ZBORNIK PRISPEVKOV

GOLNIŠKI SIMPOZIJ 2024

UNIVERZITETNA KLINIKA
ZA PLJUČNE BOLEZNI IN
ALERGIJO GOLNIK
3.—5. OKTOBER 2024
BLED

Univerzitetna
Klinika Golnik

Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Urednik zbornika

Kristina Ziherl

Organizacijski odbor - predsednica

Urška Janžič

Programski odbor - predsednica

Mihaela Zidarn

Recenzenti

Peter Korošec

Mateja Marc Malovrh

Irena Šarc

Bled, 3. – 5. oktober 2024

Prispevki so recenzirani, vendar ne lektorirani.

Za strokovne navedbe in jezikovne napake odgovarjajo avtorji.

Naklada: 1. elektronska izdaja

https://www.klinika-golnik.si/arhiv-gradiv-zbornikov

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 209760515

ISBN 978-961-6633-64-2 (PDF)

Organizacijski odbor:

Predsednik Urška Janžič

Mihaela Zidarn

Matjaž Fležar

Gregor Ziherl

Majda Pušavec

Irena Šarc

Kristina Ziherl

Lea Ulčnik

Anela Muratović

Mirjana M. Pintar

Viktorija Tomič

Programski odbor:

Predsednik Mihaela Zidarn

Matjaž Fležar

Irena Šarc

Mateja Marc Malovrh

Katja Adamič

Aleš Rozman

Katja Mohorčič

Barbara Biteżnik

Matija Rijavec

Vladimir Dimitrić

Boštjan Rituper

Anja Ilovar Bezjak

Peter Kopač

Katarina Osolnik

KAZALO

VABLJENA PREDAVANJA

Intersticijske bolezni pljuč – intubacija da ali ne? *Tina Jerič*	9
Poslabšanje astme – NIV da ali ne? *Biljana Kneževič*	12
Fleksibilna bronhoskopija v enoti intenzivne terapije *Vladimir Dimitrić*	16
Pljučnica pri imunsko oslabelem bolniku – diagnostika in protimikrobno zdravljenje *Milica Lukić*	20
Fibrozirajoči hipersenzitivni pnevmonitis - prikaz primera *Maja Gašperšič, Katarina Osolnik*	27
Fibrozirajoči hipersenzitivni pnevmonitis - radiološki kriteriji *Igor Požek*	29
Fibrozirajoči hipersenzitivni pnevmonitis - zdravljenje *Katarina Osolnik*	35
Pljučna hipertenzija - patofiziološki principi in farmakoterapija *Boštjan Rituper*	39
Kdo in kdaj v ambulanto za pljučno hipertenzijo? *Polona Mlakar*	50
Vloga CT/MR pri diagnostiki pljučne hipertenzije *Duša Mrak*	54
Vloga ultrazvoka v diagnostiki pljučne hipertenzije, posebne projekcije in meritve *Robert Marčun*	59
Desnostranska srčna kateterizacija - kdo in zakaj? *David Urban Lestan*	67
Objektivna ocena zmogljivosti pred operacijo pljuč *Katja Adamič*	73
Vloga molekularnega konzilija pri personaliziranemu zdravljenju bolnikov z rakom pljuč *Katja Mohorčič*	79
Neželeni učinki imunoterapije z ZINT: kaj so, kako nastanejo in kako jih zdravimo *Loredana Mrak*	84
Nenavadni pulmološki zapleti zdravljenja z imunoterapijo *Mateja Marc Malovrh*	88
Revmatološki zapleti pri imunoterapiji z zaviralci kontrolnih točk *Jaka Ostrovršnik*	92
Hematološki zapleti zdravljenja z imunoterapijo *Saša Anžej Doma*	99
Sodobna alergološka diagnostika - humoralni odziv in molekularna alergologija *Urška Bidovec Stojković, Peter Korošec*	105
Celični testi v imunologiji *Ana Koren*	115
Sodobna alergološka diagnostika - genetski testi *Matija Rijavec*	121
Vloga kliničnega genetika pri diagnostiki alergijskih bolezni *Julij Šelb*	126

KAZALO

Uporabnost FeNO *Anja Ilovar, Peter Kopač*	130
Imunoterapija astme - naše izkušnje *Nina Frelih*	135
Pulmološke indikacije za azitromicin *Irena Šarc*	139
Vsi, ki kašljajo, naj dobijo azitromicin? *Mihaela Zidarn*	146
Azitromicin je treba predpisovati samo v skladu z indikacijami *Bojana Beović*	151
Hospitalni program rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov *Tomaž Hafner*	158
Ambulantna rehabilitacija bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo *Nadja Triller, Urška Smodiš*	163
Febrilna nevtropenija po terapiji z ipilimumab/nivolumab ob zdravljenju malignega plevralnega mezotelioma - klinični primer *Tina Vrenko, Barbara Biteznik, Katja Mohorčič*	165
Bakterijske in glivične pljučnice *Barbara Biteznik*	171
Pljučnica z neustreznim odgovorom na antibiotično zdravljenje *Mateja Marc Malovrh*	178

KAZALO

PROSTE TEME

Autoimmune Mast Cell Activation Test as a Diagnostic Tool in Chronic Spontaneous Urticaria *Dejanović Luka, Koren Ana, Rijavec Matija, Kopač Peter, Bizjak Mojca, Zidarn Mihaela, Košnik Mitja, Korošec Peter*	182
Hereditarna α-triptazemija bistveno povečuje tveganje za anafilaksijo po zdravilih *Peter Kopač, Manca Svetina, Mark Kačar, Mihaela Zidarn, Matija Rijavec, Julij Šelb, Peter Korošec*	183
Testiranje IgG na prehranske antigene pri zdravih preiskovancih *Maruša Jerše, Irena Deželak, Urška Bidovec Stojković, Mitja Košnik*	184
Evalvacija znanja uporabe samoinjektorjev adrenalina pri pacietnih s preobčutljivostjo za strup kožekrilca in c-KIT pozitivno mutacijo *Tea Močnik, Mitja Košnik*	186
Napovedni dejavniki za izid provokacijskega tesiranja na hrano pri otrocih *Elena Pelivanova, Vojko Berce*	187
Validacija testa aktivacije bazofilcev v diagnostiki preobčutljivosti za betalaktamske antibiotike *Danilo Češljarac, Matija Rijavec, Mitja Košnik*	190
Bazalna koncentracija triptaze je dober napovedni dejavnik za dedno α-triptazemijo, vendar nezanesljiv za klonalne bolezni mastocitov *Manca Svetina, Gunter J. Sturm, Jonathan J. Lyons, Tinkara Pirc Marolt, Ajda Demšar Luzar, Mitja Košnik, Lisa Arzt-Gradwohl, Urban Čerpes, Grzegorz Porebski, Branko Pevec, Peter Kopač, Julij Šelb, Peter Korošec, Matija Rijavec*	191
Characteristics and availability of medicine early access programmes and donations in Slovenia *Lea Knez, Janja Jazbar, Mitja Kos*	193
Attitudes of lung cancer patients towards deprescribing regular medicines and proton pump inhibitors *Nuša Japelj, Nejc Horvat, Sara Oberstar, Lea Knez*	194
Primerjava podatkov o interakcijah peroralnih onkoloških zdravil z drugimi zdravili v povzetkih glavnih značilnosti zdravil *Lucija Hergouth, Tanja Koletnik, Lea Knez*	195
Odnos zdravnikov družinske medicine do odpredpisovanja zaviralcev protonske črpalke: kvalitativna raziskava *Nuša Japelj, Lea Knez, Davorina Petek, Nejc Horvat*	196
Ovrednotenje potencialnih interakcij zaviralcev protonske črpalke s pomočjo podatkovnih zbirk in strokovnega panela *Nina Ravbar, Mojca Kerec Kos, Maja Jošt, Lea Knez*	198
Opis neželenih učinkov zaviralcev imunskih kontrolnih točk pri bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom *Veronika Pelicon, Sara Završnik Puhar, Lea Knez*	199
Ravnanja in pogledi bolnikov s pljučnim rakom, zdravljenih na Kliniki Golnik, na uporabo konoplje za samozdravljenje *Nina Grum, Katarina Hladnik, Lea Knez, Nejc Horvat, Eva Tavčar*	200
Evaluation of targeted sequencing for mycobacterial identification and drug resistance detection *Eva Sodja, Sara Truden, Špela Klemen*	201

KAZALO

Post-marketing safety of ALK inhibitors: an analysis of EudraVigilance reports between 2012 and 2022 *Nanča Čebron Lipovec, Lea Knez*	202
Izhodi bolnikov z metastatskim drobnoceličnim rakom pljuč, zdravljenih na Kliniki Golnik, v letih 2020 – 2024 *Sanja Letonja, Urška Janžič*	203
Vpliv multidisciplinarnega molekularnega konzilija na zdravljenje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč - izkušnje Klinike Golnik *Katja Mohorčič, Urška Janžič, Lea Knez, Mateja Marc Malovrh, Izidor Kern*	204
Vključitev mobilne paliativne enote v oskrbo bolnikov z raki torakalnih organov – retrospektivna analiza *Anela Muratović, Katja Mohorčič, Mateja Lopuh, Urška Janžič*	205
Izboljšanje preživetja pri bolnikih z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, zdravljenih z zaviralci imunskih nadzornih točk - podatki iz bolnišničnega registra *Ana Geltar, Bor Vratanar, Katja Mohorčič, Loredana Mrak, Urška Janžič*	206
Ali je koristno predpisovanje antibiotikov bolnikom s kašljem v ambulanti splošne medicine preden jih napotimo k pulmologu? *Martin Janakjiev, Nina Novak, Mihaela Zidarn*	207
5-letno preživetje bolnikov s centralno spalno apnejo na ASV terapiji *Julija Kalcher, Katarina Kunčič, Kristina Ziherl*	208
Follow-up of non-determined exudative pleural effusions *Anže Pelko, Mateja Marc Malovrh, Aleš Rozman, Katja Adamič*	209
Eozinofilni fenotip bronhiektazij: klinične in mikrobiološke značilnosti *Anja Ilovar Bezjak, Jan Biteźnik, Irena Šarc*	210
Nerazpenjanje pljuč pri bolnikih s plevralnim izlivom in njihova prognoza *Tara Velepec, Blaž Cestnik, Aleš Rozman*	212
Učinkovitost po meri izdelane spalne opornice pri bolnikih s obstruktivno spalno apnejo *Anja Žargaj, Vojko Didanović, Tadej Dovšak, Luka Prodnik, Kristina Ziherl*	213
Vpliv dolgotrajne uporabe azitromicina na zmanjšanje števila poslabšanj pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi pljuč *Tina Vrenko, Irena Šarc*	214
Vpliv aktivnega kajenja na pusto telesno maso pri bolnikih s KOPB *Andraž Jug, Tatjana Kosten, Tomaž Hafner, Irena Šarc*	215
Diagnostika in desenzibilizacija kasne preobčutljivosti za trimetoprim-sulfametoksazol - predstavitev dveh primerov *Irena Deželak, Igor Potparić, Peter Kopač*	216
Prepoznavanje in obvladovanje serumski bolezni podobne reakcije na amoksicilin: predstavitev kliničnega primera *Irena Deželak, Igor Potparić, Mihaela Zidarn*	217
Netuberkulozna mikobakterioza kože: predstavitev kliničnega primera *Klara Rajšek, Petra Svetina*	218

Zdravljenje z nadomestno terapijo pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina *Katarina Osolnik, Tina Morgan, Katja Zupanc, Lucija Belehar*	219
Uporaba neinvazivne mehanske ventilacije pri hiperkapnični respiratorni odpovedi v sklopu paraneoplastičnega Lambert-Eaton miasteničnega sindroma: predstavitev kliničnega primera *Jan Bitežnik, Irena Šarc*	221
Pomen fenotipizacije bolezni za obravnavo težkega poslabšanja KOPB: Predstavitev kliničnega primera *Andraž Jug, Tomaž Hafner, Peter Kopač, Irena Šarc*	223
Vpliv motenj prehranjevanja na zdravljenje okužbe z netuberkuloznimi mikobakterijami *Danijela Knežević, Sanja Grm Zupan, Petra Svetina*	226
Does the restart of specific immunotherapy can be successful after long time pause? *Besim Prnjavorac, Rifat Sejdinović, Ajdin Ibrahimović, Anel mahmutović, Emin Širbegović, Omer Bedak, Jusuf Mehić, Jasmin Fejzić, Amila Mehmedović, Lejla Šaranović, Meliha Mutapčić; Aida Mujaković, Lejla Prnjavorac*	227
SPONZORJI	229

INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI – INTUBACIJA DA ALI NE?

Tina Jerič
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Intersticijske pljučne bolezni so heterogena skupina bolezni. Pogost pojav je dihalna odpoved, ki se z večjo verjetnostjo pojavi pri idiopatski pljučni fibrozi kot pri drugih oblikah fibrozirajočih intersticijskih procesih. Ima slabo prognozo. Osnova zdravljenja akutne dihalne odpovedi je zdravljenje s kisikom. Ventilatorna podpora ne spremeni prognoze, če ni učinkovitih terapevtskih možnosti. Če je hipoksemija blaga, se lahko uporabi manj invazivne metode (visoko pretočna nosna kanila, neinvazivna ventilacija); invazivne metode (invazivna mehanska ventilacija, zunajtelesna membranska oksigenacija) pa so omejene na bolnike z reverzibilnimi vzroki poslabšanja in kandidate za transplantacijo pljuč.

Ključne besede: intersticijske pljučne bolezni, dihalna odpoved, ventilatorna podpora

UVOD

Intersticijske pljučne bolezni (IPB) so heterogena skupina bolezni, ki vključuje več kot 200 entitet. Zanje so značilne fibrotične in/ali vnetne spremembe pljučnega parenhima. Pogost pojav pri akutnem poslabšanju ali napredovali obliki IPB je dihalna odpoved. (1) Z večjo verjetnostjo se pojavi pri idiopatski pljučni fibrozi (IPF), manj pogosto pri ostalih oblikah fibrozirajočih IPB, izhod bolezni pa je enak. (2, 3) Dihalno odpoved lahko delimo glede na trajanje (akutna ali kronična), vzroke (reverzibilni ali nereverzibilni), lahko je blaga, zmerna ali huda. (1)

Prognoza različnih oblik intersticijskih pljučnih bolezni je zelo različna. Najslabšo prognozo ima IPF, mediano preživetje je dve do tri leta od postavitve diagnoze. Najpogostejši vzrok smrti je akutno poslabšanje (pri 40 % vseh bolnikov), smrtnost pri hospitaliziranih v enoti intenzivne terapije pa je več kot 90 %. IPB pri sistemskih vezivno-tkivnih bolezni ima boljšo prognozo, saj je mediano preživetje okoli 6,5 let. Najboljše preživetje v skupini IPB ima sarkoidoza, 5-letno preživetje je več kot 90 %. (2, 3, 4, 5, 6)

DIHALNA ODPOVED

Dihalna odpoved se lahko pojavi zaradi akutnega napredovanja intersticijskega procesa (akutno poslabšanje) ali zaradi zapletov kot so pljučna embolija, srčno popuščanje ali okužba. Akutno poslabšanje je lahko posledica intrinzične pospešitve fibroproliferativnega procesa ali odziv na zunanje dražljaje kot so okužba, mikroaspiracije, mehansko raztegovanje pljuč. (4, 5)

Histopatološka značilnost akutnega poslabšanja IPB je difuzna alveolarna okvara, ki poteka v dveh fazah. Za akutno eksudativno fazo so značilne vnetnice in hialine membrane ob alveolarnih septah. V organizirajoči/proliferativni fazi miofibroblasti tvorijo granulacijsko tkivo, makrofagi pa s fagocitozo vgradijo hialine membrane v alveolarne septe. Fibroblastno tkivo tako zadebeli intersticij in povzroči spremembo v izmenjavi plinov in s tem neujemanje ventilacije in perfuzije. (1, 2)

ZDRAVLJENJE

Osnova zdravljenja akutne dihalne odpovedi je zdravljenje s kisikom, ki se ga aplicira prek katetrov ali mask. Pri poslabšanju IPB so večkrat potrebne visoke inspiratorne koncentracije kisika, tveganje za hiperkapnijo je minimalno, po navadi šele v pozni oziroma napredovali fazi bolezni. Če je potreben visok pretok kisika, lahko uporabimo visoko pretočno nosno kanilo, ki z bolj učinkovitim odvajanjem ogljikovega dioksida in zmanjšanjem mrtvega prostora zmanjša dihalno delo. Ima tudi učinek kontinuiranega pozitivnega tlaka v dihalih. (1, 4, 5, 6)

Neinvazivna ventilacija pri IPB ima v enoti intenzivne terapije slab izhod, še slabšega pa ima invazivna mehanska ventilacija. Vzrok je v strukturnih spremembah pljuč in sprožilnih dejavnikih, ki so progresivni in

ireverzibilni. Pri izbranih bolnikih z blažjo dihalno odpovedjo neinvazivna ventilacija lahko izboljša kratkoročni izhod, ne vpliva pa na dolgoročno prognozo bolezni. V izbranih primerih lahko protektivna invazivna mehanska ventilacija pomaga premostiti čas do transplantacije pljuč. Slaba prognoza mehansko ventiliranih bolnikov je posledica z ventilatorjem povzročene poškodbe pljuč (barotravma, volutravma). (4, 5, 6)

Če kljub ventilaciji s pozitivnim tlakom, pronaciji in živčno-mišični blokadi vztrajajo hipoksemija, hiperkapnija in acidoza, prihaja v poštev zunajtelesna membranska oksigenacija (ECMO), ki neposredno oksigenira kri in odstrani ogljikov dioksid. Pri bolnikih z IPB je ta vrsta zdravljenja indicirana v primeru potencialno reverzibilnega razloga za hudo dihalno odpoved (pljučna embolija, okužba) ali če je bolnik kandidat za transplantacijo pljuč. (4, 5)

Pri zdravljenju se uporabljajo tudi kortikosteroidi (nobena shema glede odmerkov in trajanja ni superiorna), antibiotiki (s širokim spektrom, kritje atipičnih povzročiteljev), protifibrotiki (nintedanib zmanjša možnost akutnega poslabšanja, uvajanje v fazi poslabšanja pa zmanjša tveganje za smrt in skrajša čas hospitalizacije). (3, 6)

ZAKLJUČEK

Dihalna odpoved je možen zaplet IPB, ki ima slabo prognozo. Zdravljenje s kisikom in ventilatorna podpora ne spremenita prognoze, če ni učinkovitih terapevtskih možnosti. V primeru ne preveč hude hipoksemije prihajajo v poštev manj invazivne metode (visoko pretočna nosna kanila, neinvazivna ventilacija); invazivne metode (invazivna mehanska ventilacija, ECMO) pa so omejene na bolnike z reverzibilnimi vzroki poslabšanja in kandidate za transplantacijo pljuč.

LITERATURA

1. Faverio, P., De Giacomi, F., Sardella, L. *et al.* Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med* **18**, 70 (2018). https://doi.org/10.1186/s12890-018-0643-3
2. Faverio, P.; Stainer, A.; Conti, S.; Madotto, F.; De Giacomi, F.; Della Zoppa, M.; Vancheri, A.; Pellegrino, M.R.; Tonelli, R.; Cerri, S.; et al. Differences between Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Other Interstitial Lung Diseases. Diagnostics 2021, 11, 1623. https://doi.org/ 10.3390/diagnostics11091623
3. Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*. 2020; 25: 525–534. https://doi.org/10.1111/resp.13682
4. Krishnan, Amita et al. ICU Management of the Patient With Fibrotic Interstitial Lung Disease CHEST Critical Care, Volume 1, Issue 3, 100020
5. Charokopos A, Moua T, Ryu JH, Smischney NJ. Acute exacerbation of interstitial lung disease in the intensive care unit. World J Crit Care Med 2022; 11(1): 22-32 [PMID: 35433309 DOI: 10.5492/wjccm.v11.i1.22]
6. Alhamad EH, Cal JG, Alrajhi NN, AlBoukai AA. Acute exacerbation in interstitial lung disease. Ann Thorac Med 2021;16:178-87.

POSLABŠANJE ASTME – NIV DA ALI NE?

Biljana Knežević
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Astma je pogosta kronična vnetna bolezen dihal, ki vodi do ponavljajočih se epizod reverzibilne obstrukcije. Do hiperinflacije pljuč pride zaradi obstrukcije in dinamičnega kolapsa dihalnih poti med izdihom. Tako obstrukcija kot dinamična hiperinflacija imata škodljiv vpliv na astmo. Ti bolniki z astmo imajo povečano delo dihanja med vdihom zaradi hiperinflacije pljuč in intrinzični PEEP, ki je v sorazmerju s stopnjo obstrukcije. Cilj akutnega zdravljenja je zdraviti bronhokonstrikcijo in vnetje, s čimer se zmanjša dinamična hiperinflacija, in se dihanje normalizira. Večino poslabšanj uspemo zdraviti ambulantno , so primeri, pri katerih prihaja do poslabšanj, ki zahtevajo zdravljenje v enoti intenzivne terapije z intubacijo in mehansko ventilacijo. Ker je MV povezana z zapleti vprašanje je, kdaj je in pri komu na mestu uporaba neinvazivne mehanske ventilacije.

Ključne besede: astma, neinvazivna mehanska ventilacija, intenzivna terapija.

POSLABŠANJE ASTME – NIV DA ALI NE?

UVOD

Astma je pogosta kronična vnetna bolezen dihal, za katero je značilna reverzibilna obstrukcija dihalne poti zaradi kontrakcije gladkih bronhialnih mišic, vnetja in povečane sekrecije na nivoju dihalne poti. Večina pacientov z astmo ima dobro urejeno bolezen, na drugi strani je majhno število pacientov, pri katerih se akutno poslabšanje astme konča s smrtjo. Vmes so bolniki s slabo urejeno astmo kljub terapiji, ki so odvisni od kortikosteroidov, pogosto obiskujejo urgentne ambulante in so torej veliko breme za zdravstveni sistem. Določeno število teh bolnikov rabi zdravljenje v bolnišnici, nekaj teh bolnikov rabi zdravljenje v enoti intenzivne terapije (EIT) zaradi potrebe po mehanski ventilaciji (MV). Mehansko ventilirani bolniki z astmo so bolj ogroženi za razvoj barotravme, nozokomijalnih okužb, mišične oslabelosti, podaljšano hospitalizacijo in povečano smrtnost. Mehanska ventilacija pri teh bolnikih je lahko zelo zahtevna. Zaradi tega bi bila smiselna zgodnja identifikacija bolnikov, ki imajo težko potekajočo bolezen in visoko tveganje za sprejem v EIT in posledično MV. Ti bolniki bi lahko imeli korist od zgodnje uporabe neinvazivne mehanske ventilacije (NIV), ki se je izkazala kot uspešna pri drugih stanjih v akutnem poslabšanju, kot so akutno poslabšanje kronične obstruktivne bolezni, kardiogeni pljučni edem, pri odvajanju od ventilatorja (1, 2, 3, 4, 5).

ZAKAJ BI UPORABILI NIV PRI BOLNIKU Z AKUTNIM POSLABŠANJEM ASTME?

NIV z mehanskimi učinki doseže bronhodilatacijo.(6), z uporabo pozitivnega pritiska se poveča premer bronhijev in verjetno že z manjšimi pritiski, kot jih priporočajo smernice pri drugih stanjih, dosežemo zadosten učinek in klinično izboljšanje.

Dokazano je, da imajo tudi bolniki, ki jih lahko obravnavamo le ambulantno, intrinzični PEEP, ki je v sorazmerju s stopnjo obstrukcije. Uporaba PEEP pri mehansko ventiliranih bolnikih z obstruktivno pljučno boleznijo zmanjšuje hiperinflacijo (7).

Pozitivni učinki NIMV pri akutnem poslabšanju astme so tudi zmanjšanje zadihanosti in dela dihalnih mišic (8).

ZAKAJ NE BI UPORABILI NIV PRI BOLNIKU Z AKUTNIM POSLABŠANJEM ASTME?

Uporaba pozitivnega tlaka pri bolnikih z astmo je bila povezana s povečanim tveganjem za nastanek barotravme (9), akutno poslabšanje astme ima samo po sebi povečano tveganje za pnevmotoraks (10).

Pri uporabi NIV obstaja tveganje za zamudo z intubacijo in MV, zato je treba NIV uporabljati na oddelku intenzivne terapije, po možnosti z izkušenim osebjem.

Nenazadnje uporaba zunanjega PEEP, ki je višji od kot je intrinzični PEEP, lahko dodatno prispeva k dinamični hiperinflaciji. Kombinacija relativne hipovolemije in pretiranega zunanjega PEEP lahko zmanjša venski povratek in bolnika izpostavi tveganju hemodinamskega poslabšanja.

KAKO IZBRATI PRAVEGA BOLNIKA?

Dejavniki tveganja in diagnostična merila za hudo poslabšanje astme-bolniki s tveganjem za dihalno odpoved, ki bi jim preskus NIV lahko koristil
Diagnostična merila za hudo astmo (vsaj eno od naslednjih)
Uporaba pomožnih mišic Paradoksalni pulz Frekvenca pulza 110/min Frekvenca dihanja .25-30 vdihov/min Omejena sposobnost govorjenja PEF ali FEV1 <50 % pred. Saturacija 91-92 %
Dejavniki tveganja za hudo poslabšanje astme
Nedavna hospitalizacija Predhodni sprejem v enoto intenzivne terapije z mehansko ventilacijo Slaba adherenca pri zdravljenju Velika izpostavljenost alergenom

KAJ PRAVIJO SMERNICE?

Pri obravnavi bolnikov z astmo upoštevamo GINA smernice, v katerih so dokazi za uporabo NIV pri akutnem poslabšanju astme slabi in nezadostni. Če začnemo zdravljenje z NIV, moramo bolnika skrbno opazovati in spremljati. NIV se težko uporablja pri agitiranih bolnikih. Bolnikov ne smemo sedirati, da bil lahko prejeli NIV.(11)

V BTS smernicah za obravnavo astme je navedeno, da se NIV lahko uporabi le v enoti intenzivne terapije ali enakovrednem kliničnem okolju ter da je malo verjetno, da bo pri kritično bolnih nadomestil intubacijo in MV.(12) BTS smernice za NIV ne priporočajo uporabe akutne NIV pri bolnikih s poslabšanjem astme.

ERS/ATS smernice za NIV zaradi negotovosti dokazov ne morejo podati priporočila o uporabi NIV pri poslabšanju astme.

ZAKLJUČEK

Koristi NIV so podprte z dokazi, da ima lahko NIV neposreden bronhodilatacijski učinek, izravnava intrinzični PEEP, rekrutira kolabirane alveole, pozitivno vpliva na neujemanje med ventilacijo in perfuzijo, zmanjšuje delo dihalnih mišic. Raziskav na tem področju je relativno malo, ker je astma dandanes bolezen, ki se jo lahko dobro zdravi, in je bolnikov s potrebo po NIV in MV malo. Nedvomno rabimo več raziskav na tem področju, preden bo NIV prišel v rutinsko uporabo pri akutnem poslabšanju astme. Vseeno se v ustreznem okolju, kot je enota intenzivne terapije, z ekipo, ki ima izkušnje z obravnavo bolnikov na NIV, lahko previdno poskuša z NIV pri izbranih bolnikih z astmo.

LITERATURA

1. Carrera M, Marı´n JM, Anto´n A, et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. J Crit Care 2009; 24: 473.e7–e14
2. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995; 333: 817–822.
3. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1438–1444.
4. Trevisan CE, Vieira SR, Research Group in Mechanical Ventilation Weaning, Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial. Crit Care 2008; 12: R51.
5. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 70–76.
6. Barach AL, Swenson P. Effect of gases under positive pressure on lumens of small and medium sized bronchi. Arch Intern Med 63: 946-948, 1939
7. Caramez MP, Borges JB, Tucci MR, et al. Paradoxical responses to positive end-expiratory pressure in patients with airway obstruction during controlled ventilation. Crit Care Med 2005; 33: 1519–1528
8. Shivaram U, Donath J, Khan J, Juliano J. Effects of continuous positive airway pressure in acute asthma. Respiration 52: 157-162, 1987.
9. Carroll CL, Zucker AR. Barotrauma not related to type of positive pressure ventilation during severe asthma exacerbations in children. J Asthma 2008; 45: 421–424.
10. Iyer VN, Joshi AY, Ryu JH. Spontaneous pneumomediastinum: analysis of 62 consecutive adult patients. Mayo Clin Proc 2009; 84: 417–421
11. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. https://ginasthma.org/gina-reports/
12. British guideline on the management of asthma. https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/guidelines/asthma/bts-sign-guideline-for-the-management-of-asthma-2019/
13. BTS/ICS Guideline for the Ventilatory Management of Acute Hypercapnic Respiratory Failure in Adults. https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/guidelines/niv/btsics-guideline-for-the-ventilatory-management-of-acute-hypercapnic-respiratory-failure-in-adults/
14. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure (ersjournals.com)

FLEKSIBILNA BRONHOSKOPIJA V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE

Vladimir Dimitrić
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Bronhoskopija je zelo pomemben diagnostično-terapevtski poseg v enoti intenzivne nege in terapije (EIT), ki je ključen za zdravljenje različnih pulmoloških bolezni. Zaradi relativne enostavnosti izvedbe in terapevtskih posledic za bolnika se vse bolj pogosto izvaja v EIT. Sedacija je pomemben del predpriprave bolnika za poseg, ki omogoča lažje prenašanje postopka in njegovo lažjo izvedbo. Pred začetkom izvajanja posega je vedno treba pretehtati koristi in tveganje pri kritično bolnih, oziroma kakšne terapevtske posledice bo imel opravljen poseg. Bronhoskopija je relativno kontraindicirana pri bolnikih s hudo hipoksemijo, vendar ima bronhoskopija pri hipoksemičnih bolnikih lahko diagnostične in terapevtske posledice. Uporaba neinvazivne ventilacije in dovajanje kisika po visokopretočni kanili olajša poseg in zmanjša možnost za zaplete. Pri intubiranih in mehansko ventiliranih bolnikih je postopek lažje izvedljiv. Usposobljen tim, ki izvaja postopek, mora poznati indikacije, kontraindikacije, tehniko izvedbe ter reševanje zapletov povezanih s postopkom.

Ključne besede: bronhoskopija, respiratorna insuficienca, hipoksemija, intenzivna terapija.

FLEKSIBILNA BRONHOSKOPIJA V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE

UVOD

Uporaba fleksibilne bronhoskopije v enoti intenzivne terapije in nege ima zaradi svoje varnosti in enostavnosti izvedbe pomembno diagnostično in terapevtsko vlogo. Bronhoskopija je postopek z nizkim tveganjem za zaplete pri zdravih in bolnikih, ki nimajo pomembne klinične slike, sočasno predstavlja izziv pri hudo bolnih in predvsem hipoksemičnih bolnikih, ker lahko v primeru prevelikega tveganja pripelje do poslabšanja hipoksemije in stanja bolnika(1).

INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE

Bronhoskopija je lahko diagnostični in terapevtski poseg. Indikacije za diagnostično preiskavo so vizualizacija dihalne poti, izvajanje preiskav za odkrivanje okužb dihal in prepoznavanje potencialnih virov hemoptiz. Osnovne indikacije za terapevtski poseg so toaleta dihal in aspiracija sluzi, ki nastaja in povzroča dodatno obstrukcijo v dihalih ter razreševanje atelektaz. Ameriško združenje za torakalno kirurgijo priporoča izogibanje bronhoskopiji in izpiranju bronhov (BAL) pri bolnikih s hudo hipoksemijo. Transbronhialnim biopsijam se moramo izogibati, če ima bolnik trombocitopenijo pod 50 ali motnje koagulacije. Nekateri dejavniki, kot je PaO_2 manj kot 9,3kPa ob FiO_2 več od 0.7, pozitiven končni ekspiratorni tlak (PEEP) >10 cmH_2O, aktivni bronhospazem, nedavni miokardni infarkt, nestabilna aritmija, zvišan intrakranialni tlak povečujejo tveganje za zaplete (2). Pri kritično bolnih hipoksemičnih bolnikih je treba skrbno oceniti tveganja in koristi bronhoskopije.

TEHNIKA IZVEDBE

Bronhoskopija z bronhoalveolarno lavažo je povezana s poslabšanjem oksigenacije (3). Da bi se temu izognili, rutinsko povišamo FiO_2 do 1.0 pred začetkom bronhoskopije. V primeru vztrajne desaturacije pod 88 % je treba bronhoskop odstraniti iz dihalnih poti in povišati bodisi FiO_2 ali PEEP. Pred nadaljevanjem bronhoskopije se mora saturacija povišati na 95 % ali več. Bolniki, ki so med posegom sedirani, običajno lažje prenašajo postopek in je manj verjetno, da bodo imeli zaplete (4). Če so bolniki že pred postopkom intubirani, je treba začasno povečati sedacijo. Ventilacija mora biti nastavljena na tlačno podporo (5). Inspiracijski tlak je treba titrirati v območju od 10 do 25 cm H_2O in PEEP od 5 do 10 cm H_2O za doseganje optimalne ventilacije in oksigenacije (6,7). Razpon uporabnosti bronhoskopije v enoti intenzivne terapije je od določanja poteka zdravljenja (BAL in transbronhialne biopsije) do reševanja življenja, ko se izvaja za odstranitev sluznih čepov, lajšanje obstrukcije v centralnih dihalnih poteh ali za nadzor masivnih hemoptiz (2). Študije so poročale, da je bilo od 65 % do 79 % bronhoskopij na intenzivni enoti opravljenih pri mehansko ventiliranih bolnikih. (1,2) Smernice britanskega torakalnega združenja priporočajo, da se zunanji premer bronhoskopa določa glede na velikost endotrahealnega tubusa (ETT) (8). Z uvedbo bronhoskopa v ETT se premer le-tega zmanjša do 66 %. V idealnem primeru bi moral biti notranji premer ETT vsaj 2 mm večji od zunanjega premera bronhoskopa.

Zadnja leta se priporoča uporaba bronhoskopskih sistemov za enkratno uporabo. Ti združujejo kakovost slike z nizkimi proizvodnimi stroški ter zmanjšane možnosti kontaminacije (2).

ZAPLETI

Hipoksemija je eden najpogostejših zapletov bronhoskopije, ki lahko traja do 2 uri po posegu. Prehodno hipoksemijo opisujejo pri do 35 % bolnikov, ki so imeli bronhoskopijo brez dodatka kisika, kljub temu, da je nasičenost s kisikom pred posegom nad 90 % (9). Priporočljivo je, da se izognemo hipoksemiji s preoksigenacijo s FiO_2 1.0 vsaj 15 minut pred posegom (10). Pnevmotoraks je izredno redek zaplet bronhoskopije pri odvzemu BAL, nekaj več ga je pri transbronhialnih biopsijah. Bronhoskopija samo z BAL je redko povezana s pomembnimi krvavitvami, tudi pri bolnikih s hudo trombocitopenijo (11). Večina primerov krvavitev je zabeležena pri transbronhialnih biopsijah.

ZAKLJUČEK

Fleksibilna bronhoskopija je postala standard oskrbe in zdravljenja pri bolnikih v intenzivnih enotah. Je neprecenljivo orodje za diagnostične in terapevtske namene pri kritično bolnih (12,13,14). Nekateri bolniki, ki se zdravijo zaradi akutne respiratorne odpovedi v intenzivni enoti, bodo potrebovali diagnostično in terapevtsko bronhoskopijo. Čeprav bronhoskopija velja za varen poseg, je znano, da lahko bronhoskopija povzroči pomembno hipoksemijo. Bronhoskopija pri bolnikih s hipoksemično respiratorno odpovedjo ima povečano tveganje v primerjavi z bolniki, ki niso hipoksemični. Zato je treba pred nadaljevanjem bronhoskopije temeljito oceniti tveganja in koristi. Bronhoskopija se lahko izvaja med neinvazivno ali invazivno mehansko ventilacijo. Manevre, kot je BAL, bolniki dobro prenašajo, vendar pa je treba pred nadaljevanjem transbronhialne biopsije skrbno premisliti.

LITERATURA

1. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, et al. Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest* 2004;126:1299-306. 10.1378/chest.126.4.1299
2. Raoof S, Mehrishi S, Prakash UB. Role of bronchoscopy in modern medical intensive care unit. *Clin Chest Med* 2001;22:241-61, vii. 10.1016/S0272-5231(05)70041-1
3. Bauer TT, Torres A, Ewig S, et al. Effects of bronchoalveolar lavage volume on arterial oxygenation in mechanically ventilated patients with pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:384-93. 10.1007/s001340000781
4. De S. Assessment of patient satisfaction and lidocaine requirement during flexible bronchoscopy without sedation. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009;16:176-9. 10.1097/LBR.0b013e3181afca25
5. Maitre B, Jaber S, Maggiore SM, et al. Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxemic patients. A randomized double-blind study using a new device. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1063-7. 10.1164/ajrccm.162.3.9910117
6. Simon M, Braune S, Frings D, et al. High-flow nasal cannula oxygen versus non-invasive ventilation in patients with acute hypoxaemic respiratory failure undergoing flexible bronchoscopy--a prospective randomised trial. *Crit Care* 2014;18:712. 10.1186/s13054-014-0712-9
7. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation vs. conventional oxygen supplementation in hypoxemic patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Chest* 2002;121:1149-54. 10.1378/chest.121.4.1149
8. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013;68 Suppl 1:i1-i44. 10.1136/thoraxjnl-2013-203618
9. Mouchantaf FG, Shostak E, Lamb CR. Characteristics and financial costs of patients with respiratory failure at bronchoscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012;19:188-94. 10.1097/LBR.0b013e31825aa467
10. Golpe R, Mateos A. Supplemental oxygen during flexible bronchoscopy. *Chest* 2002;121:663-4. 10.1378/chest.121.2.664
11. Faiz SA, Jimenez CA, Fellman BM, et al. Incidence of Bleeding Complications With Flexible Bronchoscopy in Cancer Patients With Thrombocytopenia. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019;26:280-6. 10.1097/LBR.0000000000000590
12. Menditto VG, Mei F, Fabrizzi B, Bonifazi M. Role of bronchoscopy in critically ill patients managed in intermediate care units - indications and complications: A narrative review. World J Crit Care Med. 2021 Nov 9;10(6):334-344. doi: 10.5492/wjccm.v10.i6.334. PMID: 34888159; PMCID: PMC8613715.
13. Patolia S, Farhat R, Subramaniyam R. Bronchoscopy in intubated and non-intubated intensive care unit patients with respiratory failure. J Thorac Dis. 2021 Aug;13(8):5125-5134. doi: 10.21037/jtd-19-3709. PMID: 34527353; PMCID: PMC8411155.
14. Menditto VG, Mei F, Fabrizzi B, Bonifazi M. Role of bronchoscopy in critically ill patients managed in intermediate care units - indications and complications: A narrative review. World J Crit Care Med. 2021 Nov 9;10(6):334-344. doi: 10.5492/wjccm.v10.i6.334. PMID: 34888159; PMCID: PMC8613715.

PLJUČNICA PRI IMUNSKO OSLABELEM BOLNIKU – DIAGNOSTIKA IN PROTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE

Milica Lukić
Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

V zadnjih desetletjih se delež bolnikov s hudo imunsko okvaro povečuje. Akutna dihalna odpoved zaradi hudo potekajoče pljučnice je med najpogostejšimi razlogi za sprejem imunsko oslabelih bolnikov na oddelek za intenzivno medicino. Zgodnja identifikacija povzročiteljev pljučnice je ključna za uspešen izid zdravljenja, vendar je opredelitev etiologije pljučnih infiltratov pogosto zapletena. Pljučnico pri imunsko oslabelih bolnikih povzročajo bakterije, virusi, glive in redkeje paraziti. Okužbe so večkrat multiple, identifikacija nekaterih povzročiteljev pa je včasih težavna in dolgotrajna. Poleg infektivne etiologije, je prizadetost pljučnega parenhima lahko posledica pridruženih ali izključno neinfekcijskih zapletov osnovne bolezni. Etiološka diagnostika pljučnice pri imunsko oslabelih je stopenjska. Na osnovi poznavanja imunske okvare in radioloških značilnosti pljučnih infiltratov, je možno sklepati na večjo verjetnost okužbe z nekaterimi povzročitelji in načrtovati ustrezne mikrobiološke preiskave. Izkustveno protimikrobno zdravljenje izberemo na osnovi klinične slike, ocene teže bolezni, epidemioloških okoliščin, vrste in stopnje imunosupresije in predhodne kolonizacije dihal z nekaterimi povzročitelji. Po prejetju izvidov mikrobioloških preiskav je zdravljenje čim prej treba usmeriti proti dokazanemu povzročitelju. Pri izbiri protimikrobne terapije imajo prednost učinkovine z baktericidnim ali fungicidnim delovanjem, ki dobro prehajajo v pljuča, imajo optimalen varnostni profil in čim manjše število interakcij z drugimi zdravili.

Ključne besede: nevtropenija, okvara celične imunosti, okvara protitelesnega odziva, oportunistične okužbe, antibiotiki

PLJUČNICA PRI IMUNSKO OSLABELEM BOLNIKU

UVOD

Napredek na področju zdravljenja raka, revmatskih in imunskih bolezni ter razvoj transplantacijske dejavnosti so doprinesli k porastu deleža oseb z imunsko okvaro med prebivalstvom. Posledično se je povečalo tudi število hudo imunsko oslabelih bolnikov, ki se zdravijo na oddelkih za intenzivno medicino (OIM). Bolezni in stanja, pri katerih je imunska oslabelost huda, so nedavna nevtropenija (manj kot $0{,}5\times10^9$ nevtrofilcev/l za več kot 10 dni), stanje po presaditvi krvnomatičnih celic, hematološko maligno obolenje, stanje po presaditvi čvrstih organov, zdravljenje z glukokortikoidi v odmerku ≥ 0,3 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta v trajanju več kot 60 dni, zdravljenje z drugimi zaviralci T-celičnega odziva (zaviralci kalcinevrina, zaviralci TNF-α, limfocitno specifična monoklonska protitelesa, imunosupresivni nukleozidni analogi) v trajanju več kot 90 dni, zdravljenje z zaviraci B -celičnega odziva (ibrutinib), prisotnost prirojene imunske okvare in akutna zavrnitev presajenega organa (stopnje 3 ali 4), ki je refraktarna na zdravljenje prvega reda z glukokortikoidi (1). Če bolniki, ki izpolnjujejo naštete kriterije, zbolijo s pljučnico, je treba poleg običajnih povzročiteljev upoštevati tudi možnost okužbe z oportunističnimi mikroorganizmi ter morebitno reaktivacijo endogenih, latentnih mikroorganizmov. Pri bolnikih, ki imajo osnovne bolezni in stanja, ki imunski sistem oslabijo v manjši meri (ciroza jeter, sladkorna bolezen, splenektomija, okužba z virusom HIV brez aidsa, kritična bolezen, alkoholizem, nosečnost), so oportunistične okužbe redkejše, niso pa izključene.

Med najpogostejšimi razlogi za sprejem imunsko oslabelih bolnikov na OIM je akutna hipoksemična dihalna odpoved zaradi hudo potekajoče pljučnice (2). Smrtnost kritično bolnih z imunsko okvaro in pljučnico je visoka in po nekaterih podatkih presega 40 % (3). Za uspešen izid zdravljenja je ključna zgodnja identifikacija enega ali več povzročiteljev okužbe in usmerjeno protimikrobno zdravljenje.

ETIOLOGIJA PLJUČNICE PRI BOLNIKU Z IMUNSKO OKVARO

O verjetnih povzročiteljih pljučnice je možno sklepati na osnovi poznavanja prevladujoče okvare imunskega odziva, kar nam je v pomoč pri načrtovanju mikrobioloških preiskav. Obenem se je treba zavedati, da so posamezne komponente imunskega sistema med seboj tesno povezane in da je zaradi okvare specifičnega imunskega odziva moteno tudi delovanje celote. V praksi se najpogosteje srečamo s štirimi skupinami bolnikov s specifično imunsko okvaro - to so nevtropenični bolniki (oziroma bolniki z okvaro fagocitoze), bolniki z okvaro celične imunosti, bolniki z okvaro protitelesnega odziva ter bolniki z okvaro sistema komplementa. Povezavo med določenimi okvarami imunskega odziva in verjetnimi povzročitelji pljučnice prikazuje tabela 1.

Tabela 1: Okužbe, povezane z določenimi imunskimi pomanjkljivostmi (4)

Imunska okvara	**Bolezen/stanje**	**Verjetnejši povzročitelji pljučnice**
Nevtropenija, okvara fagocitoze	hematološke rakave bolezni, citotoksična kemoterapija, aplastična anemija, zaviralci TNF-α	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, enterobakterije, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp. *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., zigomicete
Okvara protitelesnega odziva	splenektomija limfom multipli mielom kronična limfatična levkemija	*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* in drugi streptokoki, *Neisseria meningitidis, Capnocytophaga* spp,
Okvara celične imunosti	glukokortikoidi biološka zdravila ciklosporin in sorodna zdravila HIV/aids Mb Hodgkin presaditev čvrstih organov in tkiv sladkorni bolniki alkoholiki zaviralci TNF-α	*Legionella* spp., *Mycobacterium tuberculosis, Nocardia* spp., *Rhodococcus* spp., atipične mikobakterije, *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus* spp., *Mucor* spp., *Candida* spp., CMV, VZV, RSV, adenovirusi, EBV, *Toxoplasma gondii, S.stercolaris*
Okvara sistema komplementa	splenektomija sistemski lupus eritematozus podhranjeni bolniki	*Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Staphylococcus* spp., *Brucella* spp., *Toxoplasma gondii*

HIV = humani virus imunske pomanjkljivosti; HSV = virus herpesa simpleksa; VZV = virus varičele-zostra; CMV = virus citomegalije; RSV = respiratorni sincicijski virus; EBV = virus Ebstein-Barr; HHV6 = humani herpesvirus 6; HHV8 = humani herpesvirus 8

Poleg poznavanja imunske okvare so za oceno verjetnejših povzročiteljev pljučnice pomembni še podatki o času pojava prvih simptomov v korelaciji s trajanjem in stopnjo imunosupresije, poznavanje vrste in trajanja morebitne protimikrobne profilakse ter epidemiološka anamneza.

Pljučnico pri imunsko oslabelih osebah povzročajo bakterije, virusi, glive in redkeje paraziti. Okužbe so pogosto multiple, potek bolezni pa je lahko neobičajen. Bakterijsko pljučnico največkrat povzročajo bakterije *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Klebsiella pneumoniae*, med pogostimi povzročitelji

pa so tudi *Pseudomonas aeuruginosa*, enterobakterije, *Stenotrophomonas maltophilia* in *S.aureus* (5,6). Okužbe z večkrat odpornimi bakterijami so pogostejše kot pri imunsko kompetentnih osebah (7). Med oportunističnimi bakterijskimi okužbami je treba pomisliti na nokardiozo, *Rhodococcus* spp in mikobakterije. Za slednje so bolj ogroženi bolniki z okvaro celične imunosti (8,9). Še posebno pri prejemnikih pljuč je treba pomisliti na možnost okužbe z bakterijami kompleksa *Burkholderia cepacia.* Pri bolnikih s cistično fibrozo, pri katerih so dihala pred presaditvijo pljuč kolonizirana s temi bakterijami, je nevarnost za nastanek *B. cepacia* pljučnice neposredno po presaditvi pljuč večja kot pri bolnikih brez kolonizacije (10). Virusno pljučnico najpogosteje povzročajo respiratorni virusi (RV), ki v zdravi populaciji običajno povzročajo prehlad (RSV, virusi influence, virusi parainfluence, rinovirusi, koronavirusi, adenovirusi, človeški metapnevmovirus, človeški bokavirus). Virusni pljučnici je pogosto pridružena bakterijska. Pri bolnikih z okvaro celične imunosti se lahko razvije pnevmonitis zaradi okužbe ali reaktivacije nekaterih herpesvirusov (HSV1, VZV, CMV) in adenovirusov. Pri isti skupini bolnikov je treba pomisliti na možnost pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jirovecii* (PJP), še posebej v odsotnosti protimikrobne profilakse. Med invazivnimi glivnimi okužbami pljuč je najpogostejša invazivna pljučna aspergiloza (IPA), redkeješi povzročitelji so kriptokoki, zigomicete in *Fusarium spp*.. Primarna kandida pljučnica je izjemno redka in je bila z avtopsijo dokazana pri le 1% kritično bolnih s pljučnico, pri čemer imunski status ni vplival na pojavnost (11). Okužbe dihal s paraziti so redke – upoštevati je treba možnost primarne okužbe ali reaktivacije toksoplazmoze, ki je v tem primeru običajno sistemska. V endemičnih področjih je treba razmišljati tudi o možnosti strongiloidoze.

DIAGNOSTIKA PLJUČNICE PRI BOLNIKIH Z IMUNSKO OKVARO

Po klinični oceni je za etiološko opredelitev pljučnice treba opraviti slikovne in mikrobiološke preiskave. Za oceno strukturnih značilnosti infiltratov se priporoča računalniška tomografija pljuč z visoko ločljivostjo (*angl. high resolution computed tomography – HRCT*), ki ima večjo občutljivost in specifičnost kot rentgensko slikanje pljuč. Strukturne značilnosti infiltratov na HRCT lahko nakažejo možnost okužbe z nekaterimi mikroorganizmi, vendar same po sebi niso diagnostične, zaradi česar so vedno potrebne ustrezne mikrobiološke preiskave. Poznavanje razporeditve infiltratov na HRCT je v pomoč pri oceni mesta za morebitni invazivni odvzem kužnin z bronhoskopijo (12).

Za mikrobiološko diagnostiko pljučnice uporabljamo več metod; to so mikroskopski pregled kužnine in kultivacija, imunokromatografski testi za dokaz topnih antigenov, serološke preiskave in molekularne preiskave verižne reakcije s polimerazo (*angl. polymerase chain reaction* - PCR). Izbor kužnin prilagodimo pričakovanim rezultatom in bolnikovem stanju. Če je le možno, kužnine spodnjih dihal odvzamemo neinvazivno (sputum, induciran sputum), saj je bronhoskopija pri bolnikih z dihalno odpovedjo, ki niso intubirani, povezana z več zapleti. V kolikor se odločimo za zgodnji bronhoskopski odvzem, je potrebna natančna ocena koristi takšnega pristopa v primerjavi s tveganji. Pri vseh bolnikih z imunsko okvaro in sumom na bakterijsko pljučnico je priporočljiv odvzem hemokultur, seča za dokaz topnega pnevmokoknega in *Legionella* antigena in

sputuma za mikroskopski pregled in kultivacijo. Slabost naštetih preiskav je nizka občutljivost, še posebej pri bolnikih, ki so že prejeli protimikrobno zdravljenje (13). Dodatno možnost identifikacije povzročiteljev pljučnice je t.i. sindromski pristop z uporabo širokospektralnega PCR, ki v realnem času omogoča sočasno identifikacijo več bakterij in virusov v eni kužnini spodnjih dihal. Prednosti sindromskega pristopa so hitrost, večja občutljivost in visoka negativna napovedna vrednost, težave pa se lahko pojavijo pri interpretaciji rezultatov (okužba, kolonizacija?) in izbiri protimikrobne terapije, saj v tem primeru podatkov o občutljivosti na protimikrobna zdravila nimamo (14). Pri bolnikih z imunsko okvaro bakterijsko okužbo zelo pogosto spremlja virusna okužba z RV, ki jih dokažemo s PCR iz vzorca brisa nosno-žrelnega prostora. Ob sumu na atipično pljučnico domačega okolja odvzamemo še bris žrela za PCR za bakteriji *Mycoplasma pneumoniae* in *Chlamydia pneumoanie*. Če s temi preiskavami povzročitelja ne opredelimo ali pa se stanje bolnika kljub izkustvenem protimikrobnem zdravljenju ne izboljšuje, je treba čimprej razširiti mikrobiološko diagnostiko ter bolnika pripraviti na bronhoskopski odvzem kužnin spodnjih dihal. Preiskave, ki jih opravimo iz vzorca bronhoalveolarnega izpirka (BAL), so barvanje po Gramu in kultivacija, PCR za dokaz atipičnih povzročiteljev (*Mycoplasma pneumoanie, Chlamydia pneumoanie, Legionella spp*), RV, HSV, VZV, CMV, *Pneumocystis jirovecii*, kultura in PCR za dokaz okužbe z mikobakterijami. Ob sumu na invazivno glivno okužbo v vzorcu BAL določimo vrednost galaktomanana, PCR za *Aspergillus spp* in *Mucor spp*. Sočasno odvzamemo kri za določitev glivnih označevalcev (1-3)-β-D-glukana (BDG), ki je nespecifični označevalec invazivnih glivnih bolezni, in galaktomanana, ki je specifičen za invazivno aspergilozo. Pri okužbah z zigomicetami so glivni označevalci negativni. Invazivna glivna okužba je potrjena le v primeru histološkega dokaza povzročitelja ali osamitve v primarno sterilni kužnini. V ostalih primerih govorimo o možni ali verjetni okužbi, ki jo opredelimo glede na klinične, radiološke in mikrobiološke kriterije. Za dokaz *Pneumocystis jirovecii* opravimo preiskavo PCR iz vzorca induciranega sputuma – če to ni izvedljivo, se preiskavo opravi v vzorcu BAL. PCR na *Pneumocytis jirovecii* iz BAL je visoko občutljiva (93 %) in specifična (94 %) preiskava, pri čemer je razlikovanje kolonizacije od okužbe včasih težavno (15). Pri tem si lahko pomagamo s podatkom o zaporedni številki cikla pomnoževanja PCR (Ct), pri katerem je signal vzorca dosegel prag, ki pomeni pozitiven rezultat. Pri interpretaciji Ct vrednosti je potrebna previdnost, saj na izvid lahko vplivajo dejavniki kot so način in mesto odvzema vzorca ter osnovna bolezen. Nekateri podatki kažejo, da pri HIV negativnih bolnikih vrednost Ct pod 31 in nad 35 iz vzorca BAL z 80 % občutljivostjo in specifičnostjo izključuje kolonizacijo oziroma okužbo. Pri HIV pozitivnih bolnikih so mejne vrednosti Ct za izključitev kolonizacije/okužbe nižje – pod 27 in nad 30, pri čemer ima preiskava iz vzorca BAL 80 % občutljivost in 100 % specifičnost (16). Zaradi nezanesljive interpretacije Ct, je ob sumu na PJP priporočljivo določiti vrednost serumskega BDG, katerega občutljivost je v kombinaciji z ustrezno klinično sliko za PJP visoka (88 - 100%) (17). Pljučno nokardiozo dokažemo z mikroskopskim pregledom, kulturo ali PCR kužnin spodnjih dihal (BAL, plevralna tekočina, tkivo). Zaradi počasne rasti v kulturi in specifičnosti barvanja je treba o sumu na nokardiozo obvestiti mikrobiološki laboratorij. Ob sumu na toksoplazmozo opravimo mikroskopski pregled in PCR iz vzorca BAL ter PCR iz

vzorca krvi. Občutljivost in specifičnost posameznih naštetih preiskav variira glede na značilnosti bolnika, vrsto okužbe, morebitno kolonizacijo in predhodno protimikrobno zdravljenje. Strongiloidozo lahko dokažemo z mikroskopskim pregledom in/ali serološkimi preiskavami krvi in blata. Negativni izvidi mikrobioloških preiskav z veliko verjetnostjo nakazujejo na možnost druge, neinfekcijske etiologije pljučne prizadetosti.

ZDRAVLJENJE PLJUČNICE PRI BOLNIKU Z IMUNSKO OKVARO

Pri izbiri izkustvenega protimikrobnega zdravljenja pljučnice pri imunsko oslabelih je treba upoštevati klinično sliko, oceno teže bolezni, epidemiološke okoliščine, vrsto in stopnjo imunosupresije ter morebitno predhodno kolonizacijo dihal. Zaradi številnih dejavnikov, ki vplivajo na izbor zdravljenja, je priporočljiva konzultacija z infektologom in kliničnim mikrobiologom. Začetno protimikrobno zdravljenje pljučnice domačega okolja mora biti usmerjeno proti najpogostejšim povzročiteljem, vključno z *Legionella spp*. Pri nedavno hospitaliziranih in nevtropeničnih bolnikih je treba upoštevati možnost okužbe z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* in drugimi odpornejšimi povzročitelji. Ob utemeljenem sumu ali dokazu okužbe s *Pneumocystis jirovecii* je treba uvesti protimikrobno zdravljenje s trimetoprim/sulfametoksazolom v odmerku 10 - 15 mg/kg/dan (odmerjeno na trimetoprim) v treh ali štirih odmerkih. Zdravljenje običajno traja 21 dni. Dokazov, o ugodnih učinkih adjuvantnega zdravljenja hude PJP z glukokortikoidi pri HIV negativnih bolnikih, je malo. V nedavno opravljeni meta analizi so ugotovili, da rezultati doslej opravljenih, sicer večinoma retrospektivnih raziskav, ne kažejo na povezavo med tovrstnim zdravljenjem in izboljšanim preživetjem ne-HIV bolnikov s PJP (18). Do zdravljenja z glukokortikoidi so bili zadržani tudi v zadnjih priporočilih skupine ECIL (*angl. European Conference on Infections in Leukemia*), v katerih rutinskega zdravljenja z glukokortikoidi ne priporočajo pri hematoloških, HIV negativnih bolnikih s PJP (19). Nokardiozo zdravimo s kombinacijo trimetoprim/sulfametoksazola v visokih odmerkih in imipenema s cilastatinom. Invazivne glivne okužbe zdravimo usmerjeno, glede na verjetnega ali dokazanega povzročitelja. Zdravili prvega izbora za zdravljenja IPA sta vorikonazol ali izavukonazol, slednji deluje tudi proti *Mucor* spp. Za zdravljenje mukormikoze uporabljamo v prvi vrsti liposomalni amfotericin B v kombinaciji s kirurško odstranitvijo žarišča, kadar je to možno.

ZAKLJUČEK

Smrtnost bolnikov z imunsko okvaro, ki zbolijo s hudo pljučnico, je visoka. Poznavanje specifične okvare imunskega odziva je predpogoj za pravilno pred testno oceno možnih povzročiteljev okužbe. Diagnostika pljučnice je stopenjska, pri čemer je treba posebno pozornost nameniti ustrezni izbiri kužnine in mikrobiološke metode za dokaz povzročitelja. Protimikrobno zdravljenje je običajno večtirno in dolgotrajno. Za uspešen izid zdravljenja je ključno multidisciplinarno sodelovanje.

LITERATURA

1. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clinical Infectious Diseases. 2020 Sep 12;71(6):1367–76.
2. Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, Demoule A, Lemiale V. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. The Lancet Respiratory Medicine. 2019 Feb;7(2):173–86.
3. Dumas G, Bertrand M, Lemiale V, Canet E, Barbier F, Kouatchet A, et al. Prognosis of critically ill immunocompromised patients with virus-detected acute respiratory failure. Ann Intensive Care. 2023 Oct 13;13(1):101.
4. Tomažič Janez, Strle Franc. Infekcijske bolezni. 2.izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017.
5. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. Clinical Infectious Diseases. 2019 Apr 24;68(9):1482–93.
6. Bonatti H, Pruett TL, Brandacher G, Hagspiel KD, Housseini AM, Sifri CD, et al. Pneumonia in Solid Organ Recipients: Spectrum of Pathogens in 217 Episodes. Transplantation Proceedings. 2009 Jan;41(1):371–4.
7. Moreau AS, Martin-Loeches I, Povoa P, Salluh J, Rodriguez A, Thille AW, et al. Impact of immunosuppression on incidence, aetiology and outcome of ventilator-associated lower respiratory tract infections. Eur Respir J. 2018 Mar;51(3):1701656.
8. Vergidis P, Ariza-Heredia EJ, Nellore A, Kotton CN, Kaul DR, Morris MI, et al. *Rhodococcus* Infection in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients1. Emerg Infect Dis. 2017 Mar;23(3):510–2.
9. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clinical Infectious Diseases. 2017 Jan 15;64(2):e1–33.
10. Shoham S, Shah PD. Impact of Multidrug-Resistant Organisms on Patients Considered for Lung Transplantation. Infectious Disease Clinics of North America. 2013 Jun;27(2):343–58.
11. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, et al. Significance of the isolation of Candida species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. Intensive Care Med. 2009 Sep;35(9):1526–31.
12. Tanaka N, Kunihiro Y, Yanagawa N. Infection in Immunocompromised Hosts: Imaging. Journal of Thoracic Imaging. 2018 Sep;33(5):306–21.
13. Bellew S, Grijalva CG, Williams DJ, Anderson EJ, Wunderink RG, Zhu Y, et al. Pneumococcal and Legionella Urinary Antigen Tests in Community-acquired Pneumonia: Prospective Evaluation of Indications for Testing. Clinical Infectious Diseases. 2019 May 30;68(12):2026–33.
14. Caméléna F, Poncin T, Dudoignon E, Salmona M, Le Goff J, Donay JL, et al. Rapid identification of bacteria from respiratory samples of patients hospitalized in intensive care units, with FilmArray Pneumonia Panel Plus. International Journal of Infectious Diseases. 2021 Jul;108:568–73.
15. Damhorst GL, Broder KJ, Overton EC, Rara R, Busch LM, Burd EM, et al. Clinical Utilization of DiaSorin Molecular Polymerase Chain Reaction in *Pneumocystis* Pneumonia. Open Forum Infectious Diseases. 2022 Jan 1;9(1):ofab634.
16. Fauchier T, Hasseine L, Gari-Toussaint M, Casanova V, Marty PM, Pomares C. Detection of Pneumocystis jirovecii by Quantitative PCR To Differentiate Colonization and Pneumonia in Immunocompromised HIV-Positive and HIV-Negative Patients. Warnock DW, editor. J Clin Microbiol. 2016 Jun;54(6):1487–95.
17. Cuétara MS, Alhambra A, Chaves F, Moragues MD, Pontón J, Del Palacio A. Use of a Serum (1→3)-β- D -Glucan Assay for Diagnosis and Follow-Up of *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia. CLIN INFECT DIS. 2008 Nov 15;47(10):1364–6.
18. Injean P, Eells SJ, Wu H, McElroy I, Gregson AL, McKinnell JA. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Data Behind Current Recommendations for Corticosteroids in Non–HIV-Related PCP: Knowing When You Are on Shaky Foundations. Transplantation Direct. 2017 Mar;3(3):e137.
19. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P. ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016 Sep 1;71(9):2405–13.

FIBROZIRAJOČI HIPERSENZITIVNI PNEVMONITIS – PRIKAZ PRIMERA

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

UVOD

Hipersenzitivni pnevmonitis (HP) je intersticijska pljučna bolezen, ki je posledica prekomernega imunskega odziva na antigen ali skupek antigenov za katere je bolnik senzibiliziran. Je bolezen mnogih obrazov, od vnetne samoomejujoče bolezni do ponavljajoče ali progresivne vnetne bolezni do kronične fibrotične bolezni, ki spominja na idiopatsko pljučno fibrozo.

Zadnje smernice razvrščajo bolnike s HP v dva klinična fenotipa: nefibrotični HP in fibrotični HP (f-HP).Fenotip bolezni ima pomembne prognostične in terapevtske posledice. Ključno je prepoznavanje inicialnega antigena v kolikor je to mogoče, ter izogibanje le-temu.(1)

PREDSTAVITEV PRIMERA

60-letni gospod, bivši kratkotrajni kadilec, po poklicu inženir, ki opravlja pisarniško delo, z arterijsko hipertenzijo na terapiji z betablokatorjem ter kombinaciji perindoprila/tiazida, brez jasne ekspozicije najpogostejšim antigenom za HP, je po preboleli okužbi z virusom Sars-Cov-2 pričel opažati klinične znake dispneje in suhega kašlja. Nato je čez 6 mesecev imel diagnosticirano GVT femoropoplitealno, ter v sklopu diagnostike opravil RTG p.c. na katerem so opisovali zgoščen pljučni parenhim. S strani pulmologa je bil napoten na CTA pljučnih arterij na katerem so opisovali spremembe pljučnega intersticija po tipu verjetne UIP. Odvzeti so bili precipitini za najpogostejše povzročitelje HP ter markerji za sistemske bolezni veziva, ki so bili vsi negativni. V pljučni funkciji so bili prisotni optimalni volumni ter DLCO. Opravljena je bila bronhoskopija, histološki vzorec je bil nereprezentativen za oceno pljučnega parenhima, v BAL-u je bila prisotna limfocitoza z zvišanim razmerjem CD4/CD8. Opravil je kontrolni CT prsnih organov, na katerih so opisovali stagnacijo oziroma nakazan regres obsežnih intersticijskih sprememb v pljučih, ki so najbližje kroničnemu HP oziroma se kažejo elementi fibrotične NSIP. Po sklepu intersticijskega konzilija je bil nato napoten na kriobiopsijo. S kriobiopsijo odvzeti vzorci so histološko pokazali fibrotični tip sprememb skladen z možnim HP, v BAL-u ni bilo znakov za aktivnost bolezni. Po ponovnem pregledu slikovne diagnostike s strani torakalnih radiologov je bilo podano mnenje, da so na HRCT pljuč vidni elementi, ki kažejo na možnost akutnega zagona bolezni, zato je bila indicirana uvedba sistemskega glukokortikoida, ki pa se je zakasnila zaradi ponovne GVT ob ukinitvi antikoagulantne terapije – ugotovljen je bil polimorfizem v genu za faktor V leiden. Tekom nadaljnjega spremljanja je bil opazovan upad v pljučni funkciji (VC 83%, DLCO 71%), uveden je bil sistemski glukokortikoid metilprednizolon, sprva v odmerku 32 mg na dan s postopnim nižanjem v nadaljnjih 5 mesecih do odmerka 4 mg vsak drugi dan. Ob terapiji se je zmanjšal kašelj. Nato pa je preko zimskih mesecev prebolel več respiratornih okužb. Ob nižanju metilprednizolona je bila prisotna

simptomatika z zmanjšano zmogljivostjo za napore, v pljučni funkciji nato upad DLCO za več kot 5%, kontrolni HRCT pljuč je pokazal progres fibroze. Glede na mnenje intersticijskega konzilija je bila k protivnetni terapiji dodana še protifibrotična terapija z nintedanibom. Po 2 mesecih kombinirane terapije je prišlo do akutne eksacerbacije intersticijske progresivne pljučne fibroze najverjetneje ob virusni okužbi, povišan je bil odmerek metilprednizolona. Ob naslednji kontroli je bilo prisotno pomembno poslabšanje pljučne funkcije (FVC 55%, DLCO 49%), ter prehojene razdalje na 6-minutnem testu hoje na katerem je desaturiral do 74%. Na kontrolnem CT prsnih organov so podali mnenje, da gre za zagon subakutne bolezni ob že prej prisotni kronični obliki HP, prisoten pa je tudi progres fibroznih sprememb. Pričeli smo z opredelitvijo gospoda za transplantacijo pljuč.

ZAKLJUČEK

HP je kompleksna in heterogena pljučna bolezen, katere diagnostika predstavlja izziv. Potreben je multidisciplinaren pristop s klinično-radiološko-patološko korelacijo. Mnogokrat ni možno identificirati sprožitvenega antigena.

Bolnike je potrebno skrbno spremljati. Imunosupresivna terapija je uvedena ob znakih za akutno vnetje, vendar ne upočasni napredovanja fibroze. Ob fenotipu progresivne pljučne fibroze je indicirana uvedba protifibrotične terapije z nintedanibom. Ob napredovanju bolezni prihaja v poštev, ob odsotnosti kontraindikacij, transplantacija pljuč.

LITERATURA

1. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis, Mark Hamblin, Helmut Prosch, Martina Vašáková. European Respiratory Review 2022 31: 210169; DOI: 10.1183/16000617.0169-2021

FIBROZIRAJOČI HIPERSENZITIVNI PNEVMONITIS – RADIOLOŠKI KRITERIJI

Igor Požek
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Pred kratkim objavljene mednarodne klinične smernice v obravnavi pacientov s hipersenzitivnim pneumonitisom (HP) ločujejo med fibrozno in nefibrozno obliko. Predstavljeni so radiološki kriteriji za HP, ki jih razdelimo na »tipične za HP«, »združljive s HP« ali »nedoločene za HP«. Tipična slika fibroznega HP je kombinacija znakov pljučne fibroze z naključno aksialno in kraniokavdalno razporeditvijo ali ta prevladuje v srednjih pljučnih poljih ter pridružene prizadetosti malih dihal, ki se kaže kot centilobularni noduli oz. zgostitve mlečnega stekla in/ali mozaična atenuacija s pridruženim ujetjem zraka na HRCT posnetkih v izdihu. HRCT spremembe so »združljive s HP«, kadar ima fibroza neobičajno razporeditev ali izgled in so hkrati prisotni znaki prizadetosti malih dihal. Kadar prizadetost malih dihal na HRCT ni vidna in so prisotni znaki fibroze z različnimi vzorci (npr. UIP, NSIP) ali gre za vzorec organizirajoče pljučnice (OP) z elementi fibroze je HP še vedno možen (vzorec »nedoločen za HP«). Za postavitev diagnoze je potreben multidisciplinaren tim klinika, radiologa in patologa.

Ključne besede: fibrozni HP, visokoločljivostni CT (HRCT), pljučna fibroza, bolezen malih dihalnih poti, tipični HP, združljivo s HP, nedoločeno za HP

FIBROZIRAJOČI HP–RADIOLOŠKI KRITERIJI

Definicija HP (hipersenzitivni pneumonitis) je vnetna in/ali fibrotična bolezen pljuč, ki prizadene pljučni parenhim in majhne dihalne poti. Običajno nastane kot posledica imunsko posredovane reakcije, ki jo sproži vdihnjeni antigen, bodisi očiten bodisi skrit, pri dovzetnih posameznikih. HP ima skupne značilnosti z drugimi akutnimi in kroničnimi pljučnimi boleznimi; posledično se lahko fibrotični/kronični HP napačno diagnosticira kot idiopatska pljučna fibroza (IPF) ali druga idiopatska intersticijska pljučnica (IIP). Dejstvo, da pri do 60% bolnikov ne odkrijemo vzročnega antigena otežuje postavitev dokončne diagnoze HP (zlasti fibrotičnega/kroničnega HP), kar je razlog, da diagnoza HP zahteva multidisciplinarni pristop, ki vključuje radiologe in patologe.

HP je bil zgodovinsko poimenovan kot "ekstrinzični alergijski alveolitis" in kategoriziran kot akutni, subakutni ali kronični. Vendar pa te kategorije niso jasno opredeljene in njihova razmejitev v mnogih študijah ni bila enotna. Poleg tega kronični HP ne sledi vedno akutni bolezni in le del bolnikov s kronično boleznijo razvije pljučno fibrozo. Ker je prisotnost radiološke ali histopatološke fibroze glavni dejavnik za prognozo, se je mednarodni odbor za smernice soglasno odločil kategorizirati HP kot bodisi **fibrozni** (tj. mešano vnetni plus fibrozni ali zgolj fibrozni) ali **ne-fibrozni** (tj. zgolj vnetni), glede na večjo klinično uporabnost te razvrstitve. Nekateri bolniki lahko kažejo mešane značilnosti; v takšnih primerih se kategorizacija določi glede na prevladujoče značilnosti.

Protokol CT slikanja za oceno domnevnega HP je enak protokolu, opisanemu v smernicah ATS/ERS/JRS/ALAT za diagnozo IPF in drugih intersticijskih pljučih bolezni. Temelji na visokoločljivostnem volumetričnem slikanju prsnega koša (HRCT) pri globokem vdihu in po končnem izdihu. Analiza HRCT sprememb pljuč po izdihu lahko poveča diagnostično zanesljivost pri ne-fibrozni obliki HP in je potrebna za boljšo karakterizacijo heterogene pljučne attenuacije pri obeh oblikah bolezni. Optimalno slikanje prsnega koša z HRCT za karakterizacijo HP bi moralo biti brez kontrasta. V primeru akutnega respiratornega poslabšanja, kjer je CT angiografija (CTA) lahko upravičena za odkrivanje akutnih pljučnih embolij, naj bi pred CTA opravili HRCT brez kontrasta, da se lažje odkrijejo nove zgostitve v obliki "mlečnega stekla".

RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI HIPERSENZITIVNEGA PNEVMONITISA

Radiološka slika HP je odvisna od histopatološke stopnje bolezni ob postavitvi diagnoze. Razdelimo jo na **ne-fibrozno** in **fibrozno obliko**. Glede na morfološki izgled in razporeditev sprememb v pljučih lahko spremembe na HRCT dodatno ovrednotimo kot »tipične za HP«, »združljive s HP« ali »nedoločene za HP«.

Ne-fibrozni HP: Tipični vzorec HP temelji na prepoznavanju sprememb na HRCT, ki vključujejo značilnosti infiltracije parenhima pljuč (npr. zgostitve mlečnega stekla, ki so lahko difuzno ali mozaično razporejene) ter vsaj en znak, ki kaže na bolezen malih dihalnih poti (to so lahko slabo omejeni, majhni (<5 mm) centrilobularni noduli gostote mlečnega stekla na posnetkih v vdihu in/ali ujetost zraka na posnetkih v izdihu). Mozaična attenuacija se nanaša na soobstoj področij z različno attenuacijo pljučnega parenhima na posnetkih v vdihu in običajno odraža soobstoj lobulov, ki jih prizadene pnevmonitis (povečana atenuacija), prepletenih z lobuli z

normalno ali nekoliko zmanjšano attenuacijo (zaradi obstrukcije bronhiolov). Razporeditev sprememb je običajno obojestranska, simetrična in difuzna, tako aksialno kot kraniokaudalno. Zelo redko lahko vidimo samo ujetje zraka na posnetkih v izdihu, brez jasnih infiltrativnih sprememb na posnetkih v vdihu. Redkeje opisani vzorci sprememb pri nefibroznem HP so še: enkomerne diskretne zgostitve mlečnega stekla, konsolidacija in ciste v pljučih. Vsaka od teh značilnosti je nespecifična, vendar je lahko združljiva z ne-fibroznim HP v ustreznem kliničnem kontekstu.

Fibrozni HP: Fibrozni HP je znan kot bolezen z zelo raznoliko radiološko sliko. »Tipični HP« vzorec, ki z veliko verjetnostjo sugerira diagnozo, se kaže s kombinacijo znakov pljučne fibroze in bronhiolarne obstrukcije. Pljučna fibroza pri HP se najpogosteje kaže kot nepravilne fine ali grobe mrežaste spremembe z deformacijo pljučne arhitekture, včasih z značilnimi septalnimi zadebelitvami, ki so lahko vidne same ali v povezavi s trakcijskimi bronhiektazijami in zgostitvami mlečnega stekla. Kadar se septalne zadebelitve širijo iz subplevralnega področja v dva ali več notranjih plasti sekundarnih pljučnih lobulov govorimo o t.i. »heksagonalnem vzorcu«, ki je v pomoč pri ločevanju fibroznega HP od IPF. Lahko so prisotna področja satastih pljuč subplevralno, ki so običajno minimalna, vendar se lahko v hudih oblikah fibroznega HP pojavi tudi obsežno satovje. Pljučna fibroza je običajno najbolj obsežna v srednjih ali srednjih in spodnjih delih pljuč ali pa je enakomerno/naključno razporejena v treh pljučnih conah z relativno manj prizadetim povsem bazalnim delom pljuč. Na aksialnih slikah pljučna fibroza običajno ne prevladuje centralno ali periferno.

Znaki prizadetosti malih dihal se pri fibrozni obliki HP kažejo podobno kot pri nefibrozni obliki. Lahko so vidni slabo omejeni centrilobularni noduli mlečnega stekla in mozaična attenuacija. Bronhiolarna obstrukcija je prisotna tudi v HRCT vzorcu, ki združuje tri različne gostote pljuč (zgostitve mlečnega stekla, lobule z zmanjšano attenuacijo ter pljuča z normalno denziteto; t.i. »three-density pattern«), kar je zelo specifično za fibrozni HP. Ta vzorec poudarja diagnostično vrednost lobulov z zmanjšano attenuacijo in vaskularizacijo na inspiratornih HRCT posnetkih, še posebej, če so sočasno prisotni tudi znaki ujetja zraka v izdihu, kar kaže na prisotnost hude bronhiolarne obstrukcije. Pri fibrozni obliki HP je mozaična attenuacija pogosto opisana kot "obsežna" in "izražena", vendar ti opisi ne navajajo specifičnih številčnih vrednosti. V nedavni študiji je bila ugotovljena najvišja specifičnost za fibrozni HP, če je bilo pet ali več lobulov mozaične attenuacije prisotnih v vsakem izmed treh ali več režnjev na obeh straneh, kar je omogočalo ločevanje od IPF. Ujetje zraka je sicer nespecifična ugotovitev, ki odraža spremembe malih dihalnih poti zaradi različnih vzrokov in ga lahko najdemo tudi pri drugih ne-HP intersticijskih pljučnih boleznih (ILD), še posebej pri sistemskih boleznih veziva (CTD-ILD) in sarkoidozi.

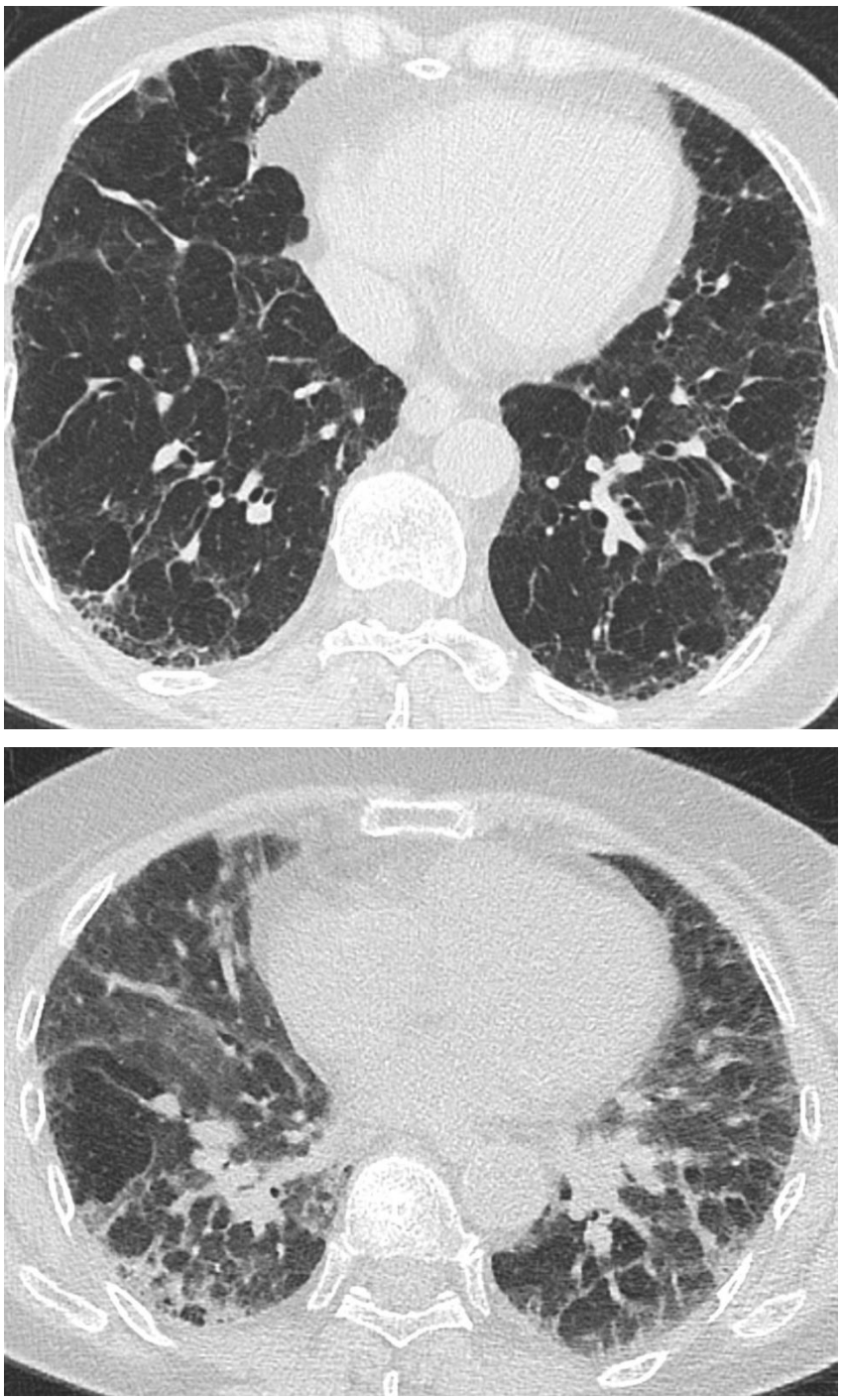
Vzorci "združljivi s HP" obstajajo, kadar se HRCT vzorec in/ali razporeditev pljučne fibroze razlikuje od tipičnega vzorca HP; varianta fibroze naj bi bila spremljana z znaki bolezni malih dihalnih poti (npr. tipičen UIP vzorec, ki ima periferno in bazalno prevladujočo razporeditev fibroze s satastimi pljuči in/ali trakcijskimi bronhiektazijami ali obsežne zgostitve mlečnega stekla s pridruženimi subtilnimi znaki pljučne fibroze).

