se gibale med 90-93%. Predvsem je bila za zdravljenje izredno motivirana. Na bolnišnične kontrole je prihajala na 3 mesece. V letu in pol ni bila hospitalizirana zaradi poslabšanja hiperkapnične respiracijske insuficience. Septembra 2009 je zaradi pljučnice in poglobitve respiracijske insuficience umrla.

V grafu št. 1-4 so prikazani parametri PAAK (pH, pCO₂ in bikarbonat ter pO₂) pred in po uvedbi kronične NIMV. Prikazana je stabilnost acidobaznega statusa v zadnjem letu.

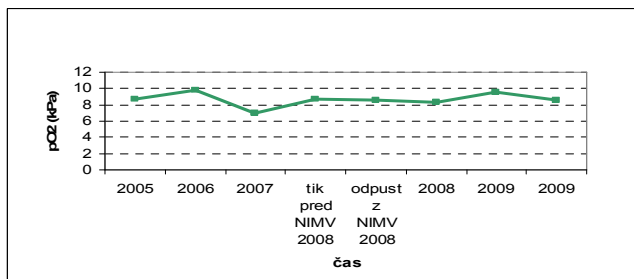
Graf 1.



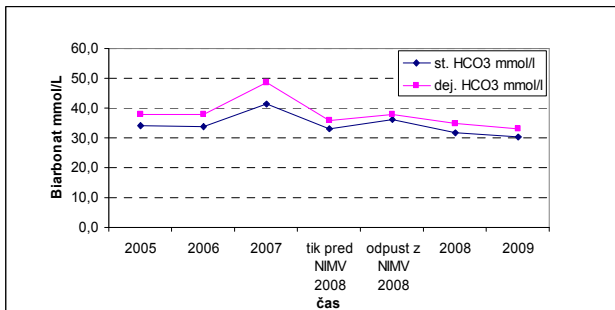
Graf 2.



Graf 3.



Graf 4.



Zaključki

NIMV izboljša kvaliteto življenja in podaljša preživetje bolnikom z deformacijo prsnega koša.

Pri bolnikih s KOPB je prenašanje NIMV težavnejše.

Pri hiperkapničnih bolnikih s KOPB so potrebne dodatne študije, ki bi natančneje opredelile skupino bolnikov, ki bi glede preživetja in kvalitete življenja z NIMV pridobila bolj kot samo s TZKD.

NIMV predpisujemo motiviranim bolnikom.

Literatura;

1a) BTS Guideline. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Thorax 2002;192-221.

1. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders.

Eur Respir J 2002; 20: 480-487.

2. Leger P, Bedicam JM, Cornette A, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Longterm follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994; 105: 100–105.
3. Shneerson JM. Disorders of the thoracic skeleton. In: *Respiratory medicine*, 3rd edition, Edited by Gibson GJ, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B. 2003.
4. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Moxham J, Simonds A, Polkey MI. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with noninvasive ventilation. *Thorax* 2005; 60: 754–760.
5. Schoñhofer B, Barchfeld T, Wenzel M, Köhler D. Long term effects of non-invasive mechanical ventilation on pulmonary haemodynamics in patients with chronic respiratory failure. *Thorax* 2001; 56: 524–528.
6. Jäger L, Franklin KA, Midgren B, Löfdahl K, Ström K. Increased survival with mechanical ventilation in posttuberculosis patients with the combination of respiratory failure and chest wall deformity. *Chest* 2008; 133: 156–160.
7. Windisch W, Freidel K, Schucher B, et al. The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 752–759.
8. Domeñech-Clar R, Nauffal-Manzur D, Perpinán-Tordera M, Compte-Torrero L, Macián-Gisbert V. Home mechanical ventilation for restrictive thoracic diseases: effects on patient quality-of-life and hospitalizations. *Respir Med* 2003; 97: 1320–1327.
9. Windisch W. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J* 2008; 32: 1328–1336.
10. ACCP Consensus report. Clinical indications for non invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999; 116: 521–534.
11. Simonds AK. Home ventilation. *ERJ* 2003;22:Suppl. 47,38s-46s.
12. Medical research Council Working Party Report. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; i:681-685. Nocturnal oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive lung disease, a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-398).
13. Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami Y. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 188–193.
14. Foucher P, Baudouin N, Merati M, Pitard A, Bonniaud P, Reybet-Degat O et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 1998;113:1580-1587.
- 14a) Stanescu DC, Pride NB. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Respiratory medicine*, 3rd edition, Edited by Gibson GJ, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B. 2003
15. Fleetham JA, Mezon B, West P, Bradley CA, Anthonisen NR, Kryger MH. Chemical control of ventilation and sleep arterial oxygen desaturation in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 583–589.
16. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J* 1991; 4: 1044–1052.
17. Grassino AE, Lewinsohn GE, Tyler JM. Effects of hyperinflation of the thorax on the mechanics of breathing. *J Appl Physiol* 1973; 35: 336–342.80.
18. Nava S, Ambrosino N, Rubini F, et al. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest* 1993; 103: 143–150.
19. Elliott MW. Noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. In *noninvasive respiratory support-A practical handbook*, edited by Simonds A. 2007.

NOVEJŠI NAČINI ZDRAVLJENJA KOMPLEKSNIH MOTENJ DIHANJA V SPANJU

Jasmina Gabrijelčič, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvod

Poleg enostavnih motenj dihanja v spanju-npr. OSAS z natančno diagnostiko danes vse pogosteje identificiramo bolnike, ki imajo več bolezni, ki prispevajo k nezadostni ventilaciji in/ali oksigenaciji v spanju. Pri teh bolnikih klasična CPAP terapija velikokrat ni ustrezna. V zadnjih letih industrija ponuja kar precej možnosti naprednih aparatov, namenjenih posameznim vrstam bolnikov (BIPAP S/T, servo, PACV). Prikazujemo nekaj skupin bolnikov ter naše začetne izkušnje.

Najpogostejša motnja dihanja v spanju je sindrom obstruktivne apneje-OSAS. Epidemiološke raziskave ocenjujejo njeno pogostnost v razvitem svetu med 2-4% celotne populacije, vključno pri otrocih. Največ bolnikov je moških (razmerje m-ž je 8:1), s povečano telesno težo (ITM > 30 kg/m²), starih med 30 in 60 let. Večina teh nima pridruženih drugih motenj dihanja, ki bi vplivale na ventilacijo ali oksigenacijo bodisi v budnosti ali v spanju. Za te bolnike zadošča ustrezna CPAP titracija. Obstajajo pa skupine bolnikov, ki imajo dve ali več bolezni, ki vplivajo na normalno dihanje v spanju, in povzročajo hujše motnje oksigenacije. To so:

1. **Bolniki z zelo povečano telesno težo (ITM > 40 kg/m²), ki so razvili t.i. sindrom hipoventilacije zaradi debelosti (Pickwickov sindrom).**

Le-tega ugotovimo s PAAK v budnem stanju, kjer je prisotna (bolj ali manj) kompenzirana hiperkapnična respiracijska insuficienca (pCO₂ > 6.5 kPa) in odsotnostjo drugih možnih razlogov hipoventilacije. 90% teh bolnikov ima tudi obstruktivne apnoje v spanju (OSAS). Velikokrat ti bolniki prejemajo tudi zdravila za astmo, ki pa se ponavadi izkaže kot zelo malo pomembna (ali celo vprašljiva) –posebej, če bolniki uspejo shujšati. CPAP terapija ponavadi pri teh bolnikih ni povsem učinkovita- še vedno se saturacija ne giblje v optimalnih vrednostih, zato smo se v preteklosti pri teh bolnikih odločali za dodatek kisika (kot TZKD) v CPAP aparat; v zadnjem letu in pol pa večino teh bolnikov uspemo uspešno ventilirati z aparati BIPAP/PSV (tlačna ventilacija, ki vpihuje višji pritisk v času vdiha-IPAP in nižjega v izdihu-EPAP); ter po potrebi dodamo funkcijo S/T (spontaneuos/timed), ki omogoča vpihe s strani ventilatorja, če le-ta zazna premajhno frekvenco dihanja samega bolnika. V težjih primerih se odločimo za bolj asistirano ventilacijo- PACV (pressure assisted controlled ventilation), kjer aparat vzdržuje zadostno minutno ventilacijo s frekvenco, tarčnim volumnom ter optimalnim proženjem vdiha. Praviloma dodatek kisika ni potreben.

Bolnikov, ki smo jim v lanskem letu predpisali tak aparat, je 17; glede na hitro naraščanje te subpopulacije ocenjujemo, da jih bo vsako leto vsaj toliko. Zelo pa si želimo vzpostaviti strokovno vodeno hujšanje, ki ob izgubi cca 25-30 kg praviloma tako izboljša ventilacijo, da se jih uspe prevesti le na CPAP (3 primeri).

2. **Bolniki z zelo povečano prekomerno težo (ITM > 40 kg/m²) in razvitim sindromom hipoventilacije zaradi debelosti (t.i. Pickwickov sindrom) ter popuščanjem (ponavadi hipertenzivne) kardiomiopatije.**

Ta »podskupina Pickwickovcev« potrebuje ponavadi poleg BIPAP ali PACV ventilacije tudi dodatek kisika (TZKD). Takih bolnikov imamo 6.

3. **Tako imenovani overlap sindrom - prekrivanje KOPB in OSAS;**

po podatkih iz literature v populaciji bolnikov s KOPBjem ni večje pogostnosti OSASa kot v običajni populaciji; in sorazmerno veliko število bolnikov z obema boleznima lahko pripišemo dejstvu, da je pogostnost vsake posamezne bolezni velika. Odločitev o najprimernejšem načinu umetne ventilacije je odvisna predvsem od tega, kako napredovala je posamezna bolezen-npr. če ima bolnik KOPB 1-2. Stopnje po GOLDu ter OSAS, bo zadostovala CPAP terapije; kadar pa beležimo KOPB 3.stopnje+ OSAS+ v PAAK v budnosti že hiperkapnijo (neredko imajo bolniki že zaradi KOPBja predpisan TZKD), praviloma potrebujejo neinvazivno ventilacijo tipa PACV (glej zgoraj). Velikokrat ne uspemo odpraviti potrebe po dodatnem kisiku. V lanskem letu smo uvedli tovrstno terapijo dvema bolnikoma.

4. **Bolniki s potrjeno OSAS ter srčnim popuščanjem različnih etiologij (hipertenzivna, dilatativna); kjer je srčno popuščanje razlog za t.i. periodično dihanje tipa Cheyne-Stokes – CS (crescendo-decrescendo).**

Še pred nekaj leti so menili, da le bolniki z zelo napredovalim srčnim popuščanjem (NYHA 3-4) razvijejo ta vzorec dihanja, danes pa je vse več podatkov, da se CS dihanje pojavi tudi pri NYHA 2-3; oziroma da ni korelacije med sistolno funkcijo (EF) in pojavom CS dihanja. Tudi pri teh bolnikih je praviloma sama aplikacija CPAPa nezadostna za zadovoljivo oksigenacijo, zato so v zadnjih letih razvili t.i. servoventilacijo, ki odpravlja tako obstruktivne apnoje kot periodično dihanje. Cilj je doseči saturacijo 90% tekom celotne noči. Ponavadi dodatek kisika

(TZKD) ni potreben, bolniki pa zaradi normalne oksigenacije preko noči (ki ne ruši več spanca, ne povzroča nikturije) hitro navajajo pomembno izboljšanje fizične zmogljivosti-napredujejo za 1/2 do 1. razred po NYHA. Tudi serološki kazalec-proBNP se zniža.

Na Golniku imamo trenutno 5 takih bolnikov.

Vsi ti bolniki potrebujejo obdelavo v Laboratoriju za motnje dihanja v spanju- polisomnografijo; če so ob sprejemu v respiracijski insuficienci/slabo kompenzirani hiperkapniji, jih zaradi 24-urnega nadzora hospitaliziramo v enoti za neinvazivno ventilacijo v sklopu oddelka 600. Največkrat se izvaja ventilacija ponoči ter 1-2 uri preko dneva- če ne gre za pomembno respiratorno acidozo, ko skušamo bolnika priklapljati na ventilator za vsaj 14 ur dnevno. Vendar je v tem primeru potrebno vedeti, da ima to za posledico lahko hude lokalne težave zaradi maske, in vodi k odporu bolnika do nadaljne ventilacije. Pred odhodom domov so poučeni o uporabi njihovega aparata in pravilni namestitvi maske. Večina bolnikov ima rajši nosno-ustno masko od nosne, kjer pa je potrebno več napora za doseg optimalnega puščanja.

Kontroliramo jih na 2-6 mesecev; praviloma to pomeni 24 urno hospitalizacijo. Idealno je na kontroli izvedena vsaj poligrafija.

Doslej še nismo imeli primera, da bi bolniki s tovrstno terapijo samovoljno prekinili po tem, ko smo jo predpisali za domov- očitno smo izbrali prave kandidate, ki s pravilno uporabo dosegajo zelo ugoden učinek na dihanje in splošno kvaliteto življenja.

Trenutno največja težava je dejstvo, da novejši aparati nimajo svoje šifre v seznamu ZZZS za medicinsko-tehnične pripomočke; kar pomeni velike napore pri pridobivanju odobritve izposoje s strani ZZZS. Ker je ta terapija kar draga- med 1500 in 7000 EUR; si je bolniki sami praviloma ne morejo privoščiti.

Vendar smo optimistični.

Reference:

1. Kushida CA: Obstructive sleep apnea; informa Health Care, 2007
2. Eur Respir Mon; 2008: 41.
3. Fietze I, Blau A, Glos M, et al: Bi-level positive pressure ventilation and adaptive servo ventilation in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration. Sleep Med. 2008 Aug;9(6):652-9.

SPREMLJANJE BOLNIKA NA NEINVAZIVNI MEHANIČNI VENTILACIJI NA DOMU

Kadivec Saša, Škrat Kristan Sabina, Trinkaus Darinka, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Neinvazivna mehanična ventilacija (NIMV) pomeni podporo spontanemu dihanju. Bolniki na NIMV imajo boljšo kvaliteto življenja. Avtorji (Leger Bedicam, Cornette in sod., 1994) so poročali o zmanjšanju števila bolnišničnih dni po uvedbi NIMV pri bolnikih s skoliozo, sekvelami po tuberkulozi in Duschonovo mišično distrofijo. Pri bolnikih s kifoskoliozo se mediano preživetje podaljša od dva na preko deset let (Gustafson, Franklin, Midgren, Pehrsson, Ranstam, Ström, 2006). Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) se je dvoletno preživetje povečalo iz 42 na 72% (Collett, Rees, 2007).

NIMV se izvaja preko traheostome ali maske in ventilatorjev. Odvisnost od ventilatorja se glede na trajanje ventilacije razdeli v 4 kategorije:

Stopnja 1-ventilacija je potrebna le kratek čas (npr. v času akutne bolezni).

Stopnja 2-ventilacija je potrebna redno preko noči oziroma v času spanja.

Stopnja 3-ventilacija je potrebna preko noči in nekaj ur podnevi.

Stopnja 4-ventilacija je potrebna kontinuirano 24 ur na dan.

Bolniki s stopnjo 4, imajo ventilacijo urejeno preko traheostome, večina bolnikov v Evropi in ZDA se nahaja v 2 in 3. stopnji, število bolnikov v stopnji 1 je neznano. Smisel uvajanja kronične mehanične ventilacije (MV) je odpravljanje ali zmanjševanje intenzitete simptomov in znakov, povezanih z alveolarno hipoventilacijo. Dejavnost se uvaja in nadzira na nivoju terciarnih klinik oziroma ustanov. Ocenjujejo, da je prevalenca kronično MV na domu v Evropi 6.6 na 100 000 prebivalcev (Lloyd-Oven, Donaldson, Ambrosino N e tal, 2005). Dejavnost je najbolj razširjena v Skandinaviji in Franciji, nerazvita pa npr. v Grčiji, Poljski in Irski ter v državah, ki so se nedavno pridružile EU.

STANJE V SLOVENIJI

V letu 2005 smo znotraj pulmološkega oddelka KOPA Golnik pričeli uvajati neinvazivno mehanično ventilacijo, ločeno od intenzivnega oddelka, kjer smo bolnike uvajali v preteklosti, danes tam obravnavamo le še zahtevnejše primere. Dejavnost je bila vpeljana z namenom celostne obravnave bolnikov z akutnim poslabšanjem KOPB in posledično akutno hiperkapnično respiracijsko insuficienco. Izziv za obravnavo z NIMV pa so postali tudi bolniki z drugo etiologijo hiperkapnične respiracijske insuficiencie. V prvem letu smo NIMV izvedli pri 3 bolnikih, v letu 2006 pri 9 bolnikih in leta 2007 pri 6 bolnikih. V obdobju junij 2008-julij 2009 smo na pulmološkem oddelku izvajali NIMV pri 50 bolnikih. To niso bili le bolniki s KOPB, temveč v večji meri bolniki, ki so imeli hiperkapnično respiracijsko insuficienco iz drugih razlogov.

PROBLEMI, PASTI IN NEVARNOSTI TRENUTNEGA STANJA V RS:

Pri uvajanju kronične NIMV je obremenitev osebja velika. V KOPA Golnik je oddelek za neinvazivno ventilacijo ločen od intenzivnega oddelka in je lociran znotraj pulmološkega oddelka. Ventilacija kritičnih bolnikov še vedno poteka na intenzivnem oddelku.

Bolniki niso vodeni sistematično, ampak vstopijo v zdravstveni sistem kot akutni bolniki. Običajno jih prvič srečamo v hudi hiperkapnični respiracijski insuficienci (ob npr. okužbi dihal) zaradi česar je potrebna intubacija in umetna ventilacija. Običajno je obravnava na intenzivnem oddelku dolga in zapletena. Če bi bil problem bolnika znan pravočasno in bi bil bolnik na NIMV na domu s podporo centra za NIMV, se lahko tako neugoden potek prepreči.

Danes se bolniki z ekipo za NIMV lahko posvetuje le v času rednega delavnika, ne pa tudi v dežurstvu. Potrebna bi bila 24 urna možnost posveta. Vstop v sistem je klic po telefonu, na osnovi katerega zdravnik presodi kaj bolnik potrebuje: takojšnji sprejem, ambulantni posvet ali posvet po telefonu. Poleg tega so smotrne redne kontrole z vso opremo za MV na oddelku, ki je MV uvedel, na 6 mesecev. Problem je znanje za strokovno neoporočeno vodenje takih bolnikov v dežurstvu.

Kako vzpostaviti proces vodenja NIMV?

Predvidevamo, da bi sčasoma vzpostavili delovanje sistema tako, da bi se na nivoju države oblikovali 3 centri, ki bi bili strokovno in kadrovske sposobni voditi bolnike na MV (po uvajanju MV, ki sodi v terciar). Za vzdrževanje sistema, standardizacijo in izobraževanje osebja v satelitskih centrih bi skrbelo klinika.

Ocenjujemo, da bi ena medicinska sestra na terenu (v okviru 3 centrov, če bi ta medicinska sestra izvajala le to dejavnost) lahko obiskovala in skrbela za 20 bolnikov. Pri tem je potrebno vedeti, da bodo nekateri bolniki potrebovali njeno oskrbo vsak dan, drugi enkrat na mesec.

Za kakovostno in varno vodenje bolnikov, je treba zadostiti pogojem: strokovno usposabljanje dežurnih zdravnikov, in dodatno usposabljanje medicinskih sester. Potrebno je urediti center tako, da bo možen kontakt bolnika s triažo in eventuelno hospitalizacijo 24 ur na dan.

Za kakovostno življenje bolnika je pomembna dobra priprava na odpust. Poleg bolnika o boleznih in zdravljenju dobro poučimo tudi svojce in osebe za pomoč na domu (poleg specialista družinske medicine tudi patronažno medicinsko sestro).

Poseben problem so bolniki, ki jih domače okolje (svojci) ne more prevzeti v oskrbo. Predlagamo, da se znotraj regij taki bolniki vodijo v enem od domov za starejše občane, seveda s pomočjo ekipe iz centra za kronično MV.

Pri tem načinu zdravljenja, lahko izračunamo tudi ekonomske koristi. Nekateri bolniki bodo zaradi novosti predlagani za kronično MV in ne za trajno zdravljenje s kisikom na domu. Manj kot 50 bolnikov bo predlaganih za kronično MV in ne za trajno zdravljenje s kisikom na domu. Zaradi programskega uvajanja ventilacije se bo izognilo nekaj zahtevnim hospitalizacijam, ki so sedaj posledica urgentnega stanja ob poslabšanju. Pač pa bo zaradi daljšega preživetja večine bolnikov treba računati na zdravstveno obravnavo njihovih ostalih zdravstvenih problemov.

Literatura:

1. Leger P, Bedicam JM, Cornette A, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Longterm follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994; 105: 100–105.
2. Gustafson T, Franklin KA, Midgren B, Pehrsson K, Ranstam J, Ström K. Survival of patients with kyphoscoliosis receiving mechanical ventilation or oxygen at home. *Chest*. 2006 Dec;130(6):1828-33.
3. Collett AS, Rees PJ. Non-invasive ventilation at home in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract*. 2007 Sep;61(9):1434-6.
4. *Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N et al. Patterns of home ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. Eur Respir J 2005;25:1025-1031.*

VODENJE BOLNIKA S KRONIČNO OBSTRUKTIVNO PLJUČNO BOLEZNIJO NA TRAJNEM ZDRAVLJENJU S KISIKOM

Marjana Bratkovič, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

UVOD

Srečanje s kronično boleznijo pomeni za bolnika telesno in duševno spremembo. Bolezen vpliva na vse vidike življenja bolnika in tudi ljudi, ki mu nudijo pomoč.

Kronični bolniki med katere sodijo tudi bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so razpeti med bolnišnico in domom. Pomembno je, da se čim bolj vključijo v vsakdanje življenje.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen je kronično obolenje dihal, ki ga najpogosteje srečujemo pri dolgoletnih kadilcih. Zboli le približno 20 % kadilcev. Okvarjeni so bronhiji (bronhitis), ki so zoženi, in nežne membrane pljuč, kjer sicer poteka izmenjava plinov med okoljem in pljuči (emfizem). Spremembe na pljučih so nepopravljive (5). Z napredovanjem pljučne bolezni se slabšajo tudi pogoji plinske izmenjave v pljučih, tako da kljub vsem kompenzacijskim mehanizmom, ki jih organizem uporablja, ni možno več vzdrževati ustrezne preskrbe tkiv s kisikom. V takih primerih je na mestu dodajanje kisika vdihanemu zraku (3).

Dolgotrajna terapija s kisikom (LTOT – angl. long term oxygen therapy) je vodilna terapija pri zdravljenju bolnikov s hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo. Pri takih bolnikih se je LTOT izkazala za koristno terapijo, saj podaljšuje življenje, zmanjšuje zasoplost in povečuje zmogljivost telesne obremenitve. Na drugi strani pa oviranje mobilnosti zaradi vezanosti na koncentrador ali jeklenko pri bolniku lahko povzroči depresijo ali mu jemlje voljo do vztrajanja s terapijo (1).

Tako v bolnišnici kot tudi v ambulanti lečečega zdravnika pulmologa in lečečega zdravnika mora biti posebna pozornost posvečena bolniku, ki je na trajnem zdravljenju s kisikom na domu (TZKD).

Kisik mora biti predpisan v opredeljeni količini ali koncentraciji. Potrebno je nadzorovati odgovor zdravljenja na kisik.

ZDRAVLJENJE S KISIKOM NA DOMU

Trajno zdravljenje s kisikom na domu je trajno dodajanje kisika vdihanemu zraku, ki traja več kot 30 dni izven bolnišnice. Tovrstno zdravljenje se je močno razširilo na podlagi študij, ki so potrdile uspešnost TZKD pri bolnikih s KOPB. Dajanje kisika v ustrezni koncentraciji 24 ur ali vsaj več kot 15 ur dnevno bistveno vpliva na kakovost in dolžino preživetja bolnikov s KOPB. V Sloveniji smo s tem načinom zdravljenja pričeli leta 1978 (3).

V letu 2006 je Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) zagotavljal zdravljenje s kisikom s pomočjo koncentradorja kisika 844 zavarovanim osebam. Od aprila leta 2008, z dopolnitvijo določila 95. člena Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja, pa so do zdravljenja s tekočim kisikom upravičene skupine zavarovanih oseb, ki izpolnjujejo določene kriterije, kar predstavlja približno 20% oseb, ki se zdravijo zaradi kronične respiracijske insuficience s stalnimi dihalnimi težavami. Tekoči vir kisika predstavlja sodoben način oskrbe bolnika na trajnem zdravljenju s kisikom na domu.

Prenosni viri kisika z izboljšanjem oksigenacije med aktivnostjo zmanjšajo dispnejo med naporom in izboljšajo telesno zmogljivost. Bolniki poročajo o izboljšanju počutja, razpoloženja in olajšanju dihanja (4).

NADZOR NAD TZKD NA DOMU

Skupina za obravnavo obstruktivnih bolezni pljuč znotraj Združenja pulmologov Slovenije je oddala predlog programa za spremljanje bolnika bolnika s KOPB, ki je na trajnem zdravljenju s kisikom na domu. V ta program bosta vključena zdravnik in medicinska sestra. Cilj programa je izboljšanje vodenja te ranljive skupine bolnikov. To pa je možno le z vključevanjem bolnišnične in ambulantne ravni obravnave teh bolnikov (5).

Zaradi boljše transparentnosti in nadzora teh bolnikov je bil oblikovan *Kartonček spremljanja bolezni*. Njegova vsebina je bila predstavljena na Strokovnem svetu bolnišnice Golnik 24.8. 2009. Predstavljen je bil tudi na strokovnem srečanju medicinskih sester Gorenjske.