FIBROZIRAJOČI HP–RADIOLOŠKI KRITERIJI

Nekatere variante v razporeditvi fibroze so združljive s fibrozno obliko HP, čeprav so manj pogoste. Sem spadajo fibroza z aksialno periferno (subplevralno) ali centralno (peribronhovaskularno) distribucijo ter bolezen s prevladujočo bazalno prizadetostjo. Čeprav je bilo ugotovljeno, da fibroza, ki prevladuje v zgornjih pljučnih conah, lahko loči fibrozni HP od IPF, ima le majhen delež bolnikov s fibrozno obliko HP bolezen, ki prevladuje v zgornjih pljučnih delih (<10 %).

Fibrozni HP se lahko pokaže tudi s HRCT vzorci, ki niso niti tipični, niti združljivi z značilnostmi HP; ti HRCT vzorci naj bi se klasificirali kot »nedoločeni za fibrozni HP« in vključujejo različne vzorce fibroze, brez jasnih znakov prizadetosti malih dihal, npr. fibroza UIP (tipični UIP, verjetni UIP, nedoločen za UIP), fibrozni NSIP in organizirajoča pljučnica. Prisotnost mrežastih sprememb ob prisotni konsolidaciji lahko kaže na "organizujoči pljučnici podoben" vzorec fibroznega HP. Kot pri drugih ILD, se lahko HP pokaže tudi z resnično nedoločnim HRCT vzorcem.

Kombinirana pljučna fibroza in emfizem (CPFE) ter pleuropulmonalna fibroelastoza (PPFE) z emfizemom se lahko pojavita tudi pri HP, čeprav sta redka. Emfizem pri HP je so lahko prisoten neodvisno od zgodovine kajenja. Fibrozni HP je lahko diagnosticiran tudi med akutnim poslabšanjem.



HRCT sliki tipičnega fibroznega HP v vdihu in po izdihu. Mrežaste fibrozne spremembe s trakcijskimi bronhiektazijami so vidne periferno subplevralno in peribronhialno. Prisotna je mozaična atenuacija pljučnega parenhima (»three density pattern«) na posnetkih v vdihu in nehomogena stisljivost pljuč z areali ujetega zraka na posnetkih v izdihu.

LITERATURA

1. Raghu G., Remy-Jardin M, Ryerson C et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med Vol 202, Iss 3, pp e36–e69, Aug 1, 2020.
2. Fernandez Perez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2021;160(2):e97–156.
3. Hansell DM, Moskovic E. High-resolution computed tomography in extrinsic allergic alveolitis. Clin Radiol 1991;43:8–12.
4. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2019;54:1900531.
5. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir J 2018;52:1800443.
6. Salisbury ML, Gu T, Murray S, et al. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. Chest 2019;155:699–711.
7. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. Eur Radiol 2012;22:1672–1679.
8. Okabayashi H, Fukada T, Iwasawa T et al. The new useful high-resolution computed tomography finding for diagnosing fibrotic hypersensitivity pneumonitis: “hexagonal pattern”: a single-center retrospective study. BMC Pulmonary Medicine (2022) 22:76

FIBROZIRAJOČI HIPERSENZITIVNI PNEVMONITIS – ZDRAVLJENJE

Katarina Osolnik
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Hipersenzitivni pnevmonitis (HP) je vedno pomembna diferencialno diagnostična možnost pri bolnikih z na novo odkrito inetrsticijsko pljučno boleznijo (IPB). Pomembno je zavedanje o dveh kliničnih fenotipih HP. S terapevtskega stališča je potrebno prepoznati tiste bolnike pri katerih fibroza napreduje in jih ustrezno zdraviti s protifibrotično terapijo.

Ključne besede: hipersenzitivni pnevmonitis, progresivna fibroza, zdravljenje

UVOD

Hipersenzitivni pnevmonitis (HP) je vedno pomembna diferencialno diagnostična možnost pri bolnikih z na novo odkrito inetrsticijsko pljučno boleznijo (IPB). Podatki o prevalenci HP se gibajo med 0-8 primerov na 100 000 prebivalcev. Med poklicno izpostavljenimi v ZDA poročajo o do 4200 primerov na 100 000. Zadnje smernice razvrščajo bolnike s HP v dva klinična fenotipa: nefibrotični HP in fibrotični HP (f-HP) (1). Za vsako skupino so posebna priporočila. Znotraj skupine f-HP je s terapevtskega stališča zelo pomembno odkrivati bolnike s progresivno pljučno fibrozo (PPF) kot posledico HP.

ZNAČILNOSTI FIBROTIČNEGA-HIPERSENZITIVNEGA PNEVMONITISA S PROGRESIVNO PLJUČNO FIBROZO

Ugotovili so, da ima f-HP najhitrejši letni upad forsirane vitalne kapacitete (FVC) v primerjavi z drugimi IPB, razen idiopatske pljučne fibroze (IPF).(4) Kot rizični dejavniki za PPF pri f-HP so bili prepoznani: med demografskimi: višja starost; med genetskimi: MUC5B polimorfizem in kratke telomere; med ekspozicijami: izpostavljenost antigenom ptic in neprepoznan antigen; od kliničnih dejavnikov: prisotnost pljučne arterijske hipertenzije; med funkcionalnimi: nižja FVC in difuzijska kapaciteta za CO ob postavitvi diagnoze in hiter (> 10% letni upad) FVC v času opazovanja. (1) Ugotovili so zelo podoben čas do napredovanja bolezni kot pri IPF. Po podatkih v literaturi je pogostnost pojava PPF pri HP pri 5-6 bolnikih od 10: približno polovica bolnikov s HP razvije f-HP in 58% bolnikov s f-HP razvije PPF. (1) Ugotovili so, da je relativni upad FVC >5% v 1 letu statistično značilen neugoden napovednik preživetja: pri upadu FVC <5% na leto je pričakovana mediana preživetja 7 let, pri upadu FVC >5% na leto pa 2,9 let. (5)

ZDRAVLJENJE

Prepoznava in umaknitev vzročnemu alergenu je ključna za izboljšanje prognoze in izhoda bolezni. Žal v praksi to ni vedno mogoče.

Ni uradno sprejetega algoritma za farmakološko zdravljenje HP. Običajno se zdravljenje HP začenja s sistemskimi glukokortikoidi (GK) na katere je v začetku običajno dober odgovor, ni pa jasnih dokazov, da je zdravljenje s sistemskimi GK dolgoročno koristno ali da bi imelo učinek na upočasnitev napredovanja f-HP. Bolnikom s HP se včasih predpisuje tudi imunosupresivna terapija, vendar tudi zanjo ni trdnih dokazov o njeni učinkovitosti. Nasprotno, vse od študije, ki je v skupini bolnikov z IPF, zdravljenih s kombinacijo sistemskega GK in imunosupresivov, pokazala zelo negativen rezultat, se tako zdravljenje redkeje predpisuje. (6)

Glede na ugotovitve, da je ob diagnosticiranju progresivne IPB indicirana uvedba zdravljenja, ki vpliva na proces fibroziranja z namenom upočasnitve njegovega napredovanja, se tudi skupina bolnikov s f-HP uvršča

v to skupino. (7) Zaenkrat še ni sprejet konsenz glede zdravljenja f-HP s protifibrotično terapijo. Imamo pa na voljo v večini držav registrirano zdravilo za zdravljenja kroničnih fibrozirajočih IPB s progresivnim fenotipom. To zdravilo je nintedanib, ki je tirozin kinazni inhibitor. Študija INBUILD je na 663 bolnikih s fibrozirajočo IPB (ne IPF) pokazala, da je nintedanib upočasnil letni upad FVC v primerjavi s placebom. V času opazovanja je zmanjšal tudi riziko akutne eksacerbacije in smrti. V tej študiji je bil delež bolnikov z diagnozo f-HP 26%. Drugi, za IPF registriran, protifibrotik pirfenidon ni bil preizkušan za zdravljenje f-HP v randomiziranih dvojno slepih raziskavah. Študija RELIEF, ki je raziskovala učinek pirfenidona pri bolnikih s PPF kot posledico sistemskih bolezni, fibrotične nespecifične intersticijske pljučnice (NSIP), f-HP in azbestoze v primerjavi s standardnim zdravljenjem je bila predčasno zaključena zaradi slabega vključevanja; je pa analiza 127 vključenih bolnikov (57 od njih je imelo f-HP) pokazala manjši upad FVC% od pričakovanega v primerjavi s placebom.

V zadnjih smernicah ERS se ob dokazih, ki niso dovolj trdni za oblikovanje algoritma zdravljenja priporoča pristop, ki naj temelji na fenotipu HP. (2)

V primerih nefibrotičnega HP, po odstranitvi vzročnega alergena in nepomembno zmanjšani pljučni funkciji uvedba terapije ni potrebna, je pa potrebno skrbno klinično, funkcionalno in radiološko spremljanje.

Sistemski GK predpišemo bolnikom s HP, ki imajo okrnjeno pljučno funkcijo ali napredujočo bolezen.V primerih f-HP, težje okvare pljučne funkcije ali progresivne bolezni je na mestu razmislek o imunosupresivni terapiji.

Protifibrotično terapijo predpišemo bolnikom z napredujočim f-HP. (2)

Poleg farmakološke terapije je pri bolnikih s PPF kot posledico f-HP na mestu tudi uvedba trajnega zdravljenja s kisikom, rehabilitacija, cepljenja proti pnevmokoku in virusnim boleznim, ki najpogosteje prizadenejo dihala in so lahko vzrok za akutne eksacerbacije f-HP. (1)

Zelo velik pomen je potrebno dati tudi osveščanju bolnikov in njihovih svojcev o naravi in poteku bolezni ter njeni prognozi.

Za izboljšanje prognoze bolezni in kvalitete življenja bolnikov je zelo pomembno iskanje in zdravljenje spremljajočih bolezni: kot npr. gastroezofagealnega refluksa, ishemične bolezni srca in srčnega popuščanja, zlasti v terminalni fazi bolezni, ko pri bolnikih pride do desnostranske srčne odpovedi.

Tudi simptomatsko zdravljenje, predvsem v terminalni fazi bolezni pogosto prisotnega, dražečega kašlja je nujno za izboljšanje kvalitete življenja.

Presaditev pljuč podaljša preživetje pri bolnikih s f-HP. V primerih, če bolniki niso bili umaknjeni vzročnemu alergenu, se je bolezen lahko ponovila tudi po transplantaciji.

MULTIDISCIPLINARNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S f-HP

Postavitev diagnoze HP glede na njegovo zelo raznoliko klinično sliko ni lahka. Priporoča se, z namenom zmanjšanja postavitve napačne diagnoze, obravnava v multidisciplinarnem timu.

Ta obravnava je predvsem priporočena v primerih odločanja o uvajanju, spremembi ali ukinitvi zdravljenja in odločitvi za intenziviranje invazivnih diagnostičnih postopkov. (8)

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z diagnozo f-HP je ključna umaknitev vzročnemu alergenu, redno klinično, funkcionalno in radiološko spremljanje. Zdravljenje s protivnetno terapijo v primerih progresa fibroze ne zadostuje. V teh primerih je na voljo zdravljenje s protifibrotično terapijo.

LITERATURA

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ et al.: Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Aug 1;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jan 1;203(1):150-151. doi: 10.1164/rccm.v203erratum1. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2022 Aug 15;206(4):518. doi: 10.1164/rccm.v206erratum4. PMID: 32706311; PMCID: PMC7397797.
2. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir Rev. 2022 Feb 9;31(163):210169. doi: 10.1183/16000617.0169-2021. PMID: 35140104; PMCID: PMC9488722.
3. Deutsch K, Lewandowska KB, Kowalik A, Bartoszuk I, Radwan-Röhrenschef P, Sobiecka M, Dybowska M, Tomkowski WZ, Szturmowicz M. Does a Type of Inciting Antigen Correlate with the Presence of Lung Fibrosis in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis? J Clin Med. 2024 Aug 27;13(17):5074. doi: 10.3390/jcm13175074. PMID: 39274286; PMCID: PMC11396382.
4. Oldham JM, Lee CT, Wu Z. et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing ILD.Eur Respir J.2022;59(6):2101396
5. Macaluso C., Boccabella C, Kokosi M, et al: Short-term lung function changes predict mortality in patients with fibrotic HP: Respirology, 2022;27(3): 202-8.
6. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network , Raghu G, Anstrom KJ, et al.. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2012; 366: 1968–1977.
7. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, et al.. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. Eur Respir J 2018; 51: 1800692
8. Fernández Pérez, Evans R. et al.Executive Summary Executive Summary: Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report: CHEST, Volume 160, Issue 2, 595 - 615

PLJUČNA HIPERTENZIJA – PATOFIZIOLOŠKI PRINCIPI IN FARMAKOTERAPIJA

Boštjan Rituper
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Pljučna hipertenzija (PH) je definirana s srednjim tlakom v pljučnih arterijah (sPAP), ki presega 20 mmHg. Vzroke za PH razvrščamo v 5 glavnih skupin. Namen klasifikacije je razvrstitev s PH povezanih kliničnih stanj v skupine, ki si delijo podobne patofiziološke mehanizme, klinično sliko, hemodinamske značilnosti in terapevtski pristop. Ne glede na vzrok je za PH značilno progresivno naraščanje pljučnega arterijskega tlaka, ki sprva vodi v kompenzirano hipertrofijo desnega prekata, na daljši rok pa povzroči desnostransko srčno odpoved, je pogost vzrok za umrljivost bolnikov s PH. Razumevanje patofiziološkega ozadja, ki je zelo kompleksno, je ključno za obravnavo bolnika s PH. V prispevku opisujemo patofiziološke principe razvoja PH in osnove farmakoterapije.

Ključne besede: pljučna hipertenzija, patofiziologija, farmakoterapija

UVOD

Pljučna cirkulacija je nizkotlačni sistem, ki sprejme celoten minutni volumen srca. Nekatere kardiovaskularne, pljučne in sistemske bolezni lahko pomembno vplivajo na hemodinamiko pljučne cirkulacije in povzročijo razvoj pljučne hipertenzije (PH). Posledična tlačna obremenitev desnega prekata vodi v razvoj hipertrofije in dilatacije ter v končni fazi odpoved desnega srca. Poleg splošnih ukrepov, kamor uvrščamo zdravljenje z diuretiki in dodatkom kisika, nekatere oblike PH zdravimo s specifičnimi zdravili. Med te spadajo antagonisti kalcijevih receptorjev, antagonisti endotelinskih receptorjev, zdravila, ki potencirajo učinek dušikovega monoksida (NO) ter prostaciklinski agonisti oz. analogi. Pred kratkim je bilo za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije odobreno še prvo zdravilo, ki z zaviranjem proliferacije celic žilne stene neposredno vpliva na preoblikovanje pljučnih žil in tako zavira napredovanje PH.

PLJUČNA CIRKULACIJA – FIZIOLOŠKI PRINCIPI

V pljučih obstajata dva ločena krvna obtoka. Visokotlačni bronhialni krvni obtok pljučem zagotavlja oksigenirano arterijsko kri in je del sistemske cirkulacije. Pljučni krvni obtok, ki se začne s pljučno arterijo, v fizioloških pogojih v pljuča dovaja deoksigenirano kri z relativno nizkim tlakom, vendar zaradi nizkega upora v žilah vseeno omogoča velik pretok krvi (1). Prispevek naslavlja delovanje slednjega v fizioloških in patofizioloških pogojih.

Kri skozi pljučni krvni obtok poganja desni prekat. Normalna sistolična vrednost v desnem prekatu znaša okoli 25 mmHg, diastolična okoli 0 mmHg. Tlak v velikih pljučnih arterijah med srčnim ciklom zaradi pljučne zaklopke niha med 8 in 25 mmHg, srednji pljučni arterijski tlak normalno znaša okoli 15 mmHg, transpulmonalni tlačni gradient pa okoli 10 mmHg (normalne vrednosti tlaka v levem atriju so do okoli 5 mmHg). Ob predpostavki, da znaša normalni minutni volumen srca 5 L/min, lahko izračunamo, da znaša povprečni upor v pljučni cirkulaciji do ca. 2 mmHg/L/min (oz. do 2 Woodovih enot), kar je 10x manj kot v sistemski cirkulaciji. Zanimivo je, da pljučni žilni upor tudi ob povečanem pretoku krvi (npr. med športom), ne poraste oz. v fizioloških okoliščinah celo upade, kar je posledica dveh mehanizmov, in sicer distenzije in vključevanja (rekrutacije) novih pljučnih kapilar. Pomemben vpliv na upornost v pljučnih žilah ima tudi volumen pljuč, pri čemer velja, da se z večanjem pljuč zaradi povečevanja premera pljučnih žil upornost zmanjšuje, razen pri velikih pljučnih volumnih, kjer zaradi deformacije žil pride do ponovnega postopnega poraščanja upora (2).

Poleg hemodinamskih in morfoloških spremenljivk na upornost v pljučni cirkulaciji močno vpliva tudi parcialni tlak kisika (pO_2) v alveolarnem prostoru. Hipoksična pljučna vazokonstrikcija je posledica kontrakcije gladkomišičnih celic malih arteriol v hipoksičnih področjih pljuč in ima pomemben vpliv na upornost pri $pO_2 < 70$ mmHg. Vazokonstrikcija je posledica porasta prostega kalcija v citoplazmi gladkomišičnih celic, do česar pride zaradi sprememb v izločanju endotelijskih vazoaktivnih substanc (NO, endotelin, tromboksan) (1,2).

DEFINICIJA IN KLASIFIKACIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE

V aktualnih smernicah (3) je pljučna hipertenzija definirana na podlagi hemodinamskih meritev s srednjim tlakom v pljučni arteriji, ki presega 20 mmHg (mPAP > 20 mmHg). Nova definicija je osnovana na invazivnih meritvah mPAP v zdravi populaciji (4). Pomemben del diagnostike predstavljajo meritve upora v pljučni cirkulaciji (PVR, angl. pulmonary vascular resistance) in zagozditevenega tlaka (PAWP, angl. pulmonary arterial wedge pressure), ki omogočajo razlikovanje med pre- in pokapilarnimi vzroki za povišan mPAP. V smernicah se prvič opredeljujejo glede pljučne hipertenzije med naporom, ki je definirana z naklonom krivulje mPAP/MVS. Normalne vrednosti zgoraj navedenih vrednosti so prikazane v Tabeli 1.

Tabela 1. Hemodinamska klasifikacija pljučne hipertenzije (povzeto po (3)).

Definicija	**Hemodinamske karakteristike**
Pljučna hipertenzija (PH)	mPAP > 20 mmHg
Prekapilarna PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR >2 WU
Izolirana pokapilarna PH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU
Kombinirana pre- in pokapilarna PH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU
PH med naporom	Naklon mPAP/CO med mirovanjem in naporom > 3 mmHg/L/min

Ehokardiografija je pomemben del diagnostike PH, vendar zaradi možnih merskih napak ne zadostuje za postavitev diagnoze PH. Ehokardiografske parametre, kot so maksimalna hitrost regurgitacijskega curka čez trikuspidalno zaklopko, velikost desnih srčnih votlin ter respiratorno variabilnost in premer vene cave uporabljamo za oceno verjetnosti PH (3).

Po WHO klasificiramo vzroke za razvoj pljučne hipertenzije v 5 skupin. Splošni namen klasifikacije je razvrstitev s PH povezanih kliničnih stanj, ki si delijo podobne patofiziološke mehanizme, klinično sliko, hemodinamske značilnosti in terapevtski pristop. V Tabeli 2 prikazujemo aktualno klasifikacijo PH.

Tabela 2. Klinična klasifikacija pljučne hipertenzije (povzeto po (3)).

SKUPINA	Vzroki
SKUPINA 1 – pljučna arterijska hipertenzija (PAH)	• Idiopatska • Dedna • Povezana s toksini/zdravili • Povezana s SVTB/HIVom/portalno hipertenzijo • Kongenitalna srčna bolezen • Bolezen pljučnih kapilar/ven (PVOD/PCH)
SKUPINA 2 – pljučna hipertenzija zaradi bolezni levega srca	• Srčno popuščanje z ohranjenim/znižanim iztisnim deležem levega prekata • Valvularna srčna bolezen • Kongenitalna/pridobljena stanja, ki vodijo v pokapilarno PH
SKUPINA 3 – pljučna hipertenzija zaradi bolezni pljuč ali hipoksije	• Obstruktivna pljučna bolezen/emfizem • Restriktivna pljučna bolezen • Hipoventilacijski sindromi • Hipoksija brez pljučne patologije (višinska bolezen) • Razvojne bolezni pljuč
SKUPINA 4 – pljučna hipertenzija zaradi obstrukcije pljučnih arterij	• Kronična trombembolična pljučna hipertenzija • Drugi vzroki za obstrukcijo pljučnih arterij
SKUPINA 5 – pljučna hipertenzija z nejasnim/multifaktorskim vzrokom	• Hematološki vzroki (npr. kronična hemolitična anemija) • Sistemski vzroki (npr. sarkoidoza) • Metabolni vzroki (npr. Gaucherjeva bolezen) • Kronična odpoved ledvic • Pljučni malignom s trombotično mikroangiopatijo • Fibrozirajoč mediastinis

Ne glede na vzrok je za pljučno hipertenzijo značilno progresivno naraščanje pljučnega arterijskega tlaka, ki vodi od začetka v kompenzirano hipertrofijo desnega prekata, na daljši rok pa v desnostransko srčno odpoved, ki je pogost vzrok za umrljivost bolnikov s PH (5).

PATOFIZIOLOŠKE PRINCIPI PH IN FARMAKOLOŠKA PRIJEMALIŠČA

Napredek pri prepoznavanju, klasifikaciji in razumevanju patoloških in patofizioloških procesov v zadnjih nekaj desetletjih je pomembno pripomogel k diagnostiki, predvsem pa zdravljenju bolnikov s pljučno hipertenzijo. Kljub temu imajo bolniki, ne glede na vzrok za PH, pomembno povečano morbiditeto in mortaliteto (5). Razumevanje patofiziološkega ozadja za razvoj bolezni je ključno za obravnavo bolnika s PH. V nadaljevanju opisujemo patofiziološke principe razvoja PH pri vseh petih kliničnih skupinah bolnikov s pljučno hipertenzijo.

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH) – skupina 1

Za bolnike s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) je značilna ekstenzivno preoblikovanje pljučne cirkulacije, ki se histopatološko kaže kot proliferacija žilne intime, hipertrofija medije in proliferacija adventicije. V žilni steni je moč videti vnetno reakcijo in mesta fibrinoidne nekroze. Pri napredovali PAH se lahko pojavijo t.i. pleksiformne lezije, ki pa jih ne najdemo pri vseh bolnikih s PAH. Gre za kompleksne, glomerulom podobe, žilne strukture z akumulacijo endotelijskih in vnetnih celic, ki proliferirajo iz okludiranih arteriol. Lahko se pojavijo tudi mikrotrombotične lezije. Stopnja teh sprememb pogosto ne korelira s porastom upora v pljučni cirkulaciji (PVR). Nasprotno od tega stopnja hipertrofije žilne medije dobro korelira s padcem PVR ob aplikaciji vazodilatatornih prostaciklinov. Posledice patohistoloških sprememb se odražajo s spremembami v funkciji pljuč in, kar je klinično pomembnejše, v funkciji desnega srca (6) ter v spremembah v signalizaciji signalnih poti, ki so vpletene v regulacijo pljučnega žilnega tonusa; to so pot NO, prostaciklinsko-tromboksanska pot in endotelinska pot, pri čemer sta prvi dve poti praviloma zavrti, kar rezultira v zmanjšani vazodilataciji, ter povečano sekrecijo endotelina-1, kar spodbuja vazokonstrikcijo, ima pa tudi mitogene učinke (7). Naštete signalne poti so tarča specifične farmakološke terapije, ki jo uporabljamo v zdravljenju PAH.

Običajen izvid testiranja pljučne funkcije pri bolnikih s PAH je blaga restrikcija in relativno blag upad v difuzijski kapaciteta za CO (DLCO), v arterijski krvi pa lahko v odvisnosti od napredovalosti bolezni beležimo normalen ali znižan pO_2 ter pogosto blago hipokapnijo. Patofizioški mehanizmi, ki vodijo v spremembe so kompleksni in vključujejo povečan fiziološki mrtvi prostor, nižje vrednosti pO_2 v mešani venski krvi zaradi znižanega MVS in nehomogenost v distribuciji pljučne perfuzije. Hipokapnija je posledica hiperventilacije zaradi povečanega fiziološkega mrtvega prostora in sprememb v kemosenzitivnosti. Vzroka za spremembo občutljivosti dihalnega centra na pCO_2 ne poznamo (6).

Disfunkcijo desnega prekata (DP) opredeljujejo spremembe v mehaniki krčenja, ki lahko vodijo v znižan minutni volumen srca in povzročijo nezadostno prekrvitev tkiv. Disfunkcija je posledica nezmožnosti prilagoditve prekata na povečano tlačno obremenitev. Na začetku se DP na povečano tlačno obremenitev prilagodi s povečanjem kontraktilnosti in hipertrofijo. Ko povečevanje sistolične funkcije ni več možno, postane dila-

tacija RV edini učinkovit mehanizem, ki omogoči vzdrževanje utripnega volumna ob povečevanju poobremenitve zaradi naraščanja upora v pljučnem žilju. Dilatacija in naraščanje tlaka v desnem prekatu povzroči premik interventrikularnega septuma v levo, kar kompromitira funkcijo in polnjenje levega prekata in vodi v dodaten upad utripnega volumna. Pomembno komponento disfunkcije RV predstavljata interventrikularna in atrioventrikularna dissinhronija. V sklopu PAH je kontrakcija DP prolongirana, zaradi česar DP še iztiska kri, medtem ko se LP že relaksira, kar spodbuja bočenje septuma v levo. Poleg sistolične je za DP bolnikov z napredovalo PAH značilna še diastolična disfunkcija DP, ki je posledica fibroze, hipertrofije in sprememb v kontraktilnem aparatu, kar povečuje togost stene in zmanjšuje učinkovitost prekata. Porasta tlaka v prekatu vpliva na prekrvitev. V fizioloških pogojih je miokard DP prekrvljen tako med sistolo, kot med diastolo. Pri PAH se zaradi sprememb tlačnega gradienta med aorto in DP pretok skozi desno koronarno arterijo zlasti med prekatno sistolo zmanjša, kar lahko vodi v nastanek ishemije in pripomore k disfunkciji DP (8).

Pljučna hipertenzija zaradi bolezni levega srca – skupina 2

Bolezen levega srca je najpogostejši vzrok za pljučno hipertenzijo. Ne glede na tip srčnega popuščanja (srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem – HFpEF ali srčno popuščanje z znižanim iztisnim deležem – HFrEF) je primarni vzrok za razvoj pljučne hipertenzije hemodinamski. Zaradi motenj v relaksaciji in polnjenju levega prekata se poviša tlak v levem atriju, ki se pasivno retrogradno prenese na pljučni venski sistem, kapilare, arterije in desno srce. Razvije se izolirana pokapilarna pljučna hipertenzija, za katero je značilen povišan zagozditveni tlak in normalen upor v pljučnem žilju (PVR) (9).

Nekateri bolniki s srčnim popuščanjem razvijejo bolezen pljučnih žil, kar se kaže s povišanim PVR. Ti bolniki imajo slabšo prognozo (10). Zanimivo je, do se spremembe v hemodinamiki skozi pljučno cirkulacijo med HFpEF in HFrEF pomembno razlikujejo, vendar diskusija tega presega cilje prispevka. Ne glede na etiologijo srčnega popuščanja, pa je vzrok za disfunkcijo pljučne cirkulacije v poškodbi žilnega endotelija, pri čemer pride do sprememb vseh aspektov pljučne cirkulacije (9).

V preparatih pljuč umrlih pacientov s pljučno hipertenzijo zaradi bolezni levega srca so ugotavljali obsežno preoblikovanje pljučnih ven z zadebelitvijo intime in hipertrofijo medije ter posledičnim zoženjem lumna žil. Spremembe, ki so bile zelo podobne spremembam pri pljučni venookluzivni bolezni, so zelo dobro korelirale s tlakom v pljučnih arterijah (11).

Retrogradno povišanje tlaka v pljučnih kapilarah in manjših arterijah povzroči barotravmo endotelijske plasti, kar vodi v translokacijo tekočine in proteinov v pljučni intersticij in posledično v intersticijski edem. Posledica tega je aktivacija vnetnih mediatorjev, inhibicija sproščanja NO, povečana ekspresija endotelina-1 in transformirajočega rastnega faktorja beta ter aktivacija fibro- in mioblastov, to pa vodi v preoblikovanje pljučnega žilja. Posledica je zoženje žilnega lumna in zadebelitev alveolokapilarne membrane, kar vodi v moteno difuzijo plinov (12).

Posledice kronične tlačne obremenitve desnega srca so kot podobne kot pri pljučni hipertenziji drugih etiologij. Razvije se hipertrofija DP, sledi progresivna dilatacija DP, funkcijska trikuspidalna insuficienca in nato odpoved DP (9).

Pljučna hipertenzija zaradi bolezni pljuč – skupina 3

Mehanizmi razvoja pljučne hipertenzije zaradi bolezni pljuč ali hipoksije so kompleksni in se med posamičnimi entitetami lahko razlikujejo.

PH, ki je posledica obstruktivne spalne apneje v odsotnosti druge patologije, je praviloma blaga, medtem ko imajo lahko bolniki s hipoventilacijskimi sindromi hudo PH. Obstaja pozitivna korelacija med stopnjo PH in indeksom telesne mase (BMI) oz. stopnjo OSAS. K razvoju PH zaradi hipoventilacije prispeva več patofizioloških mehanizmov. Prekapilarna komponenta pljučne hipertenzije je posledica hipoksične vazokonstrikcije, ki jo poslabšata hiperkapnija in acidoza. Od začetka so spremembe reverzibilne, v nadaljevanju pa postanejo zaradi razvoja endotelijske disfunkcije, hipertrofije in fibroze pljučnih arterij ireverzibilne. Pokapilarna komponenta pljučne hipertenzije je posledica sprememb v mehaniki dihanja. Restrikcija dihanja ob debelosti in obstrukcija ob OSAS vodita v bolj negativne inspiratorne intratorakalne tlake, ki povečajo predobremenitev desnega prekata, premik septuma v levo in posledično povišan tlak v levem atriju. Zaradi hipoksemije in hiperkapnije se poveča simpatikotonus, ki povečuje tenzijo miokarda levega prekata. Pomembno lahko prispevajo tudi zelo pogoste predobstoječe komorbidnosti (bolezen levega srca) (13).

Pljučna hipertenzija je lahko pri bolnikih s KOPB posledica treh dejavnikov: a) hiperinflacije pljuč, b) pogosto pridružene bolezni levega srca in c) povišane upornosti v pljučnem žilju (PVR). Hiperinflacija pljuč vodi v povišanje intratorakalnih tlakov, kar zmanjša venski povratek v prsni koš, zmanjša utripni volumen DP in posledično predobremenitev LP, zaradi česar upade MVS, to pa vodi v povišan simpatikotonus, povečano tenzijo v steni in poobremenitev LP. Ca. 30 % bolnikov s KOPB ima pridruženo sistolično ali distolično bolezen levega srca, ki je pogosto posledica aterosklerotične bolezni zaradi sistemskega vnetja, ki spremlja KOPB. Neposredno na PVR vpliva preoblikovanje pljučnih žil (zadebelitev intime, hipertrofija medije), ki je posledica kroničnega vnetja (vaskulitis), izguba manjših žil (zlasti kapilar) zaradi propada pljučnega tkiva (emfizem) in hipoksična vazokonstrikcija (14).

Pri boleznih pljučnega intersticija je razvoj pljučne hipertenzije multifaktorski. Pomembno vlogo igra hipoksična vazokonstrikcija, vendar imajo pogosto pljučno hipertenzijo tudi bolniki, ki niso hipoksemični. Med razloge za povišan PVR uvrščamo preoblikovanje pljučnega žilja, ki zajema celotno steno pljučnih žil (zadebelitev intime, hipertrofija medije), obstrukcijo pljučnega žilja zaradi progresivne parenhimske fibroze, pridruženega vaskulitisa, perivaskularne fibroze in trombotične angiopatije (15).

Kronična trombembolična pljučna hipertenzija – skupina 4

Kronična trombembolična pljučna hipertenzija (CTEPH) je redka pozna komplikacija akutne pljučne embolije (PE), ki se ne razreši po več kot treh mesecih antikoagulantnega zdravljenja A(KZ). CTEPH se lahko razvije tudi po več mesecih ali letih po akutni PE kljub neprekinjenem AKZ in odsotnosti novih akutnih trombembolič-nih dogodkov, kar priča proti izključno mehanski (obstrukcijski) etiologiji pljučne hipertenzije.

Dva različna tipa pljučnih vaskularnih lezij prispevata k porastu PVR: a) intravaskularna obstrukcija pljučnih arterij zaradi neraztopljenih organiziranih fibroziranih strdkov, ki so primarni razlog za razvoj CTEPH, in b) sekundarna mikrovaskulopatija, za katero je značilna netrombotično obstruktivno preoblikovanje pljučnih arterij, pa tudi kapilar in ven. Spremembe so podobne tistim, ki se pojavijo pri idiopatski PAH in vključujejo zadebelitev, fibrozo in fibromuskularno proliferacijo, ki so posledica poškodbe endotelija in disregulacije endotelijskih signalnih poti (17).

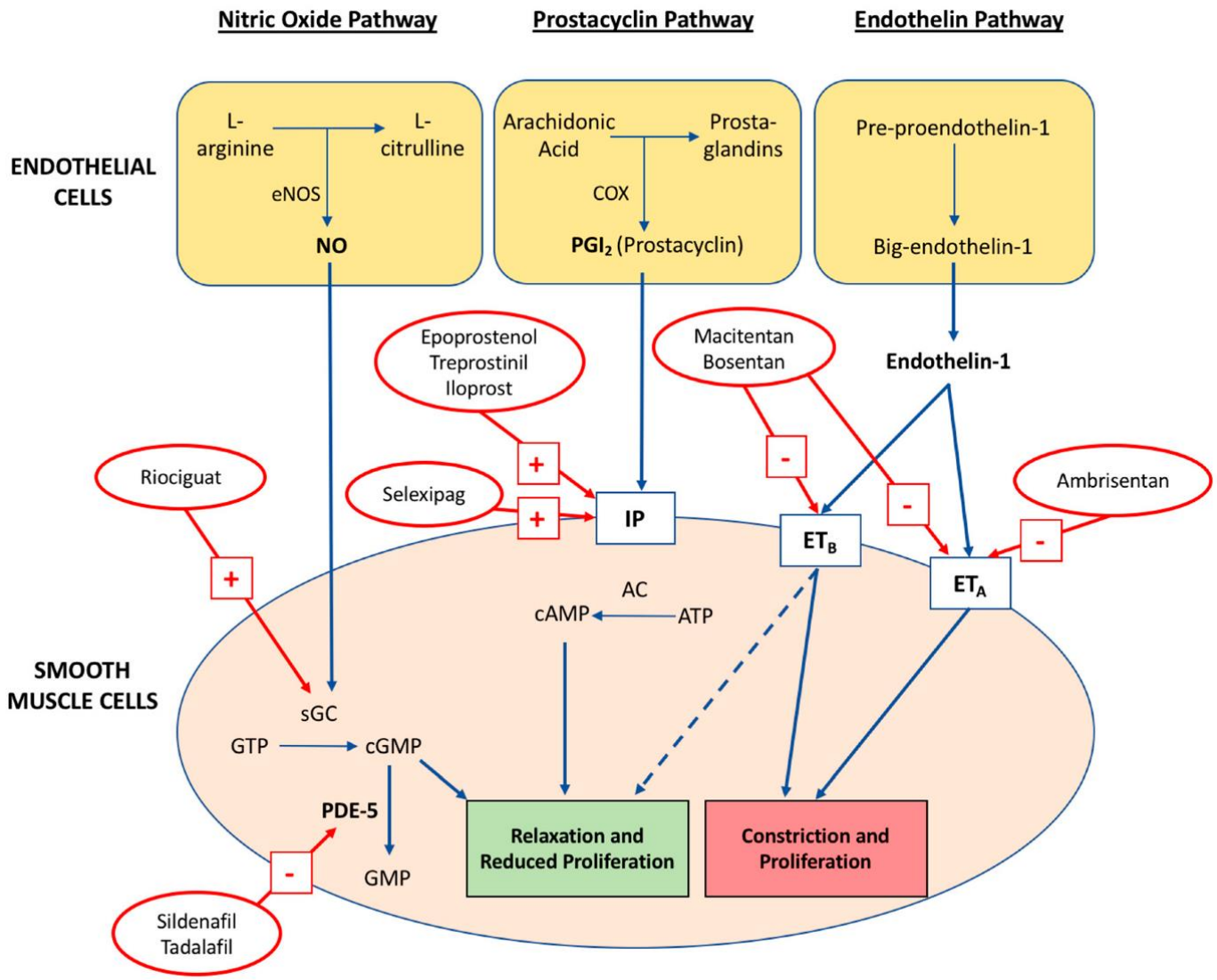
PREGLED NESPECIFIČNE IN SPECIFIČNE FARMAKOTERAPIJE

V ospredju patofiziologije razvoja pljučne hipertenzije je, poleg nekaterih za posamično skupino PH specifičnih mehanizmov, endotelijska disfunkcija in s tem povezane spremembe v sproščanju vazoreaktivnih signalnih molekul (NO, endotelin-1, prostaciklin) ter pro- in antiinflamatornih molekul.

Pristop k zdravljenju pljučne hipertenzije je odvisen od vzroka in posledične razporeditve v eno od skupin Klinične klasifikacije (Tabela 2). Farmakoterapijo PH delimo v splošna in specifična zdravila (Tabela 3, Slika 1).

Tabela 3. Farmakoterapija pljučne hipertenzije (povzeto po (3))

	Značilnost
a) Splošni farmakoterapevtiki	
Antikoagulatna zdravila	So indicirana za CTEPH/CTED ali ob drugih jasnih indikacijah zaradi komorbidnosti, PAH ni indikacija za uvedbo.
Diuretiki	So standardna terapija za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja ob hipervolemiji. Uporabljamo diuretike zanke in antagoniste mineralokortikoidnih receptorje, redko tiazide.
Kisik	Predvsem pri bolniki s KOPB in pO_2 v mirovanju < 8 kPa
Kardiovaskularna zdravila	Se uporabljajo pri predvsem bolnikih s PH zaradi bolezni levega srca (npr. sakubitril/valsartan, zaviralci SGLT-2, zaviralci beta, …).
Pripravki železa	Ob sideropenični anemiji. Nadomeščanje železa brez anemije pri PAH nima pozitivnega učinka.
Kontraceptivi	Pri ženskah v rodni dobi s specifično terapijo za PAH zaradi teratogenosti zdravil
b) Specifična zdravila	
Zaviralci kalcijevih kanalčkov (amlodipin, diltiazem, nifedipin)	Se uporabljajo za zdravljenje vazoreaktivne idiopatske, hereditarne ali z zdravili povzročene PAH in so neposredno vazodilatatorni
Zaviralci endotelinskih receptorjev (bosentan, ambrisentan, macitentan)	Preko zaviranja endotelinskih A in/ali B receptorjev na gladkomišičnih in endotelijskih celicah zavirajo vazokonstriktorne učinke endotelina-1 in pospešujejo sintezo prostaciklina in NO ter posledično delujejo vazodilatatorno
Inhibitorji fosfodiesteraze-5 (PDE5) (sildenafil, tadalafil)	Preprečujejo razgradnjo cGMP v gladkomišični celici in posledično spodbujajo mišično relaksacijo
Stimulatorji gvanilatne ciklaze (sCG) (riociguat)	Neposredno stimulirajo gvanilatno ciklazo in povečujejo produkcijo cGMP, kar spodbuja gladkomišično relaksacijo
Agonisti prostaciklinskih receptorjev in prostaciklinski analogi (epoprostenol, iloprost, treprostinil, selexipag)	Spodbujajo vazodilatacijo z vezavo na prostaciklinski receptor in posledičnim porastom znotrajceličnega cAMP, kar povzroči relaksacijo gladkomišične celice. Poznamo intravenske, subkutane in inhalacijske pripravke navedenih zdravil, po novem pa je na voljo tudi per os oblika neprostanoidnega prostaciklinskega analoga (selexipag)
Zdravila z vplivom na preoblikovanje pljučnih žil (sotatercept)	Pred kratkim registrirano zdravilo sotatercept je prvo takšno zdravilo, ki z zaviranjem učinka rastnega faktorja TGF-beta zmanjšuje vnetje in proliferacijo celic žilne stene ter posledično zavira preoblikovanje žil.



Slika 1. Pregled specifičnih zdravil za zdravljenje pljučne hipertenzije in mehanizem delovanja (7).

LITERATURA

1. Hall, John E., and Michael E. Hall. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book. Elsevier Health Sciences, 2020.
2. West, John Burnard. Respiratory physiology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M., Brida, M., ... & Rosenkranz, S. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). European heart journal, 43(38), 3618-3731.
4. Kovacs, G., Olschewski, A., Berghold, A., & Olschewski, H. (2012). Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. European respiratory journal, 39(2), 319-328.
5. Sysol, J. R., & Machado, R. F. (2018). Classification and pathophysiology of pulmonary hypertension. Continuing Cardiology Education, 4(1), 2-12.
6. Naeije, R., Richter, M. J., & Rubin, L. J. (2022). The physiological basis of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal, 59(6).
7. Lan, N. S., Massam, B. D., Kulkarni, S. S., & Lang, C. C. (2018). Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and treatment. Diseases, 6(2), 38.
8. Bernardo, R. J., Haddad, F., Couture, E. J., Hansmann, G., de Jesus Perez, V. A., Denault, A. Y., ... & Amsallem, M. (2020). Mechanics of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Cardiovascular diagnosis and therapy, 10(5), 1580.
9. Guazzi, M., Ghio, S., & Adir, Y. (2020). Pulmonary hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC review topic of the week. Journal of the American College of Cardiology, 76(9), 1102-1111.
10. Omote, K., Sorimachi, H., Obokata, M., Reddy, Y. N., Verbrugge, F. H., Omar, M., ... & Borlaug, B. A. (2022). Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: pathophysiologic implications. European heart journal, 43(36), 3417-3431.
11. Fayyaz, A. U., Edwards, W. D., Maleszewski, J. J., Konik, E. A., DuBrock, H. M., Borlaug, B. A., ... & Redfield, M. M. (2018). Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation*, *137*(17), 1796-1810.
12. Nguyen, Q. T., Nsaibia, M. J., Sirois, M. G., Calderone, A., Tardif, J. C., Fen Shi, Y., ... & Dupuis, J. (2020). PBI-4050 reduces pulmonary hypertension, lung fibrosis, and right ventricular dysfunction in heart failure. *Cardiovascular Research*, *116*(1), 171-182.
13. Bradley, T. D., & Floras, J. S. (2009). Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *The Lancet*, *373*(9657), 82-93.
14. Gredic, M., Blanco, I., Kovacs, G., Helyes, Z., Ferdinandy, P., Olschewski, H., ... & Weissmann, N. (2021). Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *British journal of pharmacology*, *178*(1), 132-151.
15. Ryu, J. H., Krowka, M. J., Swanson, K. L., Pellikka, P. A., & McGoon, M. D. (2007, March). Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 82, No. 3, pp. 342-350). Elsevier.
16. Simonneau, G., Dorfmüller, P., Guignabert, C., Mercier, O., & Humbert, M. (2022). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The magic of pathophysiology. *Annals of cardiothoracic surgery*, *11*(2), 106.

KDO IN KDAJ V AMBULANTO ZA PLJUČNO HIPERTENZIJO?

Polona Mlakar
Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Pljučna hipertenzija je redka bolezen, še redkejše pa so oblike pljučne hipertenzije, katere lahko učinkovito zdravimo s specifičnimi zdravili in/ali operacijo oz. interventnimi posegi. Redke oblike pljučne hipertenzije potrebujejo kompleksno multidisciplinarno obravnavo v terciarnem centru, ključna pa je zgodnja napotitev, saj je prognoza bolnikov z redkimi podtipi pljučne hipertenzije brez ustreznega zdravljenja izjemno slaba. Pomembno je, da napotni zdravnik opravi osnoven nabor preiskav, preden bolnika napoti v ambulanto za pljučno hipertenzijo in da se napotuje bolnike, ki imajo povečano tveganje za obstoj redkejših oblik prekapilarne pljučne hipertenzije (in ne pokapilarne, ki je povezana z vodilno boleznijo levega srca).

Ključne besede: pljučna hipertenzija, prekapilarna pljučna hipertenzija, postkapilarna pljučna hipertenzija, specifična terapija za pljučno hipertenzijo, pljučna arterijska hipertenzija, kronična trobembolična pljučna hipertenzija.

PODTIPI PLJUČNE HIPERTENZIJE

V ambulanti za pljučno hipertenzijo aktivno iščemo podtipe pljučne hipertenzije, pri katerih prihaja v poštev specifična medikamentozna terapija oz. specifični kirurški ali interventni načini zdravljenja. Ker gre za pulmološko ambulanto, pregledujemo tudi bolnike s kroničnimi pljučnimi boleznimi in s slednjimi povezano pljučno hipertenzijo, še posebno v primerih, kjer je bolezen tako napredovala, da presojamo o možnosti zdravljenja s transplantacijo pljuč ali pa če gre za neproporcionalno hudo prekapilarno pljučno hipertenzijo ob sorazmeroma blagi pljučni bolezni z urejeno pulmološko terapijo.

Podtipa pljučne hipertenzije, katera lahko zdravimo s specifičnimi zdravili sta pljučna arterijska hipertenzija in kronična trombembolična pljučna hipertenzija (če so strdki ležeči distalno). Pri slednji je zlati standard zdravljenja pljučna endarterektomija, zdravimo pa jo v določenih primerih lahko tudi interventno- z balonskimi dilatacijami pljučnih arterij, v odvisnosti od lege kroničnih strdkov in komorbidnosti bolnika (2). Pljučna arterijska hipertenzija obsega podrazrede: idiopatska, hereditarna in pa povezana z boleznimi (sistemske bolezni veziva, portalna hipertenzija, prirojene srčne napake) (1).

Pri vseh doslej omenjenih podtipih gre za t.i. prekapilarno pljučno hipertenzijo, kateri botruje vaskulopatija pljučnih arterij, prav zato specifična zdravila delujejo na endotelij malih pljučnih arterij. Pokapilarna pljučna hipertenzija, ki je posledica bodisi ishemične bolezni srca, hipertenzivne bolezni srca, valvulopatij, kardiomiopatij ne spada v našo ambulanto, saj je pljučna hipertenzija v tem primeru posledica in ne vzrok, specifično zdravljenje v teh primerih ni možno in lahko celo poslabša stanje (1, 3).

Če povzamemo: napotiti je treba bolnike s sumom na idiopatsko pljučno hipertenzijo, hereditarno pljučno hipertenzijo, bolnike s portalno hipertenzijo, sistemskimi boleznimi veziva, bolnike po venskih trombembolizmih s sumom na kronično trombembolično pljučno hipertenzijo, pljučne bolnike s sumom na hudo pljučno hipertenzijo.

KLINIČNA SLIKA REDKIH OBLIK PLJUČNE HIPERTENZIJE

Najpogostejši in precej nespecifičen simptom je dispneja (ob naporu in/ali v mirovanju), ki je ne moremo pojasniti z bolnikovimi pridruženimi obolenji ali starostjo. Spremlja jo lahko utrujenost, upad zmogljivosti, tiščanje v prsnem košu, dispneja ob prepogibanju trupa navzpred, izguba zavesti, palpitacije, hemoptize, slabost. Simptomi so precej nespecifični, pa vendar se določeni pojavljajo pogosteje pri prekapilarnih oblikah pljučne hipertenzije (kot pokapilarnih) in so alarmantni. Ti bolniki ob naporu pogosto desaturirajo, še več, zgodi se da ob naporu kolabirajo. Pri napredovali bolezni se pojavijo simptomi desnostranskega srčnega popuščanja. Izjemno redko pride do simptomov, ki so posledica pritiska dilatiranih glavnih pljučnih arterij na različne strukture: angina pectoris (pritisk na koronarne arterije), hripavost (pritisk na levi n. recurrens) in simptomov bronhoobstrukcije (1).

Ključno vlogo pri odkrivanju redkih oblik pljučne hipertenzije imajo družinski zdravniki in področni pulmologi, saj k njim družinski zdravniki pogosto napotijo bolnike z neopredeljeno dispnejo. Pulmolog bo po

izključitvi pomembne patologije na pljučih bolnika napotil h kardiologu (prej tudi na ultrazvok UZ srca), posumil pa tudi na prekapilarno pljučno hipertenzijo v terciarni center za dodatno diagnostiko in potrditev diagnoze redkih oblik pljučne hipertenzije (4).

KATERE PREISKAVE SO NUJNO POTREBNE PRED NAPOTITVIJO V AMBULANTO?

Osrednja preiskava, ki postavi sum na obstoječo pljučno hipertenzijo je ultrazvok srca. Ob sumu na pljučno hipertenzijo je smiselno, da se ultrazvok opravi v terciarni ustanovi. V kolikor je ultrazvok popolnoma v mejah normale je klinično pomembna pljučna hipertenzija izjemno malo verjetna. Zmerno ali visoko tveganje za pljučno hipertenzijo po ultrazvoku srca brez pomembne patologije na levem srcu pa zahteva nadaljnjo diagnostiko v terciarni ustanovi. Od drugih preiskav je nujno opraviti tudi rentgensko slikanje srca in pljuč, osnoven nabor laboratorijskih preiskav, EKG, spirometrijo in merjenje difuzijske kapacitete pljuč, zelo dobrodošlo (v kolikor je seveda možno) pa je tudi testiranje bolnikove zmogljivosti s šest minutnim testom hoje ali kardiopulmonalnim obremenitvenim testiranjem. V kolikor je postavljen sum na kronične trombembolizme, se lahko vzporedno z napotitvijo v ambulanto za pljučno hipertenzijo bolnika napoti tudi na ventilacijsko perfuzijsko scintigrafijo pljuč. Če ta potrdi možnosti kroničnih trombembolusov se vzporedno bolnika pošlje tudi v antikoagulacijsko ambulanto, če antikoagulantne terapije še ne prejema (1).

KAKO HITRO?

Večino bolnikov s sumom na pljučno hipertenzijo se napoti k nam pod hitro. V kolikor gre za hospitaliziranega bolnika z visokim tveganjem za hudo pljučno hipertenzijo se pogosto dogovorimo za premestitev na naš oddelek preko konziliarnega pulmologa Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Nanj se lahko obrnete tudi v primeru nejasnosti glede stopnje nujnosti napotovanja bolnikov k nam. Če gre za akutni dogodek, npr. akutno poslabšanje dispneje pri bolniku s sumom/že diagnosticirano kronično trombembolično pljučno hipertenzijo, je potrebna napotitev na internistično prvo pomoč (za izključitev akutne pljučne embolije). Napotitev pod zelo hitro si zaslužijo revmatološki bolniki s sumom na pljučno hipertenzijo, saj je pri njih prognoza še dodatno slabša ter bolniki z ocenjeno hudo pljučno hipertenzijo in odpovedjo desnega prekata (1, 5). V terciarnem centru bo speljana vsa potrebna diagnostika, vključno z invazivnimi preiskavami, predstavitvijo na konziliju za pljučno hipertenzijo in uvedba ustreznega zdravljenja. Nove ESC smernice velevajo, da je glede na redkost bolezni smiselno, da se izkušnje z obravnavo teh bolnikov zbirajo v specializiranih centrih z možnostjo multimodalnega zdravljenja, kjer je nenazadnje možno tudi obvladovanje vseh zapletov tako invazivne diagnostike kot specifičnega zdravljenja (1). V našem centru smo za obravnavo bolnikov s kronično trombembolično pljučno hipertenzijo vzpostavili odlično sodelovanje z ekspertnim centrom iz bolnice Royal Papworth, Cambridge, kjer bolnike predstavljamo na njihovem multidisciplinarnem konziliju za odločitev o kirurškem ali endovaskularnem zdravljenju, kar opravljamo v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani.

ZAKLJUČEK

V ambulanto za pljučno hipertenzijo spadajo bolniki z utemeljenim sumom, da gre za redke podtipe pljučne hipertenzije (prekapilarne) ali ostale oblike pljučne hipertenzije, če je le ta neproporcionalno huda glede na stopnjo soobstoječe bolezni. Pri bolnikih z jasno hudo in vodilno levostransko prizadetostjo srca (brez prekapilarne komponente) je smiselna sprva napotitev h kardiologu, ki bo presodil, ali je potreben obisk tudi v naši ambulanti.

LITERATURA

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023.61(1):2200879.
2. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. Eur Respir Rev 2015; 24: 246–252.
3. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016;37(12):942–54.
4. Mlakar P., 2023. Nove smernice v obravnavi pljučne hipertenzije. In: Kokalj Kokot, M., Tevžič, Š. eds. 26. Schrottovi dnevi: zbornik predavanj, 17. in 18. marec 2023. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine.
5. Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, De Zorzi E, et. al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. Exp Biol Med (Maywood). 2019 Feb;244(2):120-131.

VLOGA CT/MR PRI DIAGNOSTIKI PLJUČNE HIPERTENZIJE

Duša Mrak
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Pljučna hipertenzija (PH) je življenje ogrožajoče stanje, definirano kot srednji tlak v pljučni arteriji med mirovanjem ≥ 20 mmHg, izmerjen med kateterizacijo desnega srca. Če je diagnoza PH postavljena dovolj zgodaj in pravilno, je možno zgodnejše zdravljenje z boljšimi izhodi. PH je razdeljena v pet različnih skupin, ki imajo podobne patofiziološke mehanizme, hemodinamske značilnosti in terapevtske pristope. Slikovne metode igrajo ključno vlogo pri obravnavi bolnikov s PH. Z računalniško tomografskim (CT) in magnetno resonančnim (MR) slikanjem se lahko postavi sum na PH, določi etiologijo in patofiziološke značilnosti PH, uporabljata pa se tudi pri načrtovanju zdravljenja in sledenju bolnikov s PH. Z napredkom tehnologije prihajajo v ospredje tudi vznemirljive nove tehnike, kot so na primer perfuzijsko slikanje s CT, karakterizacija lastnosti tkiva desnega prekata s T1 »mappingom«, 4D pretok v desnem prekatu (DV) in pljučnih arterijah. Te modalitete dopolnjujejo ultrazvočno preiskavo srca ter invazivno kateterizacijo desnega srca in tako omogočajo najbolj celostno in čim manj invazivno obravnavo bolnikov s PH.

Ključne besede: slikovne metode, desni prekat, deblo pljučne arterije (TP), dual energy CT (DECT), kontrastno sredstvo (KS)

VLOGA CT/MR PRI DIAGNOSTIKI PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pljučna hipertenzija (PH) je življenje ogrožajoče, napredujoče in etiološko zelo raznoliko stanje. Definirana je kot srednji tlak v pljučni arteriji med mirovanjem ≥ 20 mmHg, izmerjen med kateterizacijo desnega srca, kar je zlati standard za postavitev diagnoze.

PH lahko glede na klinične in patofiziološke značilnosti, hemodinamske spremembe in terapevtske pristope razdelimo v pet skupin: skupina 1 – pljučna arterijska hipertenzija (PAH), skupina 2 – PH zaradi bolezni levega srca, skupina 3 – PH zaradi bolezni pljuč, skupina 4 – kronična trombembolična PH (CTEPH), skupina 5 – heterogena skupina z nejasnimi ali multifaktorskimi mehanizmi.

Naloge slikovnih metod pri pljučni hipertenziji so: postavitev suma na PH, uvrstitev v eno od petih skupin, ugotavljanje možne etiologije bolezni, napoved prognoze in spremljanje uspešnosti zdravljenja.

POSTAVITEV SUMA NA PH IN UGOTAVLJANJE MOŽNE ETIOLOGIJE

CT – nekontrastna CT preiskava in CT angiografija (CTA)

CT preiskava je hitra, ima odlično prostorsko in časovno ločljivost in nam zelo dobro prikaže tako pljučni parenhim kot tudi srce. Dve glavni tehniki pri CT preiskavi sta nekontrastna CT preiskava in CTA.

Nekontrastna CT preiskava

Z nekontrastno CT preiskavo lahko prikažemo strukturne spremembe v parenhimu in v dihalnih poteh. Ocenjujemo lahko pljučni parenhim pri difuznih pljučnih boleznih, kot so na primer kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) ter intersticijske bolezni pljuč iz skupine 3. Dobro lahko prikažemo spremembe pri boleznih iz skupine 5, kot sta na primer sarkoidoza, Langerhansova histiocitoza. Zaznamo lahko arteriovenske malformacije in posumimo na pljučno venookluzivno bolezen (PVOD) ter pljučno kapilarno hemangiomatozo. Razlikovanje PVOD, ki je sicer zelo redka bolezen, od ostalih vzrokov PH je ključnega pomena, saj lahko zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju ostalih oblik PH, pri PVOD povzročijo smrt.

CT angiografija

CTA preiskava je postala zlati standard za postavitev diagnoze akutne pljučne embolije, saj z njo lahko odlično ocenimo prehodnost pljučnih arterij vsaj do subsegmentnega nivoja. CTA sicer ni primarna metoda za ocenjevanje PH, vendar pa na podlagi sekundarnih znakov lahko posumimo nanjo.

Znak, na podlagi katerega najprej posumimo na PH tako na nekontrastni CT preiskavi kot tudi na CTA, je razširjeno centralno pljučno žilje (Slika1). Drugi znaki so še: kalcificirano centralno pljučno žilje, zvijugane pljučne arterije, hitro zoženje pljučnih arterij, mozaična atenuacija pljučnega parenhima. Dodatni sumljivi znaki na CTA preiskavi so: zatekanje i.v. KS v jetrne vene, razširjen desni prekat, hipertrofija desnega prekata, izravnan ali v levo stran izbočen medprekatni pretin in razširjene bronhialne arterije.

Občutljivost in specifičnost za zaznavanje PH sta odvisni od tipa PH in premera debla pljučne arterije (TP), ki ga vzamemo za mejno vrednost. Pogosto je v literaturi kot mejna vrednost TP navedena vrednost ≥29 mm,

kar ima 87% občutljivost, 89% specifičnost in 97% pozitivno napovedno vrednost. Kadar imamo poleg širšega TP razmerje premera segmentne arterije in bronha >1:1 v 3 od 4 režnjev na aksialnih rezih CT preiskave, se specifičnost diagnoze PH približa 100%.

Za napovedovanje PH lahko uporabljamo tudi razmerje med prečnim premerom TP in ascendentne aorte – kadar to razmerje znaša >1, obstaja 96% pozitivna napovedna vrednost za PH.

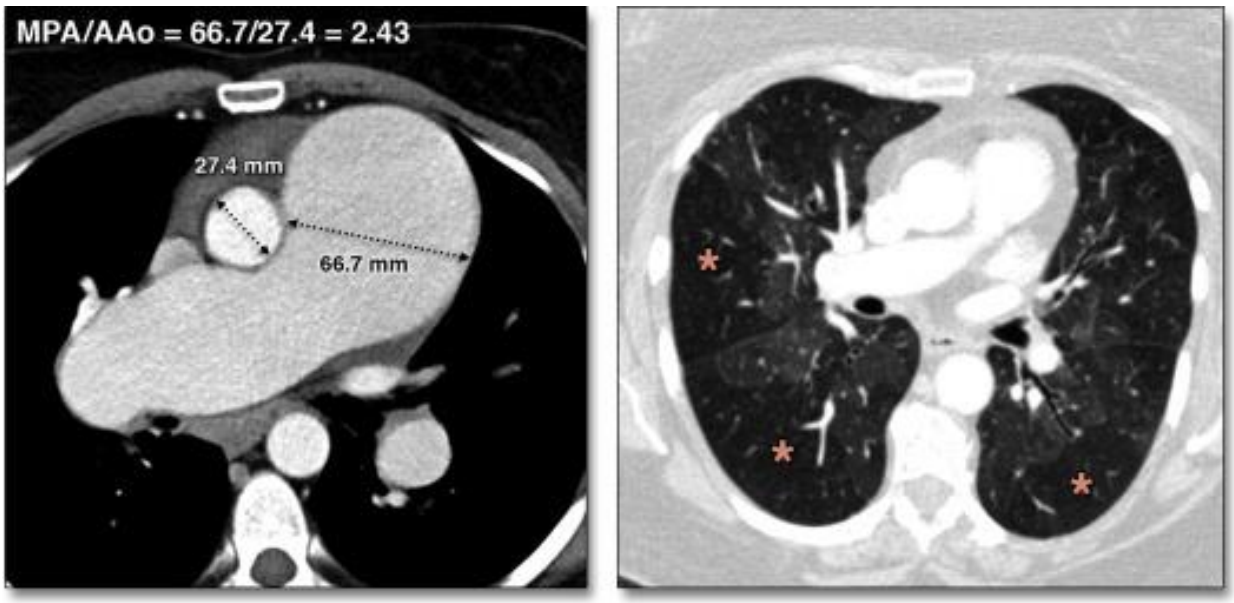
Poudariti je treba, da je PH možna tudi, kadar je TP normalne širine. Pri bolnikih z intersticijskimi boleznimi pljuč pa moramo biti previdni pri ocenjevanju PH, saj imajo lahko razširjeno centralno pljučno žilje zaradi trakcije in ob tem nimajo PH.

Razširjeno centralno pljučno žilje lahko vtiskuje pomembe bližnje anatomske strukture, npr. deblo leve koronarne arterije, levi rekurentni laringealni živec in traheobronhialno vejevje.

S CTA preiskavo lahko posumimo tudi na CTEPH, ki naj bi sledila cca 0,6 – 4,4% akutnim pljučnim embolijam. Nekateri novejši CT aparati lahko uporabljajo tudi t.i. dvojno energijo – Dual Energy CT (DECT). Z uporabo DECT se občutljivost in specifičnost CT preiskave za ugotavljanje CTEPH precej povečata in se približata vrednostim pri V/P scintigrafiji.

Direktni žilni CT znaki, na podlagi katerih lahko posumimo na CTEPH, so: popolna zapora lumna pljučne arterije, obstenski trombi v pljučnih arterijah, intraluminalni trački in mrežice, kalcifikacije, stenoze, postenotične dilatacije. Indirektni znaki CTEPH: neenakomerno široke segmentne pljučne arterije, mozaična atenuacija pljučnega parenhima (Slika 1), hipertrofija in razširjenje DV, izravnan medprekatni pretin, hipertrofirane bronhialne arterije, cilindrične bronhiektazije.

CTA preiskava je pomembna tudi pri ocenjevanju, kateri bolniki s CTEPH bi bili primerni kandidati za kirurško zdravljenje. Kirurško zdravljenje je namreč primerno predvsem za bolnike, ki imajo bolezen omejeno na proksimalne dele pljučnih arterij (glavne, lobarne, segmentne in subsegmentne arterije). Prisotnost razširjenih bronhialnih arterij (kolateralni obtok) je ugoden prognostični znak.



Slika 1: Levo: Na CTA preiskavi je vidno izrazito razširjeno centralno pljučno žilje s povečanim razmerjem (2,43) med premerom debla pljučne arterije (MPA) in ascendentno aorto (AAo). Desno: mozaična atenuacija pljučnega parenhima pri CTEPH, hipoperfundirana področja so označena z *.

SPREMLJANJE RESNOSTI IN ZAPLETOV PH

Magnetnoresonančno slikanje (MR)

MR preiskava srca je postala standardna preiskava za ocenjevanje velikosti in delovanja desnega prekata. V primerjavi z UZ srca ima boljšo prostorsko ločljivost, ima široko okno in zmožnost karakterizacije lastnosti tkiva.

Prikaz žilnih struktur z MR

Z MR preiskavo lahko prikažemo razširjene centralne pljučne arterije z več sekvencami (black blood, bright blood SSFP) ali z MR angiografjo (MRA). Podobno kot na CT preiskavi se za postavitev suma na PH uporablja premer TP ≥ 29 mm ali razmerje med premerom TP in ascendentne aorte >1. Kadar na black blood sekvenci opazimo intraluminalno hiperintenzivnost v TP zaradi artefakta počasnega pretoka, to kaže na PH z ocenjenim srednjim tlakom v TP >70 mmHg in visoko upornost v pljučni cirkulaciji. Z novejšimi tehnikami, kot je 4D pretok, lahko vidimo turbulenten vrtinec v centralnih pljučnih arterijah, katerega trajanje je premo sorazmerno z višino tlaka v pljučni cirkulaciji.

Prikaz srca z MR

Sekundarni posledici PH na srcu sta razširitev in hipertrofija RV. O razširjenem RV govorimo, ko je na aksialnih posnetkih razmerje med premerom RV in LV >1, o hipertrofiji pa, ko je debelina stene RV > 4mm. Pri PH se poveča masa RV. Razmerje med maso ventriklov (masa RV : masa LV) >0,6 kaže na PH. Oblika RV se iz polmesečaste spremeni v bolj okroglo zaradi koncentrične hipertrofije, medprekatni pretin se izravna oz. se boči proti LV, zmanjša se iztisni delež RV, pojavijo se nepravilnosti v gibanju proste stene, trikuspidalna regurgitacija, desni preddvor se poveča.

Z uporabo i.v. gadolinijevega KS lahko prikažemo t.i. pozno obarvanje brazgotinskega tkiva, ki je pri PH značilno v septumu na pripenjališčih RV v anteriornem ter inferiornem delu baze in srednjega dela. Podobno lahko brazgotinjenje v miokardu prikažemo tudi z značilno povišanimi vrednostmi T1 na T1 »mapping« sekvencah.

MR preiskava nam lahko pomaga tudi pri določanju etiologije PH.

SPREMLJANJE USPEŠNOSTI ZDRAVLJENJA PH

MR preiskava je odlična slikovna metoda za spremljanje odgovora na zdravljenje PH. Pri uspešnem zdravljenju lahko v obdobju 3 mesecev opazimo znižanje srednjega arterijskega tlaka v TP, zmanjšanje mase RV, zmanjšanje končnega diastolnega in končnega sistolnega volumna in povečanje iztisnega deleža. Spremembe v delovanju RV so neodvisen napovedni dejavnik mortalitete.

LITERATURA

1. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. Eur Respir J 2021; 57: 2004455 [https://doi.org/10.1183/13993003.04455-2020].
2. Freed BH, Collins JD, François CJ, Barker AJ et al. MR and CT Imaging for the Evaluation of Pulmonary Hypertension. JACC: Cardiovascular Imaging 2016 [https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.12.015].
3. Goerne H, Batra K, Rajiah P. Imaging of pulmonary hypertension: an update. Cardiovasc Diagn Ther 2018; 8(3):279-296 [http://dx.doi.org/10.21037/cdt.2018.01.10].
4. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. Ann Thorac Med 2017;12:61-73.
5. Rengier F, Melzig C, Derlin T, et al. Advanced imaging in pulmonary hypertension: emerging techniques and applications. The International Journal of Cardiovascular Imaging 2018 [https://doi.org/10.1007/s10554-018-1448-4].
6. Kam JC, Pi J, Doraiswamy V, et al. CT Scanning in the Evaluation of Pulmonary Hypertension. Lung (2013) 191:321–326 [https://doi.org/10.1007/s00408-013-9464-6].
7. Swift AJ; Dwivedi K, Johns K, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. European Radiology 2020 [https://doi.org/10.1007/s00330-020-06846-1].
8. Renani SA, Rahman F, Nair A, et al. Dual-Energy CT for Imaging of Pulmonary Hypertension: Challenges and Opportunities. RadioGraphics 2014; 34:1769–1790 [https://doi.org/10.1148/rg.347130085].
9. Gefter WB, Lee KS, Schiebler ML, et al. Pulmonary Functional Imaging: Part 2—State-of-the-Art Clinical Applications and Opportunities for Improved Patient Care. Radiology 2021; 299:524–538 [https://doi.org/10.1148/radiol.2021204033].
10. An J, Nam Y, Cho H, et al. Acute Pulmonary Embolism and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Clinical and Serial CT Pulmonary Angiographic Features. J Korean Med Sci. 2022 Mar 14;37(10):e76 [https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e76].
11. François CJ, Schiebler ML. Imaging of Pulmonary Hypertension. Radiol Clin N Am 54 (2016) 1133–1149 [http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2016.05.011].

VLOGA ULTRAZVOKA V DIAGNOSTIKI PLJUČNE HIPERTENZIJE, POSEBNE PROJEKCIJE IN MERITVE

Robert Marčun
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Medicinska fakulteta Ljubljana

IZVLEČEK

Pljučna hipertenzija je opredeljena s srednjim pljučnim arterijskim tlakom ≥ 20 mmHg izmerjenim z desnostransko srčno kateterizacijo v mirovanju. Kadar so spremembe desnega srca povezane s pljučno hipertenzijo v sklopu prizadetosti pljuč, govorimo o pljučnem srcu. Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno se išče vzrok nastanka. Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo.

Ključne besede: pljučna hipertenzija, diagnostika, ultrazvok

VLOGA ULTRAZVOKA V DIAGNOSTIKI PLJUČNE HIPERTENZIJE

UVOD

Pljučna hipertenzija je stanje z zvišanim krvnim tlakom v pljučnem krvnem obtoku. Povzroča obremenitev desnega srca, kar vodi najprej v funkcionalne, nato pa še morfološke spremembe desnega srca. Klinično se kaže kot desnostransko srčno popuščanje. Kadar so spremembe desnega srca povezane s pljučno hipertenzijo v sklopu prizadetosti pljuč, govorimo o pljučnem srcu.

Zaradi raznovrstne etiologije in patogeneze pljučne hipertenzije bolnike s pljučno hipertenzijo obravnavajo različne medicinske specialnosti: pnevmologija, kardiologija, revmatologija, hematologija, infektologija, pediatrija in radiologija.

Nezdravljena pljučna hipertenzija je povezana s slabo prognozo. V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka v zdravljenju nekaterih oblik pljučne hipertenzije, tako z zdravili kakor tudi operativno. Zaradi raznolikosti razlogov za nastanek pljučne hipertenzije, je pred odločitvijo za uvedbo zdravljenja nujno potrebno opredeliti vzrok nastanka, pristop k obravnavi pa je običajno multidisciplinaren.

Ker se področje razumevanja etiopatogeneze, diagnostike in zdravljenja različnih oblik pljučne hipertenzije v zadnjih desetletjih hitro razvija, je potrebno stalno spremljati novosti tako glede obravnave kot zdravljenja. Konsenze o tem se sprejema na Svetovnem simpoziju o pljučni hipertenziji, ki poteka neodvisno od farmacevtskih podjetij pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije vsakih nekaj let. Četrti po vrsti je bil v Dana Pointu v Kaliforniji leta 2008, po katerem so bile 2009 izdane smernice. Najnovejše smernice so bile objavljene v European Respiratory Journal 2023 (1).

DEFINICIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pljučna hipertenzija (PH) je opredeljena s srednjim pljučnim arterijskim tlakom ≥ 20 mmHg izmerjenim z desnostransko srčno kateterizacijo v mirovanju (1). Če je pljučni zagozditveni kapilarni tlak izmerjen sočasno pod 15 mmHg, govorimo o prekapilarni ali pljučni arterijski hipertenziji, ki je posledica bolezni pljuč in/ali motene mehanike dihanja zaradi sprememb v prsnem košu in/ali motene regulacije dihanja in/ali trombembolije in/ali prizadetosti samega pljučnega žilja. Kadar je pljučni zagozditveni kapilarni tlak večji od 15 mmHg, govorimo o pokapilarni pljučni hipertenziji, ki je posledica bolezni levega srca (1,2,).

Natančnih podatkov o prevalenci pljučne hipertenzije po posameznih skupinah ni na voljo. Najpogostejši vzrok za pljučne hipertenzije so bolezni levega srca, čeprav je pri teh pljučne hipertenzije redko hude stopnje. Kadar je pljučne hipertenzije huda, pomislimo na možnost kombinirane pre in pokapilarne pljučne hipertenzije. (Tabela 1) (1,2).

Tabela 1. Hemodinamske definicije pljučne hipertenzije

Definicija	Značilnosti
Pljučna hipertenzija (PH)	mPAP > 20 mm Hg
Prekapilarna PH	mPAP ≥ 20 mm Hg PAWP ≤ 15 mm Hg PVR > 2 WU
IpcPH **Izolirana pokapilarna PH**	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ⩽2 WU
CpcPH **Kombinirana pokapilarna in prekapilarna PH**	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU
Z naporom povzročena PH	mPAP/CO med počitkom in vadbo >3 mmHg/L/min

EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOPATOGENEZA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pljučna hipertenzija je velik svetovni zdravstveni problem. Prizadete so vse starostne skupine. Sedanje ocene kažejo, da je prevalenca PH približno 1 % populacije. Zaradi srčnega popuščanja in pljučnega vzrokov razširjenost večja pri populaciji starejši od 65 let (1). V svetovnem merilu je bolezen levega srca glavni vzrok PH. Etiopatogeneza pljučne hipertenzije je raznolika. Doslej je najbolj raziskana etiopatogeneza pljučne arterijske hipertenzije povezane s sistemskimi boleznimi veziva, s perifernimi trombembolizmi in idiopatske ali družinske pljučne hipertenzije. Pri tej obliki pljučne hipertenzije igra najpomembnejšo vlogo endotelijska disfunkcija pljučnih žil, ki vodi do konstricije pljučnih žil, in situ tromboz in končno do remodelacije celotne žilne stene. Do endotelijske disfunkcije pride zaradi različnih razlogov, tako pridobljenih, kakor tudi genetskih. Sočasno potekajo procesi preprečevanja proliferacije in nastajnja in situ tromboz. Zaradi endotelijske disfunkcije se zniža nastajanje prostaciklina in endogenega dušikovega oksida ob istočasnem povečanem nastajanju endotelina-1. Vse to povzroča vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišic v pljučnih arteriolah. Okvari žilne stene se pridruži fibrinoidna nekroza in lokalne tromboze. Posledica je povečan upor v arterijskem pljučnem žilju. Ker je pljučno žilje pri zdravem človeku sistem z nizkimi tlaki, povečanje upora pomeni obremenitev desnega prekata pri iztisu. Posledica sta hipertrofija in dilatacija desnega srca, ki v napredovalem stanju privede do odpovedi, simptomov in znakov desnostranskega srčnega popuščanja, majhnega minutnega volumna srca in kronične hipoksemije, sprva le ob naporu, kasneje pa tudi v mirovanju (1,2).

KLASIFIKACIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pljučna hipertenzija se pojavlja pri različnih boleznih. Zadnja veljavna je klasifikacija nam omogoča lažje odločanje o obravnavi in zdravljenju bolnikov z različnimi oblikami pljučne hipertenzije.

Tabela 2: Klinična klasifikacija pljučne hipertenzije. (1,2)

1.Pljučna arterijska hipertenzija
2. Pljučna hipertenzija zaradi prizadetosti levega srca
3. Pljučna hipertenzija zaradi pljučnih bolezni in/ali hipoksemije
4. Pljučna hipertenzija zaradi pljučne arterijske obstrukcije
5. Pljučna hipertenzija nepojasnjenega in/ali kombiniranega mehanizma

KLINIČNA SLIKA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Klinična slika pljučne hipertenzije je posledica majhnega minutnega volumna, obremenitve desnega prekata, ki lahko postane tudi ishemičen, kronične hipoksemije ter lokalnih težav zaradi raztezanja plučnih arterij in pritiska razširjenih pljučnih arterij na okolne strukture.

Vodilni simptom pljučne hipertenzije je, ne glede na njeno etiologijo, dispneja. Sprva se pojavlja samo ob naporih, kasneje pa že v mirovanju. Običajno se poveča leže (ortopneja) in kadar se bolniki sklonijo. Glede na stopnjo dispneje bolnike uvrstimo po NYHA klasifikaciji v štiri funkcijske razrede, od česar je odvisna tudi odločitev o nadaljnjih diagnostičnih postopkih in zdravljenju. Pomembna je tudi hitrost nastanka dispneje. Pri akutni dispneji je vedno v igri možnost akutne pljučne embolije. Že od zgodnje faze bolezni naprej se pojavlja tudi utrujenost.

Z napredovanjem bolezni se pričnejo pojavljati bolečine v prsnem košu podobne angini pektoris (posledica raztezanja pljučnih arterij in/ali ishemije preobremenjenga desnega prekata), simptomi in znaki desnostranskega srčnega popuščanja, med katerimi je najbolj očitno otekanje nog ter sinkope in presinkope ob naporu zaradi premajhnega minutnega volumna srca. V napredovalem obdobju se lahko pojavijo tudi hemoptize in redko hripavost (Ortnerjev sindrom) zaradi pareze leve glasilke ob kompresiji levega povratnega laringealnega živca z razširjeno levo pulmonalno arterijo.

DIAGNOSTIKA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Diagnostični pristop k PH je osredotočen predvsem na dve nalogi. Primarni cilj je zgodnje odkrivanje PH in hitra napotitev v referenenčne centre, zlasti bolnike z visoko verjetnostjo za PAH, CTEPH in druge oblike hude PH.

Drugi cilj je ugotoviti osnovno bolezen in komorbidnosti, zlasti bolezen levega srca (skupina 2 PH) in pljučne bolezni (skupina 3 PH), da se zagotovi pravilna razvrstitev, ocena tveganja

ocena in ustrezno zdravljenje.

Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko. Ko na osnovi kliničnega pregleda postavimo sum na pljučno hipertenzijo opravimo najprej osnovne preiskave, EKG, RTG prsnega koša v dveh projekcijah in pri bolnikih, ki jim stanje dopušča spirometrijo z difuzijsko kapaciteto pljuč za CO. V EKG lahko najdemo p-pulmonale, znake obremenitve in hipertrofije desnega prekata, v napredovali fazi bolezni je pogosta atrijska fibrilacija. Na RTG pc v dveh projekcijah so lahko vidne široke centralne pljučne arterije, žilje proti periferiji je reducirano, povečana sta lahko desni atrij (izbočena desna kontura srca na PA projekciji) in desni ventrikel (povečana kontura srca zapolni restrosternalni prostor – vidno na stranski projekciji). Na RTG pc vidimo tudi morebitno osnovno pljučno bolezen (npr. intesticijske spremembe pljuč). V pljučni funkciji je že samo zaradi pljučne hipertenzije običajno znižana difuzijsko kapaciteto pljuč za CO, pokaže pa tudi spremembe zaradi morebitne osnovne pljučne bolezni. Če je bolnik v respiracijski insuficienci je nujna seveda tudi plinksa analiza arterijske krvi.

Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Z ehokardiografijo ocenimo pljučno hipertenzijo, določimo funkcijo in morfologijo levega in desnega ventrikla ter spremljamo odziv na terapijo pri bolnikih s pljučno hipertenzijo.

Pogoj za dopplersko oceno sistolnega tlaka v pljučni arteriji je trikuspidalna insuficienca in ustrezna vidljivost. Pri sistolnem tlaku v pljučni arteriji nad 35 mmHg je prevalenca trikuspidalne insuficience 80 %, pri tlaku nad 50 mmHg pa v več kot 95 %. Pri bolnikih s KOPB pa je problem vidljivost, le v 44 % je zadovoljiva za ustrezne meritve. Dopplersko izmerimo ob ustrezni vidljivosti in signalu trikuspidalne insuficience maksimalno hitrost trikuspidalne insuficience, iz katere potem z Bernulijevo enačbo izračunamo maksimalni gradient tlaka med desnim atrijem (DA) in desnim prekatom (DP). Tlak v desnem atriju lahko ocenimo klinično ali ultrazvočno in ga prištejemo maksimalnemu gradientu tlaka med DA in DP. Tlak, ki ga s tem dobimo, je sistolni tlak v pljučni arteriji (PASP). Pogoj za to je prisotnost signala trikuspidalne insuficience in odsotnost pulmonalne stenoze (3).