Bolniki s KOPB naj prejemajo toliko kisika, da bo njihov delni tlak med 8 in 8,5 kPa oziroma, da bo zasičenost hemoglobina s kisikom okrog 90%. Odziv na kisik je potrebno preveriti z analizo dihalnih plinov v arterijski krvi, saj nas poleg tlaka kisika zanima tudi sprememba tlaka ogljikovega dioksida po dodatku kisika in acidobazno ravnovesje. Za zadostno oksigenacijo običajno zadoščajo nizki pretoki dodanega kisika po nosnem katetru (1 do 3 litre na minuto). Bolnikom in svojcem moramo dopovedati, da v poslabšanju bolezni ne smejo nenadzorovano spreminjati pretoka kisika. Tudi zdravstveno osebje naj razume, da v poslabšanju KOPB bolnika ogroža hiperkapnija s posledično respiracijsko acidozo, ki sta nastala zaradi odpovedovanja ventilacije zaradi povečanega dihalnega dela ob hiperinflaciji pljuč (4).

V primeru, da bolnik izpolnjuje kriterije za TZKD, medicinska sestra zagotovi, da so bolnik in svojci pred odpustom vključeni v zdravstveno vzgojni program – šola TZKD in KOPB.

Ko so bolniki in svojci poučeni o skrbi za vir kisika in prejmejo koncentrator kisika, ki ga odobri pooblaščen zdravnik pri območni ZZZS, odidejo v domače okolje. Pred odobritvijo večina bolnikov koncentrator najame. V primeru, da je predlagano in odobreno zdravljenje s tekočim kisikom, bolnikom pristojni distributerji dostavijo na dom stacionarno in transportno enoto za kisik in bolnika poučijo o rokovanju z virom kisika.

Bolniku se pred odpustom naredi plinska analiza arterijske krvi na koncentratorju ali tekočem viru kisika. Odpustne parametre zdravnik specialist in medicinska sestra, vsak v okviru svojih kompetenc, vneseta tudi v *Kartonček spremljanja bolezni*, ki ga prejme vsak bolnik na TZKD.

Namen medicinskega nadzora bolnika na TZKD so ocenjevanje bolnikove kompliantnosti z zdravljenjem, iskanje morebitnih zapletov zdravljenja, ter stalna zdravstvena vzgoja bolnika in njegovega okolja. Dolžnost zdravnika je, da skrbi za uspešnost in varnost zdravljenja. Poleg zdravnika pa mora za bolnika skrbeti še ekipa drugih zdravstvenih delavcev: respiratorni fizioterapevt, patronažna medicinska sestra, socialna delavka... (2)

Naloge patronažne medicinske sestre so:

- spoznavanje domačega okolja bolnika, ki je kandidat za TZKD in podajanje mnenja o njegovih domačih razmerah lečečemu zdravniku,
- nadzorovanje zdravljenja bolnika na TZKD z obiski na bolnikovem domu (kontrola trajanja zdravljenja, kontrola vira kisika),
- prepoznavanje akutnih poslabšanj bolnikove osnovne pljučne bolezni (povečana količina in/ali gnojnost sputuma, dispneja, cianoza, edemi nog, tremor okončin, motnja zavesti, pretirana zaspanost, glavobol, frekvenca dihanja nad 25/minuti, saturacija pod 90 %.),
- ukrepanje ob morebitnih zapletih zdravljenja (okvarjen vir kisika),
- posvetovanje z zdravnikom o morebitnih drugih zapletih ali težavah med TZKD (slaba kompliantnost bolnika z zdravljenjem, kajenje, psihični problemi bolnika),
- preverjanje tehnike jemanja inhalacijske terapije.

Vsa opažanja zabeleži v ustrezno dokumentacijo, določene parametre vpiše tudi v *Kartonček spremljanja bolezni*. O ugotovitvah poroča bolnikovemu izbranemu osebnemu zdravniku. Skupaj predvidita načrt nadaljnje obravnave.

Če pri bolniku ni zapletov, ga obišče na njegovem domu vsake 3 mesece.

ZAKLJUČEK

Namen terapije s kisikom je odstranitev hipoksemije in s tem normalno delovanje organizma. Način in količino apliciranega kisika odredi zdravnik. Bolniki v domačem okolju prejemajo kisik preko koncentratorja ali tekočega vira kisika po nosnem katetru. Da dobijo zadostno količino kisika morajo imeti: pravilno vstavljen kateter, natančno nastavljen željen pretok kisika na pretočnem ventilu, brezhibno kisikovo napeljavo, dober nadzor svojcev in patronažne medicinske sestre. Zaradi boljše transparentnosti in nadzora teh bolnikov je bil oblikovan *Kartonček spremljanja bolezni*, ki naj bolnika spremlja od bolnišnice do doma in nazaj. Označene parametre in opažanjav okviru svojih kompetencvanj beležita zdravnik specialist in medicinska sestra v bolnišnici in ob obisku bolnika na domu.

LITERATURA:

1. Edwards M. Caring for patients with COPD on long-term oxygen therapy. British Journal of Community Nursing Vol 10, No 9
2. Latkovič B. Organizacija zdravljenja s kisikom na domu. Zdrav Obzor 1992, 26: 129-256
3. Šifrer F. Respiracijska insuficienca-zdravljenje s kisikom. V: Zbornik predavanj 1. Slovenski internistični kongres medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov z mednarodno udeležbo, 2002; 219-224.
4. Šifrer F. Zdravljenje s kisikom. V: Zbornik predavanj Šola za obstruktivne bolezni pljuč, 2009; 27-30.
5. Škrjat Kristan S. Kronična obstruktivna pljučna bolezen. Obzor Zdr N 2006; 40 : 242.

17:00-19:00 Napovedna vrednost testov alergije

Delovno predsedstvo

Zidarn M

Košnik M

Allergy tests: facts and fiction

Aberer W

Role of allergy tests in dermatology.

Lunder T

General considerations and interpretation of patch tests.

Mittermann I

Role of patch tests in occupational skin allergic diseases

Korošec P

Molecular basis of allergen cross reactivity

The link between IgE sensitization and allergic disease

TESTI V ALERGOLOGIJI

Mitja Košnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Alergija pomeni, da se imunski sistem odzove proti snovem, ki niso škodljive, pri čemer imunski odziv naredi škodo organizmu. In takoj pridemo do nekaj problemov, ki jih moramo razčistiti, če želimo primerno interpretirati rezultate testov alergije.

1. Imunski sistem se vedno odzove proti snovem, ki pridejo v telo, ne glede na to, ali so te snovi škodljive (na primer bakterije) ali ne (na primer hrana). V primeru neškodljivih snovi se praviloma aktivirajo limfociti, ki posredujejo imunsko toleranco, tvorijo se specifična protitelesa razreda IgG.
 2. Precejkrat se imunski sistem odzove tako, da proti neškodljivim snovem tvori protitelesa razreda IgE. Vendar sama prisotnost specifičnih protiteles IgE (sIgE) še ne pomeni, da bo taka oseba tudi razvila alergijsko reakcijo. Na primer: V populaciji ima nekaj procentov ljudi v krvi sIgE proti strupu čebel ali os, vendar alergijo razvije le 10-20% teh oseb. Specifična protitelesa IgE so ugotovili pri četrtini krvodajalcev (1). Prisotnosti specifičnih protiteles IgE rečemo senzibilizacija, klinični reakciji na alergen pa alergija.
 3. Alergijske bolezni potekajo po več mehanizmih (takojšnja preobčutljivost, citotoksična protitelesa, imunski kompleksi, celično posredovana preobčutljivost). Za vsak mehanizem moramo izbrati drugačen test. Ne testiramo torej samo alergenov, ampak tudi mehanizem alergijske preobčutljivosti.
 4. Poleg alergijske obstaja tudi nealergijska preobčutljivost. Nekatere snovi so sposobne aktivirati mastocite neposredno preko specifičnih receptorjev ali preko fizikalnih lastnosti, torej brez posredovanja protiteles IgE. Nekatere snovi so sposobne aktivirati citotoksične limfocite, ki naredijo alergijski kontaktni dermatitis, druge snovi pa podoben dermatitis naredijo kar zaradi neposrednega škodljivega učinka na keratinocite. Bolnik ima simptome, ki so enaki kot pri alergijski bolezni, ob tem pa testi alergije ostanejo negativni.
- Obstaja torej več vrst testov alergije. Katerega bomo uporabili in katere alergene bomo testirali, se lahko odločimo šele po podatkih, ki jih dobimo z anamnezo.

Kdaj naročiti test alergije?

Diagnostični test je namenjen potrditvi delovne hipoteze. Pri bolniku z anamnezo in ugotovkom telesnega pregleda posumimo na bolezen, ki bi bila lahko alergijska. Test alergije le pomaga opredeliti etiologijo te bolezni.

Preden naročimo test, se moramo vprašati, ali je diagnostika smiselna, se pravi, ali bo bolnik (ali zdravnik) od rezultata testa kaj pridobil. Če bomo v primeru pozitivnega rezultata naredili enako kot v primeru negativnega rezultata, potem testa ni treba naročiti.

Korelacija med koncentracijo sIgE in težo bolezni

Za alergijsko reakcijo protitelesa IgE v krvi sploh niso pomembna. Pomembna so le protitelesa, ki so vezana na površino mastocitov in bazofilcev. Razmerje med količino na celice vezanih in prostih protiteles IgE je 1000:1. Zato teža alergijske bolezni ni odvisna od koncentracije sIgE, ampak predvsem od dveh lastnosti mastocitov, ki ju imenujemo občutljivost (pri kateri koncentraciji alergena se celice aktivirajo) in reaktivnost (koliko mediatorjev so sposobni sprostiti) in do neke mere od količine alergena, ki mu je bil bolnik izpostavljen (2). Koncentracija sIgE v izvidu laboratorijskega testa nam pove le verjetnost, da je sIgE dejansko prisoten (3). Šibko pozitivni rezultati testa so namreč lahko posledica neke druge motnje, na primer prisotnosti velike koncentracije celotnih protiteles IgE, ki se nespecifično vežejo v testnem sistemu in lahko povzročijo šibek signal (4). Če poenostavimo, za diagnostiko je dovolj, da vemo, ali je test alergije pozitiven ali negativen. Edino pri otrocih nam trend upadanja koncentracije specifičnih protiteles napoveduje, da bo alergija verjetno izzvenela.

Presejanje za alergijo

Statistično gledano je res, da ima skupina bolnikov z alergijskimi boleznimi takojšnje preobčutljivosti večje koncentracije celotnih IgE kot skupina zdravih oseb, ampak nobena mejna vrednost ne loči zdravih od alergičnih s klinično sprejemljivo zanesljivostjo. Visoke vrednosti cIgE lahko ugotovimo tudi pri nealergijskih boleznih (parazitoze, nekatere virusne okužbe (pertusus, EBV, CMV, AIDS), nefritisi, kronične jetrne bolezni, cistična fibroza, avtoimunske bolezni, limfomi, imunske pomanjkljivosti). Iskanje celotnih IgE torej ni uporabno v ta namen, vsaj ne pri odraslih. Pri dojenčkih je situacija nekoliko drugačna. Zdravi dojenčki imajo zelo majhne vrednosti celotnih IgE, pri atopijskem dermatitisu, ki je v tem starostnem obdobju velikokrat povezan z alergijo za mleko ali jajca, pa so te vrednosti praviloma zelo visoke. Manjšanje koncentracije celotnih IgE pri teh otrocih napoveduje izzvenevanje alergije, torej je dober napovedni dejavnik.

Drug pristop je uporaba multitestov, kakršen je npr Phadiatop®. Proizvajalec naredi reagent, v katerem je mešanica pogostih alergenov. Rezultat testa je lahko negativen ali pozitiven, vendar v nobenem primeru ne vemo, proti katerim alergenom. Če je rezultat pozitiven, naj bi izvedli natančno alergološko diagnostiko, če je rezultat negativen, pa naj bi z alergološko diagnostiko prenehali. Pri pozitivnem testu smo plačali test in vemo samo to, da je treba naročiti dodatne teste. Dejansko bi z enakim denarjem lahko izmerili 4-5 specifičnih protiteles IgE (npr pri otrocih mleko, jajca, lešnike in arašide, pri odraslih pa pršico, cvetni prah trav, breze in mačko), s čimer bi že v prvem koraku postavili dokončno diagnozo pri 90% alergijskih oseb. Še bolj problematičen je negativen rezultat. Občutljivost testa z mešanico alergenov je manjša, kot občutljivost testov za vsak alergen posebej, torej test lahko zgreši nekaj oseb, ki dejansko imajo alergijo za enega od alergenov, ki je vključen v test. Predvsem pa se je treba zavedati, da so nekateri bolniki preobčutljivi samo za alergene, ki jih ni v testu. Taki alergeni so na primer penicilin, strupi žuželk, poklicni alergeni. Pri sumu na take vrste alergijskih bolezni seveda multitesta sploh ne smemo uporabiti.

Ne praskaj se tam, kjer te ne srbi

Proizvajalci reagentov ponujajo obposteljne teste, ki naj bi jih naredil zdravnik v svoji ordinaciji. Ti testi imajo ponavadi nanešenih več alergenov (5-20), ki so seveda enaki za vse bolnike. V kliničnem smislu uporaba teh testov naredi več škode kot koristi.

1. Izkaže se, da je rezultat testa odvisen od natančnosti izvedbe, zato je rezultat v rokah izvežbanega laboranta velikokrat drugačen, kot če test naredi medicinska sestra.
2. Občutljivost teh testov je relativno majhna, zato precejkrat zgrešijo klinično pomemben alergen (3). Pokazali smo, da se je s takim testom pri bolniku z anafilaksijo po arašidu zgrešilo diagnozo, kar je seveda življenje ogrožujoča napaka.
3. Ker pri takem testu vedno dobimo rezultat za vse alergene, ki jih test ponuja in ne samo rezultatov za alergene, ki nas pri konkretnem bolniku zanimajo, nas lahko morebiten pozitiven rezultat preseneti in odpre potrebo po dodatni diagnostiki (vsaj bolj poglobljeni anamnezi). Ugotoviti moramo, ali je dodaten pozitiven test klinično pomemben, ali gre za nepomembno senzibilizacijo, ali pa za napačno pozitiven rezultat, ki je največkrat posledica fenomena navzkrižne reaktivnosti. Pri diagnostiki *in-vitro* imamo velikokrat problem zaradi navzkrižne reaktivnosti med alergeni. Navzkrižna reaktivnost pomeni, da protitelesa IgE, ki so nastala proti nekemu alergenju (na primer cvetnemu prahu breze) prepoznajo še nek drug alergen, ki je zaradi tridimenzionalne strukture podoben vzročnemu alergenju. K sreči je navzkrižna reaktivnost največkrat klinično nepomembna (5). Najpogostejši razlog navzkrižne reaktivnosti so protitelesa IgE, ki nastanejo proti ogljikohidratnim epitopom na alergenih rastlinskega izvora in na alergenih nižjih živalskih vrst (npr členonožci). Protitelesa IgE proti ogljikohidratnim epitopom torej res obstajajo, ampak so na srečo nefunkcionalna, torej ne aktivirajo mastocitov in nimajo kliničnega pomena. Problem nastane, če tega fenomena ne poznamo oziroma ne upoštevamo. Pri nekritičnem naročanju testov *in-vitro* lahko pri osebi alergični za cvetni prah dobimo lažno pozitivne rezultate tudi proti vsem testiranim prehranskim alergenom rastlinskega izvora. Kadar torej dobimo pozitiven rezultat pri testu, kjer tega ne pričakujemo, ta rezultat obravnavamo zelo skrbno v kontekstu klinične slike. Bolniki, ki so zares alergični za hrano, so alergični za eno živilo, ali za nekaj sorodnih živil, skoraj nikoli pa za široko paleto živil. Zato priporočilo bolniku, naj iz prehrane umakne neko živilo, nikoli ne sme temeljiti samo na osnovi slučajno ugotovljenega rezultata testa alergije. Posledice takih navodil se lahko pokažejo v obliki iatrogene anoreksije, nervoze. Problemu navzkrižne alergije se bo dalo izogniti tako, da se bo za testiranje uporabljalo rekombinantne alergogene beljakovine, na katerih ne bo ogljikohidratnih epitopov. Ti testi pa so še v postopku razvoja. Navzkrižna reaktivnost veliko redkeje moti vrednotenje kožnih testov alergije.

Kaj želimo kupiti in kaj kupimo?

Proizvajalci reagentov za testiranje alergije seveda na prvem mestu želijo čim več prodati. Kvaliteta je na drugem mestu. Imajo sicer sheme za standardizacijo alergenskih pripravkov, s katerimi naj bi se vzdrževala enaka biološka aktivnost pripravkov med pošiljkami. Ampak standardizacija kompleksnega biološkega materiala je zapletena. Neodvisne raziskovalne skupine so pokazale velike razlike med prisotnostjo nekaterih glavnih alergogenih epitopov med pripravki različnih proizvajalcev, celo do te mere, da v nekaterih alergenskih pripravkih sploh ni nekaterih ključnih epitopov! Drug problem je kontaminacija, npr prisotnost alergena pršice v alergenskem pripravku živalske dlake ali plesni, kar seveda ni presenetljivo, saj je pes v stiku s hišnim prahom, pršice pa uspevajo tudi na kulturah plesni.

»Testi alergije«, ki to niso

Proizvajalci reagentov želijo prodajati tudi teste, ki merijo imunski odziv in ne alergije. Pojavljajo se ideje, da bi pri bolnikih z nespecifičnimi težavami merili specifična protitelesa IgG proti živilom in tako dokazali, da so težave povzročene s hrano. Vendar je dejstvo, da vsi ljudje tvorijo specifična

protitelesa IgG in tudi specifične limfocite T proti živilom. Zato je ugotovitev pozitivnega testa specifičnih IgG ali limfocitov T označevalec izpostavljenosti in ne označevalec preobčutljivosti. Ti testi imajo svoje mesto le pri raziskavah, nikakor pa ne v klinični diagnostiki.

Ali je rešitev?

Testi alergije so (podobno kot kirurški skalpel) učinkovito orodje, vendar nevarno orožje, če so v rokah zdravnika, ki ne pozna podrobnosti te laboratorijske metode in ni vešč diagnostike redkih oziroma kompleksnih alergijskih bolezni.

1. Določitev sIgE naj se naroči v enem od laboratorijev, ki uporabljajo verificirane metode in so vključene v shemo zunanjega preverjanja kakovosti.
2. Diagnostična vrednost kožnih vbodnih testov je večja od diagnostične vrednosti testov in-vitro, vendar skriva vrsto problemov značilnih za biološke teste in-vivo (Tabela 3). Za njihovo izvedbo je potrebno precej veščine in tudi ocena pozitivnosti oziroma negativnosti je dobra le v rokah izkušenega strokovnjaka. Kožni testi se (sicer redko) lahko zapletejo s sistemsko alergijsko reakcijo, zato njihovo izvajanje sodi v alergologovo ordinacijo (6).

POVDARKI

- Test alergije ni nadomestek za jemanje anamneze. Rezultat testa alergije je le v pomoč pri etiološki diagnostiki.
- Pozitivni testi alergije še ne pomenijo, da je preiskovanec bolan.
- Negativen rezultat testa nikakor ni zagotovilo, da bo bolnik alergen (npr zdravilo) prenesel brez zapleta.

Literatura

1. Johansson SG, Nopp A, Florvaag E, Lundahl J, Söderström T, Guttormsen AB, Hervig T, Lundberg M, Oman H, van Hage M. High prevalence of IgE antibodies among blood donors in Sweden and Norway. *Allergy*. 2005;60:1312-5.
 2. Kosnik M, Silar M, Bajrovic N, Music E, Korosec P. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy*. 2005 Nov;60(11):1401-6.
 3. Stapel SO, Kleine-Tebbe J. Allergy testing in the laboratory. In: Kay AB ed. *Allergy and allergic diseases*. 2nd edition. Wiley-Blackwell 2008: 1346-67.
 4. Zidam M, Silar M, Vegnuti M, Korosec P, Kosnik M. The specificity of tests for anti-beta-lactam IgE antibodies declines progressively with increase of total serum IgE. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(9-10):353-6.
 5. Kosnik M, Ulcar Kostic S, Silar M. Are there regional differences in diagnostic tests accuracy for oral allergy syndrome? *Allergy*. 2004;59:888.
- Šuškovič S, Košnik M, Šorli J. Priporočila za izvedbo in vrednotenje kožnih testov alergije. *Zdrav Vestn* 1995;64:151-3.

**ROLE OF ALLERGY TESTS IN DERMATOLOGY.
GENERAL CONSIDERATIONS AND INTERPRETATION OF PATCH TESTS**

Prof. Werner Aberer, Dept. of Dermatology, University of Graz, Austria

Allergy tests, in vitro and in vivo, are essential to prove or disprove an allergic mechanism. In vivo- (skin prick test/SPT, intracutaneous test/ICT, patch test/PT, provocation tests) and in vitro- tests (IgE detection) are, in addition to and on the basis of a thorough history, important elements for the clarification of many skin diseases. Such procedures are frequently essential:

Disease	Question	In vivo	In vitro	Provocation
Anaphylaxis	Food, drug, insect	SPT, ICT	IgE	oral, parenteral
Atopic Dermatitis	Food allergy	SPT, ICT	IgE	oral
	Exacerbation of AD	Atopy patch		oral, topical
Contact eczema	Contact allergen	PT	LTT?	ROAT, PUT
Urtikaria	Food, drug, etc.	SPT, ICT	IgE	oral, parenteral

There are many reasons for false-negative and even more for false-positive in vivo- and also in vitro tests. And there are many situations, especially in drug allergy, where no established skin- or in vitro- tests are available. Thus provocation tests that should mimic "natural conditions" are frequently essential

- to prove or disprove an allergic mechanism
- to prove or disprove the clinical relevance of a positive test result.

Example Atopic Dermatitis:

The question whether a certain food triggers or deteriorates Atopic Dermatitis has frequently to be proven in a double-blind-placebo-controlled provocation test, especially in children.

Example Contact Dermatitis:

Most potent contact allergens are in addition at least weak irritants. Thus the relevance of a positive patch test to e.g. a cosmetic ingredient has frequently to be verified by a repeated open application test or a provocative use test. The presence of a sensitizer in a cosmetic (product declaration) and a positive patch test to this substance does not prove relevance: the concentration may be so low that the substance is tolerated despite sensitization.

Too simple: **Hazard = Risk**

Correct: **Hazard x Exposure = Risk**

↑ exposure: time, concentration, location, skin condition, etc.

Allergy tests are thus the backbone for many diseases that manifest in the skin, independent whether they are primary skin diseases such as contact dermatitis or systemic disease with skin involvement such as anaphylaxis – where most of the patients also suffer from urticaria.

VLOGA EPIKUTANEGA TESTIRANJA PRI POKLICNIH BOLEZNI KOŽE THE ROLE OF PATCH TESTING IN OCCUPATIONAL SKIN DISEASES

Prof Tomaž Lunder, Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana

Abstract

Various forms of contact dermatitis figure among the most common occupational diseases. Patch testing is crucial in diagnosing allergic contact dermatitis, the most important form of these diseases. A retrospective analysis of patch test results has been performed, taking into consideration the data of patients with occupational allergic contact dermatitis that have been diagnosed during the period 2006-2008 at the Department of Dermatovenerology, UMC Ljubljana.

During this period, the diagnosis of occupational allergic contact dermatitis was determined in 49 patients. The most commonly positive allergens of the standard patch test series were chromium, nickel, cobalt, epoxy resins and thiuram mix, while epoxy resins and hardeners, oils and cutting emulsions, rubber gloves and hair dyes were the most commonly positive samples from the patients' workplaces.

A trend of paradoxical decrease of the number of detected cases of occupational eczema has been indicated. Poor detection of milder cases at the primary healthcare level, as well as fear of the patients from losing their employment have been proposed as possible causes.

Uvod

Poklicne kožne bolezni so v industrijsko razvitih državah druga najpogostejša skupina z delom povezanih bolezni. Podatki raziskovalcev iz Velike Britanije kažejo, da je njihova pogostnost 13 primerov na 100.000 zaposlenih letno (1). 80-90% primerov poklicnih kožnih bolezni predstavljajo kontaktni dermatitisi, zlasti kože rok. Po mehanizmu nastanka kontaktne dermatitise delimo na iritativne (akutni in kronični iritativni kontaktni dermatitis) ter alergijski kontaktni dermatitis. Pri preprečevanju pojavljanja poklicnih kontaktnih dermatitsov si prizadevamo za identifikacijo vzročnega dejavnika, njegovo odstranitev ali vsaj zamenjavo z manj škodljivo snovjo, sicer pa so potrebni ergonomski ukrepi, varovalna sredstva, nadzor nad delovnim procesom, zdravstveni nadzor delavcev. Ker se pri iritativnih kontaktnih dermatitidih srečujemo z neposredno odvisnostjo patoloških sprememb od intenzitete vzročne nokse, je s prej omenjenimi ukrepi večinoma mogoče zmanjšati intenziteto vzročne nokse bistveno pod kritično vrednost. Pri kontaktni alergiji, ki se sicer načeloma pojavi le pri redkih posameznikih izmed vseh izpostavljenih delavcev (izjema so nekatere močno alergogene snovi, kot npr. epoksidne smole), pa je za sprožitve ekcemske reakcije zadostna že minimalna količina alergena. Ker večinoma ni možno popolnoma eliminirati vzročnega alergena iz delovnega okolja obolele osebe, je v tovrstnih primerih pogosto potrebna sprememba delovnega mesta pacienta, tako da med delom ne bi več imel nikakršnega kontakta z alergenom.

Za načrtovanje ustreznih ukrepov in zdravljenja je ob sumu na kontaktni alergijski dermatitis, posebej pa ob sumu na poklicni alergijski kontaktni dermatitis nujno epikutano testiranje. S spreminjanjem delovnih okolij prihaja do sprememb v pojavljanju alergenih snovi, ki lahko povzročijo kontaktni alergijski dermatitis, zato smo želeli proučiti najpogostejše vzročne alergene pri naših bolnikih s poklicnim kontaktnim dermatitisom.

Pacienti in metode

Opravili smo retrospektivno analizo zdravstvene dokumentacije bolnikov, ki smo jim v obdobju 2006-2008 v okviru Ambulante za poklicna obolenja kože na naši kliniki diagnosticirali poklicni kontaktni alergijski dermatitis. Pri vseh bolnikih je bilo predhodno v okviru diagnostičnega postopka opravljeno epikutano testiranje s standardno serijo kontaktnih alergenov, kot tudi z vzorci snovi, ki so jim bili izpostavljeni na delovnih mestih. Epikutano testiranje je bilo izvedeno skladno s smernicami mednarodne skupine za raziskovanje kontaktnega dermatitisa (ICDRG, International Contact Dermatitis Research Group) (2).

Rezultati

V proučevanem obdobju smo pri 49 bolnikih na osnovi anamnestičnih podatkov, kliničnega poteka in rezultatov epikutanega testiranja ugotovili poklicni kontaktni alergijski dermatitis; med njimi je bilo 28 žensk (57%) in 21 moških (43%). 40 pacientov (81,6%) je bilo pozitivnih na vsaj enega izmed alergenov standardne serije. 25 pacientov (51% vseh) je bilo obenem pozitivnih tudi na prinesene vzorce snovi iz delovnega okolja, medtem ko je bilo 9 bolnikov (18,4%) pozitivnih le na vzorce z delovnega mesta. Med omenjenimi vzorci so bili najpogosteje pozitivni epikutani testi na epoksidne smole in trdilce (pri 12,2% bolnikov) ter na različna lepila (pri 12,2% bolnikov), sledijo jim olja in

hladilne emulzije, zaščitne gumijaste rokavice ter barve za lase. Najpogosteje pozitivne kontaktne alergene standardne serije pri epikutanem testiranju prikazuje tabela 1.

Tabela 1. Lestvica petih najpogosteje pozitivnih kontaktnih alergenov pri epikutanem testiranju bolnikov s poklicnim kontaktnim alergijskim dermatitisom (Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana, 2006-2008).

mesto	alergen	št. pozitivnih	% pozitivnih
1.	kalijev bikromat	14	28,6
2.	nikljev sulfat	13	26,5
3.	kobaltov klorid	10	20,4
4.	epoksi smola	9	18,4
5.	thiuram mix	7	14,3

Največ pacientov z ugotovljenim poklicnim alergijskim kontaktnim dermatitisom je iz devetih gospodarskih panog (tabela 2). Manjše število bolnikov je bilo zaposlenih v proizvodnji zdravil in zdravstvu, v drugih storitvenih dejavnostih ter v industriji usnja.

Tabela 2. Lestvica gospodarskih panog z največjim številom ugotovljenih primerov poklicnega kontaktnega alergijskega dermatitisa (Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana, 2006-2008).

mesto	panoga	št. primerov	%
1.-2.	proizvodnja kovinskih izdelkov	8	16,3
1.-2.	gradbeništvo	8	16,3
3.-4.	proizvodnja gradbenega materiala	6	12,2
3.-4.	gostinstvo	6	12,2
6.-8.	proizvodnja športnih izdelkov in letal	4	8,2
6.-8.	proizvodnja električnih izdelkov	4	8,2
6.-8.	frizerstvo	4	8,2
9.	proizvodnja pohištva in predelava lesa	3	6,1

Diskusija

Naši podatki o najpogosteje ugotovljenih vzročnih alergenih pri poklicnem kontaktnem alergijskem dermatitisu in o gospodarskih panogah z največjim številom ugotovljenih primerov te bolezni se pretežno ujemajo s podatki tujih avtorjev (1,3,4), vendar upoštevaje specifikke naše države glede zastopanosti različnih gospodarskih panog, deležev zaposlenih v njih in spreminjanja le-teh. Naša analiza je potrdila že v preteklem obdobju zaznani trend paradoksnega zmanjševanja odkritih primerov poklicnega kontaktnega alergijskega dermatitisa (5). Možno je, da se lažjih oblik poklicnih kožnih bolezni ne prepozna in bolnikov ne napoti k dermatovenerologu. Prav tako je lahko opisani pojav posledica prestrukturiranja posameznih gospodarskih panog, naraščanja deleža zaposlitev za določen čas in strahu delavcev, da izgubijo delovno mesto oziroma zaposlitev. Ključna preiskavna metoda v diagnostiki poklicnega alergijskega kontaktnega dermatitisa je epikutano testiranje, ki naj vključuje tudi vzorce osumljenih snovi iz bolnikovega delovnega okolja. Najzahtevnejše je vrednotenje relevantnosti testnih reakcij, kajti pozitivni epikutani test ne pomeni avtomatično dokaza kontaktnega alergijskega dermatitisa - lahko pomeni latentno kontaktno alergijsko preobčutljivost, upoštevati pa moramo tudi možnosti lažno pozitivnih in lažno negativnih reakcij.

Literatura

1. Cherry N e tal. Surveillance of occupational skin disease: EPIDERM and OPRA. Br J Dermatol 2000; 142: 1128-34.
2. Wilkinson DS *et al.* Terminology of contact dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1970; 50: 287-92.
3. Skoet R e tal. A survey of occupational hand eczema in Denmark. Contact Dermatitis 2004; 51: 159-66.
4. Keegel T *et al.* The epidemiology of occupational contact dermatitis (1990-2007): a systematic review. Int J Dermatol 2009; 48: 571-8.
5. Janežič V. Poklicne bolezni kože pri zaposlenih v Republiki Sloveniji od leta 1997 do leta 2003. Diplomaska naloga. Ljubljana: Katedra za javno zdravje Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, 2005: 115 str.

THE LINK BETWEEN IgE SENSITIZATION AND ALLERGIC DISEASE

Doc Peter Korosec, University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia

Basophiles and mast cells are directly responsible for the clinical symptoms of IgE-mediated reactions by releasing histamine and other mediators. On the cellular level response of basophiles and mast cells correspond to two main independent variables. Reactivity is the maximal response to allergen stimulation (the plateau of the dose response curve). Cellular sensitivity represents allergen threshold sensitivity (1). Basophil threshold sensitivity could be evaluated by three recently described approaches. The first approach is to calculate the ratio of basophil CD63 expression between a value on the plateau and a value on the steep part of the response curve (2). In that case median response at a step log allergen concentration should be 50% of the response at top allergen concentration. The second approach is to construct a dose-response curve and calculate the allergen concentrations giving 50% of maximum CD63 upregulation (3, 4). Johansson named that threshold concentration "CD-sens". The third approach is to expand the dose response curve with at least 4 log allergen concentrations and compare the responses between different sub maximal concentrations (5, 6). Skin tests and allergen challenge tests are mainly not suitable for evaluation of allergen sensitivity. Skin or symptom response cannot be measured precisely enough to permit exact quantitative evaluation. For allergen sensitivity measured by skin test a CV of 100-200% was reported (4).

The possible correlation between basophile allergen threshold sensitivity and clinical allergic reactions was demonstrated in venom hypersensitivity immunotherapy (2, 5, 6) and in anti-IgE therapy models (4, 7). We are currently performing further studies in the birch immunotherapy and in grass pollen provocation models. We are also focusing on factors which might influence basophile allergen sensitivity, mainly on the size of disease relevant IgE antibody fraction and on binding IgG antibodies.

Literature

1. MacGlashan DW Jr. Releasability of human basophils: cellular sensitivity and maximal histamine release are independent variables. *J Allergy Clin Immunol.* 1993 Feb;91(2):605-15
2. Košnik M, Šilar M, Bajrovič N, Mušič E, Korošec P. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy.* 2005. Nov;60 (11):1401-6.
3. Johansson SGO, Nopp A, van Hage M, Olofsson N, Lundahl J, Wehlin L et al. Passive sensitization by blood transfusion. *Allergy* 2005;60:1192-1199.
4. Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, Bylin G, Cardell LO, Gronneberg R, Irander K, Palmquist M, Oman H. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation. *Allergy.* 2006 Mar; 61 (3): 298-302.
5. Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, Beirens LM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007 May;72(3):196-203
6. Petermelj A, Silar M, Erzen R, Kosnik M, Korosec P. Basophil sensitivity in patients not responding to venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol. Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146(3):248-54

Sobota 3. oktober	
	Kaj je novega v zadnjem letu
Osolnik K	Kaj je novega: Pljučnice
Turel M	Kaj je novega: Transplantacija pljuč
Šuškovič S	Kaj je novega: KOPB, astma

PLJUČNICE-KAJ JE NOVEGA?

Katarina Osolnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) je eden najpogostejših vzrokov za hospitalizacijo in predstavlja največji delež akutnih hospitalizacij v pulmologiji. V letu 2006 smo v Sloveniji sprejeli nove smernice za obravnavo zunajbolnišničnih pljučnic pri odraslih, v letošnjem letu je v teku že njihova prenova pri kateri sodelujejo pulmologi, infektologi in specialist družinske medicine. Namen smernic je standardiziranje in izboljšanje kakovost zdravniške obravnave bolnikov z ZBP v ambulantah in bolnišnicah.

Optimalna obravnava ZBP je bistvenega pomena za zmanjšanje umrljivosti in obolevnosti. Odvisno od teže bolezni je obravnava bolnika s pljučnico domačega okolja vedno večinoma, začeta vedno na primarnem nivoju, največkrat, glede na akutnost simptomatike, v času dežurne službe. Glede na to so velika prizadevanja usmerjena v izboljšanje prepoznavanja teže pljučnice na vseh nivojih obravnave. V ospredje se postavlja problem prepoznavanja bolnikov, ki imajo sicer nizek seštevek točk glede na uporabljane kriterije (**CURB65**, **Pneumonia Severity Index**) pa je pri njih tveganje za smrt ali pojav zapleta (npr. empiem) večje.

Vnetni odgovor gostitelja, ki je ključen pri izhodu bolezni v uporabljenih kriterijih za oceno teže pljučnice ni zajet, če jim ne pridružimo CRP in/ali prokalcitonina. Številni članki poročajo o študijah, ki so pokazale, da je uporaba biomarkerjev (CRP, prokalcitonin) pomembna za ločevanje med virusno in bakterijsko etiologijo pljučnice, da je pomembna pri oceni teže in prognoze pljučnice in da bistveno dražje meritve citokinov nimajo prednosti pred CRP in prokalcitoninom. Nekatera poročila nakazujejo povezavo med visoko vrednostjo CRP in prokalcitonina in verjetnostjo zapletov v poteku pljučnice.

Pljučnice pri oskrbovancih domov starejših občanov kot skupini bolnikov s pljučnicami, ki jih povzročajo za antibiotike odporne klice, predstavljajo vedno obsežnejšo skupino. Glede na to, da je v tej skupini poraba antibiotikov izrazito velika, je posebna odgovornost na lečečih zdravnikih, ki se morajo izogibati in zmanjšati nepotrebno porabo antibiotikov, vse z namenom, da se ne poveča odpornost bakterij za antibiotike. Ob tem pa je seveda potrebno upoštevati, da je v skupini pljučnic pri oskrbovancih domov starejših občanov smrtnost bistveno večja. Neorientiranost, nepokretnost, odvisnost od nege pred pljučnico za dvakrat povečajo umrljivost.

Posebno pozornost se v člankih namenja presoji, kdaj je uporaba novejših respiratornih kinolonov pri empirično izbrani terapiji upravičena. V Sloveniji moksifloksacin uporabljamo za zdravljenje ZBP v skladu z omejitvijo, ki jo predpisuje ZZZS pri bolnikih, pri katerih zdravila prve izbire niso uspešna.

Članek o dodatku makrolidov pri ZBP s težko klinično sliko (sepsa) kot imunomodulatorno terapijo (analogija z zdravljenjem difuznega panbronhilitisa in cistične fibroze) poroča o zmanjšanju umrljivosti, odmevi nanj pa svarijo pred zlorabo antibiotikov v skrbi za preprečevanje odpornosti mikroorganizmov za antibiotike.

Razveseljiva so poročila, da se v nekaterih delih Evrope rezistenca za *Streptococcus pneumoniae* v zadnjih letih zmanjšuje.

Možnost prehoda iz parenteralne v peroralno aplikacijo antibiotika mora biti preverjana vsakodnevno, 24-urna afebrilnost in odsotnost kontraindikacije za peroralno aplikacijo zadostujeta za prehod na peroralno zdravljenje.

Za kontrolo kakovosti diagnostike in zdravljenja pljučnic so pomembni: umrljivost (celotna in v bolnišnici), umrljivost v šestih mesecih po pljučnici in umrljivost prvih 48 ur po postavitvi diagnoze pljučnice (doma in v bolnišnici), hitrost aplikacije antibiotika (vsaj v prvih štirih urah po sprejemu), ki pa lahko predstavlja dvorezen meč: hitenje pri predpisu ustrezne, največkrat empirične terapije, poveča možnost napačne odločitve za antibiotik in nepotrebna predpisa antibiotika.

Vedno pomembnejše mesto v mikrobiološki diagnostiki zavzemajo novejši testi z določanjem antigenov v urinu, serološke preiskave v diagnostiki akutne bolezni izgubljajo na pomenu.

Primere zunajbolnišničnih pljučnic povzročenih z *Legionelo*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, virusom influence in varicelo-zoster je potrebno prijaviti območnemu zavodu za zdravstveno varstvo v treh dneh po postavitvi diagnoze.

PRESADITEV PLJUČ

Matjaž Turel, KO za pljučne bolezni in alergijo, Klinični center Ljubljana

Uvod

Napredovala bolezen pljuč je lahko posledica različnih bolezenskih procesov. Končni rezultat je dihalna odpoved. Presaditev pljuč (LuTx) je za enkrat edina možnost, ki omogoča zdravljenje napredovale pljučne bolezni, ki je privedla do končne odpovedi organa. Za tak način zdravljenja je primeren le manjši del bolnikov z napredovalo pljučno boleznijo.

Zgodovina

Prvo presaditev pljuč pri človeku je leta 1963 opravil Hardy. Bolnik je živel 18 dni. V naslednjih 20 letih je bilo vsaj 40 poskusov neuspešnih. Skupina iz Stanfordske univerze je 1982 leta poročala o uspešnih presaditvah pljuč s srcem. 1985 leta so prvič presadili obe pljučni krili »en bloc« in 1986 leta le eno pljučno krilo. Prvo presaditev pljučnega režnja živega dajalca so opravili 1990 leta. V ZDA so do sedaj opravili že blizu 15.000 presaditev pljuč. V zadnjih letih že preko tisoč letno.

Cilji presaditve pljuč

S presaditvijo pljuč želimo normalizirati bolnikovo pljučno funkcijo, njegovo zmogljivost, kvaliteto in dolžino življenja. Ob enem želimo doseči, da bi bila obolevnost kot posledica posega in stranskih učinkov imunosupresivnih zdravil, čim nižja.

Bolezni, ki jih lahko zdravimo s presaditvijo pljuč

Najpogostejše bolezni, ki jih zdravimo s presaditvijo pljuč so bolezni intersticija (predvsem pljučna fibroza), emfizem ter žilne bolezni pljuč. Med pogostejše indikacije za presaditev pljuč sodi tudi cistična fibroza (CF).

Kdaj presaditi pljuča?

Odgovor na to vprašanje ni enostaven. V splošnem velja, da bolnik z napredovalo pljučno boleznijo postane kandidat za zdravljenje s presaditvijo pljuč, ko je izčrpano zdravljenje z zdravili in kisikom in je pričakovana življenjska doba ocenjena na eno leto. V zadnjem času razvijajo prognostična računalna, ki naj bi olajšala odločitev o času presaditve.

Izjemoma, kot to velja npr. za bolnike s CF, se za presaditev odločamo prej. Gre namreč za mlajše bolnike, pri katerih se za presaditev odločimo, ko je kvaliteta življenja tako slaba, da se socialno izolirajo.

Izbor metode

Enostranska presaditev pljuč, obojestranska presaditev in presaditev pljuč s srcem so tri najpogostejše uporabljane kirurške metode. Otrokom lahko presadijo tudi pljučni reženj živega dajalca (običajno staršev). Povsem jasnega priporočila, katero od metod izbrati glede na bolezen, ki je privedla do končne odpovedi organa, ni. Obstajajo razlike med posameznimi centri. Enostranska presaditev pljuč je primerna za zdravljenje emfizema, primarne pljučne hipertenzije in intersticijskih pljučnih bolezni. Za zdravljenje bolezni pljuč s stalno prisotno okužbo (CF ali bronhiektazije) je nujna obojestranska presaditev pljuč. Presaditev pljuč s srcem naj bi bila rezervirana le za sekundarno prizadetost pljuč kot posledico bolezni srca, ki je ni bilo moč kirurško zdraviti.

Evaluacija kandidata za presaditev pljuč

Pri vsakem kandidatu za presaditev pljuč moramo opredeliti njegovo psihosocialno stanje. Najprej moramo namreč ugotoviti ali je bolnik motiviran za zahtevno in drago zdravljenje. Pomembno je ali je bolnik v toku dosedanjega zdravljenja upošteval navodila, redno jemal predpisana zdravila, sodeloval pri zdravljenju, opustil razvade, ali nima pridružene psihiatrične bolezni, kako odgovarja na strese in ali družina sodeluje pri zdravljenju.

Preiskave po posameznih organskih sistemih, ki jih moramo opraviti pri kandidatu za presaditev pljuč so usmerjene predvsem v opredelitev funkcionalnega stanja in bolezni ostalih organskih sistemov ter v potrditev prebolelih, latentnih in aktualnih virusnih, bakterijskih in glivičnih okužb.

Pljuča so organ, ki morajo bolj kot ostali organi, ki jih presajamo, ustrezati prejemniku tudi po »velikosti«. Kar se tiče tkivne skladnosti, praviloma zadostuje ujemanje prejemnika in dajalca v krvni skupini.

Po uvrstitvi bolnika na listo, ga redno kontroliramo v Transplantacijski ambulanti naše klinike. Ob ponudbi organa mrtvega dajalca s strani Eurotransplanta organiziramo prevoz kandidata na Dunaj. V zadnjem času zaradi dobrih in hitrih cestnih povezav večinoma kar z reševalnim vozilom.

Vodenje po posegu

Takoj po posegu zdravljenje v intenzivni enoti vodijo anesteziologi v sodelovanju s kirurgi in pulmologi. Poleg zahtevne umetne ventilacije in uvedbe imunosupresivne terapije, preventivne antibiotične zaščite je pomembna tudi fizioterapija.

Po premestitvi na običajni oddelek nadaljujemo zdravljenje in potrebne obvezne preiskave po posebnem protokolu. Kasneje bolnike spremljamo v transplantacijski ambulanti našega KO za pljučne bolezni in alergijo. Ob zapletih jih sprejmemo na naš oddelek. Naj omenim le, da je pljučnico klinično težko ločiti od akutne zavrinitvene reakcije.

Bolniki doživljenjsko prejemajo trojno imunosupresivno terapijo. Priporočene serumske koncentracije ciklosporina, takrolimusa (bolniki prejemajo eno ali drugo zdravilo), priporočen odmerek metilprednizolona in mikofenolat mofetila glede na čas po presaditvi pljuč (LuTx) prikazujem v tabeli 1. Tri dni v tednu doživljenjsko prejemajo trimetoprim sulfometoksazol (Primotren) za preprečitev okužbe s *Pneumocisto jirovecii* in zdravila za preprečitev osteoporoze. Ostala zdravila predpisujemo individualno glede na pridružene bolezni (zdravila za zniževanje krvnega tlaka, zdravljenje sladkorne bolezni, zaščito želodčne sluznice, substitucijo kalija in magnezija).

Tabela 1: Priporočene serumske koncentracije ciklosporina in takrolimusa (bolniki prejemajo eno ali drugo zdravilo), priporočen odmerek metilprednizolona ter odmerek mikofenolat mofetila glede na čas po presaditvi pljuč.

Ciklosporin (Sandimmun Neoral)

0-6 mesecev	300-350 ng/ml
6-12 mesecev	250-300 ng/ml
2. leto	± 250 ng/ml
Od 3. leta	200-250 ng/ml

Takrolimus (Prograf)

0-3 mesecev	15-20 ng/ml
3-6 mesecev	± 15 ng/ml
6-12 mesecev	± 12 ng/ml
2. leto	8-12 ng/ml
Od 3. leta	8-12 ng/ml

Metilprednizolon (Medrol)

Do 3. meseca	0,5 mg/kg TT
Do 6. meseca	0,3 mg/kg TT
Do 12. meseca	0,2 mg/kg TT

Mikofenolat mofetil (Cell Cept)

Stalno 2x dnevno 1-2 g (glede na število levkocitov v krvi)

Preživetje

Bolniki razvrščeni na čakalne liste čakajo na organ pol do enega leta. Čakanje na organ je odvisno predvsem od metode izbrane za posameznega bolnika in antropometričnih značilnosti. Najdlje čakajo na organ bolniki predvideni za presaditev pljuč skupaj s srcem, najmanj bolniki predvideni za enostransko presaditev pljuč. Glede na antropometrične značilnosti najdlje čakajo na organ majhne ženske. Od bolnikov s čakalne liste jih do 30% ne dočaka posega. Umrljivost pred posegom je odvisna od bolezni, ki je povzročila odpoved organa. Najslabšo prognozo imajo bolniki z idiopatsko pljučno fibrozo, saj je 6 mesečna umrljivost po uvrstitvi na čakalno listo 38%. Trenutno čaka v ZDA na presaditev pljuč okoli 3500 in v Evropi okoli 600 bolnikov.

Eno leto po presaditvi pljuč živi še okoli 80%, po petih letih še polovica bolnikov. Preživetje se ne razlikuje pomembno ne glede na metodo, ki je bila izbrana, deloma pa glede na osnovno bolezen, ki je privedla do končne odpovedi organa. Pomembne razlike so našli le v starosti prejemnika. Pri bolnikih s presajenimi pljuči po 60 letu je pozna umrljivost večja.

Pri nas za enkrat zaradi manjšega števila bolnikov s presajenimi pljuči težko govorimo o zanesljivi statistiki. Od 19 bolnikov po presaditvi pljuč v 12 letih jih živi še 13. Enoletno preživetje naših bolnikov je 77% in petletno 64%.

Komplikacije

Zgodnja pooperativna umrljivost (< 90 dni) je v 35% posledica okužbe z bakterijami in citomegalovirusom, v 14% posledica primarne odpovedi organa (reperfuzijska okvara), v 9% odpovedovanja srca in v približno enakem odstotku (po cca 5%) posledica krvavitve, dehiscence anastomoze in akutne zavrnitve.

Pozna umrljivost (> 90 dni) je v 30% posledica okužbe, v 29% kronične zavrnitve - sindroma obliterantnega bronhioolitisa (BOS) in v približno enakem odstotku (po cca 5%) posledica krvavitve, dihalne odpovedi in novonastalih rakavih bolezni.

Kvaliteta življenja

V literaturi ni veliko poročil o kvaliteti življenja bolnikov s presajenimi pljuči. Za večino avtorjev so pomembne funkcionalne meritve (preiskava pljučne funkcije, šest minutni test hoje), ki nedvomno pokažejo pozitivne strani presaditve pljuč.

Potrebno je upoštevati tudi negativne posledice posega (komplikacije, imunosupresivno zdravljenje, pogoste kontrole). Poseg ugodno vpliva na fizično aktivnost, občutek zdravja in socialno aktivnost vse dokler se ne pojavijo simptomi prizadetosti malih dihalnih poti v sklopu kronične zavrnitve. »Sposobnih za delo« je po presaditvi pljuč 38% bolnikov, vendar se jih na delo vrne le malo. Osnovni problem predstavljajo delovni pogoji, ki običajno niso primerni za bolnike z določenimi omejitvami, ki so potrebni po presaditvi pljuč.

Od vseh naših bolnikov se je zaposlil le eden.

Stroški presaditve pljuč

Stroški presaditve pljuč v Evropi znašajo približno 100000 EUR. V ceno so vračunani stroški operativnega posega in pooperativne nege. Bolj natančni v izračunavanju in primerjanju stroškov so seveda v ZDA, kjer je cena posega in pooperativne nege okoli 150 000 \$ (16% za donorski del, 18% za zdravniške stroške, 66% za bolnišnične stroške in zdravila). V prvem letu po presaditvi so potrebni dodatni stroški v višini cca 10 000 \$ na mesec, naslednja leta 4500 \$ na mesec. Kandidat za presaditev pljuč na čakalni listi porabi cca 3500 \$ na mesec. Absolutne številke je težko primerjati s stroški v Evropi, še manj s stroški pri nas. Razmerja so verjetno podobna. Zaradi lažjega primerjanja navajam še mesečne stroške prvega leta zdravljenja v ZDA po presaditvi ledvic (2000\$), srca (3800\$) in jeter (7800\$).

Dilema

V AKH na Dunaju gravitirajo bolniki iz Avstrije, Madžarske, Slovaške, Češke, Italije, Grčije, Hrvaške, Srbije in Slovenije. Lani so presadili pljuča približno preko 100 bolnikom. Od tega cca 20-30% bolnikom živečih izven Avstrije.

Po številu in rezultatih sodijo med tri največje centre na svetu. Petletno preživetje po presaditvah pljuč je preko 60% (povprečje v literaturi cca 50%), enoletno preživetje leta 2006 pa celo okoli 90% (povprečje v literaturi cca 80%). Trenutno živi cca 250 do 300 pri njih operiranih bolnikov s presajenimi pljuči. Najdaljše preživetje pri njih operiranega bolnika je 15 let.

Vedno znova se postavlja isto vprašanje ali presajati pljuča v KC ali ne. Rezultati so dobri, če je sistem dobro utečen. Velja nenapisano pravilo, da bi morala ekipa opraviti vsaj 15 do 20 presaditev letno. Pri nas bi v optimalnih pogojih lahko operirali cca 3 do 5 bolnikov letno. Zadnje in edino presaditev pljuč smo v KC opravili pred skoraj petimi leti.