Smernice priporočajo, da se uporablja najvišja hitrost trikuspidalne regurgitacije in ne več sistolni gradient tlaka med desnim atrijem in desnim prekatom (1,2). Hitrost trikuspidalne regurgitacije (TR) je lahko podcenjena (npr. pri bolnikih s hudo TR) ali precenjena (npr. pri bolnikih z visokim CO pri bolezni jeter ali srpastih celic bolezen, ob napačna interpretacija artefakta zaprtja trikuspidalne zaklopke ali nepravilna določitvi vrha TRV v primeru artefaktov na meji največje hitrosti gradienta tlaka(1).

S srčno katetrizacijo izmerimo srednji tlak v pljučni arteriji (srednji PAP). Ultrazvočno ga lahko izračunamo s pomočjo formule: 0,65 x PASP + 2 mmHg .

Ocena morfologije in funkcije desnega prekata je otežena zaradi nenavadne stožčaste oblike, lege in trabekulacije. Dodatne spremenljivke, povezane z morfologijo in funkcijo RV, se uporabljajo za opredelitev

ehokardiografske verjetnosti PH (tabela 10) (4,5,6) Verjetnost se določi se kot nizka, srednja ali visoka. Ehokardiografske meritve delovanja RV vključujejo sistolično gibanje trikuspidalnega obroča (TAPSE), sprememba površine RV (RV-FAC), deformacija proste stene RV in hitrost trikuspidalnega obroča (S′ val), pridobljen iz tkivnega Dopplerjevega slikanja, in potencialno iztisni delež RV (RVEF), pridobljen iz 3D ehokardiografija. Poleg tega razmerje TAPSE/sPAP, ki predstavlja neinvazivno meritev povezave RV–PA, lahko pomaga pri diagnosticiranju hude PH (1). Za razlikovanje med PH skupine 2 in drugimi oblikami PH, je potrebna ocena levega prekata (LV). Treba je ocenti sistolično in diastolično funkcijo LV, velikost LA, znake hipertrofije LV, (npr. razmerje E/A, E/E′) (7,8). Za prepoznavanje CHD so v pomoč 2D Doppler in kontrastne preiskave. Transezofagealna kontrastna ehokardiografija ali druge slikovne tehnike (npr. računalniška tomografija [CT], angiografija, cMRI) so v nekaterih primerih potrebni za odkrivanje ali izključitev defektov atrijskega septuma, sinus venosus, odprtega botalijevega voda in/ali nepravilnega vtoka pljučnih ven[101]. Klinična vrednost stresne dopplerjeve ehokardiografija pri ugotavljanju PH ob obremenitve ostaja negotova. V večini primerov je povečanje sPAP med obremenitvijo posledica diastolične disfunkcija LV(9).

Tabela 4. Ehokardiografska verjetnost za pljučno hipertenzijo pri simptomatskih bolnikih s sumom na pljučno hipertenzijo (1,2)

Maksimalna hitrost trikuspidalne regurgitacije (m/s)	**Prisotnost ostalih eho znakov pljučne hipertenzije**	**Ehokardiografska verjetnost za pljučno hipertenzijo**
≤ 2,8 ali nemerljiva	Ne	Majhna
≤ 2,8 ali nemerljiva	Da	Zmerna
2,9 – 3,4	Ne	
2,9 – 3,4	Da	Velika
> 3,4	Ni potrebno	

Tabela 5. Ehokardiografski znaki, ki kažejo na pljučno hipertenzijo in se uporabljajo za oceno vejetnosti za pljučno hipertenzijo poleg hitrosti trikuspidalne regurgitacije (1,2)

Desni in levi prekat	**Pljučna arterija (PA)**	**Spodnja votla vena (SVV) in desni preddvor**
Razmerje premera DV/LV > 1,0	RVOT akceleracijski čas < 105 in/ali sistolična zareza	SVV > 21 mm in zmanjšan kolaps med vdihom (<50% z globokim oz <20 % s plitvim vdihom)
Sploščen IVS (ekscentrični indeks LV > 1,1)	Zgodnja diastolična hitrost PR > 2,2 m/s	Površina desnega preddvora > 18 cm^2
TAPSE/sPAP < 0.55 mm/mmHg	PA premer > 25 mm PA premer >AR premer	

Funkcionalno stanje bolnika ocenimo s šestminuntnim testom hoje (prehojena razdalja manj kot 200 m napoveduje slabo prognozo, nad 500 m pa dobro) in določanjem serumske vrednosti BNP:

Pri neinvazivno dokazani pljučni hipertenzji, ki ni povezana z nobeno od drugih bolezni ali je večja, kot bi jo pričakovali glede na osnovno bolezne, vedno opravimo V/P scintigrafijo pljuč in/ali CT angiografijo pljučnih arterij za izključitev pljučnih trombembolizmov. Zaenkrat je pri akutni pljučni emboliji metoda izbora CT angiografija, pri kroničnih trombembolizmih pa V/P scintigrafija pljuč (s CT angiografijo pljučnih arterij se namreč lahko spregleda delno rekanalizirane pljučne arterije), prednost ima le pri bolnikih s pomembno pljučno boleznijo.

Za postavitev končne diagnoze pljučne hipertenzije in njeno dokončno opredelitev je potrebno invazivno merjenje tlakov v pljučni cirkulaciji z desnostransko kateterizacijo srca, ob sumu na levostransko prizadetost srca se sočasno opravi tudi levostranska kateterizacija srca. V primeru, da gre za pljučno arterijsko hipertenzijo se opravi še test reverzibilnosti pljučne arterijske hipertenzije z vazodilatacijksim testom.

ZDRAVLJENJE PLJUČNE HIPERTENZIJE

Še nedavno nazaj je bilo zdravljenje pljučne hipertenzije samo simptomatsko, prognoza pa slaba. V zadnjih letih je prišlo do pomembnega napredka, saj imamo za nekatere oblike pljučne arterijske hipertenzije že možnost zdravljenja z novejšimi zdravili, ki izboljšajo ne samo kvaliteto ampak tudi preživetje bolnikov.

Nove smernice prinašajo novosti v zdravljenju bolnikov s KTEPH (skupina 4), pri katerih je temeljno zdravljenje kirurško, t.j. pljučna endarterektomija. Glede na izsledke zadnjih raziskav nove smernice pri neoperabilnih bolnikih s KTEPH priporočajo zdravljenje s specifičnimi zdravili, pri izbranih bolnikih je na voljo tudi nov postopek balonske pljučne angioplastike (BPA).

Ob odpovedi medikamentoznega zdravljenja je pri nekaterih oblikah pljučne hipertenzije zadnji izhod transplantacija pljuč.

ZAKLJUČEK

Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno se išče vzrok nastanka. Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Z ehokardiografijo ocenimo pljučno hipertenzijo, določimo funkcijo in morfologijo desnega ventrikla ter spremljamo odziv na terapijo pri bolnikih s pljučno hipertenzijo. Za razlikovanje med PH skupine 2 in drugimi oblikami PH, je potrebna ocena sistolične in diastolične funkcije levega prekata, potrebno je izključiti prirojene srčne napake ki imajo za posledico PH.

LITERATURA

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MH et al. 2023 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2023; 61: 1-144.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016; 37: 67–119.
3. Ruxandra Jurcut R, Sorin Giusca S, La Gerche A, et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? Eur Heart J. 2010; 11: 81–96.
4. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 685–713.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 233–270.
6. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18: 1301–1310.
7. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 2539–2550.
8. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2019; 40: 3297–3317.
9. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise: a systematic review. Eur Respir J 2022; 60: 2103181

DESNOSTRANSKA SRČNA KATETERIZACIJA – KDO IN ZAKAJ?

David Urban Lestan, dr.med.
Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Pljučna hipertenzija (PH) je redka bolezen, ki je lahko povezana s številnimi obolenji. Povezana je s slabo prognozo, zato je zgodnja postavitev diagnoze ključna, določene podrazrede pljučne hipertenzije namreč lahko učinkovito zdravimo. Ključna preiskava s katero potrdimo ali ovržemo diagnozo PH je desnostranska srčna kateterizacija. Gre za minimalno invaziven poseg, kjer uporabimo Swan Ganzov kateter. S preiskavo izmerimo centralni venski pritisk (tlak v desnem preddvoru), tlak v desnem prekatu, tlak v pljučni arteriji in zagozditveni tlak, vedno pa izmerimo tudi minutni volumen srca, večinoma s termodilucijsko metodo. Na ta način ločimo predkapilarno (če je zagozditveni tlak nizek), pokapilarno (če je zagozditveni tlak povišan) ali kombinirano PH. Pri določenih podskupinah bolnikov s prekapilarno PH izvajamo vazoreaktivnostni test (odkrivanje vazoreaktivne idiopatske pljučne arterijske hipertenzije) in/ali test obremenitve s tekočino (odkrivanje prikrite postkapilarne PH). Za odkrivanje obremenitvene PH lahko bolnika med preiskavo obremenimo na ležečem cikloergometru. Na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana od septembra 2018 tedensko opravljamo desnostranske srčne kateterizacije, v namen diagnosticiranja redkih oblik PH, spremljanja učinkovitosti zdravljenja in v postopku predpriprave na presaditev pljuč (1).

Ključne besede: pljučna hipertenzija, prekapilarna pljučna hipertenzija, postkapilarna pljučna hipertenzija, desnostranska srčna kateterizacija

UVOD

Pljučna hipertenzija je pestra bolezen, povezana s številnimi različnimi boleznimi in stanji, ki privedejo do povišanega tlaka v pljučnem krvnem obtoku in desnostranskega srčnega popuščanja. Določene podrazrede PH lahko specifično zdravimo. Pomembna je ustrezna in pravočasna prepoznava, saj le z zgodnjo uvedbo zdravil pomembno izboljšamo napoved izida bolezni. Pri tem je ključna obravnava takih bolnikov v terciarnih centrih, kjer se z diagnostiko in zdravljenjem ukvarja izkušen multidisciplinarni tim. Z opravljeno diagnostiko bolnike uvrstimo v razrede in ocenimo stopnjo PH. Ena izmed ključnih preiskav je desnostranska srčna kateterizacija (*angl.* right heart catheterisation, RHC), s katero si pomagamo tako pri klasifikaciji bolezni, kot pri oceni stopnje pljučne hipertenzije in pri sledenju učinkovitosti zdravljenja ter napovedovanju izida bolezni (1,2).

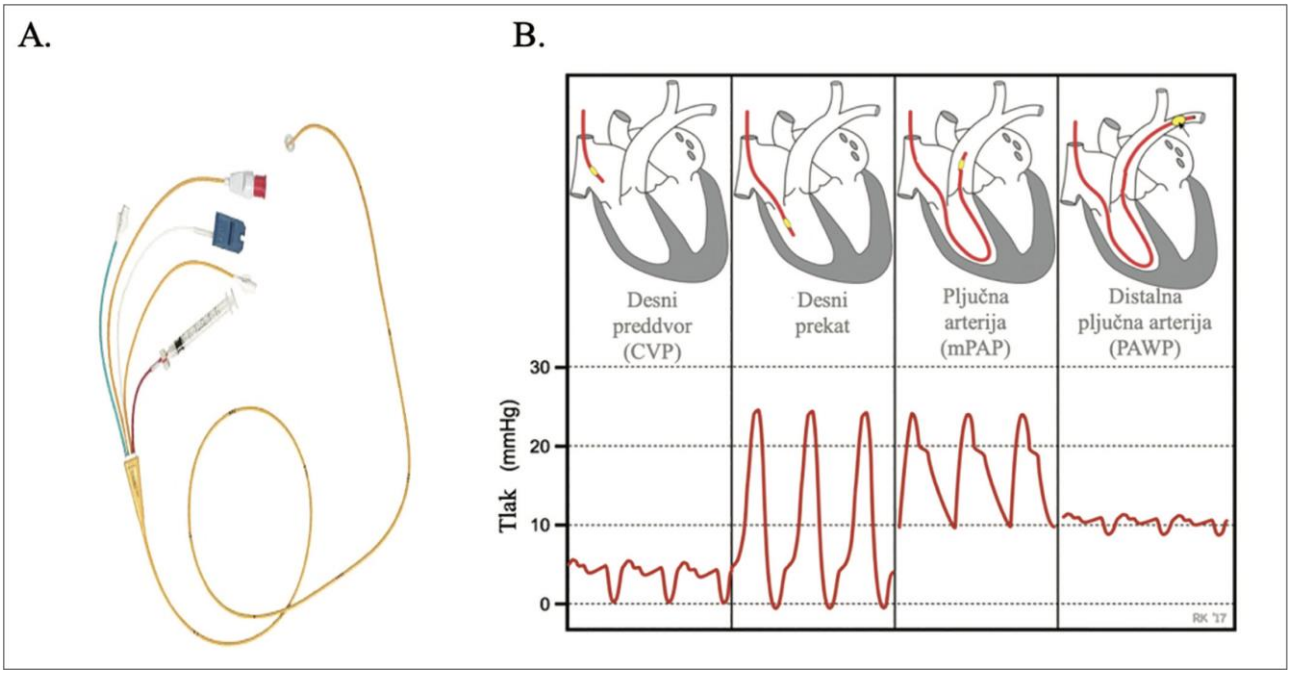
KAJ JE PLJUČNA HIPERTENZIJA

O pljučni hipertenziji govorimo, kadar je srednji tlak v pljučni arteriji (mPAP) povišan. Po zadnji klasifikaciji je meja mPAP postavljena na 20 mmHg (3). Dokazano je namreč, da mPAP pri zdravem človeku tudi z napredovalo starostjo nikoli ne preseže te vrednosti, nad to vrednostjo pa se poveča obolevnost in umrljivost, ne glede na diagnozo. PH klasificiramo v 5 razredov: pljučna arterijska hipertenzija - PAH (razred 1), PH zaradi bolezni levega srca (razred 2), PH zaradi pljučne bolezni in/ali hipoksemije (razred 3), kronična trombembolična PH (razred 4) in PH z multifaktorskimi in/ali nejasnimi mehanizmi (razred 5). Sama razvrstitev v razrede je nujna, saj je od tega odvisen način zdravljenja. Z RHC lahko ločimo pokapilarno PH od predkapilarne PH, z ostalimi preiskavami pa ugotavljamo razloge zanjo. Tako se na podlagi vseh podatkov odločimo, v kateri razred PH sodi bolnik (1,2). PH zaradi bolezni levega srca (razred 2) je najpogostejša, sledi PH zaradi pljučne bolezni in/ali hipoksemije (razred 3). Bolnike, ki sodijo v ta dva razreda PH, zaenkrat zdravimo le podporno in z zdravljenjem osnovne bolezni. Ostali tipi PH so redki, vendar imamo za bolnike na voljo specifične načine zdravljenja (2).

DESNOSTRANSKA SRČNA KATETERIZACIJA

RHC je ključna preiskava tako za postavitev diagnoze in pravilno klasifikacijo, kot tudi za napovedovanje izida in spremljanje učinkovitosti zdravljenja PH. Izvajamo jo takrat, kadar obstaja utemeljen sum, da gre za PH razredov 1, 4 oz. 5. Presejalna metoda odkrivanja PH je ultrazvok srca. Pri ultrazvočno ocenjenem majhnem tveganju za PH se pred RHC odločimo za manj invazivne preiskave, kot so kardiopulmonalno obremenitveno testiranje ali obremenitveni ultrazvok srca. Kadar je tveganje za PH glede na ultrazvočne parametre vsaj zmerno, se odločimo za RHC. Izvajamo jo v aseptičnih pogojih. Pristop je skozi kožo preko ene naslednjih ven: notranja jugularna vena (najpogosteje), femoralna vena, brahialna vena, vena subklavija ali vena bazilika. S Seldingerjevo tehniko s pomočjo vodilne žice najprej v veno vstavimo vodilo, preko katerega uvajamo Swan Ganzov kateter (Slika 1A). Ko je kateter v desnem preddvoru, napihnemo balonček

na vršičku katetra, tok krvi pa ga odnese naprej, dokler se ne zagozdi v eni manjših pljučnih arterij. Pri tem občasno uporabimo diaskopijo, predvsem, ko imamo težave pri uvajanju katetra oz. nameščanju katetra na mesto zagozditve (3). Preko vršička katetra s pomočjo senzorja merimo krvni tlak. Ob poznavanju krivulj krvnega tlaka na monitorju ugotavljamo pozicijo vršička katetra in sproti merimo parametre krvnega tlaka (Slika 1B). V desnem preddvoru najprej izmerimo centralni venski tlak (CVP), nato tlak v desnem prekatu, sledi tlak v pljučni arteriji in nazadnje zagozditveni tlak (*angl.* pulmonary arterial wedge pressure, PAWP). PAWP izmerimo ob koncu diastole in na koncu normalnega izdiha. Meritev PAWP je pomembna, saj loči pokapilarno od predkapilarne PH. Poleg meritev s pomočjo katetra izmerimo še minutni srčni iztis ter odvzamemo mešano vensko kri za plinsko analizo. Meritve izvajamo v mirovanju, glede na patologijo pa lahko izvedemo različna testiranja, kot so obremenitveno testiranje (bolus tekočine, cikloergometer) in test vazorekativnosti (6,7). Hujši zapleti med preiskavo so lahko usodni, vendar so redki, še posebej, če je bolnik na preiskavo ustrezno pripravljen (anamneza kontraindikacij, soglasje bolnika, prekinitev antikoagulantnega/antiagregacijskega zdravljenja, kontrola laboratorijskih izvidov).



Obremenitveno testiranje

Pri ločevanju prikritih pokapilarnih PH ob boleznih levega srca, predvsem diastolični disfunkciji levega prekata z ohranjeno sistolično funkcijo (*angl.* heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), od predkapilarnih oblik PH, si pomagamo z obremenitvenim testom z nožnim kolesom - cikloergometrom ali pogosteje s testom obremenitve s tekočino. Bolus 500 ml fiziološke raztopine namreč pri bolnikih s prizadetostjo leve strani srca povzroči nenadno povišanje PAWP, ki je v začetnih oblikah bolezni oz. ob dobro vodeni podporni terapiji lahko v mirovanju še normalen. Pri predkapilarnih oblikah PH pa PAWP tudi med tem

testom ne poraste pomembno (1,2). Po obremenitvi s kolesom izračunamo tudi mPAP/CO naklon med obremenitvijo in v mirovanju. Vrednosti nad 3 mmHg/L/min govorijo v smeri obremenitvene PH (3).

Meritev srčnega minutnega iztisa

Minutni srčni iztis (*angl*. cardiac output, CO) med RHC merimo z bolusno termodilucijsko metodo. Pri tej metodi vbrizgamo bolus hladne fiziološke raztopine v proksimalno svetlino katetra. Termistor na vršičku katetra zazna segreto tekočino, površina pod krivuljo temperaturne spremembe pa je obratnosorazmerna s pretokom krvi in nam omogoča izračun minutnega srčnega iztisa (6,7).

Meritev zasičenosti mešane venske krvi s kisikom

Med preiskavo odvzamemo tudi vzorec krvi za plinsko analizo krvi iz vršička katetra, ko le-ta leži v pljučni arteriji. Zasičenost mešane venske krvi dobro korelira z izidom in disfunkcijo desnega prekata (1,2).

Testiranje vazoreaktivnosti

Pri bolnikih, pri katerih smo prepričani, da imajo PH iz razreda 1 (PAH), izvajamo tudi vazoreaktivno testiranje, ki nas usmerja pri odločitvi o izbiri zdravil. Test lahko izvajamo z aplikacijo epoprostenola ali adenozina, najpogosteje pa se odločimo za inhalacijo dušikovega oksida (NO), po kateri ponovimo vse zgoraj omenjene meritve. Če mPAP pade pod 40mmHg in za vsaj 10mmHg (ob enakem ali povečanem minutnem volumnu srca), ima bolnik t.i. vazoreaktivno pljučno hipertenzijo, kar je prognostično ugodno in je kandidat za zdravljenje s kalcijevimi antagonisti (1,2,9).

Izračunani parametri

S pomočjo izmerjenih parametrov na koncu preiskave izračunamo še parametre kot so upor v pljučnih arterijah (*angl*. pulmonary vascular resistance, PVR), transpulmonalni tlačni gradient (*angl*. transpulmonary pressure gradient, TPG), ki predstavlja razliko med mPAP in PAWP, diastolni tlačni gradient (*angl*. diastolic pressure gradient, DPG), ki predstavlja razliko med dPAP in PAWP ter ob obremenitvi s kolesom še naklon mPAP/CO. Vse vrednosti, tako izmerjene, kot izračunane, nam pomagajo, da bolnike uvstimo v ustrezen razred in podrazred PH (Tabela 1). Razvrščanje je potrebno za odločitev glede ustreznega načina zdravljenja (1,2,3).

Definicija	Hemodinamski profil	Klinična skupina
PH	mPAP > 20 mmHg	vse
Predkapilarna PH	mPAP > 20 mmHg PVR > 2 WU PAWP ≤ 15 mmHg	1, 3, 4, 5
Pokapilarna PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg	
Izolirana pokapilarna PH	in PVR < 3 WU DPG < 7 mmHg	2, 5
Kombinirana predkapilarna + pokapilarna PH	PVR ≥ 3 WU DPG ≥ 7 mmHg	2, 5
Obremenitvena PH	mPAP/CO naklon med obremenitvijo in v mirovanju > 3 mmHg/L/min	dispneja ob naporu z ohranjeno LVEF in normalnim PAWP ob naporu

Tabela 1: PH – pljučna hipertenzija; mPAP – srednji pljučni arterijski tlak (*angl.* mean pulmonary arterial pressure); PAWP – pljučni arterijski zagozditveni tlak (*angl.* pulmonary arterial wedge pressure); PVR – upor v pljučih arterijah (*angl.* pulmonary vascular resistance); WU – Woodove enote (*angl.* Wood units), DPG – diastolični tlačni gradient (*angl.* diastolic pressure gradient) (razlika med dPAP in PAWP), CO - minutni srčni iztis (*angl*. cardiac output), LVEF - iztisni delež level prekata (*angl*. left ventricular ejection fraction)

ZAKLJUČEK

RHC je poleg uporabe v enotah intenzivne medicine ena od ključnih preiskav pri potrjevanju diagnoze PH, pri napovedovanju njenega izida in pri spremljanju poteka bolezni med samim zdravljenjem. Za preiskavo je potreben ustrezen izobražen kader, ustrezni prostori in terciarno zaledje za primer hujših zapletov. Uveljavljavila se je nova definicija PH (nove mejne vrednosti mPAP in PVR), na podlagi katere se bolnika razvršča v različne razrede tveganja glede na prognozo, kar je glavno vodilo ob predpisovanju specifične terapije. Za desnostransko srčno kateterizacijo se ne odločamo pri vseh bolnikih s sumom na PH, temveč le pri tistih, kjer iz anamneze in opravljenih preiskav obstaja utemeljen sum, da gre za PH razredov 1, 4 oz. 5. Tveganje za PH glede na ultrazvočne parametre je ob tem vsaj zmerno. Pri ultrazvočno ocenjenem majhnem tveganju za PH se pred RHC raje odločimo za manj invazivne preiskave (kardiopulmonalno obremenitveno testiranje, obremenitvena ehokardiografija).

LITERATURA:

1. Mlakar P, Lestan Urban D, Salobir B. Vloga desnostranske srčne kateterizacije pri obravnavi bolnikov s pljučno hipertenzijo – pregled tematike in prikaz izkušenj Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Zdrav Vestn. 2022;91(Epub ahead of print):1–12. DOI: https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3330
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016;37(1):67- 119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317 PMID: 26320113
3. Bradley A. Maron, MD. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e029024. DOI: 10.1161/JAHA.122.029024
4. Reich HS. Pulmonary artery catheters. In: Rippes E, Lilly C, Mayo PH, Rippe JM, ed. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 8th ed. Alphen aan den Rujn: Wolters Kluwer; 2020.
5. Ragosta M. Textbook of Clinical Hemodynamics. Philadelphia: Saunders; 2008. pp. 17-36
6. EdwardsSwanGanz. Pulmonary artery chatheteters. Irvine: Edwards Lifesciences Corp; 2021 [cited 2020 Nov 15]. Available from: https://www. edwards.com/devices/hemodynamic-monitoring /swan-ganz-catheters.
7. Reich HS. Pulmonary artery catheters. In: Rippes E, Lilly C, Mayo PH, Rippe JM, ed. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 8th ed. Alphen aan den Rujn: Wolters Kluwer; 2020.
8. Slovensko združenje za intenzivno medicino; Medicinska fakultetaŠola intenzivne medicine. 1. letnik: učbenik. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino; 2013.
9. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetyl- ene rebreathing in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1999;160: 535 – 541.

OBJEKTIVNA OCENA ZMOGLJIVOSTI PRED OPERACIJO PLJUČ

Katja Adamič, dr.med.
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Predoperativna ocena bolnikov, ki so kandidati za operacijo pljuč, mora vključevati tudi oceno srčno-žilnega sistema in oceno pljučne funkcije, ki vključuje spirometrijo za merjenje FEV1 in DL_{CO}. Izračunati je potrebno predvideno pooperativno (PPO) funkcijo pljuč. Po trenutnih priporočilih, če sta vrednosti % PPO FEV1 in % PPO DL_{CO} obe >60 %, se bolnik šteje za nizko tveganega za anatomsko resekcijo pljuč in dodatni testi niso potrebni. Pri bolnikih s % PPO FEV1 in % PPO DL_{CO} med 40 % in 60 %, je indicirana ergospirometrija z izračunom maksimalne porabe kisika. Le-ta velja za zlati standardni ocene zmogljivosti bolnika. Nekateri bolniki ergospirometrije zaradi različnih vzrokov niso zmožni. V zadnjih letih se za najbolj optimalno oceno postoperativnih zapletov in smrtnosti v študijah uporablja ventilacijska učinkovitost, opredeljena kot razmerje med minutno ventilacijo in produkcijo ogljikovega dioksida (V_E/VCO_2). Tlak ogljikovega dioksida na koncu izdiha ($P_{ET}CO_2$) deli enake fiziološke značilnosti kot V_E/VCO_2 in ga je mogoče izmeriti v mirovanju.

Ključne besede: ergospirometrija, ventilacijska učinkovitost, tlak CO_2 na koncu izdiha

OBJEKTIVNA OCENA ZMOGLJIVOSTI PRED OPERACIJO PLJUČ

UVOD

Že pred diagnostiko ob sumu na pljučnega raka je potrebno oceniti bolnikovo funkcionalno stanje, saj je le-to pomembno za nadaljnje zdravljenje. Za oceno telesne zmogljivosti, performance status (PS), se uporabljajo različne lestvice, tu sta opisani lestvici po Karnofskem in Svetovne zdravstvene organizacije (WHO). Invazivno diagnostiko in zdravljenje pljučnega raka izvajamo pri bolnikih s PS ≤ 2 po WHO*, le izjemoma pri slabšem PS, ko predvidevamo, da ima bolnik možnost zdravljenja z biološko terapijo.

Bolniki imajo zaradi kajenja, skupnega dejavnika tveganja, pogosto pridružene druge kronične bolezni (kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), aterosklerotnične srčno-žilne bolezni, intersticjsko pljučno fibrozo in druge). Spremljajoče bolezni so pogosto odločilni dejavnik pri izbiri in izvajanju zdravljenja. Vplivajo tudi na kakovost in dolžino preživetja. (1,2)

WHO	**Karnofsky (%)**	**Status bolnika**
0	100	aktiven, brez znakov bolezni
1	90	aktiven, minimalni znaki bolezni
1	80	zmanjšana aktivnost, zmerni znaki bolezni
2	70	ni normalne aktivnosti, skrbi zase
2	60	potrebuje občasno pomoč
3	50	pogosto potrebuje pomoč in zdravniško oskrbo
3	40	prizadet, potrebuje posebno oskrbo
4	30	močno prizadet, indicirana hospitalizacija
4	20	zelo prizadet, nujna hospitalizacija, aktivna terapija
4	10	Moribunden?, umirajoč
5	0	smrt

*Tabela 1: Ocena telesne zmogljivosti po Karnofskem in WHO.

OCENA BOLNIKOVE ZMOŽNOSTI ZA OPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Najboljša možnost radikalnega zdravljenja omejene bolezni pljučnega raka je operativno zdravljenje. Pred operativnim zdravljenjem je potrebno oceniti bolnikovo pljučno in srčno-žilno zmogljivost ter tveganje za perioperativne zaplete. Starost ni absolutna kontraindikacija za operativno zdravljenje. Največjo revolucijo v

kirurgiji raka pljuč v zadnjih 50-ih letih je prinesla videotorakoskopska kirurgija (VATS), ki ni samo skrajšala okrevanja bolnikov po operacijah pljuč in zmanjšala pogostosti zapletov, ampak tudi razširila krog bolnikov, ki jih lahko zdravimo s kirurgijo ter pomembno podaljšala dolgoročno preživetje bolnikov s pljučnim rakom. (1,3)

OCENA PLJUČNE FUNKCIJE

V pljučni funkciji izmerimo forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV1) in difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid (DLco). V kolikor so vrednosti nad 80% ni omejitve za operativni poseg. Pri bolnikih z izmerjeno vrednostjo FEV_1 in DLco < 80 % moramo izračunati pričakovano pooperativno vrednost FEV1 (ppoFEV1) in DLco ($ppoDL_{CO}$). Pri izračunu $ppoFEV_1$ in $ppoDL_{CO}$ od izmerjene pljučne funkcije odštejemo pljučno funkcijo, ki jo prispeva tisti del pljuč, ki ga nameravamo odstraniti. Prispevek odstranjenega dela pljuč lahko ocenimo s štetjem števila pljučnih segmentov, ki jih bomo odstranili:

$$ppoFEV1\ (TLco) = FEV_1\ (TLco) \times 1 - \frac{\text{število odstranjenih segmentov}}{\text{število vseh segmentov}}$$

Vseh segmentov je 19: 10 na desni strani (3 zgornji, 2 srednja, 5 spodnjih); 9 na levi strani (5 zgornjih, 4 spodnji). Pri ppoFEV1 in/ali ppoDLco nad 60% ni omejitve za operativni poseg. Pri ppoFEV1 in/ali ppoDLco pod 60% in nad 40% je potrebno opraviti dodatno opredelitev s kardiorespiratornim obremenitevenim testiranjem#. Operativno zdravljenje je možno, če sta ppoFEV1 in ppoDLco nad 40%. Pri bolnikih z napredovalo KOPB emfizemskega tipa lahko z operativno odstranitvijo najbolj prizadetega dela pljuč celo izboljšamo postoperativno pljučno funkcijo zaradi izboljšanja mehanike dihanja (elastične podajnosti pljuč). V tem primeru je potrebno opraviti še perfuzijsko scintigrafijo pljuč po tretjinah in telesno pletizmografijo. Prispevki posameznih delov pljuč precej odstopajo od pričakovanih vrednosti tudi pri ostalih pljučnih bolnikih z močno napredovalo boleznijo pljuč in bolnikih po operacijah pljuč ali drugih operacijah v prsnem košu. Precej natančno jih lahko ocenimo s perfuzijsko scintigrafijo pljuč, pričakovano vrednost po operaciji pa izračunamo kot:

$$ppoFEV_1 = FEV_1 \cdot (1 - \text{delež perfuzije v odstranjenem delu pljuč}). \quad (1\text{-}8)$$

KARDIORESPIRATORNO OBREMENITEVENO TESTIRANJE# (CPET)

Kardiorespiratorno obremenitveno predstavlja standard za predoperativno ovrednotenje kandidatov pred pljučnimi resekcijami. Priporočljivo je, da vsi bolniki s FEV1 ali DL_{CO} < 80 % opravijo CPET.

Najboljši test za CPET je **ergospirometrija**. Vrednosti V_{02max} nad 20ml/kg/min ali nad 75% predvidene niso povezane z zapleti pri operativnem zdravljenju, vključno s pnevmonektomijo. Za lobektomijo zadošča V_{02max} nad 15ml/kg/min. V_{02max} med 10ml/kg/min in 15ml/kg/min povečajo tveganje za perioperativno smrtnost, potrebno je ocenti ppoFEV1, ppoDLco, bolnikove pridružene bolezni in vrsto operacije. VATS ima manj perioperativnih zapletov in boljše preživetje glede na klasično torakotomijo. V_{02max} pod 10ml/kg/min ali pod 35% predvidene imajo visoko perioperativno smrtnost in je kontraindikacija za operativno zdravljenje. Alternativna testa za CPET sta **test hoje po stopnicah** in **shuttle test** (SWT) oziroma **6MTH** (6 minutni test hoje).

Test hoje po stopnicah korelira s pljučno funkcijo:

- prehojene tri dolžine stopnic (12-14m) kaže na FEV1 nad 1700 ml,
- prehojenih pet dolžin (22m) FEV1 nad 2000 ml.

Meja 22m hoje po stopnicah korelira z V_{02max} 15mL/kg/min. SWT in 6MTH slabše korelirata z oceno FEV1 ali V_{02max}. SWT nad 400m kaže na V_{02max} nad 15ml/kg/min. Desaturacija pri 6MTH in SWT nad 4% je povezana z več perioperativnimi zapleti.(1-8)

OCENA FUNKCIJE SRCA IN OŽILJA

Pri oceni tveganja za srčne zaplete med nesrčnimi operacijami uporabljamo mednarodno sprejeta merila RCRI (angl. *Revised Cardiac Risk Index*). V torakalni kirurgiji uporabljajo njihovo prilagoditev za pljučne operacije T-RCRI (angl. *Thoracic Revised Cardiac Risk Index*). T-RCRI vključuje štiri merila, ki so ovrednotena z drugačnimi utežmi:

- anamneza koronarne arterijske bolezni (1,5 točke);
- anamneza cerebrovaskularne bolezni (1,5 točke);
- serumska vrednost kreatinina > 200mg/mL (1 točka);
- predvidena pnevmonektomija (1,5 točke).

Pri operirancih z RCRI/T-RCRI > 2 točki obstaja tveganje za velike perioperativne zaplete.

Merili RCRI/T-RCRI razdelita operirance v tri skupine glede na tveganje:

- osebe brez izpolnjenih meril imajo zelo nizko tveganje za velike perioperativne zaplete (< 1,5 %);
- osebe z enim ali dvema izpolnjenima meriloma (1–2 točki) so razporejene v skupino nizkega tveganja za perioperativni srčni zaplet (tveganje za velike zaplete je približno 3%);
- osebe z dvema ali več izpolnjenimi merili (> 2 točki) sodijo v skupino bolnikov s povišanim tveganjem (tveganje je > 5 %).

Podrobna diagnostika koronarne srčne bolezni ni potrebna pri bolnikih s sprejemljivo fizično zmogljivostjo (sposobnost prehoditi dve nadstropji stopnic brez počitka), osebah, ki do zdaj niso bile obravnavane zaradi bolezni srca, in pri osebah z RCRI/T-RCRI < 2. Če je fizična zmogljivost omejena, če je RCRI/T-RCRI > 2 ali ob novem sumu na srčno bolezen, je smiselno z neinvazivnimi testiranji opredeliti, kateri operiranci potrebujejo popolnoma novo kardiološko obravnavo ali prilagoditev že zastavljenega kardiološkega zdravljenja. Ob potrebi po invazivnem kardiološkem zdravljenju je smiselna časovna zamaknitev pljučne resekcije. (1-8)

VENTILACIJSKA UČINKOVITOST (V_E/VCO_2) IN TLAK OGLJIKOVEGA DIOKSIDA NA KONCU IZDIHA ($P_{ET}CO_2$)

V zadnjem desetletju sta se ventilacijska učinkovitost za ogljikov dioksid (V_E/VCO_2) in tlak ogljikovega dioksida na koncu izdiha ($P_{ET}CO_2$) pojavila kot neodvisna napovedovalca pooperativnih zapletov in smrtnosti pri operaciji pljuč. Primerna sta tudi za bolnike, ki niso zmožni opraviti CPET. Ventilacijska učinkovitost se nanaša na razmerje med količino proizvedenega ogljikovega dioksida (CO_2) in količino ventilacije, ki je potrebna za njegovo odstranitev. Pogosto se izraža kot ventilacijski ekvivalent za ogljikov dioksid (V_E/VCO_2), ki se izračuna kot razmerje med minutno ventilacijo (V_E) in stopnjo proizvodnje ogljikovega dioksida (VCO_2). Nižji V_E/VCO_2 kaže na bolj učinkovito ventilacijo, kar pomeni, da telo potrebuje manj truda za izločanje CO_2. Na ventilacijsko učinkovitost vplivajo različni dejavniki, vključno z delovanjem pljuč, pretokom krvi skozi pljuča in usklajenostjo ventilacije s perfuzijo v pljučih. V kliničnih okoljih je ventilacijska učinkovitost ključni pokazatelj med kardiopulmonalnim testiranjem obremenitve. Visok naklon V_E/VCO_2 je pogosto opažen pri bolnikih s srčnim popuščanjem, KOPB in drugimi kardiopulmonalnimi stanji, kar kaže na zmanjšano ventilacijsko učinkovitost in osnovno patologijo. Tlak ogljikovega dioksida na koncu izdiha ($P_{ET}CO_2$) je tlak CO_2, izmerjen ob koncu izdihanega diha, ki odraža koncentracijo CO_2 v alveolih. $P_{ET}CO_2$ omogoča neinvazivno oceno ravni arterijskega ogljikovega dioksida ($PaCO_2$) in je dragocen parameter za oceno dihalne funkcije. Pri zdravih posameznikih se vrednosti $P_{ET}CO_2$ običajno gibljejo med 35-45 mmHg v mirovanju. Odstopanja od tega razpona lahko kažejo na dihalno ali presnovno patologijo. Nižji $P_{ET}CO_2$ nakazuje hiperventilacijo, medtem ko povišane vrednosti kažejo na hipoventilacijo. Spremljanje $P_{ET}CO_2$ je še posebej uporabno v okoljih intenzivne nege, anestezije in med študijami spanja za oceno zadostnosti ventilacije in odkrivanje nepravilnosti v nadzoru dihanja. Bolniki s srčnim popuščanjem pogosto kažejo zmanjšano ventilacijsko učinkovitost, kar se kaže v povečani vrednosti V_E/VCO_2. To je povezano s slabšo prognozo in višjo smrtnostjo. Spremljanje ventilacijske učinkovitosti in $P_{ET}CO_2$ lahko usmerja zdravljenje teh bolnikov. Pri KOPB je ventilacijska neučinkovitost značilna lastnost, ki pogosto vodi do omejene telesne zmogljivosti in zmanjšane kakovosti življenja. Spremljanje $P_{ET}CO_2$ lahko pomaga pri oceni resnosti hiperkapnije in usmerja posege, kot sta terapija s kisikom in neinvazivna ventilacija. (9-15)

ZAKLJUČEK

K bolniku z omejenim pljučnim rakom, ki je predviden za operativno zdravljenje, moramo pristopiti individualno z oceno stanja zmogljivosti, komorbidnosti, pljučne funkcije in srčno-žilnega tveganja. V kolikor je indicirano, opravimo tudi kardiorespiratorno obremenitveno testiranje, ki ostaja najbolj učinkovita metoda ocene zmogljivosti. V podporo so nam lahko tudi novejše metode izračuna ventilacijske učinkovitosti.

LITERATURA

1. Vrankar M. et al., 2023, Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Onkologija. strokovni časopis za zdravnike [na spletu]. 2023. Vol. Leto 27, no. 1, p. 30–88. [Dostopano 1 september 2024]. DOI 10.25670/oi2023-005on. Pridobljeno s: https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?lang=slv&id=16756
2. Debevec L. The value of staging and estimating patient's capacity for lung cancer therapy. Zdrav Vestn 2006; 75: 389–99
3. Štupnik T. Kirurško zdravljenje pljučnega raka. Prva šola pljučnega raka. Prispevek na konferenci; 68-76. Onkološki inštitut Ljubljana; Ljubljana 2015
4. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009; 34: 17-41.
5. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systema- tic measurement before lung resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2006; 29: 567-570.
6. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardio- pulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. Chest. 2009; 135: 1260- 1267.
7. Giordano A, Calcagni ML, Meduri G, et al. Perfusion lung scintigraphy for the predi- ction of postlobectomy residual pulmonary function. Chest. 1997; 111: 1542-1547.
8. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, et al. Clinical value of quantitative ventilati- on-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 1980; 80: 535-543.
9. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO2) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. Ann Thorac Surg. 2012; 93:1802-1806.
10. Shafiek H, Valera JL, Togores B, Torrecilla JA, Sauleda J, Cosío BG. Risk of postoperative complications in chronic obstructive lung diseases patients considered fit for lung cancer surgery: beyond oxygen consumption. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;50: 772-779.
11. Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2010; 38: 14-19.
12. Miyazaki T, Callister MEJ, Franks K, Dinesh P, Nagayasu T, Brunelli A. Minute ventilation-to-carbon dioxide slope is associated with postoperative survival after anatomical lung resection. Lung Cancer. 2018; 125:218-222.
13. Brat K, Tothova Z, Merta Z, et al. Resting end-tidal carbon dioxide predicts respiratory complications in patients undergoing thoracic surgical procedures. Ann Thorac Surg. 2016; 102:1725-1730.
14. Mazur A, Brat K, Homolka P, Merta Z, Svoboda M, Bratova M, Sramek V, Olson LJ, Cundrle I. Ventilatory efficiency is superior to peak oxygen uptake for prediction of lung resection cardiovascular complications. PLoS One. 2022 Aug 12; 17(8):e0272984. doi: 10.1371/journal.pone.0272984. PMID: 35960723; PMCID: PMC9374210.
15. Brat K, Homolka P, Merta Z, Chobola M, Heroutova M, Bratova M, Mitas L, Chovanec Z, Horvath T, Benej M, Ivicic J, Svoboda M, Sramek V, Olson LJ, Cundrle I Jr. Prediction of Postoperative Complications: Ventilatory Efficiency and Rest End-tidal Carbon Dioxide. Ann Thorac Surg. 2023 May; 115(5):1305-1311. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.11.073. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35074321.

VLOGA MOLEKULARNEGA KONZILIJA PRI PERSONALIZIRANEMU ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z RAKOM PLJUČ

Katja Mohorčič
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Personalizirano zdravljenje se osredotoča na prilagajanje terapevtskih pristopov posameznemu bolniku glede na specifične molekularne značilnosti njegovega tumorja. Natančna opredelitev genetskega in molekularnega profila tumorja omogoča izbiro različnih terapij in s tem vpliva na uspešnost zdravljenja in na preživetje bolnikov. Z uporabo novejših tehnologij postaja to področje vedno kompleksnejše. Na Univerzitetni Kliniki Golnik smo leta 2022 ustanovili molekularni konzilij, ki z multidisciplinarnim pristopom svetuje pri izbiri sistemske terapije. V prispevku je predstavljeno njegovo delovanje ter prvi rezultati pri zdravljenju bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč.

Ključne besede: Molekularni konzilij, Personalizirano zdravljenje, Nedrobnocelični pljučni rak (NDRP), Multidisciplinarna obravnava

MOLEKULARNI KONZILIJI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z RAKOM PLJUČ

UVOD

Napredek v razvoju sistemske terapije pljučnega raka je zadnjih 15 letih izjemen. Še posebej to velja za razvoj tarčnih zdravil, ki so vezana na različne, bolnikovemu tumorju lastne molekularne alteracije. Za razsejano obliko nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP) je danes na voljo zdravljenje s tarčnimi zdravili že za 10 različnih tarč (1) Z razvojem tehnologij postaja to področje vedno kompleksnejše, saj odkrivamo vedno več alteracij, ki pa niso vse klinično pomembne in »targetabilne«. Zato se po svetu vzpostavljajo nove oblike multidisciplinarnih konzilijev, t.i. molekularni konziliji (MK), kjer ekipa strokovnjakov svetuje glede potencialnega zdravljenja s tarčnimi zdravili in drugimi oblikami sistemske terapije.

NOVE METODOLOGIJE TESTIRANJA RAKA PLJUČ

Uporaba novih metodologij testiranja NDRP, kot je sekvenciranje naslednje generacije (NGS, ang. Next generation sequencing), omogoča razpoznavanje vedno novih genetskih alteracij, ki vodijo rakavo celico v nenadzorovano rast in zasevanje. Uporabimo lahko teste, ki testirajo omejeno število genov ali teste, ki testirajo celotni genom. NGS nam poleg informacij o mutacijah, fuzijah, spremembah v številu kopij genov poda tudi informacijo o tumorskem mutacijskem bremenu, oz. številu mutacij/megabazo (TMB, ang. tumor mutation burden) in o mikrosatelitni nestabilnosti (MSI , ang. microsatellite instable), ki sta pri določenih vrstah raka prediktivna markerja za odgovor na imunoterapijo. V Sloveniji z metodo NGS od leta 2022 dalje rutinsko in refleksno testiramo vse bolnike z neskvamoznim podpitom NDRP. Na Kliniki Golnik uporabljamo test proizvajalca Thermo Fisher, ki testira 50 genov, na zahtevo klinika pa lahko testiramo tudi 161 genov. Poleg NGS testiramo tumor tudi na druge označevalce, kot je na primer imunohistokemično testiranje izražanja receptorja PD-L1 (angl. programed cell death ligand 1) na tumorskih ali imunskih celicah. (2,3)

Z uporabo vedno kompleksnejših tehnologij pridobimo veliko informacij o genetskih značilnostih tumorja (mutacije, fuzije, spremembe v številu kopij genov..) ter tudi veliko različnih kombinacij alteracij, ki pa niso vse klinično pomembne. Še posebej veliko se jih pojavi ob progresu na tarčna zdravila, zato poleg primarnih vzorcev ob diagnozi rakave bolezni pogosto testiramo tudi rebiopsijske vzorce. Testiramo lahko bodisi tumorsko tkivo bodisi periferno kri (t.i. krvna biopsija). Izbira tarčne terapije za te bolnike je zahtevna in ni zapisana v »priporočilih«, temveč je pogosto personalizirana. Znanje molekularne biologije zdravnikov klinikov je tako pogosto potrebno dopolniti z znanjem strokovnjakov drugih strok. Zato so se po svetu pričeli oblikovati MK.

SESTAVA MOLEKULARNEGA KONZILIJA

MK združuje strokovnjake različnih področij, vključno z onkologijo, patologijo, genetiko, molekularno biologijo in farmakologijo (4). Konzilij se sestaja bodisi na redne termine ali pa je sklican izredno za posamezne bolnike, ki na zdravljenje ne morejo čakati. Podatki bolnika se pred konzilijem pogosto bioinformatsko obdelajo (na Kliniki Golnik uporabljamo orodje Oncomine Reporter®), člani konzilija pa poiščejo ustrezne znanstvene publikacije, s pomočjo katerih nato priporočajo zdravljenje za bolnika.

PREDNOSTI IN SLABOSTI MOLEKULARNEGA KONZILIJA

Prednost MK je v zagotavljanju celovitega pristopa k obravnavi bolnikov, saj vsak strokovnjak prispeva svoje znanje in izkušnje, obenem se tako izognemo subjektivni noti izbire sistemske terapije. Molekularni profil tumorja interpretira ekipa z visoko specializiranim znanjem iz molekularne biologije, konzilij lahko napoti na dodatno testiranje in svetuje nestandardno izbiro terapije, ki (še) ni odobrena s strani regulatornih agencij, vendar je za bolnika v dani situaciji najbolj optimalna. Konziliji se lahko izvajajo tudi virtualno, kar omogoča širok dostop tudi tistim bolnikom, ki konzilija v svoji ustanovi nimajo. Edina slabost konzilija je, da zahteva veliko časa, saj se člani konzilija pripravijo na vsakega bolnika posebej in zato ni možna obravnava velikega števila bolnikov. Odločitev glede predstavitve bolnika je v presoji lečečega onkologa. Vodja konzilija končno mnenje konzilija izda v obliki izvida in z njim seznani vse člane konzilija (4).

SPREMLJANJE IN PRILAGAJANJE ZDRAVLJENJA

Lečeči onkolog na koncu odloči o izbiri terapije za svojega bolnika, obenem pa tudi spremlja odziv bolnika na zdravljenje, prilagaja terapijo glede na odziv in neželene učinke. Po svoji presoji lahko bolnikovo dokumentacijo ponovno predstavi konziliju.

PRIHODNOST MOLEKULARNIH KONZILIJEV

Glede na hiter razvoj onkologije, ki postaja vse kompleksnejša, bo v prihodnosti vse več bolnikov potrebovalo obravnavo na MK. V manjših centrih ali državah bi bila miselna a tudi centralizacija konzilijev v smislu povezovanja manjših centrov. Za izboljšanje kakovosti obravnave bi bilo potrebno razviti smernice za implementacijo MK in standardizirati zahteve glede kakovosti. V naslednjih letih se pričakuje, da bodo sistemi za podporo odločanju vključevali orodja umetne inteligence in/ali strojnega učenja za lažjo integracijo in interpretacijo molekularnih in kliničnih podatkov. Pričakujemo tudi integrirane podatke iz rutinske klinične prakse (RWD, ang.real world data) in prospektivnih validacijskih raziskav, ki bodo izboljšali implementacijo pristopov precizne onkologije. Nadaljeval se bo tudi razvoj novih terapevtskih možnosti, poskrbeti pa bomo morali za boljšo dostopnost bolnikom do vseh novih tarčnih zdravil in predvsem kliničnih raziskav. MK imajo potencial, da v prihodnosti še dodatno izboljšajo izide zdravljenja pacientov skozi različne strategije zdravljenja (4).

MOLEKULARNI KONZILIJ KLINIKE GOLNIK – PRVE IZKUŠNJE

Uvod: Molekularni konzilij Klinike Golnik (MK KG) je bil ustanovljen januarja 2022. Multidisciplinarni tim sestavljajo: internist onkolog, patolog, molekularni biolog, klinični farmacevt in interventni pulmolog. Odločitev za predstavitev bolnikov na MTB je v rokah lečečega onkologa. Na konzilij bolnike prijavimo vnaprej z osnovnimi podatki, da se člani konzilija na konzilij in debato na konziliju lahko pripravijo in preučijo ustrezno literaturo. Na MK so večinoma predstavljeni bolniki z NDRP po opravljenem NGS testiranju tumorja.

Metode: Zbrali smo demografske in klinične podatke ter podatke o odzivu na zdravljenje (prospektivno v skladu s kriteriji RECIST) za bolnike obravnavane med januarjem 2002 in marcem 2024. Izračunali smo deleže bolnikov, ki so prejeli tarčno terapijo po priporočilu MK ter odgovore na zdravljenje.

***Rezultati*:** V izbranem obdobju je bilo obravnavanih 55 bolnikov (mediana starosti 62 let, 72 % žensk). Bolniki so prejeli mediano 1 linijo sistemske terapije (razpon: 0-5), pri čemer 33 % bolnikov še ni prejelo nobene sistemske terapije, ostali pa so bili že predhodno zdravljeni. Najpogostejše primarne molekularne spremembe so bile mutacije EGFR (23; 42 %), prerazporeditve ALK (9; 16 %) in mutacije BRAF (9; 16 %). 32 (58 %) bolnikov je imelo več kot eno molekularno spremembo ob predstavitvi na MK. Tarčno zdravljenje je bilo priporočeno 36 (66 %) bolnikom, pri čemer je terapijo dejansko prejelo 29 (53 %) bolnikov. Med 26 bolniki, primernimi za oceno odgovora na terapijo, sta bila objektivni delež odgovorov (ORR) in stopnja nadzor bolezni (DCR) 46 % in 54 % (nezdravljeni bolniki: ORR: 70 %, DCR: 80 %; predhodno zdravljeni bolniki: ORR: 31 %, DCR: 38 %). Od 7 bolnikov, ki niso bili zdravljeni po priporočilih MK, so 3 prejeli le podporno zdravljenje zaradi hitrega napredovanja bolezni, 2 sta nadaljevala s prejšnjo linijo terapije brez napredovanja bolezni, 2 pa sta prejela drugo vrsto sistemskega zdravljenja.

Zaključek: Z implementacijo MK v naši kliniki je več kot polovica predstavljenih bolnikov prejela predlagano tarčno zdravljenje in kar 46 % bolnikov je na zdravljenje odgovorilo. Ti podatki kažejo na pomembnost integracije MK v rutinsko klinično prakso.

ZAKLJUČEK

Molekularni konzilij Klinike Golnik predstavlja pomemben napredek v personaliziranem sistemskem zdravljenju bolnikov z rakom pljuč. Z multidisciplinarno obravnavo in uporabo najnovejših molekularnih tehnologij omogoča bolj ciljano in učinkovito zdravljenje, kar vodi do boljših izidov zdravljenja za bolnike. Nadaljnji razvoj in širitev takšnih pristopov bo še nadalje izboljševalo kakovost zdravstvene oskrbe in preživetje bolnikov.

LITERATURA

1. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. ESMO Open [Internet]. 2024;9(2):102195. Available from: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102195
2. Vrankar M, Boc N., Kern I. Rozman A., Stanič K., Štupnik T. UM. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom = Reccommendations for diagnosis and treatment of patients with lung cancer. Onkol Strok časopis za Zdr [Internet]. 2023; Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_s_pljucnim_rakom_2022.pdf
3. No Title [Internet]. Available from: https://www.thermofisher.com/si/en/home/clinical/preclinical-companion-diagnostic-development/oncomine-oncology/oncomine-focus-assay.html
4. Tsimberidou AM, Kahle M, Vo HH, Baysal MA, Johnson A, Meric-Bernstam F. Molecular tumour boards — current and future considerations for precision oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20(12):843–63.

NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE Z ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK: KAJ SO, KAKO NASTANEJO IN KAKO JIH ZDRAVIMO

Loredana Mrak
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Od prve odobritve zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZINT) pred dobrim desetletjem je zdravljenje raka doživelo pomemben preobrat, saj so ta zdravila omogočila izboljšanje preživetja pri bolnikih z različnimi tumorji. Danes uporabljeni ZINT večinoma ciljajo na nadzorne točke CTLA-4 in PD-1/PD-L1, kjer delujejo tako, da ponovno aktivirajo T limfocite in jim omogočijo uničenje rakavih celic. Kljub njihovi učinkovitosti lahko ta zdravila povzročijo širok spekter imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem in tudi še po zaključku le-tega. Lahko prizadenejo različne organe in so različnih stopenj resnosti. Nastanejo zaradi spremenjene samo-tolerance organizma, ki omogoča prekomerno aktivacijo imunskega sistema, kar zmanjšuje njegovo sposobnost, da prepozna lastna tkiva kot neškodljiva. Kljub raznoliki prezentaciji temelji obvladovanje teh neželenih učinkov na zdravljenju z glukokortikoidi, občasno pa je potrebno tudi zdravljenje z drugimi imunosupresivi. Odločitev o nadaljevanju ali prekinjanju zdravljenja je odvisna od resnosti in vrste neželenega učinka.

Ključne besede: zaviralci imunskih nadzornih točk, imunsko pogojeni neželeni učinki

NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE Z ZINT

Internistična onkologija, ki je desetletja temeljila predvsem na zdravljenju s kemoterapijo, je leta 2011 doživela prelomnico z odobritvijo zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZINT), ko je bilo to zdravljenje prvič odobreno za uporabo pri metastatskem melanomu. Prvi uspehi zdravljenja z ZINT so privedli do hitre razširitve te modalitete na zdravljenje večine solidnih tumorjev in tudi številnih hematoloških malignomov (1). Na primer, danes pri napredovalem nedrobnoceličnem pljučnem raku večina bolnikov, razen tistih z določenimi molekularnimi tarčami, prejema ZINT bodisi kot monoterapijo bodisi v kombinaciji s kemoterapijo. Takšno zdravljenje omogoča do 25 % petletno preživetje, v primerjavi s srednjim preživetjem okoli 12 mesecev pri bolnikih, zdravljenih izključno s kemoterapijo. Zdravljenje z ZINT se zaradi velike učinkovitosti sedaj seli tudi v zdravljenje zgodnjih oblik raka (2). Zaradi široke uporabe so ZINT pogosto znani tudi pod terminom imunoterapija, čeprav ta izraz zajema različne oblike zdravljenja, ki z aktivacijo ali zaviranjem imunskega sistema delujejo proti raku in tudi drugim boleznim.

Imunske nadzorne točke so ključni del imunskega sistema, katerih naloga je preprečevanje neustreznih imunskih odzivov, ki bi lahko povzročili uničenje zdravih celic v telesu. Ko se T celični receptor na površini T limfocitov veže z antigenom na molekuli, ki predstavlja antigen na drugih celicah, kot so tumorske celice, potrebuje za aktivacijo sočasen dodaten signal. Če se hkrati vzpostavi vez med imunsko nadzorno točko in partnerskim proteinom na T limfocitu, T limfocit prejme signal za "izklop", kar prepreči aktivacijo T limfocita in uničenje (rakave) celice s strani imunskega sistema. Zaviralci imunskih nadzornih točk so protitelesa, ki delujejo tako, da preprečijo ta koinhibitorni signal, bodisi z vezavo na imunsko nadzorno točko bodisi na partnerski protein. Tako se onemogoči signal za "izklop" T limfocita, kar mu omogoči, da opravi svojo funkcijo in uniči (rakavo) celico. Najbolj znana zdravila iz skupine ZINT ciljajo na nadzorni točki CTLA-4 in PD-1 oziroma na partnerski protein PD-L1 (3-4).

Zdravljenje z ZINT lahko spremeni samo-toleranco organizma in vodi v širok spekter avtoimunsko posredovanih toksičnosti, ki jih skupaj imenujemo imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU). Imunsko pogojeni neželeni učinki nastanejo v kolikor pride do prekomerne aktivacije imunskega sistema, kar zmanjšuje njegovo sposobnost, da prepozna lastna tkiva kot neškodljiva. V njihov nastanek je vključenih več dejavnikov, kot so: okoljski dejavniki, črevesni mikrobiom, genski zapis gostitelja, predobstoječe avtoimunske bolezni ter demografski dejavniki, kot so spol, starost in indeks telesne mase; in poteka prek več mehanizmov:

1. Zaviralci imunskih nadzornih točk spodbujajo širjenje T in B limfocitnih populacij, kar vodi do večje prisotnosti avtoreaktivnih klonov v tkivih. Ti povzročajo škodo na zdravih tkivih z izločanjem vnetnih citokinov, kemokinov in protiteles.
2. Tumorske celice ob citotoksičnem razpadu sproščajo antigene, kar lahko povzroči navzkrižno reaktivnost z zdravimi tkivi.

3. Neposredna poškodba tkiv zaradi "off-target" učinka ZINT na celice, ki izražajo ligand za imunske nadzorne točke, kot je na primer hipofizitis zaradi zdravljenja s protitelesi proti CTLA-4. (4)

Imunsko pogojeni neželeni učinki lahko prizadenejo katerikoli organ v telesu, pri čemer se razlikujejo glede na čas nastopa in resnost (3-6). Študije kažejo na različne incidence ipNU, pri čemer prevladujejo gastrointestinalne toksičnosti, kot so kolitis in hepatitis, ter dermatološke, endokrinološke in pljučne toksičnosti (6). Bolniki, ki prejemajo protitelesa proti PD-1 ali PD-L1, imajo v povprečju nižjo pojavnost ipNU v primerjavi z bolniki, ki prejemajo protitelesa proti CTLA-4. Tisti, ki prejemajo kombinacijo teh zdravil, pa imajo najvišjo pojavnost ipNU vseh stopenj, vključno s tistimi stopnje ≥3, ki se pojavijo pri do 55 % bolnikov, v primerjavi s 6–24 % pri tistih, zdravljenih z monoterapijo. O smrtnih primerih zaradi ipNU so v raziskavah poročali pri 0,3 - 1,3 % bolnikov zdravljenih z ZINT. Imunsko pogojeni neželeni učinki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, najpogosteje v prvih treh mesecih, včasih pa tudi po prekinitvi zdravljenja z ZINT. Na splošno se pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano terapijo z ZINT, pojavijo prej kot pri tistih, ki prejemajo monoterapijo. Posamezne vrste ipNU imajo tipične vzorce pojava; najprej se običajno pojavijo kožni neželeni učinki, pogosto že v prvih štirih tednih, sledijo kolitis, okoli sedmega tedna hepatitis in endokrinopatije. Pnevmonitis se običajno pojavi po desetem tednu, še kasneje pa nefritis. (3-4)

Pacientom in njihovim svojcem je treba pred začetkom zdravljenja pojasniti možne ipNU in jih opozoriti, naj ob pojavu novih simptomov nemudoma obvestijo onkologa ali izbranega zdravnika. Imunsko pogojeni neželeni učinki se razlikujejo po stopnji resnosti in zahtevajo prilagojene pristope zdravljenja. Osnovna metoda obvladovanja ipNU je zdravljenje z glukokortikoidi. Asimptomatski ipNU (gradus 1) običajno ne zahtevajo prekinitve zdravljenja, temveč le opazovanje. Večina simptomatskih ipNU pa zahteva več tednov zdravljenja z glukokortikoidi in pogosto tudi vsaj začasno prekinitev zdravljenja z ZINT. Zmerni simptomi (gradus 2) običajno potrebujejo začasno prekinitev imunoterapije ter lokalno in simptomatsko zdravljenje ali nizke doze peroralnih kortikosteroidov. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko se toksičnost zmanjša na gradus 1 ali manj. Pri hujših simptomih (gradus 3) je potrebna hospitalizacija in zdravljenje z visokimi odmerki glukokortikoidov, ki se postopoma zmanjšujejo vsaj en mesec. Zdravljenje se izjemoma lahko nadaljuje, ko se toksičnost zmanjša na gradus 1 ali manj. Pri življenjsko ogrožajočih neželenih učinkih (gradus 4) so potrebni takojšnji ukrepi, dokončna prekinitev imunoterapije in parenteralno zdravljenje z visokimi odmerki glukokortikoidov, v nekaterih primerih pa tudi dodatni imunosupresivi, kot sta infliksimab ali mikofenolat mofetil. V primeru endokrinopatij je običajno potrebno doživljenjsko hormonsko nadomestno zdravljenje. Pri ipNU gradusa 4 se zdravljenje z ZINT lahko nadaljuje le pri endokrinopatijah, medtem ko pri nekaterih nevroloških, hematoloških in srčnih zapletih zdravljenje z ZINT prekinemo že pri toksičnostih gradusa 1.

Ker nekateri podatki kažejo, da imajo lahko bolniki z določenimi ipNU boljše preživetje kot tisti brez teh toksičnosti (4), ter ker se zdravljenje z ZINT širi tudi na zgodnje oblike raka, je pravočasna prepoznava in zdravljenje ipNU ključnega pomena.

LITERATURA

1. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. Nature Communications. 2020 Jul 30;11(1):3801.
2. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2023 Apr;34(4):358–76.
3. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nature Reviews Clinical Oncology. 2019 Sep 15;16(9):563–80.
4. Casagrande S, Sopetto GB, Bertalot G, Bortolotti R, Racanelli V, Caffo O, et al. Immune-Related Adverse Events Due to Cancer Immunotherapy: Immune Mechanisms and Clinical Manifestations. Cancers. 2024 Apr 8;16(7):1440.
5. Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. Nature Communications. 2022 Jan 19;13(1):392.
6. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2021 Dec 20;39(36):4073–126.

NENAVADNI PULMOLOŠKI ZAPLETI ZDRAVLJENJA Z IMUNOTERAPIJO

Mateja Marc Malovrh
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik

IZVLEČEK

Imunološki zapleti zdravljenja z imunoterapijo niso pogosti, so pa lahko resni in zahtevajo takojšnje ukrepanje za preprečitev tudi smrtnega izida. Najbolj znan zaplet imunoterapije v pljučih je pnevmonitis. V literaturi pa so opisani tudi primeri pacientov s sarkoidnimi reakcijami, bronhiolitisi in dolgotrajnimi poslabšanji astme ali KOPB kot zaplet zdravljenja z imunoterapijo. Princip zdravljenja imunsko pogojenega zapleta vključuje prekinitev z imunoterapijo, zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom in v rezistentnih primerih z imunosupresivnimi zdravili. Pri poslabšanju astme z eozinofilno komponento je poročan uspeh biološkega (anti-IL5) zdravljenja. Redko imunoterapija sproži življenje ogrožajoče stanje miozitisa diafragme, ki poleg priporočenega zdravljenja zahteva dolgotrajno ventilatorno podporo.

Ključne besede: imunoterapija, pulmološki zapleti, pnevmonitis, obstruktivne pljučne bolezni

UVOD

Najpogostejši imunsko povzročeni zaplet zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) na dihalih je imunsko povzročeni (IP) pnevmonitis, redkeje pa zdravljenje z imunoterapijo povzroči avtoimune zaplete, kot so IP bronhiolotis, IP sarkoidne reakcije ter IP- poslabšanje astme ali KOPB. Incidenca kateregakoli gradusa IP-pnevmonitisa je največja pri anti PD1 (4%) in najmanjša pri CTLA-4 inhibitorjih (<1%), se pa poveča pri kombinirani terapiji – PDL1 + CTLA-4 na 10%. Incidenca pnevmonitisa gradusa 4 je 1%. Incidenca ostalih poročanih IP zapletov ni znana (1-3).

IMUNSKO POVZROČENI PNEVMONITIS

Dejavniki tveganja za razvoj IP-pnevmonitisa so nejasni, težje oblike so prisotne pri kadilcih in pacientih s kronično pljučno boleznijo (npr.KOPB), tveganje verjetno poveča tudi predhodno obsevanje in histološki tip epidermoidnega karcinoma.

Mediana časovnega pojava IP pnevmonitisa je 34 tednov (razpon 1.5-127 tednov) (4).

Klinično se IP pnevmonitis prezentira z dispnejo, kašljem, bolečino v prsnem košu, vročino in hipoksijo. Poznamo različne radiološke tipe, med katerimi se najpogosteje pojavljajo vzorci kriptogene organizirajoče pljučnice, preobčutljivostnega pnevmonitisa, akutnega intersicijskega pnevmonitisa - AIP/ARDS in nespecifičnega intersticijskega pnevmonitisa – NSIP (5).

Glede na obsežnost prizadetosti ločimo štiri graduse. Pri gradusu 1 je obseg prizadetosti pljuč < 25%, pacient je asimptomatski, pri gradusu 2 gre za prizadetost od 25 do 50% pljuč, pojavijo se simptomi, pri gradusu 3 gre za >50% prizadetost pljuč in resne simptome s hipoksemijo, ki zahtevajo hospitalizacijo, pri gradusu 4 pa so pacienti zaradi obsežnosti sprememb že življenjsko ogroženi. Pri gradusu 2 ali več je potrebno prekiniti z zdravljenjem z ZINT, ki jih pri gradusu 3 ali 4 ne uvajamo več, ter več tedensko zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom (sKS). V primeru slabega odziva na zdravljenje s sKS je potrebno imunosupresivno zdravljenje (anti IL6, anti TNFα, mikofenolat, ciklofosfamid, IVIG) (2-4).

Vloga bronhoskopije pri IP pnevmonitisu je nejasna, v primeru jasne klinične in radiološke slike običajno ni potrebna. ESMO smernice priporočajo bronhoskopijo z bronhoalveolarnim izpirkom (BAI) pri gradusu 2, ter razmislek o bronhoskopiji pri gradusih 3 in 4 glede na pacientovo prizadetost in sposobnost za invazivno diagnostiko (3). ASCO smernice priporočajo razmislek o bronhoskopiji pri gradusih 2 do 4 z BAI +/- transbronhialna biopsija (TBB) (4). Z bronhoksopskimi vzorci (BAI, TBB) lahko predvsem izključimo druge etiološke možnosti patoloških sprememb v pljučih – progres malignoma in okužbe. Citološki izvid je nespecifičen, pričakujemo limfocitni alveolitis, pogosto pa ugotavljamo mešano-celični, tudi nevtrofilni alveolitis ali normalno citološko sliko BAI. Histološki izvidi TBB lahko prikaže sliko intersticijskega pnevmonitisa, organizirajoče pljučnice, difuzno alveolarno okvaro, lahko pa ugotavljamo le minimalne nenormalnosti ali normalno histološko sliko pljuč. TBB je lahko koristen pri ugotavljanju kroničnega IP pnevmonitisa, ki zahteva

daljše obdobje zdravljenja s sKS. Pred preiskavo je potrebno pretehtati morebitne koristi in zaplete, izvedena mora biti s strani izkušenega bronhoskopskega tima z jasno načrtovanim potekom preiskave, izbiro pripomočkov za vzorčenje, mesta, števila in velikosti vzorcev (2-4).

IMUNSKO POVZROČENA-SARKOIDNA REAKCIJA

IP-sarkoidna reakcija se kaže na CT s subplevralnimi mikronoduli in hilarno/mediastinalno limfadenopatijo (4). Lahko se pojavijo simptomi - kašelj, piskanje, bolečina v prsnem košu in utrujenost, pogosto pa so pacienti asimptomatski. Zaradi nespecifične radiološke in klinične slike je pogosto potreben bronhoskopski odvzem vzorcev bezgavk in/ali pljuč za izključevanje progresa tumorja. Običajno nima težje klinične slike, velik del pacientov je asimptomatski. Pri asimptomatskih pacientih se priporoča nadaljevanje zdravljenja z ZINT, pri simptomatskih začasna prekinitev ZINT in sKS v nižjih odmerkih. Ko simptomi izzvenijo, se lahko ponovno uvede ZINT (3,4)

IMUNSKO POVZROČENA – PRIZADETOST DIHALNIH POTI

Kronična obstruktivna bolezen pljuč je dejavnik tveganja za razvoj IP-pnevmonitisa, glede na opisane primere v literaturi pa ZINT povzročajo tudi bronhiolitis in poslabšanja pre-eksistentne obstruktivne bolezni pljuč, KOPB in astme, lahko tudi pojav alergijske bronhopulmonalne aspergiloze, ki pogosto zahtevajo tudi prolongirano zdravljenje s sKS, oz. so lahko tudi smrtne (6-10). V primeru nastopa simptomov, ki nakazujejo na poslabšanje obstruktivne pljučne bolezni je potreben pulmološki pregled v nekaj dneh s preiskavo pljučne funkcije, rentgenskim slikanjem, zatem odločitev glede HRCT, pogosto prekinitev zdravljenja z ZINT in uvedba sKS. V primeru težje klinične slike je potreben pregled in pričetek ustreznega zdravljenja takoj. V predavanju bodo predstavljeni lastni in primeri iz literature.

Uvedba mepolizumaba pri poslabšanju astme z eozinofilijo lahko omogoči nadaljnje zdravljenje z ZINT, če je imunoterapija učinkovita pri nadzoru maligne bolezni (11).

IMUNSKO POVZROČENI MIOZITIS DIAFRAGME IN RESPIRATORNA ODPOVED

V literaturi so opisani redki, a dolgotrajni in celo fatalni primeri respiratorne odpovedi zaradi nastopa avtoimunega miozitisa diafragme kot posledica zdravljenja z ZINT (12,13).

ZAKLJUČEK

Onkolog naj bo pri zdravljenju z imunoterapijo pozoren na nastop simptomov, ki so lahko posledica avtoimunega dogajanja na pljučih ter pacienta ob sumu prednostno napoti na slikovno diagnostiko in pulmološki pregled. Prav je, da se pacient s predhodno kronično pljučno boleznijo med zdravljenjem z imunoterapijo skrbno vodi tudi pri pulmologu, ki lahko z ustreznimi preiskavami tudi hitro zazna morebitno poslabšanje

pljučne bolezni, ki lahko sugerira zaplet imunoterapije in z ustreznim zdravljenjem prepreči nastop življenje ogrožajočih stanj.

LITERATURA

1. Kim S, Lim JU. Immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with advanced non-small cell lung cancer: systematic review of characteristics, incidence, risk factors, and management. J Thorac Dis 2022;14(5):1684-1695
2. Delaunay M, et al. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. Eur Respir Rev. 2019.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(12):1217-1238.
4. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021.
5. Nishino M. Imaging of oncologic treatment-related pneumonitis: a focused review on emerging issues of immune checkpoint inhibitor pneumonitis, from AJR special series on inflammation. AJR 2022; 218:19-28.
6. Blanchard A, Bouchard N. Pembrolizumab-induced obstructive bronchiolitis in a patient with stage IV non-small-cell lung cancer. Curr Oncol. 2019: 26(4):e571-e573
7. Mitropoulou [G], Daccord [C], Sauty A et al. Immunotherapy-Induced Airway Disease: A New Pattern of Lung Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors Respiration. 2020;99(2):181-186.
8. Hamada K, Yoshimura K et al. A case of bronchial asthma as an immune-related adverse event of pembrolizumab treatment for bladder cancer A case report. Medicine 2022; 101:2
9. Pradere P, Michot JM, Champiat S, et al. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis following treatment with an anti-programmed cell death protein 1 monoclonal antibody therapy. Eur J Cancer 2017; 75: 308–309.
10. Nair S, Eaton K, Houghton MA. A case series of morbid COPD exacerbations during immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. Respiratory Medicine Case Reports 34 (2021) 101541
11. Sumi T, et al. Successful management of severe bronchial asthma exacerbated by anti-PD-L1 treatment: A report of two cases. Respirol Case Rep. 2021. 9:e0868.
12. Sekiguchi K, Hashimoto R, Noda Y et al. Diaphragm involvement in immune checkpoint inhibitor-related myositis. Muscle & Nerve. 2019;1–3.
13. John S, Antonia SJ, Rose TA, et al. Progressive hypoventilation due to mixed CD8(+) and CD4(+) lymphocytic polymyositis following tremelimumab–durvalumab treatment. J Immunother Cancer 2017; 5: 54.

REVMATOLOŠKI ZAPLETI PRI IMUNOTERAPIJI Z ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK

Jaka Ostrovršnik
Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Revmatološki zapleti pri zdravljenju raka z zaviralci kontrolnih točk (ICI) predstavljajo resen izziv. Zaviralci ICI zmanjšujejo imunsko toleranco, kar omogoča imunskemu sistemu, da prepozna in odstrani rakave celice. Hkrati pa to lahko vodi do razvoja avtoimunskih bolezni, kot so artritis, miozitis in vaskulitis, saj imunski sistem napade lastna tkiva. Ti zapleti se lahko pojavijo hitro ali šele po več mesecih zdravljenja. Zdravljenje vključuje uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, glukokortikoidov in imunosupresivov, odvisno od resnosti simptomov. Zgodnje prepoznavanje simptomov in tesno sodelovanje med onkologi in revmatologi sta ključna za uspešno obvladovanje teh zapletov in zagotavljanje učinkovitega zdravljenja raka.

Ključne besede: imunoterapija, avtoimunske bolezni, zaviralci kontrolnih točk, revmatološki zapleti, zdravljenje raka.

UVOD

Imunski sistem je eden izmed najkompleksnejših in fascinantnih procesov v našem telesu. Že dolgo je znano, da je njegova naloga veliko več kot samo obramba pred okužbami. V zapletenih procesih se imunske celice poleg prepoznave tujih in lastnih antigenov učijo tudi prepoznave celic, ki imajo potencial maligne transformacije in jih tako še pravočasno odstranijo. Začetki raziskav za izrabo imunskega sistema pri zdravljenju raka, oziroma imunoterapijo, segajo v konec 20. stoletja. Eden izmed glavnih mehanizmov izognitve rakavih celic imunskemu sistemu je zvišanje imunske tolerance v lokalnem okolju, zaradi česar jih imunske celice ne prepoznajo in posledično ne odstranijo. Plod dolgoletnih raziskav je bolnikom omogočil sodobno zdravljenje z zaviralci kontrolnih točk (ZINT), ki znižajo stopnjo imunske tolerance, kar omogoča prepoznavo rakavih celic in njihovo odstranitev.

PATOFIZIOLOGIJA REVMATOLOŠKIH ZAPLETOV PRI IMUNOTERAPIJI

Zdravljenje z ZINT predstavlja nov mejnik v zdravljenju nekaterih vrst raka. Zdravila, ki jih uvrščamo v to terapevtsko skupino, znižajo stopnjo imunske tolerance. V zelo poenostavljenem pojasnilu je imunska toleranca lastnost oziroma sposobnost imunskega sistema, da preko različnih signalnih poti razlikuje med tujimi in lastnimi antigeni. Imunski sistem prepoznava tudi lastne celice, ki imajo zaradi patoloških procesov drugačne antigenske značilnosti. Procese, ki tekom zorenja limfocitov preprečijo njihovo avtoreaktivnost, imenujemo kontrolne točke. Izvajajo se centralno oziroma v organih retikuloendotelnega sistema (vranica, timus, bezgavke) in v perifernih tkivih.

Centralno limfocit za aktivacijo potrebuje dva signala. Prvi je vezava specifičnega antigena vezanega na MHC 2 antigen predstavitvene celice (APC) s T-celičnim receptor na limfocitu. Za popolno aktivacijo pa je potreben še drugi, ko-stimulatorni signal, ki nastane z vezavo beljakovin iz skupine B7 (CD80 ali CD86) na APC s CD28 na limfocitih. Ob aktivaciji T-celičnega receptorja se z namenom negativne povratne zanke na limfocitih izrazi tudi beljakovina CTLA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), pri čemer je CTLA-4 na regulatornih T-limfocitih stalno izražen. CTLA-4 predstavlja inhibitorni signal, saj za vezavo s beljakovinami skupine B7 tekmuje s CD28, pri čemer ima večjo afiniteto za vezavo.

V perifernih tkivih negativno regulacijo T-limfocitov predstavlja beljakovina programirane celične smrti (ang. programmed cell death protein 1 [PD1]), ki ob aktivaciji sproži apoptozo limfocitov. PD1 se aktivira po vezavi ligandov iz skupine beljakovin B7 (PD-L1 in PD-L2), ki so izraženi na aktiviranih makrofagih in APC. Analog PDL med drugim izražajo tudi tumorske celice, s čimer se izognejo aktivaciji imunskega sistema.

ZINT so monoklonski imunoglobulini (mIgG), ki se vpletajo v navedene kontrolne točke. Anti-CTLA4 mIgG torej zavirajo delovanje CTLA-4, medtem ko anti-PD1 oziroma anti-PD-L zavirajo aktivacijo PD1. Znižanje stopnje imunske tolerance tako omogoči imunskemu sistemu prepoznavo rakavih celic in njihovo odstranitev.

REVMATOLOŠKI ZAPLETI PRI IMUNOTERAPIJI Z ZINT

Logična posledica znižanja imunske tolerance je poleg aktivacije imunskega sistema pri prepoznavi rakavih celic, tudi prepoznava lastnih antigenov (avtoantigenov) na zdravih celicah. Eden izmed pogostejših neželenih učinkov imunoterapije je tako širok spekter avtoimunskih bolezni (irAE), ki lahko prizadenejo kateri koli organ. Možen je razvoj tako življenje ogrožajočega pnevmonitisa in kolitisa kot prizadetost ščitnice, hipofizitis in vitiligo. Pogostnost neželenih učinkov (NU) se razlikuje med posameznimi zdravili. Med revmatološkimi neželenimi učinki so najpogostejši artritis, sicca sindrom, revmatična polimialgija in redkeje vnetna miopatija, vaskulitisi ter sistemski lupus eritematozus.

Nekatere ključne imunske poti, povezane z revmatološkimi zapleti, vključujejo:

- Splošna, nespecifična aktivacija imunskega sistema zaradi zaviranja funkcije kontrolnih točk
- Z ZINT neposredno povzročeni NU
    - Značilno za hipofizitis, saj celice v hipofizi izražajo CTLA-4
- Preeksistentna asimptomatska oziroma neprepoznana avtoimunost
    - Neprepoznana prisotnost ACPA protiteles lahko po aplikaciji ZINT privede do akutnega razvoja revmatoidnega artritisa
    - Razvoj miastenije gravis, avtoimunske hemolitične anemije, avtoimunske bolezni ščitnice
- T-celično povzročena imunost
    - Ob aktivaciji T-limfocitov z ZINT pride do razširjenja epitopske specifičnosti (ang. »epitope spreading«)

Povezanost med specifičnimi zaviralci kontrolnih točk in revmatološkimi zapleti

Različni zaviralci kontrolnih točk lahko povzročijo različne tipe revmatoloških zapletov, kar nakazuje, da ima vsako zdravilo specifične mehanizme delovanja in vpliva na imunski sistem. Na primer:

- Zaviralci CTLA-4: Zdravila, kot je ipilimumab, so povezana s povečanim tveganjem za vnetne bolezni črevesja in tudi z revmatološkimi zapleti, kot so vnetni artritis in polimialgija revmatika.
- Zaviralci PD-1/PD-L1: Zaviralci, kot sta pembrolizumab in nivolumab, so bolj povezani z razvojem revmatoidnemu artritisu podobnih stanj in miopatij.