Menim, da je zaenkrat smiselno vzdrževati enak sistem kot smo ga v zadnjih 12 letih zgradili. Prvemu Slovencu so v AKH presadili pljuča leta 1997. Vse dotlej dokler s strani vodstva KC oz. države ne bo padla dokončna odločitev o tem ali opravljati presajanje pljuč v KC ali ne, organizacije ni potrebno spreminjati. Sistem je dobro postavljen, povezava z AKH odlična, pravzaprav že rutinska, rezultati pa dobri.

Zaključek

Presajanje pljuč je v svetu sprejeta in uveljavljena metoda zdravljenja. Našim bolnikom omogočamo, da je dostopna tudi njim, pa naj si bo to pri nas ali v tujini. Predvidevamo, da bi v Sloveniji do pet bolnikov letno potrebovalo tak poseg.

Astma

Astma je tako glede klinične slike kot kazalnikov astmatskega vnetja heterogena bolezen. Razkritje eozinofilnega, neozinofilnega (nevtrofilnega) ter maloceličnega fenotipa astmatskega vnetja s pregledom inducirane sputuma je nakazovalo možnost različnih imunopatogenetičnih poti astme. Woodruff in sod.(1) so to misel potrdili z razkritjem dveh podfenotipov astmatskega vnetja. Z analizo genske ekspresije celic bronhialnega epitelija so prikazali, da lahko razdelimo astmatike na »Th2 high« in »Th2 low« podfenotip. Astmatsko vnetje poteka pri »Th2 high« podfenotipu z aktivacijo Th2 limfocitov in ekspresijo Th2 citokinov IL-5 in IL-13. Za tovrstno vnetje se je domnevalo, da je značilno za vse bolnike z astmo. Woodruff pa je elegantno prikazal, da poteka astmatsko vnetje in to pri pomembnem deležu astmatikov tudi brez aktivacije Th2 limfocitov. Morda pričakovano so bili inhalacijski glukokortikoidi učinkoviti le pri »Th2 high« ne pa pri »Th2 low« podfenotipu astme. Bolnikom sicer niso opravili pregleda inducirane sputuma. So pa ugotovili, da imajo povečano količino eozinofilcev v BAL le bolniki s »Th2 high« podfenotipom. Raziskava je pomembna tudi zato, ker (vsaj deloma) razloži, zakaj so inhalacijski glukokortikoidi pri nemajhnem deležu astmatikov slabo ali povsem neučinkoviti. Skora ni dvoma, da bomo v kratkem pričali podobnih razkritij različnih terapevtsko ali prognozično pomembnih podfenotipov astme.

Mnogi bolniki imajo astmo – zaradi nadvse širokega spektra vzrokov - bodisi slabo urejeno ali celo povsem neurejeno. Možen in morda patogenetično zanimiv vzrok za neurejenost astme so razkrili Brehm in sod.(2). Ugotovili so da imajo otroci z nizkimi serumskimi koncentracijami vitamina D pomembno pogosteje neurejeno astme kot vrstniki z normalnim serumskim nivojem vitamina D. Zdi se, da je vitamin D pomembno vpleten v Th2 in tudi Th1 imunski odziv. Principi stopenjskega zdravljenja astme so načeloma dogovorjeni. Vsaj glede novo odkrite astme ni dvomov, da jo pričnemo zdraviti bodisi z inhalacijskim glukokortikoidom (IGK) ali zaviralcem levkotrienskih receptorjev (ALT). Vendar so glede dodajanja protivnetnih zdravil še nejasnosti, ki pa so jih v nedavno zaključenih raziskavah pomembno zmanjšali. Pri tem so celo ugotovili, da zdravila ne delujejo enako na različne cilje zdravljenja. O'Byrne (3) je prikazal da z dolgodelujočim simpatikomimetikom (LABA), ki ga dodamo IGK bistveno bolje uredimo trenutne simptome astme, kot s trikratno povečanim odmerkom samega IGK. Nasprotno pa so Thomas in sod. razkrili (4), da povečanje dnevnega odmerka IGK pomembno uspešneje preprečuje akutna poslabšanja astme kot če nespremenjenemu dnevni odmerku IGK dodamo LABA. Odločitev o vrsti terapije tako sloni na klinični sliki bolnika. Če ima bolnik zelo hude simptome mu verjetno pripada kombinacija IGK+LABA, če pa so njegov poglaviti problem pogosta in/ali huda poslabšanja astme pa je morda bolje poizkusiti s povečanim odmerkom IGK. Pri tem je vredno upoštevati tudi razkritja obsežne opazovalne raziskave (5), da sta kombinaciji formoterol/budezonid in salmeterol/flutikazon enako učinkoviti, vendar ob relativno manjšem dnevni odmerku budezonida.

Tudi novejša raziskava so prikazale, da je ALT montelukast uspešno protivnetno zdravilo (6), da je montelukast učinkovita alternativa zdravljenju blage astme z IGK (raziskava SIMPLE)(7) ter da montelukast pomembno pripomore k ureditvi astme ali astme s pridruženim alergijskim rinitisom, če ga dodamo IGK (raziskava SAS)(8), ali kombinaciji IGK/LABA (raziskava RADAR)(9). Ob tem je treba poudariti, da so klinični učinki kombinacij IGK/LABA in IGK/ALT za večino bolnikov z astmo dovolj primerljivi. Seveda se moramo zavedati, da je individualna odzivnost za posamezna zdravila zelo različna in da je potrebno za uspešno obvladovanje astme pogosto prilagajanje protiastmatske terapije potrebam posameznega bolnika.

Cirkadiana variabilnost je temeljna vendar še vedno zelo slabo preučena lastnost astme. Gibbs in sod. (10) so prikazal, da so v Clara celicah miši cirkadiani vodiči, ki so odzivni na IGK (so koeksprimirani z glukokortikoidnimi receptorji) s čimer vzpostavijo povezavo s centralnimi suprahiazmatičnimi cirkadianimi oscilatorji. Mnogi astmatiki imajo kljub ustrezni protivnetni terapiji še vedno izrazito nočno astmo. Morda bodo zdravila, usmerjena v zmanjšanje aktivnosti celic Clara, odpravila ta tako moteč simptom astme.

Predmenstrualno poslabšanje astme pesti velik del bolnic z astmo. Ugotovitev Farha in sod (11), da se ciklično ne poslabšuje samo zapora dihal ampak da temu vzporedno sledi ciklična variabilnost difuzijske kapacitete pljuč je dodaten dokaz, da je poslabšanje astme, ki je vezano na menstruacijski cikel, hormonsko pogojeno, kar morda odpira vrata novim terapevtskim pristopom.

Urejenost astme je težje doseči pri ženskah (12) ali pri bolnikih s sočasno depresijo ali drugimi psihičnimi problemi (13).

Ponovno so prikazali, da je zavzetost za zdravljenje za IGK in celo za peroralne glukokortikoide - tudi pri bolnikih s hudo astmo - presenetljivo slaba (14).

KOPB

Lastnosti upadanje pljučne funkcije pri zdravih ali bolnikih s KOPB so v sedaj najdaljši opazovalni dobi do 26 let (v framinghamski kohorti) preučili Kohansal in sod (15). Ugotovili so, da pljuča pri ženskah dozori hitreje kot pri moških, da kajenje pospeši upad FEV1 pri obeh spolih (ženske so bile prvič preučevane v daljšem časovnem obdobju), da obstaja razpon občutljivosti za škodljive učinke kajenja (da torej ne gre za učinek »vse ali nič«) ter da je učinek opustitve kajenja sicer viden kadarkoli, vendar je najizrazitejši ob zgodnji opustitvi te razvade.

Če je raziskav o prevalenci KOPB precej, je bila nadvse dobrodošla raziskava Rotterdam (16), kjer so preučevali incidenco KOPB pri starejših ljudeh. Razkrili so, da je KOPB pri starejših velik zdravstveni problem saj je pričakovati, da bo za KOPB po 55 letu starosti zbolel vsak četrti ter vsaka šesta ženska. Koncem leta 2008 je bila objavljena kar 4 leta trajajoča raziskava UPLIFT (17) v kateri so pri skoraj 6000 bolnikih s KOPB preučevali učinke zdravljenja z dolgodelujočim antiholinergikom tiotropijem. Tiotropij je v primerjavi s placebom pomembno izboljšal pljučno funkcijo, kakovost življenja ter zmanjšal pogostost poslabšanj KOPB, ni pa vplival na upad FEV1. V tej izredno veliki in odlično zasnovani raziskavi so prepričljivo prikazali varnost zdravljenja s tiotropijem, ki je –v nasprotju z zaključki nekaterih manjših in slabo načrtovanih raziskav, ki so zmotno nakazovale možnost povečanega tveganja kardiovaskularnih zapletov pri zdravljenju s tiotropijem – nedvomo in pomembno zmanjševal smrtnost zaradi vseh vzrokov, kardiovaskularno umrljivost ali kardiovaskularne zaplete. Po tej raziskavi ne moremo več dvomiti o varnosti ali učinkovitosti tiotropija rpi zdravljenju bolnikov s KOPB.

Preprečevanje poslabšanj KOPB je pomembno, vendar smo pri tem pogosto neuspešni. Ugotovitev Hursta in sod (18), da poslabšanja KOPB niso slučajni dogodki ampak so časovno vezana, ker je verjetnost novega poslabšanja največja v prvih osmih tednih po predhodnem, je koristno vodilo za zgodnje odkrivanje in s tem izboljšano obravnavo zgodnjega zdravljenja poslabšanj KOPB. Poslabšanja KOPB pogosto zdravimo s sistemskimi glukokortikoidi, ki imajo neugodne stranske učinke. Zato je bila zanimiva ugotovitev Stallberga in sod. (19), da je ambulantno zdravljenje poslabšanja KOPB enako učinkovito s kombinacijo IKG/LABA ali kombinacijo oralnega glukokortikoida ter vdihanega LABA.

Depresija je-kot pri bolnikih z astmo-tudi pri KOPB neugodna komorbidnost. Depresivni bolniki imajo pogostejša poslabšanja KOPB ter povečano umrljivost kot bolniki s KOPB,ki depresije nimajo (20,21). Ni dvoma, da je aktivno odkrivanje depresije pri bolnikih s KOPB (in seveda tudi z astmo) zares nujno. Ne samo bolniki z astmo, tudi bolniki s KOPB kažejo slabo zavzetost za zdravljenje, ki pa vodi v pogostejša poslabšanja KOPB, hospitalizacije ter smrti (22).

KOPB zelo pogosto spremljajo kardiovaskularne bolezni. Iwamoto je sod. (23) prikazal, da se prične proces ateroskleroze že zelo zgodaj takoj ob pričetkih nastajanja KOPB. Pri tem je po ugotovitvah zelo obsežne epidemiološke raziskave (24) KOPB že sam po sebi dejavnik tveganja za razvoj srčni žilnih bolezni. Zato verjetno ne preseneča, da so imeli bolniki s KOPB, ki so bili predhodno zdravljeni s statini ali ACE inhibitorji manjšo umrljivost zaradi poslabšanja KOPB od vrstnikov, ki te terapije niso prejeli (25). Te najdbe bo treba vsekakor preveriti v prospektivnih raziskavah. Vseeno pa je že sedaj povsem jasno, da moramo biti pri obravnavanju bolnikov s KOPB nadvse pozorni na komorbidnosti kot so kardiovaskularne bolezni ali depresija, ki pomembno vplivajo na zdravljenje ter prognozo bolnikov s KOPB. Ter da –povsem enako kot pri astmatikih- tudi bolnikom s KOPB povečujemo zavzetost za zdravljenje.

Literatura

1. Woodruff PG, Modrek B, Choy Df et al. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 388–95.
2. Brehm JM, Celedón JV, Soto-Quiros ME. Serum Vitamin D Levels and Markers of Severity of Childhood Asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179: 765–71.
3. O'Byrne PM, Naya IP, Anders Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing Doses of Inhaled Corticosteroids Compared to Adding Long-Acting Inhaled beta2-Agonists in Achieving Asthma Control. *CHEST* 2008; 134:1192–9.
4. Thomas M, von Ziegenweid J, Lee AJ, Price D. High-dose inhaled corticosteroids versus add-on long-acting beta-agonists in asthma: An observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:116-21.
5. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Effectiveness of combination therapies in asthma: An observational study *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* xxx (2009) 1–5.
6. Ramsay CF, Sullivan P, Gizycki M, Wang D, Swern AS. Montelukast and bronchial inflammation in asthma: A randomised, double-blind placebo-controlled trial *Respiratory Medicine* (2009) xx, 1-9
7. McIvor AR, Kaplan A, Koch C, Sampalis JS. Montelukast as an alternative to low-dose inhaled corticosteroids in the management of mild asthma. *Can Respir J* 2009;16:11-6.
8. FitzGerald JM, Foucart S, Coyle S. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the management of asthma. *Can Respir J* 2009;16:5-10.
9. Keith P, Koch C, McIvor RA. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis. *Can redspir J* 2009;16:17-24.
10. Gibbs JE, Beesley S, Plumb J, Singh D, Farrow S, Ray DW, et al- Circadian Timing in the Lung; A Specific Role for Bronchiolar Epithelial Cells. *Endocrinology* 2009;150: 268–76.

11. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, Hammel J, Raed A D. Effects of the Menstrual Cycle on Lung Function Variables in Women with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 304–10.
12. Temprano J, Mannino DM. The effect of sex on asthma control from the National Asthma Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:854-60.
13. Chun TH, MD, Weitzen SH, Fritz GK. The Asthma/Mental Health Nexus in a Population-Based Sample of the United States. *CHEST* 2008; 134:1176–82.
14. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of non-adherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* Articles in Press. Published on July 30, 2009 as doi:10.1164/rccm.200902-0166OC
15. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist S, David M, Mannino DM. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 3–10.
16. Yannick M, van Durme TA, Katia M. C. Verhamme KMC et al. Prevalence, Incidence, and Lifetime Risk for the Development of COPD in the Elderly. The Rotterdam Study. *CHEST* 2009; 135:368–77.
17. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–54.
18. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Jadwiga A, Wedzicha JA. Temporal Clustering of Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 369–34.
19. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. *Respiratory Research* 2009;10:11-20.
20. Jeffrey H, Jennings JH, DiGiovine B, Obeid D, Frank C. The Association Between Depressive Symptoms and Acute Exacerbations of COPD. *Lung* 2009;187:128-35.
21. de Voogd JN, Wempe JB, Gerard H, Koeter GH. Depressive Symptoms as Predictors of Mortality in Patients With COPD. *CHEST* 2009; 135:619–25.
22. Vestbo J, Anderson JA, Peter MA Calverley P, Celli B. Adherence to inhaled therapy, mortality, and hospital admission in COPD. *Thorax Online First*, published on August 23, 2009 as 10.1136/thx.2009.113662
23. Iwamoto H, Yokoyama A, Yoshihiro Kitahara Y. Airflow Limitation in Smokers Is Associated with Subclinical Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179: 35–40.
24. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *International Journal of COPD* 2009;4 337–349
25. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD Exacerbations. *Respiratory Research* 2009; 10:45-54.

Proste teme

	Vnetje; transplantacija
Delovno predsedstvo	Mušič
Sanja Grm Zupan	Bezgavčna tuberkuloza
Nina Sobotkiewicz	TBC v UKC Maribor v letu 2008
Jasna Fürst	Etiološki dejavniki pri EABA (precipitini, ekspozicije)
Nika Lalek	Imunološke spremembe med imunoterapijo (bolj natančno sledi)
Peter Kopač	Epidemiologija reakcij po aminopenicilinih
Renata Režonja, Lea Knez	Ocena kakovosti dokumentiranja zdravljenja z zdravili v Bolnišnici Golnik.
Matevž Harlander	Kronična trombembolična pljučna hipertenzija; obravnava in aktualne možnosti zdravljenja.
	Rak; Obstruktivne bolezni
Delovno predsedstvo	Fležar, Čufer
Katja Triller Vadnal	Kožne metastaze pljučnega raka
Mirko Lekić	Analiza bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč in možganskimi zasevki v naši klinični praksi
Nina Jankovec, Lea Knez	Vpliv starosti na učinkovitost in toksičnost zdravljenja s citostatiki pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom
Sebastjan Ašenberger	
Jasmina Dimitrijević	Analiza bolnikov zdravljenih s CPAP
Eva Topole	Analiza pozitivnih metaholinskih testov - ali je padec FVC poleg padca FEV 1 pomemben?
Marta Globočnik	Pogostost in dolžina hospitalizacij bolnikov s KOPB pred in med TZKD
Mateja Marc Malovrh	C5a and VEGF in acute exacerbation of COPD
Tomaž Hafner	Telesna sestava pri bolnikih s KOPB
Irena Šarc	Kardiovaskularne bolezni pri KOPB
Kristina Zihel	Ledvična funkcija pri bolnikih s KOPB
Tina Jerič	Jetrna funkcija pri bolnikih s KOPB
	Zaključek

BEZGAVČNA TUBERKULOZA

Sanja Grm Zupan, Petra Svetina Šorli, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvod

V prispevku predstavljamo skupino bolnikov z bezgavčno tuberkulozo, ki je bila v zadnjih petih letih (2004-2009) zdravljena v KOPA Golnik.

Metode

V retrospektivni analizi smo pregledali podatke bolnikov, ki smo jih v letih 2004-2009 v KOPA Golnik zdravili zaradi bezgavčne tuberkuloze ali pljučne in bezgavčne tuberkuloze. Podatki so zbrani iz bolnišnične dokumentacije bolnikov, pri katerih je bila ena od odpustnih diagnoz tuberkulozna periferna limfadenopatija (A18.2), tuberkuloza intratorakalnih bezgavk (A16.3) ali tuberkuloza črevesja, peritonealnih in mezenterijskih bezgavk (A 18.3).

Rezultati

Pregledali smo bolnišnično dokumentacijo 47 bolnikov, kar predstavlja 41,6% vseh bolnikov z zgoraj navedenimi diagnozami prijavljenimi v Register za tuberkulozo. Od tega je bilo 32 žensk (68%), starih med 39 in 94 let (povprečna starost v času postavitve diagnoze 70 let) ter 15 moških (32%), starih med 20 in 90 let (povprečna starost v času postavitve diagnoze 63 let). Povečane bezgavke so bile najpogosteje najdene na vratu (submandibularno, na obeh straneh mišice SCML) in to kar v 70%. Redkeje prizadete lokacije bezgavk so bile: supraklavikularno (12,7%), pazdušna kotanja (8,5%), abdominalne bezgavke (4,2%), mediastinalne (2,1%) in ingvinalne bezgavke (2,1%). Pri 34% je prišlo do fistulacije povečanih bezgavk. V 55% so bili prisotni tudi ostali klinični znaki skladni z diagnozo tuberkuloze (hujšanje, kašelj, slabo počutje, vročina). Pri 47% bolnikov je bil anamnestično prisoten podatek o preboleli tuberkulozi v preteklosti, kontraktu z aktivno tuberkulozo v preteklosti ali na rentgenogramih pljuč vidnimi spremembami skladnimi s prebolelo tuberkulozo. Diagnoza tuberkuloze je bila postavljena na več načinov. Pri 19% bolnikov je bil opravljen bris fistule, iz katerega je na gojišču v kulturah porastla *M. tuberculosis*. Na gojiščih je v kulturah porastla *M. tuberculosis* tudi iz materiala odvzetega s citološko punkcijo bezgavke (38%) ali iz bioptata bezgavke (17%). V 25,4% je bila diagnoza tuberkuloze postavljena le histološko. Šlo je za bolnike, pri katerih bipotični materiali niso bili poslani tudi v Mikobakteriološki laboratorij za identifikacijo *M. tuberculosis*. V polovici teh primerov so bili naknadno naročeni histološki vzorci (količki), na katerih napravljen AT (atenuacijski test) na *M. tuberculosis* je bil pozitiven. Pri bolnikih smo opravili tudi rentgenogram pljuč ter odvzeli inducirane izmečke ali aspirate zgornjih dihal. Pri 21% bolnikov so bili izmečki sicer direktno negativni, vendar je v kulturah porastla *M. tuberculosis*. Pri večini bolnikov je bil uvajan standardni režim ATL zdravljenja. Eden od bolnikov je bil zaradi odpovedi zdravljenja zdravljen v inčialni fazi s 5-tirnim režimom. Pri 14,8% bolnikov je bil kasneje zaradi medaikamentoznega hepatitisa udeven prilagojen režim brez pirazinamida. Eden od bolnikov je bil zaradi trombocitopenije zdravljen s prilagojenim režimom zdravljenja brez rifampicina. Pri bolnikih s fistulami smo lokalno aplicirali streptomycin.

Zaključek

Po podatkih iz Registra za tuberkulozo bezgavčna tuberkuloza v zadnjih petih letih prispeva med 7,98 – 11,79% primerov tuberkuloze in je v tem obdobju druga najpogostejša oblika zunajpljučne tuberkuloze. Kadar ob najdbi povečanih bezgavk pomislimo na bezgavčno tuberkulozo, je pomembno, da odvzet material pošljemo tudi v Mikobakteriološki laboratorij za identifikacijo okužbe z *M. tuberculosis*. Pri bolnikih obravnavanih zaradi bezgavčne tuberkuloze sočasno svetujemo tudi odvzem respiratornih kužnin (induciran izmeček, aspirat zgornjih dihal), saj je bila po naših podatkih v več kot 20% bolnikov ob bezgavčni tuberkulozi prisotna tudi pljučna tuberkuloza.

PREGLED BOLNIKOV S TUBERKULOZO, ZDRAVLJENIH NA ODDELKU ZA PLJUČNE BOLEZNI, UKC MARIBOR, V LETU 2008

Nina Sobotkiewicz, Dušanka Vidovič, Ilonka Osrajnik, UKC Maribor, Pljučni oddelek

UVOD

Tuberkuloza je nalezljiva bolezen, ki jo povzročajo bacili tuberkuloze. Primarno prizadene pljuča, lahko pa tudi katerikoli drugi organ. Danes je okužena tretjina svetovnega prebivalstva, letno na novo zboli več kot 9 milijonov ljudi, zaradi tuberkuloze pa umre 1,7 milijona ljudi. Tuberkuloza velja za eno izmed treh najsmrtonosnejših nalezljivih bolezni na svetu. Tradicionalno je povezana z nižjim socialno-ekonomskim statusom, približno 95% vseh obolelih je v državah v razvoju.

METODE

V retrospektivni analizi smo pregledali dokumentacijo bolnikov, ki so se v letu 2008 zdravili na našem oddelku zaradi tuberkuloze. Kot osnova nam je služila prijava aktivne tuberkuloze (DEL-1) in epidemiološka anketa tuberkuloznega bolnika (DEL-5). Iz odpustne dokumentacije in ambulantnih kontrol smo pregledali stranske učinke zdravljenja in občutljivost mikobakterij.

REZULTATI

V letu 2008 je bilo na Oddelku za pljučne bolezni, UKC Maribor, zaradi tuberkuloze zdravljenih 42 bolnikov. Od tega je bilo 27 moških (64,3%) in 15 žensk (35,7%). Povprečna starost je bila 49,6 let (graf št. 1).

33 bolnikov (78,6%) se je rodilo v Sloveniji, 9 (21,4%) v državah bivše Jugoslavije.

Pri 2 bolnikih je prišlo do recidiva, zdravljenja sta bila že leta 2007.

Pri 38 bolnikih (90,5%) je bila primarna lokalizacija v pljučih, pri 3 (7,1%) ekstratorakalne bezgavke, pri 1 (2,4%) pa genitourinarni trakt. Mesto dodatnega obolenja je bila pri 2 bolnikih plevra, pri po 1 pa ekstratorakalne bezgavke, genitourinarni trakt ter peritonej.

73,8% bolnikov je imelo pozitiven mikroskopski izvid sputuma (31 bolnikov), 90,5% vseh pa tudi kulturo (38 bolnikov).

Pri 11 bolnikih (26,2%) so bili odvzeti vzorci tkiva oz. drugih telesnih tekočin; pri 7 (64%) je bil pozitiven mikroskopski pregled, pri 6 (54%) kultura. Histologija je bila odvzeta pri 5 bolnikih, pri 4 je bila skladna z diagnozo.

Le 5 bolnikov (11,9%) ni imelo ob postavitvi diagnoze kliničnih znakov.

Pri vseh bolnikih s pljučno tuberkulozo (38 bolnikov) je bil rentgenogram prsnih organov patološki, 7 bolnikov (18,4%) je imelo na rentgenogramu vidne kaverne.

Besežiranih je bilo 28 bolnikov, za ostale podatka nismo imeli. Tuberkulinski test je bil opravljen pri 7 bolnikih, pri 5 pozitiven in pri dveh negativen. QuantiFERONSKI test ni bil napravljen nobenemu. 76% bolnikov je bilo testiranih za HIV, rezultat je bil negativen.

Med obravnavanimi bolniki brezdomcev ni bilo, 1 izmed njih je v času diagnoze prebival v domu za mentalno prizadete. Pri 12 bolnikih (28,6%) je bilo anamnestično prisotno prekomerno uživanje alkohola.

Med obolelimi je bilo 15 upokojencev (35,7%), 11 brezposelnih (26,2%), 2 delavca v zdravstvu (4,8%), 12 redno zaposlenih (28,5%) in 2 dijaka (4,8%).

Poleg diagnosticirane tuberkuloze je imelo 18 bolnikov (42,8%) eno ali več spremljajočih bolezni, od tega 3 bolniki karcinom, en bolnik pa se je zdravil z biološkimi zdravili.

Terapija: 24 bolnikov (57%) je prejelo začetno štirirno terapijo z izoniazidom, rifampicinom, pirazinamidom in etambutolom, 11 bolnikov (26%) je prejelo tretirno terapijo z izoniazidom, rifampicinom in pirazinamidom, 5 bolnikov (12%) je prejelo tretirno terapijo brez pirazinamida (rezistenca ali hepatopatija), 1 je prejel poleg začetne štirirne terapije še streptomycin (recidiv), 1 pa izoniazid, rifampicin in streptomycin (hepatopatija).