Ti zapleti se lahko pojavijo kmalu po začetku terapije ali pa šele po več mesecih zdravljenja. Klinična manifestacija je lahko blaga, vendar lahko pri nekaterih bolnikih povzroči resne težave, ki zahtevajo prekinitev imunoterapije in uvedbo imunosupresivnega zdravljenja.

Klinični pomen in izzivi

Razumevanje patogeneze revmatoloških zapletov pri imunoterapiji z ZINT je ključno za pravočasno prepoznavanje in učinkovito zdravljenje teh zapletov. To je še posebej pomembno, ker je cilj zdravljenja ohraniti

učinkovito zdravljenje raka ob hkratnem obvladovanju neželenih učinkov. Raziskave na tem področju se nadaljujejo, saj je potrebna nadaljnja razjasnitev mehanizmov, ki vodijo do teh zapletov, ter razvoj smernic za optimalno vodenje bolnikov, ki razvijejo te zaplete.

VRSTE REVMATOLOŠKIH ZAPLETOV PRI IMUNOTERAPIJI

Pregled najpogostejših revmatoloških zapletov

Revmatološki zapleti, ki se pojavijo kot posledica zdravljenja z ZINT, so raznoliki in vključujejo širok spekter simptomov in sindromov. Med najpogostejše sodijo artralgije, artritis, miozitis, revmatična polimialgija, Sjögrenov sindrom, in vaskulitis. Ti zapleti se lahko pojavijo pri bolnikih, ki prej niso imeli nobene zgodovine revmatoloških bolezni, ali pa pri tistih, ki so že imeli obstoječo revmatološko bolezen, ki se med imunoterapijo poslabša.

Artralgije in artritis

Artralgije, bolečine v sklepih, brez očitnega vnetja, je najpogostejši revmatološki zaplet, ki se pojavi pri bolnikih, zdravljenih z ZINT. Artralgije se lahko pojavijo pri približno 10-15 % bolnikov, lahko so blage do zmerne. Kljub odsotnosti samega artritisa lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov.

Artritis je resnejši zaplet, ki se pojavi pri manjšem odstotku bolnikov (približno 3-5 %). Lahko posnema različne oblike artritisa, vključno z revmatoidnim artritisom, spondiloartritisom ali psoriatičnim artritisom. Bolniki z artritisom poročajo o bolečih, otečenih in toplejših sklepih. Lahko prizadene majhne sklepe rok in stopal, lahko pa tudi večje sklepe, kot so kolena in ramena.

Miozitis

Miozitis je vnetje mišic, ki povzroča šibkost in bolečine v prizadetih mišicah. Ta zaplet je redkejši, a potencialno resen, saj lahko privede do izrazite mišične šibkosti in težav pri izvajanju vsakodnevnih aktivnosti. Miozitis se laboratorijsko kaže z zvečanimi mišičnimi encimi (CK, mioglobin, aldolaza).

V nekaterih primerih lahko miozitis spremlja vnetje drugih tkiv, kot so srce (miokarditis) ali pljuča (pnevmonitis), kar zahteva hitro in agresivno zdravljenje. Klinična slika miozitisa se lahko giblje od blage mišične šibkosti do hude, hitro napredujoče bolezni, ki zahteva hospitalizacijo.

Revmatična polimialgija

Revmatična polimialgija je sindrom, ki se kaže z bolečinami in togostjo v mišicah ramenskega in medeničnega obroča. Bolniki pogosto poročajo o jutranji togosti, ki traja več kot 30 minut in o težavah pri dvigovanju rok nad glavo ali pri vstajanju iz sedečega položaja. Ta zaplet se običajno pojavi pri starejših bolnikih in ga spremljajo povišani vnetni kazalci.

Sjögrenov sindrom

Sjögrenov sindrom je avtoimunska bolezen, ki prizadene žleze, predvsem solzne in žleze slinavke, kar vodi do suhosti oči (keratoconjunctivitis sicca) in ust (xerostomia). Pri bolnikih, zdravljenih z ZINT, se lahko razvije na novo ali pa se že obstoječi Sjögrenov sindrom poslabša. Simptomi vključujejo pekoč občutek v očeh, težave pri požiranju, razpoke v ustih in povečano tveganje za okužbe ustne votline.

Vaskulitis

Vaskulitis je vnetje krvnih žil, ki lahko prizadene različne organske sisteme in vodi do širokega spektra kliničnih manifestacij, od blagih do življenjsko ogrožajočih stanj. Pri bolnikih, zdravljenih z ZINT, so poročali o primerih velikoceličnega arteritisa, ki prizadene velike arterije, ter o manjših oblikah vaskulitisa, ki prizadenejo manjše žile kože in drugih tkiv.

Druge revmatološke manifestacije

Poleg zgoraj naštetih zapletov se lahko pojavijo tudi drugi, manj pogosti revmatološki zapleti, kot so sistemski eritematozni lupus, skleroderma in različne oblike serozitisa. Čeprav so redki, so ti zapleti klinično pomembni in zahtevajo takojšnje zdravljenje.

ZDRAVLJENJE REVMATOLOŠKIH ZAPLETOV PRI IMUNOTERAPIJI Z ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK

Zdravljenje revmatoloških zapletov, povezanih z imunoterapijo z ZINT, je ključno za uspešno zdravljenje bolnikov z rakom, saj je cilj ohranjanje učinkovitega onkološkega zdravljenja ob hkratnem obvladovanju neželenih učinkov. Zdravljenje teh zapletov zahteva multidisciplinarni pristop, kjer sodelujejo onkologi, revmatologi, dermatologi in drugi strokovnjaki, odvisno od narave in resnosti zapletov.

Diagnostični pristop in ocena zapletov

Prvi korak pri upravljanju revmatoloških zapletov je natančna diagnoza. Pomembno je, da zdravniki prepoznajo simptome, kot so bolečine v sklepih, mišična šibkost, jutranja togost in suhost ust ali oči, in jih povežejo z možnimi zapleti zaradi imunoterapije. Klinični pregled mora vključevati temeljito oceno simptomov, laboratorijske preiskave (kot so vnetni markerji, mišični encimi in avtoprotitelesa) ter, če je potrebno, slikovne preiskave (ultrazvok, MRI) za oceno vnetja v sklepih ali mišicah.

Poleg tega je pomembno oceniti resnost zapletov, kar bo vplivalo na izbiro zdravljenja. Blagi simptomi morda ne bodo zahtevali prekinitve imunoterapije, medtem ko lahko hudi zapleti, kot so miokarditis ali miozitis, zahtevajo takojšnjo prekinitev zdravljenja z ZINT in uvedbo intenzivnejšega zdravljenja.

Strategije zdravljenja

Zdravljenje revmatoloških zapletov se prilagodi glede na resnost in vrsto zapletov:

- Blagi do zmerni zapleti: Za blage simptome, kot so artralgije, se pogosto uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID). NSAID so učinkoviti pri lajšanju bolečin in zmanjševanju vnetja, vendar je njihova uporaba omejena pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic ali drugih kontraindikacijah. V primeru blagega artritisa je možna uporaba glukokortikoidov, ki pa se jih raje izogibamo, saj podatki kažejo, da lahko zmanjšajo učinkovitost ZINT.

- Hudi zapleti: Pri hujših zapletih, kot so izrazit artritis, miozitis ali vaskulitis, je pogosto potrebna intenzivnejša imunosupresija. To lahko vključuje uporabo višjih odmerkov glukokortikoidov (npr. prednizon 1 mg/kg/dan) ali uvedbo drugih imunosupresivnih zdravil, kot so metotreksat, azatioprin ali biološka zdravila (npr. infliksimab ali tocilizumab). Cilj je hitro obvladovanje vnetja in preprečevanje trajnih poškodb tkiv.

- Prekinitev ali prilagoditev imunoterapije: Pri zelo hudih zapletih, ki ogrožajo življenje, kot sta miokarditis ali hud polimiozitis, je morda potrebno začasno ali trajno prekiniti imunoterapijo. V nekaterih primerih, ko je zdravljenje raka nujno, lahko razmislimo o ponovnem uvajanju ZINT po obvladovanju zapletov, vendar to zahteva skrbno spremljanje.

ZAKLJUČEK

Observacijske študije so poleg številnih neznank pokazale tudi svetlo plat pojava imunskih neželenih učinkov. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo, je namreč odziv na zdravljenje raka boljši kot pri bolnikih brez pojava teh neželenih učinkov. Revmatološki imunski neželeni učinki ob zdravljenju z imunoterapijo so redki, a so dejansko pogostejši, kot je bilo to sprva poročano v registracijskih kliničnih raziskavah. Nadaljnje raziskave bodo usmerjene predvsem v natančnejšo opredelitev posameznih stanj, ki pogosto spominjajo na določene znane revmatološke bolezni, a z njimi ne delijo vseh kliničnih značilnosti. Pri obravnavi bolnika je v prvi vrsti ključna prepoznava težav s strani onkologa. Ustrezno sodelovanje onkologa in revmatologa omogoči bolniku, da prejme ustrezno zdravljenje, tako z onkološkega kot revmatološkega vidika.

LITERATURA

1. Brouckaert PGG, Fiers W. Coley's vaccine and TNF therapy. Nature 1992;358:630–630.
2. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. Science 2015;348:56–61.
3. Calabrese L, Velcheti V. Checkpoint immunotherapy: good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2017;76:1–3.
4. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol 2015;26:mdv383.
5. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:1751–63.
6. Calabrese LH, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. Nat. Rev. Rheumatol. 2018;14:569–79.
7. Woodworth T, Furst DE, Alten R, Bingham CO, Bingham C, Yocum D, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. J Rheumatol 2007;34:1401–14.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552067
8. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer—clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. Ann Rheum Dis 2018;77:393–8.
9. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. Ann Rheum Dis 2017;76:43–50.
10. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2017;76:9–16.
11. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36:1714–68.
12. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis 2020;0:1–13.

HEMATOLOŠKI ZAPLETI ZDRAVLJENJA Z IMUNOTERAPIJO

Saša Anžej Doma
Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Zaviralci imunskih nadzornih točk (»imunoterapija«) so skupina zdravil, ki delujejo tako, da sprostijo zavore na imunskem sistemu, kar omogoča T-celicam, da prepoznajo in uničijo rakave celice. Čeprav so pomembno izboljšali možnosti zdravljenja raka, pa se srečujemo tudi z neželenimi učinki teh zdravil, ki so običajno posledica preveč aktivnih T limfocitov, tvorbe protiteles in /ali citokinske disregulacije. Hematološki neželeni učinki so redki, pojavijo se le pri nekaj odstotkih bolnikov, vendar lahko ogrožajo življenje. Najpogostejša je anemija, redkejši sta trombocitopenija in nevtropenija. Medtem ko so protitelesa najpomembnejši patofiziološki dejavnik pri nastanku anemije, trombocitopenije in nevtropenije, so citotoksični T limfociti »krivi« za stanja odpovedi kostnega mozga (agranulocitoza, čista aplazija rdeče vrste, amegakariocitna trombocitopenija), citokini pa lahko sprožijo hemofagocitno limfohistiocitozo. Pri zdravljenju se opiramo na izkušnje, ki jih imamo s sorodnimi stanji iztirjenega imunskega odgovora; običajno uporabimo kortikosteroide, v poštev pa pridejo tudi drugi imunosupresivi (ciklosporin, rituksimab), intravenski imunoglobulini, rastni dejavniki in podporne transfuzije. Z zaviralcem imunskih nadzornih točk prekinemo, ko pa se potreba po imunosupresiji zmanjša in se stanje začne popravljati, ga lahko ponovno uvedemo.

Ključne besede: zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT), trombocitopenija, anemija, nevtropenija

UVOD

Zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) so nova skupina zdravil, ki zmanjšujejo tumorsko invazijo tako, da preprečujejo inhibitorne signale preko limfocitnih receptorjev, in sicer preko:

- **CTLA-4** (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), ki je na regulatornih T limfocitih

- **PD-1** (programmed cell death protein 1), ki je izražen na CD4+ in CD8+ limfocitih (vključno s tumor-infiltrirajočimi limfociti in T regulatornimi limfociti), B limfocitih, makrofagih, NK celicah (naravne ubijalke) in na mieloičnih supresorskih celicah (myeloid-derived suppressor cells)

- liganda za PD-1: **PD-L1** (programmed death ligand 1), ki se izraža na antigen-predstavitvenih celicah in na tumorskih celicah.

Zdravila proti CTLA-4 blokirajo zaviralne signale za citotoksične (CD8+) in T limfocite pomagalke (Th1 in Th2) ter zavirajo aktivacijo T regulatornih limfocitov (CD4+ CD25+). Terapija na PD-1 preko PD-L1 ima enake učinke, poleg tega pa blokira zaviralne signale za B-limfocite, NK celice in makrofage. Neposredni učinki na različne podrazrede T-limfocitov povečajo citotoksičnost.

Poleg tega neposredni (proti PD-1 in PD-L1) in posredni (zaviranje CTLA-4 sprošča Th2 CD4+ limfocite) učinki na B-limfocite vodijo do proizvodnje avtoprotiteles. Citotoksičnost CD8+ T-limfocitov in sinteza avtoprotiteles B-celic sta domnevna mehanizma anemije, trombocitopenije, nevtropenije in odpovedi kostnega mozga, povezane z ZINT. Zaviralci PD-1 in PD-L1, ki sprostijo NK celice, lahko tudi neposredno citotoksično delujejo na kostni mozeg. Neposreden učinek blokade preko PD-1 in PD-L1 na makrofagih ter posreden učinek blokade CTLA-4 na sproščanje Th1 CD4+ in CD8+ T-limfocitov za stimulacijo makrofagov pa lahko vodi v prekomerno proizvodnjo citokinov, ki je značilnost hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH) [1].

HEMATOLOŠKA TOKSIČNOST ZINT: POGOSTNOST IN OBLIKE

Hematološke toksičnosti, povezane z ZINT, delimo na neimunske in imunske, vendar jih je včasih težko ločevati. Celotna incidenca hematoloških toksičnosti je bila izračunana iz 47 kliničnih študij faz 1 do 3, ki so vključevale preko 9000 bolnikov, zdravljenih pretežno z zaviralci PD-1 in PD-L1, za različna rakava obolenja. Incidenca hude anemije se je gibala med 0,1 % in 17 %. Druge citopenije visokega gradusa so bile manj variabilne: nevtropenija 0,4 % do 1,7 %, trombocitopenija 1,2 % do 2,5 %. Novejša metaanaliza, ki je zajemala skoraj 6000 bolnikov, pa je prikazala imunsko povzročene hematološke stranske učinke pri 3,6 % bolnikov (1 % imunska trombocitopenija [ITP], 0,6 % aplastična anemija ali pancitopenija, 0,6 % nevtropenija, 0,6 %

hemolitična anemija, 0,4 % HLH in 0,3 % bicitopenija ali čista aplazija rdeče vrste). Stranske učinkev visokega gradusa so zabeležili skupno pri 0,7 % bolnikov, smrtnost med vsemi pa je bila 14 % [1,2]. Druga raziskava, na 2360 bolnikih, pa je pokazala, da se je polovica hematoloških stranskih učinkov pojavila v prvih 10 tednih po začetku zdravljenja in pri večini bolnikov izzvenela v 1 do 2 mesecih. Globoka venska tromboza, ki so jo tudi sprva šteli kot stranski učinek terapije z ZINT, se ni izkazala pogostejša kot pri bolnikih z malignimi obolenji nasploh [1].

Zdi se, da so, razen za HLH, zaviralci PD-1, PD-L1 in CTLA-4 povezani s podobnimi hematološkimi stranskimi učinki v podobnih stopnjah in podobnimi kliničnimi poteki. Ker so tako redki, dejavniki tveganja, klinične predstavitve, mehanizmi toksičnosti in zdravljenje niso povsem dobro raziskani. Zato tudi smernice niso dobro utemeljene na dokazih in večinoma temeljijo na strokovnem mnenju [1, 3,4].

UKREPANJE PRI HEMATOLOŠKIH STRANSKIH UČINKIH, POVEZANIH Z ZINT

Avtoimunska hemolitična anemija (AIHA)

Je eden najpogostejših hematoloških stranskih učinkov, povezanih z zdravljenjem z ZINT. Nastane zaradi avto-protiteles proti eritrocitom (IgG, IgM ali obojih). Skoraj vedno gre za AIHA s toplimi, običajno IgG protitelesi, ki so aktivna pri temperaturi preko 37 st C., pri nekaterih bolnikih pa so našli tudi hladna protitelesa razreda IgM, ki so aktivna pri temperaturah 0-4 st.C. Izgleda, da večje tveganje predstavlja zdravljenje z anti-PD-(L)1 kot z anti-CTLA-4 zdravili. Pri 25% bolnikov so odkrili sočasno limfoproliferativno obolenje, virusno obolenje, babeziozo, oz. so bili po alogenski presaditvi [3,5]. Najpogosteje so AIHA ugotavljali pri bolnikih z malignim melanomom, rakom pljuč, Hodgkinovim limfomom in karcinomom ledvičnih celic. Mediana pojavnosti je 10 tednov (2-78 tednov) po začetku zdravljenja z ZINT, mediani najnižji hemoglobin 63 g/L in izboljšanje pod gradus 2 v časovnem obdobju 2 tednov., da se [1]. Za potrditev diagnoze potrebujemo dokaz retikulocitoze, povišan LDH in indirektni bilirubin, znižan haptoglobin; za razliko od primarne AIHA je tu direkten Coombsov test pogosto negativen (v 40%) [4,5]. Zdravimo kot običajno AIHA s steroidi (metilprednizolon 1 mg/kg ali ekvivalent) in podpornimi transfuzijami, če je AIHA rezistentna, pa lahko poskusimo z IVIG (0.5 g/kg/dan 5 dni) ali rituksimabom, v primeru neuspeha tudi z drugimi imunosupresivi (ciklosporin, mikofenolat mofetil) [3,4,5]. ZINT ukinemo, če je hemoglobin pod 100 g/L [1]. Nekaterim bolnikom se AIHA ne ponovi kljub ponovni uvedbi ZINT [5].

Trombocitopenija

Ker so bolniki lahko trombocitopenični zaradi mnogih razlogov (maligna bolezen sama, zdravljenje s kemoterapijo, obsevanje, druga zdravila, diseminirana intravaskularna koagulacija), je dobro preveriti število trombocitov pred začetkom zdravljenja z ZINT. Zdravljenje z ZINT je povezano z nastankom imunske trombocitopenije (ITP), kjer gre za izolirano trombocitopenijo, ki je lahko tudi huda, s številom trombocitov pod $10x10^9$/L in z možnimi krvavitvami [1]. Mediani čas nastanka ITP v povezavi z ZINT je 41 dni in čas do

izboljšanja pod gradus 2 je 4 tedne [3]. Nekateri svetujejo prekiniti zdravljenje z ZINT, če število trombocitov pade pod $75x10^9$/L, zdravljenje same ITP pa je nujno pri številu trombocitov pod $30x10^9$/L. Poslužujemo se klasičnega zdravljenja ITP: kortikosteroidi (deksametazon 40 mg 4 dni zapored ali metilprednizolon 1-2 mg/kg na dan), pri zelo hudi trombocitopeniji/krvavitvah so indicirani intravenski imunoglobulini. Ob neodzivnosti se svetuje hitro uvesti trombopoetinski agonist, na steroide rezistentna ITP lahko sicer odgovori tudi na rituksimab [1,3,4].

Nevtropenija

Običajno se pojavi po 10 tednih po začetku zdravljenja [3]. Opisane so hujše nevtropenije z absolutnim številom nevtrofilcev pod $0.5x10^9$/L ali agranulocitoza. Kostni mozeg pri teh bolnikih je lahko normalen, lahko pa kaže mieloidno hipoplazijo oz. motnjo dozorevanja, lahko je celo hiperplastičen, pri nekaterih bolnikih so dokazali antinevtrofilna protitelesa [1]. Kot pri vseh nevtropenijah bolnika ogrožajo okužbe; dve tretjini teh bolnikov razvije febrilno nevtropenijo. Svetuje se, da se z ZINT prekine, če nevtrofilci upadejo pod $1,5x10^9$/L, aktivno pa zdravimo, če so nevtrofilci pod $1,0x10^9$/L. Zdravimo z granulocitnimi rastnimi dejavniki (GCS-F) in steroidi (npr. prednizon 1mg/kg ali ekvivalent), če ni odgovora, z intravenskimi imunoglobulini (še posebej če je kostni mozeg normalen ali hipercelularen) oz drugimi imunosupresivi (pri hipoplastičnem ali zavrtem kostnem mozgu). Večina bolnikov okreva znotraj enega meseca [1,3].

HLH/ sindrom aktivacije makrofagov

Je motnja neustrezne aktivacije makrofagov z visoko smrtnostjo. Opisan je bil ob uporabi nivolumaba in pembrolizumaba, ne pa pri anti-CTLA terapiji. Do zapleta lahko pride že po 1 tednu terapije, lahko pa tudi po več kot 1 letu. Diagnostični kriteriji za ta sindrom so: citopenije, zelo povišan feritin (običajno več 1000 µg/L), vročina, splenomegalija, koagulopatija, hepatopatija in povišan topni IL-2 receptor. Pregled kostnega mozga lahko potrdi HLH. Pri več kot polovici bolnikov so našli alternativne sprožilce: progres maligne bolezni, okužba...Zdravljenje je kompleksno in vključuje kortikosteroide, zdravila, ki modulirajo citokinski odgovor (tocilizumab, anakinra), potencialno tudi citotoksična zdravila (etopozid). ZINT je potrebno ukiniti [1,4].

Aplastična anemija

Je rezultat imunsko povzročene odpovedi kostnega mozga; kaže se s pancitopenijo. Pojavi se običajno 2-3 mesece po začetku zdravljenja z ZINT. Pri zdravljenju uporabljamo GCS-F in transfuzije, pri hudi aplaziji (celularnost kostnega mozga pod 25%, nevtrofilci pod $0.5x10^9$/L, trombociti pod $20x10^9$/L, retikulociti pod $20x10^9$/L) pa imunosupresive (kortikosteridi, antitimocitni globulin), tudi eltrombopag. ZINT ukinemo [1,4].

Čista aplazija rdeče vrste

Je redka, povzročena je lahko tako z anti-CTLA-4 ali anti-PD-(L)1 zdravili, vendar je redka. Mediana pojavnosti je približno 90 dni po začetku zdravljenja z ZINT. Zdravimo s steroidi, rezistentne primere pa tudi z drugimi imunosupresivnimi zdravili (ciklosporin, ATG) [3].

Ostale hematološke toksičnosti

V začetku uporabe ZINT so zabeležili tudi nekaj drugih nevarnih stanj, kot so trombotična trombocitopenična purpura, hemolitično-uremični sindrom, pridobljena hemofilija, limfopenija in hipereozinofilija [1,2,6]. Limfopenija, ki se lahko razvije med zdravljenjem z ZINT, korelira s hitrejšim napredovanjem tumorja. Ker so sprožilci de novo AIHA, ITP, avtoimunske nevtropenije, hude idiopatske aplastične anemije in HLH pogosto neznani, je možno, da nekateri od teh zapletov, ki so bili opisani, sploh niso patofiziološko povezani z ZINT [1,6].

Kdaj nadaljevati zdravljenje z ZINT?

Ko enkrat zaradi hematološkega zapleta imunoterapijo prekinemo, se postavlja vprašanje, kdaj in kako jo uvesti nazaj. Ker je teh primerov malo, jasnih priporočil ni. Male serije primerov kažejo stopnje ponovitve anemije v 50%, trombocitopenije v 33%, nevtropenije v 66%, HLH v 0%, za stanja odpovedi kostnega mozga pa ni podatkov. Tudi ni podatkov, kakšen je vpliv zamenjave razreda ZINT na stopnjo ponovitve (npr. menjava ipilimumaba za nivolumab ali obratno). Jasnih priporočil, kako in kdaj zmanjšati imunosupresijo ni, običajno pa lahko ob nizkih odmerkih kortikosteroida že nazaj uvedemo ZINT [1].

ZAKLJUČEK

Ukrepanje pri hematoloških stranskih učinkih ZINT ni povsem jasno dorečeno in predstavlja izziv, saj moramo za dober izhod hkrati obvladovati neželen učinek in pri tem čim manj prekinjati zdravljenje raka.

LITERATURA

1. Kroll MH, Rojas-Hernandez C, Yee C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. Blood. 2022;139(25):3594-3604. doi: 10.1182/blood.2020009016
2. Kramer R, Zaremba A, Moreira A, Ugurel S, Johnson DB, Hassel JC, et al. Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors. Eur J Cancer. 2021;147:170-181. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.013.
3. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J ImmunoTher Cancer. 2021;**9:**e002435. doi: 10.1136/jitc-2021-002435
4. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(12):1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
5. Rogers BB, Zawislak C, Wong V. Management of Hematologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Adv Pract Oncol. 2021;12(4):392-404. doi: 10.6004/jadpro.2021.12.4.4.
6. Omar NE, El-Fass KA, Abushouk AI, Elbaghdady N, Barakat AEM, Noreldin AE, et al. Diagnosis and Management of Hematological Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. Front Immunol. 2020;11:1354. doi: 10.3389/fimmu.2020.01354.

SODOBNA ALERGOLOŠKA DIAGNOSTIKA – HUMORALNI ODZIV IN MOLEKULARNA ALERGOLOGIJA

Urška Bidovec Stojkovič, Peter Korošec
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Humoralni del laboratorijske diagnostike Laboratorija za klinično imunologijo in molekularno genetiko opravlja meritve protiteles namenjene ocenjevanju uspešnosti cepljenja in sledenju različnim imunskim odzivom in infekcijskim boleznim. Laboratorij izvaja teste serumskih imunoglobulinov različnih razredov (IgE, IgA, IgM in IgG), cepilnih protiteles ter avtoprotiteles. V laboratoriju se ukvarjamo s poglobljenim določanjem bolnikovega statusa komplementa v primeru pomanjkljivosti komplementa, bolezni, ki so posledica nenormalne aktivacije komplementa, pomanjkljivosti inhibitorja C1. Z vpeljavo najsodobnejših molekularnih metod je na voljo tudi genetsko testiranje za potrjevanje nekaterih bolezni.

Tako v laboratorijski diagnostiki za dokazovanje IgE senzibilizacije uporabljamo ekstrakte in/ali komponente/rekombinante številnih alergenov, klinično pomembnost senzibilizcije pa dokazujemo s testom aktivacije bazofilcev, ki predstavlja uporabno orodje za detekcijo takojšnjih preobčutljivostnih reakcij, vključno z alergijami za zdravila. Merjenje bazalne in akutne serumske triptaze nam omogoča lažjo interpretacijo anafilaktičnih reakcij, novi testi kot je merjenje serumske vrednosti kemokina CCL2 in test aktivacije mastocitov pa nakazujejo velik potencial za napoved teže alergijskih reakcij.

Ključne besede: Imunoglobulini, senzibilizacija, anafilaksija, humoralni odziv

UVOD - HUMORALNI IMUNSKI ODZIV

Humoralni imunski odziv je del specifičnega imunskega sistema, ki vključuje tvorbo protiteles s strani B-limfocitov. Diagnostika humoralnega imunskega odziva je pomembna za ocenjevanje delovanja imunskega sistema, predvsem pri odkrivanju alergij, okužb, avtoimunskih bolezni in učinkovitosti cepljenja. Diagnostika tega imunskega odziva se osredotoča na kvantitativno in kvalitativno analizo protiteles ter funkcionalnih lastnosti imunoglobulinov. Stopnje diagnostike vključujejo:

1. Merjenje ravni protiteles / Serološki testi

a) ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay): To je najpogosteje uporabljena metoda za kvantitativno merjenje specifičnih protiteles v serumu. Uporablja se za odkrivanje okužb, določanje imunskega statusa (npr. po cepljenju) in za diagnosticiranje avtoimunskih bolezni. Merjenje serumskih imunoglobulinov (IgG, IgA, IgM, IgE) omogoča oceno splošne funkcije humoralnega imunskega odziva, pri čemer nenormalne ravni lahko nakazujejo na imunodeficienco ali hiperimunoglobulinemijo, značilno za avtoimunske bolezni ali alergije.

b) Neposredni in posredni imunofluorescenčni test se uporablja za odkrivanje specifičnih protiteles proti določenim antigenom. Imunofluorescenčni testi uporabljajo fluorescenčno označena protitelesa za detekcijo specifičnih antigenov in so koristni pri diagnozi virusnih okužb ali avtoimunskih stanj.

c) Multiplex testi so visoko zmogljive metode, ki omogočajo simultano kvantifikacijo več različnih protiteles proti različnim antigenom v enem vzorcu.

2. Funkcionalni testi: Testi specifične imunosti (npr. aglutinacijski testi, nevtralizacijski testi) so testi, ki merijo funkcionalno sposobnost protiteles, da se vežejo na antigene in jih nevtralizirajo ali povzročijo njihovo aglutinacijo. Komplement-fiksacijski test meri sposobnost protiteles, da aktivirajo sistem komplementa, kar je pomemben korak pri uničenju patogenov.

3. Analiza Limfocitov: Analiza limfocitov T in B-celic s pomočjo pretočne citometrije.

4. Molekularno genetske metode: Namenjene so genetskemu testiranju s katerim se ugotavljajo spremembe v določenem genu, ki so lahko vzrok za različne genetske bolezni. Z uporabo različnih metod od sekvenciranja po Sangerju, PCR in PCR v realnem času, pa vse do digitalnega kapljičnega PCR (ddPCR) in sekvenciranja nove generacije (NGS) lahko preučujemo genetske nepravilnosti, ki vplivajo na proizvodnjo ali funkcijo protiteles.

Te metode omogočajo podrobno oceno humoralnega imunskega odziva, kar je ključno za postavitev pravilne diagnoze in vodenje zdravljenja bolnikov z različnimi imunskimi stanji.

DIAGNOSTIKA – HUMORALNI ODZIV IN MOLEKULARNA ALERGOLOGIJA

Specifični IgE

V zadnjih desetletjih je pogostost alergijskih obolenj nenehno v porastu. V Evropi naj bi imelo 35 % populacije vsaj občasno simptome alergijskih bolezni. V preteklih letih se je povečevala predvsem pojavnost (incidenca) astme in alergijskega rinitisa, sedanje raziskave nakazujejo na povečanje prehranskih alergij. Sodobna tehnologija je prinesla izjemen razvoj, tako na nivoju poznavanja alergenov, kot tudi na nivoju razumevanja imunoloških mehanizmov, povezanih z alergijskimi reakcijami in spremembami delovanja imunskega odziva (1).

Osnova za diagnostiko alergij je klinična slika, ki je povezana z natančnimi anamnestičnimi podatki in opredelitvijo, ali gre pri bolniku za alergijo oz. zgolj senzibilizacijo z določenim alergenom. IgE senzibilizacijo za vzročni alergen se najprej poskuša potrditi s kožnim vbodnim testiranjem v alergološki ambulanti. V nadaljevanju se diagnostika senzibilizacije potrjuje z *in vitro* laboratorijskimi testi, kjer v serumu bolnika merimo specifična protitelesa IgE (sIgE). Le te je možno izmeriti kot posamezen alergen (ekstrakt, rekombinantni alergen/posamezna komponenta alergena) oz. na nivoju mikromreže (ISAC "alergo čip"), kjer se sočasno ugotavlja senzibilizacija za 112 komponent. Alergeni na ploščici mikromreže so nativni ali rekombinantni ter vrstno specifični ali navzkrižno reaktivni. Vrstno specifične alergenske komponente (hrane, pelodov trav, pelodov dreves, pelodov plevelov, živali, plesni, pršic, ščurka, strupov, parazitov in lateksa) nakazujejo pravo senzibilizacijo in s tem primaren vzrok kliničnih simptomov. Navzkrižno reaktivne komponente (serumski albumini, tropomiozin, LTP proteini, PR-10 proteini, profilini, polkalcini in CCDji) predstavljajo homologne strukture med različnimi viri alergenov ter pogosto nakazujejo klinično nepomembno senzibilizacijo. ISAC je uporabna diagnostična metoda v primerih, ki so kompleksni in imajo nejasno anamnezo, pri polisenzibilizaciji ali pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje s specifično imunoterapijo (2). Pred kratkim je bil predstavljen novejši pristop mikromreže, s katerim je mogoče hkrati določati sIgE iz 157 ekstraktov in 125 posameznih (vrstno specifičnih oz navzkrižnih) komponent številnih alergenov. To je sistem ALEX, ki je precej nov na tržišču in pri katerem je zaenkrat še vedno vprašljiva občutljivost in specifičnost določanja sIgE.

V Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko klinike Golnik imamo v dnevni rutinski diagnostiki na voljo 158 alergenov za določanje posameznih sIgE od katerih je četrtina rekombinantnih oz. posameznih komponent alergena, preostali del predstavljajo ekstrakti. Letno določimo preko 4.000 sIgE od katerih so najpogostejši alergeni za kožekrilce (čebela, osa, sršen) sledijo pršice, trave in plesni.

Piki **kožekrilcev**, lahko povzročijo sistemske alergijske reakcije pri 0,3 % do 7,5 % posameznikov, pri čemer je lahko do 30 % reakcij na pike hudih. Najpogostejši povzročitelji pikov so medonosne čebele (Apis melli-

fera), ose (Vespula), poljske ose (Polistes) in sršeni (Vespa). Imunoterapija s strupom (VIT) je edino učinkovito zdravljenje za preprečevanje nadaljnjih sistemskih reakcij. Posledično je zelo pomembno natančno opredeliti povzročitelja alergijske reakcije (senzibilizacija, specifični IgE). V LKIMG imamo na voljo tako pripravke iz ekstraktov kot tudi rekombinantne alergene s katerimi določamo sIgE za čebelo, oso, poljsko oso, sršena, rApi m1, rApi m2, rApi m3, rApi m5, rApi m10, rVes v1, rVes v5 in rPol d5 (3).

Alergija za **pršice** v hišnem prahu je pomemben dejavnik tveganja za rinitis in astmo. Najbolj prepoznane pršice v hišnem prahu so *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* in *Blomia tropicalis*. V večini primerov lahko s sIgE za pršice dokažemo sensibilizacijo. Diagnostiko lahko razširimo tudi na določanje posameznih komponent alergena kar se izkaže za uporabno v primeru spremljanja uspešnosti imunoterapije (senzibilizacija za posamezne komponente, ki v pripravkih za IT niso prisotni): rDer p1, rDer p2, rDer p10, rDer p23 (3).

Med več kot 400.000 rastlinskimi vrstami lahko približno 100 vrst dreves (kritosemneke / golosemenke) povzroči specifično preobčutljivost pri dovzetnih posameznikih. Poleg peloda trav in pršic hišnega prahu, **pelodi dreves** spadajo med najpomembnejše vire respiratornih alergenov. Poznavanje taksonomskih povezav med različnimi vrstami dreves omogoča napovedovanje navzkrižne reaktivnosti med sorodnimi vrstami, ki delijo homologe molekule, ki jih v nesorodnih rastlinah ne najdemo. Drevesa, ki najpogosteje povzročajo alergije, pripadajo redom Fagales (jelša, bukev, breza, leska, hrast), Lamiales (jesen, liguster, oljka, španski bezeg), Pinales (cipresa, japonska cedra, brin) in Proteales (platana, javor). V Severni in Centralni Evropi je pelod breze in sorodnih dreves eden pogostejših vzrokov za IgE senzibilizacijo, povezano predvsem z respiratornimi simptomi. Poglavitni alergen breze je Bet v 1, ki spada v široko skupino PR-10 proteinov. PR-10 se nahaja v zelo različni hrani rastlinskega izvora (sadje, oreščki, zelenjava) in zaradi svoje navzkrižnosti lahko povzroča lokalne simptome, kot je na primer oralni alergijski sindrom. PR-10 proteini so termo-labilni, torej s kuhanjem njihova alergogenost izzveni. Poglavitni predstavniki PR-10 skupine so Mal d 1 iz jabolk, Pru p 1 iz breskev, Gly m 4 iz soje, Cor a 1 iz lešnikov, Dau c 1 iz korenja, Act d 8 iz kivija, Ara h 8 iz arašidov in Api g 1 iz zelene.

Poleg peloda dreves so zelo pomembni inhalacijski alergeni/aeroalergeni še **pelodi trav in zeli.** Na njihovo sezono cvetenja v zadnjem času vplivajo tudi klimatske spremembe (segrevanje), pojavljajo se regionalne razlike, in pri tem odstopata predvsem Primorska in Prekmurje v primerjavi s centralno Slovenijo. Trave (npr. *Phleum pratense* – travniški mačji rep) so alergen, ki najpogosteje povzroča alergijski rinokonjuktivitis. Med seboj so zelo navzkrižne zato se običajno testira mešanica, ki vsebuje lokalno najpogostejše vrste. Med zelmi povzroča največ alergijskih težav v mediteranskem območju krišina, v vzhodnem delu Evrope pa ambrozija. Obe vrsti peloda sta prisotni tudi v Sloveniji. Nekoliko manj alergogeni so še drugi pelodi zeli, kot so pelin, trpotec in kislica ter metlikovke in ščirovke.

Zelo pomembni alergeni povezani s težko reakcijo, še posebej pri otrocih, so alergeni v **arašidih** in **oreščkih**. Pozitivna senzibilizacija za arašide na nivoju standardnih alergoloških testov celotnega alergena zelo pogosto nima korelacije s klinično alergijo za arašide (manj kot 20 % je klinično pomembnih). Ključen pristop za ugotavljanje pomembnosti senzibilizacije za arašide je uporaba rekombinantnih alergenov, kot so Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 8 (Bet v1 analog) in Ara h 9 (LTP analog). Senzibilizacija za Ara h 2 najbolj pomemben prediktor klinične reaktivnosti. Na spekter senzibilizacije za alergene arašidov vliva tudi, geografska pozicija, ki pa se z vplivom globalizacije na nivoju prehranjevanja, predvsem mlajših generacij, zmanjšuje. V osnovi so v S. Ameriki in Evropi bolniki s težjim reakcijam v veliki večini senzibilizirani za rAra h 1, 2/6 in/ali 3 ter, v Mediteranu se pojavlja tudi senzibilizacija za analog LTPja rAra h 9, bolj severno pa senzibilizacija za rAra h 8 (65 %) in Bet v 1 in s tem povezana klinična slika. S težko reakcijo za **lešnike** je povezana senziblizacija za Cor a 14 (2S albumin); 2S albumin pa se nahajajo tudi v drugih oreščkih ali semenih (Jug r 1, Ana o 3 in Ses i 1).

Večina alergenov je proteinskih vendar obstajajo izjeme. Primeri neproteinskih alergenov so zdravila, kot so penicilin, klorheksidin in druge farmakološke spojine kot je rocuronium. Na splošno velja, da je alergogenost teh spojin odvisna od jakosti njihove kovalentne vezi z beljakovinskimi prenašalci. Zelo pomemben neproteinski alergen je tako imenovan **alpha-Gal** (Gal-α1-3Gal-β1-3GlcNAc epitop) najpogosteje povezan z alergijo na rdeče meso. Senzibilizacija z omenjenim alergenom nastane preko ugriza klopov, kjer je alpha-Gal preko sline prenešen v gostitelja, zato je prevalenca veliko večja pri gozdarjih in v območjih z veliko gozdnih površin, kot je Slovenija. Ocenjuje se, da je nekje med 10 in 20% populacije senzibilizirane z alpha-Gal od katerih ima klinično dokazano težave povezane z rdečim mesom vsaj tretjina. Apha-Gal je spojina, ki je tudi del krvne skupine B, prav tako ga lahko najdemo v biološkem zdravilu Cetuksimab, iz skupine himernih monoklonskih protiteles, ki usmerjeno deluje proti receptorjem za epidermalni rastni faktor in je odobreno za zdravljenje kolorektalnega raka. V povezavi s tem je možnost alergijskih reakcij povezanih s senzibilizacijo z alpha-Gal še toliko večja (3).

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

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

Pomembni so lahko tudi različni **živalski alergeni** (npr. perje kokoši in gosi, dlaka različnih vrst sesalcev: konj, mačka, pes, kunec, morski prašiček, miš, podgana…), ki so pomemben vir alergenov. Veljajo za dejavnike tveganja za razvoj alergijskega rinitisa in astme v domačem in delovnem okolju. Hišni ljubljenčki so prisotni v do 60 % gospodinjstev v Evropi in ZDA, pri čemer so najbolj priljubljeni hišni ljubljenčki mačke in psi, sledijo pa jim ptice in majhni sesalci ter konji, saj je jahanje konj priljubljena prostočasna dejavnost za mnoge ljudi. Alergeni živali so lahko prisotni ne le v dlaki ampak tudi v urinu in slini. Ti se oprimejo dlake in prhljaja živali ter se širijo v zaprtih prostorih. Prav tako se oprimejo človeških oblačil in se zlahka prenašajo na javna mesta. Študije merjenja izpostavljenosti so pokazale njihovo prisotnost v šolah, vrtcih, javnem prevozu in tudi gospodinjstvih brez hišnih ljubljenčkov. Alergijske reakcije so bile opisane ob vdihavanju zaradi neposrednega stika z živaljo, vdihavanju zaradi posrednega stika v onesnaženem okolju, ugrizu živali ter užitju surovega ali srednje pečenega mesa.

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

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

Formaldehid je kemična snov, ki jo najdemo v različnih aplikacijah. Deluje kot hapten in se lahko pojavlja v visokih koncentracijah v delovnih okoljih. Poleg posebnih poklicnih izpostavljenosti so najpogostejši viri izpostavljenosti izdelki za nego kože in las, kozmetika, določena čistila, zdravila, tekstil in razkužila. Uporablja se tudi med zdravljenjem zob, zlasti pri dezinfekciji koreninskih kanalov. Običajno povzroči kontaktni dermatitis, posredovan s preobčutljivostjo zapoznelega tipa (tip IV), vendar med zdravljenjem zob formalde-

hid pogosto povzroči alergijo takojšnjega tipa (tip I). Pripravek s katerim v laboratoriju preverjamo senzibilizacijo je človeški serumski albumin, tretiran s formaldehidom (HSA). V zadnjih dvajsetih letih je bilo na Kliniki Golnik obravnavanih 300 bolnikov s sumom na preobčutljivost za formaldehid. Prve analize so pokazale, da je le 20% teh dejansko senzibiliziranih za formaldehid, od katerih pa jih je več kot 80% doživelo alergijsko reakcijo v obliki generalizirane urtikarije oz. edema po izpostavitvi formaldehidu med zobozdravstvenim zdravljenjem. Glavni vzrok pri večini je bilo zdravilo Toxavit, ki se uporablja za devitalizacijo zobne pulpe, kadar endodontski kirurški ukrepi niso mogoči.

Specifični IgG

Specifični IgG se v diagnostiki najpogosteje uporabljajo za ugotavljanje antigena, ki povzroča preobčutljivostni pnevmonitis. Le ti lahko sprožijo limfocitno vnetje v perifernih dihalnih poteh in okolnem pljučnem parenhimu. Vdihovani antigeni se vežejo z IgG protitelesi (precipitini) v imunske komplekse, ki sprožijo kaskado komplementa. Za diagnostiko je pomembna limfocitna imunofenotipizacija v BALu, za katero je značilen znižan CD4/CD8 indeks in povečan nivo NKT celic (>10%) v BALu. Vzročni antigen pa se dokazuje z ugotavljanjem nivoja specifičnih IgG protiteles. Pri tem testiranju je ključna validacija referenčnih vrednosti, saj le-te postavi laboratorij. V osnovi so antigeni lahko termofilne in netermofilne bakterije, plesni, živalski proteini in kemikalije. V LKIMG klinike Golnik testiramo specifične IgG protitelesa za *Aspergillus fumigatus, Micropolyspora faeni, Laceyella sacchari, Candida albicans*, perje kokoši, perje kanarčka, mešanico perja, iztrebkov in seruma goloba, mešanico perja, iztrebkov in seruma papige, plesni (*Penicillium notatum, Cladosporium herbarum, Mucor racemosus, Aletrnaria alternata*) ter mešanico perja (račje, piščančje, gosje, puranje). Referenčne vrednosti so za vsak antigen različne, povezane z validacijo, njihova napovedna vrednost pa za negativen rezultat znaša med 80 in 100% za pozitiven rezultat pa se giblje med 60 in 70% (5).

Merjenje bazalne in akutne serumske triptaze

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

lahko pomagamo s sledečo formulo »bazalna triptaza + 20% +2«. Seveda pa nas formula ne sme zavesti. V primeru, da je akutna serumska triptaza nizka (npr. <4 µg/L) tovrsten način preračunavanja ni ustrezen. Torej nam vrednost akutne serumske triptaze napove kako visoka je triptaza med anafilaktično reakcijo med tem ko nam vrednost bazalne triptaze napove težo anafilaktične reakcije (6,7,8). V iskanju boljšega biomarkerja za napoved anafilaksije se je izkazal za obetavnega **kemokin CCL2**. Zelo pomembna je tudi ugotovitev, da na vrednosti CCL2 ne vpliva terapija, ki se izvaja ob anafilaksiji. Preliminarne analize velike mednarodne multicentrične študije so pokazale višjo senzitivnost triptaze v primerjavi z meritvami CCL2, ne glede na stopnjo in sprožilca anafilaktične reakcije. Kljub vsemu je bila najvišja stopnja senzitivnosti dosežena z zaporedno uporabo obeh serumskih markerjev, kar nakazuje na pomembnost zaporednega vrednotenja biomarkerjev za izboljšanje natančnosti diagnostike anafilaktičnih reakcij, kar prinaša dragocene vpoglede za klinično prakso in prihodnje raziskovalne projekte (9,10).

Diagnostika bakterijskih okužb

Diagnostika atipičnih pljučnic vključuje serološke teste, ki se uporabljajo za identifikacijo specifičnih protiteles proti povzročiteljem, kot so *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae* in *Legionella pneumophilla*. Poleg omenjenih povzročiteljev v LKIMG določamo protitelesa tudi proti povzročitelju oslovskega kašlja (*Bordetella pertussis*) in protitelesa proti *Helicobater pylori*. Serološki testi (metoda ELISA in metoda imunofluorescence) temeljijo na odkrivanju prisotnosti IgA, IgM in IgG protiteles, kar omogoča razločevanje med kronično okužbo ter akutno in preteklo izpostavljenostjo antigenu. Serologija je še posebej koristna v primerih, ko so klinične in radiološke značilnosti neznačilne, ali kadar so rezultati drugih diagnostičnih metod, kot je PCR, negativni. Zaradi različnih časovnih potekov tvorbe protiteles je za natančno diagnozo pogosto potrebno spremljanje seroloških titrov skozi čas.

Diagnostika cepilnega imunskega statusa

V LKIMG z metodo ELISA spremljamo imunski status oseb po cepljenjih. V ta namen določamo prisotnost in količino imunoglobulinov razreda G proti ošpicam in tetanusu.

Prisotnost avtoimunski bolezni

Celiakija je kronična sistemska avtoimunska bolezen, ki jo pri genetsko nagnjenih posameznikih (HLA II DQ2/DQ8 alel) sproži gliadin, ki je komponenta shranjevalnega proteina (gluten) žit. Značilno je vnetje in atrofija vilusov tankega črevesja, prizadene tako otroke kot odrasle, s prevalenco med 0,5-1 % v državah zahodnega sveta. Učinkovita terapija je stroga dieta, brez uživanja živil, ki vsebujejo pšenico, rž in ječmen, v katerih se nahaja gluten. Pozitiven odziv na dieto je običajno hiter, gastrointestinalni simptomi se izboljšajo ali celo popolnoma izginejo že po 2-3 tednih, obnova črevesne sluznice in absorpcijska sposobnost se povrne v 6-8 tednih, po 6-12 mesecih pa upadejo tudi diagnostični označevalci (protitelesa anti-tTGA). V namen

potrjevanja celiakije izvajamo test ELISA za določanje **IgA/IgG tkivnih transglutaminaz (anti-tTG)** ter imunofluorescenčni test za določanje **Antiendomizijskih protiteles razreda IgA (EMA)**.

Za odkrivanje avtoprotiteles v krvi izvajamo **HEp-2 test**, pogosto imenovan tudi test **ANA (test antinukle-arnih protiteles)**. Ta avtoprotitelesa napadajo lastna jedra celic in so pogosto povezana z avtoimunskimi boleznimi, kot so sistemski lupus eritematozus, revmatoidni artritis, Sjögrenov sindrom in druge. V LKIMG opravljamo preliminarno diagnostiko avtoprotiteles v krvi (Hep-2), vse nadaljnje diagnostične metode pa opravlja za to specializiran Laboratorij za imunologijo revmatizma v UKC-LJ.

DIAGNOSTIKA – DELOVANJE KOMPLEMENTNEGA SISTEMA

Sistem komplementa je serija biokemijskih reakcij, ki sodeluje pri obrambi organizma pred patogeni. Je del imunskega sistema, ki se tekom posameznikovega življenja ne spreminja oz. prilagaja, zato govorimo o njem v okviru naravne (prirojene) imunosti. Sistem komplementa je sestavni del nespecifične antigenske imunske obrambe. Znižane **serumske koncentracije C3** in **C4** opazimo predvsem pri aktivnem sistemskem lupusu eritematozusu (SLE), pri oblikah membranskega proliferativnega glomerulonefritisa in pri imunskih kompleksnih boleznih. Znižan C4 se pojavi pri hereditarnem angioedemu (HAE) in avtoimunski hemolitični anemiji. Gensko pogojena pomanjkljivost **C1INH** lahko vodi do HAE. Testiranje komplementa C4 omogoča morebitno identifikacijo HAE zaradi pomanjkanja C1INH (HAE-C1INH) pri posameznem bolniku. Skupaj z vrednostmi komplementa C4 je smiselno določiti tudi koncentracijo in aktivnost C1INH. Za dokončno potrditev HAE je potrebno molekularno genetsko testiranje, ki ga poleg ostalih zgoraj navedenih stopenj delovanja komplementa prav tako izvajamo v LKIMG Golnik (11).

Poleg testiranja komponent komplementa C3, C4 ter C1INH določamo tudi **aktivnost C1-INH**, **CH50** – klasična pot aktivacije komplementa, količino komponente komplementa **C1q** ter protitelesa proti komponenti komplementa C1q (**anti-C1q avtoprotitelesa**), ki jih je smiselno izmeriti kadar so zmanjšane količine C4 in C1-INH komplementnega sistema. V pomoč pri razlikovanju med pridobljenim (AAE-C1INH) in hereditarnih AE zaradi pomanjkanja C1INH je določitev C1q. Tudi bolniki z AAE-C1INH imajo znižane vrednosti C4 in C1INH, pogosto pa je znižana tudi koncentracija C1q.

Revmatoidni faktor (RF): test se uporablja za dokazovanje revmatoidnega faktorja v serumu in s tem klinični potrditvi revmatoidnega artritisa in drugih avtoimunskih bolezni (npr. sistemski lupus eritematozus). Pozitiven RF se pojavlja pri 75 % bolnikih z revmatoidnim artritisom. Višji titri RF nakazujejo slabšo prognozo bolezni.

LITERATURA

1. Muraro A, et.al. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe - Concerted Policy Action Needed. 2015;June:6.
2. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. Clin Exp Allergy. 2010;40(10):1442–60.
3. Hoffmann-Sommergruber K, Hilger C, Santos A, Vecillas V, Dramburg S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. 2022.
4. Gómez-Casado C, Garrido-Arandia M, Pereira C, Catarino M, Parro V, Armentia A, et al. Component-resolved diagnosis of wheat flour allergy in baker's asthma. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(2):480–3.
5. Sterclovaa M, Vasakovab M, Metlickab M. Significance of specific IgG against sensitizing antigens in extrinsic allergic alveolitis: Serological methods in EAA. Rev Port Pneumol. 2011;17(6):253–9.
6. Korošec P, Gibbs BF, Rijavec M, Custovic A, Turner PJ. Important and specific role for basophils in acute allergic reactions. Clin Exp Allergy. 2018;48(5):502–12.
7. Converting A, Inhibitor E, Departments E, Anaphylaxis E, Anaphylaxis E, Drugs NA, et al. EAACI Anaphylaxis Guideline Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Short title: EAACI Anaphylaxis Guidelines. 2013;
8. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zieleskiewicz L, Albanese J, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: An observational study. Allergy. 2019;74(6):all.13752.
9 Korosec P, Turner PJ, Silar M, Kopac P, Kosnik M, Gibbs BF, et al. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):750-58.
10. Bahri R, Custovic A, Korosec P, Tsoumani M, Barron M, Wu J, et al. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(2):485-96.
11. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(3):901-11.

CELIČNI TESTI V IMUNOLOGIJI

Ana Koren
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Glavni celični test za ugotavljanje alergogene reaktivnosti na specifični alergen je test aktivacije bazofilcev (BAT). Test temelji na sposobnosti bazofilcev, da degranulirajo po stimulaciji z alergenom, kar je posledica navzkrižne povezave receptorjev FcεRI s protitelesi IgE in alergenom na površini bazofilcev. Aktivacijo bazofilcev diagnostično merimo s pretočno citometrijo, kjer bazofilce v periferni krvi označimo s fluorescenčno označenimi protitelesi. Za proučevanje aktivacije se najpogosteje uporablja določanje izražanja lizosomskega membranskega glikoproteina CD63. BAT je poleg klinične anamneze, kožnega testiranja in določanja specifičnih protiteles IgE postal del diagnostičnega postopka pri bolnikih z alergijo za hrano, strup kožekrilcev in zdravila. Poleg osnovne uporabe ugotavljanja klinične pomembnosti senzibilizacije IgE v kompleksnih primerih, se BAT uporablja tudi za napovedovanje/potrjevanje teže reakcije, spremljanje bolnikov med imunoterapijo ter ob pričetku biološke terapije anti-IgE. BAT se lahko izvaja pred provokacijskim testiranjem; visoko pozitiven rezultat kaže na veliko možnost težke reakcije, negativen pa z veliko verjetnostjo izključuje reakcijo. Novejši celični test v imunologiji je test aktivacije mastocitov (MAT), ki predstavlja alternativni test v primeru, ko testa BAT ni mogoče izvesti zaradi nedostopnosti svežega krvnega vzorca ali v primeru, ko ima bolnik neodzivne bazofilce.

Ključne besede: alergija; bazofilci; mastociti; CD63; aktivacija

UVOD

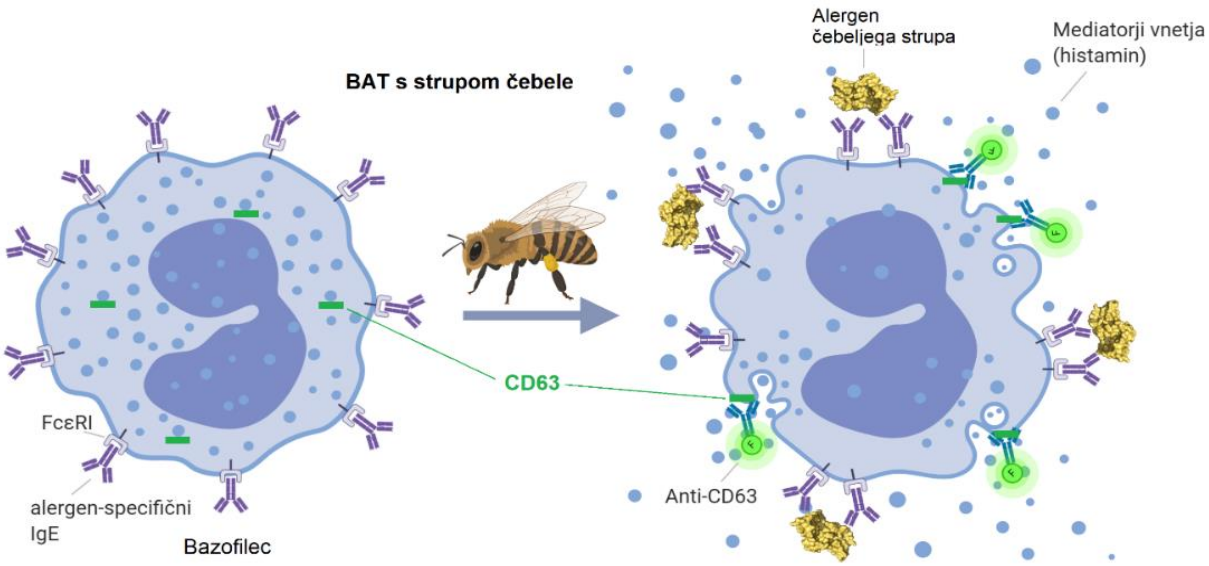
In vitro diagnostika alergij temelji na merjenju protiteles IgE proti alergenom, senzibilizacijo IgE za določen alergen ugotavljamo z določanjem koncentracije specifičnih IgE za določen alergen v serumu. Serološka diagnostika je znatno napredovala z prepoznavo in možnostjo kloniranja posameznih molekul alergenov z ugotovljeno biološko pomembnostjo bolezni; te molekule se zdaj uporabljajo za komponentno diagnostiko IgE z uporabo očiščenih nativnih ali rekombinantnih alergenov. Pomemben mejnik predstavlja tudi razvoj hkratnega merjenja senzibilizacije IgE za več alergenskih komponent z mikromrežami. Kljub temu da so opisani pristopi zelo natančni pri ugotavljanju senzibilizacije IgE za posamezen alergen, ne podajo tudi informacije o alergogeni aktivnosti protiteles IgE, torej sposobnosti teh protiteles, da sprožijo aktivacijo efektorskih celic, t.j. mastocitov in bazofilcev. Aktivirane celice degranulirajo in izločajo mediatorje, ki povzročijo simptome alergijske reakcije. Raziskave namreč kažejo, da je do 60 % populacije senzibilizirane IgE za določen alergen, vendar veliko število posameznikov ne razvije simptomov alergije (1). Slednje je še posebej pogosto pri preobčutljivostnih reakcijah za strup kožekrilcev, pa tudi za hrano in zdravila. Pri alergijah za strup kožekrilcev, velika večina ljudi (>80 %) s povišano vrednostjo specifičnih protiteles IgE, nikoli ni doživela sistemske reakcije po piku kožekrilca (2). Po drugi strani pa lahko nekateri bolniki utrpijo izjemno težko anafilaktično reakcijo kljub temu, da imajo nizek ali celo nezaznaven nivo alergen-specifičnih protiteles IgE za strup kožekrilca (3,4). Glavni razlog za neskladje med nivojem specifičnih protiteles IgE in simptomi je v funkcionalnost protiteles IgE; nimajo vsi specifični IgE tudi alergogene aktivnosti, to je sposobnosti da po vezavi alergen navzkrižno preko IgE poveže dva receptorja FcεRI in sprožijo degranulacijo efektorskih celic. Celični testi tako predstavljajo pomembno informacijo o funkcionalnosti senzibilizacije IgE, kjer ima v zadnjem desetletju največjo vlogo test aktivacije bazofilcev (angl. basophil activation test, BAT) (5).

TEST AKTIVACIJE BAZOFILCEV (BAT)

BAT je funkcionalen celični test kjer z uporabo pretočne citometrije merimo izražanje aktivacijskih markerjev na bazofilcih iz periferne krvi. Razvoj testa BAT je omogočilo odkritje označevalca CD63 leta 1991 (6). Pri testu stimuliramo žive celice v krvi in merimo funkcionalno sposobnost IgE, da po stimulaciji z alergenom prečno povežejo dva receptorja FcεRI, kar rezultira v degranulaciji in sproščanju histamina ter drugih vnetnih mediatorjev (Slika 1). BAT smo na Golniku začeli izvajati med prvimi na svetu že leta 2004, naša prva publikacija, ki opisuje uporabnost testa BAT, je izšla v letu 2005 (7).

Za izvedbo BAT potrebujemo vzorec sveže polne krvi. Kri stimuliramo z različnimi koncentracijami alergena (najpogosteje logaritemske redčine). Pri testu za pozitivno kontrolo uporabljamo protitelo anti-FcεRI in kontrolo fMLP. Za negativno kontrolo uporabljamo stimulacijski pufer brez dodanega alergena. Negativna kontrola je ključna za določitev bazalne aktivacije bazofilcev. Temu sledi označevanje vzorcev s fluorescentno označenimi protitelesi in analiza na pretočnem citometru, kjer najpogosteje označimo bazofilce kot $CD123^{+}$/HLA-DR^{-} ali CCR3+ celice in merimo izražanje aktivacijskihg markerjev CD63 in CD203c površini

bazofilcev. CD63 se nahaja na membrani histaminskih granul in se ob degranulaciji izrazi na površini celice. CD203c je ektonukleotidna pirofosfataza/fosfodiesteraza, ki regulira hidrolizo ATP na površini bazofilcev. Izražanje CD63 je povezano z anafilaktično degranulacijo v bazofilcih in v mastocitih, medtem ko je CD203c s pikomolarno degranulacijo bazofilcev. Površinsko izražanje CD63 in CD203c zelo zanesljivo merimo s pretočno citometrijo. Rezultat izrazimo na dva načina. Stimulacija z visokimi koncentracijami alergena, da dihotomni odgovor ali ima bolnik pozitiven ali negativen odgovor bazofilcev. Po stimulaciji z nižjimi koncentracijami alergena pa ugotavljamo senzitivnost bazofilcev oz. najnižjo koncentracijo, ki še sproži aktivacijo, kar je ključni podatek kako alergogena so protitelesa IgE, ki smo jih stimulirali.



Slika 1: Shematski prikaz testa aktivacije bazofilcev (BAT) s strupom čebele. Pri testu polno kri stimuliramo z alergenom. Sledi označevanje bazofilcev in CD63 s fluorescentno označenimi protitelesi. Analiza aktivacije poteka s pretočno citometrijo preko merjenja izražanja aktivacijskega markerja CD63 na površini bazofilcev.

BAT ima določene pomanjkljivosti, ki prispevajo k omejeni rabi testa. Za izvedbo testa je potrebna sveža kri, iz katere je potrebno izvesti preiskavo v roku istega dne (ali najpozneje naslednji dan). Uporaba stare krvi vpliva na lažno negativen rezultat, kar še posebej velja pri alergijah za zdravila. Posledično so testiranja BAT omejena na specializirane centre, kar pa je povezano tudi s tehnološko zahtevnostjo preiskave in drago opremo (pretočni citometer). Približno 5 % bolnikov v odrasli populaciji ter 10 % v pediatrični populaciji ima neodzivne bazofilce, kar pomeni da se ne odzovejo na stimulacijo s pozitivno kontrolo anti-FcεRI; pri tej skupini bolnikov rezultata BAT ni mogoče interpretirati (5). Neodzivnost bazofilcev na aktivacijo receptorja FcεRI v literaturi ni dobro pojasnjena. Predvideva se, da je posledica napak v delovanju ali pomanjkanja ključnih kinaz, ki sodelujejo v znotrajcelični kaskadi prenosa signala po aktivaciji receptorja FcεRI.

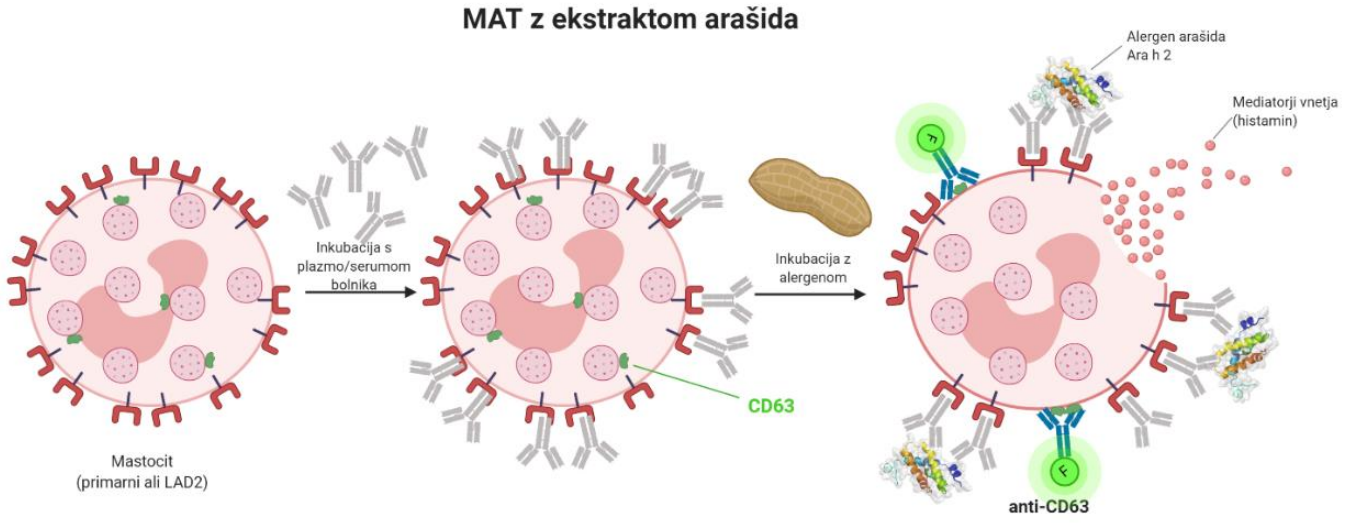
BAT je poleg klinične anamneze, kožnega testiranja in določanja specifičnih protiteles IgE, postal del diagnostičnega postopka na področju alergij za strup kožekrilcev (čebela, osa, sršen), na področju alergij za hrano

(predvsem arašid in alfa-gal (rdeče meso)) in na področju alergij za zdravila (predvsem mišični relaksanti in antibiotiki) (5). Alergija za strup kožekrilcev je poglaviten vzrok za anafilaksijo v Sloveniji kot tudi v Srednji Evropi in predstavlja kar 60 % vseh primerov (8). Problem pri teh bolnikih predstavlja dvojna senzibilizacija, torej imajo specifična IgE (sIgE) tako za strup čebele in ose. Izbira pravilnega strupa je ključna za uspešno zdravljenje z imunoterapijo. V tem primeru ima pozitiven oziroma značilno višji BAT za posamezen strup visoko napovedno vrednost za ugotavljanje povzročitelja (9). BAT je uporaben tudi v primeru, ko ima bolnik težjo reakcijo po piku in tako nizke sIgE, da jih ni mogoče zaznati s kožnimi testi in merjenje sIgE v serumu (3,10). BAT predstavlja uporabno orodje za napoved zapletov med imunoterapijo (7,11) in napove težo reakcije po piku (12) . Na področju alergij za hrano je poglavitni globalni vzrok za anafilaktične reakcije alergija za arašide. BAT za arašid ima napovedno vrednost za težo alergijske reakcije in se uporablja pred provokacijskimi testi v izogib težkim reakcijam (13,14). BAT za alfa-gal (galactose-α-1,3-galactose) se uporablja v povezavi z alergijo za rdeče meso, ki pa je tudi v povezavi z navzkrižno reakcijo na biološko zdravilo cetuksimab in lahko napove težo reakcije pri anafilaksiji za cetuksimab (15,16). BAT omogoča testiranje široke palete zdravil, vključno z antibiotiki, analgetiki, nesteroidnimi antirevmatiki, kortikosteroidi, inhibitorji protonske črpalke in mišičnimi relaksanti. Posebnost testa BAT za zdravila je, da so alergeni v veliki večini neproteinski, zato je nivo *in vitro* bazofilne aktivacije nižji, kar ima za posledico nižjo senzitivnost testiranja in težjo interpretacijo rezultatov. Določena zdravila so tudi monovalentni hapteni in samostojno niso zmožni prečno prekrižati IgE na površini mastocitov in bazofilcev. Možno je tudi, da aktivacija ne poteče preko poti IgE-FcεRI, ampak preko drugih receptorjev kot je MRGPRX2 (17). Prednost testa BAT za zdravila je možnost testiranja skoraj katerekoli učinkovine v tekoči obliki, zato omogoča tudi številna eksperimentalna testiranja. V zadnjem času se tako razvija tudi področje alergo-onkologije, kjer se BAT uporablja za dokazovanje alergije za kemoterapevtike in biološka zdravila ter spremljanje uspešnosti desenzibilizacije (18).

TEST AKTIVACIJE MASTOCITOV (MAT)

Pred kratkim smo raziskovalci Klinike Golnik sodelovali pri razvoju novega *in vitro* celičnega testa imenovanega test aktivacije mastocitov (MAT), kar smo prvič publicirali v letu 2018 (19). Pri MAT primarne mastocite, pridobljene iz krvi in razvite iz prekurzorskih krvnih celic CD34+CD117+ (19), ali mastocite celične linije LAD2 (20), pasivno senzibiliziramo s plazmo ali serumom bolnika ter *in vitro* inkubiramo z alergenom. Aktivacija mastocitov je nato določena s pretočno citometrijo in analizo izražanja aktivacijskega markerja CD63 (Slika 2). MAT je pokazal visoko diagnostično uporabnost za alergijo za arašid in alergijo za strup ose. Kasneje se je diagnostična uporabnost MAT potrdila tudi pri alergiji za zdravila (21). Ker je diferenciacija primarnih mastocitov iz krvi dolgotrajen in zahteven postopek, lastnosti celic pa se razlikujejo med darovalci krvi, predstavljajo celične linije privlačno alternativo, saj jih je lažje standardizirati kot diagnostični test. LAD2 je humana mastocitna celična linija, ki izraža FcεRI (22). Pred kratkim smo pokazali, da je LAD2 MAT

povezan s težo reakcije pri alergiji za strup kožekrilcev. Senzitivnost LAD2 MAT je v primerjavi z BAT nižja, lahko pa diagnosticira bolnike z neodzivnimi bazofilci pri testu BAT (23).



Slika 2: Shematski prikaz testa aktivacije mastocitov (MAT) z ekstraktom arašida. Pri testu mastocite (primarni mastociti ali celična linija LAD2) inkubiramo s plazmo bolnika, pri čemer se protitelesa IgE vežejo na visokoafinitetni receptor FcεRI na površini mastocitov. V drugem koraku senzibilizirane mastocite inkubiramo z alergenom *in vitro*. Analiza aktivacije mastocitov poteka s pretočno citometrijo preko merjenja izražanja aktivacijskega markerja CD63.

Glavni prednosti testa MAT pred testom BAT sta: za izvedbo MAT ne potrebujemo sveže krvi, temveč samo bolnikov serum/plazmo, kar nam omogoča izvedbo testa iz predhodno shranjenih in zamrznjenih vzorcev. Glavne pomanjkljivosti MAT so nižja občutljivost testa kot BAT, nizki odzivi povezani nižjimi vrednostnimi specifičnih IgE v serumu/plazmi (<1 kU/L) in kompleksni postopki povezani s celično kultivacijo in manipulacijo. MAT bo v prihodnosti pomemben predvsem pri ugotavljanju alergogene aktivnosti protiteles IgE tistih bolnikov, ki imajo neodzivne bazofilce , to so bazofilci, ki se ne odzovejo na stimulacijo z anti-IgE/anti-FcεRI.

ZAKLJUČEK

Celični test BAT omogoča ugotavljanje funkcionalnosti senzibilizacije IgE in je poleg klinične anamneze, kožnega testiranja in določanja specifičnih protiteles IgE postal del diagnostičnega postopka pri bolnikov z alergijami za strupe žuželk, hrano in zdravila, še posebej pri bolnikih s težkimi reakcijami. V uporabi pa je tudi nov celični test MAT, ki predstavlja alternativno v primeru, da ima bolnik neodzivne bazofilce pri testiranju BAT.

LITERATURA

1. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34 Suppl 28:e13854. doi:10.1111/pai.13854 2. Korošec P, Jakob T, Harb H,
2. Heddle R, Karabus S, de Lima Zollner R et al. Worldwide perspectives on venom allergy. *World Allergy Organ J* 2019;12.
3. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1730–1737.
4. Korošec P, Šilar M, Eržen R, Čelesnik N, Bajrović N, Zidarn M et al. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:363–368.
5. Hoffmann HJ, Santos a. F, Mayorga C, Nopp a., Eberlein B, Ferrer M et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2015;70:1393–1405.
6. Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:328–338.
7. Kosnik M, Silar M, Bajrovic N, Music E, Korosec P. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy* 2005;60:1401–1406.
8. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744–764.
9. Bokanovic D, Arzt-Gradwohl L, Schwarz I, Schrautzer C, Laipold K, Aberer W et al. Possible utility of basophil activation test in dual honeybee and vespid sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;8:392–394.e5.
10. Korosec P, Silar M, Erzen R, Celesnik N, Bajrovic N, Zidarn M et al. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:363–368.
11. Korošec P, Žiberna K, Šilar M, Dežman M, Čelesnik Smodiš N, Rijavec M et al. Immunological and clinical factors associated with adverse systemic reactions during the build-up phase of honeybee venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1579–1589.
12. Kopač P, Custovic A, Zidarn M, Šilar M, Šelb J, Bajrović N et al. Biomarkers of the Severity of Honeybee Sting Reactions and the Severity and Threshold of Systemic Adverse Events During Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3157-3163.e5.
13. Homšak M, Šilar M, Berce V, Tomazin M, Skerbinjek-Kavalar M, Čelesnik N et al. The relevance of basophil allergen sensitivity testing to distinguish between severe and mild peanut-allergic children. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:310-7.
14. Santos AF, Du Toit G, O'Rourke C, Becares N, Couto-Francisco N, Radulovic S et al. Biomarkers of severity and threshold of allergic reactions during oral peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:344-355.
15. Mehlich J, Fischer J, Hilger C, Swiontek K, Morisset M, Codreanu-Morel F et al. Basophil Activation Test Differentiates Between Patients with Alpha-Gal Syndrome and Asymptomatic Alpha-Gal Sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2018;0:1–8.
16. Kopač P, Koren A, Bidovec-Stojkovič U, Košnik M, Dejanović L, Mesti T et al. Basophil Activation Test Predicts Cetuximab Anaphylaxis Severity in Alpha-Gal IgE-Positive Patients. *Diagnostics* 2024;14:1403.
17. Porebski G, Kwiecien K, Pawica M, Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol* 2018;9:3027.
18. Kopač P, Koren A, Jošt M, Mangaroski D, Lainščak M, Korošec P. Unsuccessful Desensitization to Paclitaxel in a Patient with High Basophil Sensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;31:1–5.
19. Bahri R, Custovic A, Korosec P, Tsoumani M, Barron M, Wu J, et al. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):485-496.e16.
20. Santos AF, Couto-Francisco N, Bécares N, Kwok M, Bahnson HT, Lack G. A novel human mast cell activation test for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):689-691.e9
21. Elst J, Moonen N, van der Poorten MLM, Faber MA, Van Gasse AL, Garvey LH et al. The passively sensitized mast cell activation test is a reliable diagnostic for chlorhexidine allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3826-3828.e2.
22. Kirshenbaum AS, Akin C, Wu Y, Rottem M, Goff JP, Beaven MA et al. Characterization of novel stem cell factor responsive human mast cell lines LAD 1 and 2 established from a patient with mast cell sarcoma/leukemia; activation following aggregation of FcepsilonRI or FcgammaRI. *Leuk Res* 2003;27:677–682.
23. Koren A, Dejanovic L, Kopac P, Erzen R, Bajrovic N, Zidarn M et al. LAD2 mast cell activation test associates with the reaction severity and diagnoses BAT nonresponders in Hymenoptera venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023; 0. doi: 10.18176/jiaci.0969. Online ahead of print.

SODOBNA ALERGOLOŠKA DIAGNOSTIKA – GENETSKI TESTI

Matija Rijavec
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Genetski testi, ki jih izvajamo v Laboratoriju so v pomoč pri postavitvi diagnoze in ustrezni obravnavi bolnikov z anafilaksijo, angioedemom in celiakijo. Genetska diagnostika anafilaksije trenutno temelji na določanju pridobljene različice p.D816V (c.2447A>T) v genu *KIT* v krvi in genotipizaciji triptaznega lokusa. Dedna α-triptazemija je posledica povečanega števila kopij gena *TPSAB1*, ki kodira α-triptazo. Prisotnost različice p.D816V v genu *KIT* v krvi kot tudi dedna α-triptazemija sta povezani z višjim tveganjem za težjo anafilaksijo po pikih kožekrilcev. Nadalje je potrebna genetska diagnostika ob podpori biokemijsko-imunoloških testov za potrditev diagnoze hereditarnega angioedema (HAE) ob značilnih kliničnih znakih in identifikacijo različnih vrst HAE, t.j. HAE zaradi pomanjkanja C1-inhibitorja (HAE-C1INH) in HAE ob normalnem C1-INH (HAE-nC1INH). Določanje prisotnosti alelov HLA-DQ2 in HLA-DQ8 ima veliko uporabnost pri izključevanju celiakije, saj ima njihova odsotnost visoko negativno napovedno vrednost.

Ključne besede: hereditarna alfa-triptazemija, mastocitoza, *KIT* p.D816V, hereditarni angioedem, celiakija

GENOTIPIZACIJA TRIPTAZNEGA LOKUSA IN DEDNA ALFA-TRIPTAZEMIJA

Dedna α-triptazemija (HαT, angl. hereditary α-tryptasemia) je genetska lastnost, ki je posledica presežnih kopij gena *TPSAB1*, ki kodira α-triptazo, kar vodi do povišane koncentracije bazalne triptaze v serumu. Dedovanje je avtosomno dominantno, s popolno penetranco, tako da imajo skoraj vse osebe s HαT povišano koncentracijo bazalne triptaze (običajno nad 8 ng/mL). HαT je prisotna v 4-6 % splošne populacije, in tako predstavlja najpogostejši vzrok za povišano koncentracijo bazalne triptaze v serumu, saj je HαT prisoten pri ~90 % posameznikov iz splošne populacije s povišano bazalno triptazo (1-6).

Simptomi HαT so raznoliki in dokaj nespecifični, veliko oseb s HαT je tudi brez kakršnihkoli simptomov. Najpogostejši simptomi pri HαT so kronična srbečica/rdečica, gastrointestinalne težave, ohranjena primarna denticija, sistemska reakcija (anafilaksija) po pikih kožekrilcev in mastocitoza. Številne raziskave so potrdile, da je HαT pomemben dejavnik tveganja predvsem za sistemsko reakcijo po pikih kožekrilcev in mastocitozo (1-6). Zrele triptaze so tetrameri sestavljeni iz α- in/ali β-triptaz, ki jih izločajo mastociti. Ob degranulaciji mastociti bolnikov s HαT izločajo večjo količino heterotetramerov α/β-triptaz, ki za razliko od homotetramerov α-triptaz in β-triptaz, aktivirajo PAR2 (ang. Protease activated receptor-2) ter s tem vplivajo na akutno povečanje prepustnosti ožilja in hipotenzijo ter s tem na težji potek anafilaksije. Posamezniki, pri katerih HαT ni prisoten, torej te specifične poti ne morejo aktivirati oz. jo aktivirajo dosti manj izrazito od posameznikov s HαT (1,2).Triptazni lokus je sestavljen iz štirih genov (*TPSG1, TPSB2, TPSAB1* in *TPSD1*), vendar samo gena *TPSB2* in *TPSAB1* kodirata izooblike, ki predstavljajo glavno, biološko pomembno triptazo, ki jo običajno merimo kot triptazo v serumu. Gen *TPSB2* kodira samo β-triptazo, medtem ko *TPSAB1* nosi zapis bodisi za izoobliko α ali β. Prisotnost dodatnih kopij zaporedij, ki kodirajo α-triptazo na istem alelu (duplikacija (αα), triplikacija (ααα)), privede do HαT(1-6). Za genotipizacijo triptaznega lokusa ter natančno določitev števila kopij zapisov za izoobliki α-triptaze in β-triptaze v genih *TPSB2* in *TPSAB1*, uporabljamo digitalni kapljični PCR (ddPCR, angl. Digital Droplet PCR), s pomočjo katerega lahko direktno kvantificiramo število kopij α-triptaze in β-triptaze (7).

AKTIVIRAJOČA RAZLIČICA p.D816V V GENU *KIT*

Somatske različice v genu *KIT* sovključene v patogenezo večine oblik klonalnih bolezni mastocitov. Večina teh različic povzroči konstitutivno aktivacijo receptorja KIT in s tem avtonomen (od SCF neodvisen) razvoj in kopičenje MC. Velika večina odraslih bolnikov z boleznimi mastocitov (več kot 80 % vseh primerov s SM in več kot 90 % bolnikov z indolentno SM (ISM)) ima aktivirajočo različico p.D816V v genu *KIT* (*KIT* p.D816V; c.2447A>T), kar vodi do kinazne aktivnosti neodvisno od liganda in nekontrolirane rasti in proliferacije mastocitov (8). Tveganje za hudo obliko anafilaksije po piku kožekrilca je povezano s prisotnostjo aktivirajoče različice p.D816V v genu *KIT* (1,3,4,6). Namreč pri več kot 20 % odraslih bolnikov z najtežjo obliko anafilaksije po piku kožekrilcev, smo dokazali prisotnost aktivirajoče različice p.D816V v genu *KIT* v krvi.