Od 42 bolnikov so imeli 3 bolniki že ob sprejemu v bolnišnico povišane jetrne teste (etil, metastaze), prejeli so terapijo brez pirazinamida. Po uvedbi terapije so jetrni testi porasli 3 bolnikom. Od drugih stranskih učinkov je bila pri 3 bolnikih opisovana srbečica kože in pri 2 pojav depresije. Skupaj je imelo stranske učinke torej 8 bolnikov (19%).

Pregledali smo tudi občutljivost mikobakterij: odpornost je bila prisotna pri 3 bolnikih (7%). Pri enem bolniku z obojestransko tuberkulozo pljuč je šlo za multirezistenten sev, pri dveh bolnikih so bile mikobakterije rezistentne na pirazinamid.

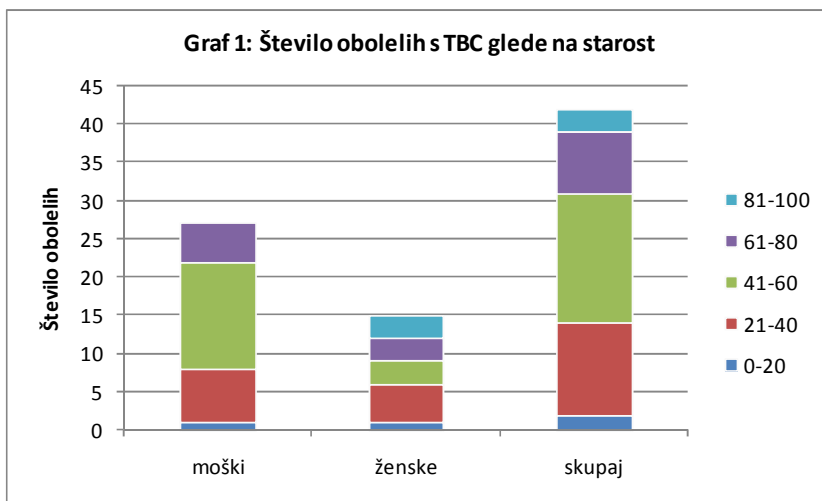
Pri 2 bolnikih je bila okužba posledica kontakta.

Od vseh zdravljenih bolnikov je 5 bolnikov umrlo; 4 med hospitalizacijo, pri 2 je bila tuberkuloza osnovni vzrok smrti.

ZAKLJUČEK

Dve tretjini obolelih za tuberkulozo je moških. 90% bolnikov ima pljučno tuberkulozo, 10% izvenpljučno. Od rizičnih dejavnikov so v ospredju prekomerno uživanje alkohola, maligna obolenja in druge sistemske bolezni (sladkorna bolezen, ...). Ena tretjina obolelih so starejši ljudje s pridruženimi boleznimi (stik z mikobakterijo v mladosti in reaktivacija kasneje).

Odstotek zaposlenih in brezposelnih je približno enak, zaposleni pa imajo večinoma nizko izobrazbo. Terapija je uspešna, z malo stranskimi učinki. Pri 93% obravnavanih bolnikov so mikobakterije dobro občutljive, le pri enem bolniku (2,4%) je šlo za multirezistentni sev.



LITERATURA

1. MEDIS
2. Kocijančič A, Mrevlje F., Štajer D. Interna medicina. Tretja izdaja. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p 372 - 8.
3. Jakelj A., Eržen D. Zbornik predavanj/ 13.redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo. Ljubljana, 2008
4. Register za tuberkulozo
5. www.who.int/topics/tuberculosis/en/
6. www.uptodate

EKSTRINZIČNI ALERGIJSKI ALVEOLITIS – VLOGA SPECIFIČNIH IgG V ETIOLOGIJI BOLEZNI IN CITOLOŠKA TER IMUNOLOŠKA ANALIZA BRONHOALVEOLARNEGA IZPIRKA

Jasna Fürst, Bolnišnica Topolšica

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

UVOD

Ekstrinzični alergijski bronhioloalveolitis (EABA) je preobčutljivostno vnetje alveolarnih sten in peribronhiolarnih področij pljuč pri osebah, ki so se senzibilizirale za organske antigene v vdihanem zraku. Bolezen povzroča imunski odziv proti mikroorganizmom, rastlinskim beljakovinom in kemikalijam majhne molekulske mase v vdihanem zraku. Namen retrospektivne analize bolnikov je bil: ugotoviti kateri so antigeni, ki povzročajo EABA v naših krajih, kakšen je delež bolnikov z EABA pri katerih povzročitelja ugotovimo in kakšna je citološka analiza bronhoalveolarnega izpirka (BAI) kot pomembnega elementa v diagnostiki EABA.

MATERIALI IN METODE

V letih 2000 do 2008 smo v KOPA Golnik na novo diagnosticirali EABA pri 62 bolnikih (35M, 27Ž). Specifična protitelesa IgG za glive, termofilne aktinomycete, perje in izocianate smo določili pri 60 bolnikih.

60 bolnikom smo opravili bronhoskopijo z BAI.

V BAI je bila določena koncentracija celic, delež limfocitov, nevtrofilcev, eozinofilcev, plazmatk in alveolarnih makrofagov. Pri bolnikih, ki so imeli v BAI več kot 15% limfocitov, je bila opravljena pretočna citometrija in določen indeks CD4/CD8 ter delež NKT celic.

REZULTATI:

Specifične IgG za:

Aspergillus fumigatus	27 bolnikov,
Perje golobov	13 bolnikov,
Micropolyspora faeni	12 bolnikov,
Perje kokoši	9 bolnikov,
Perje kanarčka	9 bolnikov,
Perje papige	8 bolnikov,
Thermoactinomyces vulgaris	8 bolnikov,
Candida albicans	6 bolnikov,
TDI (izocianat)	1 bolnik.

Senzibilizacijo za 1 antigen smo ugotovili pri 14 bolnikih, za dva antigena pri 9 bolnikih, za 3 ali več antigene pri 13 bolnikih.

Ob upoštevanju anamnestičnih podatkov in rezultatov določitve precipitinov smo ugotovili vzročni antigen pri 50 (80,6%) bolnikih.

V BAI smo ugotovili:

povp. delež limfocitov: 51.95% (v razponu 4 - 87%),

indeks CD4/CD8 v 52 BAI, znižan index v 23 BAI (v razponu od 0.12 – 1.2),

zvišan index v 13 BAI (v razponu od 2.27 – 17.8).

NKT celice so bile prisotne v 12 BAI, povprečna vrednost 14.7% (v razponu od 2- 51%).

ZAKLJUČEK

V naših krajih je pri etiološko pojasnenih EABA najpogosteje vzrok izpostavitve Aspergillusu pri kmetih.

V periferni krvi navzoča precipitirajoča protitelesa IgG proti povzročiteljem ekstrinzičnega alergijskega bronhioloalveolitisa so v pomoč pri diagnostiki, sami zase pa niso diagnostični. Pomagajo razjasniti etiologijo ekstrinzičnega alergijskega bronhioloalveolitisa. Pri dokazani boleznih precipitinov ne dokažemo vedno.

NKT (naravne T celice ubijalke) so podskupina T celic, ki imajo verjetno vlogo v patogenezi EABA.

Imunološke spremembe med imunoterapijo

Nika Lalek, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Epidemiološke razsežnosti alergijskih bolezni postavlja slednje med pomembnejše zdravstvene in raziskovalne probleme. V zadnjih desetletjih se je patofiziološki mehanizem alergijskih bolezni precej razjasnil, še vedno pa zaradi kompleksnosti imunskega alergijskega odgovora ostajajo neznanke. Razvoj alergijske bolezni poteka na več nivojih, od senzibilizacije do polnega alergijskega vnetnega odgovora, ki lahko vodi v poškodbo tkiva. S specifično imunoterapijo uspešno posegamo v patofiziologijo imunološkega odgovora. Namen zdravljenja s specifično imunoterapijo je različen. Pri imunoterapiji s strupi kožekrilcev preprečujemo težke anafilaktične reakcije in s tem dejansko smrt. Pri pelodnih imonoterapijah ter imunoterapiji s pršico in mačko lajšamo simptomatiko alergijskega rinokonjunktivitisa, pridružene astme in tako izboljšujemo kvaliteto življenja. Pri otrocih z imunoterapijo preprečujemo razvoj astme in novih senzibilizacij

Desenzibilizacijske učinke imunoterapije lahko razdelimo na tri nivoje:

- nastanek Treg celic z indukcijo periferne T celične tolerance
- modifikacija alergen-specifičnega IgE odgovora v IgG odgovor
- supresija efektorskih celic in alergijskega vnetja.

Nastanek Treg celic z indukcijo periferne T celične tolerance

Glavni patofiziološki mehanizem specifične imunoterapije temelji na izoblikovanju alergen-specifičnih Treg celic. Slednje posredujejo periferno T celično toleranco. Zdravi ljudje imajo alergen-specifične Treg celice, ki preprečujejo razvoj alergijske bolezni. Ob stiku alergena iz okolja nastajajo alergen-specifične Th1, Th2 in Treg celice. Pri alergikih je razmerje celic močno v prid Th2 citokinskemu profilu. T celično toleranco inducirajajo avtokrino izločeni citokini, najpomembnejša sta IL-10 in TGF- β . Poleg imunomodulirajočih Treg jih izločajo še ostale celice pomagalke, monociti, dendritične celice, mastociti in eozinofili. Številne študije so pokazale večje količine mRNA IL-10 v tkivih in krvi po uvedbi SIT. IL-10 neposredno inhibira Th2 limfocite in s tem izločanje IL-5.

Za blokado alergijskega vnetja preko IL-10 in TGF- β je odgovornih več mehanizmov :

- supresija antigen prezentirajočih celic, ki pomagajo pri aktivaciji efektorskih Th1 in Th2 limfocitov
- supresija Th1 in Th2
- supresija alergen-specifičnih IgE in indukcija IgG, tudi IgA
- supresija efektorskih celic (mastociti, bazofilcev, eozinofilcev)
- interakcija z ostalimi celicami imunskega odgovora in preprečevanje tkivnega remodelinga, kot posledico alergijskega vnetja.

Modifikacija alergen-specifičnega IgE odgovora v IgG odgovor

Periferna T celična toleranca je dosežena že v zgodnji fazi SIT. Aktivacija B limfocitov nastopi nekoliko kasneje. Po indukciji SIT večkrat opazimo dvig alergen-specifičnih IgE. Običajno koncentracija slgE tekom SIT upada, večkrat pa smo opazili praktično enake ali celo višje vrednosti slgE še mesece po uvodni fazi SIT.

Koncentracija alergen-specifičnih IgG začne naraščati po nekaj tednih zdravljenja s SIT. Pomemben upad razmerja slgE/sIgG se pojavi šele po letih zdravljenja s SIT, kar bi težko razložili z razpolovnim časom protiteles.

Izmed IgG je najpomembnejši podtip IgG4, slednji deluje kot blokirajoče protitelo. IgG4 ujamejo alergen preden se le-ta veže na visokoafinitetni receptor na efektorski celici (mastocit, bazofilcev), in tako preprečijo degranulacijo. Za uspešnost SIT ni pomembno le število nastajajočih alergen-specifičnih IgG, pomembna je tudi avidnost, ki jo alergenski pripravek inducira. Tako lahko razložimo tudi občasno klinično neuspešnost SIT pri bolnikih, ki imajo visoke koncentracije novo nastalih alergen-specifičnih IgG. Glavno vlogo pri supresiji nastanka slgE in pospešeni sintezi IgG4 igra IL-10. Slednji tako ni odgovoren le za indukcijo tolerance T limfocitov, temveč tudi za regulacijo specifične izotipne produkcije IgG4.

V zadnjih letih se je izpostavila teorija, da pride do inhibicije mastocitov oz. bazofilcev tudi preko drugih receptorjev na njihovi membrani. Med SIT naj bi nastajali drugi podtipi slgG, ki istočasno povežejo visoko afinitetni receptor (Fc ϵ R1) ter inhibitorni receptor Fc γ R1b in tako preprečijo degranulacijo mastocita (bazofilca). Zaenkrat ni dovolj dokazov, ki bi omenjeno teorijo potrjevali.

Supresija efektorskih celic in alergijskega vnetja

Desenzibilizacijo mastocitov in bazofilcev bi lahko do neke mere razložili z nastankom blokirajočih sIgG4. Po drugi strani pa SIT zviša prag aktivacije efektorskih celic in zniža količino izločenega histamina po aktivaciji mastocita/bazofilca preko visokoafinitetnega receptorja. Obe spremembi sta posledica zapletenih imunoloških povezav IL-10 in TGF- β . Dolgoročno SIT ne spremeni le takojšne faze alergijskega odgovora, temveč tudi pozno fazo alergijskega vnetja. Po letih imunoterapije je za alergijsko vzdraženje potrebno pomembno več alergena, hkrati pa se znižuje odgovor tkiva na nespecifične aktivatorje. Z inhibicijo eozinofilcev je v prvi vrsti zmanjšana možnost remodelinga tkiva. Po letih imunoterapije se v vseh bolnih tkivih nahaja manj mastocitov in eozinofilcev, ki so drugače v glavni meri odgovorni za klinično sliko alergijske bolezni.

Specifična imunoterapija predstavlja uspešno zdravljenje alergijske bolezni že več kot 100 let. V bodoče si lahko obetamo varnejše in učinkovitejše alergenske pripravke, hkrati pa tudi dostopnejše in prijaznejše oblike vnosa pripravkov v telo.

Viri in literatura

- 1: Akdis M, Akdis CA. Mechanism of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; (119): 780-9.
- 2: Nelson HS. Allergen immunotherapy: Where is it now? *J Allergy Clin Immunol* 2007; (119): 769-77
- 3: Wachholz Pa, Kristensen Soni N, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by antibodies after grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jul;112(5):915-22.
- 4: Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):707-13. Epub 2007 Aug 6
- 5: Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;109(2):251-6.
- 6: Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998. Vol. 53 (44): 1-42.
- 7: Jakobsen CG, Bodtger U, Poulsen LK, Roggen EL. Vaccination for birch pollen allergy: comparison of the affinities of specific immunoglobulins E, G1 and G4 measured by surface plasmon resonance. *Clin Exp Allergy*. 2005 Feb;35(2):193-8.
- 8: Bodtger U, Ejrnaes AM, Hummelshoj L, Jacobi HH, Poulsen LK, Svenson M. Is immunotherapy-induced birch-pollen-specific IgG4 a marker for decreased allergen-specific sensitivity? *Int Arch Allergy Immunol*. 2005 Apr;136(4):340-6. Epub 2005 Feb 28.
- 9: Djurup R, Malling HJ. High IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin Allergy* 1987; 17: 459-68.
- 10: Ejrnaes AM, Svenson M, Lund G, Larsen JN, Jacobi H. Inhibition of rBet v 1-induced basophil histamine release with specific immunotherapy -induced serum immunoglobulin G: no evidence that FcgammaRIIB signalling is important. *Clin Exp Allergy*. 2006 Mar;36(3):273-82.
- 11: Kepley CL, Cambier JC, Morel PA, Lujan D, Ortega E, et al. Negative regulation of FcepsilonRI signaling by FcgammaRII costimulation in human blood basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Aug;106(2):337-48.
- 12: Kepley CL, Taghavi S, Mackay G, Zhu D, Morel PA, Zhang K, et al. Co-aggregation of FcgammaRII with FcepsilonRI on human mast cells inhibits antigen-induced secretion and involves SHIP-Grb2-Dok complexes. *J Biol Chem*. 2004 Aug 0;279(34):35139-49.

EPIDEMIOLOGIJA PREOBUČTLJIVOSTNIH REAKCIJ PO PENICILINIH

Peter Kopač, Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo,

Uvod:

Penicilinski antibiotiki so najpogostejša zdravila, ki so osumljena kot vzrok alergijskih reakcij. Dejansko alergijo na peniciline pa dokažemo redko.

Penicilini lahko sprožijo vse štiri tipe preobčutljivostnih reakcij po Gellu in Coombsu, pa tudi reakcije, ki jih ne moremo uvrstiti v nobeno teh štirih skupin: Stevens-Johnson sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) ali reakcija po zdravlilu z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).

V klinični praksi je najbolj uporabna delitev na takojšno in kasno reakcijo. Takojšnja preobčutljivost za peniciline se najpogosteje kaže kot urtikarija in pruritus z ali brez angioedema, ki nastopita v roku 1 ure po zaužitju zdravila in se lahko stopnjujeta do anafilaksije. Lahko pa se pojavi samo izolirana urtikarija tudi več ur po zaužitju zdravila.

Kasna preobčutljivostna reakcija je tudi pogosta in se kaže kot morbiliformni izpuščaj, ki se razvije po večdnevem zdravljenju, več ur do več tednov po zaužitju zadnjega odmerka. Redko pa se pojavi tudi takoj po zaužitju zdravila. Pruritus navadno ni prisoten. Morbiliformni izpuščaj lahko opazujemo tudi v sklopu virusne infekcije in ni odraz preobčutljivosti za zdravila. (1)

Klinično pomembna senzibilizacija se pogosteje razvije pri pacientih v starosti 20-50 let, pri pacientih s pozitivno družinsko anamnezo (dedni faktor) ali pri pogosti rabi penicilinov. Pogostejša je pri določeni poti vnosa (topično na kožo, intramuskularno, intravenozno). Pri pacientih z dokazanim atopijskim statusom se ne pojavlja pogosteje. Senzibilizacija lahko z leti izzveni. (2)

Glavni alergen, ki je skupen vsem penicilinom, je betalaktamska struktura. V telesu se razgradi v manjše molekule, ki delujejo kot hapteni in se vežejo na serumske proteine. V približno 95 % se razgradi na peniciloil (PPL), ki ga imenujemo 'major antigenska determinanta'. Ostanek pa se razgradi na več derivatov, med katerimi sta najpomembnejša peniciloat in peniloat, ki jih skupaj imenujemo 'minor antigenska determinanta' (MDM).

Kot alergen lahko deluje tudi prosta veriga, ki se razlikuje med posameznimi skupinami. Prosta veriga aminopenicilinov je podobna prosti verigi cefaleksina, cefaklora, cefprozila, cefadroksila, cefatrizina, cefradina in cefaloglicina, zato so ti antibiotiki navzkrižno reaktivni. (2, 3)

Opisani so tudi primeri takojšnje in kasne preobčutljivosti za klavulansko kislino. (4)

Diagnozo alergije za peniciline postavimo na osnovi anamneze in *in vitro* ter *in vivo* testov. V anamnezi je treba natančno zabeležiti čas aplikacije prvega in zadnjega odmerka ter čas začetka težav. Natančno je treba opredeliti vrsto zapleta. Pomembno je, ali je pacient že imel zaplete po zdravljenju, zakaj je zdravilo prejemal, vrsta, doza in način jemanja zdravila, katera zdravila je ob tem še prejemal, kakšno so bili terapevtski ukrepi ob zapletu in katera zdravila je po zapletu brez težav prenašal.

Diagnostični postopek nadaljujemo z določanjem slgE. Komercialno so dostopni preparati za določanje protiteles proti peniciloilu V, peniciloilu G, amoksicilinu in ampicilinu. Pri pozitivnih testih določimo še clgE. Pri vrednostih nad 500 kIU/l se specifičnost testa progresivno zmanjšuje. Če so prisotna protitelesa proti peniciloilu G/V, opredelimo pacienta preobčutljivega za vse penicilinske antibiotike, če pa so prisotna pozitivna protitelesa proti aminopenicilinom, je treba preveriti prenašanje ostalih penicilinov. Senzitivnost seroloških preiskav je 40-70 %, specifičnost pa 86-100 %. (1)

Testiranje nadaljujemo s kožnim vbodnim in intradermalnim testiranjem s penicilinskima determinantama PPL in MDM, ki sta v komercialno dostopnih pripravkih že vezani na serumske proteine. Kožne teste opravimo tudi z osumljenim penicilinom. Če so kožni testi s PPL in MDM pozitivni, opredelimo pacienta preobčutljivega za vse betalaktamske antibiotike. Senzitivnost kožnega testiranja je 22-70 %, specifičnost pa okoli 98 %.

Po podatkih iz literature se lahko sistemski stranski učinki med kožnim testiranjem pojavijo tudi v 10 %. (1)

Pri testiranjih z negativnimi kožnimi in *in vitro* testi izvedemo oralno provokacijsko testiranje (OPT). Ne glede, kateri penicilinski antibiotik je izzval reakcijo, praviloma vedno začnemo OPT z fenoksimetilpenicilinom, ki ga v primeru negativnega testa nadaljujemo z antibiotikom, ki je povzročil reakcijo. Pri zapoznelih reakcijah opravimo podaljšano obremenitveno testiranje s standardnim odmerkom zdravila ki traja do sedem dni.

V primeru, da je od reakcije minilo več kot 3 leta in je šlo za kožno simptomatiko, opravimo samo OPT. Navzkrižna reaktivnost penicilinov s cefalosporini III in IV generacije je majhna; večja pa je s cefalosporini nižjih generacij, kar pa je lahko tudi posledica kontaminacije s penicilini med procesom priprave.

Pri reakcijah, ki potekajo po tipu II in III, pri organsko specifičnih reakcijah (nephritis, hepatitis...), pri težjih preobčutljivostnih reakcijah (DRESS, AGEP; SJS ...) ne izvajamo alergoloških testov *in vivo*.

Metode:

V letih 2007-2008 je bilo v našo alergološko ambulanto napoteno 606 pacientov z napotno diagnozo preobčutljivosti za peniciline. Bolniki so bili stari od 14-85 let, povprečna starost 42 let, 146 (24%) je bilo moških, 460 (76%) pa žensk. Vsem smo določili koncentracijo sIgE, nato pa smo stopenjsko nadaljevali diagnostični postopek.

Rezultati:

Pri 35 pacientih (5,7%) smo dokazali povečano koncentracijo sIgE za peniciline.

Pri 274 pacientih (45%) je bilo opravljeno kožno testiranje. Kožni testi so bili pozitivni pri 14 (5%) pacientih. Pri 6 pacientih (40%) je bilo pozitivno že vbodno testiranje, pri 8 (60%) pa so bili pozitivni intradermalni testi. Pri 8 pacientih (60%) je bila pozitivna PPL komponenta, pri 6 (40%) pa MDM.

Pri 426 (70%) pacientih smo opravili OPT s penicilinskimi antibiotiki. 227 (53%) je bilo testiranj z fenoksimetilpenicilinom, 126 (30%) z amoksicilinom, 73 (17%) pa z amoksicilinom in klavulansko kislino. Preobčutljivost smo potrdili pri 19 pacientih (4,5%). 8 pacientov je bilo preobčutljivih za fenoksimetilpenicilin, 7 za amoksicilin in 4 za amoksicilin in klavulansko kislino.

Skupno smo pri 68 pacientih (11% vseh napotenih) dokazali preobčutljivost za peniciline. Bolniki so bili stari od 16-89 let, povprečna starost 44 let, 14 (20%) je bilo moških, 54 (80%) pa žensk. 49 pacientov (72%) je imelo takojšno preobčutljivostjo reakcijo z eritemom in urtikarijo, nekaj tudi z dušenjem. Pri 19 (28%) pacientih pa je reakcija nastopila več kot eno uro po zaužitju zdravila. V približno polovici primerov je šlo za urtikarijo, v polovici pa pojav izpuščaja.

Zaključek:

V klinični praksi preobčutljivost za peniciline ne dokažemo pogosto. Zlati standard diagnostike ostaja OPT, ki ga opravimo pri večini pacientov, kar pa je časovno zamudno in lahko tvegano. Pogrešamo *in vitro* test z visoko negativno napovedno vrednostjo ki bi lahko v določeni meri nadomestil OPT.

Literatura:

1. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J et al. : Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003 Oct;58(10):961-72.
2. Solensky R, Adkinson N F, Feldweg A: Allergy to penicillins, UpToDate 17.2
3. Torres MJ, Mayorga c, Blanca M: Urticaria and anaphylaxis due to betalactams, *Drug Hypersensitivity*, Karger, Basel 2007
4. Longo N, Gamboa PM, Gastaminza G et al.: Diagnosis of clavulanic acid allergy using basophil activation and leukotriene release by basophils. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):473-5.

QUALITY OF DOCUMENTATION AND CONTINUITY OF CARE WITH DRUG THERAPY IN HOSPITALIZED PATIENTS

Renata Režonja¹, Lea Knez², Stanislav Šuškovič², Mitja Košnik², Aleš Mrhar¹

¹Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Slovenia

²University Clinic of respiratory and allergic diseases Golnik, Slovenia

Background and aim: Accurate and correct documentation of drug therapy is one of the mainstays of quality, efficacy and safety of patient care as patients move through the healthcare interface. This study was undertaken to get insight into the current status of documentation of drug therapy and continuity of care with drug therapy in a routine hospital setting.

Patients and methods: The study was designed as a prospective study and included randomly selected hospitalized patients. Comprehensive medication history (CMH) was obtained by the researcher through a detailed patient interview, examination of medication vial and review of pharmacy and medical records. Documentation of drug therapy upon admission, during hospitalization and at discharge was reviewed for completeness of information, comprising drug name, dose, dose regimen and route of administration. Finally, intentional and unintentional differences between medicine information in hospital documentation and CMH were recorded. Unintentional differences were assessed by an expert panel of clinicians and pharmacists for their clinical importance.

Results: The study evaluated the quality of documentation and continuity of care with drug therapy in 108 patients, prescribed with 1113 drugs. Enrolled patients were elderly (median: 73 years, range: 15 – 89), most of them were male (57%), and were treated with polipharmacy (median number of drugs in CMH: 6, range: 1 – 19). A high percentage of prescribed medicines in the reviewed documentation did not include enough data for their safe administration; this percentage was 58%, 35% and 36% in the admission, in-hospital and discharge documentation, respectively. Discrepancies with CMH were noted in 56% and 79% of drugs prescribed in the admission and discharge notes, respectively. Discrepancies in recording drug therapy arisen during admission were present also in the drug chart during hospitalization (82%) and in the discharge letter (72%). The intention of the changes made in drug therapy as documented in the discharge letter could not be identified in the 72% of cases; 65% of these differences were rated by the expert panel to have potentially clinical important implication for patient care. The majority, 63%, of drugs prescribed in the discharge letter were considered as not providing enough information for their correct, effective and safe use by patients after discharge.