Ti bolniki so pogosto imeli normalne vrednosti bazalne triptaze (1,3,4,6). Poleg tega smo različico p.D816V v genu *KIT* dokazali tudi pri treh bolnikih, ki so umrli med anafilaksijo po piku čebele oz. ose, pri katerih ni bila predhodno diagnosticirana mastocitoza oz. klonalna bolezen mastocitov (9).

Prisotnost somatske različice v genu *KIT* v izven-kožnih organih velja za enega izmed pomožnih kriterijev za postavitev diagnoze sistemske mastocitoze (8). Različico *KIT* p.D816V z zelo občutljivimi molekularno genetskimi metodami, kot sta kvantitativni PCR (qPCR) ali digitalni kapljični PCR (ddPCR) lahko določimo tudi v krvi (1,4,6,8). Z omenjenima metodama so v krvi zaznali okrog 90 % različic p.D816V v genu *KIT*, ki so jih pri bolnikih z mastocitozo določili v kostnem mozgu, dočim pri zdravih osebah omenjene somatske različice niso zaznali. V Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko Klinike Golnik določamo prisotnost različice p.D816V (c.2447A>T) v genu *KIT* v krvi s pomočjo metode qPCR z uporabo specifičnih začetnih oligonukleotidov in fluorescentne sonde, pri čemer je meja detekcije 0,01 % različice p.D816V *KIT* v izolirani DNA, saj pri taki frekvenci prisotnost različice še zanesljivo določimo (4,6).

GENETSKA DIAGNOSTIKA BOLNIKOV S SUMOM NA HEREDITARNI ANGIOEDEM

Za hereditarni (dedni) angioedem (HAE) so značilne ponavljajoče se epizode otekanj okončin, glave, trebuha ali zgornjih dihal, bolniki pa ob otekanju nimajo urtik. Novejša razdelitev angioedem razdeli glede na različne mehanizme delovanja. HAE Glede na razumevanje mehanizmov otekanja delimo HAE v dve večji skupini, in sicer HAE zaradi pomanjkanja C1-inhibitorja (HAE-C1INH) in HAE ob normalnem C1INH (HAE-nC1INH). Ob značilnih kliničnih znakih so potrebne specifične laboratorijske preiskave za potrditev HAE (10-12).

Laboratorijska diagnostika HAE vključuje določitev koncentracije komponente komplementa C4, ter koncentracije in aktivnosti C1INH v serumu. Pri HAE-C1INH tip I je v serumu bolnikov znižana koncentracija C4 ter koncentracija in aktivnost C1INH, medtem ko je za HAE-C1INH tip II značilna normalna koncentracija nefunkcionalnega C1INH (znižana je aktivnost C1INH). Ugotovljene znižane vrednosti C4 in C1INH je potrebno potrditi ob ponovnem odvzemu. Laboratorijsko diagnostika HAE-C1INH običajno poteka z določanjem prej omenjenih komponent komplementa, medtem ko je genetska analiza, ki vključuje iskanje vzročnih različic v genu *SERPING1* (gen, ki nosi zapis za C1INH), potrebna za dokončno potrditev HAE-C1INH, ter v nejasnih primerih. Genetsko testiranje je pomembno v posameznih primerih, kot diagnoza bolezni pri novorojenčkih in otrocih ali asimptomatskih sorodnikih, tudi zaradi možnosti ustreznega genetskega svetovanja. Podobne simptome kot HAE-C1INH imajo tudi bolniki z pridobljenim AE zaradi pomanjkanja C1INH (AAE-C1INH). AAE-C1INH se običajno razvije kasneje v življenju. Tudi bolniki z AAE-C1INH imajo znižane vrednosti C4 in C1INH, pogosto je znižana tudi koncentracija C1q, kar je v pomoč pri razlikovanju med AAE-C1INH in HAE-C1INH (10-12).

Bolniki s HAE-nC1INH, pa imajo prej omenjene komponente sistema komplementa kot tudi druge biokemijske parametre normalne, tako da je za laboratorijsko potrditev nujno potrebna genetska analiza, ki vključuje določitev vzročnih različic v genih *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG*1, *MYOF*, *HS3ST6*, *CPN1* in *DAB2IP*. HAE-nC1INH delimo v podskupine glede na molekularne oz. genetske vzroke, bradikininski angioedem (HAE-FXII, HAE-PLG, HAE-KNG) in AE zaradi disfunkcije vaskularnega endotelija (HAE-ANGPT, HAE-MYOF, HAE-HSST) (10-12). Z uporabo tehnologije sekvenciranja naslednje generacije (NGS) za odkrivanje novih vzročnih različic in sekvenciranja po Sangerju za potrditev znanih različic, v Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko opravljamo sekvenciranje naslednjih za HAE vzročnih genov: *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* in *HS3ST6*.

CELIAKIJA

Za razvoj celiakije je pomembna prisotnost alelov HLA-DQ2 (DQA1*05/DQB1*02) ali HLA-DQ8 (DQA1*03/DQB1*0302). Odsotnost alelov HLA-DQ2 in HLA-DQ8 ima zelo visoko negativno napovedno vrednost, zato so zelo uporabni pri izključevanju celiakije pri ljudeh z visokim tveganjem in pri bolnikih z nasprotujočimi si ostalimi izvidi. Aleli HLA-DQ2 in HLA-DQ8 so v splošni populaciji pogosti in zato pozitiven izvid genetskih preiskav še ne pomeni, da bo preiskovanec zbolel za celiakijo. Genotipizacijo HLA-DQ2 in HLA-DQ8 določamo z metodo qPCR.

LITERATURA

1. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α-tryptase–encoding germline copy number at TPSAB1. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(2):622–32.
2. Košnik M, Rijavec M, Šelb J, Korošec P. Genetski razlogi za anafilaksijo. In: Fras Z, Košnik M, ur. Izbrana poglavja iz interne medicine 2021: univerziteni učbenik. Ljubljana : Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2021. p. 169-177.
3. Kačar M, Rijavec M, Šelb J, Korošec P. Clonal mast cell disorders and hereditary α-tryptasemia as risk factors for anaphylaxis. Clin Exp Allergy. 2023. doi: 10.1111/cea.14264.
4. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, Zidarn M, Kopač P, Škerget M, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(2):621-6.
5. Šelb J, Rijavec M, Kopač P, Lyons JJ, Korošec P. HαT is associated with increased risk for severe Hymenoptera venom-triggered anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(3):804-805.
6. Korošec P, Sturm GJ, Lyons JJ, Marolt TP, Svetina M, Košnik M, et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary α-tryptasemia in patients who need Hymenoptera venom immunotherapy. Allergy. 2024. doi: 10.1111/all.16084.
7. Svetina M, Šelb J, Lyons JJ, Korošec P, Rijavec M. Clinically accessible amplitude-based multiplex ddPCR assay for tryptase genotyping. Sci Rep. 2024;14(1):2416.
8. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. HemaSphere. 2021;5(11):e646.
9. Rijavec M, Inkret J, Bidovec-Stojković U, Carli T, Frelih N, Kukec A, et al. Fatal Hymenoptera Venom-Triggered Anaphylaxis in Patients with Unrecognized Clonal Mast Cell Disorder-Is Mastocytosis to Blame? Int J Mol Sci. 2023;24(22):16368.
10. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(3):901-11.
11. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77(7):1961-90.
12. Reshef A, Buttgereit T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. J Allergy Clin Immunol. 2024;154(2):398-411.

VLOGA KLINIČNEGA GENETIKA PRI DIAGNOSTIKI ALERGIJSKIH BOLEZNI

Julij Šelb
Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Vloga kliničnega genetika pri svetovanju v okviru genetskih testov, ki jih opravljamo v Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko v sklopu diagnostike alergijskih bolezni je sledeča:

1.) Družinske člane posameznikov z dedno alfa-triptazemijo testiramo za prisotnost le-te, v kolikor je pri določenem družinskem članu prisotna osebna anamneza anafilaksije (predvsem osebna anamneza idiopatske anafilaksije in/ali anafilaksije po piku kožekrilca (1)). Družinskih članov brez osebne anamneze anafilaksije ne testiramo za prisotnost dedne alfa-triptazemije.

2.) Ker je aktivirajoča različica *KIT* p.D816V po naravi somatskega tipa, družinskih članov posameznikov s to različico, ne testiramo.

3.) V kolikor pri posamezniku s klinično sliko dednega angioedema odkrijemo prisotnost vzročne različice v ali genu *SERPING1* ali pa v drugih genih, ki so povezani s dednim angioedemom (z normalnim C1 inhibitorjem), prisotnost le-te testiramo pri ostalih družinskih članih takega posameznika. Genetsko testiranje ima pomembno klinično vlogo pri otrocih posameznikov, pri katerih smo odkrili patogeno različico v genu *SERPING1*, saj je lahko imunološka slika prvo leto življenja nekonkluzivna in z genetskim testom potrdimo/ovržemo diagnozo.

4.) Prvo-kolenske sorodnike posameznikov s celiakijo testiramo za prisotnost HLA-DQ2 in DQ8 haplotipa, saj pozitiven rezultat testiranja pomeni pogostejši serološki screening za celiakijo (serološki screening na 3-5 let).

Ključne besede: genetika, alergologija, dedna-alfa triptazemija, celiakija

DEDNA ALFA-TRIPTAZEMIJA

Dedna alfa-triptazemija (HαT) je avtosomno-dominantna genetska lastnost, ki je opredeljena s povečanim številom kopij gena TPSAB1, ki kodira alfa (a)-triptazo. Za HαT so značilne povišane vrednosti serumske triptaze. Prevalenca HαT je dokaj pogosta, saj je prisotna v 4-6 % splošne populacije. Poleg visokih vrednosti bazalne triptaze (običajno so le-te višje od 8 ng/mL), ki je prisotna pri domala vseh posameznikih s HαT, so simptomi HαT nespecifični (npr. rdečica/srbečica, gastrointestinalne težave itd.); večina posameznikov s HαT pa je asimptomatskih. Posamezniki, pri katerih je prisotna dedna alfa-triptazemija, imajo zmerno povišano tveganje težji potek anafilaktične reakcije; to povišano tveganje je prisotno predvsem pri anafilaksiji po piku kožekrilcev in pri idiopatski anafilaksiji (1-6).

Opredelitev prisotnosti dedne alfa-triptazemije je klinično uporabno pri posameznikih, pri katerih je prisotna anafilaksija po piku kožekrilcev, saj lahko prisotnost le-te vpliva na način obravnave pri bolniku (1,4); prav tako je smiselno razmisliti o določitvi prisotnost dedne alfa-triptazemije pri posameznikih s povišano bazalno triptazo (>11,4 ng/mL), saj se na ta način pri nekaterih posameznikih lahko izognemo punkcijam kostnega mozga (7); določene vrednosti bazalne triptaze, ki bi v splošni populaciji veljale za povišane in bi posledično lahko bile indikator prisotnosti bolezni mastocitov se pri posameznikih z dedno alfa-triptazemijo lahko smatrajo za normalne (7).

Obravnava bolnika z dedno alfa-triptazemijo pri kliničnem genetiku temelji na podrobni družinski anamnezi. Bolnika je potrebno izprašati o prisotnosti posameznikov z anafilaksijo znotraj družine (še posebej o prisotnosti posameznikov z anafilaksijo po piku kožekrilcev in o prisotnosti posameznikov z idiopatsko anafilaksijo) (1,4). Te posameznike testiramo za prisotnost dedne alfa-triptazemije in v kolikor je rezultat testiranja pozitiven (torej odkrijemo prisotnost HαT), te ljudi naprej napotimo na alergološko obravnavo (v kolikor še niso alergološko obravnavani). Zaradi pogostosti HαT-a v splošni populaciji (4-6 %), članov družine, ki nimajo osebne anamneze anafilaktične reakcije, za prisotnost HαT ne testiramo.

AKTIVIRAJOČA RAZLIČICA p.D816V V GENU *KIT*

Prisotnost aktivirajoče različice p.D816V v genu *KIT* poviša tveganje za težko anafilaksijo; predvsem za anafilaksijo po piku kožekrilca. Velikokrat je pozitivna *KIT* p.D816V aktivirajoča različica povezana s sistemsko mastocitozo, vendar pa je asociacija s težko anafilaksijo (predvsem po piku kožekrilca) prisotna tudi izven konteksta mastocitoze (takrat govorimo o sindromu MMAS (angl. monoclonal mast cell activating syndrome)) (6). Prisotnost aktivirajoče različice *KIT* p.D816V, lahko vpliva na spremembo obravnave posameznikov (predvsem v smislu doživljenjske imunoterapije, dodatni »preventivni« epipen) z anafilaksijo (predvsem v kontekstu anafilaksije po piku kožekrilca).

Glede na dejstvo, da je aktivirajoča različica p.D816V v genu *KIT* pridobljena genetska sprememba (ni prisotna od rojstva - torej ni prirojena sprememba), testiranje družinskih članov posameznika, pri katerem smo odkrili prisotnost le-te, ni potrebno.

DEDNI (HEREDITARNI) ANGIOEDEM

Dedni (hereditarni) angioedem (angl. HAE) je redka genetska bolezen, ki se kaže z epizodami kožnega ali podsluzničnega edema, ki najpogosteje prizadene kožo, trebuh in zgornje dihalne poti.

Najpogostejši vzrok za HAE je bodisi pomanjkanje (tip 1) bodisi disfunkcija (tip 2) zaviralca C1 (C1INH), kar povzroči čezmerno proizvodnjo bradikinina in aktivacijo receptorjev bradikinina B2. To poveča vaskularno prepustnost in povzroči napade angioedema (8). Oba zgoraj omenjena patofiziološka procesa sta posledica prisotnosti patogenih različic v genu *SERPING1* (8) – t.i. dedni angioedem zaradi pomanjkanja C1INH (HAE-C1INH); poleg patogenih različic v genu *SERPING1,* pa je HAE lahko posledica prisotnosti patogenih različic tudi v ostalih genih (t.i. dedni angioedem z normalnim C1-INH, HAE-nC1INH) in sicer: *F12*, *PLG*, *KNG1*, *HS3ST6*, *ANGPT*, *MYOF*, *CPN1* in *DAB2IP* (8).

Diagnostični postopek posameznikov s sumom na HAE sestoji iz merjenja koncentracije in aktivnosti C1INH v krvi in koncentracije C4 (8). Glede na rezultate teh preiskav se odločimo o nadaljnjem genetskem testiranju (torej ali testiranje prisotnosti patogenih različic v genu *SERPING1* (pri znižani koncentraciji/aktivnosti C1-INH) ali pa testiranje prisotnosti patogenih različic v drugih, zgoraj omenjenih, genih) (8).

Ko pri posamezniku, pri katerem je prisotna klinična slika sugestivna za HAE odkrijemo prisotnost patogene različice v zgoraj omenjenih genih, je le-to smiselno testirati tudi pri ostalih članih družine. Genetsko testiranje je lahko v pomoč pri postavitvi diagnoze pri otrocih, pri starših katerih smo odkrili prisotnost s HAE povezane patogene različice v genu *SERPING1*, imunološka slika pa je pri njih nekonkluzivna; obdobje nekonkluzivne imunološke slike lahko traja do prvega leta starosti (9).

CELIAKIJA

Celiakija je sistemska avtoimunska bolezen, ki je lahko povezana z gastrointestinalnimi (diarea, malabsorpcija, bolečine in napenjanje v trebuhu, napihnjenost, bruhanje in izguba teže) in/ali negastrointestinalnimi težavami (dermatitis, kronična utrujenost, bolečine v sklepih). Je posledica uživanja hranil, ki vsebujejo gluten (9).

Diagnozo celiakije postavimo pri posamezniku s pozitivnimi serološkimi testi za celiakijo (povišan serumski tTG IgA, serumski a-DGP IgA in IgG ter EMA IgA), ko je posameznik na dieti, ki vsebuje gluten TER z (9):

1.) Značilno histopatološko sliko duodenalne biopsije, ki vsebuje ali delno ali popolno atrofijo vilusov, hiperplazijo kript in povečano število intraepitelnih limfocitov ko je posameznik vzdržuje dieto, ki vsebuje gluten, ali je vsaj dva tedna na dieti, ki vsebuje gluten IN
2.) Prisotnostjo HLA DQ2 in/ali DQ8 haplotipa na molekularno-genetskem testu.

Tveganje za celiakijo v odsotnosti obeh zgoraj omenjenih alelov je manj kot 0,04 % (1:2518) (9).

V kontekstu kliničnega genetskega svetovanja je priporočljivo testiranje haplotipov HLA-DQ2 in DQ8 pri prvo-kolenskih sorodnikih posameznikov s celiakijo, saj je pri tistih sorodnikih, kjer odkrijemo vsaj 1 pozitiven haplotip, priporočljiv serološki screening za celiakijo na 3-5 let (9). Prevalenca pozitivnost za vsaj enega izmed obeh zgoraj omenjenih alelov v splošni populaciji je do 50 % (10).

LITERATURA

1. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α-tryptase–encoding germline copy number at TPSAB1. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(2):622–32.
2. Košnik M, Rijavec M, Šelb J, Korošec P. Genetski razlogi za anafilaksijo. In: Fras Z, Košnik M, ur. Izbrana poglavja iz interne medicine 2021: univerziteni učbenik. Ljubljana : Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2021. p. 169-177.
3. Kačar M, Rijavec M, Šelb J, Korošec P. Clonal mast cell disorders and hereditary α-tryptasemia as risk factors for anaphylaxis. Clin Exp Allergy. 2023. doi: 10.1111/cea.14264.
4. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, Zidarn M, Kopač P, Škerget M, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(2):621-6.
5. Šelb J, Rijavec M, Kopač P, Lyons JJ, Korošec P. HαT is associated with increased risk for severe Hymenoptera venom-triggered anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(3):804-805.
6. Korošec P, Sturm GJ, Lyons JJ, Marolt TP, Svetina M, Košnik M, et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary α-tryptasemia in patients who need Hymenoptera venom immunotherapy. Allergy. 2024. doi: 10.1111/all.16084.
7. Chovanec J, Tunc I, Hughes J, Halstead J, Mateja A, Liu Y, idr. Genetically defined individual reference ranges for tryptase limit unnecessary procedures and unmask myeloid neoplasms. Blood Advances; 7(9):1796–810. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007936
8. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, idr. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 77(7):1961–90.
9. 9.) Taylor AK, Lebwohl B, Snyder CL, et al. Celiac Disease. 2008 Jul 3 [Updated 2019 Jan 31]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024
10. 10.) Kårhus LL, Thuesen BH, Skaaby T, Rumessen JJ, Linneberg A. The distribution of HLA DQ2 and DQ8 haplotypes and their association with health indicators in a general Danish population. UEG Journal. 6(6):866–78.

UPORABNOST FeNO

Anja Ilovar Bezjak, Peter Kopač
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

FeNO (frakcija izdihanega dušikovega oksida) je neinvaziven biomarker, ki se uporablja v pulmologiji za oceno vnetja dihalnih poti. S pomočjo meritev FeNO lahko spremljamo eozinofilno vnetje in prilagajamo zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi. Je dragoceno orodje zlasti pri bolnikih z astmo, uporabljamo ga pa tudi pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), eozinofilnim bronhitisom in alergijskim rinitisom. Merjenje je preprosto, hitro in neinvazivno, kar ga naredi zelo uporabnega v klinični praksi. Upoštevati je potrebno tudi njegove omejitve, v prvi vrsti množico dejavnikov, ki lahko vplivajo na povišanje ali zmanjšanje nivoja FeNO. V klinični praksi se FeNO lahko uporablja kot pomoč pri potrditvi diagnoze astme, za spremljanje bolezni, prilagajanje terapije, napovedovanje poslabšanj in v pomoč pri fenotipizaciji astme in izbiri biološkega zdravila.

Ključne besede: dušikov oksid, eozinofilno vnetje, astma

UVOD

Frakcija izdihanega dušikovega oksida (FeNO) je pomembno orodje, ki ga uporabljamo v diagnostiki in spremljanju bolezni, pri katerih je prisotno eozinofilno vnetje. Nivo FeNO korelira s prisotnostjo in aktivnostjo vnetja v dihalnih poteh ter upade ob zdravljenju z glukokortikoidi (1). Spremljanje biomarkerjev vnetja prispeva k boljši obravnavi bolnikov in prilagajanju terapije, kar vodi do bolj personaliziranega pristopa v zdravljenju bolezni dihal.

BIOLOGIJA NO

Endogeni NO je pomembna signalna molekula pri različnih bioloških funkcijah, ki je generirana iz celic velikih in malih dihalnih poti preko oksidacije L-arginina ob prisotnosti encimov NO sintaze (NOS). Obstajajo tri izoforme NO sintaze: nevronska sintaza dušikovega oksida (nNOS, NOS1), endotelijska NOS (eNOS, NOS3) in inducibilna NOS (iNOS, NOS2), ki imajo različne patofiziološke vloge v dihalih. NOS2 lahko inducirajo faktor tumorske nekroze alfa, interlevkin-1-beta, interferon gama, virusi, bakterije, alergeni in onesnaževalci okolja. V nasprotju z drugima dvema sintazama je NOS2 občutljiva na glukokortikoide in je njeno izražanje v pljučih uravnavano. Vloga NO v pljučih vključuje prenašanje signalov, vazodilatacijo, bronhialno dilatacijo in ojačenje imunskega odgovora. Vendar ima NO paradoksno vlogo pri boleznih kot je astma, v nizkih koncentracijah vpliva na bronhodilatacijo, v visokih koncentracijah pa spodbuja vnetje (1).

MERJENJE FeNO

Meritev FeNO v izdihanem zraku je dostopna, hitra, neinvazivna in lahko ponovljiva preiskava. Izmerimo ga v enkratnem izdihu, v katerem mora biti ustrezen pretok (50 mL/s), saj je izmerjen nivo FeNO obratno sorazmeren s pretokom (2). Obstaja več tehnik meritve, večinoma se uporabljajo prenosni analizatorji, kjer elektrokemični senzor pretvori koncentracijo NO v električni signal ob prisotnosti puferskega sistema in katalitičnega senzorja. Uporabljajo se tudi naprave s hemiluminiscentno reakcijo, pri kateri reakcija med NO in ozonom določa emisijo elektromagnetnega sevanja, ki je proporcionalen koncentraciji NO (3). Obstaja več proizvajalcev merilcev, med nekaterimi je bila dokazana dobra korelacija v meritvah, vendar absolutne vrednosti FeNO lahko kažejo tudi klinično pomembne razlike. (4)

Vrednost FeNO, ki je smatrana kot normalna, se razlikuje med priporočili. Glede na priporočila ATS (angl. American Thoracic Society) vrednosti pod 25 ppb (<20 ppb za pediatrično populacijo) kažejo na odsotnost alergijskega vnetja in odgovora na kortikosteroidno zdravljenje, vrednosti nad 50 ppb (oziroma nad 35 ppb za pediatrično populacijo) pa na alergijsko vnetje in možen odgovor na kortikosteroidno zdravljenje. Za vrednosti med 25 in 50 ppb (oz. 20-35 ppb za pediatre) so priporočali interpretacijo glede na klinično sliko vsakega posameznega bolnika (3,5). Po drugi strani glede na GINA (angl. Global Iniciative for Asthma) smernice že vrednost FeNO ≥ 20 ppb pri bolniku na visokih odmerkih inhalacijskih glukokortikoidov (IGK) kaže na pri-

sotnost T2 vnetja. Meritev FeNO je predlagana tudi v pomoč pri razlikovanju med KOPB in astmo, kjer vrednosti >50 ppb pri nekadilcih kažejo na eozinofilno vnetje dihal (6). V zadnjem dokumentu Evropskega respiratornega združenja (ERS), v katerem so se skušali opredeliti do referenčnih vrednosti s pomočjo analize rezultatov 8022 zdravih posameznikov, pa zaradi heterogenosti vrednosti FeNO med laboratoriji in različnimi merilci niso mogli določiti referenčnih vrednosti. Rezultati so pokazali, da ima manj kot 4% zdravih odraslih FeNO večji od 50 ppb in 7% otrok od 35 ppb, kar se sklada z veljavnimi mednarodnimi priporočili za astmo (2).

DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA MERITVE NO

Študije so potrdile močno, vendar ne vedno absolutno povezavo med FeNO in eozinofilijo v induciranem sputumu, bronhoalveolarni lavaži in tkivu (1). Metaanaliza Korevaarja in sodelavcev je pokazala, da ima FeNO senzitivnost 66% in specifičnost 76% za potrditev eozinofilije v sputumu večje od 3% pri odraslih. Čeprav ga lahko uporabljamo kot nadomestni marker eozinofilije v sputumu, je lahko tudi lažno pozitiven ali negativen (7). Na vrednosti FeNO vplivajo različni dejavniki, kot so genetika, spol, višina, teža, uporaba zdravil (kortikosteroidi, ACE inhibitorji), atopija in kajenje (Tabela 1). Prav tako določena hrana lahko vpliva na vrednosti FeNO, poveča jih hrana, bogata z nitrati, kot je npr. solata, špinača in ohrovt. Kronično pitje alkohola in nedavno zaužitje kave so povezali z znižanjem vrednosti FeNO (3). Izdihan NO se poveča v povezavi z določenimi virusnimi okužbami, vendar ne ob bakterijski okužbi. Virusi kot npr. virus gripe A in rinovirus, naj bi inducirali sintezo ILC2 in IL-33, kar vodi v povečano produkcijo citokinov T2 odgovora, kar bi bil lahko vzrok za povišanje FeNO (8). Najpogosteje ga uporabljamo pri astmi, vendar je povečan lahko tudi pri neastmatskih stanjih, npr. eozinofilnem bronhitisu, atopiji, alergijskem rinitisu in ekcemu ter ni povišan pri določenih fenotipih astme kot so nevtrofilna astma in astma z debelostjo (6).

Tabela 1: Dejavniki, ki vplivajo na meritve FeNO

Poveča FeNO	*Zmanjša FeNO*
Starost	Debelost
Višina	Kajenje
Moški spol	Akutna bronhokonstrikcija
Alergijski rinitis	Kortikosteroidi (inhalatorni ali oralni)
Nosna polipoza	
Atopija	
Virusne okužbe	
Hrana bogata z nitrati	

KLINIČNA UPORABA

Astma

Priporočila GINA ne podpirajo uporabe FeNO pri postavitvi ali izključitvi diagnoze astme in tudi ne priporočajo uporabe FeNO pri odločitvi o pričetku zdravljenja z IGK. Pri bolnikih z znano diagnozo ali sumom na astmo nas visoka vrednost FeNO lahko podpre pri odločitvi o pričetku zdravljenja z IGK, vendar nizek nivo FeNO ne sme biti razlog za odločitev proti (6). Največja študija do sedaj, kjer so preučevali vodenje astme z FeNO, opravljena pri nosečnicah, ni pokazala zmanjšanja števila poslabšanj v primerjavi z običajnim vodenjem (9).

Korelacija FeNO z alergijskim in eozinofilnim vnetjem pomeni, da je lahko FeNO uporaben tudi za predvidevanje odgovora na glukokortikoidno terapijo. V študiji Littla in kolegov na bolnikih z astmo so pokazali, da imajo največji klinični odgovor na terapijo s sistemskimi glukokortikoidi bolniki s povečanim izhodiščnim FeNO. Smith in kolegi so pokazali podobne rezultate v študiji 52 steroidno naivnih odraslih, ki so imeli kronične respiratorne simptome in so prejeli terapijo s flutikazonom. Odgovor na IGK je bil največji pri tretjini bolnikov, ki so imeli FeNO večji od 47 ppb. V odsotnosti povišanega FeNO je bil odgovor na terapijo manj verjeten (1).

FeNO kot marker adherence je bil preučevan v več študijah, za oceno adherence so uporabili vprašalnike, elektronske naprave, dnevnike bolnikov in dvigovanje predpisanih zdravil. V študiji Cano in sodelavcev so smatrali zadostno adherenco, če je bolnik jemal vsaj 75% predpisane doze zdravila in ugotovili, da je bila adherenca edini neodvisni napovedni dejavnik za FeNO pri bolnikih zdravljenih z IGK. Upad FeNO po nadzorovanem jemanju IGK lahko kaže na predhodno slabo adherenco terapiji. Študija Kloka in sodelavcev je ocenjevala adherenco bolnikov s pomočjo t.i. pametnih vdihovalnikov, potrdili so inverzno korelacijo med adherenco in FeNO (10).

FeNO je glede na GINA priporočila lahko v pomoč pri fenotipiziranju težke astme in odločitvi za biološko terapijo. Višji nivo krvnih eozinofilcev in/ali FeNO napoveduje dober odgovor na zdravljenje z določeno biološko terapijo. Pri odraslih bolnikih je povišan nivo FeNO dokazano povezan z večjim tveganjem za poslabšanje bolezni (6). V prospektivni študiji MEX so opazovali vnetni profil poslabšanj pri bolnikih s hudo eozinofilno astmo na terapiji z mepolizumabom. V tej študiji so opredelili dva tipa poslabšanj, med katerima lahko razlikujemo večinoma na podlagi FeNO. Prvo je ne-eozinofilno poslabšanje, ki je sproženo z okužbo in ima tipično nizek FeNO in visok CRP, medtem ko potekajo eozinofilna poslabšanja z visokim FeNO. Rezultati študije postavljajo pod vprašaj rutinsko uporabo oralnih kortikosteroidov za zdravljenje vseh poslabšanj astme pri bolnikih na mepolizumabu kot tudi menjavo biološke terapije brez predhodne opredelitve vnetnega profila poslabšanj (11).

Jasnih smernic glede pogostosti meritev FeNO pri bolnikih z astmo ni. Glede na študije so ponavljajoča merjenja zagotovo smiselna pri bolnikih s problematično astmo, pri katerih razmišljamo o uvedbi bioloških zdravil in bi boljša adherenca IGK lahko izboljšala obvladovanje bolezni brez uvedbe dragih zdravil.

KOPB

FeNO glede na študije ni povišan pri stabilni KOPB, lahko tudi na račun kajenja in predominance nevtrofilnega vnetja pri teh bolnikih. Informacija o višini FeNO pa bi bila lahko koristna pri bolnikih z nestabilno KOPB in bolnikih, ki imajo pogosta poslabšanja. Ti so v študiji imeli povišan FeNO v primerjavi z bolniki s stabilno KOPB (12). FeNO nam tudi pomaga pri odkrivanju bolnikov s KOPB s pridruženo pomembno astmatsko komponento in je koristno orodje pri diferencialni diagnostiki.

ZAKLJUČEK

FeNO je kot neinvazivni marker T2 vnetja v dihalnih poteh uporabno komplementarno orodje pri diagnostiki in spremljanju teže bolezni, odgovora na zdravljenje in adherence pri terapiji z IGK. V pomoč nam je pri fenotipizaciji astme in je posebej koristen pri bolnikih, ki imajo problematično astmo, saj omogoča bolj personalizirano in ciljno usmerjeno zdravljenje. Na višino FeNO vpliva več dejavnikov, ki jih je potrebno pri interpretaciji upoštevati ter na meritve FeNO gledati v širšem kontekstu celotne klinične slike bolnika.

LITERATURA

1. Hoyte FCL, Gross LM, Katial RK. Exhaled Nitric Oxide: An Update. Immunol Allergy Clin North Am. 2018 Nov;38(4):573-585.
2. Högman M, Bowerman C, Chavez L, et al. ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for exhaled nitric oxide (FENO). Eur Respir J 2023;
3. Ragnoli B, Radaeli A, Pochetti P, et al. Fractional nitric oxide measurement in exhaled air (FeNO): perspectives in the management of respiratory diseases. Ther Adv Chronic Dis. 2023 Aug 1.
4. Molino A, Fuschillo S, Mosella M, et al. Comparison of three different exhaled nitric oxide analyzers in chronic respiratory disorders. J Breath Res 2019; 13.
5. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications, Am J Respir Crit Care Med 2011;184(5):602–15.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. [Internet]. [cited 2024 Avg 08]. Dosegljivo na: www.ginasthma.org.
7. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2015;3(4):290–300.
8. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(10):1114–21.
9. Murphy VE, Jensen ME, Holliday EG, et al. Effect of asthma management with exhaled nitric oxide versus usual care on perinatal outcomes. Eur Respir J 2022; 60:
10. Klok T, Brand PLP. Can exhaled nitric oxide fraction predict adherence to inhaled corticosteroids in atopic and nonatopic children with asthma? J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:521-522.
11. McDowell PJ, Diver S, Yang F, et al. Medical Research Council: Refractory Asthma Stratification Programme (RASP-UK Consortium). The inflammatory profile of exacerbations in patients with severe refractory eosinophilic asthma receiving mepolizumab (the MEX study): a prospective observational study. Lancet Respir Med. 2021 Oct;9(10):1174-1184.
12. Bhowmik A, Seemungal TA, Donaldson GC, et al. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. Eur Respir J 2005;26(6):1009–15.

IMUNOTERAPIJA ASTME – NAŠE IZKUŠNJE

Nina Frelih
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Alergijska astma je zelo pogosta oblika astme, ki se pojavlja pri bolnikih s klinično izraženo senzibilizacijo z inhalatornim alergenom. Specifično imunoterapijo lahko pri alergijski astmi uporabimo za dodaten nadzor nad simptomi in preprečevanje napredovanja bolezni. Uporabimo jo kot dodatek o obstoječi terapiji astme. Uporabljamo tako sublingvalno (SLIT) kot subkutano (SCIT) obliko. V klinični praksi smo pri naših bolnikih dosegli izboljšanje simptomov tako alergijskega rinitisa kot simptomov alergijske astme.

Ključne besede: alergijska astma, specifična imunoterapija, nadzor astme

ALERGIJSKA ASTMA

Alergijska astma je fenotipsko najpogostejša oblika astme. Običajno se razvije zgodaj, lahko že v otroštvu, pogosto je pridružena pozitivna družinska anamneza. Spremlja jo eozinofilija v krvi in izmečku ter višje vrednosti FeNO. Običajno jo spremljata alergijski rinokonjunktivitis in atopijski dermatitis. Za alergijsko astmo je značilna variabilnost simptomov v različnih letnih časih, odvisna od izpostavljenosti alergenu. Pogostejši je bronhospazem, sprožen z naporom. Za postavitev diagnoze alergijske astme ni dovolj zgolj senzibilizacija z inhalatornimi alergeni, nujna je klinična prezentacija, ki se kaže z znaki preobčutljivosti za določen alergen. Atopija sama od sebe torej še ni dovolj za diagnozo alergijske astme (1).

Običajna terapija astme (inhalatorni glukokortikoidi in bronhodilatatorji) učinkovito nadzoruje simtome in vnetni proces v dihalnih poteh, ne vpliva pa na disreguliran imunski sistem zaradi preobčutljivosti. Imunoterapija lahko z učinkovanjem na samo delovanje imunskega sistema pomembno pripomore k obvladanju alergijske astme kot dodatek standarni medikamentozni terapiji (2).

SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA

Specifična imunoterapija v alergologiji je vzročno zdravljenje alergijske bolezni, ki z vplivom na imunske procese povzroči imunosko toleranco za vzročni alergen. S to obliko zdravljenja dosežemo trajno lajšanje simptomov bolezni in preprečimo njeno napredovanje. V praksi uporabljamo dve obliki aplikacije imunoterapije, in sicer podjezično oz. sublingvalno imunoterapijo (SLIT) in podkožno oz. subkutano imunoterapijo (SCIT) (3).

Pri alergijskem rinitisu uvedemo specifično imunoterapijo, če je za nadzor nad simptomi potrebno prejemanje večjega števila visokih odmerkov zdravil. Namenjena je le zdravljenju najtežje oblike alergijskega rinitisa. Traja tri leta, indikacijo za zdravljenje pa postavi specialist alergolog. Simptome alergijske bolezni lahko ublaži do 25 %, za podoben odstotek pa se zmanjša tudi potreba po zdravilih. Bolnik prenese tudi večjo izpostavljenost alergenu in ima ob tem znosnejše težave. Pri najtežjih bolnikih pa je učinek specifične imunoterapije ta, da vzporedna zdravila (nosni glukokortikoid in sistemski antihistaminik) izkažejo terapevtski učinek. Zmanjša se tudi verjetnost, da bi se pojavila nova sensibilizacija z alergenom, za katerega do sedaj bolnik ni bil preobčutljiv (4).

Delež bolnikov z astmo, ki so sočasno tudi senzibilizirani z inhalatornimi alergeni je med odraslimi med 30 in 60 %. Za razvoj astme je najbolj tveganja senzibilizacija s hišno pršico (Dermatophagoides pteronyssinus ali D. Farinae). Dokazi longitudinalnih raziskav dokazujejo, da pride do nastanka preobčutljivosti za pršico še pred razvojem polisenzibilizacije s številnimi alergeni. (3) Pri senzibiliziranih bolnikih, ki do sedaj še niso imeli astme, specifična imunoterapija pomembno zmanjša verjetnost, da bi se razvila alergijska astma (4). Pri bolnikih z že razvito alergijsko astmo je specifična imunoterapija absolutno kontraindicirana, če je astma nenadzorovana, ter relativno kontraindicirana pri delno nadzorovani astmi (5).

UČINKI SPECIFIČNE IMUNOTERAPIJE NA ASTMO

Specifična imunoterapija ima pri astmi dve pomembni vlogi. Preprečuje njen nastanek pri senzibiliziranih in preobčutljivih pacientih, pri katerih je znano, da je tveganje za razvoj alergijske astme povišan. Pri bolnikih z že razvito astmo pa pripomore k boljšemu nadzoru bolezni in njenih simptomov. S specifično imunoterapijo dosežemo toleranco za specifičen alergen, zmanjšamo alergijsko vnetje in dosežemo klinično izboljšanje (6). Študije so dokazale, da lahko specifična imunoterapija pri bolnikih z astmo zmanjša tako simptome astme kot uporabo zdravil (2). Imunoterapija deluje protivnetno, torej zmanjša potrebo po inhalatornem glukokortikoidu (IGK) ali deluje vzporedno z IGK s ciljem boljšega nadzora nad simptomi in nad samo boleznijo. Deluje neodvisno od ostale inhalatorne terapije, saj učinkuje imunomodulatorno in s tem veča toleranco za alergen in posledično preoblikuje imunološki odziv zanj (6).

Specifično imunoterapijo lahko pogojno uvajamo pri delno nadzorovani astmi, v kolikor je FEV1 večji od 70% predvidenega in pacient ni imel hudega poslabšanja astme v obdobju treh mesecev pred uvedbo (6).

NAŠE IZKUŠNJE

Alergijsko bolezen in alergijsko astmo pri nas dokazujemo s kombinacijo natančne anamneze in klinične slike ter dokazovanjem senzibilizacije. Nujna je korelacija med senzibilizacijo in klinično manifestacijo alergije ob izpostavljenosti vzročnemu alergenu. Za dokončno diagnozo preobčutljivosti bi bila potrebna sicer še inhalatorna provokacija z alergenom, vendar je v Sloveniji v klinični praksi ne izvajamo.

Leta 2023 smo na Kliniki Golnik izvedli analizo samoocene učinkovitosti sublingvalne imunoterapije (SLIT) pri bolnikih s pomočjo uporabe vprašalnika. Vprašalnik vključuje 9 simptomov, ki se nanašajo na simptome alergijskega rinitisa in astme, jakost simptomov so bolniki ocenjevali na VAS lestvici od 0 do 10 tako, da 0 pomeni odsotnost simptomov, 10 pa največjo izraženost simptomov.

Potrdili smo izboljšanje simptomov alergijskega rinitisa in astme po vsaki sezoni oziroma letu zdravljenja, ter prepričljivo izboljšanje simptomov po koncu terapije.

Na naši kliniki zdravimo s sublingvalno imunoterapijo 45 astmatikov. Pogoj za uvedbo zdravljenja je diagnoza preobčutljivosti za alergen in alergijske astme, ter ustrezen nadzor nad simptomi astme. Pred uvedbo imunoterapije smo pridobili pljučno funkcijo, pogoj za pričetek zdravljenja je bil FEV1 nad 70% in odsotnost hudih poslabšanj s potrebo po sistemskem kortikosteroidu. V primeru, da astma ni bila zadovoljivo urejena ali da pacient ni uporabljal ustrezne terapije, smo imunoterapijo odložili ter jo s sledenjem in korekcijo terapije lahko praviloma uvajali že naslednjo sezono.

Naše izkušnje kažejo tako izboljšanje simptomov alergijskega rinitisa kot astme. Bolniki na specifični imunoterapiji hudih poslabšanj astme niso imeli.

Z bolniki na SLIT smo v stiku vsaj dvakrat letno, enkrat od tega opravijo ambulantno kontrolo, ostalo s telefonsko komunikacijo, bodisi s sklopu sestrske ambulante ali po potrebi z zdravnikom. Bolnike na SCIT pred

aplikacijo vsakič pogleda zdravnik, torej na 4 do 8 tednov, enkrat letno pa opravijo kontrolni ambulantni pregled s pljučno funkcijo.

LITERATURA

1. Schatz M; Rosenwasser L The allergic asthma phenotype. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2014; 2.6:645-648.
2. Dhami S, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. Allergy; 2017; 72.12:1825-1848.
3. Larsen, J N, Broge L, Jacobi H. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. Drug discovery today; 2016; 21.1:26-37.
4. Košnik, M, Štajer D, ur. Interna medicina. 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo: Buča; 2018. p. 1254 – 1265.
5. Mortuaire G et al. Specific immunotherapy in allergic rhinitis. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases; 2017; 134(4):253 – 258.
6. Agache I et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. Allergy; 2019; 74.5:855-873.

PULMOLOŠKE INDIKACIJE ZA AZITROMICIN

Irena Šarc
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Medicinska fakulteta Ljubljana

IZVLEČEK

Azitromicin je makrolidni antibiotik, ki se uporablja v pulmologiji za dolgotrajno zdravljenje zaradi svojih protimikrobnih, protivnetnih in imunomodulatornih lastnosti za zdravljenje obstruktivnih bolezni pljuč. Pri kroničnih obstruktivnih obolenjih se azitromicin uporablja predvsem z namenom zmanjšanja pogostosti akutnih poslabšanj bolezni, izboljšanje pljučne funkcije in povečanje kakovosti življenja bolnikov. Pomembno je, da med obravnavo opredelimo tiste bolnike, ki bodo imeli o tega zdravljenja največjo korist. Pred predpisom azitromicina je potrebno uporabiti vse druge ukrepe, ki bi privedli do stabilizacije bolnika in preprečevanja poslabšanj. Zaradi stranskih učinkov zdravljenja ter vpliva na razvoj bakterijske odpornosti je potrebno bolnike na dolgotrajni terapiji z azitromicnom skrbno spremljati.

Ključne besede: azitromicin, astma, KOPB, bronhiektazije

UVOD

Eden od ključnih kliničnih ciljev v obravnavi bolezni dihalnih poti je zmanjševanje oz. preprečevanje akutnih poslabšanj bolezni. Vse omenjene bolezni, astma, KOPB in bronhiektazije lahko potekajo z akutnimi poslabšanji bolezni, ki povečujejo obolevnosti in umrljivost bolnikov, so povezana s slabšo kvaliteto življenja, s strukturnim napredovanjem pljučne okvare ter večjimi zdravstvenimi izdatki. Znano je, da niso vsi bolniki enako nagnjeni k poslabšanjem ter da so nekateri bolniki posebej nagnjeni k poslabšanjem, imenujemo ji pogosti poslabševalci. Dolgotrajno zdravljenje z makrolidni antibiotiki se je izkazalo kot učinkovit ukrep za zmanjšanja tveganja za poslabšanja.

MEHANIZMI DELOVANJA AZITROMICINA

Azitromicin spada v skupino makrolidnih antibiotikov. Antimikrobno deluje tako, da se veže na podenoto 50S bakterijskega ribosoma in zavira sintezo beljakovin. To delovanje prepreči rast in razmnoževanje bakterij. Čeprav je primarno bakteriostatičen, ima lahko pri višjih koncentracijah baktericidne lastnosti proti nekaterim bakterijam. Zdravilo ima odlično penetracijo v tkiva in lahko doseže koncentracije v tkivih, ki so bistveno višje kot v plazmi (>50x), kar omogoča učinkovito zdravljenje okužb. Ima dolg razpolovni čas (68 ur), kar omogoča odmerjanje enkrat na dan in krajše zdravljenje v primerjavi z drugimi antibiotiki (1).

Dolgotrajna uporaba makrolidov pri bolnikih s kroničnimi obstruktivnimi boleznimi pljuč temelji na dokazani učinkovitosti pri zmanjševanju tveganja za poslabšanja. Ta učinek makrolidov na bolezni dihalni poti vključuje več potencialnih mehanizmov delovanja. Njihovo antimikrobno delovanje je usmerjeno neposredno proti bakterijam, ki so pogosto povezane s poslabšanji bolezni dihlanih poti, kot so Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Chlamydia pneumoniae in Mycoplasma pneumoniae. Posredno na bakterijsko vnetje azitromicin vpliva z zaviranjem bakterijskega zaznavanja kvoruma ter tako na tvorbo bakterijskega biofilma, zaradi česar so bakterije bolj dovzetne za eradikacijo. Makrolidi učinkujejo protivnetno tako, da vplivajo na zmanjšanje izražanja adhezijskih molekul (ICAM-1, V-CAM-1) v epitelnih in endotelijskih celicah, modulirajo sproščanje pro-vnetnih citokinov (IL-1, IL-6, IL-8, TNF∝) ter zavirajo vnetne signalne poti. Prav tako vpliva na zmanjšanje izločanja sluzi z zaviranjem bakterijsko sprožene proizvodnje MUC5AC in regulacijo izražanja MUC5AC mRNA ter inhibicijo izločanja klorida. S tem se izboljša mukociliarno čiščenje. Azitromicin ima tudi imunomodulatorni učinek. Na prirojeni imunski sistem deluje tako, da izboljšuje fagocitozo in diferenciacijo monocitov v makrofage ter zmanjšuje proizvodnjo metaloproteinaz. Pri nevtrofilcih zmanjšuje kemotaktični odziv, aktivnost elastaze in kopičenje v tkivih, zavira proizvodnjo superoksidnih anionov in povečujejo aktivnost superoksid dismutaze. S tem azitromicin zmanjšanje poškodbo tkiva. Na adaptivni imunski sistem vpliva z zaviranjem proizvodnje pro-vnetnih citokinov pri limfocitih in povečevanjem njihove apoptoze. Poleg tega imajo makrolidi tudi prokinetične lastnosti v prebavnem

traktu, saj zmanjšujejo gastroezofagealni refluks in mikroaspiracijo, kar lahko vpliva na manjše vnetje dihalnih poti (1,2).

SPLOŠNA PRAVILA PREDPISOVANJA DOLGOTRAJNEGA ZDRAVLJENJA AZITROMICINA TER SPREMLJANJE ZDRAVLJENJA

V Tabeli 1 so povzeta splošna pravila predpisovanja dolgotrajnega zdravljenja azitromicina. Pri vseh treh boleznih je osnovna indikacija nagnjenost k pogostim poslabšanjem bolezni. Pri izbiri bolnikov za terapijo je ključnega pomena individualiziran pristop. Pomembno je, da smo pred začetkom zdravljenja optimizirali zdravljenje osnovne bolezni tako z zdravili kot z nefarmakološkimi ukrepi. Bolniki morajo biti nekadilci oz. nekdanji kadilci. Oceniti je potrebno adherenco bolnika z vsemi svetovanimi ukrepi. Treba je opraviti fenotipizacijo bolezni ter oceniti možnost drugega, specifičnega zdravljenja, denimo z biološkimi zdravili, ki so zelo učinkovita in imajo ugoden varnostni profil. Taka ocena je možna na terciarni ravni, zato je zaželeno, da se zdravljenje začne na podlagi ocene specialista na terciarni ravni.

Zaradi varnosti je treba pred začetkom terapije z makrolidi posneti EKG, da se oceni interval QTc ter laboratorijsko jetrne teste. EKG in jetrne teste je treba ponovno preveriti 1 mesec po začetku zdravljenja in nato vsakih 6 mesecev. Kronična uporaba azitromicina prinaša več tveganj, vključno z razvojem odpornosti na antibiotike, saj lahko dolgotrajna uporaba prispeva k nastanku odpornosti na makrolide, kar predstavlja resen javnozdravstveni problem. Pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja z makrolidi je potrebno odvzeti kulture izmečka, da izključimo okužbo z netuberkuloznimi mikobakterijami (NMT). Potreben je vsaj 1x negativen izmeček ter odsotnost sprememb, sumljivih za NTM okužbo na HRCT. Med zdravljenjem z azitromicinom je priporočeno tudi obdobno jemanje izmečka za NMT (1x/6mesecev ter vedno ob poslabšanjih, posebej pri bronhiektazijah). Smiselno je tudi spremljanje razvoja odpornosti in zaznavanje sprememb v rasti mikroorganizmov, da se po potrebi usmeri antibiotična terapija (2).

Nekateri bolniki lahko doživijo senzorinevralno izgubo sluha, ki pa je reverzibilna po ukinitvi zdravila; v raziskavah, ki so vključevale bolnike s KOPB se je motnja sluha razvila pri 5% bolnikov. Gastrointestinalni simptomi, kot so slabost, bruhanje in driska, so pogosti stranski učinki. Bolnike je treba pred začetkom terapije dobro informirati o možnih neželenih učinkih, vključno s prebavnimi motnjami, motnjami sluha in ravnotežja, srčnimi učinki in mikrobiološko odpornostjo. Redno spremljanje stranskih učinkov je nujno. Če se pri višjih odmerkih azitromicina (500 mg trikrat tedensko) pojavijo prebavne motnje, lahko razmislimo o zmanjšanju odmerka na 250 mg trikrat tedensko, če je terapija z makrolidi sicer klinično učinkovita (2).

Optimalno trajanje zdravljenje je zelo individualno, zato mora lečeči pulmolog bolnika skrbno spremljati ter redno ocenjevati potrebo po nadaljevanju zdravljenja pri vsakem bolniku posebej. Utemeljitev za nadaljevanje

zdravljenja z azitromicinom mora biti osnovana na dobrem kliničnem odzivu na podlagi specifičnih pričakovanih izidov, predvsem zmanjšano pogostostjo poslabšanj, pa tudi simptomatsko koristjo ter izboljšano kakovostjo življenja, ocenjenimi na začetku zdravljenja. Individualno je treba oceniti profil tveganj in koristi, če se pri uporabi oralnih makrolidov razvijejo pomembni neželeni učinki.

Tabela 1: Splošna pravila predpisovanja azitromicina pri pulmoloških indikacijah

INDIKACIJA	Pogosta poslabšanja obstruktivne bolezni		
	ASTMA	**KOPB**	**BRONHIEKTAZIJE**
	2 ali več poslabšanj	3 ali več poslabšanja v zadnjih 12 mesecih **ALI** 2 hospitalizaciji zaradi poslabšanj	3 ali več poslabšanja v zadnjih 12 mesecih
PRED UVEDBO	• Optimizacija zdravljenja bolezni z drugimi, farmakološkimi in nefarmakološkimi ukrepi • Ocena št. poslabšanj vsaj 6 mesecev na optimalni terapiji • Opredelitev klinčnih ciljev		

PREVIDNOSTNI UKREPI PRED UVEDBO	• **EKG:** ocena QTc intervala, pri >450 ms pri moških in >470 ms pri ženskah – kontraindikacija za uvedbo
	  ○ **Ocena:** sočasnega farmakološkega zdravljenja zaradi interakcij
	• **Laboratorijske preiskave:** jetrni testi
	• **Mikrobiološke preiskave:** izmeček na patološke bakterije in mikobakterije (NMT)
	  ○ **Odsotnost sprememb**, sumljivih za NTM okužbo na HRCT
	• **Ocena nagnjenosti za stranske učinke:**
	  ○ motnje sluha
	  ○ gastrointestinalne težave
	• **Opozoriti bolnika** na možne stranske učinke		

UVEDBA	250/500mg 3x tedensko Zdravljenje 6-12 mesecev	500mg 3x tedensko **ALI** 250 mg/dan Zdravljenje 6-12 mesecev	500mg 3x tedensko **ALI** 250 mg/dan Zdravljenje 6-12 mesecev
PREVIDNOSTNI UKREPI MED ZDRAVLJENJEM	**1 mesec** po začetku zdravljenja**:** • jetrni testi • EKG za oceno QTc; če je prisoten podaljšan QTc, je treba zdravljenje prekiniti. **Vsakih 6 mesecev:** • jetrni testi • ocena stranskih učinkov: ○ če se pojavijo gastrointestinalni učinki – potencialno znižanje odmerka na 3 x 250 mg na teden ali ukinitev **Mikrobiološko spremljanje:** • izmečki na antibiogram in NTM		
SPREMLJANJE UČINKA ZDRAVLJENJA	**Spremljanje na 6 mesecev:** • z oceno učinkov na tveganje za poslabšanja, na simptome in kvaliteto življenja, ocena stranskih učinkov **Začasna prekinitev:** • sezonska: potencialno čez poletje **Prekinitev zdravljenja:** • če ni kliničnega učinka po 6 mesecih • ob stranskih učinkih		
ODLOČITEV O NADALJEVNJU	**Individualna ocena tveganja in koristi**		
OB KLINIČNEM POSLABŠANJU STANJA	• ni potrebno prekinjati zdravljenja • ponovna ocena izmečka NTM in za spremljanje vzorcev bakterijske odpornosti.		

PULMOLOŠKE INDIKACIJE ZA AZITROMICIN

ASTMA

V mednarodnih smernicah GINA 2024 (angl. Global Iniciative for Asthma) se azitromicin (trikrat na teden) predpiše pri odraslih bolnikih z nenadzorovano astmo kljub visokemu odmerku inhalacijskih glukokortikoidov (3). Dolgotrajno zdravljenje z makrolidi je v britanskih smernicah (1) priporočeno za zmanjšanje pogostosti poslabšanj pri odraslih (50–70 let), ki imajo nenadzorovano astmo, kljub več kot 80 % adherenci k visokim odmerkom inhalacijskih steroidov (>800 µg/dan) in vsaj enim poslabšanjem, ki je v preteklem letu zahtevalo uporabo oralnih steroidov. To priporočilo odraža populacijo iz raziskave AMAZES (500 mg trikrat tedensko), ki predstavlja najkakovostnejši dokaz, da terapija z makrolidi zmanjša število poslabšanj. V raziskavi AMAZES je poslabšanja doživelo 61 % skupine s placebom v primerjavi s 44 % skupine z azitromicinom. V post hoc analzah so v raziskavi AMAZES izboljšanja opazili tako pri eozinofilni kot pri ne-eozinofilni astmi, medtem ko so druge raziskave kazale boljše učinke pri ne-eozinofilni astmi (2). Obenem je naknadna analiza raziskave AMAZES pokazala, da je prisotnost H. influenzae pomembno napovedovalo izboljšano učinkovitost azitromicina pri zmanjševanju pogostosti poslabšanj, kar kaže na verjetno večjo učinkovitost pri bolnikih z bakterijsko kolonizacijo (4). Prospektivno merjenje količine H. influenzae pri bolnikih pred začetkom terapije z azitromicinom bi v prihodnosti omogočilo določitev klinično pomembne mejne vrednosti H. influenzae za bolj natančno izbiro bolnikov z največjo verjetnosti klinične koristi.

Preden pri bolniku s nenadzorovanoa ali težko astmo pomislimo na predpis azitromicina, je potrebna fenotipizacija bolezni in preučitev drugih ukrepov, ki lahko stabilizirajo bolezen. Najverjetnejši fenotip, kjer bodo bolniki kandidati za to zdravljenje, je nenadzorovana nevtrofilna astma.

KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN (KOPB)

Zadnje smernice GOLD 2024 (ang. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease**)** za obravnavo bolnikov s KOPB priporočajo azitromicin (250 mg/dan ali 500 mg trikrat na teden) ali eritromicin (250 mg dvakrat na dan) za eno leto pri bolnikih, ki imajo kljub optimalni inhalacijski terapiji, pogosta poslabšanja (5). Britanske smernice priporočajo predpis azitromicina pri bolnikih, ki so imeli več kot 3 poslabšanja v zadnjem letu ter vsaj eno hospitalizacijo zaradi poslabšanja (2). Post-hoc analize raziskav se ugotavljale znatno zmanjšano korist pri aktivnih kadilcih (5). Azitromicin se je izkazal za bolj učinkovitega pri tistih bolnikih s KOPB, ki imajo povišano vrednost eozinofilcev v krvi (6).

Podatkov, ki bi preučevali učinkovitost ali varnost kroničnega zdravljenja z azitromicinom za preprečevanje poslabšanj KOPB po več kot enem letu zdravljenja, ni veliko. Nedavna retrospektivna raziskava je preučevala učinkovitost in varnost dolgotrajnega zdravljenja z azitromicinom v skupini bolnikov s KOPB, ki so bili izrazito nagnjeni k poslabšanjem (>4/leto) v obdobju 24 mesecev. Pri teh bolnikih je zdravljenje z azitromicinom prineslo klinično korist, pri čemer je prišlo do >50% znižanja pogostosti poslabšanj in hospitalizacij zaradi

poslabšanj, kar se je ohranilo tudi po prvem letu, v drugem letu in celo med tretjem letu zdravljenja, zlasti pri poslabšanjih zaradi pogostih patogenih bakterij (*H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis*, MSSA). Vendar je prišlo do rahlega povečanja odstotka poslabšanj KOPB zaradi *P. aeruginosa* in drugih gramnegativnih bakterij (7).

Ker je azitromicin bolj učinkovit pri bolnikih s povišanimi krvnimi eozinofilci, bi v prihodnosti pri teh bolnikih lahko uporabili biološka zdravila proti T2 vnetju, ki so bili nedavno dokazana kot učinkovita za znižanje tveganja za poslabšanja. Zdravilo dupilumab je v nedavnih dveh randomiziranih raziskavah znižalo tveganja za poslabšanja za več kot 30% pri bolnikih, ki imajo zvišano vrednost krvnih eozinofilcev (8). S tem zdravljenjem bi se v prihodnosti lahko izognili zdravljenju z azitromicinom v tej populaciji bolnikov in preprečili populacijsko škodo tega zdravljenja na povečano odpornost bakterij.

BRONHIEKTAZIJE

Osnovni pravilo pri zdravljenju bronhiektazij je poskus prekinitve začaranega kroga ponavljajoče se kronične bakterijske okužbe, vnetja, motene mukociliarnega čiščenja in napredovanja strukturne pljučne bolezni. Z uspešnim vplivanjem na bolezenjske procese upočasnimo strukturne spremembe v pljučih in s tem povezan funkcionalni upad. Ključen klinični cilj je zmanjšanje pogostosti poslabšanj z zagonom vnetja v bronhiketazijah. Pri bolnikih, ki imajo ponavljajoča se poslabšanja (3 ali več poslabšanja na leto) in nimajo okužbe s *P. aeruginosa*, po optimizaciji tehnik izkašljevanja slovenske (9) in mednarodne smernice (2,10) predlagajo preventivno zdravljenje z makrolidnim antibiotikom (azitromicin 250 mg/dan ali 500 mg 3x tedensko).

Priporočilo temelji predvsem na rezultatih treh randomiziranih kontroliranih raziskav, izvedenih na Nizozemskem, v Avstraliji in na Novi Zelandiji. V raziskavah na Nizozemskem in Novi Zelandiji so uporabili azitromicin, v avstralski pa eritromicin. Kronična uporaba peroralnih makrolidov je neodvisno od kolonizacije dihalnih poti z bakterijami pri bolniki z bronhiektazijami v teh raziskavah pomembno zmanjšala pogostost poslabšanj za 50%, vplivala na simptome in izboljšala kvaliteto življenja (2,9). Predpogoj za kronično uporabo antibiotikov pri obvladovanju tveganj za poslabšanja je optimalno zdravljenje bolezni, ki je bronhiektazije povzročila, in redno, vsakodnevno izvajanje tehnik čiščenja dihalnih poti (9).

Kmalu si lahko obetamo nova zdravila za zniževanje tveganja za poslabšanja bronhiektazij, ki nimajo protimikrobnih učinkov in bi lahko močno zmanjšala potrebo po zdravljenju z azitromicinom. Najnovejša terapija za zmanjšanje poslabšanj pri bronhiektazijah je brensokatib, ki je selektiven in reverzibilen zaviralec dipeptidil peptidaze-1 (DPP-1), usmerjen proti nevtrofilnim serinskim proteazam, ki imajo ključno vlogo pri vnetju pri bronhiektazijah (11). Brensokatib v primerjavi s placebom znatno zmanjša aktivnost nevtrofilne elastaze v sputumu in podaljša čas do prvega poslabšanja, obenem ima zdravilo zelo ugoden varnostni profil.

ZAKLJUČEK

Vloga azitromicina v obvladovanju tveganja za poslabšanja pri obstruktivnih pljučnih bolezni je pomembna v skupini pogostih poslabševalcev. Njegovi protivnetni in imunomodulatorni učinki ga naredijo dragoceno orodje pri zmanjševanju poslabšanj bolezni in izboljšanju izidov pri bolnikih, kjer z drugimi ukrepi nismo uspešni. Vendar pa potencialna tveganja, vključno z razvojem odpornosti bakterij, zahtevajo previdno izbiro bolnikov in skrbno spremljanje skozi celotno zdravljenje. Pri vseh treh boleznih (astmi, KOPB, bronhiektazijah) se je v zadnjih letih zgodil veliko napredek pri novih zdravilih, ki vplivajo na zmanjšanje pogostosti poslabšanj, tako da je pričakovati, da bo na ta način skupina bolnikov, ki bodo potrebovali dolgotrajno zdravljenje z azitromicinom, vse manjša.

LITERATURA

1. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. Pulm Pharmacol Ther. 2021;71:10209.
2. Smith D. BTS guideline on long-term macrolides in adults with respiratory disease: not quite a panacea. Thorax. 2020;75(5):405-406.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). 2024. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Available from: https://ginasthma.org/2024-report/
4. Taylor SL, Ivey KL, Gibson PG, et al. Airway abundance of Haemophilus influenzae predicts response to azithromycin in adults with persistent uncontrolled asthma. Eur Respir J 2020; 56: 2000194.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2024. *Global Strategy for Prevention, Diagnosis, and Management of COPD: 2024 Report*. Available from: https://goldcopd.org/2024-gold-report/
6. Djamin RS, Bafadhel M, Uzun S, Russell REK, et al. Blood eosinophil count and GOLD stage predict response to maintenance azithromycin treatment in COPD patients with frequent exacerbations. Respir Med. 2019;154:27-33.
7. Pomares X, Montón C, Bullich M, Cuevas O, et al. Clinical and Safety Outcomes of Long-Term Azithromycin Therapy in Severe COPD Beyond the First Year of Treatment. Chest. 2018;153(5):1125-1133.
8. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, et al; NOTUS Study Investigators. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. N Engl J Med. 2024;390(24):2274-2283.
9. Srečanje novosti v interni medicini 2024, Bronhiektazije
10. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017;50(3):1700629.
11. Cipolla D, Zhang J, Korkmaz B, Chalmers JD, et al. Dipeptidyl peptidase-1 inhibition with brensocatib reduces the activity of all major neutrophil serine proteases in patients with bronchiectasis: results from the WILLOW trial. Respir Res. 2023;24(1):133.

VSI, KI KAŠLJAJO, NAJ DOBIJO AZITROMICIN?

Mihaela Zidarn
Objem zdravja
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Kašelj je simptom zaradi katerega ljudje najpogosteje poiščejo pomoč v lekarni in pri zdravniku. Najpogosteje je posledica okužbe dihal, ki je v večini primerov virusa. Virusne okužbe tudi pogosto poslabšajo kašelj pri kroničnih pljučnih boleznih. Bolniki s kašljem želijo hitro ozdravitev in pogosto pričakujejo antibiotik. Včasih se klinično ne moremo jasno opredeliti ali je okužba virusa, ali bakterijska. Azitromicin je priljubljen zaradi kratkotrajnega zdravljenja. Makrolidi so se v preteklosti uporabljali za zdravljenje atipične pljučnice. V nekaterih smernicah so omenjeni kot možna monoterapija blage zunajbolnišnične pljučnice, če je v lokalnem okolju odpornost pogostih povzročiteljev pljučnic na makrolide dovolj nizka. So možna izbira pri bolnikih, ki so preobčutljivi na betalaktamske antibiotike. Verjetno se pogosteje predpišejo tudi zaradi skrbi, da bi lahko šlo za oslovski kašelj. Vendar pa pogosta uporaba makrolidov povečuje odpornost mikrobov in s tem dolgoročno bistveno zmanjšuje njihovo uporabnost.

Ključne besede: kašelj, azitromicin, oslovski kašelj, okužbe dihal, rinitis

VSI, KI KAŠLJAJO, NAJ DOBIJO AZITROMICIN?

UVOD

Kašelj je normalen obrambni mehanizem dihal, zato ga izkusijo tudi zdravi ljudje. Je najbolj pogost simptom, zaradi katerega ljudje iščejo zdravniško pomoč ali obiščejo lekarno.(1) Skoraj pri vseh bolezni dihal je prisoten kašelj, hkrati pa je vzrok kašlja lahko tudi v drugih organih. Najpogostejši vzrok kašlja so okužbe dihal. Kronični kašelj traja več kot 8 tednov in negativno vpliva na kakovost življenja ter povečuje porabo virov v zdravstvu. Globalna prevalenca kroničnega kašlja je 9,6%, z geografskim razponom od 2,3 do 18,1%.(2) Pogost vzrok kašlja je preobčutljiv refleks kašlja, ki lahko tudi poslabšuje kašelj ne glede na njegov osnovni vzrok.(3)

V prispevku so predstavljeni najbolj pogosti razlogi zaradi katerih se pri okužbah dihal predpisuje azitromicin.

AKUTNI KAŠELJ

Akutni kašelj je najpogosteje posledica virusne okužbe zgornjih dihal. Zdrava odrasla oseba lahko ima od 3 do 7 virusnih okužb zgornjih dihal letno. Pri večini okužb zgornjih dihal se pojavi tudi kašelj, ki najpogosteje mine v nekaj dnevih do nekaj tednih. Možno je, da kašelj po virusni okužbi dihal traja 8 do 12 tednov. Azitromicin se v vsakdanji klinični praksi pogosto predpisuje za virusne okužbe dihal. Še posebej se je ta uporaba razširila v času epidemije COVID-19.(4) Virusni okužbi dihal lahko sledi bakterijska, najpogosteje pri gripi. Ni dokazov, da bi preventivna uporaba antibiotika zmanjšala verjetnost bakterijske superinfekcije.

Pogosti infekcijski vzroki kašlja so še traheobronhitis, pljučnica, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa in okužba z *Boredetello pertussis*, ki je lahko vzrok kroničnega kašlja. Včasih je klinično težko ločiti virusno okužbo od bakterijske, še posebej, če nimamo na voljo krvnih preiskav. Na primarni ravni se, pri bolniku, ki ne potrebuje bolnišničnega zdravljenja, diagnoza zunajbolnišnične pljučnice, včasih postavi le na podlagi kliničnih meril, občasno tudi brez možnosti rentgenskega slikanja pljuč. Tako postavljena diagnoza je verjetno pogosto napačna.

Tudi za okužbe dihal, ki so manj pogoste, kot je tuberkuloza, okužbe z netuberkuloznimi mikobakterijami in glivične okužbe pljuč, je značilen kašelj. Pri produktivnem kašlju z obarvanim izmečkom, ki traja več kot tri tedne, je potrebna diagnostika, vključno z mikrobiološkimi preiskavami. Redko se tudi pri neproduktivnem kašlju najde infektivni vzrok. Praviloma so ob tem prisotne spremembe na Rtg sliki pljuč, le redko so le te v začetni fazi lahko minimalne in jih ugotovimo šele z globinskim slikanjem.

Zunajbolnišnično pljučnico delimo na tipično in atipično, kar je bilo v preteklosti vodilo pri empirični izbiri antibiotika. Za »tipično« pljučnico je značilen akuten potek, z visoko vročino in mrzlico. Možna je plevritična bolečina. Praviloma je prisotna levkocitoza in povišani vnetni kazalci, na sliki pljuč lobaren infiltrat z bron-

hogramom. Najpogostejši povzročitelji so: *S. Pneumonije, H. Influence in K. pneumonije*. Pri »atipični« pljučnici je potek bolj postopen, kašelj neproduktiven, brez izrazitih sprememb v diferencialni krvni sliki, infiltrat na rentgenu je pogosteje obojestranski, ni lobarne razporeditve. Povzročitelji so *M. Pneumonije, Chlamydia pneumoniae* in *Legionella pneumophila* pri katerih so načeloma učinkoviti makrolidni antibiotiki. Z raziskavami ni bilo možno potrditi, da lahko na podlagi kliničnih in/ali radioloških značilnosti zanesljivo opredelimo verjetnega povzročitelja, zaradi tega sodobne smernice ne predlagajo več empirične izbire antibiotika na podlagi delitve na tipično in atipično pljučnico.(5)

KAŠELJ PRI KRONIČNIH BOLEZNIH DIHAL

Kašelj je značilen simptom astme in pogosto za bolnike najbolj moteča težava.(4) Tipično se kašelj ojača med poslabšanjem astme. Virusne okužbe dihal so najbolj pogost vzrok poslabšanja astme. Podobno velja tudi za kronični bronhitis, kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) ter bronhiektazije. Poslabšanja astme ne zdravimo z antibiotikom. Pri poslabšanju KOPB in zagonu vnetja v bronhiektazijah so pogosto potrebni antibiotiki. Pri poslabšanju KOPB antibiotik predpišemo, pri poslabšanju dispneje, ki ga spremlja ojačan kašelj in večja količina obarvanega izmečka. Izbira antibiotika je odvisna od lokalnega vzorca rezistence bakterij na razpoložljive antibiotike. Možna, vendar ne prva, izbira so makrolidi,, če to dopušča lokalno prisotna rezistenca bakterij na makrolide. Podobno je pri zagonu vnetja v bronhiektazijah.

OSLOVSKI KAŠELJ

Začetna klinična slika okužbe z *Bordetello pertussis* je podobna virusni okužbi zgornjih dihal. Začetno obdobje oslovskega kašlja traja en do dva tedna, ko je prisoten nahod, solzenje, subfebrilna temperatura, občasen kašelj. Po tem se začne tipičen kašelj, ki poteka v obliki napadov, od pet do desetkrat dnevno. Napadu kašlja sledi globok vdih, ki ga spremlja značilen pisk, podoben oslovskemu riganju. Napade lahko spremlja bruhanje, slinjenje, solzenje, pomodrelost ustnic. V raziskavi so Jogi et al. ugotovili pertusssis pri 4% oseb s kašljem, ki je trajal več kot 7 dni. Bolniki s potrjenim pertussisiom so imeli pogosteje značilen inspiratorni zvok in bruhanje po kašlju, vendar ta dva simptoma nista bila prisotna pri vseh potrjenih primerih in se nista izkazala uporabna za razlikovanje pertussisa od drugih vzrokov kašlja.(6) Bolezen potrdimo z brisom nosno žrelnega prostora z molekularno (PCR) diagnostiko, ki je smiseln do četrtega tedna bolezni. Kasneje je možna serološka diagnostika. Makrolidi so zdravilo izbora za zdravljenje okužbe z *Bordetello pertussis*. Zdravljenje z makrolidi je pomembno za preprečevanje nadaljnjega širjenja okužbe, pri otrocih antibiotik zmanjša verjetnost težjega poteka in zapletov, nima pa pomembnega vpliva na intenzivnost in dolžino kašlja. Kašelj v povprečju traja 32 dni, lahko pa tudi več mesecev po akutni okužbi.(4)

KRONIČNI KAŠELJ

Podaljšan kašelj po okužbi je vzrok kašlja pri 11-25% bolnikov s kroničnim kašljem.

Načeloma je priporočljivo začeti diagnostiko kašlja, če le ta traja več kot tri tedne. Če kašelj začne brez simptomov in znakov akutne okužbe dihal, je smiselno diagnostiko začeti tudi prej, sploh če je bolnik kadilec ali če so prisotni simptomi in znaki, ki kažejo na možnost pljučnega raka, intersticijsko pljučno prizadetost ali drugo pljučno bolezen. Možni vzroki akutnega kašlja so še srčno popuščanje, aspiracija, vdihovanje toksičnih snovi in pljučna embolija.

Pri neproduktivnem kašlju, ki se je začel po virusni okužbi dihal, če bolnik ni kadilec in nima drugih težav, diagnostiko začnemo, če kašelj traja več kot 8 do 12 tednov.

Kronični kašelj, katerega razlog ni pljučna bolezen, je najpogosteje posledica rinitisa s postnazalnim zatekanjem in/ali gastroezofagealne refluksne bolezni. Najpogostejši vzrok rinitisa s postnazalnim zatekanjem so virusne okužbe dihal in posledični povirusni rinitis. Za povirusni rinitis je značilno, da se simptomi rinitisa: izcedek iz nosu, mašenje nosu, obrazna bolečina, izguba voha in/ali kašelj, poslabšajo po petih dneh ali se ne izboljšujejo po desetih dneh. Povirusnega rinitisa ni priporočljivo zdraviti z antibiotiki. Akutni bakterijski rinosinuzitis, pri katerem je potrebo zdravljenje z antibiotikom, je redek. Možen je, če bolezen traja več kot 10 dni ali se po 5. dnevu slabša in so prisotni vsaj trije od simptomov/znakov: huda bolečina ali pritisk v predelu prizadetega sinusa, enostranska lokalizirana bolečina, zvišana telesna temperatura (nad 38 stopinj Celzija), zvišan CRP/SR, dvofazni potek bolezni.(7) Možna, vendar ne prva, izbira so makrolidi, če to dopušča lokalno prisotna rezistenca bakterij na makrolide.

ANTITUSIKI

Čeprav so zdravila za lajšanje kašlja najbolj iskana in prodajana skupina zdravil brez recepta v lekarnah povsod po svetu, idealen antitusik ne obstaja. Le ta bi zaviral nepotreben kašelj, hkrati pa ohranil refleks kašlja, ki je nujen za zaščito dihalnih poti pred aspiracijo in za izkašljevanje izmečka iz dihal. Pogosto se uporablja kodein, katerega učinkovitost je v študijah primerljiva s placebom. Dextromorfan ima nekaj več učinka. Precej študij je potrdilo učinkovitost medu pri zaviranju kašlja. Med ekspektoransi in mukolitiki je še največ dokazov za acetilcistein, ki nekoliko olajša izkašljevanje in zmanjša kašelj ter količino izmečka. Pri kroničnem neproduktivnem kašlju so učinkoviti nefarmakološki ukrepi in govorna terapija. Morfini so učinkoviti antitusiki, vendar njihovo uporabo omejujejo stranski učinki, predvsem zaspanost, zaprtje, možen je tudi razvoj odvisnosti. Pri odpornem kroničnem kašlju, kadar vzroka ni možno najti ali odpraviti, pridejo v poštev še triciklični antidepresiv amitriptilin, gabapentin, karbamazepin ali baklofen.

LITERATURA

1. Irwin RS, Madison JM. The Diagnosis and Treatment of Cough. N Engl J Med. 2000 Dec 7;343(23):1715–21.
2. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: A systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2015;45(5):1479–81.
3. Smith JA, Woodcock A. Chronic Cough. N Engl J Med. 2016;375(16):1544–51.
4. Knapp JK, Wilson ML, Murray S, Boulton ML. Evaluating the role of cough duration in the pertussis case definition among Michigan cases, 2000-2010. 2019 [cited 2024 Jul 26]; Available from: https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100973
5. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(7):E45–67.
6. Jõgi P, Oona M, Kaart T, Toompere K, Maskina T, Koort I, et al. Pertussis and parapertussis in children and adults with a persistent cough: an observational study. Infection [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Jul 26];46(1):83–91. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-017-1095-z
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58:1–464.

AZITROMICIN JE TREBA PREDPISOVATI SAMO V SKLADU Z INDIKACIJAMI

Bojana Beović
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Makrolidne antibiotike uporabljamo predvsem zaradi njihovega protibakterijske učinkovitosti, pri nekaterih bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi je uporaba smiselna tudi zaradi imunomodulatornega delovanja. Pri bolnikih z blago zunajbolnišnično pljučnico jih uporabljamo za zdravljenje bolnikov, ki so za betalaktamske antibiotike preobčutljivi. Pri zdravljenju blage atipične pljučnice, še posebej, če gre za okužbo z bakterijo *Mycoplasma pneumoniae*, je njihov protibakterijski učinek vprašljiv. Makrolidne antibiotike uporabljamo tudi za zdravljenje in preprečevanje oslovskega kašlja, ki pa mora biti v večini primerov mikrobiološko potrjen.

Ključne besede: makrolidni antibiotiki, zunajbolnišnična pljučnica, kašelj, oslovski kašelj

UVOD

Indikacije za zdravila so v prvi vrsti navedene v dokumentaciji, ki spremlja zdravilo ob odobritvi dovoljenja za promet. Posebej za novejša zdravila indikacije temeljijo na čim bolj kakovostnih raziskavah. Zdravniki uporabljamo zdravila včasih tudi izven opredeljenih indikacij, za kar je potreben zelo utemeljen razlog. Najpogosteje gre za novejše raziskave, ki v dokumentaciji še niso bile navedene. V nekaterih primerih so te raziskave slabše kakovosti in zato manj zanesljiva podlaga za uporabo zdravila. Lahko gre tudi za bolezenska stanja, za katera ni ustreznih zdravil in je utemeljeno pričakovati, da bo določeno zdravilo učinkovalo. V tem primeru se moramo posebej zavedati, da v resnici ne vemo, kako bo zdravilo delovalo, lahko pa bo imelo neželene učinke. Zato mora biti taka raba zdravil pri posameznem bolniku še posebej utemeljena, bolniki pa skrbno spremljani.

Makrolidi, kot so eritromicin, azitromicin in klaritromicin, so polsintetični antibiotiki, ki delujejo tako, da se vežejo na bakterijski ribosom, natančneje na podenoto 50S, in zavirajo sintezo beljakovin. To delovanje je bakteriostatično in le v redkih primerih baktericidno. Makrolidi imajo širok spekter protibakterijskega delovanja. Glede na razpolovni čas jih delimo v kratko in dolgo delujoče, klaritromicin in azitromicin spadata med dolgodelujoče makrolide (1).

Poleg delovanja na mikroorganizme imajo makrolidni antibiotiki tudi imunomudulatorne lastnosti. Mednje spadajo predvsem vpliv na nevtrofilne granulocite, makrofage, tudi limfocite in dentritične celice. Vpliv je kompleksen in še v marsičem slabo raziskan. Ker ima imunomudulatorno delovanje že subinhibitorne koncentracije makrolidov, je imunomodulatorno delovanje tisto, ki učinkuje klinično pri kroničnih pljučnih boleznih. Res pa je, da se makrolidni antibiotiki kopičijo v tkivih, kjer dosegajo koncentracije, večje od subinhibitornih v plazmi, zato morda lahko tudi del delovanja pri kroničnih pljučnih boleznih pripišemo protimikrobnim učinkom. Klinične raziskave in indikacije za makrolidne antibiotike pri kroničnih pljučnih boleznih so navedene v drugem prispevku. Nekaj je tudi poročil o protivirusnem delovanju predvsem in vitro. Klinične raziskave so skope, razen raziskav pri bolnikih s covidom-19, ki pa so učinek makrolidov pri tej skupini bolnikov ovrgle (1,2).

Med neželenimi učinki makrolidnih antibiotikov najpogosteje navajajo prebavne motnje, okvaro sluha in motnje srčnega ritma. Slednje so sicer redke, a lahko zelo hude. Poseben problem pri makrolidnih antibiotikih predstavlja mikrobna odpornost, ki lahko onemogoči uporabo makrolidov pri najpogostejših indikacijah (1). Zato je pomembno, da makrolidne antibiotike uporabljamo skrbno.

V preglednem prispevku je predstavljen vpliv makrolidov na odpornost in nekaj napotkov za smotrno raba makrolidov pri ambulantno zdravljenih pogostih zunajbolnišničnih okužbah dihal. Ker gre pri učinkih makrolidnih antibiotikov v veliki meri za lastnosti razreda antibiotikov, prispevek ni omejen samo na azitromicin, ampak na makrolidne antibiotike.

VPLIV MAKROLIDNIH ANTIBIOTIKOV NA MIKROBNO ODPORNOST

Odpornost na makrolide pri streptokokih se lahko razvije preko več mehanizmov. Najpogostejši način je sprememba ciljnega mesta. Gre za modifikacijo ribosomskega ciljnega mesta. Metilacija komponente 23S rRNA ribosomske podenote 50S, posredovana z geni *erm* (eritromicin ribosomska metilaza) prepreči vezavo makrolidov in povzroči neučinkovitost antibiotika. To vodi do fenotipa odpornosti na MLS_B (makrolid-linkozamid-streptogramin B). Drugi mehanizem so iztočne črpalke, ki aktivno izlivajo antibiotik iz bakterijske celice, kar zmanjša znotrajcelično koncentracijo zdravila na subterapevtske ravni. To posredujejo geni mef (makrolidni iztok), kot je *mef*, kar ima za posledico fenotip M. Encimska inaktivacija je vsaj pri streptokokih manj pogosta (2).

Več epidemioloških raziskav je pokazalo povezanost rabe makrolidov in razvoja odpornosti proti makrolidom pri različnih bakterijah, ko so na primer *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pyogenes* in *Helicobacter pylori* (3-6). Več raziskav kaže tudi na možnost zmanjšanja odpornosti, če se je raba makrolidnih antibiotikov zmanjšala (7). Opisana je slovenska izkušnja z intenzivno rabo makrolidnih antibiotikov pred dobrimi dvajsetimi leti. Veliki porabi makrolidnih antibiotikov v začetku stoletja je sledilo povečanje deleža odpornih pnevmokokov, največji delež je bil ugotovljen leta 2011, ko je bilo pri otrocih proti makrolidom odpornih 46% izolatov, pri odraslih pa 17,8%. Kljub zmanjšanju predpisovanja makrolidov, je bil upad deleža odpornih pnevmokokov počasen na račun uspešnega klona, nosilca *mef*(A) gena (7). V zadnjem času ob manjši porabi makrolidnih antibiotikov vendarle opažamo tudi nižji delež odpornosti (8). Izkušnja v Sloveniji kaže na kompleksnost obvladovanja mikrobne odpornosti. Prag porabe makrolidnih antibiotikov, nad katerim se poveča vpliv na odpornost pnevmokokov, je 2,3 DID (9). Kljub znižanju porabe je uspešen odporni klon, ki se je razširil v času velike porabe, še dolgo vzdrževal visok delež odpornosti.

Močan vpliv makrolidnih antibiotikov na mikrobno odpornost je prikazalo tudi več raziskav pri bolnikih. Prikazan je dolgoročni vpliv antibiotikov, posebej dolgo delujočih makrolidov na mikrobiom in rezistom v črevesni flori. Pod vplivom makrolidnih antibiotikov se je spremenila tudi črevesna flora, prav tako se je povečalo število proti makrolidom odpornih bakterij (10). Pojav odpornih streptokokov so v ustni flori zaznali že 48 ur po začetku zdravljenja z makrolidnimi antibiotiki in je trajal več mesecev (11).

MAKROLIDI PRI ZDRAVLJENJU BLAGE ZUNAJBOLNIŠNIČNE PLJUČNICE

Čeprav do ene petine zunajbolnišničnih pljučnic (ZPB) povzročajo bakterije, ki za betalaktamske antibiotike niso občutljive, večina mednarodnih smernic za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice, ki bi jo zaradi lažjega poteka bolezni lahko zdravili ambulantno, priporoča le betalaktamske antibiotike s čim bolj zanesljivim delovanjem na *S. pneumoniae*, ki je med dokazanimi povzročitelji ZBP najpogostejši in je lahko zelo nevaren (12). Smernice so prikazane v razpredelnici 1.

Razpredelnica 1. Izkustveno ambulantno zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice

Država/Organizacija (referenca)	Leto	Antibiotik izbire
ESCMID (13)	2011	amoksicilin ali tetraciklin
Švedska (14)	2017	amoksicilin ali penicilin
Nizozemska (12)	2018	amoksicilin
NICE (15)	2019	amoksicilin
IDSA/ATS (16)	2019	amoksicilin ali doksiciklin ali makrolid, če gre za sočasne bolezni amoksicilin/klavulanska kislina ali cefalosporin + makrolid ali samo fluorokinolon
Nemčija, Avstrija, Švica (17)	2021	amoksicilin, če gre za sočasne bolezni: amoksicilin/klavulanska kislina

ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, IDSA, Infectious Diseases Society of America, ATS, American Thoracic Society, NICE, National Institut for Health and Care Excellence

Razlogov za to je več. Za bakterijo *M. pneumoniae* so raziskave pri otrocih pokazale, da je vpliv antibiotikov na potek bolezni vprašljiv (18). Pri odraslih bolnikih sta dve raziskavi pri hospitaliziranih, a blažje bolnih z ZBP, pokazali, da dodajanje makrolidnega antibiotika, ki bi deloval na bakterije *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* in *Legionella pneumophila* ne vpliva na izid (14). Posebnih podatkov o vplivu antibiotičnega zdravljenja na potek okužbe z bakterijo *C. pneumoniae* ni najti. Pljučnica, ki jo povzroča *L. pneumophila*, je navadno težja, in jo pri blažje bolnih lahko zanemarimo (14). Za razliko od evropskih smernic ameriške smernice za zdravljenje ZBP pri bolnikih s kroničnimi boleznimi priporočajo kominacijo betalaktamskega antibiotika in makrolida ali fluorokinolone kot monoterapijo. Svoje priporočilo utemeljujejo, da je raziskav o ambulantnem zdravljenju ZBP malo, zato priporočajo enako kot za hospitalizirane bolnike, čeprav obenem omenjajo, da so tako *L. pneumophila* kot po Gramu negativni bacili pri blagi pljučnici redkost (16). Možno je, da je priporočilo tudi odraz možnosti hospitalizacije, ki je pri ameriških bolnikih drugačna kot pri evropskih.

Antibiotično zdravljenje okužb spodnjih dihal, ki jih povzroča *M. pneumoniae* ni le slabo utemeljeno. Težavo predstavlja tudi diagnostika okužbe z M. pneumoniae, saj z metodo pomnoževanja nukleinskih kislin (polymerase chain reaction, PCR) dokažemo tudi nosilstvo. Raziskave so pokazale, da je nosilstvo prisotno pri 21 do 53% zdravih otrok. Delež nosilcev se spreminja glede na leto in letni čas ter lahko traja več mesecev (18).

ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE AKUTNEGA BRONHITISA

Na primarni ravni, kadar ni dostopnega rentgenograma prsnih organov, je pogosta dilema, ali ima bolnik virusni bronhitis ali bakterijsko pljučnico. Britanski NICE priporoča določitev C- reaktivne beljakovine (C-reactive protein, CRP). Pri CRP, nižjem od 20 mg/L, z veliko verjetnostjo ne gre za bakterijsko okužbo. Le-ta je bolj verjetna pri koncentraciji CRP nad 100 mg/l, takrat je verjetno smiselno antibiotično zdravljenje, medtem ko pri vrednostih med 20 in 100 mg/l priporočajo odloženo antibiotično zdravljenje (15). Starejše evropske smernice za zdravljenje pljučnice svetujejo, da se v prid antibiotičnemu zdravljenju odločimo pri bolnikih, ki imajo žariščne znake ob avskultaciji pljuč, dihajo z naporom ali hitro, imajo pospešen srčni utrip > 100 na minuto in vročino več kot 4 dni (13). Ob odločitvi upoštevamo poleg starosti tudi druge nevarnostne dejavnike za težji potek, predvsem kronične bolezni kot so sladkorna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, zdravljenje s kortikosteroidi in podobno (13).

Cochranov sistematični pregled raziskav antibiotičnega zdravljenja okužb dihal, ki je primerjal takojšnje in odloženo antibiotično zdravljenje ter zdravljenje brez antibiotikov pri bolnikih z bronhitisom, ni pokazal razlike med tremi pristopi. Antibiotiki niso vplivali ne na vročino, ne na bolečine in ne na trajanje kašlja (19).

Če se v takih primerih, ko nismo prepričani v bakterijsko pljučnico, vendarle odločimo za antibiotično zdravljenje, izberemo betalaktamski antibiotik, najpogosteje amoksicilin, za makrolidne antibiotike se odločimo v primeru preobčutljivosti za zdravila izbire (ref zgoraj).

OSLOVSKI KAŠELJ

Antibiotično zdravljenje oslovskega kašlja je namenjeno predvsem preprečevanju širjenja okužbe, vpliv antibiotikov na potek bolezni je posebej pri odraslih bolnikih vprašljiv (francoska ref in pertussis). Kljub temu Ameriški center za obvladovanje bolezni (Centres for Disease Control, CDC) omenja antibiotično zdravljenje tudi z namenom vplivanja na potek bolezni, ki pa se mora v tem primeru začeti v prvih dveh tednih od začetka bolezni (20). Za bakteriološki učinek, ki prepreči širjenje, je treba z zdravljenjem pričeti v prvih treh tednih od začetka kašlja (20). Za dojenčke in nosečnice, posebej, če so blizu poroda, CDC svetuje zdravljenje še znotraj šestih tednov od začetka kašlja, medtem ko na primer francoska priporočila tega ne navajajo (21). CDC svetuje zdravljenje pred mikrobiološko potrditvijo okužbe v primeru možne epidemiološke povezave, pri osebah, ki so v nevarnosti za hud potek in pri osebah, ki so v stiku z osebami, ki so v nevarnosti za hud potek. Pri vseh ostalih je treba oslovski kašelj dokazati, predno ga zdravimo (20).

Makrolidne antibiotike lahko uporabljamo pri oslovskem kašlju tudi kot poekspozicijsko profilakso. Le-ta je namenjena tesnim stikom, ljudem, ki so v nevarnosti za hud potek in tistim, ki so v stiku z bolniki v nevarnosti za hud potek (necepljeni dojenčki, nosečnice, kronični pljučni bolniki, imunsko oslabeli) (20,21).

SKLEP

Indikacije za uporabo makrolidnih antibiotikov pri akutnih okužbah dihal, ki se zdravijo ambulantno, so zelo omejene. V večini primerov antibiotiki sploh niso potrebni, saj gre za virusne okužbe. Če ima bolnik ZBP in ga bomo zdravili ambulantno, so makrolidni antibiotiki indicirani le pri preobčutljivosti za betalaktamske antibiotike. Ob dilemi, ali gre za pljučnico ali za akutni bronhitis, upoštevamo klinično sliko, CRP in kronične bolezni, ob diagnozi pljučnice je zdravilo izbire betalaktamski antibiotik. Makrolidni antibiotiki se uporabljajo za zdravljenje in preprečevanje oslovskega kašlja, ki mora biti pred uvedbo antibiotika v večini primerov mikrobiološko potrjen. Učinkovitost antibiotikov je pri oslovskem kašlju omejena na zgodnje obdobje do treh tednov.

LITERATURA

1. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. Pulm Pharmacol Ther. 2021;71:10209.
2. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ,Vercaigne LM, Embil JM, Gin AS, James A. Karlowsky JA. Review of Macrolides and Ketolides. Drugs. 2001;61(4): 443–98.
3. Goossens H. Antiobiotic consumption and the link to resistance. Clin Microbiol Infect 2009;15:12-5.
4. Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, Akaike H, Kato A, Nishizawa Y, et al. , Nationwide surveillance of Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infection in Pediatric Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:4046–9.
5. Suzuki S, Kusano C, Horija T, Ichijima R, Ikehara H. The Ideal Helicobacter pylori Treatment for the Present and the Future. Digestion. 2022;103:62–8.
6. Montagnani F, Stolzuoli L, Croci L, Rizzuti C, Arena F, Zanchi A, Cellesi C. Erythromycin Resistance in Streptococcus pyogenes and Macrolide Consumption in a Central Italian Region. Infection. 2009;37:353–7.
7. Kastrin T, Paraqi M, Erčulj V, Žohar Čretnik T, Bajec T, Čižman M. Lack of correlation between reduced outpatient consumption of macrolides and macrolide resistance of invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Slovenia during 1997–2017. J Glob Antimicrob Resist. 2019;16:242–8.
8. https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database
9. Kenyon C, Manoharan-Basil SS, Van Dijck C. Is There a Resistance Threshold for Macrolide Consumption? Positive Evidence from an Ecological Analysis of Resistance Data from Streptococcus pneumoniae, Treponema pallidum, and Mycoplasma genitalium. Microb Drug Resist. 2021;27(8):1079–86.
10. Luchen CC, Mwelwa Chibuye M, Spijker R, Simuyandi M, Chisenga C, Bosomprah S, et al. Impact of antibiotics on gut microbiome composition and resistome in the first years of life in low- to middle-income countries: A systematic review. PLoS Med. 2023;20(6):e1004235.
11. Maske JP, Sefton AM, Canne H, Kerawala C, Seymour A, Sun ZM, Williams JD. Predominance of resistant oral streptococci in saliva and the effect of a single course of josamycin or erythromycin. J Antimicrob Chemother. 1990;26:539–48.
12. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). Neth J Med. 2018;76:4–13.
13. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2011;17:Suppl 6:E1–59.
14. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, Naucler P, Nilsson AC, Spindler C, et al. Management of communityacquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines. Infect Dis. 2017; DOI: 10.1080/23744235.2017.1399316
15. Pneumonia in adults: diagnosis and management. www.nice.org.uk/guidance/cg191
16. Joshua P. Metlay JP, Watere GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200: e45–e67.
17. Ewig S, Kolditz M, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Drömann D, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021. Pneumologie. 2021;75:665–729.
18. Esposito S, Argentiero A, Gramegna A, Principi N. Mycoplasma pneumoniae: a pathogen with unsolved therapeutic problems, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2021;DOI: 10.1080/14656566.2021.1882420
19. Spurling GKP, Dooley L, Clark J, Askew DA. Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. Cochrane Syst Rev. 2023;10. Art. No.: D004417.
20. Centers for Disease Prevention and Control. Whooping cough. [Cited 2024 Jul 31]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/pertussis/php/postexposure-prophylaxis/index.html
21. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. Rev Mal Resp. 2015;32:639–56.

HOSPITALNI PROGRAM REHABILITACIJE KRONIČNIH PLJUČNIH BOLNIKOV

Tomaž Hafner
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Program rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov je pomemben sestavni del celostne obravnave in zdravljenja kroničnih pljučnih bolnikov, predvsem bolnikov s KOPB. Je multidisciplinarni program, z intervencijami s strani zdravnika, fizioterapevta, medicinske sestre, kliničnega dietetika, kliničnega psihologa, socialnega delavca ter delavnega terapevta. Program je individualno prilagojen vsakemu bolniku ter je prvenstveno usmerjen v izboljšanje njihove telesne zmogljivosti ter tudi v zmanjšanje stopnje dispneje, izboljšanju njihovega psihofizičnega počutja, poučitvi bolnikov o sami bolezni ter konec koncev stremi k spremembi njihovega načina življenja iz manj v bolj aktivno. Programi rehabilitacije se lahko izvajajo na bolnikovem domu, ambulantno ali pa v hospitalnem okolju. V Sloveniji so bili do sedaj dostopni le hospitalni programi rehabilitacije. Na Kliniki Golnik izvajamo hospitalni program rehabilitacije. V prispevku je opisana vsebina in potek našega programa rehabilitacije. Večina bolnikov, ki dokonča program rehabilitacije pridobi na telesni zmogljivosti, posledično se jim izboljša kvaliteta življenja ter imajo tudi manj poslabšanj osnovne bolezni ter posledično hospitalizacij.

Ključne besede: KOPB, telesna aktivnost, dispneja, kronični pljučni bolniki

KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN

Kronične pljučne bolezni predstavljajo veliko zdravstveno breme po celem svetu. Najpogostejša je kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), ki je trenutno med tremi najpogostejšimi vzroki smrtnosti ter naj bi po napovedih in ocenah terjala preko 5,4 milijona smrti letno do leta 2060. [1] Kronična pljučna bolezen je heterogena pljučna bolezen z kroničnimi respiratornimi simptomi (težka sapa, kašelj, izmeček in poslabšanja) zaradi nenormalnosti v dihalnih poteh (bronhitis, bronhiolitis) in/ali v alveolih (emfizem), ki povzročajo vztrajajočo, pogosto napredujočo, obstrukcijo v pretoku zraka. [2] Zdravljenje stabilne bolezni vključuje medikamentozno terapijo (bronhodilatatorji, antimuskarinska zdravila, metilksantini, protivnetna zdravila, antibiotiki, mukolitiki, biološka terapija) in nemedikamentozno terapijo (prenehanje kajenja, rehabilitacija, trajno zdravljenje s kisikom na domu, neinvazivna ventilacija, transplantacija in kirurško ter endoskopsko zmanjševanje pljučnega volumna).[1]

PROGRAM REHABILITACIJE KRONIČNIH PLJUČNIH BOLNIKOV

Program rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov je pomemben sestavni del celostne obravnave in zdravljenja kroničnih pljučnih bolnikov, predvsem bolnikov s KOPB. V zadnjih letih pa programe rehabilitacije uspešno izvajajo tudi pri drugih kroničnih pljučnih boleznih kot so intersticijske pljučne bolezni, astma, bronhiektazije… Program rehabilitacije je multidisciplinarni program, z intervencijami s strani zdravnika, fizioterapevta, medicinske sestre, kliničnega dietetika, kliničnega psihologa, socialnega delavca ter delavnega terapevta. Program je individualno prilagojen vsakemu bolniku ter je prvenstveno usmerjen v izboljšanje njihove telesne zmogljivosti ter tudi v zmanjšanje stopnje dispneje, izboljšanju njihovega psihofizičnega počutja, poučitvi bolnikov o sami bolezni ter konec koncev stremi k spremembi njihovega načina življenja iz manj v bolj aktivno. V rehabilitacijo vključimo predvsem bolnike z zmanjšano telesno zmogljivostjo ter dispnejo ob naporu, ki jih neaktivnost ter dispneja ob manjših naporih pomembno omejuje pri opravljanju vsakodnevnih aktivnosti ter jim tako pomembno zmanjšuje kvaliteto življenja. Rehabilitacija se v tujini izvaja na več lokacijah: hospitalno, ambulantno ter na bolnikovem domu. [3–5] Večina bolnikov je v tujini deležna ambulantnega programa rehabilitacije, hospitalni programi so namenjeni težjim bolnikom in predvsem tistim, ki ambulantnega programa nimajo dostopnega v svoji bližini oziroma jim transport do programa predstavlja prevelik logistični problem. V Sloveniji se je do sedaj program rehabilitacije izvajal le hospitalno in le na treh lokacijah.

VSEBINA PROGRAMA REHABILITACIJE KRONIČNIH PLJUČNIH BOLNIKOV V UKPA GOLNIK

V Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik (UKPA Golnik) izvajamo hospitalni program rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov, ki traja 4 tedne z 3 dnevi uvodnih ter dvema dnevoma zaključnih testiranj. Namen uvodnih testiranj je oceniti bolnikovo trenutno telesno zmogljivost, oceniti njihovo telesno sestavo, prehransko ogroženost ter odkriti morebitne pridružene psihološke težave kot so anksioznost in depresija, ki sta pogosti spremljevalki kroničnih bolnikov. [6] Večina bolnikov, ki dokonča program rehabilitacije pridobi na telesni zmogljivosti, posledično se jim izboljša kvaliteta življenja ter imajo tudi manj poslabšanj osnovne bolezni ter posledično hospitalizacij. Stopnja pridobljene telesne zmogljivosti po opravljenem programu rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov variira med bolniki. Zakaj se na praktično podobno intervencijo, ki je individualno prilagojena, različno odzovejo ni povsem znano. [7–10]

Prvi trije dnevi uvodnih testiranj so namenjeni oceni bolnikovega vstopnega psihofizičnega stanja. Opravi se anamneza, klinični status s strani zdravnika. Odvzame se kri za laboratorijske izvide, opravi preiskava pljučne funkcije, MIP, MEP, ocena telesne zmogljivosti z izvedbo 6MTH, ISTH, ESTH, cikloergospirometrijo, CET , ter bolniki izpolnijo vprašalnike CAT, SGRQ in MRC. Opravi se tudi ocena s strani dietetičarke in meritev telesne sestave z bioimpendanco ter uvodni pogovor s strani klinične psihologinje. Na osnovi uvodnih testiranj in ocen se nato izvede potrebne intervencije s strani dietetika oziroma kliničnega psihologa. V kolikor so bolniki prehransko ogroženi, imajo v anamnezi hujšanje ali FFMI pod 17 kg/m2 se jim s stani dietetika predpiše tudi prehranska dopolnila. S strani klinične psihologinje se opravi inicialni pogovor in ocena bolnikovega psihičnega stanja. Med samim programom imajo nato bolniki s klinično psihologinjo 2x tedensko skupinska srečanja ter tudi individualne terapije v kolikor je to potrebno. S strani medicinskih sester se opravi preverjanje znanja pravilne uporabe inhalatorne terapije ter se bolnike po potrebi dodatno pouči oziroma popravi tehniko jemanja inhalatorne terapije. V kolikor so bolniki še aktivni kadilci se jim ponudi tudi vključitev v program pomoči opuščanja kajenja. Opravi se tudi edukacije bolnikov o sami bolezni tako imenovana šola KOPB.

Osnovni del programa rehabilitacije pa je usmerjen v izvajanje telesne vadbe. Trening je usmerjen tako v pridobivanje moči kot vzdržljivosti; izvajajo se vaje na sobnem kolesu, tekalni stezi, vaje z utežmi, vaje z elastičnimi trakovi, elektrostimulacija mišic, dihalne vaje, vaje za krepitev dihalnih mišic, vaje za ravnotežje. Dnevni razpored vadb se tedensko nekoliko spreminja; primer je razviden v Tabeli 1.

Tabela 1: Tedenski plan vadbe

FIZIO. POSTOPKI	PONEDELJEK	TOREK	SREDA	ČETRTEK	PETEK
DIHALNE VAJE	2x	2x	2x	2x	1x
AVTOGENA DRENAŽA	1x				
AKTIVNI CIKEL DIHANJA	1x				
INCENTIVNI SPIROMETER	2x	2x	2x	2x	1x
THRESHOLD PEP	2x	2x	2x	2x	1x
POWERBREATHE	2x	2x	2x	2x	1x
FLUTTER/ACAPELLA	2x	2x	2x	2x	1x
ELEKTROSTIMULACIJA	2x	2x	2x	2x	1x
VADBA ZG. OKONČIN	1x 25min		2x 25min		1x 25min
VADBA SP. OKONČIN	1x 25min		1x 25min		1x 25min
RAVNOTEŽNE VAJE		1x 50min		1x 50min	
VADBA NA STEZI		1x 20-22min		1x 20-22min	
VADBA NA SOBNEM KOLESU	1x 32min		1x 32min		1x 32min
HOJA PO STOPNICAH		1x 10min		1x 10min	
SPROSTITEV			1x 25min		
ZDRAVSTVENO-VZGOJNO DELO	1x	1x	1x	1x	1x

Opomba: Glede na vremenske razmere v urnik vključimo tudi hojo in vadbo v parku.

Glede na maksimalno doseženo obremenitev na uvodni cikloergometriji se pripravi intervalna vadba na sobnem kolesu v skupnem trajanju 32 minut. Ko predpisan program bolniki izvedejo brez prekinitev in z zmerno težko sapo se obremenitve postopoma povišajo. Glede na doseženo razdaljo na uvodnem 6 minutnem testu hoje se izračuna dosežena povprečna hitrost hoje ter se nato pripravi program hoje na tekalni stezi v trajanju 20min. Ko program izvedejo brez prekinitev in z zmerno težko sapo se hitrost hoje poviša ter na stezi doda tudi naklon. Za krepitev moči rok in nog se izvajajo vaje z utežmi, elastičnimi trakovi ter na nožni preši. Obremenitve se določijo glede na inicialno maksimalno zmogljivost ter se izvajajo nato v 3 serijah po 10

ponovitev ter nato s postopnim stopnjevanjem glede na pridobivanje moči. Izvajajo se tudi vaje hoje po stopnicah ter v primeru ugodnih vremenskih razmer tudi hoja in vadba zunaj v bolnišničnem parku.

Velik pomen je namenjen tudi pravilni tehniki dihanja med telesnimi napori. Bolniki so s strani fizioterapevtk poučeni o pravilnih tehnikah dihanja z namenom zmanjšanja hiperinflacije med telesnimi obremenitvami. Bolnike se pouči tudi o tehnikah sprostitve. Izvajajo se redno dihalne vaje in krepitev dihalnih mišic z incentivnim spirometrom, PEP valvulo in Powerbreathom. Bolnike se tudi pouči ter nato tudi izvajajo vaje za izboljšano toaleto dihal.

Po končanem programu se zadnja dva dneva posveti končnim testiranjem telesne zmogljivosti in meritvi tudi telesne sestave. Bolniki za domov prejmejo pisna in ustna navodila podana s strani kliničnega dietetika, psihologa ter fizioterapevtk. Spodbuja se jih k še nadaljnji redni telesni aktivnosti v domačem okolju in vključitvi v razne oblike organizirane telesne vadbe dostopne v njihovem lokalnem kraju na primer preko Društva pljučnih bolnikov, centrov za krepitev zdravja, zdravstvenih domov, medgeneracijskih centrov itd.

LITERATURA

1. Vogelmeier, C.Chair, Agusti A, et al. GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2023 Report. Published online 2023:204.
2. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(11):1317-1325. doi:10.1164/rccm.202204-0671PP
3. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: Enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1373-1386. doi:10.1164/rccm.201510-1966ST
4. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8). doi:10.1164/rccm.201309-1634ST
5. Cornelison SD, Pascual RM. Pulmonary Rehabilitation in the Management of Chronic Lung Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):577-584. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.015
6. Panagioti M, Scott C, Blakemore A. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:1289–1306. *Lung*. 2017;195(1):77-85.
7. Garrod R, Marshall J, Barley E, Jones PW. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2006;27(4):788-794. doi:10.1183/09031936.06.00130605
8. Spruit MA, Augustin IML, Vanfleteren LE, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: Multidimensional profiling. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1625-1635. doi:10.1183/13993003.00350-2015
9. Brown AT, Hitchcock J, Schumann C, Wells JM, Dransfield MT, Bhatt SP. Determinants of successful completion of pulmonary rehabilitation in COPD. *Int J COPD*. 2016;11(1):391-397. doi:10.2147/COPD.S100254
10. Selzler AM, Simmonds L, Rodgers WM, Wong EYL, Stickland MK. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: Predictors of program completion and success. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2012;9(5):538-545. doi:10.3109/15412555.2012.705365

AMBULANTNA REHABILITACIJA BOLNIKOV S KRONIČNO OBSTRUKTIVNO PLJUČNO BOLEZNIJO

Nadja Triller, Urška Smodiš
Zdravstveni dom Murska Sobota

Uvod: Za kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) je značilna napredujoča zadihanost ob naporu, zmanjšana telesne zmogljivosti in manjša telesna aktivnost. Bolnikom, ki so vključeni v program rehabilitacije, se dokazano izboljša telesna zmogljivost, zmanjša se zasoplost ob naporu, izboljša se kakovost življenja. V Sloveniji je rehabilitacija dostopna le manjšini bolnikov, saj so na voljo le trije centri, ustanov za ambulantno rehabilitacijo v Sloveniji ni. V ZD Murska Sobota smo izvedli dva pilotna projekta ambulantne rehabilitacije: ena skupina je izvajala rehabilitacijo v prostorih zdravstvenega doma, manjša skupina pa je bila deležna telerehabilitacije.

Metode dela: V pilotni projekt **telerehabilitacije je** bilo vključenih 29 bolnikov s KOPB, v starosti od 55 do 78 let. Eksperimentalna skupina (n = 8) je bila vključena v 12-tedenski program telerehabilitacije, kontrolna skupina (n = 21) pa je bila obravnavana po standardnem postopku brez rehabilitacije. Izvedli smo teste za ocenjevanje telesne zmogljivosti, funkcionalnosti, moči oprijema, spirometrijo, CAT, analizo telesne sestave in oceno dispneje ter utrujenosti. V pilotni projekt **ambulantne rehabilitacije** smo preiskovance naključno razdelili v dve skupini. Prva je bila vključena v program rehabilitacije, kontrolna skupina je bila obravnavana po standardnem postopku. Meritve smo izvedli na začetku in na koncu 12 tedenske rehabilitacije. Rezultate smo medsebojno primerjali. Rehabilitacijo so izvajali pulmologinja in diplomirana medicinska sestra ter strokovnjaki Centra za krepitev zdravja (CKZ): psiholog, dietetik, fizioterapevt, kineziolog, diplomirane medicinske sestre. Uspeh rehabilitacije in preverjanje telesne zmogljivosti smo merili s 6-minutnim testom hoje, 30 sekundnim testom vstajanja s stola, upogibom komolca. Kakovost življenja smo spremljali s CAT vprašalnikom (COPD assesment test) in St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), stopnjo zasoplosti pa z mMRC testom, spirometrijo,

Rezultati: **Telerehabilitacija**. Pomembno razliko med skupinama smo zaznali pri meritvah 60 sekundnega testa vstajanja s stola (p = 0.028) in dinamometrije (p = 0.007), pri ostalih meritvah pomembnih razlik med skupinama nismo zaznali. Rezultati po intervenciji so se izboljšali v eksperimentalni skupini tudi v 6MTH, CAT vprašalniku, stopnji dispneji in utrujenosti, vendar brez statistično pomembne razlike. **V ambulantno rehabilitacijo smo** vključili 40 bolnikov, 35 bolnikov v kontrolno skupino. 29 (72,5%) bolnikov je dokončalo 3 mesečno obdobje rehabilitacije. Z analizo zbranih podatkov smo ugotovili, da se je bolnikom , ki so bili vključeni v ambulantno rehabilitacijo v primerjavi s kontrolno skupino, po 3 mesecih rehabilitacije značilno izboljšala telesna zmogljivost. Značilno se je podaljšala prehojena razdalja po 6 minutah-p <0,001, 30 sekundni test vstajanja s stola -p <0,001 in upogib komolca-0,001. Značilno se je izboljšala tudi kakovost življenja. CAT test - p <0,001 in SGRQ - p <0,001. Stopnja zasoplosti se je prav tako značilno zmanjšala- p<0,000 .

Zaključek: Čeprav smo v projektu **telerehabilitacije** zaznali le dve statistično pomembni razliki med skupinama, lahko zaključimo, da je telerehabilitacija izvedljiv in varen način izvedbe. Razlike med skupinama bi bile morda večje, če bi vključili več bolnikov in izvedli vadbo večkrat tedensko pod nadzorom. Pilotni projekt **ambulantne rehabilitacije** je dokazal, da je tak način rehabilitacije primeren in uspešen in izvedljiv na nivoju zdravstvenih domov v sodelovanju s pulmološkimi ambulantami in CKZ. Bolnikom, ki so vključeni v pulmonalno rehabilitacijo se značilno izboljša telesna zmogljivost in kakovost življenja.

FEBRILNA NEVTROPENIJA PO TERAPIJI Z IPILIMUMAB/NIVOLUMAB OB ZDRAVLJENJU MALIGNEGA PLEVRALNEGA MEZOTELIOMA – KLINIČNI PRIMER

Tina Vrenko, Barbara Bitežnik, Katja Mohorčič
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZINT) je v uporabi pri vedno večjem naboru rakavih obolenj, kamor sodijo tudi raki torakalnih organov. Zaradi vpliva na imunski sistem lahko povzročajo številne neželene učinke, tudi hematološke. Predstavljen je primer redkega neželenega učinka febrilne nevtropenije z anemijo pri 70-letni bolnici s pridruženimi boleznimi, ki je bila zdravljena z imunoterapijo v kombinaciji ipilimumaba in nivolumaba zaradi malignega mezotelioma plevre. Nevtropenija 4. stopnje se je razvila dvakrat, do ponovnega pojava je prišlo zaradi prehitre ukinitve zdravljenja s sistemskim kortikosteroidom. Po intenzivni terapiji s sistemskim kortikosteroidom, granulocitnim rastnim faktorjem, intravenoznimi imunoglobulini, širokospektralno antibiotično terapijo ter sistemskim antimikotikom in antivirotikom je bil klinični izid v obeh primerih ugoden, okužba je bila zazdravljena, koncentracija belih in rdečih krvniček se je povrnila v normalno območje. Imunoterapija je bila po prvem pojavu febrilne nevtropenije pri gospe prekinjena, bolezen pa je še vedno v stagnaciji.

Ključne besede: febrilna nevtropenija, anemija, neželeni učinki, zaviralci imunskih kontrolnih točk

PRIKAZ PRIMERA

Gre za 70-letno bolnico z arterijsko hipertenzijo, kroničnim površinskim gastritisom, s stanjem po histerektomiji zaradi karcinoma endometrija 2020 s posledičnim limfedemom obeh nog, s stanjem po ponavljajočih se šenih leve goleni 2021, ki ima od leta 1997 občasne kronične spontane urtike brez dokazanega atopijskega statusa, nekadilka, upokojenka, zaposlena je v industriji v Iskri, kjer je bila izpostavljena hlapom acetona, alkoholom, silikonu ter razredčilom. Azbestu ni bila izpostavljena. Družinsko za rakava obolenja ni obremenjena.

Že leta 2021 je bil pri gospe ugotovljen levostranski plevralni izliv s spremembami po plevri, vendar kljub večkratnim poskusom diagnostike s plevralno punkcijo, poskusom torakoskopije, ki zaradi fibrotoraksa ni bila možna, in celo kirurško biopsijo leta 2022 maligni proces ni bil potrjen. Histološko je šlo za kronične nespecifične spremembe. Gospa je bila slikovno spremljana na UKPA Golnik. Septembra 2023 je bil ob progresu sprememb na plevri levo s CT vodeno biopsijo plevre potrjen maligni mezoteliom plevre epiteloidnega tipa nizkega gradusa, stadija T2 N0 M0. Kirurško-onkološko-pulmološki konzilij je sklenil, da multimodalno zdravljenje vključujoč operacijo zaradi obsega bolezni ne pride v poštev, pri gospe je bila predvidena sistemska terapija. Tik pred pričetkom zdravljenja je bil sočasno potrjen tudi papilarni rak ščitnice, za katerega je bilo indicirano le spremljanje.

Septembra 2023 je bila uvedena 1. linija sistemske terapije z imunoterapijo z ZINT po shemi ipilimumab/nivolumab. Od zapletov zdravljenja je večkrat je prišlo do okužb sečil, ki so bile sanirane z antibiotično terapijo. Prehodno so bila beležena poslabšanja ledvične funkcije, ultrazvočni pregled trebušnih organov je pokazal znake blage parenhimske okvare ledvic brez dilatacije votlega sistema. Po dveh ciklih imunoterapije je bila radiološko ugotovljena stagnacija bolezni in ob klinični dobrobiti je z zdravljenjem nadaljevala do marca 2024, ko je prejela peti polni cikel zdravljenja.

25. 3. 2024 je bila sprejeta v SB Novo mesto zaradi levkopenije ob enotedenski povišani telesni temperaturi, oliguriji, aftoznih spremembah na ustni sluznici, bolečinah desno ledveno. Laboratorijsko so beležili levkopenijo (0,71 *10ˆ9ˆ/l), anemijo (Hb 102 g/L), močno povišano vrednost CRP (194,4 mg/l) ob pozitivni vrednosti prokalcitonina (0,52 ug/l) ter blago poslabšanje ledvične funkcije. Težave se po empirično uvedeni antibiotični terapiji z amoksicilinom s klavulansko kislino in ciprofloksacinom niso izboljšale. Za nadaljnjo obravnavo je bila po dogovoru premeščena na UKPA Golnik. Ob premestitvi smo beležili močno povišane vnetne parametre (CRP 210.7 mg/L, prokalcitonin 0.966 ug/L), poglobitev anemije (Hb 92 g/L), levkopenijo (0.37 *10ˆ9ˆ/l) z nevtropenijo 4. stopnje (0.00 *10ˆ9ˆ/l).

Zamenjali smo antibiotik za empirično uvedeno parenteralno antibiotično terapijo s kombinacijo piperacilin/tazobaktam, ob dodatni poglobitvi anemije (Hb 75 g/l, eritrociti 2.44 *10ˆ12ˆ/l) smo nadomeščali koncentrirane eritrocite, nevtropenijo smo zdravili z granulocite stimulirajočim rastnim faktorjem (G-CSF).

Kljub širokospektralni antibiotični terapiji so vnetni kazalci dodatno poraščali (CRP 276,9 mg/l, prokalcitonin 2,53 ug/l), zato je bil v terapijo dodan sistemski antimikotik anidulafungin. Ob nezadostnem porastu koncentracije nevtrofilcev smo ob sumu na imunsko pogojena hematološka neželena učinka anemijo in nevtropenijo v terapijo sprva uvedli še sistemski steroid v začetnem odmerku 80 mg intravenozno, kasneje tudi intravenozne imunoglobuline (IVIG). Zaradi steroidnega diabetesa je potrebovala diabetično terapijo. Zaradi herpetičnih razjed na ustni sluznici je poleg lokalne simptomatske terapije prejemala tudi valaciklovir sistemsko. Mikrobiološko sta iz brisa razjed porasli E. coli in S. parasanguis (občutljiva na uvedeno antibiotično terapijo). Izvor okužbe ni bil dokazan, vse odvzete kužnine (hemokulture, PCR vzorca blata za črevesne patogene, bris nazofarinksa na respiratorne viruse in atipične bakterije, urin) so ostale sterilne. Stanje se je po omenjeni terapiji v 7 dneh postopno izboljšalo (porast nevtrofilcev na 1,02 *10ˆ9ˆ/l), prišlo je do upada vnetnih kazalcev (CRP 61.6 mg/L) in postopne normalizacije levkocitov, vrednost hemoglobina je porasla (105 g/l). Ves čas hospitalizacije je bila hemodinamsko stabilna. Zaključeno je bilo, da je bila nevtropenija z anemijo najverjetneje posledica zdravljenja z ZINT, zato je bilo sistemsko zdravljenje prekinjeno, vključena je bila v fazo sledenja. Po 11 dneh hospitalizacije je bila odpuščena v domačo oskrbo z navodili za postopno nižanje odmerka sistemskega kortikosteroida do predvidene kontrole pri onkologu, ob čemer je dodatno prejemala trimetoprim/sulfametoksazol v preventivnem odmerku. Ob kontroli v maju 2024 je bila zabeležena normalizacija laboratorijskih izvidov, klinično stanje gospe je bilo stabilno. Navodila ob odpustu s klinike je bolnica žal napačno razumela, zato je s sistemskim kortikosteroidom prenehala že 4 dni pred pregledom v onkološki ambulanti (skupaj jih je jemala 37 dni). Za ponovno uvedbo steroida se nismo odločili. Kontrolni CT prsnih in trebušnih organov je glede mezotelioma pokazal stabilno bolezen..

24 dni po prekinitvi zdravljenja s steroidi je bila napotena na UKPA Golnik zaradi ponovitve težav - dvodnevne povišane telesne temperature in dizuričnih težav. V ambulanti izbranega osebnega zdravnika je laboratorijsko izstopala močno povišana vrednost CRP (283 mg/l), levkopenija (L 1.32 *10ˆ9ˆ/l), nevtropenija 4. stopnje (brez nevtrofilcev v DKS). Sprejeta je bila v izolacijsko sobo, prejemala je empirično uvedeno širokospektralno antibiotično terapijo (piperacilin/tazobaktam), antimikotik anidulafungin, sistemski kortikosteroid v začetnem odmerku 64 mg peroralno ter trimetoprim/sulfametoksazol v preventivnem odmerku, G-CSF in IVIG, zaradi razjed po ustni sluznici tudi valaciklovir sistemsko. Iz urina je porasla E. coli, občutljiva na vse testirane antibiotike, zato je po 7 dneh parenteralne antibiotične terapije pričela s prejemanjem antibiotika ožjega spektra (amoksicilin s klavulansko kislino) peroralno. Vrednosti vnetnih kazalcev so upadle, kljub laboratorijski in klinični sanaciji okužbe pa ni prišlo do izboljšanja bele krvne slike. Opravila je citološko punkcijo kostnega mozga, ki je pokazala agranulocitozo, po nasvetu hematologa je bil odmerek G-CSF povišan. Prehodno je bil ob ponovnem porastu vnetnih kazalcev ponovno uveden antibiotik širokega spektra (piperacilin/tazobaktam) ter sistemski antimikotik (anidulafungin), beležen je bil pozitiven beta-D-glukan. Po omenjenih ukrepih je prišlo do upada vnetnih kazalcev ter primernega porasta belih

krvničk. V domačo oskrbo je bila odpuščena po 28 dneh hospitalizacije z metilprednizolonom ter trimetoprim/sulfametoksazolom do kontrole pri onkologinji, vorikonazolom (skupno 21 dni) in amoksicilinom s klavulansko kislino (skupno 14 dni).

V juliju in avgustu 2024 je opravila kontrolna pregleda v onkološki ambulanti, kjer je navajala le težave ob terapiji z metilprednizolonom (otekanje v obraz, bolečine v mišicah, oslabelost, utrujenost), ki je bil nadalje svetovan v padajočem odmerku do 2 mg dnevno. Laboratorijsko je bila prisotna nevtrofilija ob zdravljenju s steroidom. Stanje osnovne bolezni je bilo stabilno brez znakov za napredovanje bolezni.

DISKUSIJA

ZINT, kot sta monoklonski protitelesi nivolumab in ipilimumab, so del imunoterapije vse več vrst raka, terapija pa je uspešna tudi pri zdravljenju rakov torakalnih organov (pljučni rak, maligni mezoteliom plevre). Nivolumab je zaviralec PD-1/PDL-1 (anti-PD-1), ki se veže na receptor za programirano celično smrt-1 (PD-1) in s tem prepreči vezavo ligandov PD-L1 in PD-L2 na PD-1 receptor na celicah T, s čimer prepreči zaviranje proliferacije celic T in s tem okrepi T-celični odziv, vključno s protitumorskim (1, 2). Ipilimumab je zaviralec citotoksičnega T limfocitnega antigena 4, ki z zavrtjem T-celičnih inhibitornih signalov, sproženih preko CTLA-4, poveča število reaktivnih efektorskih T celic, s čimer mobilizira neposredni T-celični imunski protitumorski odziv (3). Kombinirana terapija predstavlja dvojno blokado in s tem boljši protitumorski odziv. Zaradi aktivacije imunskega sistema pride lahko ob terapiji z zaviralci imunskih kontrolnih točk do številnih neželenih učinkov. Najpogosteje prizadeti organi so koža (izpuščaj), pljuča (pnevmonitis), črevesje (kolitis), endokrine žleze (hiper- in hipotiroza) in jetra (hepatitis) (3, 5). Hematološki neželeni učinki so zelo redki, vendar potencialno življenjsko ogrožajoči. Najpogosteje se pojavljajo nevtropenija, avtoimunska hemolitična anemija in imunska trombocitopenija (4). Neželene učinke sistemske terapije ocenjujemo po sistemu CTCAE (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events) in nevtropenijo delimo v 4 stopnje glede na absolutno število nevtrofilcev (absolute neutrophil count, ANC): 1. stopnja (1500 – 2000 celic/mm^3), 2. stopnja (1000 – 1500 celic/mm^3), 3. stopnja (500 – 1000 celic/mm^3) ter 4. stopnja (<500 celic/mm^3) (4, 6). Natančen patofiziološki mehanizem, ki vodi v odpoved kostnega mozga, ni jasen. Pojavi se lahko izolirano nevtropenija ali pa sta ji pridruženi še trombocitopenija in anemija (pancitopenija), v našem primeru je bila nevtropeniji 4. stopnje pridružena še anemija stopnje 3. V povprečju lahko pojav nevtropenije pričakujemo 11 tednov po pričetku terapije oz. med 3. in 4. ciklom. Glede na metaanalizo Boegeholz et. al je do zadovoljivega povišanja števila nevtrofilcev (> 1 G/l oz. 1* 10ˆ9ˆ/l) po terapiji prišlo povprečno v 13 dneh (najmanj 2 do največ 195 dni). Pri naši pacientki je do prvega pojava febrilne nevtropenije prišlo več kot 26 tednov (186 dni) po pričetku imunoterapije, med prvo hospitalizacijo je bilo za zadovoljiv porast števila nevtrofilcev potrebnih 7 dni, tekom druge hospitalizacije pa 24 dni zdravljenja. Ponovitev nevtropenije ob zniževanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja s kortikosteroidi je opisana v literaturi. Prav tako je nevtropenija opisana

ob sočasni analgetični terapiji z metamizolom, ob čemer ni vedno jasno, katero od zdravil je sprožilec. Naša bolnica terapije z metamizolom ni prejemala, prav tako v terapiji ni imela drugih zdravil, ki bi nevtropenijo lahko povzročala, zato smo zaključili, da je dogodek posledica imunoterapije (1).

Glavni klinični znak ob pojavu febrilne nevtropenije je povišana telesna temperatura, ki v večini primerov vodi tudi do diagnoze ter posledično zdravljenja s širokospektralnimi antibiotiki. Pogosto izvora okužbe ne dokažemo.

Zdravljenje z ZINT povzročene hematološke toksičnosti stopnje 3 ali 4 obsega prekinitev zdravljenja z imunoterapijo in ostalimi zdravili, ki bi lahko dodatno povzročala citopenije, ter uvedba sistemskega kortikosteroida in G-CSF. Dodatno se lahko poleg omenjene kombinacije uporabi tudi terapijo z IVIG, ki pa ne sme predstavljati samostojnega zdravljenja. Ob tem se poveča verjetnost za razvoj okužbe, zato je potrebno tudi zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom. Pomembno je tudi kritje z antimikotično terapijo, ki pa ni obvezno. V primeru neodziva na začetno zdravljenje se svetuje menjava imunosupresivne terapije (npr. ciklosporin, antitimocitni globulin, mikofenolat mofetil, tocilizumab), vendar ne v monoterapiji. Naša bolnica je v obeh primerih prejemala terapijo s širokospektralnim antibiotikom, antimikotikom, antivirotikom, sistemskim kortikosteroidom v kombinaciji z G-CSF in IVIG. Ob hudi anemiji je tekom prve hospitalizacije prejela tudi koncentrirane eritrocite. Pomembno je, da imunosupresivnega zdravljenja ne ukinjamo prehitro, saj v nasprotnem primeru lahko pride do ponovitve neželenega učinka, kar se je zgodilo naši bolnici. Po prvem pojavu febrilne nevtropenije je kortikosteroid prejemala skupno 37 dni, po drugem pa zdravljenje še traja, prejema ga več kot 80 dni (1, 4).

Z biopsijo kostnega mozga je težko razlikovati med nevtropenijo, povzročeno z imunoterapijo ali drugimi zdravili (npr. metamizol). Biopsija je pomembna pri izključevanju drugih vzrokov kot na primer maligne infiltracije kostnega mozga, mielodisplastičnega sindroma. Pri naši bolnici je biopsija kostnega mozga pokazala agranulocitozo brez znakov za zasevke v kostni mozeg (1).

ZAKLJUČEK

Febrilna nevtropenija je redek hematološki neželeni učinek zdravljenja z ZINT , ki pa je zaradi potencialno ogrožujoče okužbe lahko zelo nevaren. Pri predstavljeni 70-letni bolnici z mezoteliomom, zdravljeni s kombinacijo anti-PD-1 in anti-CTLA-4 je do pojava febrilne nevtropenije prišlo kar dvakrat zaradi prehitre ukinitve zdravljenja s kortikosteridi. Zaradi vse pogostejše uporabe sistemske terapije z ZINT je vse več bolnikov potencialno ogroženih zaradi možnih resnih neželenih učinkov. Izobraževanje tako bolnikov kot zdravstvenih delavcev je ključnega pomena za zgodnjo prepoznavo in ustrezno zdravljenje neželenih učinkov, saj bodo samo tako bolniki lahko dočakali pozitivne učinke zdravljenja in živeli dlje.

LITERATURA

1. Boegeholz J, Brueggen CS, Pauli C, et al. Challenges in diagnosis and management of neutropenia upon exposure to immune-checkpoint inhibitors: meta-analysis of a rare immune-related adverse side effect. *BMC Cancer*. 2020;20(1):300. Published 2020 Apr 14. doi:10.1186/s12885-020-06763-y. Dostopno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290812/
2. Mediately Register zdravil. OPDIVO 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje. Nivolumab. Citirano dne 14. 8. 2024. Dostopno na: https://mediately.co/si/drugs/Ug6Nf1IGk8sQ4K6MRrgoJ1G9vNe/opdivo-10-mg-ml-koncentrat-za-raztopino-za-infundiranje#pharmacodynamic
3. Mediately Register zdravil. Yervoy 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje. Ipilimumab. Citirano dne 14. 8. 2024. Dostopno na: https://mediately.co/si/drugs/DYBoCBm6n16S7RpCQis1aMJACwg/yervoy-5-mg-ml-koncentrat-za-raztopino-za-infundiranje#pharmacodynamic
4. Jalil A, Zaffar J, Waqas A, Butt S. Isolated Neutropenia Due to Immune Checkpoint Inhibitors. *Cureus*. 2023;15(9):e45674. Published 2023 Sep 21. doi:10.7759/cureus.45674. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10590145/
5. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36270461.
6. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

BAKTERIJSKE IN GLIVIČNE PLJUČNICE

Barbara Bitežnik
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Pljučnica je okužba pljučnega parenhima. Čeprav je pomemben razlog obolevnosti in smrtnosti, je pogosto napačno diagnosticirana in napačno zdravljena1. Pljučnice delimo na doma pridobljene pljučnice (CAP) in pljučnice, povezane z zdravstveno oskrbo (le-te se delijo na v bolnišnici pridobljene pljučnice (HAP) in ventilatorske pljučnice (VAP)). Povzročitelji pljučnic so lahko bakterije, glive, virusi in praživali. Poznavanje etiologije ima velik vpliv na pravilno izbiro antibiotika. Bolniki s pljučnico imajo pogosto povišano telesno temperaturo z mrzlico in kašelj, lahko je prisotna dispneja, ob prizadetosti plevre tudi plevritična bolečina. Približno 20 % bolnikov ima gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, driska). Pri starejših bolnikih je zmedenost lahko glavni simptom. Ob sliki septičnega šoka so prisotni še hipotenzija in znaki odpovedi drugih organov. Pljučnica je pogost zaplet pri bolnikih, ki potrebujejo mehansko ventilacijo. Klinični kriteriji za prepoznavo VAP so nezanesljivi in imajo za posledico preveliko število diagnosticiranih VAP.

Ključne besede: doma pridobljena pljučnica, ventilatorska pljučnica, bolnišnična pljučnica, izkustveno zdravljenje

Pljučnica je okužba pljučnega parenhima. Čeprav je pomemben razlog obolevnosti in smrtnosti, je pogosto napačno diagnosticirana in napačno zdravljena1. Klasifikacija pljučnic je pljučnice v preteklosti delila na doma pridobljene pljučnice, v bolnišnici pridobljene pljučnice in ventilatorske pljučnice. V zadnjem desetletju ob porastu števila bolnikov, okuženih z večkratno odpornimi bakterijami, pljučnice delimo na doma pridobljene pljučnice (CAP) in pljučnice, povezane z zdravstveno oskrbo (le-te se delijo na v bolnišnici pridobljene pljučnice (HAP) in ventilatorske pljučnice (VAP))[1].

DOMA PRIDOBLJENA PLJUČNICA (CAP)

Etiologija

Povzročitelji doma pridobljenih pljučnic (CAP) so lahko bakterije (tudi CA-MRSA), glive, virusi (tudi hantavirusi, metapnevmovirusi, koronavirusi) in praživali. V večini primerov pa doma pridobljene pljučnice še vedno povzroča relativno malo patogenov, ki jih delimo na tipične povzročitelje (npr. S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, K. pneumoniae, P. aeruginosa) in atipične povzročitelje (M. pneumoniae, C.pneumoniae, Legionela spp, influenca virus, adenovirus, respiratorni sincicijski virus)[1]. Poznavanje etiologije ima velik vpliv na pravilno izbiro antibiotika - atipične bakterije namreč niso občutljive na betalaktamske antibiotike, zato jih je potrebno zdraviti z makrolidi, florokinoloni ali tetraciklini. Anaerobi povzročajo večinoma aspiracijske pljučnice, ki so pogosto povezane z abscesi in empiemi[1].

Klinična slika

Bolniki s CAP imajo pogosto povišano telesno temperaturo z mrzlico in kašelj, ki je lahko neproduktiven ali produktiven. Lahko je prisotna dispneja, ob prizadetosti plevre tudi plevritična bolečina. Približno 20 % bolnikov ima gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, driska). Lahko je prisotna utrujenost, glavobol, bolečine v mišicah in sklepih. Pri starejših bolnikih je zmedenost lahko glavni simptom. Ob sliki septičnega šoka so prisotni še hipotenzija in znaki odpovedi drugih organov[1].

Diagnoza

Diferencialna diagnoza vključuje akutni bronhitis, akutno poslabšanje KOPB, srčno popuščanje, pljučno embolijo in pnevmonitise. V pomoč pri postavitvi prave diagnoze so tako pomembni podatki o dosedanjih boleznih, epidemiološki podatki (npr. podatki o potovanjih)[1].

RTG p.c. je osnovna slikovna preiskava, ki pomaga pri postavitvi diagnoze, poda pa tudi oceno o resnosti bolezni ter povzročitelju. CT preiskava ni nujna, mesto ima predvsem pri odkrivanju tumorjev ali tujkov, ki povzročajo postobstruktivne pljučnice[1].

Etiološko povzročitelje lahko opredelimo z gramskim razmazom in kultivacijo izmečka, z odvzemom hemokultur, antigenskimi testi (pnevmokokni in *Legionella* antigen v urinu), s PCR ter s serološkimi preiskavami[1].

Zdravljenje

Izkustveni antibiotik izberemo praviloma glede na resnost klinične slike in ne glede na povzročitelja, na katerega sumimo glede na klinično sliko.

Zdravljenje izbire za doma pridobljeno pljučnico, ki ne potrebuje bolnišničnega zdravljenja, je amoksicilin 500-1000 mg/8 ur p.o. ali penicilin V 1,5 MIE/6 ur p.o. Alternativa so doksiciklin 100 mg/12 ur p.o. (7 dni), midekamicin 400 mg/8 ur p.o., klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. in azitromicin 500 mg/24 ur p.o. (3 ali 5 dni)[2]. Doma pridobljene pljučnice, ki ne potrebujejo bolnišničnega zdravljenja, zdravimo 5 dni, izjema so bolnikih, ki se jim stanje ne izboljša v skladu s pričakovanji po 3 dneh in v prisotnosti zapletov. V primeru uporabe doksiciklina zdravimo 7 dni[2].

Izbira antibiotika za doma pridobljeno pljučnico, ki potrebuje zdravljenje v bolnišnici, je odvisna od resnosti bolezni, ki jo ocenimo s CURB65 točkovnikom (tabela 1). Pri bolnikih, ki dosežejo 1 ali 2 točki in potrebujejo bolnišnično zdravljenje, je antibiotik izbire amoksicilin 1000mg/8 ur p.o. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o. oz. penicilin G 2-4 MIE/6 ur i.v. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o.. Alternativa so doksiciklin 100 mg/12 ur p.o., levofloksacin 500 mg/12 ur p.o. ali moksifloksacin 400 mg/24 ur p.o.. Bolnike s 3 ali več točkami izkustveno zdravimo z amoksicilinom s klavulansko kislino 1,2 g/8 ur i.v. +/- klaritromicinom 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicinom 500 mg/24 ur p.o./i.v., kot možnost izbire uporabimo levofloksacin 500 mg/12 ur p.o./i.v., moksifloksacin 400 mg/24 ur p.o./i.v., cefuroksim 750 mg-1000 mg/8 ur i.v. ali 500 mg/8-12 ur p.o. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o./i.v.. Bolniki, ki potrebujejo zdravljenje v EIT, naj prejmejo cefotaksim 2 g/6 ur i.v. + azitromicin 500 mg/24 ur i.v., ceftriakson 2 g/12-24 ur i.v. + azitromicin 500 mg/24 ur i.v. ali amoksicilin s klavulansko kislino 1,2 g/8 ur i.v. + azitromicin 500 mg/24 ur i.v., oz. kot drugo možnost moksifloksacin 400 mg/24 ur i.v. ali levofloksacin 500 mg/12 ur i.v.. Zdravljenje naj pri blagi do srednje hudi doma pridobljeni pljučnici pljučnici, zdravljeni z betalaktamskimi antibiotiki, traja 5 dni, z doksiciklinom 7 dni. Legionelozo zdravimo 7 do 10 dni, mikoplazemsko ali klamidijsko pljučnico 14 dni. Hudo doma pridobljeno pljučnico zdravimo 7 do 10 dni[2].

Tabela1

Teža bolezni	Najprimernejše zdravilo	Zdravilo druge možnosti[1]
CURB65 1, 2; PSI III, obravnava v bolnišnici	amoksicilin 1000mg/8 ur p.o. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o. penicilin G 2-4 MIE/6 ur i.v. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o.	doksiciklin 100 mg/12 ur p.o. levofloksacin 500 mg/12 ur p.o. moksifloksacin 400 mg/24 ur p.o.
CURB65 ≥3; PSI ≥IV	amoksicilin s klavulansko kislino 1,2 g/8 ur i.v. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o./i.v.	levofloksacin 500 mg/12 ur p.o./i.v. moksifloksacin 400 mg/24 ur p.o./i.v. cefuroksim 750 mg-1000 mg/8 ur i.v. ali 500 mg/8-12 ur p.o. +/- klaritromicin 500 mg/24 ur p.o. ali azitromicin 500 mg/24 ur p.o./i.v.
Zdravljenje v EIT	cefotaksim 2 g/6 ur i.v. + azitromicin 500 mg/24 ur i.v. ceftriakson 2 g/12-24 ur i.v. + azitromicin 500 mg/24 ur i.v. amoksicilin s klavulansko kislino 1,2 g/8 ur i.v. + azitromicin 500 mg/24 ur i.v.	moksifloksacin 400 mg/24 ur i.v. ali levofloksacin 500 mg/12 ur i.v.

Prognoza

Prognoza pri CAP je odvisna od bolnikove starosti, pridruženih bolezni in resnosti okužbe. Mlajši bolniki brez pridruženih bolezni popolno okrevajo po približno 2 tednih. Pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi, okrevanje traja dlje, lahko tudi več tednov. Smrtnost pri bolnikih, ki ne potrebujejo bolnišničnega zdravljenja, je <1%, pri bolnikih, ki potrebujejo bolnišnično zdravljenje, pa približno 10%, od tega je 50% smrti neposredno povezana s pljučnico[1].

Preprečevanje

Glavni način preprečevanja je cepljenje (pnevmokok, *H. influenzae*, gripa)[1].

PLJUČNICA, POVEZANA Z ZDRAVSTVENO OSKRBO

Ventilatorska pljučnica (VAP)

Etiologija

Možni povzročitelji VAP so večkratno odporni mikroorganizmi (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella* spp ESBL, *Aspergillus* spp), pa tudi ne-MDR mikroorganizmi (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, MSSA, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia marcescens*). Manj pogosti povzročitelji VAP so glive in virusi, ki jih večkrat najdemo pri imunokompromitiranih bolnikih[1].

Epidemiologija

Pljučnica je pogost zaplet pri bolnikih, ki potrebujejo mehansko ventilacijo. Dejavniki tveganja za VAP so trajanje mehanske ventilacije, kolonizacija ustnožrelnega prostora s patogenimi mikroorganizmi, aspiracija le-teh v spodnje dihalne poti ter oslabljenost imunskega sistema[1].

Klinična slika

Klinična slika je pri VAP enaka kot pri ostalih pljučnicah: povišana telesna temperatura, levkocitoza, povečana potreba po aspiracijah, infiltrat na RTG p.c., tahipneja, tahikardija, slabšanje oksigenacije in povečana minutna ventilacija[1].

Diagnoza

Klinični kriteriji za prepoznavo VAP so nezanesljivi in imajo za posledico preveliko število diagnosticiranih VAP. Diferencialno diagnostično moramo upoštevati pljučni edem, ARDS, preobčutljivostni pnevmonitis, pljučno embolijo in alveolarno krvavitev. Povišana telesna temperatura in levkocitoza pri mehansko ventiliranih bolnikih sta lahko tudi posledica klostridijske driske, okužbe sečil, pankreatitisa in z zdravili povzročene vročine[1].

Diagnostični kriteriji (npr. Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS (tabela 2)) so bili razviti z namenom lažjega prepoznavanja VAP. Z uporabo diagnostičnih kriterijev lažje prepoznamo bolnike, ki ob nizkem tveganju za VAP antibiotične terapije ne potrebujejo oz. jo potrebujejo le kratek čas[1].

Tabela 2

Variables	Score 0	Score 1	Score 2
Temperature °C	≥36.5 and ≤38.4	≥38.5 and ≤38.9	≥39 or ≤36
Blood leukocytes μ/L	≥4000 and ≤11000	<4000 or >11000 *	
Tracheal secretions	None	Present, not purulent	Present, purulent
Oxygenation: PaO_2/FiO_2 mmHg	>240 or ARDS		<240 and not ARDS
Pulmonary radiography	No infiltration	Diffuse or patchy infiltrate	Localized infiltrate
Culture of tracheal aspirate	Pathogenic bacteria cultured ≤ 1 or no growth	Pathogenic bacteria cultured > 1**	

*: band forms ≥ 500=+ 1 point, **: same pathogenic bacteria seen on the Gram stain=+ 1 point

Zdravljenje

Lokalne smernice za izkustveno zdravljenje so odvisne od občutljivosti najpogostejših povzročiteljev v bolnišničnem okolju[2].

Izkustveno uveden antibiotik naj deluje proti bakterijama *S. aureus* in *P.* aeruginosa. Antibiotik, ki deluje proti MRSA, je treba dati izkustveno, če je delež MRSA > 10 – 20% ali ga ne poznamo. Dva antibiotika, učinkovita proti *P. aeruginosa*, sta potrebna, če je odpornost proti enemu > 10%. Pri izbiri antibiotika je potrebno upoštevati tudi pridružene bolezni – bronhiektazije in cistična fibroza povečujeta verjetnost okužbe

s *P. aeruginosa*. Aminoglikozidov in kolistina za zdravljenje VAP ne uporabljamo kot monoterapijo. Če moramo zaradi odpornosti proti drugim antibiotikom za VAP uporabiti aminoglikozide ali kolistin, jih damo sistemsko in v inhalacijah[2].

Zgodnjo VAP, brez nevarnosti za odporne povzročitelje izkustveno zdravimo z amoksicilinom/klavulansko kislino, ampicilinom/sulbaktamom, s fluorokinoloni, cefalosporini 2. ali 3. generacije ali z ertapenemom. Pri pozni VAP oz. ob možnosti odpornih povzročiteljev, kot izkustveno zdravljenje uporabimo cefalosporine 3. ali 4. generacije, karbapeneme ali piperacilin/tazobaktam. Če obstaja velika verjetnost za okužbo z MDR, uporabimo kombinacije antibiotikov[2].

VAP zdravimo 7-8 dni, če bolnik ni imunsko oslabel, ima cistično fibrozo, empiem, absces, kavitacije, nekrotizirajočo pljučnico, in dobro odgovori na zdravljenje[2].

Prognoza

VAP je povezana z visoko smrtnostjo, tudi 50-70%[1].

Preprečevanje

Najpomembnejši ukrep za preprečevanje VAP je skrajšanje trajanja intubacije oz. uporaba neinvazivne ventilacije. Pomembni ukrepi so še zmanjšanje možnosti mikroaspiracij (dvignjeno vzglavje na 30-45˚) ter zmanjšanje potrebe po transportu bolnika izven EIT[1].

Bolnišnična pljučnica (HAP)

HAP pri neintubiranih bolnikih v in izven EIT je podobna VAP. Glavna razlika je v povzročiteljih – HAP povzročajo večinoma ne-MDR mikroorganizmi, zato antibiotike za izkustveno zdravljenje predpisujemo v monoterapiji[1]. Bolnike s HAP zdravimo usmerjeno glede na izolirane povzročitelje, potrjene iz neinvazivno pridobljenih kužnin (sputum, aspirat traheje).[3]

Tudi pri HAP (tako kot pri VAP), naj izkustveno uveden antibiotik deluje proti bakterijama *S. aureus* in *P.* aeruginosa. Antibiotik, ki deluje proti MRSA, je treba dati izkustveno, če je delež MRSA > 10 – 20% ali ga ne poznamo, če je bil bolnik v 3 mesecih pred hospitalizacijo zdravljen z intravenskim antibiotikom in pri bolnikih z visokim tveganjem za težji potek HAP, terapija izbora je vankomicin ali linezolid. Pri bolnikih, ki dejavnikov tveganja za MRSA okužbo nimajo, je izkustveno potrebno izbrati antibiotik, ki deluje proti MSSA – piperacilin/tazobaktam, cefepim, levofloksacin, imipenem ali meropenem.[3]

Dva antibiotika, učinkovita proti *P. aeruginosa*, sta potrebna, če je odpornost proti enemu > 10%. Pri izbiri antibiotika je potrebno upoštevati tudi pridružene bolezni – bronhiektazije in cistična fibroza povečujeta verjetnost okužbe s *P. aeruginosa*. Aminoglikozidov in kolistina za zdravljenje HAP ne uporabljamo kot monoterapijo. Če moramo zaradi odpornosti proti drugim antibiotikom za HAP uporabiti aminoglikozide ali kolistin, jih damo sistemsko in v inhalacijah.[2]

Tabela 3

Table 4. Recommended Initial Empiric Antibiotic Therapy for Hospital-Acquired Pneumonia (Non-Ventilator-Associated Pneumonia)

Not at High Risk of Mortality[a] and no Factors Increasing the Likelihood of MRSA[b,c]	Not at High Risk of Mortality[a] but With Factors Increasing the Likelihood of MRSA[b,c]	High Risk of Mortality or Receipt of Intravenous Antibiotics During the Prior 90 d[a,c]
One of the following:	One of the following:	Two of the following, avoid 2 β-lactams:
Piperacillin-tazobactam[d] 4.5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam[d] 4.5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam[d] 4.5 g IV q6h
OR	OR	OR
Cefepime[d] 2 g IV q8h	Cefepime[d] or ceftazidime[d] 2 g IV q8h	Cefepime[d] or ceftazidime[d] 2 g IV q8h
OR	OR	OR
Levofloxacin 750 mg IV daily	Levofloxacin 750 mg IV daily	Levofloxacin 750 mg IV daily
	Ciprofloxacin 400 mg IV q8h	Ciprofloxacin 400 mg IV q8h
	OR	OR
Imipenem[d] 500 mg IV q6h	Imipenem[d] 500 mg IV q6h	Imipenem[d] 500 mg IV q6h
Meropenem[d] 1 g IV q8h	Meropenem[d] 1 g IV q8h	Meropenem[d] 1 g IV q8h
	OR	OR
	Aztreonam 2 g IV q8h	Amikacin 15–20 mg/kg IV daily
		Gentamicin 5–7 mg/kg IV daily
		Tobramycin 5–7 mg/kg IV daily
		OR
		Aztreonam[e] 2 g IV q8h
	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg × 1 for severe illness)	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg IV × 1 for severe illness)
	OR	OR
	Linezolid 600 mg IV q12h	Linezolid 600 mg IV q12h
		If MRSA coverage is not going to be used, include coverage for MSSA. Options include: Piperacillin-tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, meropenem. Oxacillin, nafcillin, and cefazolin are preferred for the treatment of proven MSSA, but would ordinarily not be used in an empiric regimen for HAP.
If patient has severe penicillin allergy and aztreonam is going to be used instead of any β-lactam–based antibiotic, include coverage for MSSA.		

Abbreviations: HAP, hospital-acquired pneumonia; IV, intravenous; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

[a] Risk factors for mortality include need for ventilatory support due to pneumonia and septic shock.

[b] Indications for MRSA coverage include intravenous antibiotic treatment during the prior 90 days, and treatment in a unit where the prevalence of MRSA among *S. aureus* isolates is not known or is >20%. Prior detection of MRSA by culture or non-culture screening may also increase the risk of MRSA. The 20% threshold was chosen to balance the need for effective initial antibiotic therapy against the risks of excessive antibiotic use; hence, individual units can elect to adjust the threshold in accordance with local values and preferences. If MRSA coverage is omitted, the antibiotic regimen should include coverage for MSSA.

[c] If patient has factors increasing the likelihood of gram-negative infection, 2 antipseudomonal agents are recommended. If patient has structural lung disease increasing the risk of gram-negative infection (ie, bronchiectasis or cystic fibrosis), 2 antipseudomonal agents are recommended. A high-quality Gram stain from a respiratory specimen with numerous and predominant gram-negative bacilli provides further support for the diagnosis of a gram-negative pneumonia, including fermenting and non-glucose-fermenting microorganisms.

[d] Extended infusions may be appropriate.

[e] In the absence of other options, it is acceptable to use aztreonam as an adjunctive agent with another β-lactam–based agent because it has different targets within the bacterial cell wall [137].

LITERATURA

1. Kasper, D. L., Fauci, A. S., & Harrison, T. R. (2010). *Harrison's infectious diseases*.
2. Beović, B., dr. med. (2021). *Antibiotično zdravljenje okužb (spodnjih) dihal*. Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja, Slovenija.
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353

'PLJUČNICA' Z NEUSTREZNIM ODGOVOROM NA ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE

Mateja Marc Malovrh
Univezitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik
Medicinska fakulteta, Univerza Ljubljana

IZVLEČEK

V primerih, ko pri antibiotičnem zdravljenju pljučnice ne zaznamo kliničnega izboljšanja v 48 do 72 urah, oziroma se infiltrat v pljučih sčasoma ne zmanjšuje po pričakovanjih, govorimo o neustreznem odzivu pljučnice na zdravljenje. Razlogi za neustrezen klinični ali rentgenski odgovor na zdravljenje pljučnice so zapleti pljučnice, neobičajni povzročitelji, nerazrešena zapora, v 20% primerov pa je infiltrat posledica neinfektivnih vzrokov. Med pogostejše zaplete, ki jih je potrebno hitro prepoznati in aktivno reševati, spadajo infektivni plevralni izliv, sepsa in srčni zapleti. Le-ti neredko zahtevajo zdravljenje v enoti za intenzivno terapijo in podaljšujejo hospitalizacijo. Za ugotavljanje neinfektivnih vzrokov, ki posnemajo pljučnico, je potrebna poglobljena anamneza, dodatne usmerjene laboratorijske in slikovne preiskave, pogosto pa za diagnozo potrebujemo invazivno pridobljene histološke vzorce. Bronhoskopija je invazivna metoda prvega izbora, saj omogoča odvzem vzorcev za patološke in mikrobiološke preiskave, hkrati pa omogoča prepoznavo in razrešitev endobronhialne zapore.

Ključne besede: pljučnica, zapleti, neinfektivni vzroki

UVOD

Večina pacientov z rentgensko vidnim pljučnim infiltratom, ki zboli z akutnimi simptomi vročine, kašlja, izkašljevanja in dispnejo, ima pljučnico, povzročeno z bakterijami ali virusi. Ob antibiotičnem zdravljenju pri bakterijski pljučnici v treh dneh pričakujemo izboljšanje večine simptomov in znakov (slabo počutje, febrilno stanje, dispneja, tahipneja, tahikardija, hipotenzija, hipoksemija), umiritev kašlja in utrujenosti v 14 dneh in pomemben regres rentgenskih sprememb v enem mesecu.

NEUSTREZEN ODZIV NA ZDRAVLJENJE

Pri nekaterih pacientih ne dosežemo ustreznega kliničnega odziva na zdravljenje po 48-72h, oz. ugotavljamo neustrezen regres infiltrata (normalno pričakujemo vsaj 50% zmanjšanje infiltrata v 1 mesecu in normalizacijo po 12 tednih) (1,2).

Razlogi za klinično neodzivnost ali počasen regres infiltrata so neobičajen povzročitelj, nerazrešena zapora, zapleti pljučnice, v 20% pa gre za neinfektiven vzrok (3).

Pri neobičajnih povzročiteljih je poleg razširjenih mikrobioloških testov pomembna tudi epidemiološka slika, komorbidnosti in ožje okolje. Pomemben je odvzem kužnin tudi za prepoznavo netipičnih povzročiteljev (tuberkulozne in netuberkulozne mikobakterije, Pseudomonas, Franciscela tularemsis, glive, virusi) (4).

Na zaporo pomislimo ob vztrajni atelektazi ali ponavljajočih pljučnicah na istem mestu; v teh primerih je indicirano slikanje pljuč z računalniško tomografijo (CT) in bronhoskopija, ki lahko v nekaterih primerih zaporo tudi uspešno razreši (tujek, endobronhialen tumor) (5).

ZAPLETI PLJUČNICE

Najpogostejši zapleti pljučnice, na katere moramo biti pozorni in jih pravočasno zdraviti, so plevralni izliv, sepsa, srčno popuščanje, aritmije ter ARDS, redkejši so nevrološki zapleti, pljučni absces, bronhiektazije, endokarditis, perikarditis in miokarditis (6). Infektivni plevralni izliv (IPI) se pojavi pri približno polovici pacientov s pljučnico, pri 7% pacientov s pljučnico domačega okolja pa se razvije zapleten IPI ali empiem, ki poleg sistemskega zdravljenja potrebuje tudi plevralno drenažo (7-9) Zapleti so povezani z višjo starostjo, hospitalno pridobljeno pljučnico in s prisotnostjo dveh ali več komorbidnosti. So vzrok podaljšanim hospitalizacijam, ki zahtevajo več obravnav v intenzivnih enotah in več materiala (6).

Neinfektivna etiologija pljučnih infiltratov

Neinfektivni vzroki pljučnic so navedeni v tabeli 1. Pomembna je hitra in obširna diagnostika, v primeru, ko so neprepoznani, lahko vodijo v resne zaplete in povečano smrtnost (10). Ob sumu na neinfektivno etiologijo 'pljučnice' je potrebno razširiti anamnezo in usmeriti pregled, opraviti razširjene laboratorijske preiskave - imunoserološke ob sumu na sistemsko vezivno-tkivno bolezen, vaskulitis ali preobčutljivostni pnevmonitis.

Z ultrazvočno preiskavo srca lahko pridobimo pomembne podatke o okrnjeni srčni funkciji. CT pljuč s kontrastnim sredstvom lahko razkrije pljučno embolijo, endobronhialno zaporo ali pa z značilnimi vzorci prizadetosti pljučnega parenhima sugerira etiologijo bolezni. Pogosto so za dokončno potrditev diagnoze potrebne invazivne preiskave, v prvi vrsti bronhoskopija, za pridobivanje vzorcev za citološke in histološke preiskave.

Tabela 1. Neinfektivni vzroki pljučnih infiltratov, ki posnemajo v domačem okolju pridobljeno pljučnico (3)

Pljučna embolija	Kriptogena organizirajoča pljučnica
Pljučni edem	Granulomatoze (Wegenerjeva, sarkoidoza)
Endokarditis	Z zdravili povzročen pnevmonitis
Septični emboli	Radiacijski pnevmonitis
ARDS	Eozinofilna pljučnica, AIP
Zapora s tujkom	Preobčutljivostni pnevmonitis
Atelektaza – endobronhialni tu, mukus	SLE, polimiozitis, dermatomiozitis
Rak pljuč, levkemični infiltrati	Vaskulitis (difuzna alveolarna krvavitev)
Alveolarna proteinoza	

VLOGA BRONHOSKOPIJE PRI PLJUČNICI, OZ. NEUSTREZNEM ODZIVU NA ZDRAVLJENJE

Glede na izsledke študij bronhoksopija nima pomembnega vpliva na izbor antibiotičnega zdravljenja pri pljučnici pridobljeni v domačem okolju. Prav tako ni rutinsko indicirana pri hospitalnih (HAP) ali z ventilatorjem povezanimi pljučnicami (VAP), saj nima dodane vrednosti pri izboru antibiotičnega zdravljenja in izidu. Potencialne indikacije za bronhoskopijo pri HAP so huda imunosupresija, nodularne / kavitarne lezije, ki sugerirajo netipičnega povzročitelja, pričakovani multirezistentni povzročitelji, ali sum na alternativno diagnozo ob neustreznem odgovoru na antibiotično zdravljenje. Odločitev za bronhoskopijo pri VAP pljučnicah mora biti individualna (11,12). 'Slepe' aspiracije s tako imenovanim mini bronhoalveolarnim izpirkom – mini-BAI so se izkazale enako uspešne kot z bronhoskopijo pridobljeni BAI (13).

Bronhoskopija je potrebna pri sumu na endobronhialno zaporo (tujek), nezmožnosti izkašljevanja in zastoju sluzi v dihalnih poteh in pri vztrajnih infiltratih po antibiotičnem zdravljenju, kjer je možna tudi neinfektivna diagnoza. V teh primerih je varno in senzitivno diagnostično in terapevtsko orodje, ki poleg ugotavljanja in razreševanja morebitnih endobronhialnih zapor omogoča tudi pridobivanje kakovostnih mikrobioloških, citoloških in histoloških vzorcev (3,14).

ZAKLJUČEK

Pri neustreznem odzivu pljučnih infiltratov na zdravljenje je potrebno hitro razširiti diagnostiko za iskanje vzroka, kar je ključno za uspešen izid. Kompleksna diagnostika zahteva hospitalno obravnavo v izkušenem, multidisciplinarnem in ustrezno specializiranem centru, ki se ukvarja z diagnostiko in zdravljenjem pljučnih bolezni.

LITERATURA

1. El Solh AA, Aquilina AT, Gunen H, et al. Radiographic resolution of communityacquired bacterial pneumonia in the elderly. J Am Geriatr Soc 2004;52:224–9.
2. Sialer S, Liapikou A, Torres A.What Is the Best Approach to the Nonresponding Patient with Community-Acquired Pneumonia? Infect Dis Clin N Am 2013; 27:189–203.
3. Black AD. Non-infectious mimics of community-acquired pneumonia. Pneumonia (Nathan). 2016 Apr 12;8:2.
4. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Chest 2008;134:955–62.
5. Bhat JI, Wani WA et al Felxible Bronchoscopy in Non-resolving Pneumonia. Indian J Pediatr 2017;84(9):681-684.
6. Alshahwan SI, Alsowailmi G, Alsahli A et al. The prevalence of complications of pneumonia among adults admitted to a tertiary care center in Riyadh from 2010-2017. Ann Saudi Med 2019; 29(1): 29-36.
7. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, et al. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. Thorax. 2009;64:592–597.
8. Reissig A, Copetti R, Mathis G, et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. Chest. 2012;142:965–972.
9. Cargill TN, Hassan M, Corcoran JP et al. A systematic review of comorbidities and outcomes of adult patients with pleural infection. Eur Respir J. 2019;54:1900541.
10. Long DA, Long B, Koyfman A. Clinical mimics: an emergency medicine focused review of pneumonia Mimics. Intern Emerg Med. 2018 Jun;13(4):539-547.
11. Ahn C, Park Y, Oh Y. Early bronchoscopy in severe pneumonia patients in intensive care unit: insights from the Medical Information Mart for Intensive Care-IV database analysis. Acute Crit Care. 2024 Feb;39(1):179-185.
12. Loeches M, Chastre J, Richard G et al. Bronchoscopy for diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med (2023) 49:79–82.
13. Guidry A, Mallicote MU, Petroze RT et al. Influence of Bronchoscopy on the Diagnosis of and Outcomes from Ventilator-Associated Pneumonia. Surgical Infections 2014; 15: 527-32.
14. Chaudhuri AD, Mukherjee S, Nandi S et al. A study on non-resolving pneumonia with special reference to role of fiberoptic bronchoscopy.Lung India; 30: 27-32.

AUTOIMMUNE MAST CELL ACTIVATION TEST AS A DIAGNOSTIC TOOL IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Dejanović Luka, Koren Ana, Rijavec Matija, Kopač Peter, Bizjak Mojca, Zidarn Mihaela, Košnik Mitja, Korošec Peter
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Introduction: Chronic spontaneous urticaria (CSU) is associated with skin mast cell activation, and its triggering mechanisms are not completely elucidated. Evidence suggests an autoimmune component of CSU. Our aim was to assess the usefulness of an autoimmune mast cell activation test (aiMAT) for diagnosing and differentiating CSU into different subtypes.

Methods: We enrolled 43 patients with active, uncontrolled CSU before starting treatment with omalizumab and 15 controls. Patients were evaluated based on omalizumab response. aiMATs were performed using non-IgE-sensitized (NS) or myeloma IgE-sensitized (S) LAD2 cells, which were then stimulated with CSU/control sera (25 µL and 10 µL). The expression of CD63 was assessed with flow cytometry.