Conclusions: The presented results show the limitations of the current system of medicine documentation to provide continuity of care with drug therapy for patients admitted and discharged from the studied hospital. Unintentional differences occurred in a high proportion and over half of them may have had clinical important consequences for patient care. The magnitude of possible implications on quality and safety of provided care and expected economic implications urge immediate action for improvement. Due to the time constrains at patient admission, drug history should be re-evaluated during patient hospital stay. At discharge, patient should be consulted about their drug therapy and provided with detailed written instructions to ensure the correct, effective and safe use of medicines at home. Ways to improve continuity of care with drug therapy could benefit from the collaboration of different healthcare professionals: medical doctors, pharmacists and nurses, and should be investigated.

KRONIČNA TROMBEMBOLIČNA PLJUČNA HIPERTENZIJA: AKTUALNE TERAPEVTSKE MOŽNOSTI

Matevž Harlander, doc. Barbara Salobir, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Kronična trombembolična pljučna hipertenzija (KTEPH) je vse pogostejše prepoznana oblika pljučne hipertenzije. Po nekaterih ocenah se pojavlja po 3 - 4% akutnih pljučnih embolij (1). Najverjetneje je posledica obstrukcije pljučne žilne mreže s trombemboli, ki se ne resorbirajo, ampak sčasoma organizirajo. Vzroki nepopolne resorpcije so še nerazjasnjeni. Bolezen napreduje zaradi nastajanja lokalnih tromboz v prizadetem žilju zaradi upočasnjene pretoka in aktivacije trombogenih faktorjev, hkrati pa se lahko razvije sekundarna arteriopatija v neprizadetih delih žilne mreže zaradi povečanih strižnih sil, ki delujejo na intimo teh arterij (2). Posledica teh procesov je porast upora v pljučnem žilju in razvoj desnostranskega srčnega popuščanja. Nezdravljena KTEPH ima slabo prognozo.

Diagnostika

Simptomi in znaki KTEPH se ne razlikujejo od tistih, ki jih srečamo pri drugih oblikah pljučne hipertenzije in popuščanju desnega srca. Obremenitev desnega srca pogosto razkrivata že rentgenski posnetek in elektrokardiogram, ultrazvočni pregled srca pa potrdi sum na pljučni hipertenzijo in izključi drugo srčno patologijo. Za diferencialno diagnozo KTEPH od pljučne arterijske hipertenzije (PAH) je metoda izbora ventilacijska in perfuzijska (V/P) scintigrafija pljuč, ki v primeru KTEPH prikaže segmentne defekte v perfuziji pljuč in za zdaj nudi boljšo senzitivnost od CT angiografije (> 95% senzitivnost ob > 90% specifičnosti) (3). V primeru odkritih segmentnih defektov predstavlja zlati standard za potrditev KTEPH in prikaz lezij angiografija pljučnega žilja. Poleg slikovnih preiskav je pri oceni teže bolezni, operabilnosti in prognoze potrebna tudi kateterizacija desnega srca in invazivno merjenje hemodinamskih parametrov.

Zdravljenje

Terapija izbora za KTEPH je pljučna endarterektomija (PEA). Poseg je zahteven, vendar pa je v zadnjem obdobju tehnika zelo napredovala. Uveljavljeni kirurški centri navajajo nizko perioperativno umrljivost (< 10%) in omogočajo tudi odstranitev periferno ležečih trombembolizmov. PEA poteka v globoki hipotermiji med cirkulatornim arestom. Kirurg napravi incizijo v intraperikardialnem delu pulmonalne arterije, poišče pravi nivo endarterektomije, ga sledi v lobarne, segmentne in subsegmentne arterije in tako odstrani fibrozirani trombembolični material v celoti. Po uspešnem posegu upade upornost pljučnega žilja, normalizirajo se tlaki v pljučni cirkulaciji, postopno se izboljšata funkcija desnega prekata in telesna zmogljivost bolnika (4).

Odločitev o operabilnosti bolnika mora biti sprejeta v specializiranih centrih, ki pa imajo različne kriterije. Kriteriji, ki jih upoštevajo tudi v Univerzitetni bolnišnici Dunaj (AKH Dunaj) so: a) simptomatska KTEPH z invazivno izmerjenim mPAP > 25 mmHg, b) diagnostična evaluacija bolnika po vsaj 3 mesecih antikoagulantnega zdravljenja, c) dokaz kirurško dostopnih trombembolizmov s pljučno angiografijo ali CTA najnovejše generacije, d) pričakovan upad upornosti pljučnega žilja na manj kot 50% predoperativne in e) ugoden predoperativni profil tveganja bolnika (5).

Zdravljenje z novejšimi zdravili, ki izboljšujejo endotelijsko funkcijo, delujejo vazodilatatorno, antiproliferativno in antitrombogeno (inhibitorji fosfodiesteraze-5, antagonisti endotelinskih receptorjev, prostanoidi) ter so učinkoviti pri zdravljenju PAH, ima omejene pozitivne učinke tudi pri bolnikih s KTEPH. Predvsem obetajo korist bolnikom, ki niso operabilni zaradi preveč distalne lege trombembolizmov ali preslabega telesnega stanja (do 50%). Najverjetneje so koristna tudi pri premoščanju časa do operativnega posega in pri rezidualni pljučni hipertenziji po neuspešni PEA (do 10%). Do nedavnega so obstajali le posredni dokazi o učinkovitosti tovrstnega zdravljenja. V letu 2008 pa je prva randomizirana, placebo-kontrolirana, dvojno slepa študija učinka bosentana (BENEFIT) prikazala pozitivne hemodinamske učinke (ne pa izboljšanja telesne zmogljivosti) pri bolnikih z neoperabilnimi oblikami KTEPH ali s perzistentno pljučno hipertenzijo 6 mesecev po PEA (6).

Učinke kirurškega in medikamentoznega zdravljenja so primerjali tudi v nedavno opravljeni veliki retrospektivni kohortni študiji v Veliki Britaniji. Navaja 88% enoletno ter 76% triletno preživetje po PEA ter 82% enoletno in 70% triletno preživetje pri neoperabilnih bolnikih (7). Skupini sta bili po hemodinamskih, funkcionalnih in demografskih značilnostih pred zdravljenjem izenačeni. 85% neoperabilnih bolnikov je prejelo sildenafil, bosentan ali prostanoid, v primerjavi z operabilnimi, ki so specifično terapijo prejeli le v 53%. Bolj dramatična je bila razlika v telesni zmogljivosti, ki je bila bistveno boljša v skupini bolnikov po PEA, v kateri je bilo tri mesece po PEA kar 88% bolnikov

uvrščeni v funkcionalni razred WHO I ali II, v primerjavi z 12% pred PEA. Izboljšanja zmogljivosti pri bolnikih z neoperabilno obliko KTEPH ni bilo, ali pa je bilo le prehodno, kar napoveduje dolgoročno slab izhod zdravljenja.

Vsi bolniki s KTEPH potrebujejo trajno antikoagulantno zaščito, ustreza pa je tudi uvedba podpornega zdravljenja z diuretiki, kisikom in metildigoksinom. Kalcijevi antagonisti niso učinkoviti. Pri bolnikih z neoperabilno KTEPH je zadnji izhod lahko presaditev pljuč.

Naše izkušnje s PEA

Zaradi redkosti bolezni in pomanjkanja izkušenj s kirurškim posegom ta v Sloveniji za enkrat ni izvedljiv. V preteklem letu smo tako dva bolnika (44-letnega moškega in 37-letno žensko) po diagnostični obdelavi napotili v AKH Dunaj, center z obsežnimi izkušnjami s PEA. Pri obeh je šlo za napredovalo KTEPH s perifernimi trombembolizmi. Invazivno je bil izmerjen visok srednji pljučni tlak (54 mmHg in 50 mmHg). Oba sta imela tudi hude omejitve telesne zmogljivosti (WHO IV in WHO III-IV). PEA je bila pri obeh uspešna. Prišlo je do izboljšanja hemodinamskih kazalcev in dramatične spremembe v telesni zmogljivosti (po posegu se oba uvrščata v WHO razred I-II). Dodatno ima sedem bolnikov že predviden operativni poseg v novembru 2009.

Zaključek

PEA je zdravljenje, ki bolnikom s KTEPH nudi najboljše možnosti za preživetje in pomembno dolgotrajno izboljšanje funkcionalnega statusa. Vsak bolnik s postavljeno diagnozo bi moral biti predstavljen izkušeni kirurški ekipi, ki edina lahko poda oceno operabilnosti. Zaradi neizvedljivosti posega v Sloveniji smo v preteklem letu napotili dva slovenska bolnika v AKH Dunaj, kjer sta bila uspešno operirana. V načrtu je še več napotitev. Nova generacija zdravil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije obeta koristi tudi bolnikom s KTEPH, ki niso primerni kandidati za operativni poseg, in verjetno izboljšuje izhod PEA.

Literatura

1. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2257-64.
2. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(7): 608-14.
3. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 680-4.
4. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(5): 1457-62.
5. Lang IM, Klepekto W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 555-559.
6. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al for the BENEFIT study group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2127-34.
7. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122-1127.

KOŽNI ZASEVKI RAKA PLJUČ

Katja Triller Vadnal¹, Peter Kecelj², Igor Požek², Mitja Košnik²

1 Oddelek interne medicine, Splošna bolnišnica Izola

2 Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

KLJUČNE BESEDE: Kožni zasevki, pljučni rak

UVOD Kožni zasevki pljučnega raka so redki, ker pa so lahko prvi kazalec bolezni, moramo biti nanje pozorni. Ponavadi se pojavijo na koži prsnega koša. Najpogosteje vidimo zasevke žleznega raka, redkeje ploščato-celičnega ter najredkeje drobno-celičnega in veliko-celičnega karcinoma. Kožni zasevki kažejo na napredovalo bolezen in slabo prognozo. Mediana preživetja bolnikov je ocenjena na 3-4 mesece od odkritja kožnih zasevkov.

MATERIAL IN METODE V retrospektivno študijo smo vključili 1614 bolnikov s pljučnim rakom, ki so bili zdravljeni v Bolnišnici Golnik v obdobju od januarja 2005 do marca 2008. Podatke smo pridobili iz bolniških podatkov v Birpisu. Zajeli smo bolnike s citološko in /ali histološko potrjenim pljučnim rakom, zanimala pa nas je incidenca, diagnostični postopek s katerim je bila potrjen zasevek, histološki tip in lokacija zasevka.

REZULTATI Kožne zasevke raka pljuč smo odkrili le pri 14 bolnikih (8 moških in 6 žensk). Mediana starost je bila 56 let (47 do 89). Pri treh bolnikih je bil zasevek prvi znak osnovne bolezni, pri ostalih pa je bil rak pljuč že odkrit. Najpogostejša lokalizacija zasevka je bil prsni koš (10 bolnikov), zasevke pa smo odkrili tudi na koži trebuha, rok, nog, glave in vratu. Večinoma smo ugotovili multiple zasevke, velike do 2 cm. V 11 primerih je bila diagnoza zasevka pljučnega raka potrjena s tanko igelno biopsijo kože. V 6 primerih je bil potrjen zasevek adenokarcinoma, v 3 ploščatoceličnega, v 2 drobno celičnega in slabo diferenciranega karcinoma, v 1 primeru smo ugotovili velikocelični karcinom.

Mediana preživetja je bila 85 dni (od 7 do 322 dni) od odkritja kožnega zasevka.

ZAKLJUČEK Kožne zasevke pljučnega raka redko odkrijemo. Praviloma so znak agresivnega malignega tumorja. V diferencialni diagnozi novo odkrite kožne spremembe moramo pomisliti tudi na zasevek pljučnega raka še posebej, če je bolnik kadilec, sprememba pa trda in počasi rastoča. Glede na malo število ugotovljenih kožnih zasevkov je verjetno, da ob telesnem pregledu bolnikov manjše kožne zasevke prezremo, zato bi želeli opozoriti, da je pri zamejevanju pljučnega raka skrben telesni pregled, ki vključuje tudi pregled celotne kože, nujen.

LITERATURA

1. Terashima T, Kanazawa M. Lung cancer with skin metastasis. *Chest* 1994; 106: 1448-50.
2. Kamble R et al. Cutaneous metastases of lung cancer. *Postgrad med J* 1995; 71: 741-3.
3. Hidaka T, Ishii Y, Kitamura S. Clinical features of skin metastasis from lung cancer. *Internal medicine* 1996; 35: 459-62.
4. Garrido MJM et al. Skin metastases as first manifestation of lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 616-7.
5. Coslett LM, Katlic MR. Lung cancer with skin metastases. *Chest* 1990; 97(3): 757-9.
6. Gschnait F et al. Hautmetastasen von Malignomen innerer Organe. *Wiener klinische Wochenschrift* 1983; 95 (13): 443-7.
7. Srinivasan R, Ray R, Nijhawan R. Metastatic cutaneous and subcutaneous deposits from internal carcinoma. *Acta Cytologica* 1993; 37: 894-8.
8. Tharakaram S. Metastases to the skin. *Int J of dermatology* 1988; 4: 240-2.
9. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 419-30.
10. Pec J et al. Multiple cutaneous metastases as the first sign of lung cancer in a patient with well-differentiated papillary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur J of Dermatology* 1998; 8(8): 573-4.

ANALIZA BOLNIKOV Z DROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ IN MOŽGANSKIMI ZASEVKI V NAŠI KLINIČNI PRAKSI

Lekic M¹, Triller N¹, Knez L¹, Sadikov A², Cufer T¹

¹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Izhodišča:

Čeprav je drobnocelični rak pljuč manj pogost, kot je bil pred 25 leti, je še vedno pogost vzrok smrti pri onkoloških bolnikih. Delež drobnoceličnega raka med vsemi pljučnimi raki je 13-18 %. To je najbolj agresivna oblika pljučnega raka in ima slabo prognozo. Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov je le 2-4 mesece in se lahko podaljša s sodobno kemo- in radioterapijo na 10-12 mesecev. Možganski zasevki so pogosto prisotni že v času postavitve diagnoze, ni pa povsem jasno, ali to vpliva na slabšo prognozo. Z našo retrospektivno raziskavo smo želeli ugotoviti srednje preživetje bolnikov, zdravljenih na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergologijo, ki so v času odkritja drobnoceličnega raka pljuč že imeli možganske zasevke.

Metode dela:

Pregledali smo medicinsko dokumentacijo 251 bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč, ki so bili zdravljeni na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni v obdobju od 2002 do 2007. Povprečna starost bolnikov je bila 65 let, večinoma so bili moški (67 %), bili so kadilci oz. bivši kadilci (98 %), njihovo telesno zmogljivost smo ocenili po WHO 0-1 (83 %). V času postavitve diagnoze je bilo brez oddaljenih zasevkov 64 bolnikov (25.5 %), oddaljene zasevke izven možganov je imelo 153 bolnikov (61 %), simptomatski možganski zasevki, potrjeni s CT preiskavo, pa so bili prisotni pri 34 bolnikih (13.5 %). Bolniki so bili zdravljeni po veljavnih smernicah, vsi so bili zdravljeni tudi s paliativnim obsevanjem glave ('whole brain irradiation'), nato smo jih redno sledili na našem kliničnem oddelku.

Rezultati :

Srednje preživetje 34 bolnikov z možganskimi zasevki je bilo 9 mesecev (95 % CI 6-12), medtem ko je bilo srednje preživetje 153 bolnikov, ki so imeli oddaljene zasevke izven možganov, 11 mesecev (95 % CI 10-12). Razlika v srednjem preživetju med obema skupinama bolnikov ni bila statistično pomembna ($p=0.62$). Po naših pričakovanjih je bilo srednje preživetje bolnikov brez oddaljenih zasevkov pomembno boljše v primerjavi z bolniki, ki so imeli v času postavitve diagnoze možganske ali druge oddaljene zasevke (15 mesecev proti 9 oz. 11 mesecev, $p<0.001$).

Zaključek :

Glede na naše rezultate prognoza bolnikov z razširjeno obliko drobnoceličnega raka pljuč, ki so v času postavitve diagnoze imeli možganske zasevke in bili zdravljeni tudi s paliativnim obsevanjem glave, ni pomembno slabša v primerjavi z bolniki z razširjeno obliko drobnoceličnega raka pljuč, ki niso imeli možganskih zasevkov. Ob ustreznem zdravljenju prisotnost možganskih zasevkov pri razširjeni obliki drobnoceličnega raka pljuč torej ne napoveduje slabšega izhoda. V našo raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili zdravljeni na našem kliničnem oddelku po veljavnih priporočilih, kar je po našem mnenju tudi njena prednost.

JETRNA FUNKCIJA PRI BOLNIKIH S KRONIČNO OBSTRUKTIVNO PLJUČNO BOLEZNIJO

Tina Jerič, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Namen. Analiza vrednosti jetrnih testov pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo med prvo hospitalizacijo zaradi akutnega poslabšanja KOPB.

Metode. V letih od 2002 do 2007 je bilo iz Bolnišnice Golnik odpuščenih 1185 bolnikov z glavno diagnozo akutno poslabšanje KOPB. V prvi hospitalizaciji zaradi AEKOPB je bila pri 465 (39,2%) bolnikih opravljena krvna preiskava jetrne funkcije, analiza pa je zaobjela šest kazalcev: celokupni bilirubin, direktni bilirubin, AST, ALT, gamaGT, alkalna fosfataza. Pri vsakem bolniku je bil v analizi opravljen tudi seštevek kazalcev, katerih vrednosti so bile nad referenčno mejo biokemijskega laboratorija Bolnišnice Golnik, bolnik je tako lahko dosegel med 0 in 6 točk.

Rezultati. Od 465 bolnikov je bilo 354 (76,1%) moških in 111 (23,9%) žensk, povprečna starost 69,15 let (od 40,98 do 93,33). Glede na rezultate preiskave pljučne funkcije so bili razvrščeni v razrede po Goldu: I – 23 (4,9%), II – 141 (30,3%), III – 163 (35,1%) in IV – 138 (29,7%) bolnikov.

V povprečju so bile le vrednosti alkalne fosfataze nad referenčno mejo (1,28, meja do 0,74). Vrednosti alkalne fosfataze so bile tudi največkrat patološke, in sicer pri 437 (94%) bolnikih, sledijo vrednosti celokupnega bilirubina (96 oz. 20,6%), direktnega bilirubina in gamaGT (88 oz. 18,9%), AST (59 oz. 12,7%), ALT (49 oz. 10,5%).

18 (3,9%) bolnikov je imelo vse vrednosti v mejah normale, največ bolnikov je pri seštevku patoloških vrednosti kazalcev doseglo 1 točko (251 oz. 54%), ostali pa: 2 in 3 točke po 78 (16,8%) bolnikov, 4 točke 27 (5,8%), 5 točk 10 (2,1%) in 6 točk 3 (0,6%) bolnikov. Tudi pri porazdelitvi po spolu in razredih po Goldu ima največ bolnikov 1 točko, najmanj pa 5 ali 6 točk.

Zaključek. Pri bolnikih s KOPB je – ne glede na spol in razred po Goldu – v akutnem poslabšanju bolezni največkrat povečana vrednost le enega kazalca jetrne funkcije, kar pa je lahko fiziološko. Med omenjenimi šestimi kazalci je največkrat povečana vrednost alkalne fosfataze, ki pa poleg jetrne lahko zajema tudi kostno, črevesno ali ledvično frakcijo. Precej redkeje so patološke vrednosti vseh jetrnih testov, kar pa gre v večini primerov na račun pridruženih bolezni.

INFLUENCE OF AGE ON THE EFFICACY AND TOXICITY OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH SMALL-CELL LUNG CANCER IN A ROUTINE CLINICAL SETTING

Nina Jankovec¹, Lea Knez², Nadja Triller², Aleš Mrhar¹

¹Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Slovenia

²University Clinic of respiratory and allergic diseases Golnik, Slovenia

Introduction and aims: The effects of age on the efficacy and toxicity of chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (SCLC) is not well defined. This study was undertaken to evaluate differences in efficacy (overall survival) and toxicity (number of hospitalisations and number of treatment delays due to toxicity) of chemotherapy in SCLC patients of different age groups (younger than 70 years and aged 70 years or older).

Patients and methods: Medical files of 251 SCLC patients treated at the University Clinic Golnik - KOPA, a tertiary centre for allergic and pulmonary diseases, between the years 2001 and 2007 were reviewed. All patients were treated with either cisplatin-etoposide (EP) or/and cyclophosphamide-epirubicin-vincristine (CEV) chemotherapy. Statistical analyses were performed in SPSS, Version 17.0. Besides univariate associations between age and patient outcomes, a separate multivariate analysis was performed to detect associations between age and survival while controlling for variables that differ between groups in patients who received EP chemotherapy only.

Results: Of the included patients, 163 were classified as younger and 88 as older. Patients demographic did not differ between groups, but older patients had a higher Charlson comorbidity score (χ^2 -test, $p=0.011$) and a poorer renal function (t-test, $p<0.01$). More differences were observed with chemotherapy treatment; younger patients were more often treated with EP regimen (73% in younger vs. 66% in older; χ^2 -test, $p<0.01$), received more chemotherapy cycles (t-test; $p<0.01$) and were more often concomitantly treated with thoracic irradiation (56% in younger vs. 40% in older; χ^2 -test, $p=0.012$). Differences in the toxicity profile: older patients experienced more anemia (χ^2 -test, $p=0.05$) and more renal toxicity (χ^2 -test, $p=0.034$) did not lead to more hospitalizations (χ^2 -test, $p=0.297$) or cycle delays (χ^2 -test, $p=0.206$) due to toxicity. Overall survival was significantly shorter in older patients (91 weeks vs. 54 weeks; KM (log rank), $p<0.01$). However, when variables that differ between age groups were controlled in a Cox regression analysis of patients treated with EP chemotherapy, age was not prognostic for survival neither in LD or ED patients (Cox's regression, $p=0.595$ in LD patients, $p=0.266$ in ED patients). Independent prognostic factors for survival in LD patients were level of comorbidities (Cox regression analysis, $p=0.016$), treatment with thoracic irradiation (Cox regression analysis, $p=0.014$), and presence of renal toxicity (Cox regression analysis, $p=0.007$). None of the tested variables proved to have any influence on survival in ED patients.

Conclusions: The presented study reports similar chemotherapy outcomes for SCLC patients of different age groups. Less aggressive treatment modalities were more often chosen for older patients. Age differences resulted in increased treatment toxicity, however, this did not lead to an increase in hospitalizations or cycle delays in this age group. Survival lowered with advancing age, but this may be attributed to higher Charlson comorbidity score and less aggressive treatment. The later was confirmed in the subgroup of patients treated with EP chemotherapy, where Cox regression analysis did not prove age to influence overall survival neither in LD or ED patients.

ANALIZA BOLNIKOV ZDRAVLJENIH S CPAP

Jasmina Dimitrijević, Jasmina Gabrijelčič, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvod: CPAP terapija predstavlja terapijo izbora hude oblike obstruktivne apneje-hipopneje v spanju (OSAS), ki je definirana z apneja-hipopneja indeksom (AHI) $> 30/h$. Epworthova lestvica zaspanosti (ESS) je standardni vprašalnik, ki oceni bolnikovo simptomatiko hipersomnije kot posledice OSAS; maksimalno število točk je 24, vrednost nad 12 se ocenjuje kot patološka zaspanost. ESS vprašalnik lahko uporabimo pred uvedbo zdravljenja in kot oceno uspešnosti CPAP terapije-poleg polisomnografije-PSG. V literaturi so objavljeni podatki o statistično značilnem padcu točk na ESS vprašalniku po uvedbi CPAP terapije za 2-5 točk (v skupini bolnikov z AHI $> 30/h$ -4.75).

Metoda: Retrospektivno smo analizirali smo 40 ESS vprašalnikov bolnikov pred in po uvedbi CPAP terapije zaradi hude oblike OSA. Podatke smo statistično obdelali s pomočjo t-testa.

Rezultati: Povprečni AHI bolnikov ob postavitvi diagnoze je bil 55.4/h (+/- 23.1); bolniki so uporabljali CPAP povprečno 42.4 mesecev (+/- 44.3). ESS pred uvedbo CPAPa je bil 16.5 (+/- 5.01), po uvedbi terapije pa 6.8 (+/- 5.4), kar pomeni povprečno - 9.7 točke ($p < 0.0001$).

Zaključek: Analiza naših podatkov je pokazala izredno učinkovitost CPAP terapije pri odpravi hipersomnije kot posledice OSAS. Nižje rezultate, citirane v tuji literaturi, ocenjujemo kot posledico tamkajšnjega zdravljenja bolnikov z manj izraženimi simptomi (manj hude oblike OSAS). Glede na rezultate analiza pokaže, da CPAP terapija nedvomno izboljša kvaliteto življenja bolnikov.

ANALIZA POZITIVNIH METAHOLINSKIH TESTOV – VREDNOTENJE PADCA FVC

Eva Topole, doc. Matjaž Fležar, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

UVOD: Po definiciji ATS/ERS je pozitivnost metaholinskega testa pri tistem kumulativnem odmerku metaholina, ki zmanjša FEV1 ali FVC za vsaj 20% pod vrednost, izmerjeno po inhalaciji fiziološke raztopine. Ker rezultat pogosto interpretiramo z PD20, ki se navezuje na padec FEV1, pogosto niti ne ocenjujemo padca FVC med tem testom. Če je test korektno izveden in upošteva kriterije ponovljivosti (1,3,4) pri vsakem odmerku vdihanega metaholina, lahko z veliko verjetnostjo izključimo slabo sodelovanje (preplitev vdih) za zmanjšanje FVC. Najverjetnejši razlog za zmanjšanje FVC tako torej ostane ujetje zraka v pljučih (in hiperinflacija). Če je pri testu torej prišlo do zmanjšanja FVC, bo posledično nujno prišlo tudi do zmanjšanja FEV1, brez da bi to pomenilo nastanek bronhialne obstrukcije na nivoju velikih dihalnih poti zaradi spazma bronhialne muskulature. Ujetje zraka ob zapori malih dihalnih poti je torej fenomen, ki je lokaliziran drugje in je lahko povezan z drugimi dogajanjem v pljučih kot samo delovanjem metaholina na gladkomišično celico dihalne poti, poleg tega pa zelo verjetno odvisen od izhodnega volumna pljuč in kalibra dihalnih poti.