Results: CD63 response on NS-LAD2 was significantly increased in CSU patients compared to controls after the stimulation with 25 µL CSU/control sera ($p = 0.0007$) and with 10 µL CSU/control sera ($p = 0.0001$). The ROC curve analysis demonstrated an area under the curve (AUC) of 0.82. The cutoff for autoimmune-non-IgE-sensitized-MAT was 40.3% CD63+ LAD2, which resulted in 73.3% sensitivity and 81.4% specificity. CD63 response on S-LAD2 was significantly increased in CSU patients compared to controls after the stimulation with 25 µL CSU/control sera ($p = 0.03$). The ROC curve analysis demonstrated an AUC of 0.66. The cutoff for the autoimmune-myeloma IgE-sensitized-MAT was 58.4% CD63+ cells, which resulted in 62.8% sensitivity and 66.7% specificity. Overall, 36 out of 43 (84%) patients responded to omalizumab, and 7 (16%) were nonresponders. We found no differences between LAD2 CD63 response and response to omalizumab.

Conclusion: In conclusion, aiMAT could represent a new diagnostic tool in CSU. Additional studies are needed to evaluate the potential benefits during omalizumab therapy.

HEREDITARNA A-TRIPTAZEMIJA BISTVENO POVEČUJE TVEGANJE ZA ANAFILAKSIJO PO ZDRAVILIH

Peter Kopač, Manca Svetina, Mark Kačar, Mihaela Zidarn, Matija Rijavec, Julij Šelb, Peter Korošec
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Pacienti z anafilaksijo lahko v ozadju nosijo genske motnje, povezane z mastociti, z mutacijami na genu za triptazo (TPSAB1) ali na receptorju za rastni faktor cKIT (p.D816V). Hereditarna α-triptasemija (HαT) je genetska značilnost, ki se pojavi zaradi povečanega števila kopij gena, ki kodira α-triptazo (TPSAB1). Prevalenca HαT v splošni populaciji je ocenjena med 4 % in 6 %, pri čemer je večina nosilcev asimptomatskih. Na drugi strani prisotnost mutacije cKIT nakazuje na hematološko obolenje in ni prisoten v zdravi populacij. Pri bolnikih z težko alergijsko reakcijo na strup kožekrilcev je prevalenca HαT 8,7 %, medtem ko je prevalenca mutacije cKIT p.D816V 20 %. Cilj naše študije je bil preučiti vpliv genotipov triptaze pri anafilaksiji, ki jo povzročajo zdravila.

Metode: V prospektivno kohorto je bilo vključenih 109 pacientov (45 % moških, mediana starosti 54,5 let) z dokazano IgE-posredovano anafilaksijo (pozitiven kožni test in/ali specifični IgE ter/ali aktivacijski test bazofilcev ter/ali provokacija z zdravilom) na zdravila, ki so bili napoteni v naš Alergološko enoto med leti 2021-2023. Pri vseh smo določili koncentracijo bazalne triptaze ter izvedli genotipizacijo za prisotnost mutacije cKIT (p.D816V) ter HαT (TPSAB1) z metodo kapljičnega PCR iz periferne krvi.

Rezultati: HαT je bila pogostejša med pacienti z anafilaksijo na zdravila (n=14 od 109, [12,8%]). Poleg tega je bila HαT prisotna pri vseh osebah z zvišano koncentracijo bazalne triptaze (11,6 do 32,2 ng/mL; n=14 od 14, [100%]). HαT je bila pogostejša pri posameznikih z anafilaksijo, povzročeno z zaviralci protonske črpalke (ZPČ) (n=2 od 4; [50%]), monoklonskimi protitelesi (n=3 od 8; [37,5%]), radiokontrastnimi sredstvi (n=1 od 3; [33,3%]), antibiotiki (n=6 od 37; [16,2%]) ali klorheksidinom (n=1 od 7; [14,3%]), v primerjavi s tistimi z anafilaksijo zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) (n=1 od 21; [4,8%]) ali mišičnimi relaksansi (NMB) (n=0 od 23; [0%]). Mutacija KIT p.D816V je bila odkrita pri 6,4% (7 od 109) bolnikov; 3 z antibiotiki, 2 z NSAID, 1 z NMB in 1 z ZPČ povzročeno anafilaksijo. Pri enem izmed teh pacientov smo odkrili sočasno prisotnost cKIT in HαT. V teži anafilaksije (Ring-Messner stopnja 1-2 vs 3-4) ni bilo razlike med pacienti s HαT in brez nje (57,1% vs 68,4%, P: 0.8).

Zaključek: V nasprotju z anafilaksijo, ki jo povzročajo strupi žuželk, je pri zdravilih bolj pomembna HαT - 12,8 %, kar je znatno višje od prevalenčne vrednosti v zdravi populaciji. Prevalenca cKIT pa je bila 6,4 %. HαT je bila posebej povezana z reakcijami, izzvanimi z določenimi zdravili, kot so zaviralci protonske črpalke, monoklonska protitelesa, radiokontrastna sredstva, antibiotiki in klorheksidin. Pri anafilaksiji, ki jo povzročajo neuromuskularni blokatorji (NMBA), ter v manjšem obsegu pri nesteroidnih protivnetnih zdravilih (NSAID), pa teh povezav nismo zaznali. Prav tako nismo potrdili vpliva genetskih motenj na težo anafilaksije.

TESTIRANJE IgG NA PREHRANSKE ANTIGENE PRI ZDRAVIH PREISKOVANCIH

Maruša Jerše[1], Irena Deželak[2], Urška Bidovec Stojković[2], Mitja Košnik[2,3]
[1]Univerzitetni klinični center Ljubljana
[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
[3]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: V zadnjih letih so se pojavili številni komercialni testi, ki merijo ravni specifičnih protiteles IgG v krvi. Ponudniki testov trdijo, da povišane ravni protiteles IgG kažejo na "prehransko intoleranco" ali občutljivost za določena živila in jo povezujejo s povečano prepustnostjo črevesja ("sindroma prepustnega črevesja"). Opažamo, da so ti testi popularni med osebami s prebavnimi težavami. Obenem pa znanstvene raziskave potrjujejo, da so protitelesa IgG proti prehranskim antigenom normalno prisotna pri zdravih ljudeh. Zato smo zasnovali raziskavo, s katero smo želeli pokazati, da imajo tudi zdrave osebe tak profil prisotnosti specifičnih IgG proti hrani, da jih ti testi opredelijo kot bolnike s "prehransko intoleranco" in "sindromom prepustnega črevesja".

Metode: Vzorec seruma 30 zdravih posameznikov brez gastrointestinalnih simptomov smo poslali v zasebni laboratorij na testiranje "intolerance za hrano". Testirali so jim prisotnost protiteles IgG proti 176 živilom. Rezultate meritev so predstavili v procentih glede na neobjavljene standarde. Živila so razvrstili v 8 skupin, brez jasne podlage za razvrščanje. Glede na celokupno vrednost izmerjenih IgG so preiskovancem določili prepustnost črevesja, v štirih kategorijah: 0 do 500 - zdrava črevesna membrana, 500 do 1000 - srednja prepustnost črevesja, 1000 do 1500 - visoka prepustnost črevesja, pri vrednostih nad 1500 pa diagnosticirali "sindrom prepustnega črevesja" (*ang. Leaky Gut Syndrome*).

Rezultati: Od 30 zdravih testirancev pri nikomur niso ugotovili "zdrave črevesne membrane", 5 jih je imelo srednjo prepustnost črevesja, 10 visoko, pri 15 osebah (50% testirancev) pa so ugotovili "sindrom prepustnega črevesja" (*ang. Leaky Gut Syndrome*). Pri ⅓ živil so pri več kot polovici preiskovancev ugotovili pomembno količino IgG protiteles. Pri osnovnih živilih so bili visoki in zelo visoki titri protiteles prisotni pri 66 % bolnikov za mleko, 41 % za jajčni rumenjak, 41 % za jajčni beljak in 48 % za pšenico. Visoke in zelo visoke titre protiteles so zaznali tudi pri bolj nenavadnih živilih, npr pri 69 % bolnikov za kakavovo zrno, 55 % za sir Gavda, 66 % za školjke, 55 % za pivski kvas, 62 % za sir Tilsiter in pri 100 % za Aspergillus.

Razprava: Imunski sistem proizvaja različne vrste protiteles kot odgovor na tujke, vključno s hrano. IgE protitelesa so pomembna pri takojšnjih alergijskih reakcijah. IgG protitelesa pa so povezana s kroničnimi izpostavljenostmi in niso značilna za alergijske reakcije. Pravzaprav so IgG protitelesa pogosto prisotna pri zdravih osebah kot normalen imunski odziv na zaužito hrano. Raziskave so pokazale, da ni korelacije med povišanimi ravnmi IgG protiteles in kliničnimi simptomi prehranske intolerance, zato testiranje IgG protiteles ni koristno za diagnosticiranje "prehranske intolerance". Naši rezultati jasno kažejo, da je testiranje IgG protiteles proti hrani nesmiselno in klinično nerelevantno. Kljub temu, da smo pri preiskovancih zaznali povišane

titra IgG protiteles za osnovna in nenavadna živila, ti preiskovanci niso imeli nobenih kliničnih simptomov, kar potrjuje, da povišani IgG titri ne odražajo dejanske prehranske intolerance ali alergije. Poleg tega je problematično, da testi uporabljajo neobjavljene standarde in neznane kontrolne vrednosti, kar otežuje razumevanje rezultatov. Osebe, ki sledijo rezultatom teh testov, pogosto izključujejo živila brez prave potrebe. Posledica so lahko prehranske pomanjkljivosti in poslabšanje kakovost življenja. Poleg tega lahko ignoriranje drugih možnih vzrokov za simptome zakasni postavitev pravilne diagnoze bolezni prebavil in zdravljenje. Več uglednih zdravstvenih organizacij, vključno z Ameriško akademijo za alergijo, astmo in imunologijo (AAAAI) ter Evropsko akademijo za alergijo in klinično imunologijo (EAACI), je izdalo smernice, ki odsvetujejo uporabo testov IgG za diagnozo prehranske alergije in intolerance. Te smernice temeljijo na obsežnih znanstvenih dokazih, ki potrjujejo neučinkovitost teh testov.

Zaključek: Prisotnost protiteles IgG proti prehranskim antigenom pri zdravih osebah dokazuje, da testi IgG nimajo klinične relevantnosti za diagnosticiranje "prehranske intolerance" oziroma sindroma prepustnega črevesja. Dodatno lahko preko napačne interpretacije privedejo do nepotrebnih dietnih omejitev, ki lahko bistveno vplivajo na kakovost življenja posameznika. Zato odsvetujemo uporabo IgG testov za preiskovanje sumov na prehransko alergijo in "intoleranco" ter poudarjamo potrebo po uporabi zanesljivih in validiranih diagnostičnih metod.

EVALVACIJA ZNANJA UPORABE SAMOINJEKTORJEV ADRENALINA PRI PACIETNIH S PREOBČUTLJIVOSTJO ZA STRUP KOŽEKRILCA IN C-KIT POZITIVNO MUTACIJO

Tea Močnik[1], Mitja Košnik[1,2]
[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
[2]Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Uvod: Pacienti s preobčutljivostjo za strup kožekrilca in pozitivno c-KIT mutacijo lahko doživijo hudo sistemsko preobčutljivostno reakcijo, zato so opremljeni s samoinjektorji adrenalina (SA). Namen raziskave je oceniti ohranjanje znanja o uporabi SA.

Metode: Raziskava izvedena na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik je vključevala 71 udeležencev s preobčutljivostjo za strup kožekrilca in c-KIT mutacijo, ki se zdravijo z VIT. Znanje smo ocenjevali 3 mesece, 4-12 mesecev, 12-24 mesecev in več kot 24 mesecev po izobraževanju. Pri 15 udeležencih, ki so zaključili zdravljenje pred petimi leti in so se uporabe SA ponovno učili prek video vsebin, je evalvacija znanja sledila po enem mesecu. Pravilna izvedba ključnih korakov v 1 minuti je bila merilo za uspešno aktivacijo SA.

Rezultati: V skupini "po 3 mesecih" je 82,3% udeležencev pravilno aktiviralo SA, kar je več kot v skupini "po 12-24 mesecih" (40,0%, p=0,0160) in skupini "po 24 mesecih" (22,2%, p=0,0005). Med drugimi časovnimi intervali ni bilo statistično pomembnih razlik. Močna negativna korelacija (r - 0,9362) kaže na upad znanja s časom. Najpogostejše napake so bile: neuspešno odstranjena varnostna kapica (16,7%), neuspešna sprožitev SA, potencialna injekcija v prst in ena nenamerna aktivacija v mišico nadlahti (skupno 19%), 19,8% udeležencev ni zadržalo SA v mišici vsaj 3 sekunde. Povprečno število napak je bilo višje v skupini nad 1 letom po izobraževanju ($\bar{x}$ 3,97) v primerjavi s skupino do 1 leta ($\bar{x}$ 2,24) (p=0,0244). Prav tako se 27% udeleženih med anafilaksijo ne bi namestilo v ležeči položaj in 14,3% ne bi kontaktiralo nujne medicinske pomoči. V skupini, ki je zaključila zdravljenje z VIT, 80 % udeležencev ni pravilno aktiviralo SA, 66,7 % naprave ne nosi s seboj.

Zaključek: Znanje uporabe SA s časom upade, kar poudarja pomen rednega izobraževanja. Metoda izobraževanja zgolj preko video vsebin ne zagotavlja optimalne učinkovitosti.

NAPOVEDNI DEJAVNIKI ZA IZID PROVOKACIJSKEGA TESIRANJA NA HRANO PRI OTROCIH

Elena Pelivanova, Vojko Berce
Univerzitetni klinični center Maribor

Uvod: Alergija na hrano je veliki javnozdravstveni problem z naraščajočo incidenco. Le-ta je prisotna pri približno do 10% otrok in do 5% odraslih. Predstavlja veliko fizično, socialno, ekonomično in psihično obremenitev alergičnih oseb in njihovih bližnjih, predvsem zaradi strahu pred reakcijo ob naključnem zaužitju alergena in zaradi (pogosto preobsežne) eliminacijske diete. Kljub napredku v „in vitro“ alergološki diagnostiki, zlati standard dokazovanja prisotnosti oz. odsotnosti alergije na hrano še vedno predstavlja provokacijsko testiranje s suspektnim alergenom.

Namen: Raziskavo smo izvedli z namenom opredelitve napovednih (epidemioloških, kliničnih in laboratorijskih) dejavnikov za izid provokacijskega testiranja in posledično zmanjšanja števila obremenjujočih provokacijskih testiranj na hrano pri otrocih.

Metode: Opravili smo retrospektivno raziskavo, v katero smo vključili 148 otrok, pri katerih smo v zadnjih petih letih (2019 – 2024) opravili provokacijsko testiranje na prehranske alergene pod hospitalnim nadzorom. Vključili smo vse otroke, ki so v anamnezi navajali simptome alergije na hrano, izključili pa otroke s pozitivnimi alergološkimi testi, ki pa niso navajali simptomov preobčutljivosti. Pri vseh otrocih smo opravili alergološko testiranje s kožnimi vbodnimi testi in/ali določanjem specifičnih imunoglobulinov razreda E, pri sumu alerije na arašide in lešnike pa tudi komponetno diagnostiko. Provokacijsko testiranje smo opravili po odprti metodi v naraščajočih odmerkih do običajnega obroka (200 ml kravjega mleka ali pšeničnega zdroba, 1 kurje jajce, pest arašidov ali drevesnih oreškov ali do 16 g arašidovega masla…). Pri 51 otrocih (34.5%) smo opravili provokacijo z arašidi, pri 37 (25%) s kravjim mlekom, pri 27 (18.2%) z jajci, pri 20 (13.5%) z drevesnimi oreški, pri preostalih 13 (8.8%) otrocih pa z drugimi prehranskimi alergeni.

Rezultati: Povezava med potencialnimi epidemiološkimi, kliničnimi in laboratorijskimi napovednimi dejavniki in izidom provokacijskega testiranja je prikazana v tabelah 1 (kvalitativne spremenljivke) in 2 (kvantitativne spremenljivke).

Tabela 1. Kvalitativni napovedni dejavniki za izid provokacijskega testiranja na prehranske alergene pri otrocih.

Značilnost		**Pozitiven provokacijski test (N (%))**	**p vrednost**
Spol	Ženske(N=47) Moški(N=101)	9 (19.2) 35 (34.7)	0.08
Komorbidnosti (astma, AD,AR)	DA (N=108) NE (N=40)	39 (36.1) 5 (12.5)	0.005
Polisenzibilizacija	DA (N=112) NE (N=36)	37 (33.0) 7 (19.4)	0.14
Stopnje predhodne reakcije po Mullerju	I (N=60) II (N=40) III (N=19) IV (N=1)	17 (28.3) 10 (25.0) 7 (36.8) 1 (100)	0.49
Alergen	Oreščki(N=71) - od tega arašidi (N=51) Ostali alergeni (N=77)	27 (38.0) 22 (43.1) 17 (22.4)	0.05 0.014

N – število preiskovancev v posamezni kategoriji; AD – atopijski dermatitis; AR – alergijski rinitis

Tabela 2. Kvantitativni napovedni dejavniki za izid provokacijskega testiranja na prehranske alergene pri otrocih.

Značilnost	**Pozitiven provokacijski test (mediana)**	**Negativen provkacijski test (mediana)**	**p vrednost**
Starost ob reakciji (meseci)	16	20	0.92
Starost ob provokaciji (meseci)	68.5	45.5	0.03
Specifični IgE (IU/ml)	3.78	0.42	<0.01
Kožno testiranje (premer urtike v mm)	6	0	<0.01
Čas od reakcije do PT (meseci)	30.5	17	0.02

PT – provokacijsko testiranje

Z ROC (Receiver Operating Characteristic) analizo ugotavljamo, da je optimalna vrednost specifličnih IgE za napoved pozitivnega provokacijskega testa 0.71 IU/ml z 82% občutljivostjo in 63% specifičnostjo (površina pod krivuljo 0.74, p<0.01) in optimalen premer urtike pri kožnem vbodnem testu (za isti namen) 3.5 mm z 78% občutljivostjo in 66% specifičnostjo (površina pod krivuljo 0.75, p<0.01).

Razprava in zaključek: Ugotovili smo, da so napovedni dejavniki za pozitiven izid provokacijskega testiranja na hrano pri otrocih prisotnost **komorbidnosti** (astma, atopijski dermatitis, alergijski rinitis) **in vrednost sIgE ter velikost urtike pri kožnem vbodnem testu**. Napovedni dejavnik je tudi **vrsta alergena**, kajti povokacijski test na drevesne oreške in predvsem na arašide je bil pozitiven v značilno večjem deležu v primerjavi z ostalimi alergeni. Čas od reakcije do provokacijskega testiranja nam je pokazal, da če je več časa minilo od reakcije do provokacijskega testiranja je testiranje bilo bolj pogosto pozitivno.

Ugotavljali smo tudi, da spol, polisenzibiliacija na vdihane in nutritivne alergene, težo (domnevno) izvorne stopnje reakcije po Mullerju in WAO niso napovedni dejavniki, ker ne vplivajo na pozitivni izid provokacijskega testiranja.

Zato je pri otrocih pred provokacijskim testiranjem potrebno opraviti alergološko testiranje, pri čemer je napovedna vrednost kožnih vbodnih testov enakovredna določanju specifičnih IgE, kar pa ne velja za komponentno diagnostiko na arašide in lešnike. Tudi sicer je potrebna večja previdnost pri alergiji na drevesne oreške in še predvsem na arašide, kar velja tudi za izvajanje provokacijskega testiranja.

VALIDACIJA TESTA AKTIVACIJE BAZOFILCEV V DIAGNOSTIKI PREOBČUTLJIVOSTI ZA BETALAKTAMSKE ANTIBIOTIKE

Danilo Češljarac[1], Matija Rijavec[2], Mitja Košnik[1,2]
[1]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Izhodišče: Oznako preobčutljivosti za betalaktamske antibiotike (BLA) nosi veliko ljudi, ki so zaradi tega zdravljeni z drugimi antibiotiki, ki so dražji, z več stranskimi učinki in so nevarni za nastanek bakterijske odpornosti. Le pri majhnem deležu oseb s sumom na preobčutljivost, to potrdimo z diagnostični testi. Diagnostika preobčutljivosti temelji na kožnih testih (KT) in provokacijskih testih (OPT), ki so za bolnike zamudni, neprijetni ter lahko nevarni. Zato se razvijajo diagnostični testi "in vitro", kakršen je test aktivacije bazofilcev (BAT). Z analizo podatkov o bolnikih, ki so opravili BAT z BLA, smo želeli oceniti diagnostično vrednost BAT v primerjavi z drugimi diagnostičnimi metodami, ki se uporabljajo pri diagnostiki takojšnje preobčutljivosti za BLA.

Metode: Retrospektivno smo primerjali rezultate BAT, KT in OPT pri bolnikih s sumom takojšnje preobčutljivosti za betalaktamske antibiotike. Heparinizirano kri smo spodbujali z različnimi koncentracijami komercialnih pripravkov antibiotikov. Uporabili smo tribarvno tehniko anti-CD123/anti-HLA DR/anti-CD63, kjer so bazofilci označeni kot CD123+/HLA DR– celice, medtem ko so aktivirani bazofilci dodatno označeni kot CD63+. KT in OPT so narejeni po EAACI/ENDA smernicah.

Rezultati: Pri 169 bolnikih z anamnezo takojšnje preobčutljivostne reakcije sta bila občutljivost in specifičnost BAT za osumljeni antibiotik v primerjavi s KT 48% in 89 % ($p < 0,0001$). Vrednost stimulacijskega indeksa (SI) in delež BAT pozitivnih bolnikov sta bila v negativni korelaciji s časom preteklim od preobčutljivostne reakcije ($p = 0,0007$). Delež pozitivnih rezultatov BAT je bil večji pri bolnikih, ki so test opravili znotraj 12 mesecev od reakcije (35 %), v primerjavi s tistimi, ki so test opravili kasneje (12 %) ($p = 0,0015$) ter pri bolnikih z anafilaksijo (38 %) v primerjavi z urtikarijo (11 %) ($p = 0,0011$). BAT je pri 98 % bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinske antibiotike pravilno napovedal odsotnost navzkižne reaktivnosti za cefalosporine.

Zaključki: BAT v primerjavi s KT ima slabšo občutljivost in primerljivo specifičnost pri diagnosticiranju takojšnje preobčutljivosti za BLA. Diagnostična vrednost BAT za potrditev senzibilizacije je omejena le na časovno okno znotraj nekaj mesecev po reakciji in predvsem pri bolnikih s hudo klinično sliko preobčutljivosti. BAT ima dobro napovedno vrednost za navzkrižno reaktivnost med penicilinskimi in cefalosporinskimi antibiotiki.

BAZALNA KONCENTRACIJA TRIPTAZE JE DOBER NAPOVEDNI DEJAVNIK ZA DEDNO A-TRIPTAZEMIJO, VENDAR NEZANESLJIV ZA KLONALNE BOLEZNI MASTOCITOV

Manca Svetina [1], Gunter J. Sturm [4,5], Jonathan J. Lyons[6], Tinkara Pirc Marolt[1], Ajda Demšar Luzar[1], Mitja Košnik [1,7], Lisa Arzt-Gradwohl[4], Urban Čerpes[4], Grzegorz Porebski [9], Branko Pevec[10];Peter Kopač[1,7], Julij Šelb[1,7], Peter Korošec[1,2,3], Matija Rijavec[1,11]

[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,
[2] Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
[3] Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru
[4]Medicinska univerza v Gradcu, Gradec, Avstrija
[5]Alergološka ambulanta Reumannplatz, Dunaj, Avstrija
[6] Nacionalni inštitut za alergijo in nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za zdravje, Bethesda [7] Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
[8] Univerzitetni klinični center Ljubljana
[9] Medicinska fakulteta Jagelonske univerze, Krakov, Poljska
[10] Univerzitetni bolnišnični center Zagreb, Zagreb, Hrvaška
[11] Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

Uvod: Degranulacija mastocitov in sproščanje različnih vnetnih mediatorjev, med katerimi je tudi triptaza, ima ključno vlogo pri alergijskih reakcijah po piku kožekrilcev. Pomemben dejavnik tveganja za razvoj najtežjih oblik alergijskih reakcij predstavljajo povišane vrednosti bazalne triptaze v serumu (BST), katerih najpogostejši vzrok so dedna α-triptazemija (HαT) in klonalne bolezni mastocitov (cMCD). Namen naše raziskave je bil preučiti povezavo med BST, cMCD in HαT ter določiti diagnostično uporabnost BST pri napovedovanju cMCD in/ali HαT.

Metode: V raziskavo smo vključili 1679 bolnikov, ki so utrpeli anafilaksijo po piku kožekrilcev in bili obravnavani v referenčnih centrih Slovenije, Avstrije, Hrvaške in Poljske. Pri vseh bolnikih smo izmerili BST. Z uporabo zelo občutljivega testa qPCR smo določali prisotnost različice *KIT* p.D816V v krvi, ter z uporabo ddPCR izvedli genotipizacijo triptaznega lokusa.

Rezultati: Klonalna bolezen mastocitov, opredeljena s prisotnostjo različice *KIT* p.D816V, in HαT sta bili ugotovljeni pri 310 (18,5 %) in 121 (7,2 %) bolnikih z anafilaksijo po piku kožekrilcev. Mediana BST je pri bolnikih z različico *KIT* p.D816V znašala 7,3 ng/ml (IQR 5,2-12,7 ng/ml), pri bolnikih s HαT pa 14,2 ng/ml (IQR 11,7-18,9 ng/ml). Med njimi je imelo 31 (1,8 %) bolnikov tako cMCD kot tudi HαT. Mediana BST pri teh bolnikih je znašala 21,9 ng/mL (IQR 16,8-28,0 ng/mL). Od skupno 165 bolnikov s povišanimi vrednostmi BST (> 11,4 ng/ml) jih je 154 (93,3 %) imelo cMCD in/ali HαT (občutljivost: 39 %, specifičnost: 99 %). Med njimi je 62 (37,6 %) bolnikov imelo le HαT, 61 (37,0 %) bolnikov le cMCD, 31 (18,8 %) bolnikov pa oboje. Optimalna mejna vrednost BST za napovedovanje HαT v celotni skupini (vključno s cMCD) je znašala 8,4 ng/ml (občutljivost: 98 %, specifičnost: 91 %) z območjem pod krivuljo ROC (AUC) 0,96. Nasprotno je bila BST slab napovedni dejavnik za cMCD, saj je optimalna mejna vrednost BST za napoved cMCD znašala 6,9 ng/ml (občutljivost: 56 %, specifičnost: 83 %) z AUC le 0,75.

Zaključki: cMCD in HαT sta pogosti pri bolnikih z najtežjimi oblikami anafilaksij po piku kožekrilcev. Večina bolnikov s povišanimi vrednostmi BST ima cMCD in/ali HαT. BST z mejno vrednostjo 8,4 ng/mL se je izkazala kot napovedna za HαT. Po drugi strani je diagnostična uporabnost BST omejena pri napovedovanju cMCD, saj je 44 % (137/310) bolnikov z različico *KIT* p.D816V imelo vrednosti BST nižje od optimalne mejne vrednosti 6,9 ng/mL.

CHARACTERISTICS AND AVAILABILITY OF MEDICINE EARLY ACCESS PROGRAMMES AND DONATIONS IN SLOVENIA

Lea Knez[1,2], Janja Jazbar[2], Mitja Kos[1]
[1]Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Background: Early access programmes (EAPs) and medicine donation programmes (MDPs) enable patients to have access to new medicines prior to regulatory approval or national reimbursement, respectively. The objective of this study was to evaluate the characteristics and timeliness of EAPs and MDPs in Slovenia.

Methods: Originator medicines approved by the EMA through a centralized procedure from 2010 to 2019 were included in the study. Data on the EAPs and MDPs were obtained from the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Slovenia.

Results: The EMA approved 458 new indications for 324 medicines during the study period. In Slovenia, a total of 58 medicine indications (12.7%) became available early, including 35 (7.6%) by EAPs and 26 (5.7%) by MDPs (three through both programmes). Among these, 35 (60.3%) medicine indications were associated with oncology. EAPs facilitated access to medicines a median of 21.0 months before reimbursement (24.7 months for oncology medicines). Initiating EAPs at the time of the marketing authorization application could potentially improve the time of early access by an additional 5.5 months (5.2 months for oncology). MDPs enabled access to medicines 9.5 months prior to reimbursement (9.4 months for oncology), with potential further improvement by 7.9 months with the initiation of access at the time of marketing authorization (5.7 months for oncology).

Conclusions: Our findings highlight Slovenia's successful implementation of EAPs and MDPs, with oncology emerging as the predominant focal area. Potential exists for improvements in the scope, timeliness, and transparency of information on EAPs and MDPs accessible to patients in Slovenia.

ATTITUDES OF LUNG CANCER PATIENTS TOWARDS DEPRESCRIBING REGULAR MEDICINES AND PROTON PUMP INHIBITORS

Nuša Japelj[1], Nejc Horvat[1], Sara Oberstar[1], Lea Knez[1,2]
[1] Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Background: Potentially inappropriate medicine use, particularly the overuse of proton pump inhibitors (PPIs), may compromise lung cancer treatment efficacy and patient survival, underscoring the need for reassessment and deprescribing.

Objectives: To explore the attitudes of lung cancer patients towards deprescribing regular medicines and PPIs.

Methods: A cross-sectional study was conducted utilizing the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) questionnaire, which was translated into Slovenian and adapted for PPI use with the author's permission. Lung cancer patients received one of two rPATD versions before their outpatient oncological exams: for non-PPI users or for PPI users. The study primarily assessed the willingness of lung cancer patients to stop regular medicines or PPIs based on doctors' advice.

Results: Among the 120 lung cancer patients, 61 (50.8%) were male, with a median age of 67 years (IQR 60-73). The patients were on a median of 2 medicines not intended for cancer treatment (IQR 1-4), and the majority (76; 63.3%) were non-PPI users. Most were treated with chemotherapy (62.1%) and immunotherapy (51.7%), followed by targeted therapy (30.2%). A total of 67 (89.3% of 75 respondents) non-PPI users reported being willing to stop taking 1 or more of their medicines if their physician said it was possible, and 25 (36.2% of 69 respondents) wanted to reduce the number of medicines they were taking. All responding 42 PPI users (100% of 42 respondents) reported being willing to stop taking 1 or more of their medicines if their physician said it was possible. Of these, 33 (78.6% of 42 respondents) were willing to stop taking PPI under the same conditions, and 11 (27.5% of 40 respondents) wanted to reduce their PPI dosage.

Conclusions: Healthcare professionals treating lung cancer patients can be assured that a majority are open to deprescribing one or more of their regular medicines, with a significant number also open to deprescribing PPIs.

PRIMERJAVA PODATKOV O INTERAKCIJAH PERORALNIH ONKOLOŠKIH ZDRAVIL Z DRUGIMI ZDRAVILI V POVZETKIH GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVIL

Lucija Hergouth[1], Tanja Koletnik[2], Lea Knez[1,2]
[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
[2]Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Uvod: Incidenca raka v Sloveniji se od leta 1950 naprej veča, kar pomeni vse pogostejšo uporabo onkoloških zdravil. Peroralna onkološka zdravila imajo različno tveganje za farmakokinetične interakcije z zdravili v sočasni terapiji. V interakcije lahko vstopajo kot storilec ali žrtev. Glavni namen raziskave je bil raziskati podatke o farmakokinetičnih interakcijah peroralnih onkoloških zdravil v povzetkih glavnih značilnosti zdravil (SmPC-jih) in primerjati podatke v SmPC-jih, odobrenimi s strani EMA in FDA.

Metode: V raziskavo smo vključili 35 originatorskih peroralnih onkoloških zdravil za zdravljenje solidnih rakov, ki so prvič pridobila dovoljenje za promet med 2010 in 2019. Vira podatkov za vsako izbrano zdravilo sta bila SmPC, odobren s strani Evropske agencije za zdravila (EMA), poglavja 4.1, 4.5, 5.1, 5.2 in SmPC, odobren s strani Ameriške uprave za hrano in zdravila (FDA), poglavja 2, 7 in 12.3.

Rezultati: Velika večina peroralnih onkoloških zdravil zavira ali inducira vsaj en izoencim CYP450 (29/35; 83%), najpogosteje CYP3A4 (15/35; 43%), in vsaj en prenašalni protein (32/35; 92%), najpogosteje BCRP in P-glikoprotein P (oba: 21/35; 60%). Peroralno onkološko zdravilo je najpogosteje v vlogi šibkega zaviralca ali induktorja. Pri izbranih 35 zdravilih je v SmPC-jih opisanih skupno 196 farmakokinetičnih interakcij. V vlogi storilca vstopajo v interakcije v 96/196 (49%) primerih in v vlogi žrtve v 100/196 (51%) primerih. To pomeni, da moramo biti pozorni tako na podatek, kako drugo zdravilo vpliva na onkološko zdravilo, kot tudi na podatek, kako onkološko zdravilo vpliva na druga zdravila, predvsem tista z ozkim terapevtskim oknom. V SmPC-jih FDA je zavedenih manj interakcij (105) kot v SmPC-jih EMA (193), in sicer FDA pogosteje navaja interakcije, ki vplivajo na farmakokinetiko onkološkega zdravila, potekajo na nivoju CYP450, temeljijo na in vivo raziskavah in ob katerih je odsvetovana sočasna uporaba.

Zaključek: Peroralna onkološka zdravila imajo veliko tveganje za farmakokinetične interakcije, ki spremenijo farmakokinetiko bodisi onkološkega ali drugega zdravila. Zato je ob njihovi uvedbi potrebno nasloviti tudi vprašanje interakcij ter podatke iz SmPC-jev raziskati, primerjati in ovrednotiti pri vsakem posamezniku.

ODNOS ZDRAVNIKOV DRUŽINSKE MEDICINE DO ODPREDPISOVANJA ZAVIRALCEV PROTONSKE ČRPALKE: KVALITATIVNA RAZISKAVA

Nuša Japelj[1], Lea Knez[1,2], Davorina Petek. [3], Nejc Horvat[1]
[1] Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
[2] Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
[3] Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Zaviralci protonske črpalke (ZPČ) so ena najpogosteje predpisanih skupin zdravil v ambulanti družinske medicine in so pri več kot polovici bolnikov na primarni ravni zdravstvenega varstva predpisani brez veljavne indikacije. Pri neprimerno predpisanih ZPČ je pomemben proces odpredpisovanja, ki vključuje zmanjševanje odmerka, uporabo po potrebi ali popolno ukinitev.

Namen: Raziskali smo odnos zdravnikov družinske medicine do odpredpisovanja ZPČ, vključno z ovirami in spodbudami za odpredpisovanje ter predlogi za izboljšanje izvedljivosti odpredpisovanja teh zdravil.

Materiali in metode: Izvedli smo kvalitativno raziskavo, in sicer delno-strukturiran intervju z zdravniki specialisti (n=6) in specializanti (n=3) družinske medicine. Intervjuje smo izvajali do nasičenosti podatkov in uporabili NVivo R1 (2020) za kvalitativno vsebinsko analizo odgovorov. Glede na odgovore smo ustvarjali teme in jih združevali v kategorije.

Rezultati: Zdravniki opozarjajo na dve glavni nepravilnosti zdravljenja z ZPČ, ki sta preširoko predpisovanje ZPČ in odsotnost odpredpisovanja ZPČ. Kot ključne ovire za odpredpisovanje ZPČ navajajo časovno preobremenjenost zdravnikov, nenaklonjenost bolnikov za odpredpis ZPČ, neozaveščenost bolnikov o pomenu odpredpisa ZPČ, pojav ponovnih simptomov po ukinitvi ZPČ in predpisovanje ZPČ brez osebnega pregleda. Glavna spodbuda za odpredpisovanje ZPČ je želja bolnika po ukinitvi zdravila. Zdravniki pogosteje predlagajo odpredpis ZPČ bolnikom s polifarmakoterapijo in bolnikom, za katere predpostavljajo dobro sodelovanje. Izvedljivost odpredpisovanja ZPČ bi po mnenju zdravnikov povečala izboljšana informacijska podpora, večja časovna razpoložljivost zdravnikov in ozaveščanje zdravstvenih delavcev ter bolnikov o načinu in pomenu odpredpisa ZPČ. Vsi intervjuvani zdravniki vidijo ključno vlogo specialistov klinične farmacije pri sodelovanju v procesu odpredpisovanja, predvsem preko pregleda celotne bolnikove terapije in podajanju predlogov za odpredpis. Nekateri izpostavljajo tudi potencialno vlogo lekarniških farmacevtov in diplomiranih medicinskih sester pri prepoznavanju bolnikov z neprimerno predpisanimi ZPČ. Zdravniki si želijo več informacij o odpredpisovanju ZPČ, zlasti preko izročkov z algoritmi za odpredpisovanje ter kratkih izobraževanj z najpogostejšimi primeri bolnikov. Opozarjajo na nejasnost informacij v smernicah zdravljenja, predvsem o ustreznosti sočasnega predpisa ZPČ z antikoagulanti in antiagregacijskimi zdravili.

Zaključki: Zdravniki družinske medicine opozarjajo na preširoko predpisovanje in pomanjkanje sistematičnega odpredpisovanja ZPČ. Poudarjajo pomen izobraževanja zdravstvenih delavcev kot tudi bolnikov, ki bi lahko spodbudilo bolj dosledno izvajanje odpredpisovanja ZPČ in izboljšalo razumevanje ter pripravljenost bolnikov za odpredpis. Klinične farmacevte prepoznavajo kot ključne sodelavce v procesu odpredpisovanja ZPČ.

OVREDNOTENJE POTENCIALNIH INTERAKCIJ ZAVIRALCEV PROTONSKE ČRPALKE S POMOČJO PODATKOVNIH ZBIRK IN STROKOVNEGA PANELA

Nina Ravbar[1], Mojca Kerec Kos[1], Maja Jošt[2] , Lea Knez[1,2]
[1]Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
[2] Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Podatkovne zbirke za iskanje interakcij med zdravili se razlikujejo po številu prepoznanih interakcij in načinu vrednotenja klinične pomembnosti. Interakcije so pogosto prepoznane na podlagi terapevtskega razreda in niso prilagojene predpisani učinkovini, farmacevtski obliki in režimu odmerjanja, zato lahko služijo le kot izhodišče za prepoznavanje interakcij, ki so pri posameznem bolniku relevantne. Namen raziskovalnega dela je bil s pomočjo dveh spletnih podatkovnih baz prepoznati potencialne interakcije z zaviralci protonske črpalke ter ovrednotiti njihov klinični pomen s pomočjo strokovnega panela kliničnih farmacevtov.

Metode: Pri hospitaliziranih bolnikih na Kliniki Golnik, ki so že ob sprejemu imeli redno predpisan zaviralec protonske črpalke na recept, smo s pomočjo spletnih baz za iskanje interakcij (Lexicomp, Drugs.com) pregledali potencialne interakcije zaviralcev protonske črpalke z drugo redno terapijo na recept. Njihovo klinično pomembnost smo ovrednotili s pomočjo strokovnega panela, v katerem so sodelovale tri specialistke klinične farmacije. Članice panela so interakcije lahko klasificirale kot nepomembne, malo pomembne, zelo pomembne ali življenje ogrožajoče.

Rezultati: Od 227 vključenih bolnikov je bilo 56 % moških. Mediana starosti je bila 71 let (IQR 65 – 79) in mediana števila zdravil v zgodovini zdravljenja z zdravili 8 (IQR 6 – 11). Najpogosteje je bil uporabljen pantoprazol 166/227 (73 %). Pri 194/227 (86 %) bolnikov smo s pomočjo spletnih baz za iskanje interakcij zaznali vsaj 1 oz. skupno 76 različnih interakcij. Le 40 % jih je bilo zaznanih v obeh bazah. Članice so 40/76 (52,6 %) interakcij označile kot nepomembne, 33/76 (43,4 %) kot malo pomembne in 3/76 (4,0 %) kot zelo pomembne. Kot zelo pomembne interakcije, ki bi zahtevale takojšnjo prilagoditev terapije, so označile interakcije med klopidogrelom in esomeprazolom/omeprazolom ter rifampicinom in omeprazolom. Omeprazol in esomeprazol zavirata encim CYP2C19, ki je odgovoren za aktivacijo klopidogrela v aktivno obliko, posledično se lahko zmanjša učinkovitost klopidogrela. Rifampicin pa je močan induktor encima CYP2C19, kar posledično lahko vodi v zmanjšano koncentracijo in učinkovitost omeprazola.

Zaključek: Med interakcijami, prepoznanimi s podatkovnimi zbirkami, jih je strokovni panel le nekaj prepoznal kot klinično pomembnih. Zato je v raziskavah, ki kot izid poročajo klinično pomembne interakcije med zdravili, le-te smiselno ovrednotiti z metodo strokovnega panela in ne zgolj s povzemanjem ocen podatkovnih zbirk.

OPIS NEŽELENIH UČINKOV ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK PRI BOLNIKIH Z NAPREDOVALIM NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM

Veronika Pelicon[1,3], Sara Završnik Puhar[2], Lea Knez[1,2]
[1] Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
[2] Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
[3]Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica

Uvod: Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZKT) predstavljajo pomembno možnost zdravljenja napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP). So relativno nova zdravila s svojevrstnimi, imunsko pogojenimi neželenimi učinki (NU), ki pogosto zahtevajo drugačne pristope kot NU drugih skupin zdravil. Namen raziskave je opisati NU ZKT pri 294 bolnikih z napredovalim NDPR, zdravljenih v okviru rutinske klinične prakse na Kliniki Golnik.

Metode: Vključili smo zaporedne bolnike, ki so med avgustom 2017 in decembrom 2021 na Kliniki Golnik prejemali zdravljenje z ZKT v kateri koli liniji sistemskega zdravljenja raka, samostojno ali v kombinaciji s kemoterapijo. Podatki smo pridobili izi bolnišničnega informacijskega sistema in kliničnih poti izvajanja sistemske terapije raka, kjer so NU prospektivno zbirani in njihovo stopnja ocenjena skladno s kriteriji CTC AE.

Rezultati: Večina 89 % bolnikov je doživelo vsaj en NU katerekoli stopnje, hud NU stopnje 3 ali več pa 20 %, med katerimi so bili najpogostejši hepatotoksičnost, driska, pnevmonitis, spremembe na koži in kolitis. Hospitaliziranih je bilo 19 % bolnikov, toliko jih je zaradi NU potrebovalo tudi sistemski glukokortikoid (GK), zdravljenje z ZKT smo trajno ukinili 14 % vseh bolnikov. Med 56 hospitaliziranimi bolniki jih je 75 % imelo NU stopnje 3 ali več, GK je prejelo 77 % bolnikov, 5 % bolnikov je potrebovalo dodaten imunosupresiv in pri 64 % je bila potrebna trajna prekinitev zdravljenja z ZKT. Med NU, ki so zahtevali hospitalizacijo, sta bila z 19 % najpogostejša pnevmonitis in kolitis.

Zaključek: Pojavnost NU ZKT v naši raziskavi je v grobem podobna pojavnosti v registracijskih kliničnih raziskavah ZKT. Nekoliko večji deleži hospitaliziranih bolnikov in zdravljenih z GK nakazaujejo na bolj previden pristop pri obravnavi NU ZKT, predvsem ob njihovi uvedbi v zdravljenje pljučnega raka.

RAVNANJA IN POGLEDI BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM, ZDRAVLJENIH NA KLINIKI GOLNIK, NA UPORABO KONOPLJE ZA SAMOZDRAVLJENJE

Nina Grum[1], Katarina Hladnik[1], Lea Knez[1,2], Nejc Horvat [1], Eva Tavčar[1]
[1] Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
[2] Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Kanabinoidi so biološko aktivne spojine, ki se v Sloveniji uporabljajo tudi v sklopu paliativnega zdravljenja onkoloških bolnikov kot dodatno zdravilo pri lajšanju nekaterih simptomov raka, neodzivnih na ostalo terapijo. Njihov naravni vir je konoplja. Stroka pri onkoloških bolnikih vedno bolj opaža uporabo konoplje in njenih pripravkov za samozdravljenje, pogosto s pričakovanji in nameni, ki niso skladni s strokovnimi priporočili. Zato smo izvedli presečno anketno raziskavo pri bolnikih s pljučnim rakom, zdravljenih na Kliniki Golnik, s katero smo pridobili vpogled v stališča in uporabo konoplje za samozdravljenje.

Metode: Anketni vprašalnik smo zasnovali na literaturnem pregledu in ekspertnih mnenjih in ga pilotno testirali. Vključevanje anketirancev je potekalo na Enoti za internistično onkologijo, in sicer 3 mesece v letu 2023. Vprašalnike smo delili osebno v čakalnici enote, v natisnjeni ali elektronski obliki v programu 1KA. Podatke smo analizirali z opisno in sklepno statistiko. Za raziskavo smo pridobili dovoljenje Komisije za medicinsko etiko RS, izpolnjevanje vprašalnikov je bilo anonimno.

Rezultati: Prejeli smo 173 odgovorov na anketo, po izključitvi neustreznih pa smo analizo nadaljevali s 136-imi. Večina (57,4 %; 78/136) anketiranih bolnikov je samostojno že iskalo informacije o uporabi konoplje, od tega največ na internetu (60,3 %, 47/78), pri prijateljih (57,7 %, 45/78) in na družabnih omrežij (38,5 %, 30/78), samo 17,8 % (28/78) pa pri zdravstvenih delavcih in v znanstvenih člankih. Večina 60,3 % (47/78) anketirancev se o konoplji ni pogovarjala z zdravstvenim delavcem, kljub temu, da jih več kot polovica (59,0 %, 46/78) ni izrazila skrbi glede odprtega pogovora z njimi. Skoraj vsi anketiranci (88,2 %; 60/68) pa so bili mnenja, da bi jim bil odprt pogovor z zdravstvenim delavcem v pomoč pri odločanju glede uporabe konoplje. Četrtina (24,3 %; 33/136) vseh anketirancev je že uživalo, aktivno uživajo ali nameravajo uživati konopljo za samozdravljenje. Od tega jih je največ pripravke iz konoplje uporabljalo z namenom zdravljenja raka (57,6 %, 19/33), lajšanja nespečnosti (39,4 %, 13/33), lajšanja stresa ali za pomirjanje (27,3 %, 9/33). Od bolnikov, ki uporabljajo konopljo, jih 42,4 % (14/33) pripravke iz konoplje uporablja tudi med zdravljenjem raka, zdravniku pa uporabe ni zaupalo kar 51,5 % (17/33) bolnikov.

Zaključki: Bolniki s pljučnim rakom pogosto iščejo informacije o konoplji in, čeprav bi si tega želeli, le redko pri zdravstvenih delavcih. Kar četrtina bolnikov konopljo in njene pripravke v samozdravljenju tudi uporablja, pogosto celo med sistemskim zdravljenjem raka, ne da bi to razkrili zdravniku. Naši rezultati kažejo na željo in potrebo bolnikov s pljučnim rakom po odprtem pogovoru z zdravstvenimi delavci o konoplji.

EVALUATION OF TARGETED SEQUENCING FOR MYCOBACTERIAL IDENTIFICATION AND DRUG RESISTANCE DETECTION

Eva Sodja, Sara Truden, Špela Klemen
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Introduction: Deeplex Myc-TB (GenoScreen, France) is targeted next generation sequencing-based assay that offers simultaneous and rapid identification of mycobacterial species and detection of genomic variants linked with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* (MT). The aims of our study were to evaluate the performance of this assay to detect drug resistance in MT and to identify non-tuberculous mycobacteria (NTM).

Methods: For this retrospective study, we selected 13 MT isolates and 23 NTM isolates. Two ATCC NTM strains were also included. For all MT and NTM strains we already had the results of routine molecular assay Genotype (MTBc or CM, as appropriate; Hain Lifescience, Germany), the results of phenotypic drug susceptibility testing (pDST) and the results of whole genome sequencing (WGS). DNA extraction, library preparation, sequencing and data analysis using Deeplex Myc-TB: Genomic DNA was extracted from pure cultures of all included MT and NTM strains using chloroform and CTAB (N-cetyl-N,N,Ntrimethyl ammonium bromide) method. Paired-end libraries (150 base pair) were prepared using Nextera XT DNA Sample Preparation kits (Illumina Inc., CA, USA) and sequenced on an Illumina MiSeq platform. To determine drug resistance or mycobacterial identification, we used GenoScreen, v3.0.1, a cloud-based analytical platform that incorporates WHO mutation catalogue and other reference publications for drug resistance prediction.

Results: Among MT isolates included, vast majority of them (11/13; 84.6%) were phenotypically resistant to at least one antibiotic. Using Deeplex Myc-TB, we found resistance mutations in 8/11 (72.7%) cases. The other three case with no mutation detected were all PZA resistant MT isolates. In one of these cases, WGS detected mutation in *rpsA* gene, which is not included in Deeplex Myc-TB assay. Among NTM isolates included in this study, 11 NTMs (11/23; 47.2%) were identified by Genotype assay as common mycobacteria. Of those, nine NTMs were confirmed with Deeplex Myc-TB and the other two yielded no identification possible. The remaining 12 NTMs (12/23; 52.2%) were not identified by Genotype test to species level; nine were identified as *Mycobacterium* species and three as *Mycobacterium fortuitum* complex. Using Deeplex Myc-TB, 8 out of 12 (66.7%) were identified as species not covered by our routine molecular test. In four remaining cases, one was identified as *Mycobacterium fortuitum* and three resulted in no identification possible.

Conclusion: Despite rapid nature of targeted NGS, there are still some issues to be resolved (due to batching of samples results might be delayed, still relatively high cost of sequencing, expansion of integrated library).

POST-MARKETING SAFETY OF ALK INHIBITORS: AN ANALYSIS OF EUDRA-VIGILANCE REPORTS BETWEEN 2012 AND 2022

Nanča Čebron Lipovec, Lea Knez
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Background: Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors represent an important treatment option for patients with ALK-positive lung cancer but are also characterised by different safety profiles.

Aim: To identify similarities and differences in adverse events (AEs) between ALK inhibitors, reported in the pharmacovigilance reporting system EudraVigilance.

Methods: This study summarized the types and frequencies of AEs of ALK inhibitors. The EudraVigilance Reporting System data from January 2012 through December 2022 was collected and analyzed. Reports for crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib,and lorlatinib were filtered. We used the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 25.1). Disproportionality analyses were conducted to detect AEs signals for every ALK inhibitor by calculating reporting odds ratios (RORs). Reports were considered statistically significant if the lower limit of the 95% CI did not contain value 1.

Results: During the 2012-2022 observation period, 4508 reports of suspected adverse reactions to all ALK inhibitors were reported to EudraVigilance, with ceritinib being the most frequently reported (43.4%), followed by alectinib (28.0%), lorlatinib (13.6%), ceritinib (9.0%) and lastly brigatinib (6.0%). The most common adverse event reported in EudraVigilance for each drug include oedema for crizotinib, diarrhoea and nausea for certinib, fatigue for alectinib, elevated blood creatine phosphokinase levels for brigatinib and hypercholesterolaemia for lorlatinib. Disproportionality analyses of selected adverse events revealed significant differences between ALK inhibitors. Oedema was significantly related to crizotinib (ROR 1.57) and lorlatinib (ROR 1.60), hepatotoxicity to crizotinib (ROR 1.86), nausea and vomiting as well as diarrhea to crizotinib (ROR 1.95 and 1.55) and ceritinbe (ROR 3.64 and 3.39), constipation to alektinib (ROR 3.16), eye disorders to crizotinib (3.02), photosensitivity to brigatinib (ROR 8.77) and alektinib (2.49), hypertension to brigatinib (17.76) and pnemunotis to alektinib (ROR 1.53) Lorlatinib was also signifcantly related to hyperlipidemia and psychiatric disorders (exact ROR to be evaluated).

Conclusion: This study highlights significant variability in the safety profiles of ALK inhibitors, with each drug associated with distinct adverse events as reported in the EudraVigilance system over a decade. It also indicates the importance of tailored patient management strategies based on the specific ALK inhibitor used.

IZHODI BOLNIKOV Z METASTATSKIM DROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ, ZDRAVLJENIH NA KLINIKI GOLNIK, V LETIH 2020 – 2024

Sanja Letonja[1], Urška Janžič[2]
[1] Zdravstveni dom Ptuj
[2] Univerzitetna klinika Golnik, Enota za internistično onkologijo

Uvod: Drobnocelični pljučni rak je agresivna, hitro napredujoča bolezen, ki predstavlja okrog 15 % vseh pljučnih rakov. Običajno prizadene kadilce, v starosti 60-70 let. Skoraj 70% bolnikov ima ob postavitvi diagnoze razširjeno oz. metastatsko bolezen. Prognoza bolezni je slaba, s srednjim preživetjem okoli enega leta, v primeru zdravljenja s sistemsko kemo-imunoterapijo. Zdravljenje s sistemsko terapijo nekoliko zmanjša breme bolezni in podaljša preživetje. Analizirali smo izhode zdravljenja bolnikov z metastatskim drobnoceličnim rakom pljuč (DRP), ki so bili zdravljeni na Enoti za internistično onkologijo Klinike Golnik, s kemoterapijo (KT) ali kombinacijo kemoterapije in imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk (KT-IT). Gre za neenakomerno skupino bolnikov, saj določeni bolniki zaradi specifičnih razlogov niso bili primerni kandidati za zdravljenje z IT.

Metode: S pomočjo Bolnišničnega registra raka torakalnih organov Klinike Golnik, ki prospektivno zbira podatke vseh bolnikov diagnosticiranih in zdravljenih na kliniki, smo identificirali bolnike z metastatskim drobnoceličnim rakom pljuč, njihove demografske značilnosti, zdravljenje s sistemsko terapijo v 1.liniji, analizirali smo čas sistemskega zdravljenja s 1. linijo in celokupno srednje preživetje.

Rezultati: Od januarja 2020 do decembra 2023 smo zdravili 36 bolnikov s kemoterapijo (KT) in 59 bolnikov s kombinacijo kemo-imunoterapije (KT-IT). Srednja starost bolnikov zdravljenih s KT in KT-IT je bila 64 in 60 let, prevladovali so moški v 69% in 56%, večina bolnikov je bila v stanju zmogljivosti PS po WHO 1 (83% in 85%), je pa bilo več bolnikov v skupini KT PS po WHO 2 (14% proti 3%). Razlog za neprejetje IT je bil večinoma slab PS (31%) oz. drugi razlogi (33%) – največkrat prejemanje velikih odmerkov glukokortikoidov zaradi pridruženih možganskih zasevkov. Izidi zdravljenja pri kombinaciji KT-IT so bili boljši v vseh pogledih v primerjavi s samo KT; stopnja objektivnega odgovora 91% proti 28%, srednji čas zdravljenja 6.5 meseca (m) proti 2.6 m ($p < 0.0001$), celokupno srednje preživetje 14.3 m proti 6.3 m ($p = 0.0091$).

Zaključki: Bolniki, ki so bili sposobni zdravljenja s kombinacijo KT-IT so dosegli boljši izid zdravljenja, s signifikantno daljšim srednjim časom zdravljenja kot celokupnim preživetjem. Dokazali smo klinično dobrobit, ki je podobna tistim v registracijskih raziskavah. Kljub agresivnosti in hitremu napredovanju bolezni ter posledično omejenim možnostim zdravljenja, je izredno pomembna hitra prepoznava bolnikov in diagnostika ter izbira najprimernejšega zdravljenja glede na bolnikovo splošno stanje ter pridružene bolezni, s katerim jim skušamo podaljšati preživetje in hkrati zagotoviti najbolj optimalno kvaliteto preostanka življenja.

VPLIV MULTIDISCIPLINARNEGA MOLEKULARNEGA KONZILIJA NA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ - IZKUŠNJE KLINIKE GOLNIK

Katja Mohorčič, Urška Janžič, Lea Knez, Mateja Marc Malovrh, Izidor Kern
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Celovito gensko profiliranje s pomočjo sekvenciranja nove generacije (NGS) lahko močno vpliva na zdravljenje bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDRP), zato je bilo leta 2022 v Sloveniji vključeno v rutinsko prakso na nacionalni ravni. Na Univerzitetni kliniki Golnik (UKG) je bil zato leta 2022 ustanovljen multidisciplinarni molekularni konzilij (MTB), ki pomaga onkologom na podlagi izvidov NGS personalizirati sistemsko terapijo za posameznega bolnika. V tej raziskavi so predstavljene možne koristi uporabe NGS testiranja in vpeljave MTB na UKG.

Metode: V raziskavo so bili vključeni bolniki, ki so bili predstavljeni na MTB UKG med januarjem 2022 in avgustom 2024. Odločitev za predstavitev bolnika na MTB sprejme lečeči onkolog. Pred predstavitvijo so vsi bolniki opravili NGS testiranje. Podatki so bili zbrani iz medicinske dokumentacije. Podatki o odgovoru na zdravljenje so bili zbrani prospektivno po kriterijih RECIST. Izračunali smo delež bolnikov z genomskimi spremembami, ki so prejeli tarčno zdravljenje na podlagi priporočil MTB, ter odgovor na zdravljenje.

Rezultati: Skupno je bilo na MTB UKG obravnavanih 65 bolnikov (srednja starost 64 let, 65% žensk). Večina bolnikov je bila predhodno zdravljena z eno linijo sistemske terapije (26: 40%), 31 % bolnikov pa je bilo še nezdravljenih. Najpogostejše primarne molekularne spremembe so bile mutacije EGFR (26; 46 %), preureditve ALK (9; 14 %) in mutacije BRAF (10; 15 %). 39 (60 %) bolnikov je imelo ob predstavitvi na MTB več kot eno molekularno spremembo. Tarčno zdravljenje je bilo priporočeno za 42 (65 %) bolnikov, pri čemer je bilo priporočilo upoštevano pri 34 (52 %) bolnikih. Med 28 bolniki, ki so bili ovrednoteni glede odziva, sta bila delež objektivnih dgovorov (ORR) in stopnja obvladovanja bolezni (DCR) 43 % in 50 % (predhodno nezdravljeni bolniki: ORR: 70 %, DCR: 80 %; predhodno zdravljeni bolniki: ORR: 26 %, DCR: 32 %). Od 8 bolnikov, ki niso prejeli zdravljenja po priporočilih MTB, so 4 prejeli le podporno zdravljenje zaradi slabega stanja zmogljivosti, 2 ostajata na prejšnji liniji zdravljenja brez napredovanja, 2 pa sta prejela druge vrste sistemskega zdravljenja.

Zaključek: Z vzpostavitvijo MTB na naši kliniki je polovica obravnavanih bolnikov prejela priporočeno tarčno zdravljenje in kar v 43 % odgovorila na zdravljenje Menimo, da naši podatki kažejo na pomembnost vključevanja MTB v rutinsko klinično prakso.

VKLJUČITEV MOBILNE PALIATIVNE ENOTE V OSKRBO BOLNIKOV Z RAKI TORAKALNIH ORGANOV - RETROSPEKTIVNA ANALIZA

Anela Muratović[1], Katja Mohorčič[1], Mateja Lopuh[2], Urška Janžič[1]
[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
[2]Mobilna paliativna enota, Splošna bolnišnica Jesenice

Uvod: Paliativna oskrba se osredotoča na izboljšanje kakovosti življenja, z lajšanjem in obvladovanjem simptomov ter psihosocialno podporo. Mobilna paliativna enota (MPE) nudi specializirano podporo bolnikom in njihovim svojcem v domačem okolju, posledično je manj napotitev v urgentne centre, hospitalizacij in druge dodatne medicinske oskrbe. Bolniki s torakalno malignomi, diagnosticirani in zdravljeni na Enoti internistične onkologije na Univerzitetni kliniki Golnik, so napoteni v regionalno MPE na podlagi potrebe po obvladovanju simptomov. MPE nudi vsakemu bolniku individualiziran pristop, prilagojen potrebam in željam bolnika in njihovih družin. Analizirali smo razloge in čas do napotitve v MPE, dejansko vključitev in vodenje, obisk urgentnih ambulant in hospitalizacij med vodenjem ter izide bolnikov, vključenih v MPE.

Metode: Izvedli smo retrospektivno analizo podatkov s pomočjo elektronskih bolnišničnih kartotek, analizirali smo demografske podatke, razloge in čas do napotitve na MPE, podatke o obisku urgentnih ambulant ter hospitalizacij ter kraju in času smrti glede na vključitev v MPE.

Rezultati: Od avgusta 2020 do decembra 2023 je bilo na MPE napotenih 176 bolnikov, od tega je bilo 57 % moških, 91% jih je ostalo v vodenju pri MPE. Bolniki so bili diagnosticirani z nedrobnoceličnim rakom pljuč (73 %), drobnoceličnim rakom pljuč (17 %) in malignim plverlanim mezoteliomom (10%). V 13 % bolniki niso prijeli onkološkega zdravljenja, ostali so prejemali kemoterapijo v 27 %, zaviralce imunskih kontrolnih točk 45 % in tarčno terapijo v 15 %. Večino bolnikov (97 %) je na MPE napotil lečeči onkolog v medianem času 64,5 dni. Poleg tega je bilo 52 % bolnikov v MPE vključenih zgodaj, v manj kot 100 dneh. Razlogi za napotitev so bili bolečina 28 %, potreba po povečanju podpornega zdravljenja 27 %, poslabšanje bolezni 16 %, dispneja 11 %, slabe socialne razmere 2 %, drugi bolniki so imeli več razlogov. Glede na dostopne podatke je v času vodenja s strani MPE urgentne centre obiskalo 26% bolnikov, hospitaliziranih je bilo 43% bolnikov. Od vseh vključenih je 119 bolnikov umrlo, s srednjim časom od napotitve v MPE do smrti 90,5 dni. Večina bolnikov (72 %) je umrla doma, nekateri v bolnišnici ali hospicu (23 %), za 5 % bolnikov nimamo podatkov.

Zaključek: MPE predstavlja ključen element v celostni oskrbi onkoloških bolnikov, saj omogočajo, da bolniki prejemajo individualizirano in kontinuirano oskrbo v domačem okolju. Njihova vloga pri obvladovanju simptomov, podpori družinam in zmanjševanju potrebe po hospitalizaciji bistveno prispeva k izboljšanju kakovosti življenja bolnikov z rakom in hkrati razbremenjuje bolnišnični sistem. Zgodnja vključitev specializiranih mobilnih enot v zdravljenje onkoloških bolnikov je izvedljiva in je bistvenega pomena za zagotavljanje udobja bolnikom v njihovih zadnjih dneh in jim omogoča, da umrejo doma, če je to le mogoče.

IZBOLJŠANJE PREŽIVETJA PRI BOLNIKIH Z METASTATSKIM NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ, ZDRAVLJENIH Z ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK - PODATKI IZ BOLNIŠNIČNEGA REGISTRA

Ana Geltar, Bor Vratanar, Katja Mohorčič, Loredana Mrak, Urška Janžič
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Bolnišnični register raka, ki temelji na podatkih, pridobljenih v klinični praksi, nudi dragocen vpogled v vzorce diagnosticiranja, zdravljenja in preživetje rakavih bolnikov, kar omogoča nadaljnje načrtovanje in izboljšave. Poleg tega nam podatki iz vsakodnevne klinične prakse nudijo pomembno dopolnitev k podatkom, pridobljenim iz randomiziranih kliničnih raziskav, kjer je nabor bolnikov strogo omejen in velikokrat ne odraža resnične situacije.

Metode: Podatki vseh bolnikov z diagnozo rakov torakalnih organov se od leta 2010 prospektivno zbirajo v bolnišničnem registru torakalnih rakov na Kliniki Golnik in se kasneje dopolnjujejo s podatki o vzorcih zdravljenja in preživetju. Analizirali smo vpliv zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) v prvi liniji pri bolnikih z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) brez znanih molekularnih označevalcev na celokupno preživetje. Poleg tega smo ocenili vpliv zdravljenja z ZINT na preživetje bolnikov ne glede na to, v kateri liniji zdravljenja so jih bolniki prejeli, pri čemer smo upoštevali starost ob diagnozi, saj je bila učinkovitost zdravljenja z ZINT pri bolnikih, pri katerih je bil NDRP diagnosticiran v različnih časovnih obdobjih, ocenjena posredno.

Rezultati: V obdobju od januarja 2010 do decembra 2022 je bilo v naši ustanovi diagnosticiranih 7439 bolnikov z rakom pljuč. Med njimi je bilo 62 % moških in le 14 % nekadilcev. Izmed 5921 bolnikov, pri katerih je bil ugotovljen NDRP, je bilo 2659 bolnikov (45 %) diagnosticiranih v 4. stadiju, 1030 od teh (39 %) je bilo v prvi liniji zdravljenih s sistemsko ne-tarčno terapijo. Prva linija zdravljenja bolnikov brez znanih molekularnih označevalcev je v 50 % primerov vključevala kemoterapijo (KT), v 38 % ZINT in v 12 % kombinacijo ZINT in KT. Srednje preživetje bolnikov, zdravljenih s KT, ZINT ali kombinacijo ZINT + KT, je bilo 9.0 mesecev (m), 16.7 m in 17.8 m. Zdravljenje z ZINT v prvi liniji je statistično značilno izboljšalo preživetje bolnikov z metastatskim NDRP; $X^2 = 56.68$, $p < 0.001$. Poleg tega so imeli bolniki, ki so prejeli ZINT kadarkoli tekom zdrvaljenja, pomembno izboljšano celokupno preživetje, $X^2 = 18.22$, $p < 0.001$; HR 0.69.

Zaključek: Uvedba ZINT statistično značilno izboljša preživetje bolnikov z metastatskim NDRP brez znanih molekularnih označevalcev v vsakdanji klinični praksi, ne glede na to, ali prejmejo ZINT v prvi liniji ali v nadaljnjih linijah zdravljenja.

ALI JE KORISTNO PREDPISOVANJE ANTIBIOTIKOV BOLNIKOM S KAŠLJEM V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE PREDEN JIH NAPOTIMO K PULMOLOGU?

Martin Janakjiev[1], Nina Novak[2], Mihaela Zidarn[2,3]
[1]Univerzitetni klinični center Maribor
[2]Objem zdravja
[3]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Odpornost na antibiotike predstavlja vedno večji problem po vsem svetu - leta 2007 je bilo v 30 državah zabeleženih 10 % izolatov Streptococcus pneumoniae kot neobčutljivih za penicilin (1). V Evropi obstajajo različne prakse predpisovanja antibiotikov zunajbolnišničnim bolnikom. Akutni kašelj je eden najpogostejših razlogov za obisk osebnega zdravnika. Delež evropskih pacientov, ki pridejo v ordinacije splošnih zdravnikov z okužbo spodnjih dihal in se jim predpiše antibiotike, se giblje od približno 27 % na Nizozemskem (za kašelj in bronhitis) do 75 % v Združenem kraljestvu (3, 4). Namen naše raziskave je bil ugotoviti odstotek bolnikov, ki so jim pred napotitvijo k pulmologu predpisali antibiotike za kašelj.

Metode: Preverili smo našo lokalno zbirko podatkov za bolnike, napotene v našo zunajbolnišnično pulmološko ambulantno z diagnozo R05 (MKB 10) med novembrom 2023 in septembrom 2024 (n = 134). Nato smo pri vsakem posamezniku preverili, ali je imel predpisane antibiotike znotraj 8 tednov pred napotitvijo k pulmologu. Bolnike smo tako razdelili v dve skupini - skupino, ki je prejemala antibiotike (n=46), in skupino, ki jih ni (n=88). Pri pregledu v naši ordinaciji smo ugotavljali, ali se kašelj izboljšuje ali ne.

Rezultati: V skupini, ki je pred obiskom prejemala antibiotike, je bilo 26 % bolnikov brez kašlja oziroma se je kašelj ob obisku izboljšal (n=12); v skupini, ki antibiotikov ni prejemala, pa je bilo 34 % bolnikov (n=30) ob obisku z izboljšanjem ali brez simptomov kašlja.

Zaključki: Ugotovili smo, da ni bistvene razlike med skupino bolnikov, ki so pred napotitvijo v našo ordinacijo prejemali antibiotike, in skupino bolnikov, ki antibiotike niso prejemali (izvedli smo test i-kvadrat, $p=0,3429$, $p>0,05$).

5-LETNO PREŽIVETJE BOLNIKOV S CENTRALNO SPALNO APNEJO NA ASV TERAPIJI

Julija Kalcher[1], Katarina Kunčič[1], Kristina Ziherl[1,2]
[1]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
[2]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Bolniki, pri katerih je diagnosticirana centralna spalna apneja (CSA), so praviloma zdravljeni z adaptivno servo ventilacijo (ASV) za stabilizacijo CSA. Preživetvena korist ASV terapije pri bolnikih s CSA in ohranjeno iztisno frakcijo levega prekata ni jasna. Naš namen je bil oceniti preživetveno korist ASV terapije med različnimi podskupinami bolnikov s CSA.

Metode: Izbrali smo medicinske podatke vseh bolnikov, pri katerih je bila diagnosticirana CSA in predpisana ASV terapija na Univerzitetni kliniki Golnik med majem 2015 in januarjem 2023. Bolniki so bili razvrščeni v tri skupine glede na začetno diagnozo: CSA z Cheyne-Stokesovim dihanjem (CSR), CSA, ki se je pojavila med zdravljenjem s pozitivnim zračnim tlakom (TeCSA), in druge vrste CSA. Podatki o adherenci terapiji so bili pridobljeni iz programske opreme ASV aparatov. Primerjava je bila izvedena med skupinama CSR in TeCSA.

Rezultati: V raziskavo je bilo vključenih 182 bolnikov s CSA, 144 (79 %) moških, povprečna starost 68,9 ± 9,0 let, indeks telesne mase (ITM) 36,7 ± 7,2 kg/m² in apneja hipopneja indeks (AHI) 55,3/h ± 20,8/h. V času spremljanja (4,5 ± 2,4 let) je umrlo 49 (27 %) bolnikov. 81 (45 %) bolnikov je imelo CSR, 76 (42 %) TeCSA, 23 (13 %) pa druge vrste CSA. 114 (63 %) bolnikov je bilo adherentnih za terapijo z ASV; povprečna uporaba je bila 6 ur in 6 minut ± 2 uri in 24 minut. Med skupinama CSR in TeCSA ni bilo razlik v adherenci terapije. V celotni kohorti ni bilo razlik v 5-letnem preživetju glede na adherenco terapiji. Pri bolnikih s CSR se je pokazal trend boljšega 5-letnega preživetja pri tistih, ki so bili adherentni v primerjavi z neadherentnimi (71 % proti 61 %), vendar razlika ni bila statistično pomembna. V Coxovi multivariantni regresijski analizi, adjustirani na starost, spol, debelost, kronično ledvično popuščanje (KLB), atrijsko fibrilacijo, kronično srčno popuščanje (SP), pljučno hipertenzijo (PH), hipoksemijo, adherenco ASV terapiji, so starost (HR 1,12, CI 1,0–1,24), debelost (HR 0,03, CI 0,005–0,20), PH (HR 10,9, CI 2,33–51,1), SP (HR 10,8, CI 1,9–60,4) in hipoksemija (HR 4,23, CI 1,38–13,0) napovedali preživetje pri bolnikih z CSR, medtem ko je KLB (HR 5,3, CI 1,08–25,9) napovedala preživetje pri TeCSA.

Zaključek: V celotni kohorti ni bilo razlik v preživetju glede na adherenco terapiji, vendar je bil opažen trend boljšega preživetja pri bolnikih s CSR, ki so bili adherentni v primerjavi z neadherentnimi. Pri CSR je bilo slabše preživetje povezano z višjo starostjo, vitkostjo, pljučno hipertenzijo, kroničnim srčnim popuščanjem in hipoksemijo, pri TeCSA pa samo s kroničnim ledvičnim popuščanjem.

FOLLOW-UP OF NON-DETERMINED EXUDATIVE PLEURAL EFFUSIONS

Anže Pelko, Mateja Marc Malovrh, Aleš Rozman, Katja Adamič
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Background: The study aimed to examine the long-term outcome of patients with non-determined exudative pleural effusions and assessed the frequency of false-negative diagnosis after non-diagnostic thoracoscopy.

Methods: Among 409 patients who underwent thoracoscopy from 1.1.2000 until 31.12.2013 in University Clinic Golnik we retrospectively reviewed the data of 138 patients (33%) with non-diagnostic thoracoscopy - histological diagnosis of nonspecific pleuritis. Patients were evaluated in two analyses, conducted in 2014 and 2024.

Results: Initial data analysis in 2014: Follow up of 138 patients revealed that the majority (90.5%) of non-diagnostic pleural effusions had a benign course. The most common causes were parapneumonic pleuritis (25% of patients). 23% had pleuritis with known exposure to asbestos, 22% of patients had idiopathic pleuritis - without any known cause. Other known causes were pleuritis due to systemic connective tissue and auto-immune diseases (11% of patients), paramalignant pleuritis (7% of patients), pleuritis as a consequence of chest trauma (7% of patients), pleuritis due to congestive heart failure (3% of patients) and pleuritis in connection with pulmonary embolism (2% of patients). 9.5% of non-determinated pleuritis were false-negative. The malignant disease was found after mean interval of 16 months, most often the mesothelioma. All of these patients were previously exposed to asbestos.

Subsequent analysis in 2024: Among the 138 patients with undiagnosed pleural effusions, 42 (30.4%) were still alive at the follow-up in 2024. We sent them invitations for examination, and 14 individuals responded. In all cases, we confirmed regression of the pleural effusion; however, some exhibited residual fibrothorax. Two patients were referred for further diagnostic procedures due to chest pain and weight loss; the results are pending. Among the causes of death, pleural mesothelioma was confirmed in 20 patients (14.5%) during the entire follow-up period. All but one of these cases had a documented history of asbestos exposure. Additionally, 36 patients (26%) had a malignancy as the cause of death. However, information on whether pleural carcinosis accompanied the underlying malignancy remains undisclosed.

Conclusion: The majority of non-diagnostic pleural effusions had a benign course. In long-term follow-up, 15% of non-determinated pleuritis cases were false-negative. Patients with exposure to asbestos require attentive monitoring and, according to the clinical course and dynamics of pleural effusion, additional diagnostic procedures.

EOZINOFILNI FENOTIP BRONHIEKTAZIJ: KLINIČNE IN MIKROBIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Anja Ilovar Bezjak[1], Jan Biteznik[2], Irena Šarc[1,3]
[1] Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
[2] Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru
[3] Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Bronhiektazije so heterogena bolezen z različnimi fenotipi. Tradicionalno veljajo za bolezen s prevladujočim nevtrofilnim vnetjem. V zadnjem času se pojavljajo podatki, ki nakazujejo pomembno vlogo eozinofilcev, saj ima približno 20 % bolnikov povišane vrednosti eozinofilcev v krvi (>300 celic/µl), kar opredeljuje eozinofilne bronhiektazije. Bolniki z eozinofilnimi bronhiektazijami imajo v povprečju krajši čas med poslabšanji, daljše hospitalizacije zaradi poslabšanj, slabšo pljučno funkcijo in težji potek bolezni. Nekatere raziskave povezujejo povišane vrednosti eozinofilcev v periferni krvi s specifičnimi vzorci mikrobioma v pljučih, najbolj s Pseudomonas aeroginosa (PA). Podatki o eozinofilnem fenotipu bronhiektazij so omejeni, zato so potrebne nadaljnje raziskave za boljšo opredelitev. Naša raziskava primerja klinične in mikrobiološke značilnosti eozinofilnega in ne-eozinofilnega fenotipa bronhiektazij.

Metode: Izvedli smo retrospektivno presečno raziskavo na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik, v katero smo vključili zaporedne odrasle bolnike z diagnozo bronhiektazije (brez cistične fibroze) na podlagi kodiranja ICD, obravnavane med junijem in decembrom 2023. Naša kohorta je vključevala 206 bolnikov, od katerih smo 10 izključili zaradi nepopolnih podatkov. Sistematično smo pregledali medicinske podatke v elektronskem sistemu, da smo zbrali demografske, klinične in mikrobiološke podatke. Bolnike smo razdelili v dve skupini glede na število eozinofilcev v krvi: < 300 celic/µL in ≥ 300 celic/µL. Pregledali smo historične vrednosti za 2 leti in vzeli najvišjo zabeleženo vrednost eozinofilcev. Za opredelitev spremenljivk, ki bi lahko bile povezane s tveganjem za okužbo s PA in netuberkuloznimi mikobakterijami (NTM), smo uporabili multivariatno analizo.

Rezultati: Pri analizi 196 bolnikov je 40,8 % imelo eoz ≥ 300 celic/µL. V obeh skupinah je so prevladovale ženske (72,4 % proti 66,3 %), razlik v povprečni starosti ali pljučni funkciji ni bilo (Tabela 1). Med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik v spremljajočih boleznih, razen pri astmi in zdravljenju z inhalacijskimi kortikosteroidi (IGK). Bolniki s povišano vrednostjo perifernih eozinofilcev so imeli značilno povišane vrednosti eNO in celokupnih IgE. V našem multivariatnem regresijskem modelu, prilagojenem na FEV1 (% predvidene), število prizadetih pljučnih režnjev, uporabo inhalacijskih glukokortikoidov (IGK), starost, spol, ITM in število eozinofilcev v krvi kot zvezno spremenljivko, sta bila nižji FEV1 (OR = 0,956, 95% CI: 0,932-0,981, p = 0,001) in višje število eozinofilcev v krvi (OR = 1,002, 95% CI: 1,000-1,004, p = 0,032) povezana s tveganjem za kolonizacijo s PA. V istem modelu je bila višja starost (OR = 1,061, 95% CI: 1,003-1,121, p = 0,037) povezana s tveganjem za okužbo z NTM.

Zaključek: V naši kohorti je bila skupina s povišanimi eozinofilci bolj številčna, kot je bilo poročano v dosedanjih raziskavah (41 %), v tej skupini je bila pogostejša pridružena astma kot v skupini ne-eozinofilnih bronhiektazij. Med obema skupinama ni bilo razlik v pljučni funkciji ali številu prizadetih pljučnih režnjev. Kljub temu, da je bila skupina z eoz ≥ 300 pomembno pogosteje zdravljena z IGK, pomembnih razlik v pogostnosti PA in NTM med obema skupinama nismo ugotovili. Uporaba IGK tudi v multivariantnem modelu ni bila povezana s tveganjem za PA ali NTM. V celotni skupini bolnikov je bila prevalenca izolacije PA nižja (12,7%) kot poročajo raziskave iz drugih evropskih držav. Slabša pljučna funkcija, merjena z vrednostjo FEV1, je bila neodvisno povezana s povečanim tveganjem za PA, število prizadetih pljučnih režnjev pa ni kazalo povezave. Število eozinofilcev kot zvezna spremenljivka je bilo pozitivno povezano s povečanim tveganjem za PA.

Tabela 1. Značilnosti bolnikov obeh skupin bronhiektazij

Značilnosti	**Vrednost eozinofilcev v periferni krvi**		**P**
	< 300/µl	**≥ 300/µl**	
Število	116 (59.2%)	80 (40.8%)	
Starost	59.4 (11.5)	60.3 (12.4)	0.827
Spol, ženske, n (%)	84 (72.4%)	53 (66.3%)	0.355
ITM, kg/m2	24.3 (6.0)	27.4 (6.2)	0.422
FEV1, mL	2213 (782)	2124 (794)	0.742
FEV1 %	80.7 (24.3)	74,9 (25.0)	0.945
Število režnjev	2.55 (1.27)	2.38 (1.28)	0.759
IGK, n (%)	41 (36.6%)	40 (52.6%)	**0.029**
Astma	31 (26.7%)	35 (43.8%)	**0.013**
Izolati			
P. aeruginosa, n (%)	12 (13.6%)	13 (18.8%)	0.376
H. influenzae, n (%)	14 (15.9%)	12 (17.4%)	0.804
NTM, n (%)	14 (15.6%)	8 (11.4%)	0.452

NERAZPENJANJE PLJUČ PRI BOLNIKIH S PLEVRALNIM IZLIVOM IN NJIHOVA PROGNOZA

Tara Velepec, Blaž Cestnik, Aleš Rozman
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Nerazpenjanje pljuč (NRP) pri bolnikih s plevralnim izlivom je poznan, a slabo raziskan zaplet, kjer pljuča po drenaži plevralnega izliva ne zapolnijo celotne plevralne votline. Diagnoza NRP je zahtevna zaradi pomanjkanja specifičnih testov in slabo opredeljenih napovednih kazalcev. Razširjenost in simptomi NRP so v literaturi slabo opisani, prognoza bolnikov s tem stanjem pa ni popolnoma poznana. Namen raziskave je bil opredeliti razširjenost in prognozo NRP pri bolnikih z eksudativnim plevralnim izlivom.

Metode: V retrospektivno analizo smo vključili bolnike, ki so imeli med januarjem 2010 in decembrom 2020 opravljeno torakoskopijo zaradi eksudativnega plevralnega izliva. NRP smo definirali kot prisotnost zraka in / ali tekočine v plevralnem prostoru na RTG posnetku pljuč po torakoskopiji pri bolnikih na aktivni plevralni drenaži, če je bil stik visceralne plevre s parietalno manj kot 70 %. V analizi smo uporabili tudi podatke iz bolnišničnega elektronskega informacijskega sistema, fizičnega arhiva in Centralnega registra prebivalcev Slovenije. Vse bolnike smo sledili od opravljene torakoskopije do 1.1.2024, torej 3 ali več let. Bolnike z malignimi in benignimi diagnozami smo analizirali ločeno, saj gre za različne bolezenske procese. Statistično analizo smo izvedli s programom GraphPad Prism. Vrednost $p \leq 0{,}05$ smo opredelili kot statistično značilno.

Rezultati: Iz registra torakoskopij Univerzitetne klinike Golnik smo vključili 443 bolnikov (povprečna starost 63,84 let, 66,82 % moških). Bolniki z NRP so imeli značilno krajše 3-letno preživetje tako pri benignem plevralnem izlivu (hazard ratio (HR) = 3,142, 95 % CI 1,398 – 7,046, p = 0,0005) kot pri malignem plevralnem izlivu (MPI) (HR = 1,695, 95 % CI 1,156 – 2,486, p = 0,0008). Prav tako je bilo celokupno preživetje bolnikov z razpetimi pljuči pomembno boljše pri bolnikih z benignimi diagnozami (HR = 2,498, 95 % CI 1,392 – 4,482, $p < 0{,}0001$) in malignimi diagnozami (HR = 1,593, 95 % CI 1,110 – 2,287, p = 0,0021). Srednje preživetje bolnikov z maligno diagnozo je znašalo 8,5 meseca za bolnike z NRP in 16 mesecev za bolnike z razpetimi pljuči. Ugotovili smo, da bolniki z NRP in MPI značilno pogosteje prejmejo antibiotično terapijo po torakoskopiji (Fisherjev eksaktni test, p = 0,038) in imajo več drugih zapletov med izvajanjem diagnostike (Fisherjev eksaktni test, p = 0,0002) v primerjavi z bolniki z razpetimi pljuči. Nasprotno med bolniki z benignim plevralnim izlivom in NRP nismo beležili povečanega števila zapletov v primerjavi z bolniki brez NRP. V naši skupini preiskovancev smo ugotovili tudi značilen vpliv NRP na prejetje specifične onkološke terapije (Fisherjev eksaktni test, p = 0,005).

Zaključki: V raziskavi smo ugotovili, da imajo bolniki z NRP slabšo prognozo tako pri benignem kot malignem plevralnem izlivu. Bolniki z maligno boleznijo imajo več zapletov med izvajanjem diagnostike ob prisotnem NRP in manj terapevtskih možnosti glede zdravljenja osnovne onkološke bolezni v primerjavi z bolniki, ki imajo razpeta pljuča.

UČINKOVITOST PO MERI IZDELANE SPALNE OPORNICE PRI BOLNIKIH S OBSTRUKTIVNO SPALNO APNEJO

Anja Žargaj[1], Vojko Didanović[2], Tadej Dovšak[2], Luka Prodnik[2], Kristina Ziherl[1]
[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
[2]Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod: Terapijo s spalno opornico priporočamo bolnikom z blago do zmerno hudo obliko obstruktivne spalne apneje (OSA) in je izbira drugega reda za bolnike s hudo OSA, kadar bolniki CPAP terapije ne prenašajo. Učinkovitost zdravljenja s spalno opornico se lahko razlikuje glede na vrsto in način izdelave opornice. Naš namen je bil oceniti učinkovitost in prenašanje po meri izdelanih spalnih opornic, ki so jih izdelali na Oddelku za maksilofacialno in oralno kirurgijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana.

Metode: V retrospektivno študijo je bilo vključenih zadnjih 97 bolnikov, diagnosticiranih z OSA na Univerzitetni kliniki Golnik, ki so prejeli po meri izdelane spalne opornice in pri katerih je bila kasneje opravljena kontrolna respiratorna poligrafija na spalni opornici. Podatki o bolnikih so bili pridobljeni iz medicinske baze podatkov Univerzitetne klinike Golnik.

Rezultati: Med 97 bolniki je bilo 68 % moških, povprečna starost je bila 49,9 ± 9,0 let, indeks telesne mase (ITM) 28,2 kg/m^2 ± 4,2 kg/m^2, apneja hipopneja indeks (AHI) 20,3 ± 0,9/h. Porazdelitev OSA glede na težo ob diagnozi je bila: 32 % blaga, 50 % zmerna in 18 % huda oblika. 26 % bolnikov je imelo povečan obseg vratu, 25 % jih je bilo debelih, 40 % je imelo ESS >10. Po zdravljenju s spalno opornico se je porazdelitev teže OSA izboljšalo: 17 % ni imelo več OSA, 42 % je imelo blago OSA, 35 % zmerno in 6 % hudo obliko OSA. Pri 47 % bolnikov je bilo opaziti pomembno izboljšanje AHI (>50 % zmanjšanje AHI ali sprememba teže OSA). 81 % bolnikov je dobro prenašalo zdravljenje s spalno opornico. Med 25 bolniki, ki niso prenašali CPAP terapije, je pri 68% prišlo do izboljšanja stanja na spalni opornici. Pri tistih bolnikih, ki niso prenašali CPAP terapije (68 % vs. 37 %, p = 0,018) in tisti s težjo obliko OSA, je bila učinkovitost spalne opornice večja (19 % blaga, 56 % zmerna, 70 % huda OSA, p = 0,001). V multivariantni regresijski analizi, adjustirani na starost, spol, obseg vratu, ITM, prenašanje CPAP terapije in začetno težo OSA, je bila edina spremenljivka, ki je napovedala večjo učinkovitost spalne opornice, višja teža OSA (OR 3,4, CI 1,0–11,8).

Zaključki: Po meri izdelana spalna opornica je učinkovita pri približno polovici bolnikov, napotenih na zdravljenje, in jo na splošno bolniki dobro prenašajo. Pri bolnikih, ki ne prenašajo CPAP terapije, in tistih s hujšo stopnjo OSA, je po meri narejena spalna opornica bolj učinkovita.

VPLIV DOLGOTRAJNE UPORABE AZITROMICINA NA ZMANJŠANJE ŠTEVILA POSLABŠANJ PRI BOLNIKIH Z OBSTRUKTIVNIMI BOLEZNIMI PLJUČ

Tina Vrenko[1], Irena Šarc[1,2]
[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
[2]Medicinska fakulteta Ljubljana

Uvod: Dolgotrajna uporaba azitromicina je smiselna za poskus obvladovanja števila poslabšanj obstruktivne pljučne bolezni (astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)) in poslabšanj pri bolnikih z bronhiektazijami, če ostali ukrepi niso uspešni. Azitromicin pri vse treh boleznih dokazano zmanjša število poslabšanj ter potreb po hospitalizaciji ob poslabšanju. Zdravljenje je bolj učinkovito pri nekdanjih kadilcih in bolnikih s povišanimi per. eozinofilci. Namen te raziskave je bil pridobiti podatke o učinkovitosti zdravljenja pri bolnikih, ki se vodijo na Univerzitetni kliniki Golnik.

Metode: Vključili smo bolnike, ki se zaradi pljučne bolezni spremljajo na Univerzitetni kliniki Golnik in so imeli predpisan azitromicina za dolgotrajno uporabo z namenom stabilizacije bolezni zaradi pogostih poslabšanj. Seznam bolnikov smo pridobili iz računalniškega sistema, v iskanje smo vključili bolnike z izdanim receptom za vsaj 3 škatlice azitromicina, analizirali smo naključnih 20 bolnikov; v nadaljnjo analizo smo vključili bolnike, ki so imlei azitromicin predpisan s tem namenom, v zadostnem obdobju in so imeli s popolne podatke. Preverili smo trajanje zdravljenja z azitromicinom, število poslabšanj bolezni v sorazmernem času pred in po uvedbi zdravila, ter relevantne klinične podatke. Podatke smo ročno pregledali, gre za retrospektiven pregled.

Rezultati: Od 20 bolnikov smo v končno analizo vključili 15 bolnikov (12 moških, 3 ženske), povprečne starosti 72±3.8 let, povprečnega FEV1 38±12%. Pri 13 bolnikih je bila osnovna pljučna bolezen KOPB, od tega jih je imelo 6 pridruženo astmo, 4 bronhiektazije, 2 bolnika sta se zdravila samo zaradi bronhiektazij. Vsi bolniki so bili bivši kadilci. 7/15 bolnikov (47%) bolnikov je imelo maksimalno vrednost eozinofilcev v periferni krvi v zadnjem letu pred predpisom nad 300/mcL. Azitromicin so prejemali vsaj 6 mesecev, vsi bolniki so azitromicin prejemali po shemi 500mg 3-krat tedensko. Število poslabšanj pljučne osnovne bolezni pred uvedbo azitromicina je bilo v povprečju 5,1±2,2/leto, po uvedbi pa 1,8±1,5 v enakem časovnem obdobju. Število hospitalizacij zaradi poslabšanj je bilo v povprečju 1,5±1,1 pred uvedbo ter 0,5±0,6 po uvedbi azitromicina v enakem časovnem obdobju. Pri 3 bolnikih (20%) zdravljenje z azitromicinom ni bilo uspešno pri zmanjšanju števila poslabšanj. FEV1 se v povprečju med zdravljenjem z azitromicinom ni pomembno spremenil.

Zaključek: Dolgotrajno zdravljenje z azitromicinom se je izkazalo za uspešno pri večini bolnikov, vključenih v analizo. V povprečju so bili bolniki pred predpisom izrazito nagnjeni k poslabšanjem ter bili nekdanji kadilci, kar kaže na pravilno izbiro bolnikov. Število poslabšanj in hospitalizacij se je pomembno zmanjšalo. Pri 20% bolnikov zdravljenje ni bilo uspešno. Skoraj polovica bolnikov je glede na periferno vrednost eozinofilcev imelo bolezen eozinofilnega tipa, kar potencialno omogoča uvedbo druge usmerjene terapije.

VPLIV AKTIVNEGA KAJENJA NA PUSTO TELESNO MASO PRI BOLNIKIH S KOPB

Andraž Jug[1], Tatjana Kosten[1], Tomaž Hafner[1], Irena Šarc[1,2]
[1]Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,
[2]Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Uvod: Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) se kažejo spremembe v telesni sestavi, vključno z zmanjšanim indeksom puste telesne mase (FFMI), sarkopenijo in zmanjšano telesno zmogljivostjo. Mehanizmi, na katerih temeljijo spremembe, so zapleteni in niso pojasnjeni. Vpliv aktivnega kajenja na FFMI pri bolnikih s KOPB ni jasen. Namen te raziskave je bil ugotoviti, ali aktivno kajenje vpliva na FFMI pri bolnikih s KOPB, napotenih v program pljučne rehabilitacije (PR).

Metode: Vključili smo zaporedne bolnike s KOPB, ki so med letoma 2017 in 2021 opravili 4-tedenski bolnišnični program PR na Univerzitetni kliniki Golnik v Sloveniji. Vsi bolniki so bili na začetku PR klinično stabilni in opravili preiskave po vnaprej določenem protokolu, vključno z analizo telesne sestave z bioelektrično impendanco. Nizka FFMI je bila opredeljena z merili ESPEN (<17 kg/m² za moške in <15 kg/m² za ženske). Za ugotavljanje napovednih dejavnikov nizkega FFMI je bila uporabljena multivariantna logistična regresija.

Rezultati: V študijo je bilo vključenih 139 bolnikov (povprečna starost 65±7,2 let, 34 % žensk, povprečna FEV1 40±18 % predvidenih, povprečni ITM 26,5±5,9 kg/m², povprečna razdalja 6MTH 341±109 m, povprečna izpostavljenost kajenju 45,0 ± 27,8 (škatlice/leta). Na začetku je imelo 44 % udeležencev nizek indeks puste telesne mase. Med bolniki je bilo 27 (19 %) aktivnih kadilcev, preostali pa so bili nekdanji kadilci. Multivariatna logistična regresija je pokazala, da je bilo aktivno kajenje povezano s 5-krat večjim tveganjem za nizko FFMI (OR 5,06, 95 % CI: 1,7-15,1, p=0,004). Drugi pomembni napovedni dejavniki so bili FEV1 (na %, OR 0,96, 95 % CI: 0,93-0,99, p=0,005), starost (OR 1,066, 95 % CI: 1,001-1,135, p=0,046) in moški spol (OR 0,15, 95 % CI: 0,06-0,38, p<0,001). Dolgotrajno zdravljenje s kisikom, izpostavljenost kajenju (škatlice/leta) in telesna zmogljivost, merjena s 6-minutnim testom hoje, niso napovedovali nizkega FFMI.

Zaključki: Z analizo smo ugotovili pomembno povezavo med aktivnim kajenjem in nizkim FFMI pri bolnikih s KOPB, kar ima znatne klinične posledice in pomen ter zahteva nadaljnje raziskave.

DIAGNOSTIKA IN DESENZIBILIZACIJA KASNE PREOBČUTLJIVOSTI ZA TRIMETOPRIM-SULFAMETOKSAZOL - PREDSTAVITEV DVEH PRIMEROV

Irena Deželak, Igor Potparić, Peter Kopač
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Preobčutljivost za zdravila je kompleksen izziv za zdravstvene delavce in bolnike. Če pacient nujno potrebuje zdravilo, na katero je preobčutljiv, in ni enakovredne alternative, lahko uporabimo desenzibilizacijo. To je poseben postopek, s katerim dosežemo začasno toleranco na izbrano zdravilo. Postopek je lahko nevaren in časovno zahteven, vendar je uspešen predvsem pri takojšnji preobčutljivosti, manj pa je podatkov o uspehu pri kasni preobčutljivosti.

Sulfonamidi, vključno s trimetoprim-sulfametoksazolom (TMP-SMX), so učinkoviti antibiotiki, a približno 7% bolnikov razvije preobčutljivost, večinoma kasno. Klinične reakcije segajo od blagih izpuščajev do hudih reakcij. Uspešna desenzibilizacija za TMP-SMX pri izpuščajih je opisana, za druge reakcije pa je informacij malo. Poster predstavlja izid desenzibilizacije pri dveh bolnicah s potrjeno kasno preobčutljivostjo za TMP-SMX.

Metode: TMS-SMX desenzibilizacijo smo izvedli pri dveh pacientkah, pacientka A (pA) je imela po tej terapiji generaliziran makulopapulozni izpuščaj (MPE), pacientka B (pB) pa fiksni medikamentozni eritem. Obe sta imeli specifično indikacijo za prejemanje TMP-SMX, pA zaradi pljučne nokardioza, ki je bila občutljiva le na TMP-SMX od peroralnih antibiotikov, pB pa je imela ponavljajoče se holangitise, kjer je bilo s strani infektologov TMP-SMX izbran za najbolj optimalno dolgotrajno profilakso. Pri obeh smo opravili epikutano testiranje z TMP-SMX, ki je bilo negativno. Ob provokaciji pa sta obe razvili opisano reakcijo že ob odmerku 80 mg/400 mg TMP-SMX. Pri obeh smo začeli z desenziblizacijo, tako da sta prvi dan prejeli odmerek 1,6/8 mg TMP-SMX , nato pa naj bi vsak dan odmerek podvojevali do končnega terapevtskega odmerka.

Rezultati: Pri pA z MPE po TMP-SMX po smo uspešno zaključili desenziblizacijo brez zapletov, gospa je po končani desenzibilizaciji še naprej brez težav prejemala omenjeno zdravilo v dnevni kumulativni dozi 320/1600 mg TMP-SMX. Pri pB pa se je že pri odmerku 1,6/8 mg TMP-SMX, po nekaj urah pojavil boleč izpuščaj na levem stopalu in tako smo morali z desenziblizacijo prekiniti.

Zaključki: S to predstavitvijo dveh primerov smo želeli pokazati uspešnost desenzibilizacije za TMP-SMX v naši ustanovi pri različnih osnovnih reakcijah. Uspešna desenzibilizacija pri pacientki z MPE potrjuje, da je ta postopek lahko varna in učinkovita rešitev za določene oblike preobčutljivosti, kar je skladno s podatki iz literature. Po drugi strani pa neuspeh pri pacientki s fiksnim medikamentoznim eritemom poudarja kompleksnost tega tipa reakcije in omejitve desenzibilizacije pri obravnavi le-te. Tudi v literaturi je specifično za fiksni medikamentozni izpuščaj opisan le en primer uspešne desenzibilizacije.

V vsakem primeru je potrebno paciente z preobčutljivostjo za zdravilo, ki ga nujno potrebuje obravnavati individualno in ponuditi možnost desenzibilizacije, v kolikor le ta ni kontraindicirana.

PREPOZNAVANJE IN OBVLADOVANJE SERUMSKI BOLEZNI PODOBNE REAKCIJE NA AMOKSICILIN: PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Irena Deželak, Igor Potparić, Mihaela Zidarn
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Amoksicilin, eden najpogosteje predpisanih antibiotikov, lahko v redkih primerih povzroči resnejše neželene učinke. Primer tega so reakcije podobne serumski bolezni (ang. serum sickness-like reactions (SSLR)). SSLR se običajno pojavijo 6–9 dni po začetku terapije, simptomi pa vključujejo vročino, izpuščaje, edem in poliartralgijo, pogosto skupaj z utrujenostjo in otekanjem sklepov. Dodatni simptomi lahko vključujejo limfadenopatijo in proteinurijo. Čeprav so SSLR pogostejše v pediatrični populaciji, se lahko pojavijo tudi pri odraslih. S tem posterjem predstavljamo SSLR pri 44-letnem moškem po najverjetneje neindicirani uporabi amoksicilina. Dodatno pa se dotaknemo kliničnih značilnosti za pravočasno prepoznavanje in ustrezno obvladovanje takšnih reakcij ter poudarjamo pomen previdne uporabe antibiotikov.

Metode: Prej zdrav 44-letni moški je sedem dni po začetku jemanja peroralnega amoksicilina zaradi suma na respiratorno okužbo, kljub odsotnosti jasnih meril za bakterijsko okužbo ob predpisu, razvil akutno generalizirano urtikarijo, otekanje obraza in rok ter poliartralgijo. Na začetku je bolnik prejel glukokortikoide in antihistaminike, kar je privedlo do delnega izboljšanja simptomov. Po dveh dneh je se je ponovno vrnil zaradi dodatnega poslabšanja, opisoval je večjo utrujenostjo in izgubo apetita. Imel je tudi povišane vnetne parametre, zaradi česar je bil sprejet v bolnišnico. Imel je povišano triptazo brez kliničnih znakov anafilaksije. Amoksicilin je bil ukinjen, uvedena pa je bila podporna terapija z glukokortikoidi, antihistaminiki in dodatnim antibiotikom zaradi suma na sekundarno okužbo, čeprav ni bilo potrjenega vira okužbe.

Rezultati: Bolnikovi simptomi so se po prenehanju jemanja amoksicilina postopoma izboljšali. Urtikarija in edem sta se zmanjšala v štirih dneh hospitalizacije, medtem ko je poliartralgija vztrajala še teden dni po odpustu. Laboratorijski parametri, vključno s C-reaktivnim proteinom in številom belih krvnih celic, so se normalizirali. Vrednosti triptaze so se vrnile na osnovne ravni. Kasnejši alergološki testi na penicilin in sorodne antibiotike so bili negativni.

Zaključki: Ta primer poudarja potrebo po pravočasnem prepoznavanju in obvladovanju SSLR, zlasti pri odraslih bolnikih, kjer so te reakcije manj pogoste. Prenehanje jemanja vzročnega zdravila, v tem primeru amoksicilina, je ključni korak pri zdravljenju. Pomembno je opozoriti, da so lahko povišani vnetni parametri znak SSLR in ne nujno sekundarne okužbe. Diagnoza SSLR temelji na klinični sliki in izključitvi drugih stanj, kar zahteva natančno anamnezo in laboratorijske preiskave. Poster prav tako izpostavlja pomen preudarne rabe antibiotikov. S tem zmanjšujemo verjetnost odpornosti bakterij proti antibiotikom, prav tako pa se tudi izognemo nepotrebnim tveganjem za bolnike.

NETUBERKULOZNA MIKOBAKTERIOZA KOŽE: PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Klara Rajšek[1], Petra Svetina[2]
[1] Medicinska fakulteta Ljubljana
[2] Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Netuberkulozne mikobakterije (NTM) oziroma atipične mikobakterije so vse mikobakterije razen *M.tuberculosis* in *M.leprae*. Od *M. tuberculosis* se NTM razlikujejo po tem, da so praviloma manj patogene in se ne prenašajo s človeka na človeka z izjemo redkih primerov prenosa *M. abscessus*. Razširjene so v naravnem okolju, predvsem v zemlji, prahu in vodi. Klinično se okužbe z NTM najpogosteje kažejo kot pljučne bolezni, lahko pa prizadenejo tudi druge organe. Zdravljenje je običajno dolgotrajno in zahteva hkratno uporabo več protimikrobnih zdravil, ki imajo pogosto tudi neželene učinke.

Predstavitev primera: 49-letni bolnik, brez kroničnih bolezni, brez redne terapije. BCG cepljenje je opravil po programu. 14 dni po poškodbi sredinca desne roke s steklom akvarija se mu je rana zagnojila in dlan otekla. Najprej je bil zdravljen z antibiotikom (amoksicilin s klavulansko kislino), kasneje tudi kirurško. Kljub večkratni antibiotični terapiji se stanje ni izboljšalo, spremembe so se začele širiti na hrbtišče desne dlani in zapestja. Nodularne spremembe so bile zdravljene ponovno z antibiotično terapijo. Brez uspeha. V punktatu abscesa ob rani na prstu je bila dokazana prisotnost *M. marinum* (20 kolonij).

Ob sprejemu so bile vidne nodularne kožne spremembe na desni roki , v statusu brez drugih odstopov od normale. Na RTG sliki desne roke ni bilo vidnih osteolitičnih fokusov. RTG slika pljuč je bila v mejah normale. Izmeček na mikobakterije je bil mikroskopsko in v kulturi negativen.

Zdravljenje in prognoza: Uvedena je bila antibiotična terapija: kombinacija klaritromicina, etambutola in rifampicina. Predvideno je 6 mesečno zdravljenje. Pričakovana je popolna ozdravitev.

V zadnjih letih smo na UKPA Golnik zdravili sporadične primere NTM kože (*M. marinum*), zdravljenje je bilo pri vseh uspešno. Možnost ponovne okužbe obstaja ob ponovni izpostavljenosti okuženi vodi, zato priporočamo nošnjo zaščitne rokavice ob stiku z akvarijsko vodo.

ZDRAVLJENJE Z NADOMESTNO TERAPIJO PRI POMANJKANJU ALFA-1-ANTITRIPSINA

Katarina Osolnik, Tina Morgan, Katja Zupanc, Lucija Belehar
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Pomanjkanje alfa-1 antitripsina (AAT) je redka dedna motnja, ki je klinično slabo prepoznana in diagnosticirana. Prizadene pljuča, jetra in redkeje kožo. V pljučih se pomanjkanje AAT manifestira kot emfizem. Smernice GOLD, na katerih temeljijo priporočila za zdravljenje, svetujejo višanje koncentracije pri bolnikih, ki ne kadijo, so stari 18 let ali več, z genetsko različico AAT, ki je skladna s hudim pomanjkanjem AAT, nizko serumsko ravnjo AAT (tj. <11 mikromolov/L ali <57 mg/dL) in dokazano hudo obstrukcijo pretoka zraka. Terapija je načeloma doživljenjska, vendar pa upoštevamo tudi kako bolnik prenaša terapijo, kakšna je uspešnost zdravljenja in ali je sodelovanje bolnika ustrezno.

Materiali in metode: V prispevku predstavljamo naše prve izkušnje z aplikacijo nadomestne terapije pri bolnici s homozigotnim pomanjkanjem A1A genotip ZZ. Zdravilo *zaviralec alfa-1 proteinaze* je odobreno s strani ZZZS za zunajbolnišnično zdravljenje za bolnike, nekadilce, s pomanjkanjem alfa1-antitripsina, z genetskimi različicami PiZZ, PiZ(nič), Pi(nič,nič), PiSZ, koncentracijo AAT pod 11 umol/L, FEV1 <65 %, ki imajo hiter upad pljučne funkcije.

Prikaz primera: 52-letna bolnica, s homozigotnim pomanjkanjem alfa1 antitripsina, genotip ZZ; dolgoletna bivša kadilka (30 py), 4 leta ne kadi več.

Pljučna funkcija: VC 1930 ml (68 %), FEV1 680 ml (30 %), tiff. 35 %, DLCO 32 %, v kronični respiracijski insuficienci, na trajnem zdravljenju s kisikom na domu. Na HRCT ima panlobularni emfizem Že predstavljena za transplantacijo pljuč.

Od sredine avgusta 2024 prejema substitucijsko terapijo s humanim zaviralcem antitripsina alfa-1, ki se aplicira v obliki počasne intravenske infuzije enkrat tedensko v odmerku 60 mg/kg telesne mase.

V času zdravljenja bolnica zdravilo dobro prenaša. Ugotavljamo pomembno višjo serumsko koncentraciji A1A pred vsako naslednjo aplikacijo v primerjavi z izhodno.

Antitripsin alfa-1 je v obliki praška- liofilizata, ki se ga pred pripravo rrekonstituira s priloženo vodo za injekcije in prenosnim kompletom za mešanje. Zdravilo se hrani na sobni temperaturi, po redčenju ga je treba aplicirati v 3 urah.. Rekonstitucija zdravila je enostavna, če se natančno sledi predpisanemu postopku redčenja in primerna za ambulantno aplikacijo.

Zaključek: Enkrat tedensko intravenozno apliciranje zdravila je sicer enostavno, vendar za bolnika breme. Zato je dodatno izbirno merilo, ki prispeva k odločitvi o začetku terapije ocena bolnikove motiviranosti za zdravljenje. Zaenkrat ni možnosti za apliciranje zdravila na bolniku prijaznejši način. Je pa možno bolniku

zdravljenje približati tako, da bi zdravilo lahko dobival čim bližje domu. Primer prikazujemo z namenom, seznanitve pulmologov v Sloveniji z možnostjo in načinom zdravljenje z nadomeščanjem A1A.

UPORABA NEINVAZIVNE MEHANSKE VENTILACIJE PRI HIPERKAPNIČNI RESPIRATORNI ODPOVEDI V SKLOPU PARANEOPLASTIČNEGA LAMBERT-EATON MIASTENIČNEGA SINDROMA: PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Jan Bitežnik, Irena Šarc
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Medicinska fakulteta Ljubljana

Uvod: Lambert-Eatonov miastenični sindrom (LEMS) je nevrološka bolezen, pri kateri pride do motenega živčno-mišičnega prenosa zaradi nastanka protiteles proti napetostno odvisnim kalcijevim kanalčkom, tipa P/Q (VGCC), ki se nahajajo na presinaptičnih nevronih. Zaradi vezave na VGCC se zmanjša dotok kalcija v presinaptični živčni končič, kar povzroči zmanjšano spajanje presinaptičnih vezikul in oslabljeno sproščanje acetilholina v sinapso. Posledično se pri bolnikih klasično pojavijo proksimalna mišična šibkost, avtonomna disfunkcija in arefleksija. Netipična manifestacija LEMS je oslabelost dihalnih mišic, ki je sicer pogostejša pri bolnikih z miastenijo gravis. Oslabelost dihalnih mišic kot vodilni simptom LEMS je zelo redko prisotna, doslej je v znanstveni literaturi opisanih 16 takih primerov. Prognoza dihalne odpovedi zaradi oslabelosti dihalnih mišic v sklopu LEMS ostaja nejasna.

Pri LEMS gre lahko za primarno avtoimuno bolezen ali paraneoplastični sindrom. Zdravljenje slednjega je sestavljeno iz imunomodulatornih zdravil, bistveno pa ga izboljša tudi zdravljenje primarnega tumorja. Predstavljamo primer bolnika s hiperkapnično dihalno odpovedjo zaradi LEMS, pri katerem smo v sklopu zdravljenja potrdili drobnocelični rak pljuč.

Primer: 64-letni bolnik je začel opažati šibkost v mišicah po proksimalnem tipu, ni zmogel več skrbeti sam zase in je hujšal. Nevrologi so sumili na LEMS, predpisali so mu piridostigmin. Kasneje so zdravljenje zamenjali za zaviralec kalijevih kanalčkov – fampridin. V sklopu opredelitve vzroka so opravil slikovno diagnostiko, ki je pokazala tumorsko spremembo v desnem zgornjem pljučnem režnju, radiološki stadij T1aN2M0. Pred dokončno opredelitvijo spremembe se je bolnikovo stanje poslabšalo, bil je hospitaliziran zaradi hiperkapnične respiratorne odpovedi; zaradi karbonarkoze je bila potrebna intubacija in mehanska ventilacija v drugi ustanovi. V našo ustanovo je bil po ekstubaciji premeščen za opredelitev tumorske spremembe. Zaradi vztrajanja hiperkapnične dihalne odpovedi sprva ni bil sposoben za invazivno diagnostiko tumorske spremembe. Z UZ prepon smo potrdili zelo slabo gibanje trebušnih polprepon, EMG zgornjih okončin in prepon je kazal na motnjo presinaptičnega živčno-mišičnega prenosa – LEMS.

S pomočjo neinvazivne mehanske ventilacije (NIV) smo uspeli stabilizirati bolnikovo dihanje, da dodajanja kisika ni več potreboval. Izvedli smo invazivno diagnostiko, potrdili lokoregionalno omejen drobnocelični rak desnega zgornjega režnja, stadija T1a N2 M0 z zasevki v bezgavke 4R. Opravil je kombinirano zdravljenje z radiokemoterapijo (radikalna RT). Vodil se je tudi pri nevrologih, ki so zdravljenje zamenjali za 3,4-diaminopiridin. Simptomi Lambert-Eatonovega sindroma so izzveneli po zaključenem onkološkem zdravljenju. Na

kontrolni hospitalizaciji po 1,5 leta smo ugotavljali izboljšano UZ gibljivost prepon, izboljšanje pljučne funkcije in maksimalnih tlakov med dihanjem. Odločili smo se za ukinitev NIV, saj je bil bolnik v budnosti in med spanjem normokapničen. V obdobju 2 let od postavitve diagnoze maligne bolezni je pridobil 20 kg telesne teže. 6 mesecev po ukinitvi NIV je začel poročati o izgubi energije čez dan in motenem spancu, zato smo ga ponovno obravnavali, potrdili OSA in uvedli terapijo s CPAP. Ob tem so simptomi izzveneli. Bolnik se redno spremlja pri onkologih, ki po 7 letih od diagnoze ne ugotavljajo znakov za ponovitev bolezni. Ima ohranjeno kvaliteto življenja, fizično je veliko aktiven in je brez terapije, ki bi pomembno negativno posegala v njegovo življenje.

Zaključki: V opisanem primeru prikažemo, da lahko pri redkem paraneoplastičnem sindromu LEMS s šibkostjo dihalnega mišičja z NIV klinično stabiliziramo bolnika in omogočimo diagnostično in terapevtsko obravnavo maligne bolezni. Po radikalnem onkološkem zdravljenju so v tem primeru simptomi in znaki LEMS popolnoma izzveneli, NIV smo lahko ukinili. Kljub temu, da paraneoplastični sindromi napovedujejo slabšo prognozo maligne bolezni, v opisanem primeru prikažemo, da bolnik po 7 letih nima znakov za ponovitev maligne bolezni ali simptomov LEMS. Primer poudarja, da bolnikom kljub težki bolezni in kliničnem poteku ne odtegnemo akutnega zdravljenja, ki jim v nadaljevanju omogoča pomembno izboljšanje prognoze

POMEN FENOTIPIZACIJE BOLEZNI ZA OBRAVNAVO TEŽKEGA POSLABŠANJA KOPB: PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Andraž Jug, Tomaž Hafner, Peter Kopač, Irena Šarc
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod: Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je heterogena bolezen, povezana s pomembno obolevnostjo in umrljivostjo. Opisovanje raznolikosti bolnikov s KOPB omogoča njihovo razvrščanje v fenotipe, ki temeljijo na razlikah v kliničnih izidih in terapevtskih pristopih. Fenotip zajema fizične in biokemične značilnosti, ki so rezultat interakcije med genotipom in okoljem. Fenotipizacija omogoča individualizirano obravnavo. Obenem se v zadnjih letih za obravnavo bolnikov v klinični praksi uveljavlja strategija, ki temelji na prepoznavanju in zdravljenju tako imenovanih "značilnosti, ki jih lahko zdravimo" (*ang*. treatable traits), lahko pa jih imenujemo tudi terapevtske tarče. Pri posameznem bolniku je lahko prisotnih več terapevtskih tarč (denimo emfizem in eozinofilno vnetje).

Tudi med poslabšanjem so lahko prisotni različni tipi vnetja, na podlagi katerih poslabšanja KOPB delimo na vnetni fenotip (visoke ravni CRP in IL-6), bakterijski fenotip (prisotnost bakterij v sputumu), virusni fenotip (prisotnost virusov v dihalnih izločkih) in eozinofilni fenotip (povišane ravni eozinofilcev v krvi ali dihalnih poteh). V prispevku predstavljamo primer pomena fenotipizacije in opredelitve vseh terapevtskih tarč na obravnavo bolnika s težkim poslabšanjem KOPB.

Opis primera: 63-letni bolnik s KOPB, z obsežnimi emfizemskimi bulami v zgornjih režnjih obojestransko in zmernim centrilobularnim emfizemom, se je na Kliniki Golnik ambulantno spremljal od leta 2018, bolezen je bila fenotipsko opredeljena kot napredoval bulozni emfizem, stopnja GOLD B (marec 2024), brez nagnjenja k poslabšanjem, osrednja težava je bila omejenost pri telesnih naporih zaradi težke sape (Tabela 1). Leta 2019 je bil predstavljen na obstruktivnem konziliju z vprašanjem kirurške bulektomije. Glede na perfuzijsko scintigrafijo pljuč je bila izračunana relativna funkcija za levo pljučno krilo je 35% (po tretjinah od zgoraj navzdol 1%, 23%, 11%), za desno pljučno krilo 65% (10%, 39%, 16%). Poseg je bil zavrnjen s strani kirurgov zaradi aktivnega kajenja.

Konec maja 2024 je bil zaradi hude poslabšanja obstruktivne bolezni deset tednov hospitaliziran na Kliniki Golnik, od tega 6 dni v enoti intenzivne terapije. V tem času je bil 4x zdravljen s sistemskim steroidom, ob tem se je njegovo stanje 4x izboljšalo in nato ob znižanju odmerka in ukinitvi sistemskega steroida vnovič poslabšalo s poslabšanjem hiperkapnične respiratorne odpovedi in napadov hude dispneje. Bolnik je med zdravljenjem močno fizično opešal, izgubil 13kg na telesni teži in postal težko pokreten zaradi dispneje in sarkopenije (FFMI=15,2 kg /m2). Kirurška bulektomja je bila zaradi nestabilnosti in krhkosti bolnika kontraindicirana. Zaradi nezmožnosti trajne stabilizacije bolezni se je zdravljenje osredotočilo na lajšanje simptomov,

potreboval je visoke količine bronhodilatatorja ter morfinske kapljice za lajšanje napadov dispneje. Po preučitvi poteka poslabšanja se je izkazalo, da je ob vsakem poslabšanju stanja prišlo do porasta števila eozinofilcev v periferni krvi, po sistemskem steroidu pa je sledilo izboljšanje stanja, upad eozinofilcev. Zaradi suma na pridruženo T2 vnetje dihalnih poti smo odvzeli vzorec bronhialne sluznice. Histološko so bili kljub intenzivnemu zdravljenju s sistemskim steroidom v lamini proprii prisotni eozinofilci ter zadebeljena bazalna membrana, kar je skladno s pridruženo astmo.

Po zadnji, četrti stabilizaciji stanja s podaljšano terapijo s sistemskim steroidom, smo na osnovi sklepa obstruktivnega konzilija za poskus dodatne klinične stabilizacije stanja uvedli anti-IL4Rα terapijo, dupilumab. Sistemski steroid smo lahko ukinili. Z uvedbo biološke terapije smo nemudoma prekinili niz poslabšanj, dosegli klinično stabilizacijo ter dodatno izboljšanje pljučne bolezni v kratkem času po odpustu (Tabela 1). Telesna zmogljivost, merjena s 6MTH, se je ob ambulantni kontroli izboljšala v primerjavi z zadnjim testom v stabilni fazi in se vrnila na izhodiščno raven iz leta 2018. Tudi pljučna funkcija se je izboljšala v primerjavi z zadnjo meritvijo v stabilnem stanju marca 2024 (Tabela 1). Dodatno smo pomembno zmanjšali vpliv bolezni na simptomatiko in kvaliteto življenja bolnika v primerjavi s stanjem pred hudim poslabšanjem (ACT 20 točk (+7), CAT 11 točk (-17), FFMI 18 (+3) kg/m2).

Tabela 1: Meritve med spremljanjem bolnika

DATUM	**5.6.2018**	**11.6.2019**	**21.6.2022**	**21.3.2024**	**25.5.-6.8.2024**	**12.9./23.9.2024**
FVC ml (%)	5990 (135%)	5200 (118%)	4690 (109%)	4830 (121%)	H zaradi težkega poslabšanja KOPB	5440 (137%)
FEV1 ml (%)	3000 (87%)	2750 (80%)	2970 (68%)	2120 (69%)		2620 ml (85%)
Ti (%)	50%	52%	48%	44%	max. Eoz 880	48%
DLCO, %	78	85	86	74	max. pCO2 8,5 kPa	N/A
6MTH	505 m	487 m	470 m	425 m		505 m
Eoz, celic/uL	170	N/A	N/A	190		440
CAT točk	N/A	N/A	28	28		11
ITM	27	N/A	N/A	28	22	26

Zaključki: Fenotipizacija bolnika s KOPB in opredelitev terapevtskih tarč, tudi med poslabšanji, nam pomaga bolje razumeti gonilo bolezni in poslabšanja ter omogoča bolj individualizirano zdravljenje. Fenotip bolezni se lahko med samim potekom bolezni spreminja, pojavijo se nove lastnosti, ki so lahko terapevtske tarče, prav tako se lahko demaskira prikrita druga pljučna bolezen. V opisanem primeru smo med težkim poslabšanjem ugotovili pomembno eozinofilno vnetje v dihalnih poteh in ga uspešno zavrli z dupilumabom. Dupilumab

zavre migracijo eozinofilcve v tkiva, kar je hitro izboljšalo bolnikovo stanje. Kljub dolgi hospitalizaciji, med katero je telesno bolnik zelo opešal, smo z dupilumabom omogočili dobro stabilizacijo bolezni in hitro funkcionalno izboljšanje bolnika. Z zgodnjim prepoznavanjem in tarčnim zdravljenjem lahko pomembno zmanjšamo vpliv bolezni na kakovost življenja, obolevnost in hospitalizacije.

VPLIV MOTENJ PREHRANJEVANJA NA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z NETUBERKULOZNIMI MIKOBAKTERIJAMI

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

Uvod: Netuberkulozne mikobakterije (NTM) so oportunistični patogeni, pogosto rezistentni na antibiotike, ki najpogosteje povzročajo okužbe pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom, kroničnimi pljučnimi boleznimi in dolgotrajnem prejemanju imunosupresivov. Okužbe najpogosteje prizadenejo pljuča.

Prikaz primera: Bolnica, stara 66 let, nekadilka, z znano hiperlipidemijo, bronhiektazijami v levem spodnjem pljučnem režnju in podhranjenostjo (BMI 18.7 kg/m2), je imela več let potrjeno okužbo z NTM (*Mycobacterium abscessus*), rezistentno na standardno terapijo, ki potrebuje večmesečno večtirno antibiotično zdravljenje. Simptomi so bili dražeč kašelj z občasnim izkašljevanjem in slab apetit. Rentgenogram prsnih organov je pokazal retikulonodularne infiltrate v zgornjih režnjih. V prvi hospitalizaciji smo uvedli antibiotično terapijo (intravenski amikacin in tigeciklin ter peroralni linezolid in klofazimin), vendar smo jo morali prekiniti zaradi prehranskih težav bolnice. Nadaljnja gastroenterološka obravnava je pokazala okužbo s *Helicobacter pylori (HP)*, funkcionalno dispepsijo, ptozo želodca in podaljšan kolon. Po eradikaciji HP smo ponovno uvedli isto antimikrobno terapijo. Po mesecu in pol terapije je, glede na pomemben upad telesne teže kljub prehranski podpori, slabosti in utrujenosti, bolnica zavrnila nadaljevanje zdravljenja.

Razprava: Motnje prehranjevanja lahko resno oslabijo imunski sistem, kar zmanjša sposobnost obvladovanja okužb z NTM. Dolgotrajno antibiotično zdravljenje je zato, ob že siceršnjih pogostih stranskih učinkih, pri takšnih primerih še posebej velik izziv. V tem primeru je bila prehranska podpora, kljub vsem prizadevanjem, zaradi bolničinih težav, nezadostna, kar predstavlja še dodaten problem.

Zaključek: Motnje prehranjevanja otežujejo zdravljenje že tako za zdravljenje zahtevnih okužb z NTM, zato je pri teh primerih še posebej pomembno v interdisciplinarni tim vključitev psihiatra in nutricionista.

DOES THE RESTART OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY CAN BE SUCCESSFUL AFTER LONG TIME PAUSE?

Besim Prnjavorac[1,2,3 4], Rifat Sejdinović[1,2], Ajdin Ibrahimović[1], Anel mahmutović[1], Emin Širbegović[1], Omer Bedak[1], Jusuf Mehić[1], Jasmin Fejzić[7], Amila Mehmedović[4,7], Lejla Šaranović[2,6], Meliha Mutapčić[2,5]; Aida Mujaković[4,8], Lejla Prnjavorac[4,]
[1]General Hospital Tešanj (Bosnia and Herzegovina, BiH)
[2]Faculty of Medicine, Zenica,
[3]Faculty of Pharmacy, Sarajevo (BiH)
[4] SSST Sarajevo
[5] Cantonal Hospital Zenica (BiH)
[7] Clinical Center University Sarajevo, KCUS (BiH)
[8]General Hospital "Dr Abdulah Nakaš, Sarajevo (BiH)

Background: Specific immunotherapy was successfully introduced as the method of choice if the complete diagnostic procedure was performed with comprehensive approach. During the diagnostic procedures it is necessaire to have exact history of allergy, provocation factors, total and specific IgE measurement for accused allergen. And as the cornerstone for correct decision making for starting with immunotherapy in vivo testing should be performed. If there substantial difference between in vivo testing and laboratory analysis as with the more importance in vivo tests should be considered. To date, three types of allergens have been used for testing: Purified allergens, allergoids and allergens obtained by genetic engineering with only the antigenic determinant for the requested allergen. The last one was not fully introduced in clinical practice, to date. Specific immunotherapy (SIT), as subcutaneous rout (SCIT) has been performed usually as allergoid. Recommended period for SIT was adopted as three years duration. It is to be expected maintenance dose of SCIT could be achieved in short time on continuation after brake of previous treatment.

Objectives: To analyze possible achievement of maintenance therapy of SCIT after break of two years.

Methods: Asthmatic patients treated with SCIT for dermatophagoides at least one year before brake were analyzed. Complete diagnostic procedures were performed before restarting, including analysis of patient's history, total IgE, specific IgE and PRICK tests. Allergen produced by Hal Allergy Leiden was used, performed as allergoids. In our center only SCIT was used, no sublingual route.

Results: We treated 34 asthmatic patients with subcutaneous SCIT, after brake, 18 female and 16 male, average aging 32.6 (±11) years. Repetition of PRICK test were performed for all patients before restart of SCIT. Average level of total IgE was 225 IU/ml (±57) and average level of specific IgE against dermatophagoides was 13.5 (±6) IU/ml. SCIT was done by sc. Rout until satisfied wheal was obtained. Time to obtain satisfied wheal 3 - 5 weeks, average time was 3.7 week (±0.6). In those patients with more intensive PRICK test shorter time for achieve maintenance dose was shown than for those with weak PRICK test reaction. Average time for achieving maintenance dose was in correlation with intensity of PRICK reaction. Level of total and specific IgE was increased as average, but sometime lower level of total and specific IgE was seen in patients with

intensive PRICK reaction. PRICK test was used as the most important for decision to restart SIT after long time pause, at least two years.

Conclusion: Restart of SCIT can be considered after repetition of complete diagnostic procedures, like in first start. Shorter time for achievement of maintenance dose was seen on those patients with more intensive PRICK reaction.

Key words: Specific immunotherapy, asthma, IgE, PRICK test

Corresponding author: Besim Prnjavorac, mail: p.besim@yahoo.com

SPONZORJI

Roche

MSD

Chiesi

Lilly

CURAPROX

PRVI IN EDINI V EU ODOBREN ZAVIRALEC PD-(L)1 ZA ZDRAVLJENJE RAKA V OBLIKI PODKOŽNE INJEKCIJE[1,2]

TECENTRIQ® SC
subkutani atezolizumab

Možnost hitrejšega odmerjanja atezolizumaba za vas in vaše bolnike[2]

Zdravilo TECENTRIQ SC je zdaj v EU odobreno **v vseh indikacijah** za intravensko zdravilo TECENTRIQ, med drugim za nekatere vrste pljučnega raka, raka jeter, mehurja in dojke[2]

Zdravilo TECENTRIQ SC nudi prednosti za bolnike, zdravstvene delavce/ negovalce in celoten zdravstveni sistem[2–6]

Bolniki

Bolnikom omogoča, da prejmejo zdravljenje v približno 7 minutah, za večino injekcij se porabi od **4 do 8 minut**, medtem ko intravensko dajanje zdravila TECENTRIQ traja od 30 do 60 minut[2,3]

Zdravstveni delavci

Večina zdravstvenih delavcev (75–90 %) je menila, da lahko zdravilo TECENTRIQ SC osebju **prihrani čas**, da je **priročno**, bili so zadovoljni z zdravljenjem,odmerjanje se jim je zdelo **preprosto**[3]

Zdravstveni sistem

Pri uporabi subkutanih farmacevtskih oblik so se pokazali **pomembni stroškovni in časovni prihranki**,[5] bolnikom pa nudijo možnosti zdravljenja **zunaj bolnišnice**[6]

Indikacija še ni krita iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Reference: 1. Roche (2024). NASLOV: https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2024-01-16 (datum dostopa: januar 2024). 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_sl.pdf. 3. Burotto M et al. Presented at ESMO 2023, Madrid, Spain, 20–24 October 2023 (Poster 1447). 4. Burotto M et al. Ann Oncol 2023;34(8):693–702. 5. McCloskey C et al. Pharmacoecon Open. 2022;23:1–34. 6. Bittner B et al. 2018;32(5):425–440

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq

Ime zdravila: Tecentriq 840 mg/1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (v nadaljevanju 840 mg in 1200 mg i.v.) in Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje (v nadaljevanju 1875 mg s.c.)
Kakovostna in količinska sestava: 840 mg i.v.: ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba.1200 mg i.v.: ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba. Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml. 1875 mg s.c.: ena viala s 15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1875 mg atezolizumaba. 1 ml raztopine vsebuje 125 mg atezolizumaba. Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 z inženirsko obdelano domeno Fc, ki je pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA in deluje na ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1). **Terapevtske indikacije:** Urotelijski karcinom (UC): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim UC, ki: so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v ≥ 5 %. Zgodnji stadij nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji in kemoterapiji na osnovi platine za odrasle bolnike z NDRP in velikim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na ≥ 50 % tumorskih celic (TC) in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Napredovali NDRP: Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP. Pri bolnikih z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano le, ko so izčrpana ustrezna tarčna zdravljenja. Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom indicirano kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki ni EGFR mutiran ali ALK pozitiven. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na ≥ 50 % TC ali ≥ 10 % imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NDRP, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravljenja. Drobnocelični rak pljuč (DRP): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim DRP. Trojno negativni rak dojk (TNRD): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, katerih tumorji izražajo PD-L1 v ≥ 1 % in predhodno še niso prejemali kemoterapije zaradi razsejane bolezni. Hepatocelularni karcinom (HCC): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejemali sistemskega zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Tecentriq morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. Bolniki, ki trenutno prejemajo intravensko obliko atezolizumaba, lahko preidejo na zdravilo Tecentriq v obliki raztopine za injiciranje. Odmerjanje: 840 mg in 1200 mg i.v.: priporočeni odmerek zdravila Tecentriq je 840 mg, danega intravensko na dva tedna, ali 1200 mg, danega intravensko na tri tedne, ali 1680 mg, danega intravensko na štiri tedne, kot je navedeno v celotnem Povzetku glavnih značilnosti zdravila Tecentriq. 1875 mg s.c.: priporočeni odmerek je 1875 mg, dan na tri tedne, kot je navedeno v celotnem Povzetku glavnih značilnosti zdravila Tecentriq. Kadar zdravilo Tecentriq dajete v kombinaciji, glejte tudi celotne informacije za predpisovanje zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji. *Prilagoditev odmerka med zdravljenjem:* odmerkov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati. *Zapoznitev odmerka ali prenehanje uporabe* glede na neželeni učinek je opisano v SmPC. Način uporabe: Pomembno je preveriti nalepke zdravila in se tako prepričati, da bo bolnik dobil pravo obliko zdravila (intravensko ali subkutano), kot je predpisano. 840 in 1200 mg i.v.: intravenska oblika zdravila Tecentriq ni namenjena za subkutano uporabo in se jo sme injicirati le intravensko. Infuzij se ne sme dajati kot hiter intravenski odmerek ali bolus. Začetni odmerek zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah. 1875 mg s.c.: zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje ni namenjeno za intravensko uporabo in se ga sme injicirati le subkutano (v približno 7 minutah v stegno). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem z atezolizumabom, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Opazili so imunsko pogojene neželene učinke, ki vplivajo na več kot en organski sistem. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti kortikosteroide. Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni. Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da imajo bolniki z obstoječo avtoimunsko boleznijo po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povečano tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke, razen imunsko pogojenega pnevmonitisa. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa. Vrednosti AST, ALT in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa in endokrinopatij, meningitisa ali encefalitisa. V primeru meningitisa ali encefalitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti ne glede na njuno stopnjo. Pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, so opažali miastenijski sindrom/miastenijo gravis ali Guillain-Barréjev sindrom, ki je lahko življenje ogrožujoč, in parezo obraza. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov motorične in senzorične nevropatije. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov, ki kažejo na mielitis. V primeru miastenijskega sindroma/miastenije gravis ali Guillain-Barréjevega sindroma je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno prekiniti ne glede na njihovo stopnjo. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na akutni pankreatitis. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miokarditis. Imunsko pogojeni nefritis: Bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miozitis. Z infundiranjem povezane reakcije: pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja/injiciranja zmanjšati ali zdravljenje/injiciranje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Bolniki, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, lahko še naprej prejemajo atezolizumab pod natančnim nadzorom; v poštev pride premedikacija z antipiretikom in antihistaminikom. Pri bolnikih, ki so prejemali atezolizumab, so poročali o imunsko pogojenih hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN). Bolnike je treba spremljati glede sumov na hude kožne neželene učinke in izključiti druge vzroke. V primeru suma na hude kožne neželene učinke je treba bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Uporabo atezolizumaba je treba odložiti pri bolnikih s sumom na SJS ali TEN. Pri potrjenem SJS ali TEN je treba trajno prenehati z uporabo atezolizumaba. Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali perikardialne motnje, vključno s perikarditisom, perikardialnim izlivom in tamponado srca. Pri sumu na perikarditis 1. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Pri sumu na perikardialne motnje ≥ 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti, uvesti takojšnje zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Ko je postavljena diagnoza perikardialne motnje, je treba v primeru perikardialnih motenj ≥ 2. stopnje zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Pri bolnikih, ki so prejemali atezolizumab, so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi, vključno s smrtnimi primeri. Pri sumu na HLH je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Kartica za bolnika: Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Neželeni učinki:** *Informacije o varnosti atezolizumaba v monoterapiji:* najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili utrujenost, zmanjšan apetit, izpuščaj, navzea, kašelj, diareja, zvišana telesna temperatura, dispneja, artralgija, srbenje, astenija, bolečina v hrbtu, bruhanje, okužba sečil in glavobol. *Varnost atezolizumaba v kombinaciji z drugimi učinkovinami:* najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) so bili anemija, nevtropenija, navzea, utrujenost, alopecija, izpuščaj, diareja, trombocitopenija, zaprtost, zmanjšan apetit in periferna nevropatija. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija: 4.0/24**

Roche

Samo za strokovno javnost.
DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, Ljubljana.

M-SI-00001267(v1.0) | Datum priprave informacije: september 2024.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 25 indikacij rakavih obolenj[1]

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila! • Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10, ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1. Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojk ali trojno negativnim rakom dojk v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka maternične vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitev zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 5183 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejemali pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (52 %), navzea (52 %), utrujenost (35 %), diareja (33 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje apetita (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (27 %) in nevtropenija (25 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom maternicnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba 75 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, in pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg aksitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim rakom, ki so prejemali 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starimi < 65 let, predvsem za resne neželene učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3. stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V. , Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.

MSD

Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50
Vse pravice pridržane. Pripravljeno v Sloveniji, 09/2024; SI-KEY-00679

Samo za strokovno javnost.

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

RET = prerazporejen med transfekcijo (rearranged during transfection); NDRP = nedrobnocelični rak pljuč (non-small cell lung cancer)

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. **IME ZDRAVILA** Retsevmo 40 mg/80 mg trde kapsule **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** Ena trda kapsula vsebuje 40 mg/80 mg selperkatiniba. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Retsevmo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih z: - napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), pozitivnim na fuzijo RET, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem RET, - napredovalimi solidnimi tumorji, pozitivnimi na fuzijo RET, kadar možnosti zdravljenja, ki niso usmerjene na RET, zagotavljajo le omejeno klinično korist ali so bile izčrpane. Zdravilo Retsevmo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let in več, z napredovalim rakom ščitnice, pozitivnim na fuzijo RET, ki so neodzivni na radioaktivni jod (kadar je radioaktivni jod primeren); napredovalim medularnim rakom ščitnice (MTC-Medullary Thyroid Cancer) z mutacijo RET. **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Retsevmo morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Retsevmo je treba z validiranim testom potrditi prisotnost mutacije gena RET (pri MTC) ali fuzije gena RET (pri vseh drugih vrstah tumorjev). Priporočeni odmerek zdravila Retsevmo na podlagi telesne mase je: - manj kot 50 kg: 120 mg dvakrat na dan. - 50 kg ali več: 160 mg dvakrat na dan. Če bolnik bruha ali izpusti odmerek, mu je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Zdravljenje se mora nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Obstoječi odmerek selperkatiniba je treba zmanjšati za 50 %, če ga dajemo skupaj z močnim zaviralcem CYP3A. Ob prekinitvi zdravljenja z zaviralcem CYP3A je treba odmerek selperkatiniba povečati (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca) na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca.Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerka.Pri starejših, bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno. Podatkov pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali pri bolnikih na dializi ni. Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter je pomembno skrbno spremljanje. Zdravila Retsevmo se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let. Način uporabe Zdravilo Retsevmo je namenjeno za peroralno uporabo. Kapsule je treba pogoltniti cele (bolniki kapsule pred zaužitjem ne smejo odpirati, drobiti ali žvečiti) in se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Bolniki naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Če se zdravilo Retsevmo jemlje sočasno z zaviralcem protonske črpalke, ga je treba zaužiti z obrokom. Zdravilo Retsevmo je treba vzeti dve uri pred zaužitjem antagonistov histaminskih receptorjev H2 ali 10 ur po tem. **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Korist selperkatiniba so dokazali v preskušanjih z eno skupino, ki so vključevala razmeroma majhen vzorec bolnikov s tumorji s fuzijami gena RET. Zato se sme selperkatinib uporabljati samo, če ni drugih možnosti zdravljenja z dokazano klinično koristjo ali kadar so bile te možnosti zdravljenja že izčrpane (tj. ni zadovoljivih možnosti zdravljenja). Pri bolnikih, zdravljenih s selperkatinibom, so poročali o hudih, življenje ogrožajočih ali smrtnih primerih IPB/pnevmonitisa. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na IPB/pnevmonitis. Pri bolnikih, ki so prejemali selperkatinib, so poročali o zvišanju vrednosti alanin aminotransferaze ALT ≥ 3. stopnje in zvišanju vrednosti AST ≥ 3. stopnje. Vrednosti ALT in AST je treba spremljati pred začetkom zdravljenja s selperkatinibom, prve tri mesece vsaka dva tedna, enkrat mesečno naslednje tri mesece zdravljenja in nato tako, kot je klinično indicirano. Glede na zvišanje vrednosti ALT ali ALT bo morda potrebna prilagoditev odmerka selperkatiniba. Pri bolnikih, ki so prejemali selperkatinib, so poročali o hipertenziji. Pred začetkom zdravljenja s selperkatinibom je treba uravnati bolnikov krvni tlak ter ga spremljati med zdravljenjem s selperkatinibom in po potrebi zdraviti s standardnim antihipertenzivnim zdravljenjem. Glede na zvišanje krvnega tlaka bo morda potrebna prilagoditev odmerka selperkatiniba. Zdravljenje s selperkatinibom je treba trajno prekiniti, če medicinsko pomembne hipertenzije z antihipertenzivnim zdravljenjem ni mogoče obvladati. Pri bolnikih, ki so prejemali selperkatinib, so poročali o podaljšanju intervala Q-T. Pri bolnikih s stanji, kot je prirojeni sindrom dolgega intervala Q-T ali pridobljeni sindrom dolgega intervala Q-T, ali drugimi kliničnimi stanji, ki povečajo nagnjenost k aritmijam, je treba selperkatinib uporabljati previdno. Pred začetkom zdravljenja s selperkatinibom morajo imeti bolniki interval Q-TcF ≤ 470 ms in vrednosti elektrolitov v serumu v normalnem razponu. Elektrokardiograme in vrednosti elektrolitov v serumu je treba spremljati pri vseh bolnikih po enem tednu zdravljenja s selperkatinibom, vsaj enkrat mesečno prvih šest mesecev, nato pa tako, kot je klinično indicirano, s prilagajanjem pogostnosti glede na dejavnike tveganja, vključno z drisko, bruhanjem in/ali navzeo. Pred uvedbo zdravljenja s selperkatinibom in med zdravljenjem je treba korigirati hipokaliemijo, hipomagneziemijo in hipokalciemijo. Pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval Q-T, pogosteje spremljajte interval Q-T z EKG. Morda bo potrebna prekinitev odmerjanja ali prilagoditev odmerka selperkatiniba. Pri bolnikih, ki so prejemali selperkatinib, so poročali o hipertiroidizmu. Pri vseh bolnikih so ob izhodišču priporočljive laboratorijske meritve delovanja žleze ščitnice. Vse bolnike je treba med zdravljenjem s selperkatinibom skrbno spremljati glede znakov in simptomov disfunkcije žleze ščitnice. Delovanje žleze ščitnice je treba preverjati redno ves čas zdravljenja s selperkatinibom. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost selperkatiniba. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selperkatiniba uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko metodo. Moški s partnericami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku selperkatiniba uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Na podlagi nekliničnih ugotovitev o varnosti je plodnost pri moških in ženskah zaradi zdravljenja z zdravilom Retsevmo lahko ogrožena. Moški in ženske naj se pred zdravljenjem posvetujejo o ohranitvi plodnosti. Pri bolnikih, ki so prejemali selperkatinib, so poročali o preobčutljivosti, pri čemer so večino dogodkov opazili pri bolnikih z NSCLC, predhodno zdravljenimi z imunoterapijo z zaviralci PD-1/PD-L1. Znaki in simptomi preobčutljivosti so vključevali povišano telesno temperaturo, izpuščaj in artralgije ali mialgije s sočasnim zmanjšanjem števila trombocitov ali zvišanjem vrednosti aminotransferaz. Ob pojavu preobčutljivosti prekinite zdravljenje s selperkatinibom in začnite zdravljenje s steroidi. Glede na stopnjo preobčutljivostnih reakcij bo morda potrebna prilagoditev odmerka selperkatiniba. Zdravljenje s steroidi je treba nadaljevati, dokler bolnik ne doseže ciljnega odmerka, nato pa je treba odmerek steroidov postopoma zmanjševati. Ob ponovljeni preobčutljivosti trajno prekinite zdravljenje s selperkatinibom. Pri bolnikih, ki so prejemali selperkatinib, so poročali o hudih, tudi smrtnih hemoragičnih dogodkih. Pri bolnikih s hudo ali z življenje ogrožajočo hemoragijo trajno prekinite zdravljenje s selperkatinibom. Pri bolnikih, zdravljenih s selperkatinibom, so opazili primere sjndroma tumorske lize (TLS – *Tumour Lysis Syndrome*). Dejavniki tveganja za TLS vključujejo veliko tumorsko breme, obstoječo kronično ledvično insuficienco, oligurijo, dehidracijo, hipotenzijo in kisel urin. Te bolnike je treba skrbno spremljati in jih zdraviti, kot je klinično indicirano, ter razmisliti o ustrezni profilaksi, vključno s hidracijo. Pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let), ki so prejemali selperkatinib, so poročali o epifiziolizi glave stegnenice. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Selperkatinib se presnavlja preko CYP3A4. Zato lahko zdravila, ki lahko vplivajo na aktivnost encima CYP3A4, spremenijo farmakokinetiko selperkatiniba. Sočasna uporaba enkratnega 160 mg odmerka selperkatiniba in itrakonazola, močnega zaviralca CYP3A, je povečala C_{max} selperkatiniba za 30 %, AUC pa za 130 %, v primerjavi s selperkatinibom, danim samostojno. Sočasna uporaba rifampicina, močnega induktorja CYP3A4, je povzročila zmanjšanje AUC selperkatiniba za približno 87 % in C_{max} za približno 70 % v primerjavi z uporabo samega selperkatiniba. Selperkatinib je povečal C_{max} oz. AUC repaglinida (substrata CYP2C8) za približno 91 % oziroma 188 %. Zato se je treba sočasni uporabi občutljivih substratov CYP2C8 (npr. amodiakina, cerivastatina, enzalutamida, paklitaksela, repaglinida, torasemida, sorafeniba, rosiglitazona, buprenorfina, seleksipaga, dasabuvirja in montelukasta) izogibati. Selperkatinib je povečal C_{max} in AUC midazolama (substrata CYP3A4) za približno 39 % oziroma 54 %. Zato se je treba sočasni uporabi občutljivih substratov CYP3A4 (npr. alfentanila, avanafila, buspirona, konivaptana, darifenacina, darunavirja, ebastina, lomitapida, lovastatina, midazolama, naloksegola, nizoldipina, sakvinavirja, simvastatina, tipranavirja, triazolama, vardenafila) izogibati. Topnost selperkatiniba je odvisna od pH, pri čemer je topnost pri višjem pH manjša. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki selperkatiniba ob sočasni uporabi večkratnih dnevnih odmerkov ranitidina (antagonista histaminskih receptorjev H_2), danega dve uri po odmerku selperkatiniba, niso opazili. Ob sočasni uporabi večkratnih dnevnih odmerkov omeprazola (zaviralca protonske črpalke) sta se AUC_{0-INF} in C_{max} selperkatiniba zmanjšali, kadar so selperkatinib dali na tešče. Ob sočasni uporabi večkratnih dnevnih odmerkov omeprazola se AUC_{0-INF} in C_{max} selperkatiniba nista pomembno spremenili, kadar so zdravilo Retsevmo dali s hrano. Selperkatinib zavira prenašalca v ledvicah, beljakovino za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1 – *Multidrug and Toxin Extrusion protein 1*). *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja selperkatiniba in klinično pomembnih substratov prenašalca MATE1, kot je kreatinin. Selperkatinib je *in vitro* zaviralec P-gp in BCRP. *In vivo* je selperkatinib povečal C_{max} in AUC dabigatrana, substrata P-gp, za 43 % oziroma 38 %. Zato je ob jemanju občutljivega substrata P-gp (npr. feksofenadina, dabigatraneteksilata, kolhicina, saksagliptina) in zlasti tistih z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksina) potrebna previdnost. Selperkatinib lahko zavira dejodinazo D2, s čimer zmanjša pretvorbo levotiroksina (T4) v trijodtironin (T3). Bolniki se zato lahko nezadostno odzovejo na nadomestno zdravljenje z levotiroksinom, zato bo morda potrebno dodajanje liotironina **Neželeni učinki** *Zelo pogosti:* okužbe sečil, pljučnica, hipotiroidizem, zmanjšanje apetita, glavobol, omotica, podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu, krvavitev, hipertenzija, bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje, stomatitis, zaprtje, suha usta, izpuščaj, pireksija, utrujenost, edem, zvišanje vrednosti ALT, znižanje vrednosti kalcija, zvišanje vrednosti AST, zmanjšanje števila limfocitov, znižanje vrednosti albumina, zmanjšano število belih krvnih celic, znižanje vrednosti magnezija, zvišanje vrednosti kreatinina, znižanje vrednosti natrija, zmanjšano število trombocitov, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, znižanje vrednosti hemoglobina, zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, zmanjšano število nevtrofilcev, znižanje vrednosti kalija *Pogosti:* preobčutljivost, intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis, hilotoraks, hilozni ascites, epifizioliza glave stegnenice **Rok uporabnosti** 2 leti **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. **Datum pridobitve DzP:** 11. februar 2021 **Datum zadnje revizije besedila:** 11.7.2024 Samo za strokovno javnost. **Režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila Retsevmo je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Retsevmo si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu

Referenci: 1. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383:813-824. **2.** Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in *RET*-altered thyroid cancers. *N Engl J Med.* 2020;383:825-835.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana,
telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-SE-SI-0074, 21.8.2024, Samo za strokovno javnost.

Retsevmo® ▼
selperkatinib

Zdravilo ANORO Ellipta 55/22 µg je indicirano za vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje za olajšanje simptomov pri odraslih bolnikih s KOPB.[1]

+Priporočeni odmerek je en vdih enkrat dnevno. Bolniki naj vdihnejo z enim dolgim, enakomernim in globokim vdihom.[1]
++Pomembno večje povečanje od izhodišča do 24. tedna v najmanjšem FEV_1 v prim. s placebom in vsako od monoterapij.[1]
+++Izraženo kot dostavljeni odmerek.[1]

Okrajšave: FEV_1, forsirani ekspiracijski volumen v 1. sek.; KOPB, kronična obstruktivna pljučna bolezen; LABA, dolgodelujoči agonist receptorjev beta2; LAMA, dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev.

1. ANORO Ellipta 55/22 µg. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, datum rev. 11/2023.

Te informacije o zdravilu na recept so namenjene izključno strokovni javnosti. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Berlin Chemie/A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. ne priporoča uporabe tega zdravila drugače kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Datum priprave informacije januar 2024.

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

Anoro Ellipta 55 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni

Sestava: Ena inhalacija zagotavlja oddani odmerek (odmerek, ki pride iz ustnika inhalatorja) 65 mikrogramov umeklidinijevega bromida, kar ustreza 55 mikrogramom umeklidinija, in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata). To ustreza odmerjenemu odmerku 74,2 mikrogramov umeklidinijevega bromida, kar ustreza 62,5 mikrogramom umeklidinija in 25 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata). En oddani odmerek vsebuje približno 24 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Anoro Ellipta je indicirano za vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje za olajšanje simptomov pri odraslih bolnikih s KOPB. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni in največji odmerek je enkrat na dan. Zdravilo Anoro Ellipta je treba uporabljati vsak dan ob istem času, za ohranjanje bronhodilatacije. Če je bolnik pozabil vzeti odmerek, mora naslednji odmerek inhalirati naslednji dan ob običajnem času. *Starejši:* Pri bolnikih, starih 65 let ali več, odmerka ni treba prilagajati. *Bolniki z okvaro ledvic:* Odmerka ni potrebno prilagajati. *Bolniki z okvaro jeter:* Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo Anoro Ellipta ni raziskano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato ga je pri takšnih bolnikih treba uporabljati previdno. *Pediatrična populacija:* Ni primerno za uporabo pri otrocih in mladostnikih za indikacijo KOPB. Samo za inhalacijsko uporabo. **Bolnike je treba poučiti o tem, kako pravilno vzamejo zdravilo. Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** To zdravilo se ne sme uporabljati pri bolnikih z astmo, ker v tej populaciji bolnikov ni raziskan. Uporaba kombinacije umeklidinij/vilanterol lahko povzroči paradoksni bronhospazem, ki je lahko smrtno nevaren. Če se pojavi paradoksni bronhospazem, je treba uporabo zdravila nemudoma prekiniti in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno. Kombinacija umeklidinij/vilanterol ni indicirana za zdravljenje akutnih epizod bronhospazma. Povečevanje uporabe kratkodelujočih bronhodilatatorjev za olajšanje simptomov kaže na slabšanje urejenosti bolezni. Če se stanje KOPB med zdravljenjem s kombinacijo umeklidinij/vilanterol poslabša, je treba znova oceniti tako bolnika kot shemo zdravljenja KOPB. Po uporabi antagonistov muskarinskih receptorjev in simpatikomimetikov, vključno s kombinacijo umeklidinij/vilanterol, se lahko pojavijo učinki na srce in ožilje, npr. motnje srčnega ritma, kakršni sta atrijska fibrilacija in tahikardija. Kombinacijo umeklidinij/vilanterol pri bolnikih s hudo kardiovaskularno boleznijo uporabljati previdno. Zaradi antimuskarinskega delovanja je treba kombinacijo umeklidinij/vilanterol pri bolnikih z retenco urina ali glavkomom z ozkim zakotjem uporabljati previdno. Agonisti adrenergičnih receptorjev $beta_2$ lahko nekaterim bolnikom povzročijo precejšnjo hipokaliemijo, ki lahko izzove neželene kardiovaskularne učinke. Znižanje kalija v serumu je po navadi prehodno in ne zahteva dodajanja.V kliničnih študijah kombinacije umeklidinij/vilanterol v priporočenih terapevtskih odmerkih niso opazili klinično pomembnih učinkov hipokaliemije. Previdnost je potrebna, če je kombinacija umeklidinij/vilanterol uporabljena z drugimi zdravili, ki tudi lahko povzročijo hipokaliemijo. Agonisti adrenergičnih receptorjev $beta_2$ lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo prehodno hiperglikemijo. Po uvedbi zdravljenja s kombinacijo umeklidinij/vilanterol je treba sladkornim bolnikom natančneje kontrolirati glukozo v plazmi. Kombinacijo umeklidinij/vilanterol je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami ali tirotoksikozo ter pri bolnikih, ki so neobičajno odzivni na agoniste adrenergičnih receptorjev $beta_2$. To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Klinično pomembne interakcije, ki jih posreduje umeklidinij/vilanterol v kliničnih odmerkih, se štejejo za malo verjetne zaradi nizkih koncentracij v plazmi, doseženih po inhalacijskem odmerjanju. Sočasni uporabi z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (tako neselektivnih kot selektivnih) se je treba izogibati, razen če obstajajo nujni razlogi za njihovo uporabo. Vilanterol je substrat citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, klaritromicina, itrakonazola, ritonavirja, telitromicina) lahko zavre presnovo vilanterola in poveča sistemsko izpostavljenost temu zdravilu. Umeklidinij je substrat citokroma P450 2D6 (CYP2D6). Glede na velikost teh sprememb ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj, če je kombinacija umeklidinij/vilanterol uporabljena sočasno z zaviralci CYP2D6 ali pri bolnikih z genetskim pomanjkanjem CYP2D6. Umeklidinij in vilanterol sta substrata P-glikoproteinskega transporterja (P-gp). Glede na velikost teh sprememb ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj zdravil, če je kombinacija umeklidinij/vilanterol uporabljena sočasno z zaviralci P-gp. Sočasne uporabe kombinacije umeklidinij/vilanterol in drugih dolgodelujočih muskarinskih antagonistov, dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev $beta_2$ ali zdravil, ki vsebujejo katero od teh učinkovin, niso preučevali in zato te uporabe ne priporočajo. Sočasno hipokaliemično zdravljenje z metilksantinskimi derivati, steroidi ali diuretiki, ki ne ohranjajo kalija, lahko stopnjuje možni hipokaliemični učinek agonistov adrenergičnih receptorjev $beta_2$, zato je pri uporabi potrebna previdnost. **Nosečnost:** Kombinacijo umeklidinij /vilanterol se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod. **Dojenje:** Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja s kombinacijo umeklidinij/vilanterol, upoštevajoč koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. **Plodnost:** Študije na živalih ne kažejo, da bi umeklidinij ali vilanterol vplivala na plodnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Kombinacija umeklidinij/vilanterol nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Pogosti: okužba sečil, sinuzitis, nazofaringitis, vnetje žrela, okužba zgornjih dihal, glavobol, kašelj, orofaringealne bolečine, zaprtost, suha usta. Občasni: preobčutljivostne reakcije, atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, idioventrikularni ritem, tahikardija, supraventrikularne sistole, palpitacije, disfonija, tremor, disgevzija, mišični krči. Ostali neželeni učinki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Vrsta in vsebina ovojnine:** Škatla, ki vsebuje 1 inhalator s 30 odmerki. Uporabite v 6 tednih od odprtja vrečke. **Imetnik dovoljenja za promet:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, Irska **Način in režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Datum zadnje revizije besedila:** 11/2023

Dodatne informacije so na voljo pri:
BERLIN-CHEMIE / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2160, faks 01 300 2169; e-mail: slovenia@berlin-chemie.com

GSK Zdravilo ANORO Ellipta je bilo razvito v sodelovanju z INNOVIVA. © 2024 skupina družb GSK ali njihovi jemalci licenc. GSK zaščitene znamke so last ali licenca skupine družb GSK.

Zdravilo **LIBTAYO** je kot samostojno zdravljenje **(monoterapija)** indicirano **za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer)**, katerih tumorji izražajo PD-L1 (v ≥ 50 % tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z:

- **lokalno napredovalim NSCLC**, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali
- **metastatskim NSCLC**.*[1]

Zdravilo **LIBTAYO** je v **kombinaciji** s kemoterapijo na osnovi platine indicirano **za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z NSCLC**, katerih tumorji izražajo PD-L1 (v ≥ 1 % tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z:

- **lokalno napredovalim NSCLC**, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali
- **metastatskim NSCLC**.*[1]

*Za popoln seznam indikacij zdravila Libtayo glejte skrajšani SmPC ali SmPC.

LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

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

Kakovostna in količinska sestava: En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba. Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml.
Terapevtske indikacije: Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov: (1) z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCKK ali lnPCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje; (2) z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (lnBCK ali mBCK), pri katerih je bolezen napredovala kljub uporabi zaviralca signalne poti Hedgehog (HHI) ali ga ne prenašajo; (3) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), za prvo linijo zdravljenja, katerih tumorji izražajo PD-L1 (v ≥ 50 % tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC; (4) s ponovljenim ali metastatskim rakom materničnega vratu in napredovanjem bolezni med kemoterapijo na osnovi platine ali po njej. Zdravilo LIBTAYO je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z NSCLC, katerih tumorji izražajo PD-L1 (v ≥ 1 % tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z (i) lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali (ii) metastatskim NSCLC. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka. Bolnike z NSCLC je treba oceniti glede zdravljenja na podlagi validiranega testa izražanja PD-L1 v tumorju. Odmerjanje: Priporočeni odmerek cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30-minutni intravenski infuziji. Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. *Prilagoditve odmerka:* Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitev odmerka ali prenehanje uporabe. Priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov in podrobne smernice za obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov so opisane v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. *Opozorilna kartica za bolnika:* Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo LIBTAYO, morajo dobro poznati izobraževalna gradiva in morajo bolnike seznaniti z opozorilno kartico za bolnika ter jim pojasniti, kaj naj storijo, če se jim pojavi kateri od simptomov kakšnega imunsko pogojenega neželenega učinka ali z infundiranjem povezanih reakcij. Zdravnik bo vsakemu bolniku izročil opozorilno kartico za bolnika. *Posebne populacije: Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. *Starejše osebe:* Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Izpostavljenost cemiplimabu je v vseh starostnih skupinah podobna. *Okvara ledvic:* Bolnikom z okvaro ledvic odmerka zdravila LIBTAYO ni treba prilagoditi. *Okvara jeter:* Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo LIBTAYO ni raziskano. Način uporabe: Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v obliki 30 minutne intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilen, nepirogen filter, ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov). Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Med uporabo cemiplimaba so opažali hude imunsko pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom, ki lahko prizadenejo kateri koli organski sistem. Za obvladanje imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba prilagoditi odmerek cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortikosteroide. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba bolnike oceniti, da bi potrdili imunsko pogojeni neželen učinek in izključili druge možne vzroke, vključno z okužbo. Odvisno od resnosti neželenega učinka je treba uporabo cemiplimaba začasno prekiniti ali za stalno prenehati. **Za podrobne opise imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte navedeno poglavje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.** Z infundiranjem povezane reakcije: Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij in jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi. Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije: Bolniki z aktivnimi okužbami, imunsko oslabeli bolniki, bolniki z avtoimunskimi boleznimi v anamnezi, bolniki s statusom zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ali bolniki z intersticijsko pljučno boleznijo v anamnezi niso bili vključeni. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** S cemiplimabom niso izvedli farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati – razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno) – ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost cemiplimaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s cemiplimabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi: Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Nosečnost: Podatkov o uporabi cemiplimaba pri nosečnicah ni. Cemiplimab je IgG4 in obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod. Cemiplimaba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če klinična korist odtehta možno tveganje Dojenje: Ni znano, ali se cemiplimab izloča v materino mleko. Znano je, da se protitelesa (tudi IgG4) pri človeku izločajo v materino mleko; tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Če se ženska odloči za zdravljenje s cemiplimabom, ji je treba svetovati, da med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojiti. Plodnost: Kliničnih podatkov o možnih učinkih cemiplimaba na plodnost ni. **Neželeni učinki:** *Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v monoterapiji:* Zelo pogosti (≥1/10): okužba zgornjih dihal, anemija, zmanjšan apetit, kašelj, navzea, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, izpuščaj, srbenje, mišično-skeletna bolečina, utrujenost. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): okužba sečil, z infundiranjem povezana reakcija, hipotiroidizem, hipertiroidizem, glavobol, periferna nevropatija, hipertenzija, dispneja, pnevmonitis, bruhanje, kolitis, stomatitis, hepatitis, aktinična keratoza, nefritis, pireksija, edem, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi. Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100): trombocitopenija, sjögrenov sindrom, tiroiditis, hipofizitis, nadledvična insuficienca, miokarditis, perikarditis, gastritis, artritis, miozitis, šibkost mišic, revmatična polimialgija, zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi, zvišane transaminaze, zvišan bilirubin v krvi. Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000): sladkorna bolezen tipa 1, meningitis, encefalitis, miastenija gravis, paraneoplastični encefalomielitis, kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija, keratitis, uveitis, znižan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi. Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hemofagocitna limfohistiocitoza, zavrnitev presajenega parenhimskega organa, neinfekcijski cistitis. *Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo:* Zelo pogosti (≥ 1/10): anemija, nevtropenija, trombocitopenija, periferna nevropatija, zmanjšan apetit, hiperglikemija, hipoalbuminemija, dispneja, navzea, driska, zaprtje, bruhanje, nespečnost, izpuščaj, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, zmanjšanje telesne mase. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): hipotiroidizem, hipertiroidizem, pnevmonitis, kolitis, srbenje, artritis, nefritis, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi, zvišan bilirubin v krvi, znižan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi. Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100): z infundiranjem povezana reakcija, tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1, zvišana gamaglutamiltransferaza. **H** - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irska. **Številka(-e) dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/19/1376 **Datum zadnje revizije besedila:** Junij 2024 Za dodatne informacije o zdravilu, se lahko obrnete na Medison Pharma d.o.o., Trg republike 3, Ljubljana.

Poročanje o neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila.
Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje.

Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Libtayo, datum zadnje revizije besedila, junij 2024.

MEDISON | REGENERON®

Samo za strokovno javnost.
SI-CEM-2024-079 I Datum priprave: september 2024