V restrospektivni analizi nas je zanimalo, kako je zmanjšanje FVC pri metaholinskem testu povezano z izhodiščno pljučno funkcijo in demografskimi značilnostmi testirane populacije.

CILJ: Opredeliti pomen padca FVC poleg FEV1 glede na demografske značilnosti skupin in poiskati faktorje s pozitivno napovedno vrednostjo za padec FVC za več kot 20% pri pozitivnem metaholinskem testu.

Hipoteza: Pri bolnikih ki imajo že pred metaholinskim testom prisotno obstrukcijo v preiskavi pljučne funkcije je padec FVC za več kot 20% bolj verjeten, saj pride pri le-teh do ujetja zraka v dihalnih poteh.

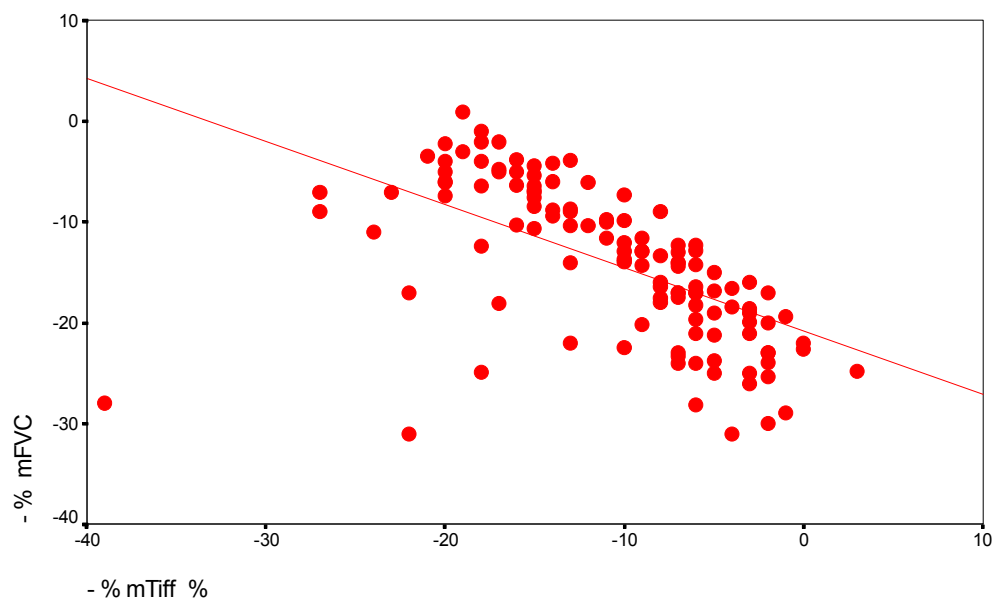
METODE: V retrospektivno raziskavo smo vključili 121 preiskovancev s pozitivnim metaholinskim testom (padec FEV1 > 20%) v obdobju od 1.1.2009 do 1.9.2009, starih od 5 do 79 let (srednja starost 38,5 let). Napotna diagnoza za preiskavo je bila astma, največkrat še v diagnostičnem postopku, pri redkih primerih pa diagnoza iz razpoložljive dokumentacije (Birpis) ni bila razvidna. Spirometrične meritve smo opravili na elektronskem spirometru Vmax Encore po standardih ERS. Meritev pljučne funkcije je bila opravljena pred testiranjem, po inhalaciji 0.9% NaCl (iFEV1, iFVC, iTIFF) in po vsakem povišanju koncentracije metaholina. Anlizirali smo le vrednosti spirometrije po padcu FEV1 za 20% ali več glede na izhodiščno vrednost (mFEV1, mFVC, mTIFF).

REZULTATI: V analizi smo pregledali demografske podatke (starost, telesno višino, telesno težo, BMI) in meritve pljučne funkcije pred in po metaholinskem testu 121 preiskovancev s pozitivnim metaholinskim testom.

Pri skoraj četrtini preiskovancev (24%, N=29; od tega 31% moških in 69% žensk) je prišlo do padca FVC za več kot 20% glede na izhodiščno vrednost, kar smo vrednotili kot padec FVC (skupina 1). Pri ostalih preiskovancih (76%, N = 92; od tega 40,2% moških in 58,8% žensk) ni bilo padca mFVC ali je bil le-ta manjši od 20% (skupina 2). Kot že rečeno, so vsi bolniki imeli metaholinski test pozitiven glede na padec FEV1 (več kot 20%).

Skupina 1 se je statistično pomembno razlikovala od skupine pri kateri ni prišlo do padca FVC glede na naslednje demografske značilnosti in faktorje:

- Tiffeneau indeks (iFEV1/iFVC) prve skupine v izhodišču (pred testom) je bil značilno nižji kot v drugi skupini
- BMI skupine 1 je bil statistično signifikantno ($p = 0,001$) višji kot pri skupini 2, srednja vrednost 29,5 kg/m², pri drugi skupini pa 24,7 kg/m².
- Starost skupine, pri kateri je prišlo do padca FVC za več kot 20% je bila statistično signifikantno višja ($p = 0,000$) 51,0 let, kot pri drugi skupini katere srednja starost je bila 34,5 let.
- Odmerek metaholina pri katerem je prišlo do padca FEV1 za 20% (PD20) ni bil pomembno drugačen med skupinama.



Graf 1: Korelacija med padcem FVC in razliko v TIFF%, ki kaže obratno sorazmerno funkcijo. Večji kot je padec FVC po metaholinskem testu, manjši je padec TIFF%.

RAZPRAVA: Pri preiskovancih, ki imajo že v izhodiščni meritvi pljučne funkcije prisotno obstrukcijo je z večjo verjetnostjo pričakovati padec FVC po metaholinskem testu. Najverjetneje je vzrok za omenjen padec FVC ujetje zraka, ki nastane pri zapori malih dihalnih poti po metaholinu, ujetjem zraka v pljučnem acinusu in razvojem PEEPI.

V skupini v kateri je prišlo do padca FVC je signifikantno večji BMI, kar lahko razložimo z kompresijo malih dihalnih poti v spodnjih pljučnih režnjih zaradi dvignjene prepone in slabše ventilacije pljučnih baz.

Bolniki z zmanjšanjem FVC so bili tudi starejši, kar je v skladu z večjo pogostostjo ujetja zraka pri starejših, zaradi spremenjenih viskoelastičnih lastnosti pljuč in prsnega koša (2).

Presenetljiv pa je rezultat analize PD20 metaholinskega testa za FEV1, ki NI povezan s padcem FVC. To lahko govori za to, da delovanje metaholina pri sprožanju bronhialne obstrukcije na nivoju velikih dihalnih poti ni v neposredni zvezi z delovanjem te substance na pljučni periferiji. Zelo nizka PD20, ki nam običajno govori za hudo bronhialno preodzivnost in večjo verjetnost astme torej ne napoveduje zmanjšanja FVC (5).

ZAKLJUČEK: Retrospektivna analiza pozitivnih metaholinskih testov je pokazala, da je potrebno ocenjevati poleg padca FEV1 tudi padec FVC. Padec ni naključen, je pogostejši pri starejših, debelih ljudeh in pri osebah z obstrukcijo pred opravljenim testom. Posredno pomeni ujetje zraka v pljučih, ki je povezano z občutkom dispneje drugačnega karakterja kot bronhospazem (6). Zaključujemo, da je korektno ocenjevati pozitivnost metaholinskega testa z zmanjšanjem FEV1 in/ali zmanjšanjem FVC (ERS/ATS standardi).

Reference:

1. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing; Eur Respir J 2005; 26: 948–968 .
2. <http://www.spirxpert.com>
3. ATS Guidelines for Metacholine and exercise challenge testing 1999; Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309-329.
4. Sterk PJ et al.; Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults; Eur Respir J 1993; 6 suppl. 16:53-83.
5. Y Young et al.; Comparison of Δ FVC (% decrease in FVC at PC20) between cough-variant asthma and classic asthma; Journal of asthma 2007, 44:35-38.
6. Y Young et al.; Comparison of Percentage fall in FVC at provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in asymptomatic bronchial hyperresponsiveness and mild asthma; CHEST 2007; 132: 106-111.

POGOSTOST IN DOLŽINA HOSPITALIZACIJ BOLNIKOV S KOPB PRED IN MED TZKD

Marta Globočnik, Saša Kadivec, Miljana Vegnuti, Mitja Košnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvod

Bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo v napredovali fazi razvijejo kronično respiracijsko insuficienco in znake pljučnega srca. Med postopki zdravljenja za katere je, poleg opustitve kajenja, dokazano, da vplivajo na upočasnitev upada pljučne funkcije ter na kvaliteto in dolžino življenja teh bolnikov, je tudi dodajanje kisika vdihanemu zraku vsaj 17 ur dnevno-TZKD.

Zanimalo nas je, ali morda uvedeno TZKD vpliva tudi na pogostost in dolžino hospitalizacij pri bolnikih s KOPB. V prispevku smo glede na ta dva parametra ocenjevali triletno obdobje pred in triletno obdobje po uvedbi TZKD.

Postopek iskanja bolnikov in njihovih podatkov ter uporabljene statistične metode:

V okviru Šole za bolnike s TZKD, ki poteka na KOPA Golnik, smo iz evidence 133-ih slušateljev, ki so šlo obiskali v letu 2005, izbrali 56 bolnikov z diagnozo KOPB, ki jim je bilo v tem letu zaradi kronične respiracijske insuficience odobreno TZKD. Izločili smo paciente, ki so imeli v času odobritve poleg KOPB še pljučni malignom ali drug malignom z metastatskim razsojem. Prav tako nismo vključili bolnikov, pri katerih se je razvila respiratorna odpoved zaradi napredovale bolezni pljučnega intersticija, kot tudi ne bolnikov, s hudo sekundarno pljučno hipertenzijo (po kroničnih tromboembolizmih). Odpovedali smo se tudi bolnikom s hipoventilacijskim sindromom in z restriktivnimi motnjami ventilacije, kot sta kifoskolioza in fibrotoraks.

V izluščeni skupini 56-ih bolnikov s KOPB III. in IV. stopnje je bilo 37 moških (66%) in 19 žensk (34%), starih od 49-85 let, v povprečju 73 let.

Geografsko so bili zbrani praktično iz vseh pokrajin Slovenije. Največ iz ljubljanske regije, odkoder je iz samega mesta Ljubljana 11 bolnikov (19,6%), iz ostalih krajev te regije, Domžale, Kamnik, Cerklje, Idrija, Logatec, Vrhnika, Polhov Gradec, Kočevje, Litija in Ribnica, pa še 24 bolnikov (42%). Iz Gorenjske je bilo skupno 11 pacientov (19,6%), največ iz Kranja 4 (7,1%). Iz Primorske so iz Ajdovščine, Dekanov, Ilirske Bistrice, Komna, Kopra in Sežane prišli po en bolnik, iz Postojne 2, skupno torej 8 (14,2%). Prišli so celo iz Rogaške Slatine, 1 bolnik.

Večina bolnikov (54) je bilo TZKD uvedeno v letu 2005, dvema v prvih dveh mesecih leta 2006. Glede na datum uvedbe je največ kisika dobilo v decembru 8 (14,3%), najmanj pa v mesecu avgustu 1 (1,8%). Prejemali so od 1-2 l kisika/minuto.

To so bolniki z visoko komorbidnostjo in posledicami osnovne bolezni: več kot tretjina je imela ob odobritvi TZKD že postavljeno diagnozo kroničnega pljučnega srca, sedmina pridruženo astmo. Pet bolnikov je imelo dokazane bronhiektazije, 16% jih je imelo KAF, 9% znano ishemično in hipertenzivno bolezen srca. Pogosto so pridružene še PAOB, sladkorna bolezen, depresija, hipotireoza.

Od vseh 56 bolnikov, ki smo jim leta 2005 uvedli TZKD, je danes živih še 32 (57%), umrlo pa jih je 24 (43%). Povprečna starost še živečih bolnikov je 73 let (SD 9,1), medtem ko je bila povprečna starost umrlih 71 let (SD 7,9).

Podatke o hospitalizacijah preteklih šestih let (3 leta pred in 3 leta po uvedbi TZKD) smo zbirali iz podatkovne baze Birpisa oz. iz obstoječih popisov bolezni na KOPA Golnik. Podatke o uporabi kisikovih koncentradorjev nam je deloma posredovala Pulmodata, o preživelosti pacientov pa Statistični urad Slovenije.

V hospitalizacijo niso vštete hospitalizacije zaradi rehabilitacije.

Statistične metode:

V prispevku so uporabljeni grafični prikazi, ki nazorno opisujejo porazdelitve podatkov. Eden od teh, ki ga imenujemo »škatala z vilicami«¹ temeljito opiše tip porazdelitve s prikazom prvega kvartila, mediane in tretjega kvartila podatkov ter razpon vseh vrednosti podatkov, razen osamelcev in ekstremov, ki so definirani kot tiste vrednosti, ki več kot 3x presegajo vrednost standardne deviacije.

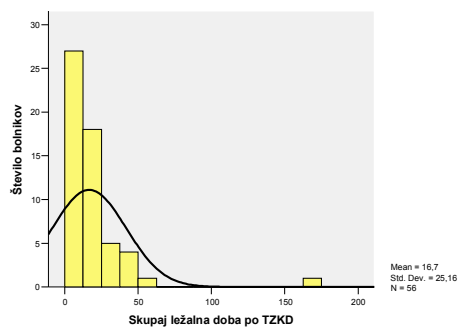
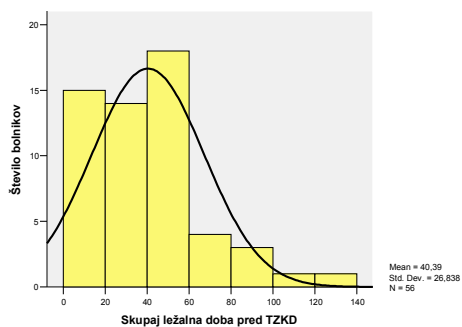
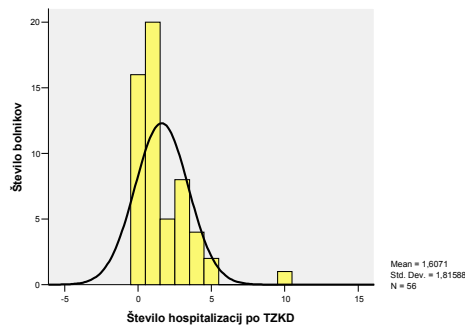
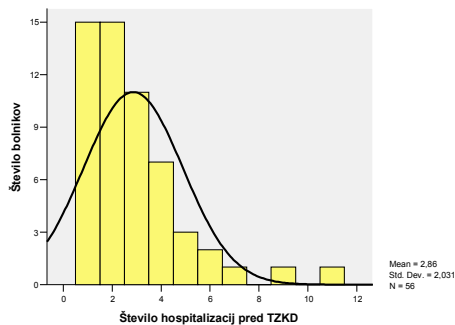
Wilcoxonov značilni test rangov je uporabljen za testiranje razlik med dvema povezanima spremenljivkama, ki jih rangiramo. Ta test je ekvivalentn parnemu t-testu in ustreza nenormalnim porazdelitvam podatkov oz. tudi takrat, kadar sta aritmetična sredina in mediana neke spremenljivke različno veliki.

Rezultati:

Na podlagi obdelovanih podatkov smo ugotovili, da je so bili bolniki v triletnem obdobju pred uvedbo TZKD hospitalizirani 2,9 krat, po uvedbi pa 1,6 krat. Razlika v številu hospitalizacij po uvedbi TZKD je bila -1,3.

Skupna ležalna doba na bolnika pred TZKD je bila 40,4 dni, po uvedbi pa le 16,7 dni, razlika v skupni ležalni dobi je bila -23,7.

Ni pa bilo statistično pomembnih razlik v številu hospitalizacij na leto; pred uvedbo 0,74, po uvedbi 0,73. Očitna razlika pa je bila v povprečni ležalni dobi na leto: pred uvedbo 27,4 dni, po uvedbi pa le 7,6 dni. Razlika znaša 19,8 dni!



Glavni razlogi hospitalizacij:

V obdobju pred uvedbo TZKD je so bili najpogostejši razlogi sprejema v bolnišnico:

- | | |
|--|------|
| 1. akutna eksacerbacija KOPB | 43% |
| 2. pljučnica | 11% |
| 3. akutni bronhitis | 10% |
| 4. poslabšanje kronične respiracijske insuficience | 9,5% |
| 5. dekompenzacija pljučnega srca | 3% |
| 6. diagnostika pljučnega infiltrata | 1,7% |

Hospitalizacije zaradi predvidenega testiranja za TZKD (9%).

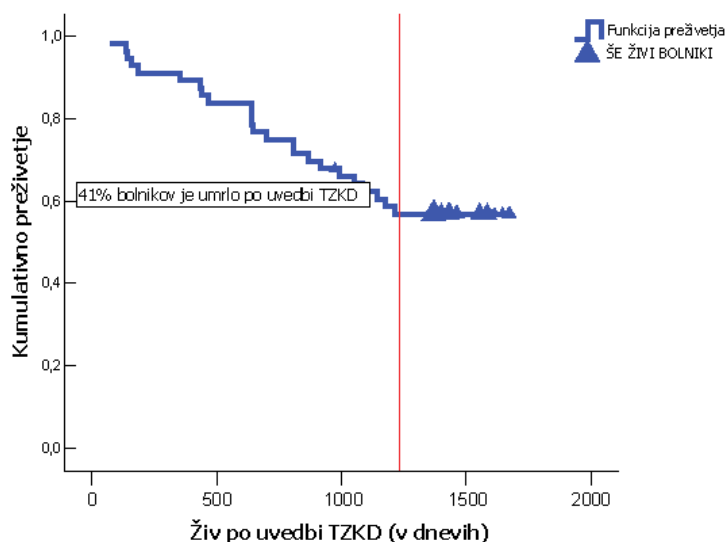
Ostali razlogi so bili še: Umetna ventilacija (2,3%), AF – novonastala (2%), Sepsa (1,2%), hemoptize (1,2%), zagon vnetja v bronhiektazijah (1,8%), pnevmotoraks, kritična ishemija sp.okončine, pljučna embolija, AMI, CVI.

V obdobju po uvedbi TZKD so bili najpogostejši razlogi za sprejem v bolnišnico:

- | | |
|---|-----|
| 1. akutna eksacerbacija KOPB | 24% |
| 2. poslabšanje kronične respiracijske insuficience - napredovala KOPB | 17% |
| 3. pljučnica | 14% |
| 4. dekompenzacija pljučnega srca | 8% |
| 5. akutni bronhitis | 6% |
| 6. ishemične bolezni srca, AP, AMI | 5% |
| 7. diagnostika pljučnega infiltrata | 5% |

Ostali razlogi: Ishemična kardiomiopatija (5%), Sepsa (4%), zagon vnetja v bronhiektazijah (4%), umetna ventilacija, krvavitev iz želodca, AdenoCa želodca, bronhoplevralna fistula, absces pljuč, meta CŽS, SIADH.

V treh letih po uvedbi TZKD je umrlo 41% bolnikov.



Zaključek:

Primerjava pogostosti hospitalizacij na leto, pri kateri upoštevamo različno dolga obdobja od prve znane hospitalizacije do uvedbe TZKD za posameznega bolnika kaže, da se pogostost hospitalizacije po uvedbi TZKD ne spremeni. Statistično značilno pa se skrajša ležalna doba in sicer za skoraj 20 dni na leto.

Nespremenjena pogostost hospitalizacij po uvedbi TZKD si deloma razlagamo na račun polimorbidnosti naših bolnikov, kot tudi napredovanja osnovne bolezni, z nastankom zapletov in nepopravljivih okvar (utrujenost dihalnih mišic). Letno umre 10 % bolnikov.

Mediano preživetje naše skupine bolnikov po uvedbi TZKD je bilo 3,4 leta. Malo? Morda. Morda pa tudi ne. To lahko pomeni 1240 svetlih dni, večino preživetih izven bolnišnice, med svojimi najbližjimi, kjer kvaliteta premaguje kvantiteto.

ANAFILATOKSIN C5A IN VEGF PRI AKUTNEM POSLABŠANJU KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI (KOPB)

Asist Mateja Marc Malovrh, asist Sabina Škr gat Kristan, doc Peter Korošec, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Izhodišče: Anafilatoksin C5a je zelo potenten peptid, ki je morda pomembno vpleten v patogenezo KOPB. Poleg pospeševanja vnetja verjetno vpliva tudi na angiogenezo, in sicer domnevajo, da pospešuje izločanje VEGF.

Metode: Analizirali smo inducirane izmečke in plazmo 28 bolnikov s KOPB v stabilni fazi, 12 zdravih kadilcev in 7 nekadilcev. Pri 13 bolnikih s KOPB smo pridobili parne vzorce – v stabilni fazi in med akutnem poslabšanjem. S pretočno citometrijo smo v vzorcih merili koncentracije C5a/C5a desArg, C3a/C3a desArg, VEGF, angiogenina in IL8.

Rezultati: Koncentracije C5a v induciranjem izmečku stabilnih bolnikov s KOPB so bile statistično pomembno višje od tistih pri zdravih kadilcih, oz. nekadilcih in so bile v negativni korelaciji s FEV1 in difuzijsko kapaciteto pljuč. Dodatno smo zaznali pomemben dvig koncentracij C5a v induciranjem izmečku ob akutnem poslabšanju KOPB. Plazemske koncentracije C5a so bile pomembno višje pri KOPB bolnikih v primerjavi s kontrolnima skupinama, med poslabšanjem pa nismo zaznali dodatnega porasta C5a v plazmi.

Nivoji VEGF, angiogenina in IL8 v induciranjem izmečku so bili v primerjavi s kontrolnima skupinama višji pri bolnikih s KOPB, pomembnega dodatnega porasta nivojev med poslabšanjem nismo izmerili. Vrednosti C5a in VEGF so bile v pozitivni korelaciji. Pomembnih razlik v lokalnih ali sistemskih koncentracijah C5a in angiogenetskih dejavnikov med zdravimi kadilci in nekadilci ni bilo.

Zaključki: Povišane lokalne in sistemske koncentracije C5a ter dodaten porast C5a med akutnim poslabšanjem podpirajo pomembno vlogo C5a v patogenezi KOPB.

TELESNA SESTAVA PRI BOLNIKI S KRONIČNO OBSTRUKTIVNO PLJUČNO BOLEZNIJO

Tomaž Hafner, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvod

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je kompleksna in sistemska bolezen, katere simptomi in znaki niso omejeni le na pljuča. V zadnjem času vse več raziskav poteka v smeri sistemskih znakov bolezni, sistema vnetja, telesne sestave, osteoporoze, mišične disfunkcije, telesne zmogljivosti...

Namen in metode

Z našo retrospektivno raziskavo smo želeli oceniti telesno sestavo bolnikov vključenih v naš program rehabilitacije pljučnih bolnikov in hkrati oceniti ali parametri telesne sestave vplivajo na rezultate pljučne funkcije ali bolnikovo telesno zmogljivost, katero smo ocenili s prehojeno razdaljo na 6 minutnem testu hoje (6MTH). V raziskavo smo vključili skupno 53 bolnikov, pri katerih smo lahko pridobili večino potrebnih podatkov: indeks telesne teže (BMI), forsirani izdihani volumen v 1 sekundi (FEV1), prehojena razdalja na šest minutnem testu hoje, odstotek puste telesne mase ter odstotek celokupne maščobe v telesu, Z vrednost pri merjenju kostne gostote. Meritve telesne sestave ter kostne gostote je bila opravljena z dvoenergijsko rentgensko absorpcijometrijo (DXA). Pridobljene podatke smo obdelali s statističnim programom SPSS.

Rezultati

Povprečna starost vključenih bolnikov je 67,1 let +/- 9,4 let. Povprečni BMI bolnikov znaša 23,8 kg/m² +/- 4,9 z razponom od 15,2kg/m² do 35,4kg/m². Povprečni FEV1 znaša 930ml +/- 447,8ml. Povprečna prehojena razdalja na 6MTH znaša 301,4m +/- 121,4m. Povprečni odstotek puste telesne mase znaša 66,4% +/- 8,3% ter povprečni odstotek celokupne maščobe v telesu znaša 30,7% +/- 8,7%. Merjenje kostne gostote je bilo opravljeno pri 17 bolnikih; povprečna vrednost Z znaša -0,559 +/- 1,1 kar pomeni da je bila mineralna kostna gostota pri enem bolniku v območju osteoporoze ter kar pri sedmih v območju osteopenije. BMI ne vpliva statistično signifikantno na FEV1 ali rezultat 6MTH z p=0,117 ter p=0,836. Ravnotako tudi mineralna kostna gostota ne vpliva statistično signifikantno na FEV1 ali rezultat 6MTH z p=0,179 ter p=0,875.

Zaključek

Z rezultati naše raziskavo ugotavljamo pri naših bolnikih s KOPB povišano prevalenco osteopenije in osteopore, kar je skladno tudi z rezultati drugih raziskav. Ugotavljamo tudi nekoliko znižan odstotek puste telesne mase ter porušeno razmerje v korist celokupne maščobe v telesu, ki je v povpečju celo že v območju debelosti. Povprečni BMI je v normalnem območju vendar z zelo širokim razponom od kaheksije do ekstremne debelosti. Ne BMI ne mineralna kostna gostota statistično signifikantno ne vplivata na rezultate 6MTH ali pljučne funkcije.

Dobljeni rezultati kažejo na to, da bolniki s KOPB predstavljajo zelo raznoliko skupino iz česar je sklepati, da na njihovo prognozo vplivajo različni faktorji kot so telesna zmogljivost, pljučna funkcija, telesna sestava in jih je zato potrebno obravnavati celostno in individualno.

KARDIOVASKULARNE BOLEZNI PRI BOLNIKI S KOPB

Irena Šarc, doc. Mitja Lainščak, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvod

Bolniki s KOPB imajo pogosto sočasno prisotne kardiovaskularne bolezni, kar jim poslabšuje možnost dolgoročnega preživetja (1,2,3,4). Na preživetje bolnikov s KOPB vpliva tudi terapija kardiovaskularnih bolezni. Zdravljenje z ACE zaviralci in statini je bilo v nekaj retrospektivnih raziskavah povezano z zmanjšano umrljivostjo bolnikov s KOPB, učinek se je pokazal tudi v skupini bolnikov z majhnim tveganjem za srčnožilne zaplete (5,6).

Namen naše raziskave je bil ugotoviti pogostnost kardiovaskularnih obolenj pri bolnikih s KOPB, zdravljenih v naši ustanovi, ter ugotoviti vpliv teh bolezni na preživetje bolnikov. Dodatno nas je zanimalo zdravljenje kardiovaskularnih bolezni in povezava razredov zdravil s preživetjem.

Metode

V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili med februarjem 2002 in novembrom 2007 hospitalno zdravljeni na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo v Bolnišnici Golnik in so bili odpuščeni z glavno diagnozo KOPB, šifrirano po MKB od J44.0-9. Analizirali smo vso računalniško dostopno medicinsko dokumentacijo. Iz Centralnega registra prebivalstva smo pridobili podatke o preživetju bolnikov do 1.11. 2008.

Rezultati

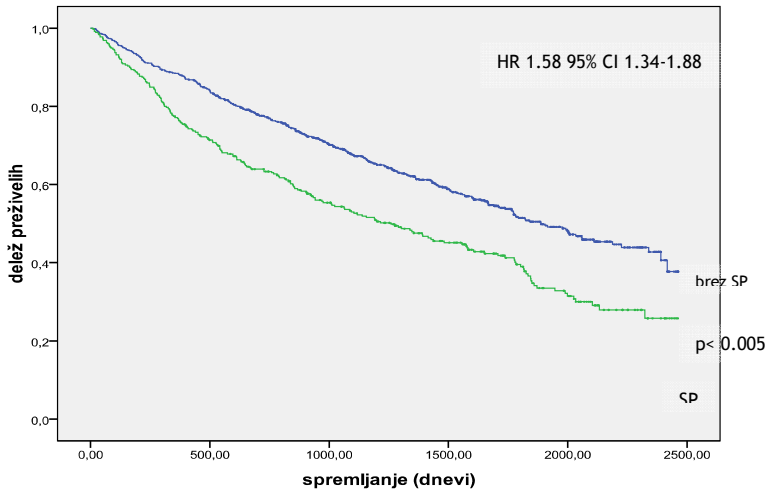
V analizo smo zajeli 1185 bolnikov. Osnovne demografske značilnosti bolnikov, pogostost kardiovaskularnih obolenj in predpisanih najpomembnejših razredov zdravil so predstavljeni v tabeli 1. Zdravljenje z betablokatorjem je bil pomembno pogostejše v skupini bolnikov z ishemično boleznijo srca ($p < 0.005$), čeprav v še vedno nizkem deležu (16%). Zdravljenje z ACE zaviralci je bilo pomembno pogostejše ($p < 0.005$) v skupini bolnikov z arterijsko hipertenzijo (62%) in srčnim popuščanjem (55%).

Mediana dolžina spremljanja je znašala 1765 dni, v tem času je umrlo 48% bolnikov. Primerjava krivulj kumulativnega preživetja bolnikov z in brez sočasnega srčnega popuščanja kaže na jasno povečano umrljivost bolnikov s srčnim popuščanjem. Primerjava krivulj kumulativnega preživetja bolnikov, ki so bili zdravljeni s statini in tistih, ki niso bili, kaže na mejno statistično značilno boljše preživetje bolnikov s statini.

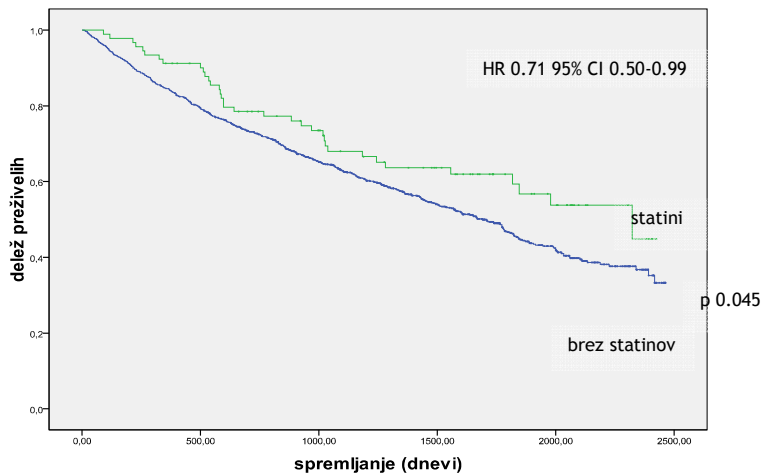
Tabela 1: Značilnosti bolnikov

Značilnosti bolnikov	Število bolnikov
Starost (leta)	70±9
Spol – moški (%)	855 (72%)
Preživelci (%)	617 (52%)
GOLD	
I	51 (4.3%)
II	376 (31.7%)
III	399 (33.6%)
IV	359 (30.3%)
Prisotno kardiovaskularno obolenje (%)	722 (61%)
Srčno popuščanje	350 (30%)
Arterijska hipertenzija	475 (40%)
Ishemična bolezen srca	152 (13%)
Atrijska fibrilacija	236 (20%)
Sladkorna bolezen	180 (15%)
ACE zaviralci	396 (33%)
Betablokatorji	53 (5%)
Spironolakton	125 (10%)
Furosemid	512 (43%)
Statini	91 (8%)
Antiagregacijsko zdravilo	194 (16%)

Graf 1: Preživetje bolnikov glede na prisotnost srčnega popuščanja



Graf 2: Preživetje bolnikov glede na terapijo s statini



Zaključek

Kardiovaskularne bolezni so pri bolnikih s KOPB pogoste, najpogostejši med njimi sta arterijska hipertenzija in srčno popuščanje. S pomembno slabšim preživetjem bolnikov je povezano srčno popuščanje. Zdravljenje s statini je povezano z boljšim preživetjem, povezava je mejno statistično pomembna. Rezultati naše raziskave so primerljivi s podobnimi v tuji literaturi.

Literatura

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165-85.
2. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol.* 2006 Jan;16(1):63-70.
3. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1245-57.
4. Sarc I, Jeric T, Zihel K, Kosnik M, Suskovic S, Anker SD, Lainscak M. Cardiovascular Disease and Cardiovascular Drugs in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence and Survival Analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 179: A4027.
5. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2554-60.
6. Søyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2007;29(2):279-83.

LEDVIČNA FUNKCIJA PRI BOLNIKI S KOPB

Kristina Ziherl, doc Mitja Lainščak, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

UVOD

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je definirana s perzistentno obstrukcijo dihalnih poti, ki ni popolnoma reverzibilna s bronhodilatatorji (1). Značilen je tudi nenormalen vnetni odgovor pljučnega parenhima na inhalacijo mikrodelcev in toksičnih par, kar lahko zaznamo v krvi in zaradi česar pride do sistemskega imunskega odziva. Zaradi slednjega je KOPB sistemska bolezen, ki prizadene srčno-žilni sistem, mišičje in imunski sistem (2).

Okvara ledvične funkcije pri bolnikih s KOPB je malo raziskana (3), zato smo se odločili, da analiziramo preživetje pri bolnikih s KOPB v različnih stadijih bolezni v korelaciji s ledvično funkcijo.

METODE DELA

V študiji smo analizirali vse odpuste iz KOPA Golnik med novembrom 2002 in novembrom 2007. Vključeni so bili bolniki pri katerih je bila prva diagnoza KOPB glede na MKB-10 klasifikacijo. Diagnozo smo preverili s pregledom medicinske dokumentacije. (4) Ledvično funkcijo smo ocenjevali pri 866 bolnikih z oceno GFR po prirejeni MDRD formuli ($GFR (mL/min/1.73 m^2) = 186 \times (\text{serumski kreatinin})^{-1.154} \times (\text{starost})^{0.203} \times (0.742 \text{ če ženska})$) (5). Podatke o preživetju smo pridobili iz Centralnega registra prebivalstva.

REZULTATI

Tabela 1 prikazuje značilnosti bolnikov. Zmerna ledvična insuficienca (eGFR < 60ml/min) je bila prisotna pri 24% bolnikov. Bolniki z zmerno ledvično insuficienco so imeli večji BMI, nižji GOLD stadij, so bili starejši, imeli so nižje vrednosti hemoglobina in višjo sečnino. Prevalenca v GOLD stadiju I-III je bila 27% in 16% v GOLD IV (p=0.003). 378 (44%) bolnikov je umrlo v času poteka raziskave. Umrli bolniki so imeli hujšo obliko KOPB, so bili starejši, imeli so nižji hemoglobin in višjo vrednost sečnine. eGFR < 60ml/min ni bila v povezavi z večjo umrljivostjo (47% vs 43%, p=0.26) – slika 1. V univariantni Coxovi regresiji (HR 1.10, 95% CI 0.87-1.39), zmerna ledvična insuficienca ni bila povezana z večjo umrljivostjo.

GFR (MDRD)	<60 ml/min	>60 ml/min	P
Število bolnikov	204	662	
Moški	110 (54%)	512 (77%)	<0.001
Starost (leta)	76±7	69±9	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.2±5.1	24.9±5.2	<0.001
povprečni GOLD	2.9±0.8	3.2±0.9	0.002
Hb(g/L)	135±17	140±16	<0.001
Urea (mmol/L)	10.9±9.2	6.5±2.7	<0.001

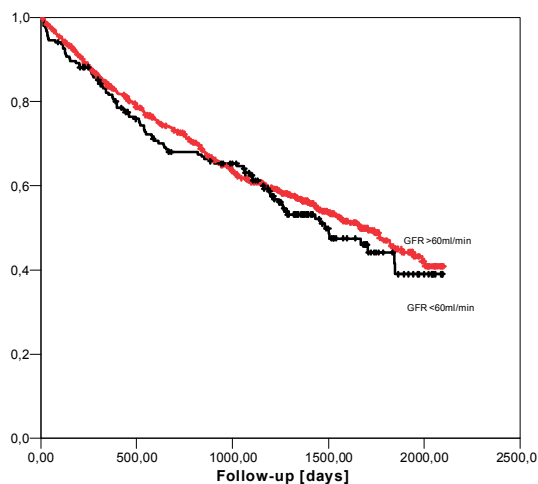


Tabela 1: Značilnosti bolnikov

Slika 1: Kaplan–Meierjeva krivulja preživetja

ZAKLJUČKI

Zmerna ali hujša ledvična insuficienca je bila prisotna pri 24% bolnikov s KOPB. Preživetje bolnikov s KOPB ni bilo povezano s stopnjo ledvične okvare.

LITERATURA

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – 2006 update. Am J Respir Crit Care Med. 2007
2. Agustí A, Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 478 - 81.
3. De Leeuw PW, Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 22: Suppl. 46, 33 – 40.
4. Lainščak M, von Haeling S, Sarc I, Ziherl K, Doehner W, Suskovic S, Kosnik M, Anker SD. Anemia predicts survival in patient with chronic obstructive pulmonary disease. ERS Annual congress 2008.
5. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003 Jul 15;139 (2):137-47.

RAZISKAVA UČINKOVITOSTI IN UPORABNOSTI KOMBINACIJE BEKLOMETAZONDIPROPIONAT IN FORMOTEROLIJEV FUMARAT DIHIDRAT (FOSTER®) PRI BOLNIKIHZ ASTMO¹

Katarina Osolnik, Mitja Košnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik 36, 4204 Golnik, Slovenija

UVOD

Astma je kronična bolezen, ki je ni mogoče pozdraviti. Zdravimo samo simptome. Praviloma jo zdravimo z inhalacijskimi glukokortikoidi (IGK) in inhalacijskimi bronhodilatatorji in sicer posamezno ali skupaj v fiksni kombinaciji. Za zdravljenje s fiksno kombinacijo IGK in dolgodelujočimi beta agonisti (LABA) so primerni bolniki, ki se zdravijo z IGK in/ali ALT in so kljub temu neurejeni. V odprti trimesečni raziskavi smo želeli preskusiti učinkovitost in varnost zdravila Foster® pri zdravljenju simptomov kronične astme.

MATERIALI IN METODE

Protokol raziskave je bil zasnovan v Bolnišnici Golnik, ki je tudi povabila raziskovalce k izvedbi raziskave in izvedla analizo rezultatov, izvedbo raziskave, vključno s plačilom raziskovalcem, pa je popolnoma plačala farmacevtsko podjetje Torrex Chiesi, ki proizvaja zdravilo Foster®. Raziskava je potekala od aprila do sredine novembra 2008. V raziskavo smo nameravali vključiti do 500 bolnikov, pri katerih je obstajala indikacija za uvedbo zdravila Foster® v vdihovalniku Modulite, to je fiksna kombinacija beklometazondipropionata in formoteroljev fumarat dihidrat. Indikacije za uvedbo zdravila so bile neurejena astma na monoterapiji z IGK, ali slabo prenašanje kombinacije v obliki vdihovalnika s praškom.

Pred, čez 1 mesec in po 3 mesecih zdravljenja smo z vprašalnikom ocenili intenzivnost simptomov astme v preteklem tednu in pljučno funkcijo na dan pregleda. Bolniki so ob pregledu ocenili tudi vlivj astme na kakovost življenja na lestvici od 0 do 10 (0- astma ne vpliva na kakovost življenja, 10-astma resno vpliva na kakovost življenja) in enostavnost ravnanje z inhalatorjem Foster®.

Lestvico za oceno simptomov smo povzeli po GINA klasifikaciji opazovanja simptomov astme v preteklem tednu, ki vsebuje prisotnost dnevnih simptomov, nočnih simptomov, uporabo olajševalca, pogostost uporabe olajševalca, omejitve aktivnosti, bolniški dopust in izmerjeni padec pljučne funkcije pod 80 %. Po GINA klasifikaciji je astma neurejena, če obstaja vsaj en od naslednjih kriterijev, ki se je pojavil v preteklem tednu: dnevni, nočni simptomi, uporaba olajševalca, omejitve aktivnosti in pljučna funkcija manj kot 80 % normalne.

Analizirali smo tudi podatek o drugih alergijskih boleznih in o zdravilih ter njihovih odmerkih, ki jih je bolnik prejemal pred uvedbo novega zdravila.

Vsi vključeni bolniki so podpisali pisno soglasje za sodelovanje.

REZULTATI

Bolniki: 37 zdravnikov je pregledalo skupno 315 bolnikov (56,8 % žensk). Povprečna starost bolnikov je bila 54,7 leta (\pm 16,4 leta). Najmlajši bolnik je bil star 17 let, najstarejši pa 92 let. Med bolniki je bilo 15,9 % kadilcev. Med 251 nekadilci je bilo 55 bivših kadilcev.

Samo astmo, brez prisotnosti drugih alergijskih bolezni, je imelo 186 (59 %) bolnikov. Pri 41 % bolnikih s sočasnimi drugimi alergijskimi boleznimi sta bila najpogostejša alergijski rinitis in rinokonjunktivitis. Bolniki so imeli postavljeno diagnozo astme pred 10,9 leti (\pm 10,2 leta).

Terapija pred vključitvijo v raziskavo: Ob prvem obisku je kratko delujoče bronhodilatatorje uporabljalo 87,3 % bolnikov. Najpogosteje predpisan je bil salbutamol (pri 52 % vseh bolnikov), sledili sta mu kombinacija ipratropija s fenoterolom in nato fenoterol.

IGK v monoterapiji, najpogosteje flutikazon, je prejelo 51,7 % bolnikov. Fiksno kombinacijo IGK in LABA (flutikazon in salmeterol oziroma budezonid in fenoterol) je pred začetkom raziskave prejelo 23,5 % bolnikov, teofilin pa 5,3 % bolnikov. Zdravila iz skupine antilevkotrienov je prejelo 27 % bolnikov. Štirinajst bolnikov (4,8 %) je imelo predpisan sistemski glukokortikoid metilprednizolon, en bolnik pa je prejemal biološko zdravilo za zdravljenje astme.

Indikacija za uvedbo zdravila Foster®: Pri 179 (57%) bolnikih je bilo novo zdravilo uvedeno glede na kriterije GINA smernic: 159 (50%) bolnikov je prejelo novo zdravilo, ker je imelo neurejeno astmo na monoterapiji z IGK, 20 bolnikov (7%) pa je imelo težave pri prejetanju dotedanjega kombiniranega zdravila.

63 bolnikov (20%) pred uvedbo fiksne kombinacije ni prejelo nobenega preprečevalca. 23 (7%) bolnikov je prejelo novo zdravilo kljub temu, da so imeli pred tem urejeno astmo. 17 (5%) bolnikov je imelo neurejeno astmo na monoterapiji z antilevkotrienom. Pri 48 (15%) bolnikih, ki so pred začetkom raziskave že prejeli fiksno kombinacijo IGK in LABA, razlog za zamenjavo zdravila ni bil opredeljen.

¹ Oglasno sporočilo

Urejenost astme pred vključitvijo v raziskavo: 41,9 % vseh bolnikov je bilo pred vključitvijo v raziskavo neurejenih po vseh šestih kriterijih, 21,0 % bolnikov je imelo neurejenih pet kriterijev, 13,0 % štiri, 14,9 % pet in 9,2 % bolnikov je imelo dva ali manj kriterija neurejenosti astme.

Povprečno število kriterijev neurejenosti je bilo ob prvem pregledu 4,6 (\pm 1,5), ob drugem pregledu se je zmanjšalo na 1,9 (\pm 1,9) ter ob tretjem na 1,2 (\pm 1,6).

Urejenost astme med raziskavo: Najpogosteje so imeli bolniki pri prvem pregledu dnevne simptome astme (87 % bolnikov), ki so se pri drugem pregledu pojavljali pri 37 % in pri tretjem pregledu le še pri 20 % bolnikov (tabela 1). Delež pacientov z omejitvami aktivnosti zaradi astme se je zmanjšal iz 83 % pri prvem pregledu na 43 % pri drugem in na 24 % pri tretjem pregledu. Zmanjšala se je tudi poraba olajševalca) in število poslabšanj astme v zadnjem tednu (76 %, 20 % in 12 % bolnikov). Nočni simptomi so se pojavili le pri 25 % bolnikov pri drugem in pri 11 % bolnikov pri tretjem pregledu, medtem, ko so se pri prvem pregledu pojavljali kar pri 73 %. Izboljšala se je pljučna funkcija < 80 % (68 %, 20 % in 12 %). Uporaba olajševalca se je zmanjšala iz povprečne uporabe 5,5 krat v zadnjem tednu pred prvim pregledom na 3,6 krat pri drugem pregledu in na 2,7 krat pri tretjem pregledu ($p < 0,001$).

Oceno urejenosti astme glede na smernice GINA je podal zdravnik ob pregledu. Na prvem pregledu ni imelo urejene astme 93 % bolnikov, po uvedbi nove terapije na drugem pregledu 35 %, na tretjem pregledu pa le še 20 % bolnikov (tabela 2).

Tabela 1. Delež bolnikov s posameznimi kriteriji neurejene astme ob prvem, drugem in tretjem pregledu.

Simptomi / Pregledi	Prvi pregled	Drugi pregled	Tretji pregled	p*
Dnevni simptomi	87%	37%	20%	,000
Nočni simptomi	73%	25%	11%	,000
Uporaba olajševalca	79%	41%	28%	,000
Omejene aktivnosti	83%	43%	24%	,000
Pljučna funkcija <80%	68%	37%	29%	,000
Poslabšanje	76%	20%	12%	,000

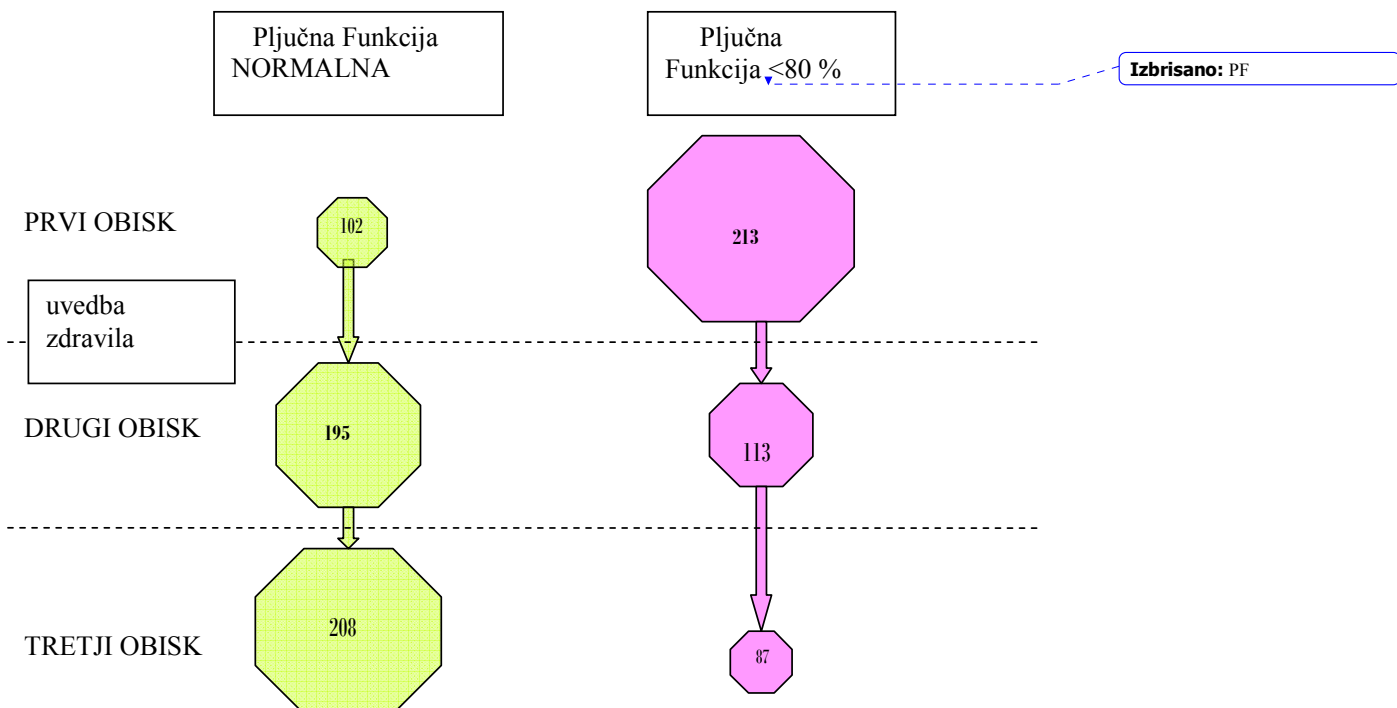
p* statistična značilna razlika med prvim pregledom vs. drugi ter tretji pregled.

Tabela 2. Delež bolnikov z neurejeno astmo glede na stanje ob pregledu po oceni zdravnika.

	Število bolnikov	Delež bolnikov
1. pregled	315	93 %
2. pregled	286	35 %
3. pregled	283	20 %

Razlike v deležih neurejenosti astme med posameznimi pregledi so statistično značilne (Kruskal-Wallis test = 357,177; df = 2; p = 0,000) in predstavljajo pomembno ne-slučajno zmanjšanje števila bolnikov z neurejeno astmo.

Pljučna funkcija med raziskavo: Bolniki so bili razdeljeni v dve skupini glede na obseg pljučne funkcije (PF je normalna oz. PF < 80 %). Slika 1 prikazuje, kako so se skupine bolnikov številčno spreminjale zaradi spremenjene pljučne funkcije med posameznimi pregledi.



Slika 1. Delež bolnikov z normalno pljučno funkcijo pri posameznih obiskih.

Vpliv astme na kakovost življenja: Pred vključitvijo v raziskavo je bil vpliv astme na kakovost življenja ocenjen z 6 ± 2 , na prvi kontroli $4 \pm 2,6$ in po treh mesecih zdravljenja le še $3 \pm 2,9$.

Enostavnost ravnanja z vdihovalnikom: Kar 92,7 % bolnikov je ravnanje z inhalatorjem Foster® ocenilo kot lahko in le dvema bolnikoma (0,6 %) je povzročalo težave (tabela 3).

Tabela 3. Bolnikova ocena ravnanja z inhalatorjem Foster® ob tretjem pregledu.

	Število bolnikov	delež bolnikov
uporaba je lahka	292	92,7
uporaba je težka	2	0,6
bolniku je vseeno	10	3,2
skupaj	304	96,5

ZAKLJUČEK

Ugotovili smo, da je med vključenimi v raziskavo le 68% bolnikov izpolnjevalo GINA kriterije za uvedbo fiksne kombinacije IGK in LABA. Sicer je Foster® pomembno zmanjšal simptome, jih pri pomembnem deležu preiskovancev odpravil in izboljšal kakovost življenja. Večina (92,7 %) bolnikov je ocenilo ravnanje z inhalatorjem Foster® in njegovo uporabo kot lahko in enostavno, kar gotovo pripomore k dobremu sodelovanju pacientov pri rednem jemanju predpisanega zdravila. Seveda je rezultate treba vrednotiti z upoštevanjem, da je bila raziskava odprtega tipa.